

Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации  
(Сеченовский Университет)

*На правах рукописи*

**ЧУЧУЕВА НАТАЛИЯ ДМИТРИЕВНА**

**ОЦЕНКА МЕТОДОВ КОНТАКТНОЙ И УЗКОСПЕКТРАЛЬНОЙ  
ЭНДОСКОПИИ В ДИАГНОСТИКЕ НОВООБРАЗОВАНИЙ ГОРТАНИ**

14.01.03. – болезни уха, горла и носа

Диссертация на соискание ученой степени

кандидата медицинских наук

Научный руководитель:

доктор медицинских наук,  
профессор В.М. Свистушкин

Научный консультант:

академик РАН,  
доктор медицинских наук,  
профессор И.В. Решетов

МОСКВА 2018

## ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ.....	4
ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ .....	11
1.1. Социальная значимость рака гортани .....	11
1.2. Развитие методов исследования гортани: от непрямой ларингоскопии до «биологической» эндоскопии .....	12
1.2.1 Традиционные методы обследования .....	12
1.2.2 Методы «биологической» эндоскопии .....	14
1.3. Применение методов узкоспектральной и контактной эндоскопии в оториноларингологии .....	18
1.3.1 Узкоспектральная эндоскопия в диагностике заболеваний гортани ....	20
1.3.2 Контактная эндоскопия в диагностике заболеваний гортани .....	27
ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ .....	33
2.1 Критерии включения и исключения, терминология .....	37
2.2 Распределение пациентов и характеристика групп больных .....	38
2.3 Методы обследования больных.....	41
2.4 Нормальное строение слизистой оболочки различных отделов гортани по данным узкоспектральной и контактной эндоскопии.....	50
ГЛАВА 3. ДИАГНОСТИЧЕСКИЕ ХАРАКТЕРИСТИКИ КОНТАКТНОЙ ЭНДСКОПИИ С ОКРАШИВАНИЕМ .....	53
ГЛАВА 4. РЕЗУЛЬТАТЫ ОБСЛЕДОВАНИЯ ПАЦИЕНТОВ.....	63
4.1 Анализ количества образований.....	63
4.2 Оценка диагностических характеристик узкоспектральной эндоскопии у больных первой группы .....	64
4.3 Оценка диагностических характеристик контактной эндоскопии у больных второй группы .....	71
4.4 Оценка диагностических характеристик узкоспектральной и контактной эндоскопии у больных третьей группы .....	77
ГЛАВА 5. ОБСУЖДЕНИЕ ПОЛУЧЕННЫХ РЕЗУЛЬТАТОВ. ОЦЕНКА ВКЛАДА В СОВРЕМЕННОЕ СОСТОЯНИЕ ПРОБЛЕМЫ .....	82
5.1 Диагностическая эффективность исследуемых методов биологической эндоскопии.....	82
5.2 Диагностическая эффективность метода узкоспектральной эндоскопии .....	83
5.3 Диагностическая эффективность метода контактной эндоскопии.....	89

5.4 Сравнение методов контактной и узкоспектральной эндоскопии. ....	92
5.5 Диагностическая эффективность методов узкоспектральной и контактной эндоскопии, примененных вместе.....	94
5.6 Алгоритм обследования пациента с использованием узкоспектральной фиброскопии и контактной эндоскопии .....	95
ЗАКЛЮЧЕНИЕ .....	97
ВЫВОДЫ .....	99
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ.....	100
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ.....	101
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ.....	102

## ВВЕДЕНИЕ

### Актуальность проблемы

Ежегодно в мире регистрируется 12,7 млн. больных злокачественными новообразованиями различных локализаций и 7,6 млн. умерших от этого заболевания [122]. Онкологические заболевания органов головы и шеи не занимают лидирующие позиции в общей структуре заболеваемости, однако от этого не теряют своей значимости. В соответствии с GLOBOCAN 2012 ежегодно регистрируется 600,000 вновь выявленных случаев и 300,000 смертей от злокачественных образований полости рта, гортаноглотки и гортани [43]. Центральная и восточная Европа, острова Меланезии и Южно-Центральная Азия являются странами с наиболее высоким уровнем заболеваемости раком полости рта, а в Юго-Восточной Азии рак полости рта занимает первое место среди причин смерти населения [67].

Плоскоклеточный рак является наиболее частым из злокачественных образований, выявляемых в области головы и шеи [20]. Для оториноларингологов особое значение представляет рак гортани, занимающий второе место по распространенности среди злокачественных образований органов верхнего отдела дыхательных путей (ВОДП) [122]. По данным РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН, опубликованным в 2011 году, распространенность рака гортани составляла в среднем 1,5%, а у мужчин достигала 2,9% [1]. В 2016 году заболеваемость раком гортани на 100 000 населения составила 4,87, прирост за 10-летний период 2% [2]. При этом стоит отметить неутешительный факт, рак гортани все еще диагностируется на поздних стадиях, несмотря на достаточно хорошую визуальную доступность. Так, по статистике, в России на I-II стадии рак гортани выявляется только в 38% случаев [2]. Примечательно, что пятилетняя выживаемость при раке, выявленном на ранних стадиях составляет 80-90%, тогда как при диагностике на более поздних стадиях выживаемость снижается вдвое [87]. Также, значительно ухудшается и качество жизни пациентов, лечение которых было начато на поздних стадиях [58]. Учитывая, что с точки зрения выживаемости,

на данный момент приоритетной тактикой лечения признано хирургическое удаление образований [92], выявление злокачественных новообразований гортани на ранних стадиях является обязательным для наиболее оптимального функционального результата [32]. К сожалению, общепринятые методы компьютерной и магнитно-резонансной томографии выявляют образования на более поздних стадиях [100].

Все это приводит к неугасающему интересу в отношении возможностей раннего выявления злокачественных образований органов ВОДП. В литературе описаны различные скрининговые методы диагностики, такие как опросник индивидуального риска [5], ультраструктурные исследования [68], исследование различных биомаркеров [12,72] и метаболитов [120]. Все эти методики помогают определить группу риска, но ни одна из них не является надежной и не дает понимание о локализации процесса. По этой причине в настоящее время в практике прочно укрепились методы эндоскопической диагностики. Однако многие начальные патологические изменения слизистой оболочки не визуализируются при стандартной эндоскопии в белом свете, что не позволяет клиницисту провести доскональный дифференциальный диагноз между доброкачественным и злокачественным образованием [85]. Поэтому стандартная эндоскопия стала прогрессивно совершенствоваться и дополняться современными технологиями, которые позволяют проводить более качественное обследование слизистых оболочек органов ВОДП. Все эти методы диагностики объединены под общим термином «биологическая эндоскопия» [108].

Ранними представителями «биологической эндоскопии» являются методы хромоэндоскопии: окрашивание толуидиновым синим (ТС) [123], раствором Люголя [90], метиленовым синим [8], кристаллическим фиолетовым [97], индигокармином [104] и конго красным [64]. Согласно данным литературы, при помощи хромоэндоскопии исследовалась патология полости рта и ротоглотки. Ее диагностическая эффективность в обследовании гортани так и не была четко показана вследствие технических сложностей. Позднее пришедший в практику метод хемилюминесценции не получил признание в диагностике заболеваний

органов ВОДП [73,105]. В свою очередь, аутофлюоресценция стала активно применяться в исследовании гортани [17, 142, 147], позволяя также проводить скрининг. Однако многие авторы отмечают наличие большого количества ложно-положительных [15,83] и ложно-отрицательных результатов [17].

Важным рубежом в диагностике заболеваний органов ВОДП была разработка метода узкоспектральной эндоскопии, обладающего рядом преимуществ по сравнению с ранее используемыми методиками. Для ее проведения не требуется нанесения на слизистую оболочку реагентов, вследствие этого затрачивается значительно меньше времени на исследование. В отличие от ранее упомянутых технологий, узкоспектральная эндоскопия позволяет определять очаги неоангиогенеза [112], образующиеся при злокачественных новообразованиях [69,118].

Одной из наиболее ранних и перспективных технологий, но так и не получивших до настоящего времени широкого практического распространения, является контактная эндоскопия [11]. В основе данной технологии лежит визуализация клеточной архитектоники поверхностных слоев слизистой оболочки путем окрашивания последней раствором метиленового синего.

В соответствии с данными литературы, узкоспектральная и контактная эндоскопия являются наиболее перспективными с точки зрения ранней диагностики злокачественных образований органов ВОДП [85]. Однако, их диагностическая эффективность и возможности наиболее рационального использования еще изучены не до конца. А также, до настоящего времени не разработан четкий алгоритм их применения. Таким образом, мы пришли к выводу о целесообразности изучения эффективности и возможностей узкоспектральной и контактной эндоскопии в диагностике патологии гортани, клинического обоснования применения каждого из этих методов, а также определения преимуществ при их совместном использовании.

## **Цель исследования**

Совершенствование ранней диагностики новообразований гортани путем изучения и оценки возможностей методов узкоспектральной и контактной эндоскопии.

## **Задачи исследования**

1. Оценить возможности современных эндоскопических методов исследования – контактной и узкоспектральной эндоскопии в диагностике различных новообразований гортани, включая раннее выявление предрака и рака гортани.

2. Провести клинико-диагностические параллели с использованием методов морфологического исследования, узкоспектральной и контактной эндоскопии, примененных по отдельности, в верификации предрака, рака и других хронических заболеваний гортани.

3. Провести клинико-диагностические параллели между методами морфологического исследования и комбинированного применения узкоспектральной и контактной эндоскопии в верификации предрака, рака и других хронических заболеваний гортани.

4. Изучить возможности метода контактной эндоскопии в ранней диагностике предрака, рака и других хронических заболеваний гортани.

5. Дать оценку преимущественных возможностей методов узкоспектральной и контактной эндоскопии в выявлении предрака, рака и других хронических заболеваний гортани.

## **Научная новизна работы**

1. Впервые проведено изучение возможностей контактной эндоскопии при опухолевых заболеваниях гортани, дано клиническое обоснование ее применения как метода скрининговой диагностики злокачественных образований, позволяющего с высокой вероятностью правильно предположить клинический диагноз, выявить признаки злокачественного процесса.

2. Впервые выполнено сравнение методов узкоспектральной и контактной эндоскопии путем определения их диагностических характеристик (чувствительность, специфичность, прогностическая значимость положительного и отрицательного результата) при злокачественных образованиях гортани.

3. Впервые оценены преимущества методов узкоспектральной и контактной эндоскопии при их совместном применении у больных с опухолевыми заболеваниями гортани.

4. На основе клинико-диагностических параллелей между методами биологической эндоскопии (УСЭ и КЭ) и морфологического исследования проведено изучение возможностей узкоспектральной и контактной эндоскопии с целью дифференциальной диагностики злокачественных новообразований гортани, включая выявление ранних стадий развития заболеваний.

### **Практическая ценность работы**

1. Описаны преимущества методов узкоспектральной и контактной эндоскопии в ранней диагностике новообразований гортани, а также ограничения в использовании этих методов исследования

2. Проведено клиническое обоснование применения узкоспектральной и контактной эндоскопии как методов скрининговой диагностики злокачественных образований гортани.

3. На основании результатов проведенного исследования и учитывая выявленные конкурентные преимущества данных методов разработан алгоритм эффективного применения новейших методов эндоскопической диагностики новообразований гортани, включая выявление злокачественных опухолей на ранних стадиях заболевания

### **Основные положения, выносимые на защиту**

1. Контактная эндоскопия позволяет с высокой долей вероятности определить наличие злокачественного процесса в гортани, в том числе на ранней стадии его развития.



2. Узкоспектральная и контактная эндоскопия сопоставимы по диагностической значимости в выявлении новообразований гортани. Каждый из методов имеет преимущества и ограничения в использовании.

3. Оптимальным является совместное применение обоих методов в скрининговой диагностике опухолевых заболеваний гортани, включая злокачественные образования, с проведением узкоспектральной эндоскопии на уровне амбулаторного звена, и последующим использованием контактной эндоскопии интраоперационно.

### **Апробация работы**

По теме диссертации опубликовано 5 печатных работ в журналах, рецензируемых ВАК и 2 публикации в других периодических изданиях по специальности, в том числе в иностранных журналах, принадлежащих к первому квартилю (European archives of oto-rhino-laryngology, Frontiers in Oncology). Также, результаты диссертационной работы опубликованы в материалах научных конференций в виде 9 тезисов.

Материалы диссертации доложены и обсуждены на XXVII Congress of the Union of the European Phoniaticians (2014), на Петербургских форумах оториноларингологов России (2014 и 2017), на II конференции оториноларингологов и сурдологов ФМБА России с международным участием (2014), на междисциплинарных конгрессах по заболеваниям органов головы и шеи (2014 и 2017), на Всероссийской конференции с международным участием «Междисциплинарные вопросы пульмонологии, оториноларингологии, аллергологии» (2014), на научно-практической конференции кафедры оториноларингологии Центральной Государственной Медицинской Академии (2017).

Диссертация апробирована на совместном заседании кафедры болезней уха, горла и носа лечебного факультета и кафедры онкологии и реконструктивной хирургии лечебного факультета ФГАОУ ВО Первого Московского

Государственного медицинского университета им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет) **25.06.2018 (протокол №15).**

### **Внедрение в практику**

В клинике болезней уха, горла и носа ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет) успешно используются методы узкоспектральной и контактной эндоскопии на протяжении проведения работы, начиная с 2014 года.

Научно-практические положения диссертации используются в лекционном курсе, практических и семинарских занятиях со студентами и клиническими ординаторами на кафедре болезней уха, горла и носа ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет).

### **Личный вклад соискателя**

Все разделы исследования выполнены самостоятельно автором или при непосредственном участии, включая проведение общего осмотра пациентов, а также обследование методами узкоспектральной и контактной эндоскопии, ассистенция во время операций, ведение больных после операции.

### **Структура и объем работы**

Текст диссертации изложен на 120 страницах машинописного текста; состоит из введения, пяти глав, выводов, практических рекомендаций и библиографического списка, включающего 148 источников, в том числе 7 работ отечественных и 141 – зарубежных авторов. Диссертация иллюстрирована 64 рисунками и 29 таблицами.

## ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

### 1.1. Социальная значимость рака гортани

Злокачественные образования гортани имеют много морфологических разновидностей, однако основной среди них является плоскоклеточный рак [19,42]. Ежегодно в мире регистрируется до 160 000 вновь выявленных случаев заболевания раком гортани, что составляет 1,1% от всех злокачественных заболеваний [122]. Рак гортани в семь раз чаще встречается у мужчин, такое соотношение не свойственно ни одной другой локализации. В структуре заболеваемости мужского населения рак гортани является одним из 15 самых распространенных злокачественных заболеваний [43].

По последним официально опубликованным данным РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН в 2009 г. в России от разных причин умерли 2 010 543 человек, в 14,7% (293 602) случаев причиной смерти явились различные новообразования (от злокачественных образований гортани в 2009 году умерло 4622 человека, 3,3 на 100 000 населения). Среди всех злокачественных образований рак гортани не выходит на первые места по встречаемости, но по-прежнему является серьезным заболеванием, поражающим по последним данным 1,5% населения нашей страны (28,7 на 100 000 населения). У мужчин этот показатель достигает 2,9% [1]. При этом, в последнюю декаду был отмечен прирост заболеваемости на 18,2% у женщин [3]. Средний возраст больных, у которых выявляется рак гортани, составляет 62 года. В отношении рака гортани не отмечается роста индекса накопления контингентов (отношение числа больных, состоящих на учете на конец года, к числу вновь выявленных больных). С одной стороны, это может говорить о снижении заболеваемости, а с другой о снижении выявляемости. Летальность от рака гортани на первом году составляет 27,1%. Также, как и по данным мировой статистики, рак гортани входит в 15 самых распространенных злокачественных заболеваний у мужчин, занимая 12 место [1].

В то же время, по данным РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН, неутешительной остается статистика ранней выявляемости опухолей визуальной локализации, к которым относится гортань. Так, при профилактических осмотрах выявляется

только 5,3% больных раком гортани. В целом, на I-II стадиях диагностируется только 38% злокачественных новообразований гортани, на III стадии 40,6%, на IV стадии 19,4% [2].

Известно, что опухоли органов верхнего отдела дыхательных путей характеризуются быстрым ростом, удваивая свой объем меньше, чем за 90 дней [66]. В одном из исследований было наглядно показано, что задержка начала лечения значительно влияет на прогноз для пациентов с раком органов ВОДП. Так, если лечение было начато в первые 30 дней после диагностирования, 5-летняя выживаемость составляла 63%, а если период ожидания лечения увеличивался до 90 дней, уровень 5-летней выживаемости падал до 39%. При этом, для пациентов с раком гортани был важен каждый день отсрочки лечения [46,98]. О влиянии стадии выявления даже не приходится говорить, так как пятилетняя выживаемость при раке, выявленном на ранних стадиях составляет 80-90%, тогда как при диагностике на более поздних стадиях выживаемость снижается вдвое [87]. Значительно ухудшается прогноз и при локальном метастазировании [135]. А вероятность локального метастазирования увеличивается со стадией заболевания [144]. Также, с увеличением размера опухоли возрастает риск рецидивирования [79].

Логичным представляется вывод, что ранняя диагностика является первым и ключевым фактором для последующей точной установки стадии заболевания и своевременного начала наиболее подходящего лечения. Усилия ученых по всему миру сейчас направлены на поиск новых и усовершенствование уже существующих методов обследования пациентов.

## **1.2. Развитие методов исследования гортани: от непрямой ларингоскопии до «биологической» эндоскопии**

### **1.2.1 Традиционные методы обследования**

Общедоступным методом выявления заболеваний гортани является непрямая ларингоскопия. Однако при данном виде исследования не удастся достоверно оценить гортанные желудочки, переднюю комиссуру, основание надгортанника,

подскладковый отдел. Диагностические ошибки при данном виде исследования составляют 20,9% [21]. Отдавая должное изобретенному в 19 веке зеркалу Гарсиа, которое и по сей день успешно используется оториноларингологами, не стоит ограничиваться только данным методом осмотра гортани. В настоящее время в арсенале врача-оториноларинголога имеется большое количество новых оптических технологий. В исследовании гортани в амбулаторных условиях основное место занимают фиброэндоскопия и стробоскопия. На этапе интраоперационного обследования – жесткие эндоскопы с различным углом обзора.

Стробоскопия играет большую роль в диагностике заболеваний гортани. Она дает возможность определить наличие анатомических изменений в структуре гортани, отсутствие волны слизистой оболочки или ее асимметрию. Однако следует помнить, что не существует строгой корреляции между степенью нарушения вибраторной функции и определенным видом поражения гортани [85]. Интерпретация результатов исследования в основном носит описательный характер, который был предложен еще в 1993 году Hirano и Bless [55]. До сих пор в практике все еще не применяются количественные характеристики для описания вибраторной функции по данным стробоскопии. Считается, что только сопоставление картины фиброэндоскопического и стробоскопического исследования вместе дает в некоторой степени объективную картину структурных и морфологических особенностей образования [34]. В литературе отсутствуют данные о чувствительности, точности и специфичности метода в дифференциальной диагностике новообразований гортани.

Эндоскопическое исследование гортани сейчас является «золотым» стандартом обследования. Однако, вследствие не очень высокого качества изображения, не всегда удается получить исчерпывающую информацию [76]. Недостаточный опыт в совокупности с не самым высоким качеством получаемого изображения приводят к гиподиагностике предраковых и злокачественных изменений в гортани, так как на ранних стадиях они являются «малоконтрастными» по сравнению с окружающей слизистой оболочкой [50].

Более того, в соответствии с феноменом «поля канцеризации» [124], в дополнение к выявленному новообразованию могут присутствовать многочисленные, не связанные друг с другом предраковые изменения слизистой оболочки, которые также являются малоконтрастными и крайне сложными для выявления стандартными методами обследования гортани.

### 1.2.2 Методы «биологической» эндоскопии

Прогресс не стоит на месте и эндоскопические методы обследования совершенствуются новейшими технологиями. Некоторым из них более 40 лет, другие только недавно вышли на арену оториноларингологии. Все эти методы можно назвать «биологической эндоскопией». В отличие от стандартной эндоскопии в белом свете, которая позволяет макроскопически осмотреть поражение слизистой оболочки, технологии биологической эндоскопии позволяют изучить более прицельно ту или иную патологию или увидеть образования, которые не визуализировались при стандартном исследовании. Эти технологии стали так быстро развиваться и вводиться в практику, что не всегда очевидно их наиболее оптимальное место применения (университетская клиника, частная клиника, поликлиническое звено, онкологические диспансеры и центры) или способ использования (динамическое наблюдение пациентов с высоким уровнем риска или всей популяции, интраоперационное обследование краев образования, послеоперационное наблюдение) [110].

Одним из первых представителей «биологической эндоскопии» является окрашивание толуидиновым синим, которое стало применяться больше 40 лет назад [102]. Обследование требует нанесения на поверхность слизистой оболочки помимо раствора самого красителя, еще и 10% раствора  $H_2O_2$  и 1% раствор уксусной кислоты. Помимо этого, следуя алгоритму окрашивания, вся слизь должна быть удалена с исследуемой поверхности. Это значительно усложняет и удлиняет процедуру проведения обследования [38]. Также некоторые авторы отмечали большое количество ложно-положительных результатов вследствие различных причин: способность связывать мукополисахариды муцина, слизистая

оболочка с большим количеством бокаловидных клеток (надголосовой отдел гортани), грануляции, травматические изменения, изъязвления [106]. И еще одним фактором, ограничивающим успешное использование данного окрашивания, является то, что осматривать можно только уже видимые при непрямой ларингоскопии или стандартной эндоскопии образования. Эта окраска совершенно не является подходящей для определения неизвестного первичного очага, а, соответственно, проведения скрининга [47].

Раствор Люголя также может быть применен для окрашивания слизистой оболочки и выявления потенциально злокачественных ее участков. Процесс требует неоднократного нанесения красителя с последующим частичным смыванием. Однако для него требуются меньшие временные затраты, чем при окрашивании толуидиновым синим. Несмотря на выявленное в некоторых случаях неблагоприятное влияние раствора Люголя на слизистую оболочку [126], была отмечена его эффективность в интраоперационном выявлении краев новообразований [91]. Необходимо отметить, что оба окрашивания в основном применялись в полости рта и ротоглотки. Их диагностическая эффективность в обследовании гортани так и не была четко показана вследствие технических трудностей.

Несколько позднее появился метод хемилюминесценции. Для проведения исследования используется набор, состоящий из 1% уксусной кислоты и хемилюминесцентной светящейся палочки, активация которой приводит к свечению белым патологических участков слизистой оболочки [59]. В данном случае авторы исследований сходятся во мнении, что хемилюминесценция не вносит большой вклад в улучшение диагностики злокачественных образований органов верхнего отдела дыхательных путей [73,105]. Хотя некоторые исследователи и отмечают вероятную пользу для врачей общей практики или врачей с недостаточным опытом [38]. Другие авторы заявляли о невозможности проведения дифференциальной диагностики между гиперплазией, дисплазией, раком или воспалительным поражением слизистой оболочки при помощи метода хемилюминесценции [40]. Другие авторы еще более категорично заявляют о

таящейся опасности гиподиагностики в расчете на метод хемилюминисценции [93].

Под термином аутофлюоресценция подразумевается естественное флюорисцирующее излучение, исходящее из эндогенных тканевых флюорофоров вследствие их активации световой волной определенной длины. В состоянии покоя флюорофор находится на стабильном уровне энергии. Под воздействием активирующего света электроны флюорофора переходят на более высокий энергетический уровень, приводя к эффекту флюоресценции. В таком возбужденном состоянии флюорофор является не стабильным и быстро переходит на меньший энергетический уровень, в относительно более стабильное состояние, посредством выделения тепла. Для того, чтобы вернуться на базовый уровень, флюорофор также выделяет свет. Так как часть энергии уже выделилась в виде тепла, испускаемый свет обладает меньшей энергией и представляет собой более длинную световую волну, чем активирующий флюорофор свет [61]. Применение аутофлюоресценции в клинической практике основывается на наличии изменений в трехмерной структуре ткани: эпителиальный гиперкератоз, повышенный клеточный или ядерный плеоморфизм, патологическая васкуляризация, изменения структуры коллагенового матрикса и эластина в субэпителиальной строме [9,62,115,119]. Структурные трансформации наравне с изменениями в метаболизме (вариации в концентрации таких веществ как порфирины, флавины, никотинамидадениндинуклеотид) приводят к изменению взаимодействия тканей со светом [36,45,134,148]. Патологическое распределение и концентрация флюорофора вызывает измененное флюоресцентное излучение всякий раз, когда голубой или ультрафиолетовый свет (длина волн от 375 нм до 460 нм) достигает ткани. Нормальная ткань флюоресцирует светло-зеленым, тогда как патологическая, характеризующаяся уменьшением аутофлюоресценции, имеет вид красно-фиолетовой. Для исследования гортани метод аутофлюоресценции впервые был применен M.L. Harries и соавторами [53]. Авторский коллектив пришел к выводу, что аутофлюоресценция может повысить точность диагностики злокачественных новообразований гортани. Впоследствии было опубликовано



значительное количество работ, описывающих диагностические характеристики аутофлюоресценции при исследовании гортани. Чувствительность метода варьировалась между 87 и 97%, в то время как специфичность между 78 и 87% [15,16,17,18,60,83, 96,147]. В большинстве работ аутофлюоресценция сравнивалась с микроларингоскопией и все показатели диагностической эффективности (точность, чувствительность, специфичность, прогностическая ценность положительного и отрицательного результатов) были выше у первой. Некоторыми авторами было отмечено, что, сочетая стандартную микроларингоскопию и аутофлюоресценцию, чувствительность может достигать 97-100% [96,147]. Тем не менее, существует работа, в которой было показано превосходство стробоскопии над аутофлюоресценцией [24]. Также было отмечено преимущество перед ранее разработанными методами в виде возможности определять поражения слизистой оболочки, не видимые стандартными методами исследования [65]. Однако всеми авторами было отмечено большое количество ложно-положительных и ложно-отрицательных результатов. Большое количество ложно-положительных результатов может быть связано с несколькими факторами: кровотечение, травма, наличие грануляционной ткани и телеангиоэктазий вследствие острого и хронического воспаления, отек, рубцы вследствие ранее проведенных хирургических вмешательств или радиотерапии [15,52,83,147]. Ложно-отрицательные результаты, которых насчитывается гораздо меньше, были в основном связаны с ростом бактериальной флоры (особенно в области корня языка, небных миндалин и некротической ткани), продуцирующей различные флюорофоров, которые мешают обследованию. Еще одна причина ложно-отрицательных результатов – это наличие гиперкератоза, который ассоциирован с повышенным содержанием коллагена, являющегося флюорофором. Такие изменения могут скрывать слои клеток с дисплазией [17,35,96].

Сравнительная характеристика диагностических параметров методов представлена в таблице 1.

Наиболее современными, недавно внедренными в практику методами исследования являются контактная и узкоспектральная эндоскопия. Эти методы

стали активно применяться для обследования гортани, являющейся наиболее тяжело доступной локализацией из лор-органов.

Таблица 1 - Сравнительная характеристика методов биологической эндоскопии по данным литературы.

	ТС	ХЛ	АФ	КЭ	УСЭ
Чувствительность	38 – 98%	0 – 100%	50 – 98%	80 – 94,7%	80,9 – 100%
Специфичность	9 – 93%	0 – 75%	39 – 100%	81 – 100%	78,4 – 100%
Прогностическая ценность положительного результата	33 – 93%	0%	6 – 100%	-	-
Прогностическая ценность отрицательного результата	22 – 92%	95%	86 – 90%	-	-
Точность	-	18 – 80%	-	93-94%	79,2 – 98%

### **1.3. Применение методов узкоспектральной и контактной эндоскопии в оториноларингологии**

Полость рта и ротоглотка несомненно являются самой доступной для осмотра анатомической областью. Соответственно, усовершенствованные эндоскопические технологии изначально находили свое применение именно в данной области [99]. Узкоспектральная эндоскопия зарекомендовала себя эффективным диагностическим методом, специфичность и чувствительность которого достигала 90-100% [111]. Также, согласно литературе, применение узкоспектральной эндоскопии способствует более точному определению краев резекции новообразования [40,130,131]. Хорошо известно, что большой проблемой является наличие, наряду с основным злокачественным новообразованием,

синхронно развивающихся опухолей [116]. Как правило они имеют поверхностное распространение и не проявляются клинически [127], соответственно, сложно различимы как рентгенологическими методами исследования [100], так и при стандартной эндоскопии в белом свете. Применение узкоспектральной эндоскопии значительно повышает вероятность выявления таких образований [78,103,132]. При этом метод не является инвазивным, как панэндоскопия, выполняется в амбулаторных условиях и требует меньше времени на проведение.

Контактная эндоскопия также успешно применялась для диагностики заболеваний полости рта. При исследовании клеточной архитектоники чувствительность и специфичность были выше 85% [37,95]. Однако авторы единственного исследования, в котором изучалась не клеточная архитектура, а наличие очагов неангиогенеза получили значительно лучшие результаты: чувствительность и специфичность составили 96,6% и 93,3%, соответственно [28].

К сожалению, изучению эффективности методов усовершенствованной эндоскопии в области носоглотки уделено меньше внимания. Только в нескольких исследованиях была показана эффективность узкоспектральной эндоскопии в диагностике злокачественных образований носоглотки [57,141,145] и в выявлении рецидива карциномы, который не был определен при МРТ [146]. По мнению другой группы исследователей, узкоспектральная эндоскопия не оказывает помощь в диагностике новообразований носоглотки, так как они чаще всего визуализируются и при стандартной эндоскопии [82].

Контактная эндоскопия еще реже применялась для обследования носоглотки, однако результаты исследований обнадеживающие. Xiaoming H. и соавторы, обследовав 100 пациентов, убедились в эффективности контактной эндоскопии в диагностике патологии носоглотки [143]. Pak M.W. и соавторы получили впечатляющие результаты в диагностике рецидива карциномы носоглотки, чувствительность и специфичность составили 100% [107].

Несколько работ было посвящено применению узкоспектральной эндоскопии для исследования патологии полости носа. На примере одного клинического случая Torretta S. и соавторы описали эффективность

узкоспектральной эндоскопии в обследовании пациентов с сосудистыми образованиями полости носа [133]. Другая группа авторов обследовали пациентов с гранулематозом Вегенера и по их данным, чувствительность и специфичность узкоспектральной эндоскопии были сопоставимы с гистологическим исследованием [25].

В литературе представлено две работы по применению контактной эндоскопии в полости носа. Одна из них была выполнена в России на базе Красноярского медицинского Университета, где изучалось клеточное строение слизистой оболочки нижних носовых раковин при разных формах хронического ринита. Авторы пришли к выводу, что информативность контактной эндоскопии в дифференциальной диагностике разных форм хронического ринита высока и применение ее позволяет рано выявлять патологические изменения в ткани, еще до формирования клинических признаков [6]. Andrea с соавторами помимо воспалительных изменений слизистой оболочки гортани, исследовали также полипы полости носа и инвертированную папиллому [10].

### 1.3.1 Узкоспектральная эндоскопия в диагностике заболеваний гортани

Начало развития технологии узкоспектральной эндоскопии относится к периоду изучения спектроскопии. Ставя целью детализировать цвет и структуру слизистой оболочки для создания более объективной оценки патологических изменений и, следовательно, достижения большей диагностической эффективности, компания Olympus совместно с профессором Токийского института технологий N. Oyama поэтапно пришли к технологии NBI (narrow band imaging, англ., узкоспектральное изображение). Впервые она была представлена и апробирована в клинических условиях в декабре 1999 года, а по прошествии шести лет стала доступна всем странам [31].

Оригинальная технология генерировала только черно-белый монохромный цвет. Это ограничивало ее диагностические возможности и затрудняло применение в клинических условиях. Проблема была решена применением обновленных

улучшенных фильтров. Диагностические возможности NBI удалось усовершенствовать еще больше, проводя исследования с использованием разнообразной аппаратуры. Первоначально режим NBI применяли для диагностики опухолей толстой кишки и плоскоклеточного рака пищевода, в дальнейшем область клинического использования режима NBI расширилась: добавили поверхностную карциному глотки, пищевод Барретта, аденокарциному, рак желудка и воспалительные заболевания толстой кишки [31].

На данный момент в мировой литературе представлено уже большое количество исследований, изучающих эффективность метода NBI (далее узкоспектральная эндоскопия (УСЭ)) в том числе в оториноларингологии. В большей части из них проводилось сравнение метода УСЭ со стандартной эндоскопией в белом свете. Практически все они были единодушны в своих выводах: первая превосходит по диагностическим характеристикам вторую.

Основной диагностической возможностью УСЭ является определение очагов неоангиогенеза. Они визуализируются как хорошо очерченные коричневые или темно-коричневые области с разбросанными темными точками на фоне нормальной слизистой оболочки, видимой в сине-зеленом свете [49]. Руководствуясь именно этим принципом, не выводя специальную классификацию изменений сосудистого строения, было проведено некоторое количество исследований.

Watanabe A. с соавторами одними из первых провели исследование эффективности УСЭ в диагностике злокачественных образований органов головы и шеи. За год они обследовали 667 пациентов с ранее диагностированным раком пищевода. Слизистая оболочка органов верхнего отдела дыхательных путей у каждого пациента обследовалась при помощи стандартной эндоскопии в белом свете и УСЭ. При стандартной эндоскопии диагностическим критерием малигнизации считались эритроплазия, образования, возвышающиеся над поверхностью слизистой оболочки, а также образования, имеющие изъязвленную поверхность. Диагностическим критерием малигнизации по данным УСЭ считалось наличие хорошо очерченных коричневых областей с более темными

точками в этой области. Биопсия, соответственно, проводилась только у пациентов с заподозренным злокачественным поражением по данным хотя бы одного из методов исследования. Из 667 пациентов 52-м была выполнена биопсия и у 45-и был выявлен плоскоклеточный рак. Результаты исследования получились впечатляющими: чувствительность, специфичность и точность стандартной эндоскопии и УСЭ составила 51%, 99%, 96% и 97%, 98%, 98%, соответственно [138]. Методология данного исследования, к сожалению, не позволяет посмотреть объективное число ложно-отрицательных результатов. Однако одного пациента авторам все-таки удалось выявить. Подозрительная область, определенная при проведении УСЭ, не оказалась таковой. Однако при интраоперационном окрашивании раствором Люголя была выявлена другая подозрительная зона, по данным гистологии оказавшаяся раком. По этой же причине специфичность у обоих методов оказалась практически одинаковая, так как ни один пациент из группы наблюдения не перешел в основную группу в течение года. Отдельно авторы отмечают возможность УСЭ в определении образований менее 10 мм в диаметре. Также авторы акцентируют внимание на возможности УСЭ в выявлении злокачественных образований на ранних стадиях [138].

Годом позже эта же группа авторов, используя такие же критерии, сообщили о возможностях УСЭ в дифференциальной диагностике между дисплазиями разной степени. В этом же исследовании была приведена информация о ложно-отрицательных результатах вследствие наличия кератинового слоя на поверхности образования [139].

Qi X. с соавторами при проведении скринингового исследования 3675 пациентов руководствовались теми же характеристиками злокачественности при проведении УСЭ, как и исследователи ранее приведенных работ. Однако, в результатах данного исследования уже делается акцент на том, что помимо коричневых пятен на поверхности слизистой оболочки удастся различить интраэпителиальные сосуды, которые невозможно определить при стандартной эндоскопии в белом свете. Это можно считать предпосылкой к формированию классификации сосудистых изменений, которая могла бы помочь в более

однородной и точной интерпретации полученных при проведении УСЭ результатов [114].

Такая классификация была предложена Ni X.G. с соавторами. Обследовав 85 пациентов с патологиями гортани стандартной эндоскопией и в узкоспектральном режиме, они выявили пять типов сосудистого рисунка в зависимости от присутствующей в гортани патологии. Ключевым моментом характеристики каждого типа являлось наличие или отсутствие интраэпителиальных папиллярно-капиллярных петель (ИПКП). При первом типе ИПКП практически не видны, однако четко визуализируются косо направленные и древовидно ветвящиеся капилляры малого размера. Второй тип также характеризуется отсутствием ИПКП и увеличенным диаметром капилляров. При третьем типе участки ороговевшего эпителия скрывают сосудистый рисунок. Для четвертого типа характерно наличие разветвленных и расширенных ИПКП, визуализирующихся в виде разбросанных по слизистой оболочке небольших темных точек. Пятый тип авторами был подразделен на три подтипа. При Va подтипе определяются различной формы значительно расширенные и плотно расположенные друг к другу ИПКП. Подтип Vb характеризуется уже разрушенными ИПКП, остатки которых представлены в виде расширенных, удлинённых и сплетающихся между собой микрососудов. При Vc подтипе поверхность образования некротизирована, а ИПКП имеют еще более причудливую разветвленную форму, визуализируются в виде коричневых пятен беспорядочно разбросанных по поверхности образования [101]. Также авторы представили статистические результаты исследования, показывающие значительное диагностическое превосходство УСЭ над стандартной эндоскопией: чувствительность и точность составили 88,9%, 68,9% и 90,4%, 76,9%, соответственно.

Bertino G. и соавторы поставили целью не только изучить диагностические возможности УСЭ, но и подтвердить правомочность применения классификации Ni. Они провели ретроспективный анализ зарегистрированных обследований (стандартная и узкоспектральная эндоскопия) 217 пациентов. У всех пациентов были выявлены те или иные поражения, которые требовали проведения биопсии.

Предположительно злокачественными по данным стандартной эндоскопии считались лейкоплакия, эритроплакия, экзофитный рост или образования с изъязвленной поверхностью. Для оценки результатов УСЭ применялась классификация Ni. Четырнадцать образований были обнаружены только при проведении УСЭ. Диагностические характеристики метода оказались многообещающими: чувствительность, специфичность и точность составили 97,4%, 84,6%, 92,7%, соответственно. Сравнив диагностические характеристики, полученные ими до выведения классификации Ni с диагностическими характеристиками, основанными на классификации Ni, авторы отметили, что классификация Ni является более эффективной и может успешно использоваться в практике [23].

Предложенной Ni классификацией также воспользовались Kraft M. с соавторами, проводя исследование, в которое они включили 250 пациентов с дисфонией. Все пациенты также были обследованы при помощи стандартной эндоскопии в белом свете и в узкоспектральном режиме. Авторами было отмечено, что показатели чувствительности и точности УСЭ выше, чем у стандартной эндоскопии (97%, 97% и 79%, 90%, соответственно). Однако показатели специфичности оказались практически одинаковыми (96% и 95%). УСЭ показала всего два ложно-отрицательных результата, тогда как стандартная эндоскопия не выявила целых 14 злокачественных и предраковых изменений. В целом авторы пришли к выводу, что УСЭ легко дифференцирует злокачественные и предраковые поражения гортани от доброкачественных образований [75].

Качество камеры, применяемой в эндоскопическом обследовании, имеет огромное значение. Данный факт кажется неоспоримым, однако Piazza и соавторы наглядно показали это в своем исследовании. Авторы пришли к выводу, что несмотря на то, что УСЭ значительно помогает в выявлении ранних проявлений рака гортани, значительно лучших результатов можно добиться, используя HD камеру. В их исследовании четко было показано, что уровень диагностики повысился с 20,8% (без HDTV) до 42,7% (с HDTV) [111]. Годом позже эта группа авторов привела более детальную характеристику различий, полученных при



использовании разного качества камер. По их данным разница в чувствительности, специфичности и точности УСЭ и УСЭ с HD камерой была существенная, 69%, 87%, 78% и 98%, 83%, 91%, соответственно [110].

Наиболее часто ложно-положительные результаты были получены при папилломатозе гортани [23]. Поэтому необходимо отметить исследования, которые постарались выявить критерии для дифференциальной диагностики папилломатоза и плоскоклеточного рака посредством УСЭ.

Для решения этой проблемы Lukes P. с соавторами решили использовать эндоскопию с функцией не только узкого спектра, но и возможностью увеличения. Такие эндоскопы доступны в гастроэнтерологии. Кратность увеличения может достигать 150, что позволяет рассмотреть микроструктуру ИПКП [63,77]. В исследование были включены 109 пациентов с предположительно злокачественными образованиями гортани или папилломатозными разрастаниями. Пациенты с макроскопически доброкачественными поражениями гортани были исключены из исследования. Исследователи ставили целью не только установить наличие ИПКП, но и изучить их строение: форму, калибр, ход сосудов внутри петли. Однако предположительный диагноз папилломатоза ставился не только исходя из строения ИПКП, но и основываясь на макроскопическом строении самой опухоли, которое гораздо лучше визуализировалось при увеличении. Таким образом, исследователям удалось установить правильный диагноз в 86,6% случаев. У 27 пациентов ИПКП не удалось определить вследствие гиперкератоза, изъязвления поверхности образования, кровотечения или наличия фибрина. Авторы работы пришли к выводу, что для дифференциальной диагностики папилломатоза и плоскоклеточного рака недостаточно определения наличия только ИПКП, но также необходимо обращать пристальное внимание на поверхность образования. Характерным для папилломатоза являются многочисленные сосочковые разрастания с сосудом, идущим вдоль центральной оси. Для рака – нерегулярность в строении поверхности образования и сосудистых изменений (часто присутствует микрососудистый коллапс) [81].

Другие сложности с точки зрения ложно-положительных результатов были выявлены при обследовании пациентов после радиотерапии. Причиной этому являются изменения, произошедшие с сосудами слизистой оболочки. Nonaka S. с соавторами продемонстрировали в своем исследовании, что такие изменения могут быть идентифицированы по нерегулярности сосудов (точек), края их как правило расплывчатые, в отличие от неопластически измененного строения сосудистого русла [103]. Bertino G. и соавторы отмечают, что из 22 пациентов после радиотерапии ложно-положительный результат был только у 3. По их мнению, опыт исследователя и знание им технологии УСЭ играют значительную роль в правильной интерпретации результатов исследования у данной группы пациентов [23].

УСЭ также очень хорошо себя зарекомендовала в диагностике рака не выявленной первичной локализации [54,88,117,121].

В соответствии со многими авторами одним из самых характерных признаков малигнизации, выявляемых при УСЭ, является наличие на слизистой оболочке пятен коричневого цвета. Однако необходимо учитывать данные, приведенные в другом исследовании: ИПКП, визуализирующиеся при УСЭ в виде разного размера темных точек не для всех анатомических областей одинаково характерны. В частности, авторы выявили статистически значимую корреляцию между гистологически подтвержденным раком и узкоспектральными признаками неоангиогенеза, проявляющимися в виде темных точек, в анатомических областях с неороговевающим многослойным плоским эпителием. Однако, при выраженной лимфоидной гиперплазии в этих зонах, признаки неоангиогенеза могут быть замаскированы. При этом, в анатомических областях, покрытых ороговевающим многослойным плоским эпителием, NBI признаки неоангиогенеза могут быть также замаскированы толщиной эпителия [80].

В некоторых исследованиях узкоспектральная технология применялась интраоперационно для определения краев резекции. Группа итальянских авторов наглядно показала, что применение УСЭ в таком ключе значительно снижает

процент вовлеченных при гистологическом исследовании краев, с 23,7% до 3,6% [48].

В основном все исследователи концентрируются на определении распространенности злокачественного процесса. И только в одном исследовании авторы показали, что посредством УСЭ возможно предположить глубину инвазии [129].

### 1.3.2 Контактная эндоскопия в диагностике заболеваний гортани

Технология контактной эндоскопии позволяет исследовать клеточную архитектуру ткани *in vivo*. Для этого необходимо окрасить слизистую оболочку исследуемой области 1% раствором метиленового синего и привести в непосредственный контакт с поверхностью ткани ригидный эндоскоп с возможностью 60- и 150-кратного увеличения [94]. Метиленовый синий обладает выраженным сродством к нуклеиновым кислотам, соответственно цитоплазма клеток окрашивается в светло-голубой цвет, тогда как ядра в интенсивно синий. При активном митотическом процессе, который сопровождает развитие злокачественного процесса, в клетках возрастает количество нуклеинового материала и, соответственно, неопластические клетки окрашиваются более интенсивно [128].

Впервые метод контактной эндоскопии был описан в 1979 году Namou J.E. и применен в гинекологии [51]. В оториноларингологии его использовал Andrea M. в 1995 году для диагностики патологии гортани. При обследовании 68 пациентов были выведены критерии нормального клеточного строения слизистой оболочки голосовых складок по данным контактной эндоскопии. Они включали в себя гомогенное расположение клеток с круглыми и одинаково окрашенными ядрами и равным ядерно-цитоплазменным отношением [11].

Особый интерес, конечно, представляет ранняя диагностика злокачественных образований. Первой работой, в которой авторы описали изменения, выявленные с помощью контактной эндоскопии при дисплазии и раке *in situ* стало исследование Carriero E. в 2000 году. Дисплазии соответствовали

повышенная плотность ядер, их дисхромия и наличие митозов. Более явные изменения в клеточной архитектонике были отмечены при раке *in situ*: выраженная гетерогенность в размере, форме и окраске ядер [27].

Wardrop P.J. с соавторами, обследовав восемь пациентов, у пяти установили правильный предварительный диагноз интерпретируя результаты контактной эндоскопии. Однако они отметили, что метод позволяет определять только поверхностное распространение процесса, не дает исчерпывающего представления о глубине проникновения образования. По этой же причине в одном случае им не удалось поставить правильный диагноз, так как более глубокие слои слизистой оболочки оказались недоступны для окрашивания метиленовым синим [136].

Сікојевіс D. и соавторы в 2008 году провели контактную эндоскопию 142-м пациентам с различными заболеваниями гортани. Полученные данные сравнивались с результатами патогистологического исследования биоптатов из той же области. Все случаи злокачественного роста, выявленные при помощи контактной эндоскопии, были впоследствии подтверждены гистопатологически. Соответственно, специфичность метода составила 100%. Однако у 10 пациентов с последующим подтвержденным злокачественным процессом, при проведении контактной эндоскопии признаков малигнизации выявлено не было. Таким образом, чувствительность метода составила 80%, а точность 93% [30].

Klancnik M. и соавторы в своей работе сделали акцент на определение предраковых поражений гортани при помощи контактной эндоскопии у скомпрометированных лиц. Им удалось выявить изменения в строении слизистой оболочки, невидимые при стандартном эндоскопическом осмотре, у 7 пациентов [74].

Warnecke A. и соавторы также заявили о высоких значениях параметров эффективности контактной эндоскопии в диагностике злокачественных новообразований гортани. Так, чувствительность составила 90%, а специфичность - 93,7% [137].

Одними из наиболее значительных и перспективных функций контактной эндоскопии считается ее возможность интраоперационного определения краев

злокачественного роста. В 2009 году в Бразилии было обследовано 10 пациентов. Во время фронто-латеральной ларингэктомии устанавливались границы опухоли при помощи контактного эндоскопа, а затем проводилось патогистологическое исследование краевых биоптатов. Авторы заявили, что у всех пациентов по данным гистологического исследования злокачественного роста выявлено не было. А это означает, что совпадение данных контактной эндоскопии и патогистологического исследования было 100% [33].

В упоминавшейся ранее работе Сікојевіс D. и соавторов, также был сделан акцент на возможности контактной эндоскопии определять края поражения органа. Авторы даже заявляют, что контактная эндоскопия, четко указывая на необходимый объем удаления образования, может выступать заменой цитогистологии. По их данным параметры диагностической эффективности у контактной эндоскопии и цито-гистологии оказались идентичными [30].

Во всех выше описанных работах проводилась оценка клеточной архитектоники слизистой оболочки. Однако, в этом случае встает вопрос, кто именно должен проводить эту оценку и интерпретировать результаты контактной эндоскопии: оториноларинголог или патогистолог?

В 2009 году в «The Laryngoscope» было опубликовано интересное исследование. Особенность его заключалась в том, что устанавливалась не только эффективность метода контактной эндоскопии, но и способность специалистов узкого профиля (патологоанатома и оториноларинголога) оценивать полученные при исследовании данные. По данным гистологического исследования у 32 пациентов из 42 был установлен диагноз доброкачественного образования. У 10 пациентов, в свою очередь, был выявлен злокачественный рост. Оценивая данные контактной эндоскопии, патологоанатом установил диагноз доброкачественного образования в 90,6% случаев, а злокачественного образования только в 7 случаях из 10 (70%). Наряду с этим, оториноларингологу, изучающему те же данные, удалось выявить злокачественный рост в 9 случаях из 10 (90%). Таким образом, по данным приведенного исследования, чувствительность метода составила 90%, а специфичность 93,75% [137].

Carriero E. и соавторы отмечают, что и само исследование, и интерпретация его результатов должна проводиться в тесном взаимодействии оториноларинголога и патологоанатома [27].

А в работе Wardrop P.J. результаты контактной эндоскопии интерпретировал именно врач-патологоанатом и успешно смог определить даже стадии дисплазии, оценивая изображения, полученные при проведении контактной эндоскопии [136]. Теоретически это представляется практически невозможным, так как известным фактом является то, что дисплазия начинает развиваться с более глубоких, расположенных ближе к базальной мембране, слоев слизистой оболочки. А проникновение метиленового синего ограничено только несколькими поверхностными слоями слизистой оболочки. Однако, авторы этого исследования отмечают возможность визуализации сосудистого русла посредством контактной эндоскопии и говорят, что, вероятно именно это послужило дополнительным фактором для правильной постановки предварительного диагноза [136].

Исследование строения сосудистого русла посредством контактного эндоскопа действительно представляет интерес [26]. Так, в 2005 году в работе сербских авторов была дана исчерпывающая характеристика отека Рейнке по данным контактной эндоскопии. Они использовали именно изменения в строении сосудистого русла. Авторы описали различные формы патологии сосудистого русла, включающие «петли» и «ветвление». Также ими были обнаружены расширенные сосуды с очень тонкой стенкой и атипичные капилляры [70]. А несколькими годами ранее, этот же коллектив авторов смог вывести критерии для определения стадии заболевания по данным контактной эндоскопии [71].

Также Sone M. и соавторы отошли от стандартной методики с окрашиванием и сравнили контактную эндоскопию с лазерной доплер-флоуметрией при различных патологических изменениях в гортани. Для КЭ они использовали следующую градацию изменений в строении сосудистого русла: гипervasкуляризация, средняя интенсивность васкуляризации и гиповаскуляризация. При наличии полипов было отмечено наличие расширенных сосудов. А у пациентов с плоскоклеточным раком и карциномой *in situ*

визуализировались как гиперваскуляризация, так и гиповаскуляризация. К сожалению, учитывая дизайн исследования, авторами не приводятся значения диагностической эффективности метода. Единственное, что они рекомендуют, это использовать контактную эндоскопию совместно с лазерной доплер-флоуметрией для достижения наилучшего результата в диагностике патологии гортани [125].

И только в 2014 году была опубликована работа, в которой авторы снова обратились к возможности контактной эндоскопии визуализировать строение сосудистого русла. Обследовав 44 пациента им не только удалось оценить диагностические характеристики метода, но и вывести классификацию сосудистых изменений, соответствующую различным патологиям гортани. Чувствительность и специфичность метода в дифференцировке между нормальной тканью и раком составила 100%, а между гиперплазией и раком 97,6% [113].

Существует несколько преимуществ использования контактной эндоскопии без окрашивания. Во-первых, операционное поле остается нативным, без изменения цвета поверхности образования. Во-вторых, данная технология занимает меньше времени. В-третьих, позволяет преодолеть такое ограничение в использовании, как невозможность метиленового синего проникать глубже нескольких поверхностных слоев слизистой оболочки. Однако, несмотря на многообещающие результаты, мы не можем всецело основываться на предложенной Puxeddu и соавторами [113] классификации, так как она не была применена ни в одном другом исследовании. Она требует дальнейшей верификации и это направление кажется нам достаточно перспективным.

Также имеются данные о различного рода комбинациях контактной эндоскопии с другими методами биологической эндоскопии. Об одном из них уже было сказано ранее [125]. Так, Arens и соавторы обследовали 83 пациента с различными патологиями гортани при помощи контактной эндоскопии, совмещенной с аутофлюорисценцией. В 88% процентах случаев было полное совпадение находок контактной эндоскопии с патогистологическим исследованием. В 5 случаях отмечалась гипердиагностика ввиду наличия хронического воспаления и рубцевания. В других 5 случаях выявить дисплазию и

плоскоклеточный рак посредством контактной эндоскопии не удалось в связи с выраженным утолщением слизистой оболочки вследствие гиперкератоза [13].

Таким образом, проведя анализ доступной литературы, мы пришли к выводу, что методы узкоспектральной и контактной эндоскопии на данный момент имеют целый ряд преимуществ в диагностике патологии гортани. Однако, мы не встретили ни одного исследования, в котором бы сравнивались оба метода и давались конкретные рекомендации по их рациональному применению. Кроме того, отсутствуют отечественные данные о применении контактной эндоскопии в диагностике заболеваний гортани, не существует классификации для интерпретации результаты обследования. Все это указывает на необходимость дальнейших научных исследований в этой сфере и определяет суть настоящего исследования.



## ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

В исследование вошли 102 пациента, у которых в ходе оториноларингологического осмотра и стандартной эндоскопии в общей сложности было диагностировано 132 новообразования гортани.

В период с 31.01.2014 по 19.09.2016 пациенты проходили обследование и лечение в клинике болезней уха, горла и носа Первого МГМУ им. И.М. Сеченова и в клинике оториноларингологии, хирургии головы и шеи Университетской Клинической Больницы города Кальяри (Италия).

Возраст больных составил от 25 до 89 лет (средний возраст  $59 \pm 15,2$  лет). Женщин было 24, мужчин – 78. Возраст 70% пациентов был старше 50 лет. Распределение больных по возрасту и полу представлено в таблице 2.

Таблица 2 - Распределение пациентов в основной группе по возрастам

Возрастная группа	Количество пациентов			Процент
	Муж	Жен	Всего	
от 20 до 30	1	1	2	2,0%
от 30 до 40	4	4	8	7,8%
от 40 до 50	10	3	13	12,7%
от 50 до 60	15	5	20	19,6%
от 60 до 70	22	7	29	28,5%
от 70 до 80	18	1	19	18,6%
от 80 и выше	8	3	11	10,8%
<b>Всего</b>	<b>78</b>	<b>24</b>	<b>102</b>	<b>100%</b>

Пациентов, проходивших обследование и лечение в Университетской Клинике города Кальяри (Италия) было 76 (74,5%), в клинике ПМГМУ им. И.М. Сеченова (Россия) – 26 (25,5%). Подавляющее большинство пациентов ( $n = 81$ , 79,5%) входило в возрастную группу от 40 до 80 лет. В возрасте старше 50 лет было 77,5% (таблица 3).

В итальянской группе пациентов отмечался значительный сдвиг в сторону пожилого возраста (таблица 3).

Таблица 3 - Распределение пациентов по возрастным группам в Италии и России

Страна	Возраст							Всего
	20 – 30	30 - 40	40 - 50	50 - 60	60 - 70	70 - 80	80 и выше	
<b>Италия</b>	0	4	8	14	24	16	10	76
<b>Россия</b>	2	4	5	6	5	3	1	26
<b>Всего</b>	2	8	13	20	29	19	11	102

Среди пациентов, проходивших обследование и лечение в Италии пропорция больных старше 50 лет составила 84,2%, в то время как в России этот показатель был 57,7% ( $p=0,005$  для критерия  $\chi^2$ ) (таблица 4).

Таблица 4 - Количество пациентов старше и моложе 50 лет в Италии и России

	Моложе 50	Старше 50	Всего
<b>Италия</b>	12 (15,8%)	64 (84,2%)	76
<b>Россия</b>	11 (42,3%)	15 (57,7%)	26
<b>Всего</b>	<b>23</b>	<b>79</b>	<b>102</b>

#### Распределение злокачественных и доброкачественных образований

Из обследованных пациентов у 62 (60,8%) был выявлен плоскоклеточный рак гортани. У мужчин злокачественный процесс был выявлен в 70,5% случаев, тогда как у женщин только в 29% ( $p<0,0001$  для критерия  $\chi^2$ ). В Италии у 54 пациентов из 76 (71%) был выявлен злокачественный процесс, а в России только у 8 пациентов из 26 (30,8%). В группе пациентов старше 50 лет рак был выявлен в 71% случаев, тогда как до 50 лет такой диагноз был установлен только 6 пациентам, что составило 26% от числа пациентов данной возрастной группы ( $p<0,0001$  для критерия  $\chi^2$ ) (таблица 5). Таким образом, вероятность выявления рака у пациентов старше 50 лет была в 6,9 раз выше, чем у пациентов до 50 лет (доверительный интервал 2,2 – 21,6).

Таблица 5 - Выявляемость плоскоклеточного рака в зависимости от возраста.

Возраст	Диагноз		Всего
	Доброкачественные образования	Злокачественные образования	
Меньше 50	17 (74%)	6 (26%)	23 (100%)
Больше 50	23 (29%)	56 (71%)	79 (100%)
<b>Всего</b>	41 (39,5%)	63 (60,5)	104 (100%)

Вероятность выявления злокачественного поражения гортани у мужчин была в 5,8 раз выше, чем у женщин (доверительный интервал 1,9 – 17,1). У пациентов в Италии вероятность выявления рака гортани была в 5,5 раза выше, чем у пациентов в России (доверительный интервал 1,9 – 15,7).

Также была выявлена прямая линейная зависимость между возрастом и риском развития злокачественного процесса (таблица 6, рисунок 1).

Таблица 6 - Частота выявляемости рака в зависимости от возраста

Возраст	Диагноз		Всего
	Доброкачественные образования	Злокачественные образования	
от 20 до 30	2 (100%)	0 (0%)	2 (100%)
от 30 до 40	6 (75%)	2 (25%)	8 (100%)
от 40 до 50	9 (69%)	4 (31%)	13 (100%)
от 50 до 60	6 (30%)	14 (70%)	20 (100%)
от 60 до 70	13 (45%)	16 (55%)	29 (100%)
от 70 до 80	3 (16%)	16 (84%)	19 (100%)
Старше 80	1 (9%)	10 (91%)	11 (100%)
<b>Всего</b>	46 (39%)	56 (61%)	102 (100%)

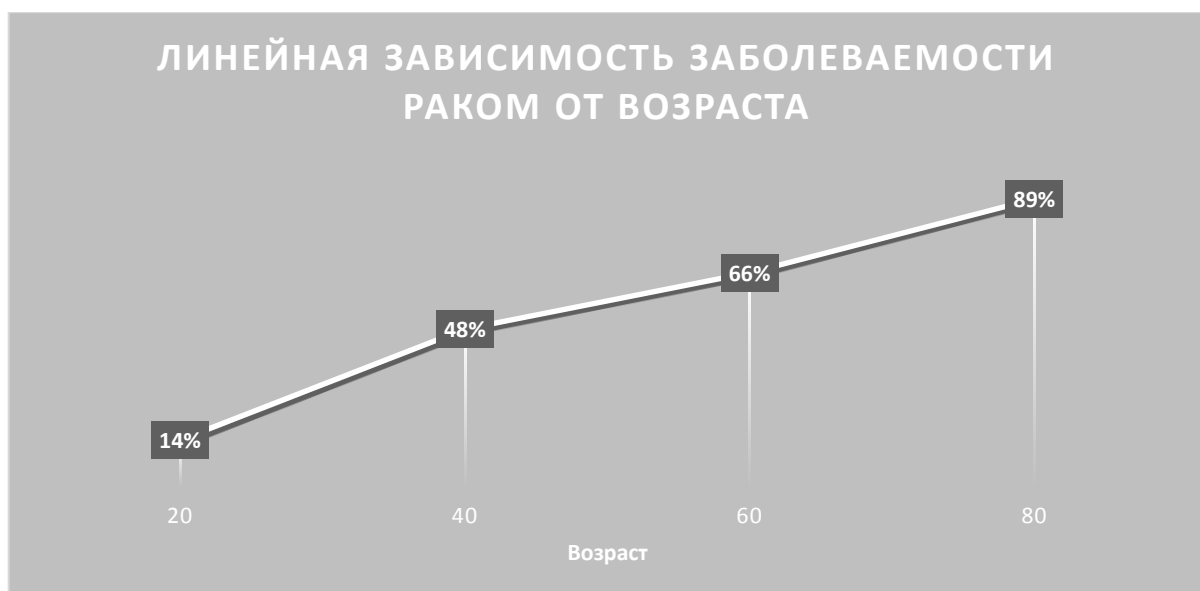


Рисунок 1 - Статистически подтвержденная линейная зависимость заболеваемости раком от возраста

Каждую декаду вероятность выявления рака у пациентов повышается в 1,06 раз (доверительный интервал 1,03 – 1,08).

В Италии у 72% обратившихся и обследованных мужчин был диагностирован рак гортани, и только у 41% женщин. В России эти цифры практически одинаковые (16,67% мужчин и 14,29% женщин).

Был проведен мультифакторный анализ методом логистической регрессии. После поправки на страну и возрастную группу у мужчин частота выявляемости рака была выше в 4,6 раза, чем у женщин (доверительный интервал 1,5 – 13,8). После поправки на пол и возраст вероятность выявления рака у группы пациентов в Италии была в 3,3 раза выше, чем в России (доверительный интервал 1,1 – 9,6). После поправки на пол и страну вероятность выявления рака в возрастной группе старше 50 лет была в 1,03 раза выше, чем в группе моложе 50 лет (доверительный интервал 1,01 – 1,05).

## 2.1 Критерии включения и исключения, терминология

В исследование включались пациенты мужского и женского пола в возрасте от 16 лет с подтвержденным диагнозом новообразование гортани при наличии письменного информированного согласия, предоставленного до начала участия в исследовании. В исследовании анализировались все новообразования гортани, относящиеся к потенциально предраковым, согласно рекомендациям ВОЗ [20].

В рамках настоящего исследования мы использовали следующие определения и критерии диагнозов.

Под диагнозом **новообразование гортани** мы понимали наличие у пациента потенциально предракового изменения в гортани, к которым согласно рекомендациям ВОЗ относятся: лейкоплакия (рисунок 2), эритроплакия, лейкоэритроплакия, явления хронического гиперпластического ларингита (рисунок 3), ограниченная гипертрофия слизистой оболочки (рисунок 4), образования с неоднородной поверхностью (рисунок 5) [20].

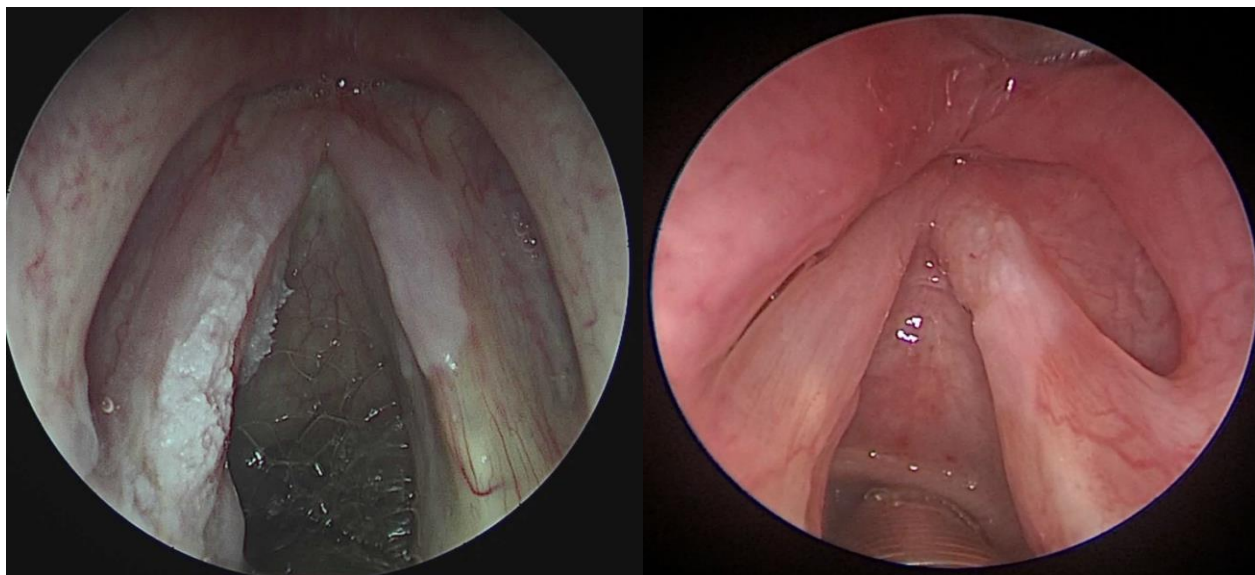


Рисунок 2 - Лейкоплакия правой голосовой складки. Прямая ларингоскопия в стандартном белом свете.

Рисунок 3 - Явления хронического гиперпластического ларингита. Прямая ларингоскопия в стандартном белом свете.

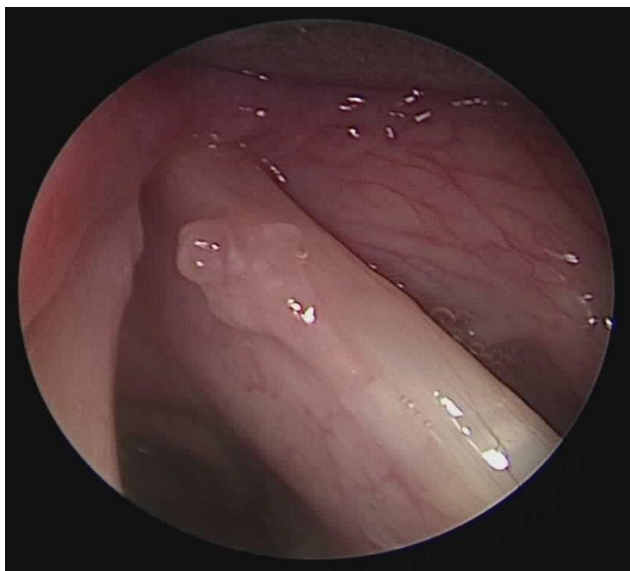


Рисунок 4 - Ограниченная гипертрофия слизистой оболочки правой голосовой складки. Прямая ларингоскопия в стандартном белом свете.

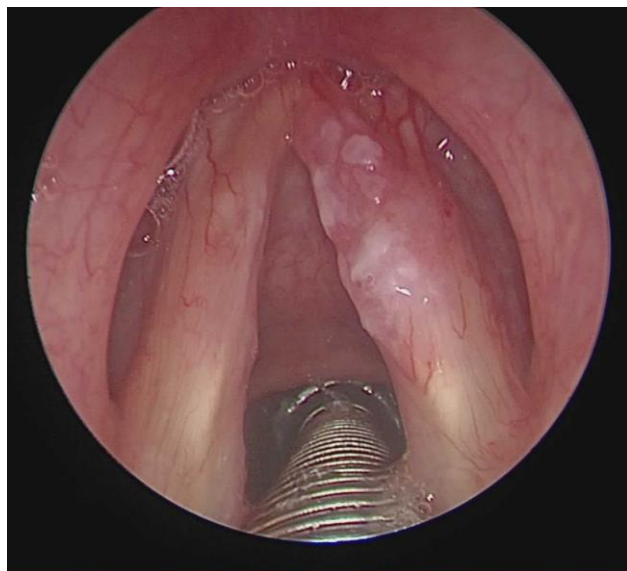


Рисунок 5 - Новообразование правой голосовой складки с неоднородной поверхностью. Прямая ларингоскопия в стандартном белом свете.

## 2.2 Распределение пациентов и характеристика групп больных

Все больные, вошедшие в исследование, были распределены на следующие группы (рисунок 6).

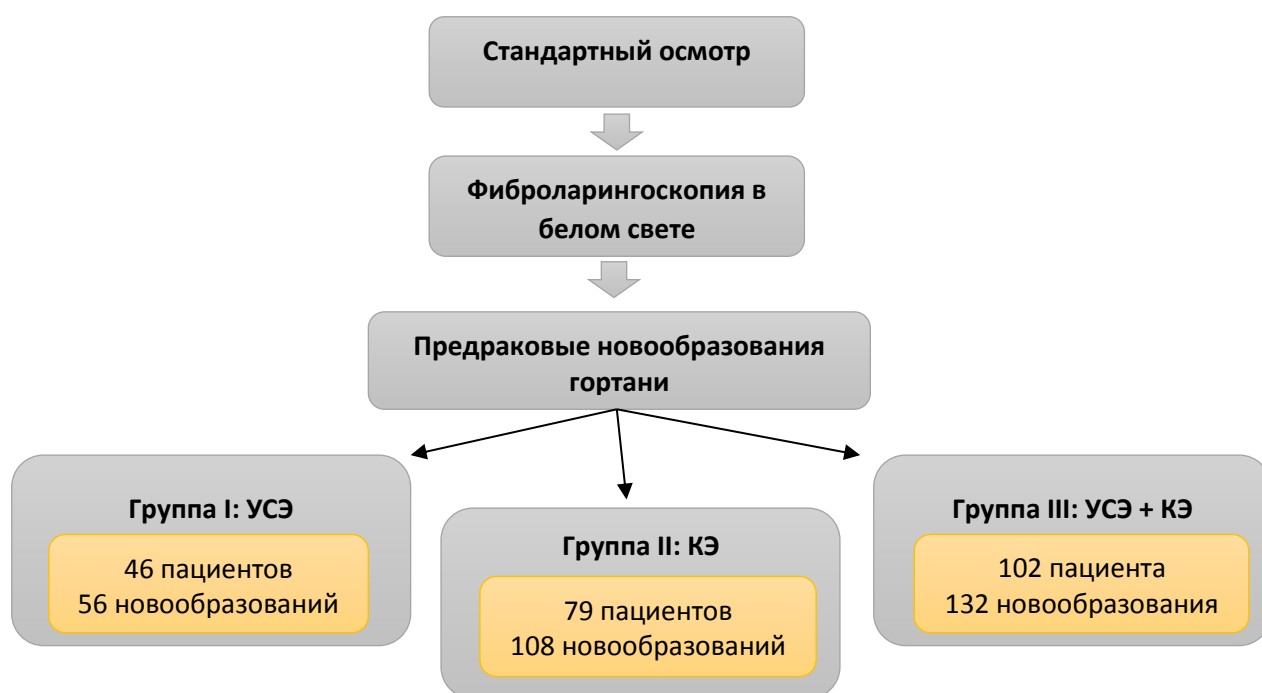


Рисунок 6 - Распределение пациентов по группам и протокол исследования

- **Группа I** – 46 пациентов с диагностированными 56 новообразованиями, которым проводилось стандартное эндоскопическое исследование (фибрларингоскопия) в белом свете и узкоспектральная эндоскопия (таблица 7).

Таблица 7 - Количество новообразований у пациентов первой группы

	Количество новообразований		
	1	2	3
<b>Количество пациентов</b>	38	6	2

- **Группа II** – 79 пациентов с диагностированными 108 новообразованиями, которым проводилось стандартное эндоскопическое исследование (фибрларингоскопия) в белом свете и контактная эндоскопия (таблица 8).

Таблица 8 - Количество новообразований у пациентов второй группы

	Количество новообразований		
	1	2	3
<b>Количество пациентов</b>	58	14	7

- **Группа III** – 102 пациента с диагностированными 132 новообразованиями, которым проводились стандартное эндоскопическое исследование (фибрларингоскопия) в белом свете, узкоспектральная и контактная эндоскопия (таблица 9).

Таблица 9 - Распределение новообразований у пациентов третьей группы

	Количество новообразований		
	1	2	3
<b>Количество пациентов</b>	80	15	7

**Группу I** составили 46 пациентов с 56 предраковыми новообразованиями гортани, которым помимо стандартного эндоскопического исследования была выполнена УСЭ. Возраст больных составил от 30 до 88 лет (средний возраст  $61 \pm 14,3$ ). Женщин было 14 (30,5%), мужчин – 32 (69,5%) (таблица 10).

Таблица 10 - Распределение пациентов в группе I по возрастам

<b>Возрастная группа</b>	<b>Количество пациентов</b>	<b>Процент</b>
от 20 до 30	0	0
от 30 до 40	4	8,7%
от 40 до 50	4	8,7%
от 50 до 60	7	15,3%
от 60 до 70	13	28,3%
от 70 до 80	12	26%
от 80 и выше	6	13%
<b>Всего</b>	<b>46</b>	<b>100%</b>

**Группу II** составили 79 пациентов с 108 предраковыми новообразованиями гортани, которым помимо стандартного эндоскопического исследования была выполнена контактная эндоскопия. Возраст больных составил от 25 до 84 лет (средний возраст  $61 \pm 14,3$ ). Женщин было 15 (19%), мужчин – 64 (81%) (таблица 11).

Таблица 11 - Распределение пациентов в подгруппе II по возрастам

<b>Возрастная группа</b>	<b>Количество пациентов</b>	<b>Процент</b>
от 20 до 30	0	0
от 30 до 40	4	8,7%
от 40 до 50	4	8,7%
от 50 до 60	7	15,3%
от 60 до 70	13	28,3%
от 70 до 80	12	26%
от 80 и выше	6	13%
<b>Всего</b>	<b>46</b>	<b>100%</b>



**Группу III** составили 102 пациента с 132 потенциально предраковыми новообразованиями гортани. Возраст больных составил от 25 до 88 лет (средний возраст  $61 \pm 14,3$  лет). Женщин было 24 (23,5%), мужчин – 78 (76,5%) (таблица 12).

**Таблица 12** Распределение пациентов в III группе по возрастам

<b>Возрастная группа</b>	<b>Количество пациентов</b>	<b>Процент</b>
<b>от 20 до 30</b>	2	2,0%
<b>от 30 до 40</b>	8	7,8%
<b>от 40 до 50</b>	13	12,7%
<b>от 50 до 60</b>	20	19,6%
<b>от 60 до 70</b>	29	28,5%
<b>от 70 до 80</b>	19	18,6%
<b>от 80 и выше</b>	11	10,8%
<b>Всего</b>	102	100%

### **2.3 Методы обследования больных**

Клиническое обследование и динамическое наблюдение больных проводилось нами согласно протоколу, зафиксированному в специально разработанной карте. В нее вносились кодовый номер пациента, жалобы, анамнез заболевания и жизни, результаты проведенных исследований (стандартная эндоскопия в белом свете, узкоспектральная эндоскопия, контактная эндоскопия) и патогистологический диагноз.

**В процессе обследования мы следовали следующему алгоритму:**

- Стандартный оториноларингологический осмотр
- Фиброэндоскопическое исследование гортани в стандартном белом свете
- Узкоспектральная эндоскопия
- Контактная эндоскопия
- Забор биопсийного материала с последующим патогистологическим исследованием

**Стандартный оториноларингологический осмотр** включал в себя переднюю риноскопию, орофарингоскопию, отоскопию, непрямую ларингоскопию. При непрямой ларингоскопии внимание обращалось на состояние слизистой оболочки, подвижность гортани при фонации, наличие новообразований.

**Фиброэндоскопическое исследование гортани в стандартном свете** выполнялось всем пациентам в положении сидя гибким эндоскопом Olympus (Япония). В случае выраженного рвотного рефлекса проводилась аппликационная анестезия корня языка 2% раствором лидокаина. Эндоскоп проводился по общему носовому ходу одной половины полости носа в зависимости от анатомических особенностей последней, позволяющих наиболее атравматичное и безболезненное проведение исследования. Далее, доходя до гортаноглотки, тщательно осматривались корень языка, валекулы, язычная поверхность надгортанника, грушевидные синусы (с применением маневра Вальсальвы), черпало-надгортанные и вестибулярные складки, голосовые складки, межчерпаловидное пространство и, по возможности, подголосовой отдел. Весь осмотр регистрировался на USB-флеш-накопитель. Результаты осмотра заносились в индивидуальную регистрационную карту пациента.

**Узкоспектральная эндоскопия** всем пациентам проводилась в амбулаторных условиях в положении пациента сидя с использованием аппаратуры Olympus (Япония).

Под термином узкоспектральная эндоскопия мы понимали NBI эндоскопию (narrow band imaging), проводимую на аппаратуре компании Olympus. В ее основе лежит возможность селективного улучшения контрастности кровеносных сосудов. Этот эффект достигается за счет изменения стандартного светового спектра за счет фильтра, встроенного в источник света, который поглощает все длины волн, кроме двух: 412нм и 540нм. Световые волны определенного спектра абсорбируются исключительно гемоглобином. Таким образом, сеть капилляров на поверхности слизистой оболочки окрашивается в коричневый цвет, а венозная сеть подслизистого слоя окрашивается в голубой цвет, что дает возможность четко

визуализировать сосуды на фоне однородно окрашенной слизистой оболочки (рисунок 7).

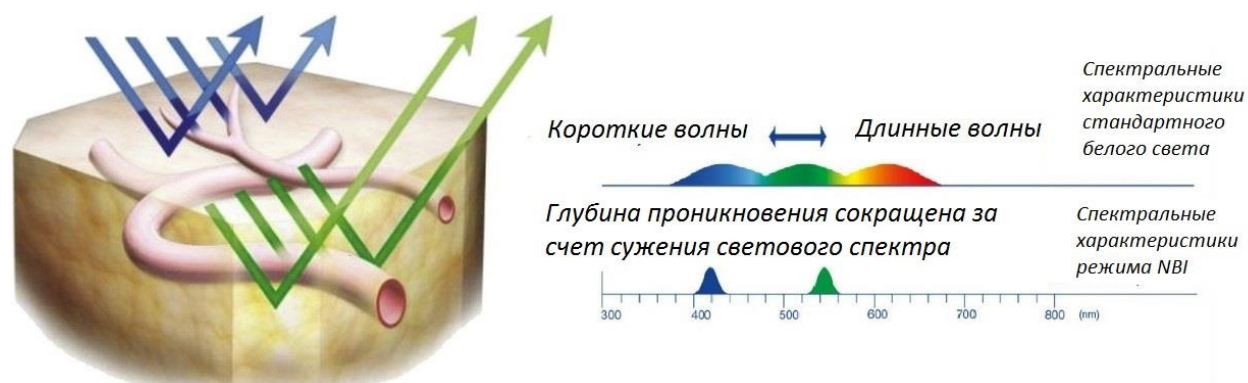


Рисунок 7 - Принцип действия NBI – эндоскопии, подписи на рисунке переведены с английского языка [84]

В случае выраженного рвотного рефлекса проводилась аппликационная анестезия корня языка 2% раствором лидокаина. Эндоскоп проводился по общему носовому ходу одной половины полости носа в зависимости от анатомических особенностей последней, позволяющих наиболее атравматичное и безболезненное проведение исследования. Далее, доходя до гортаноглотки, мы переключали режим из стандартного освещения на узкоспектральное освещение (NBI режим). Переключение между режимами осуществлялось посредством нажатия кнопки на головке камеры. Проводился тщательный осмотр всех анатомических структур гортани. Исследование также записывалось на USB-флеш-накопитель, а результаты исследования вносились в индивидуальную регистрационную карту пациента.

#### Критерии оценки результатов узкоспектральной эндоскопии

Для интерпретации полученных при выполнении УСЭ результатов применялась классификация Ni [100]. В соответствии с ней изменения в строении сосудистого русла подразделяются на пять типов (таблица 13). Ключевым моментом характеристики каждого типа являлось наличие или отсутствие интраэпителиальных папиллярно-капиллярных петель (ИПКП).

Таблица 13 - Типы сосудистого строения слизистой оболочки гортани в соответствии с классификацией Ni

Тип строения сосудистого русла		Описание
<b>I тип</b> (рисунок 8)		ИПКП практически не видны, однако четко визуализируются косо направленные и древовидно ветвящиеся капилляры малого размера
<b>II тип</b> (рисунок 9)		отсутствие ИПКП и увеличение диаметра капилляров
<b>III тип</b> (рисунок 10)		участки ороговевшего эпителия скрывают сосудистый рисунок
<b>IV тип</b> (рисунок 11)		наличие разветвленных и расширенных ИПКП, визуализирующихся в виде разбросанных по слизистой оболочке небольших темных точек
<b>V тип</b>	<b>A</b> (рисунок 12)	определяются различной формы значительно расширенные и плотно расположенные друг к другу ИПКП
	<b>B</b> (рисунок 13)	разрушенные ИПКП, остатки которых представлены в виде расширенных, удлинненных и сплетающихся между собой микрососудов
	<b>C</b> (рисунок 14)	поверхность образования некротизирована, а ИПКП имеют еще более причудливую разветвленную форму



Рисунок 8 - Тип I строения сосудистого русла по классификации Ni (правая голосовая складка)

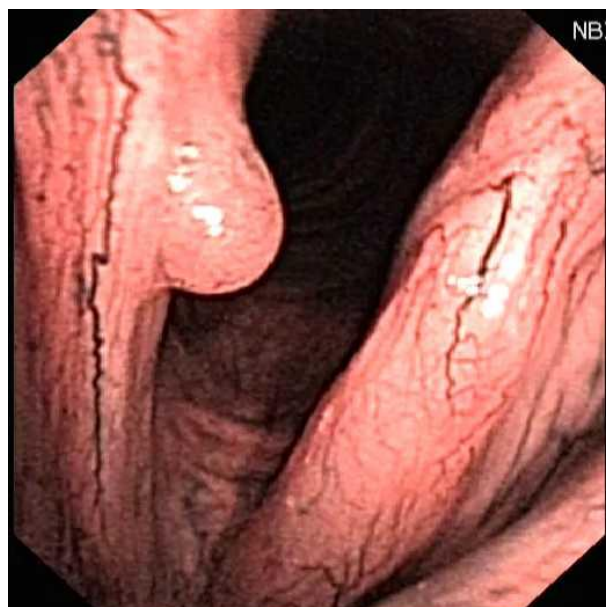


Рисунок 9 - Тип II строения сосудистого русла по классификации Ni



Рисунок 10 - Тип III строения  
сосудистого русла  
по классификации Ni

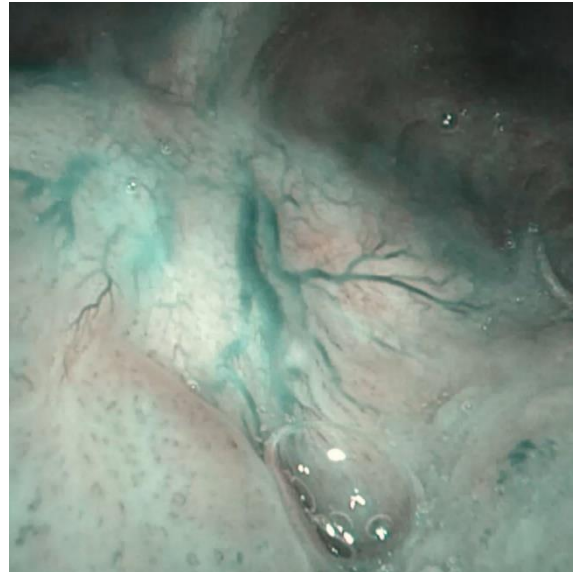


Рисунок 11 - Тип IV строения  
сосудистого русла  
по классификации Ni

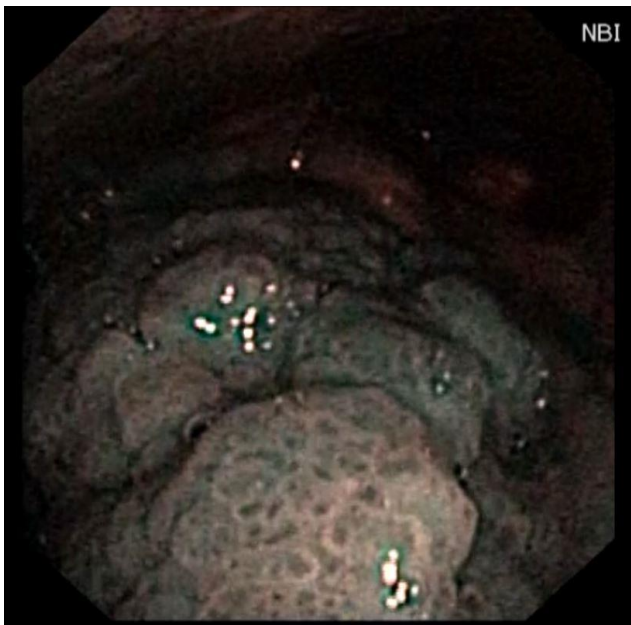


Рисунок 12 - Тип Va строения  
сосудистого русла  
по классификации Ni

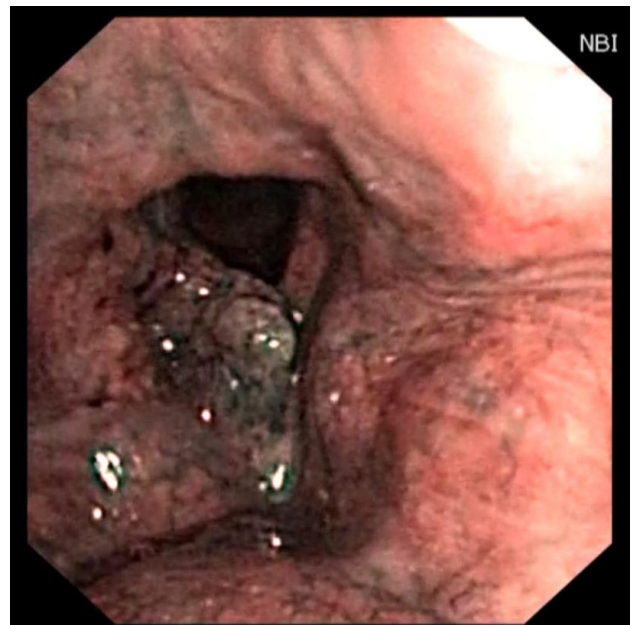


Рисунок 13 - Тип Vb строения  
сосудистого русла  
по классификации Ni

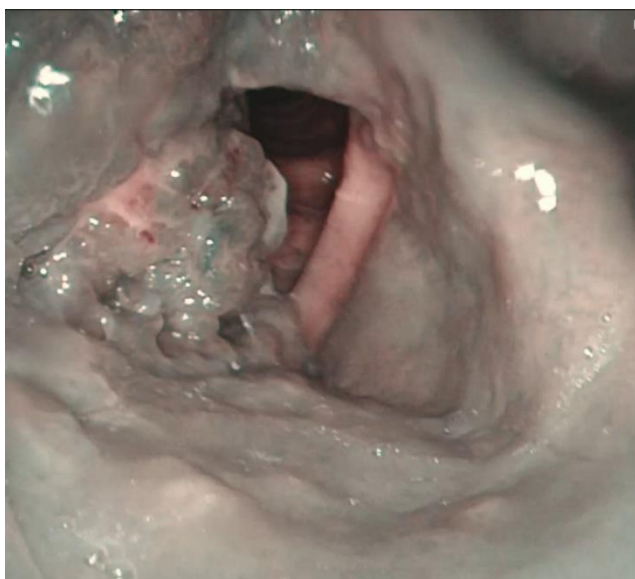


Рисунок 14 - Тип Vc строения  
сосудистого русла  
по классификации Ni

**Контактная эндоскопия** всем пациентам проводилась в условиях общего обезболивания непосредственно перед проведением биопсии и/или хирургического лечения. После введения пациента в наркоз устанавливался ларингоскоп, через который проводился ригидный контактный эндоскоп (рисунок 15). Сначала оценивалась общая ларингоскопическая картина, определялась локализация патологического процесса. Затем контактный эндоскоп деликатно устанавливался в контакт с поверхностью новообразования или измененной слизистой оболочки. Путем вращения винта на корпусе эндоскопа мы добивались максимальной фокусировки при 60-кратном увеличении. Далее эндоскоп плавным движением передвигался по поверхности слизистой оболочки и/или новообразования. Вторым этапом у некоторых пациентов проводилось окрашивание слизистой оболочки или поверхности новообразования 1% раствором метиленового синего. Для этого краситель наносился на стерильный ватный тубфер на гортанном зонде с навивкой. Тубфер прикладывался к поверхности, которую планировалось исследовать, на 5-6 секунд (рисунок 16) Далее эндоскоп

снова деликатно устанавливался в контакт с окрашенной областью и проводились шаги, описанные выше. Исследование также записывалось на USB-флеш-накопитель, а результаты исследования вносились в индивидуальную регистрационную карту пациента.

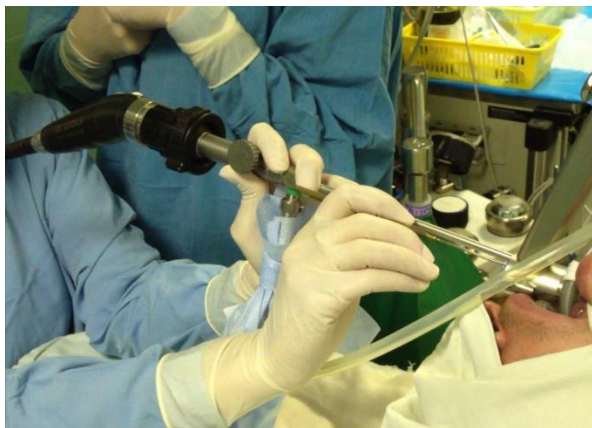


Рисунок 15 - Контактный эндоскоп, заведенный в установленный ларингоскоп



Рисунок 16 - Окрашивание исследуемой поверхности раствором метиленового синего

#### Критерии оценки результатов контактной эндоскопии

Для интерпретации полученных при выполнении контактной эндоскопии результатов применялась классификация, предложенная Puxeddu и соавторами [113]. В основе данной классификации также лежит наличие интраэпителиальных папиллярно-капиллярных петель, описанных в рекомендациях Европейского Общества Ларингологов [14]. В соответствии с данной классификацией изменения в строении сосудистого русла были отнесены к одному из пяти типов (таблица 14).

Таблица 14. - Типы сосудистого строения слизистой оболочки гортани в соответствии с классификацией Puxeddu

Тип сосудистого рисунка/ Диагноз	Описание
<b>Тип 0</b> /Нормальная слизистая оболочка	Тонкие регулярно расположенные субэпителиальные сосуды, соединяющиеся с более широкими и глубже расположенными древовидно разветвленными сосудами, идущими параллельно поверхности слизистой оболочки
<b>Тип 1</b> /Воспаление (рисунок 17)	Количество субэпителиальных сосудов и их размер увеличены, а также изменено их направление
<b>Тип 2</b> /Гиперплазия (рисунок 18)	При начальных стадиях гиперплазии интракапиллярные петли имеют направление к поверхности слизистой оболочки. На этой стадии они в основном еще тонкие и короткие, однако отходят от основного воспалительно измененного сосудистого русла. В случае же более высокой степени гиперплазии, глубокая сосудистая сеть не видна, а видны только более длинные интракапиллярные петли. В случае наличия кератоза, подлежащая воспалительно измененная сосудистая сеть также не визуализируется и интракапиллярные петли сложно увидеть.
<b>Тип 3</b> /Дисплазия низкой и средней степени (рисунок 19)	Изменения в строении сосудистого русла становятся еще более выражены: сосуды приобретают типичную извитую форму, напоминающую «невидимки», некоторые капиллярные петли древовидно разветвлены.
<b>Тип 4</b> /Дисплазия высокой степени, рак <i>in situ</i> , инвазивный рак (рисунок 20)	Капиллярные петли значительно расширены, имеют различную форму, от спиралевидных до древовидных.





Рисунок 17 - Тип 1 изменения строения сосудистого русла по классификации Puxeddu

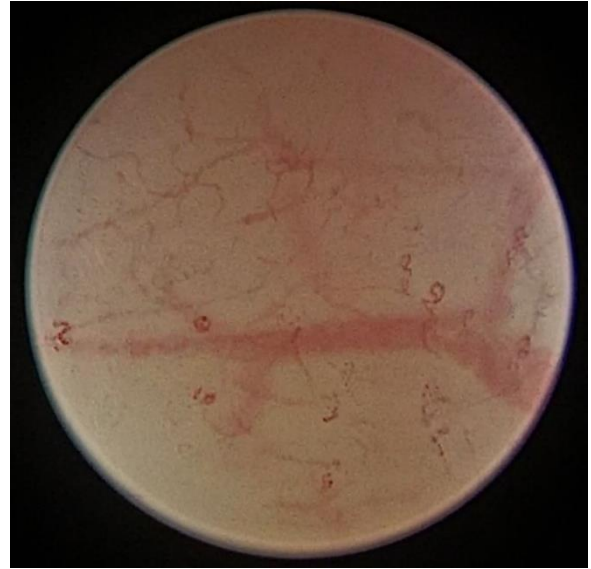


Рисунок 18 - Тип 2 изменения строения сосудистого русла по классификации Puxeddu

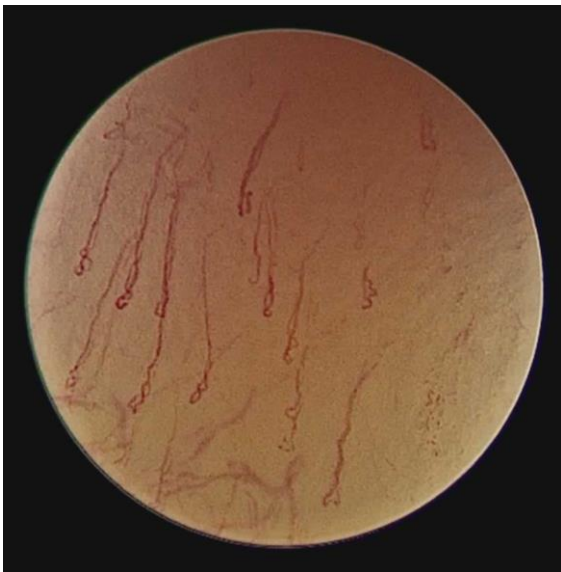


Рисунок 19 - Тип 3 изменения строения сосудистого русла по классификации Puxeddu



Рисунок 20 - Тип 4 изменения строения сосудистого русла по классификации Puxeddu

**Патогистологическое исследование** биопсийного материала проводилось всем пациентам. При этом у патогистолога не было результатов, полученных при проведении узкоспектральной и контактной эндоскопии.

Все пациенты, включенные в исследование, госпитализировались накануне или в день проведения биопсии или хирургического лечения. Соответственно, узкоспектральная эндоскопия проводилась непосредственно накануне или на утро в день операции. Контактная эндоскопия проводилась непосредственно перед проведением хирургического лечения.

### **Статистическая обработка результатов.**

Для статистического анализа все новообразования были подразделены на две группы: доброкачественные и злокачественные. Дисплазия низкой и средней степени по данным гистологического исследования была отнесена к доброкачественным образованиям по причине незначительной доли малигнизации по данным литературы [140]. Дисплазия высокой степени расценивалась как рак *in situ* и была отнесена к группе злокачественных образований. Статистическая обработка проводилась при помощи программного обеспечения STATA 14. Для оценки достоверности гипотезы использовался критерий Пирсона. Для каждого метода исследования были рассчитаны показатели точности, чувствительности, специфичности, прогностическая ценность положительного и отрицательного результатов.

## **2.4 Нормальное строение слизистой оболочки различных отделов гортани по данным узкоспектральной и контактной эндоскопии.**

Исследование нормального строения слизистой оболочки различных отделов гортани проводилось у двадцати пациентов в возрасте от 28 до 89 лет (средний возраст  $49 \pm 15,8$  лет). Женщин и мужчин было равное количество.

Нами было отмечено, что как при узкоспектральной, так и при контактной эндоскопии без окрашивания, сосудистая сеть слизистой оболочки преддверия гортани выражена слабо (рисунок 21а,б). В области вестибулярной складки

визуализируется богато разветвленная сосудистая сеть с большим количеством бифуркаций и анастомозов. Однако все сосуды проходят параллельно поверхности слизистой оболочки (рисунок 22а,б). Сосудистое строение голосовой складки представлено сосудами, идущими параллельно друг другу и поверхности слизистой оболочки голосовой складки. Бифуркации и анастомозы представлены единичными случаями (рисунок 23а,б). Клеточная архитектура всех отделов гортани по данным контактной эндоскопии выглядела схожим образом: клетки одинаковой формы, эухромные ядра, отсутствие митозов (рис. 21в, 22в, 23в).

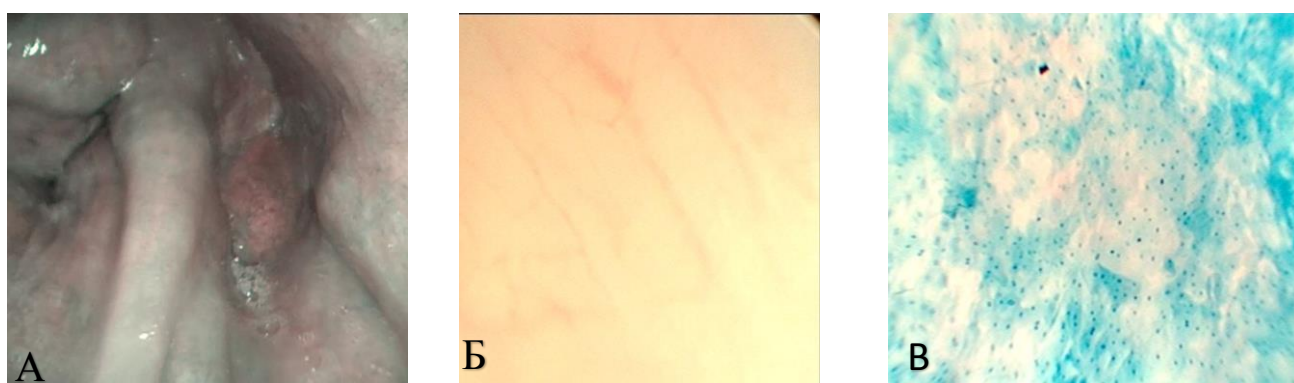


Рисунок 21 - Строение неизменной слизистой оболочки вестибулярного отдела гортани (черпало-надгортанная складка) по данным узкоспектральной эндоскопии (а), контактной эндоскопии без окрашивания (б) и с окрашиванием (в)

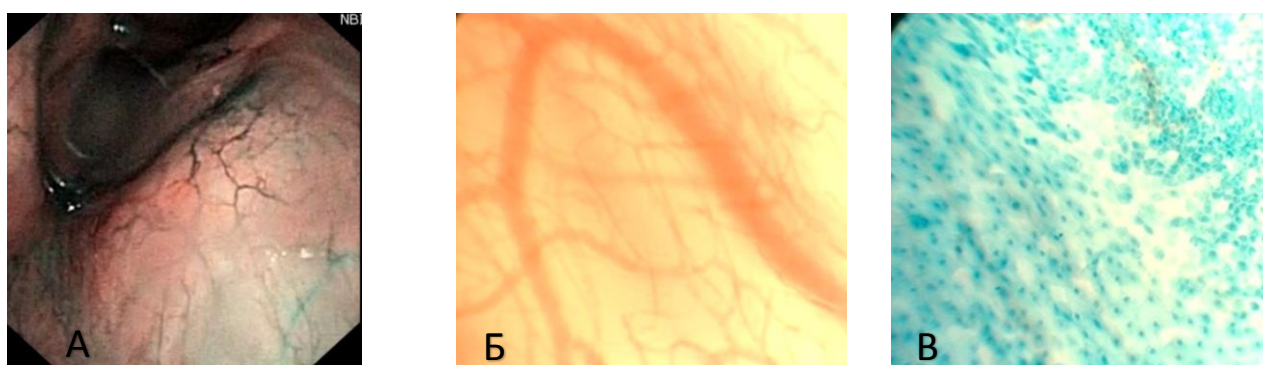


Рисунок 22 - Строение неизменной слизистой оболочки вестибулярной складки по данным узкоспектральной эндоскопии (а), контактной эндоскопии без окрашивания (б) и с окрашиванием (в)

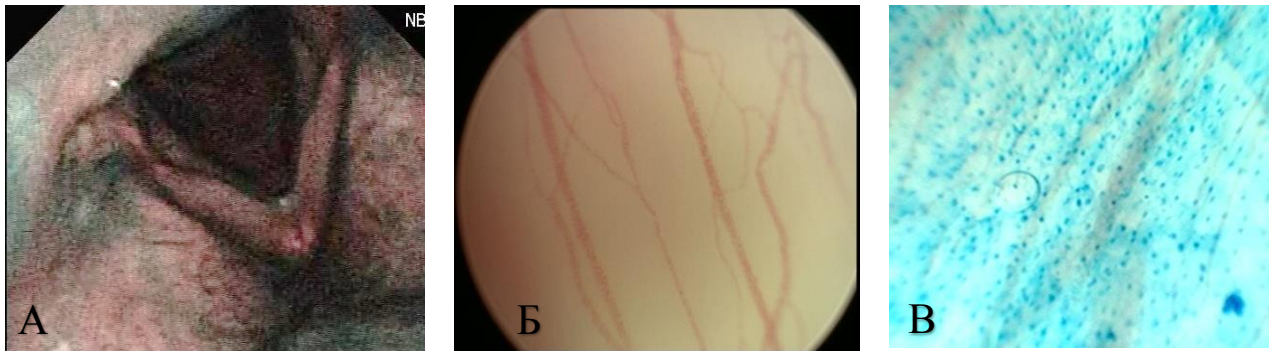


Рисунок 23 - Строение неизменной слизистой оболочки голосового отдела гортани по данным узкоспектральной эндоскопии (а), контактной эндоскопии без окрашивания (б) и с окрашиванием (в)

Наши данные не расходились с общеизвестными опубликованными данными по узкоспектральной эндоскопии [100]. В свою очередь, по контактной эндоскопии такие данные отсутствуют.

### ГЛАВА 3. ДИАГНОСТИЧЕСКИЕ ХАРАКТЕРИСТИКИ КОНТАКТНОЙ ЭНДСКОПИИ С ОКРАШИВАНИЕМ

Впервые контактная эндоскопия для исследования гортани была применена достаточно давно [10]. Несмотря на долгий срок присутствия этого метода в оториноларингологии, он остается недостаточно хорошо изученным. Все работы, представленные в литературе, носят описательный характер и не дают исчерпывающей информации о четкой интерпретации результатов, полученных при проведении контактной эндоскопии, отсутствуют четкие критерии оценки получаемых изображений, нет клинического обоснования применения данного метода, как технологии скрининговой диагностики злокачественных образований гортани.

Классическим вариантом проведения исследования является применение технологии окрашивания исследуемой ткани 1% раствором метиленового синего. Последний обладает выраженным сродством к нуклеиновым кислотам, которые в большом количестве накапливаются в неопластических клетках [44]. Таким образом, цитоплазма и ядра клеток злокачественных тканей окрашиваются в синий цвет интенсивнее нормальных тканей. Также удается определить наличие митотического деления в клетках, увидеть измененную форму ядер и смещение ядерно-цитоплазматического отношения. Это дает возможность провести дифференциальную диагностику злокачественных поражений *in vivo*.

Однако, в процессе нашей работы мы убедились, что далеко не всегда удается получить четкую цитологическую картину при окрашивании (рисунок 24).

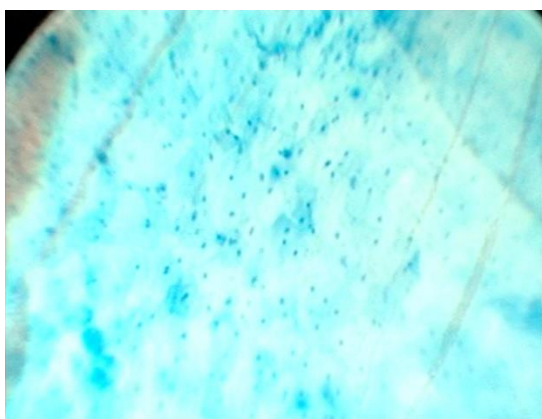


Рисунок 24 - Контактная эндоскопия в двух анатомических областях у одного и того же пациента.

Как следствие, представлялась затруднительной оценка всех вышеперечисленных характеристик клеточной архитектоники и их изменений. Поэтому в нашем исследовании мы решили оценить эффективность метода контактной эндоскопии с окрашиванием, проанализировав степень светлоты (рисунок 25) и насыщенности (рисунок 26) синего [4] оттенка в регистрируемых при обследовании изображениях.



Рисунок 25 - Степени светлоты синего оттенка



Рисунок 26 - Примеры насыщенности синего оттенка

Данный метод был применен у 22 пациентов, находившихся под наблюдением с 08.10.2014 по 10.10.2015. Все больные поступили в клинику болезней уха, горла и носа Первого МГМУ им. И.М. Сеченова с диагнозом новообразование гортани. Соотношение мужчин и женщин было одинаковое. Средний возраст пациентов составил  $47,6 \pm 17,2$  лет (от 20 до 81 лет).

Всем больным проводилось предварительное стандартное эндоскопическое исследование в белом свете. Пациенты включались в исследование в случае обнаружения предраковых изменений в гортани [19]: лейкоплакии, эритроплакии, лейкоэритроплакии, явления хронического гиперпластического ларингита, ограниченной гипертрофии слизистой оболочки, образований с неоднородной поверхностью.

Контактная эндоскопия выполнялась непосредственно перед хирургическим лечением в условиях общего обезболивания при помощи ригидного контактного эндоскопа с возможностью 60-ти и 150-кратного увеличения (Karl Storz GmbH&Co., Tutlingen, Germany). Окрашивание поверхности исследуемого образования проводилось 1% раствором метиленового синего, нанесенного на ватный тампон. Воздействие окрашивающего агента на поверхность слизистой оболочки было одинаковое по продолжительности у всех пациентов (5-6 секунд). Далее контактный торцевой эндоскоп устанавливался в непосредственный контакт с поверхностью исследуемого новообразования. Посредством винта на корпусе эндоскопа достигалась максимальная фокусировка при 60-кратном увеличении.

В каждом клиническом случае была выполнена биопсия или удаление новообразования. Биопсийный материал был немедленно фиксирован 10% раствором формальдегида. Патогистолог, проводящий исследование, не обладал сведениями, полученными при проведении контактной эндоскопии.

Гистологические диагнозы распределились следующим образом: папилломатоз – 5 (22,7%), фиброма – 3 (13,5%), фиброангиома – 1 (4,5%), киста – 2 (9%), полип – 2 (9%), дисплазия различной степени – 3 (13,5%), плоскоклеточный рак – 3 (13,5%), в трех случаях были выявлены гистологические признаки хронического воспаления. Распределение новообразований по локализациям в гортани представлено в таблице 15.

Таблица 15 - Распределение новообразований по локализации в гортани

№	Локализация в гортани	Количество новообразований
1	Надголосовой отдел	10
2	Голосовой отдел	12
3	Подголосовой отдел	0

Помимо дискриптивной (описательной) оценки также проводился количественный анализ полученных при выполнении контактной эндоскопии изображений. В основу был положен факт наличия сродства метиленового синего к нуклеиновым кислотам, благодаря которому ткани окрашиваются в разной интенсивности синий цвет. Так как цветовой спектр раскладывается на RGB (R – red, G – green, B – blue), а диагностическим в нашем случае является синий цвет, нами анализировался исключительно синий цветовой спектр (Гo3, Гo2, Гo1, Си3, Си2, Си1) в двух группах пациентов: с диагнозом плоскоклеточный рак и дисплазия разной степени выраженности (группа 1) и диагнозом доброкачественное образование (группа 2).

Статистический анализ проводился путем сравнения двух независимых групп критерием Вилкоксона. Вычисления производились программой STATISTICA 7.0.

## **Результаты**

### Дискриптивный анализ

Сравнив данные контактной эндоскопии с гистологическим результатом, нам удалось выявить четыре типа клеточной архитектоники слизистой оболочки в зависимости от выявленной патологии.

В случае нормальной слизистой оболочки или незначительно выраженных воспалительных явлений клеточную архитектуру можно описать следующим образом: гомогенное строение клеток с четко определяющимися ядрами, цитоплазма клеток окрашивается равномерно, все ядра окрашиваются в темно-



синий цвет без выраженного гетерохроматизма и имеют одинаковую округлую форму (рисунок 27).

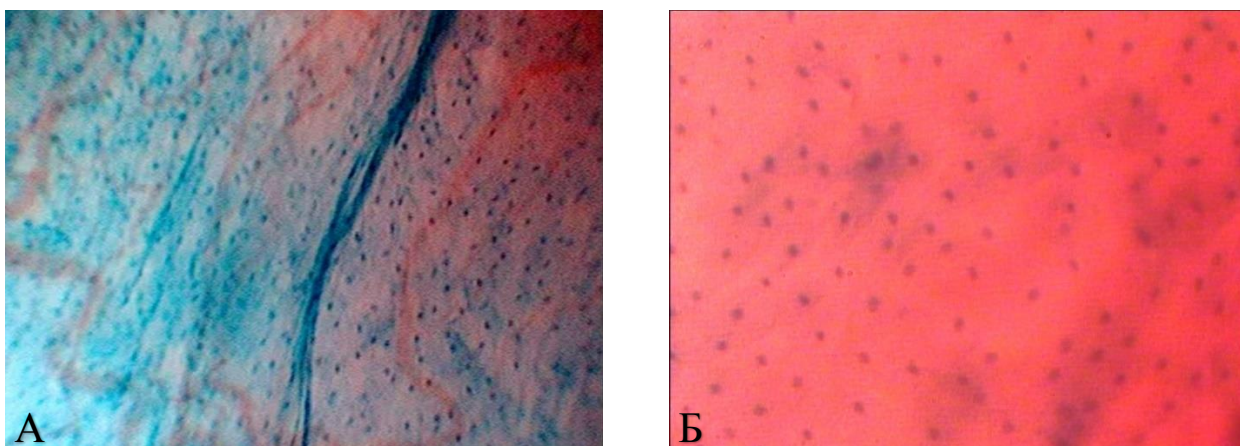


Рисунок 27 - Клеточная архитектоника нормальной слизистой оболочки или при наличии незначительных воспалительных изменений (а – 60-кратное увеличение, б – 150 кратное увеличение).

При папилломатозе отмечается более интенсивное окрашивание цитоплазмы клеток, присутствует гетерохроматизм ядер, однако практически все ядра имеют одинаковую округлую форму. Также визуализируется митотическое деление ядер, присутствия которого не было замечено в таком количестве в нормальной или незначительно воспаленной слизистой оболочке (рисунок 28).

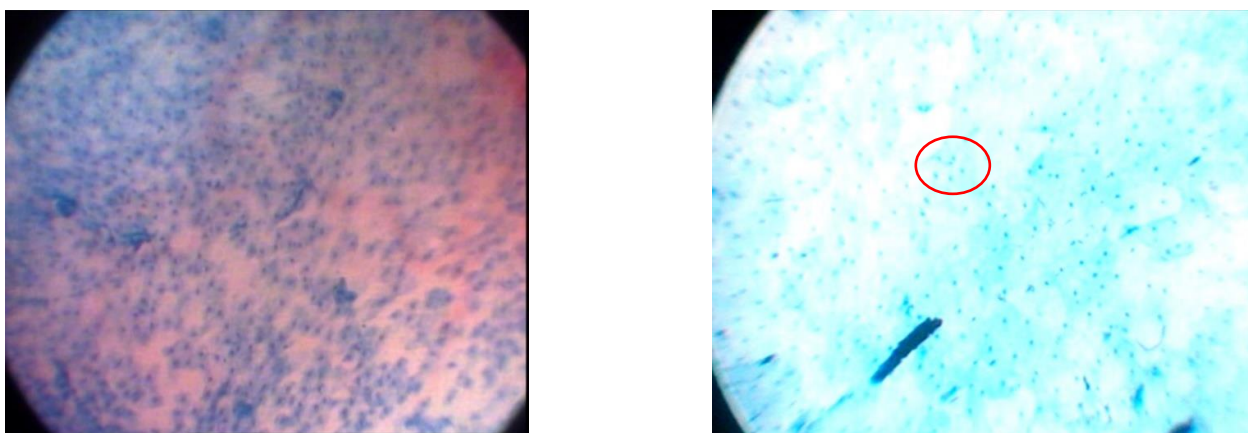


Рисунок 28 - Клеточная архитектоника ткани при папилломатозе. Обведены клетки с митотическим делением.

При явлениях дисплазии все еще распознается гомогенная структура клеток, однако форма ядер уже гетерогенная, нарушена ядерно-цитоплазматическое отношение, то есть ядра в клетках хаотично смещены, визуализируется большое количество митозов в клетках на фоне выраженной гиперхромности ядер. Границы клеток четко визуализируются (рисунок 29).

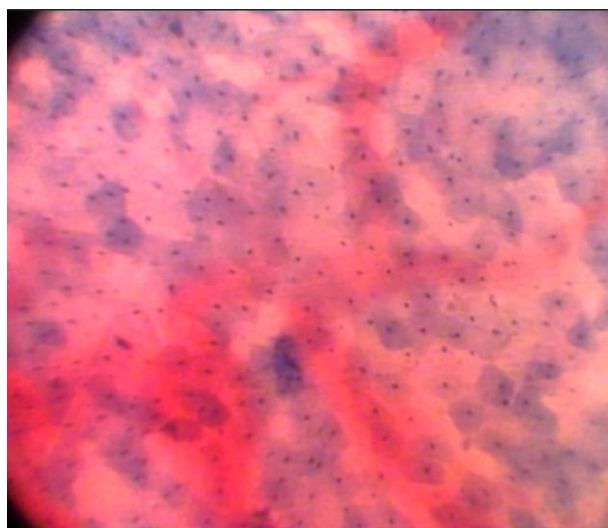
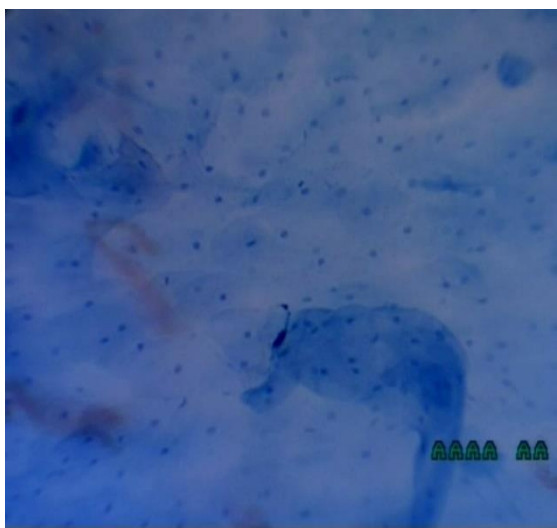


Рисунок 29 - Клеточная архитектура ткани при дисплазии.

При плоскоклеточном раке потеряна как гомогенность клеток, так и ядер. Все поле интенсивно окрашено в темно-синий цвет, невозможно определить границы клеток (рисунок 30).

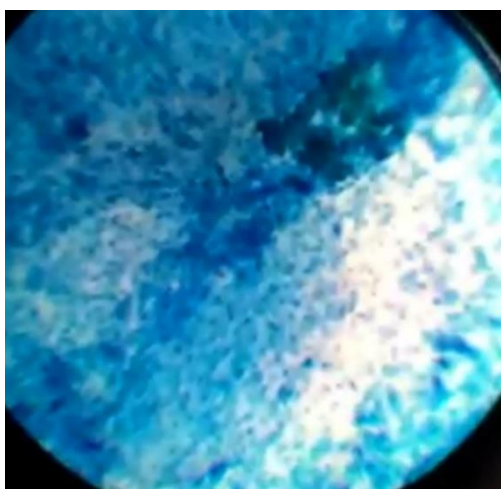


Рисунок 30 - Клеточная архитектура ткани при плоскоклеточном раке.

## Количественный анализ

Количественная оценка проводилась посредством анализа цветowych диаграмм изображений, полученных и записанных при проведении контактной эндоскопии. Сравнивались также две группы пациентов: с диагностированным плоскоклеточным раком и дисплазиями разной степени выраженности (группа 1) и с доброкачественными образованиями (группа 2). Для количественной оценки цветowego спектра изображений мы использовали спектр анализатор 1.07. Известно, что любой цвет имеет числовое исчисление в соответствии с моделью RGB (r – red, красный, g – green, зеленый, b – blue, синий). Так как в нашем случае ключевым являются оттенки синего, то анализ проводился только по ним. В программе они представлены в виде следующих аббревиатур: Го3, Го2, Го1, Си3, Си2, Си1. Примеры цветowych диаграмм представлены на рисунках 31, 32 и 33.

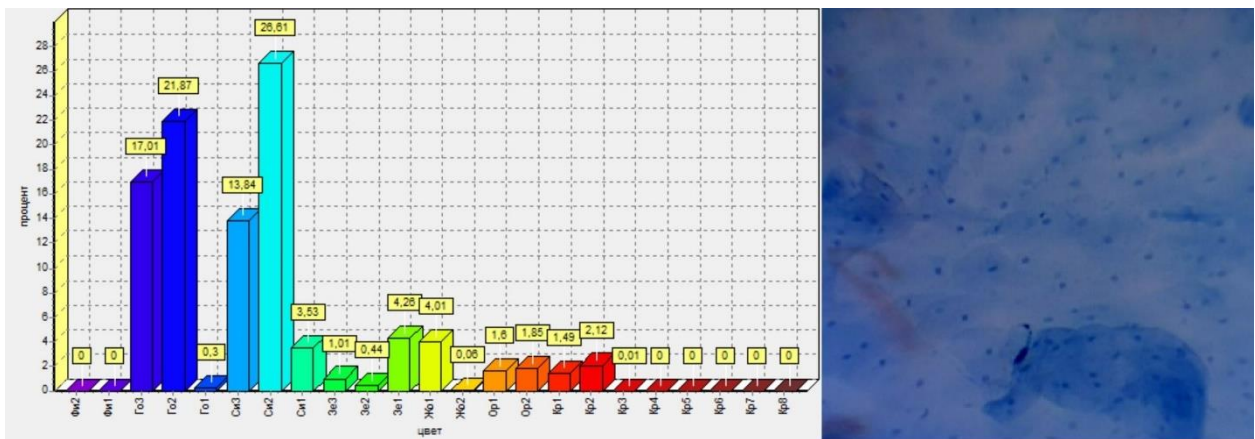


Рисунок 31 - Цветовая диаграмма пациента с дисплазией.

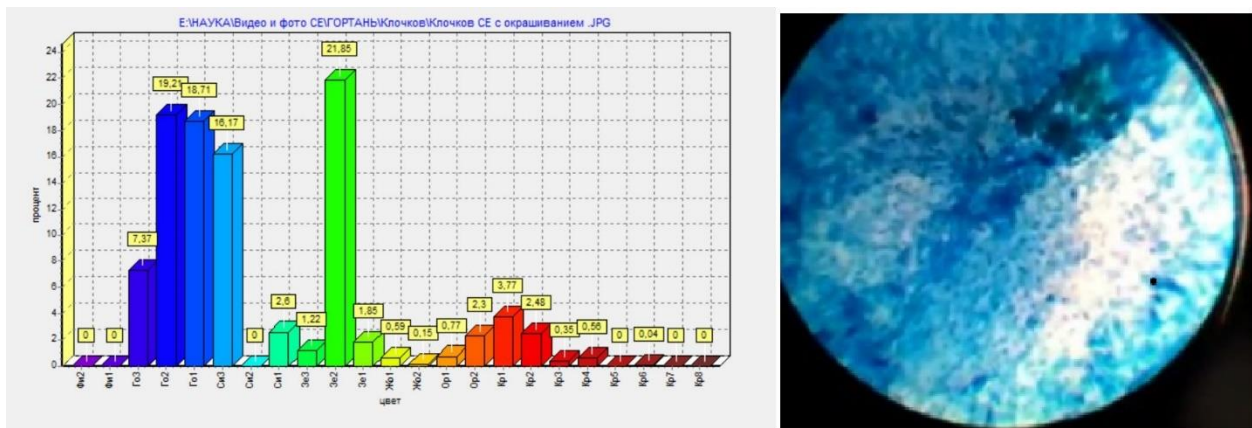


Рисунок 32 - Цветовая диаграмма пациента с плоскоклеточным раком

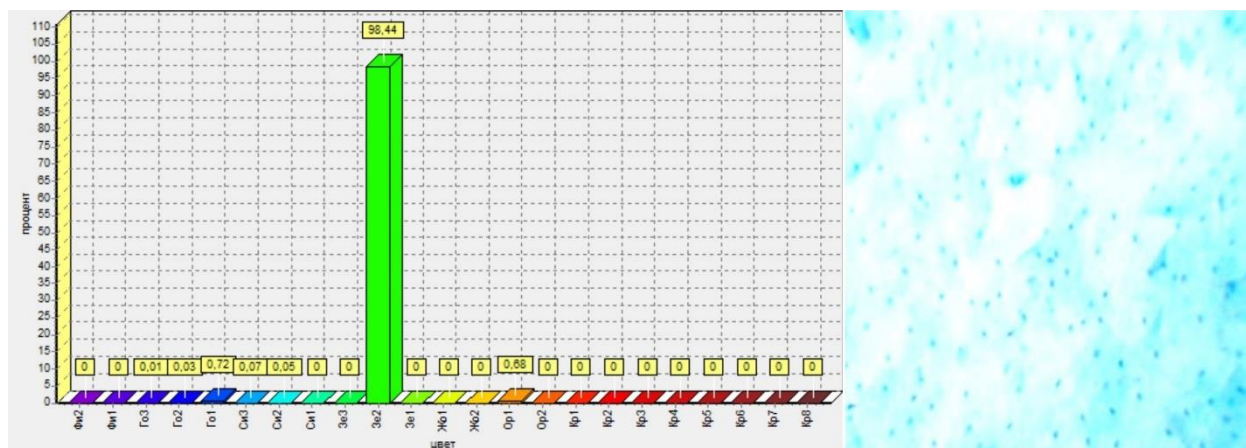


Рисунок 33 - Цветовая диаграмма пациента с невыраженными воспалительными явлениями

В результате сравнения двух групп (критерий Вилкоксона) статистически было подтверждено, что группа пациентов со злокачественным процессом и группа пациентов с доброкачественным процессом достоверно различимы ( $p < 0,01$ ). Причем, на основании данных медианы и среднего значения, количество спектров синего цвета во второй группе меньше (таблицы 16, 17).

Таблица 16. – Суммарное количество синего спектра в первой и второй группе

	Группа 1	Группа 2
<b>Сумма</b>	330,28	176,89
<b>Среднее</b>	61,41	16,08
<b>Медиана</b>	55,05	14,31

Таблица 17. - Количество цветов синего и голубого спектра в первой и второй группе

	Группа 1		Группа 2	
	Голубой (Го)	Синий (Си)	Голубой (Го)	Синий (Си)
<b>Сумма</b>	195,22	135,06	159,9	16,93
<b>Среднее</b>	27,89	19,3	14,5	1,53
<b>Медиана</b>	37,51	18,7	12,95	0,51

Таким образом, основываясь на результатах исследования можно сделать вывод, что использование спектральной оценки изображений позволяет с высокой вероятностью правильно предположить клинический диагноз, выявить признаки злокачественного образования. Тем самым были обоснованы возможности данного метода, как технологии скрининговой диагностики злокачественных образований гортани, которые в дальнейшей работе нашли свое подтверждение (см. главу 4).

В целом, проведение контактной эндоскопии с окрашиванием не занимало много времени. Однако, это обследование требует тренировки, наработки навыков владения контактным эндоскопом. В частности, эндоскоп не должен устанавливаться в слишком тесном контакте со слизистой оболочкой для предотвращения ее травмирования и возникновения кровотечения, которое даже при незначительной интенсивности может существенно затруднить как проведение обследования, так и хирургического лечения. Метиленовый синий достаточно быстро элиминируется с окрашенной поверхности, однако не полностью. Это несколько ограничивает обзор операционного поля и проведение собственно хирургического лечения.

Таким образом, метод спектральной оценки изображений, получаемых при проведении контактной эндоскопии, на наш взгляд является перспективным при проведении скринингового обследования пациентов с новообразованиями гортани для исключения злокачественного процесса. Учитывая универсальный характер изменений, наблюдаемых в злокачественной ткани разной локализации, данный

метод может представлять интерес для его использования в других отделах дыхательных путей и организма в целом.

## ГЛАВА 4. РЕЗУЛЬТАТЫ ОБСЛЕДОВАНИЯ ПАЦИЕНТОВ

Оценка результатов исследования проводилась по новообразованиям.

### 4.1 Анализ количества образований

В общей сложности у всех пациентов было диагностировано 132 образования. Гистологические результаты распределились следующим образом: доброкачественные образования ( $n = 40$ , 30,4%), кератоз ( $n = 8$ , 6,0%), дисплазия низкой степени ( $n = 7$ , 5,3%), дисплазия средней степени ( $n = 6$ , 4,5%), дисплазия высокой степени ( $n = 4$ , 3%), плоскоклеточный рак ( $n = 67$ , 50,8%) (рисунок 34).

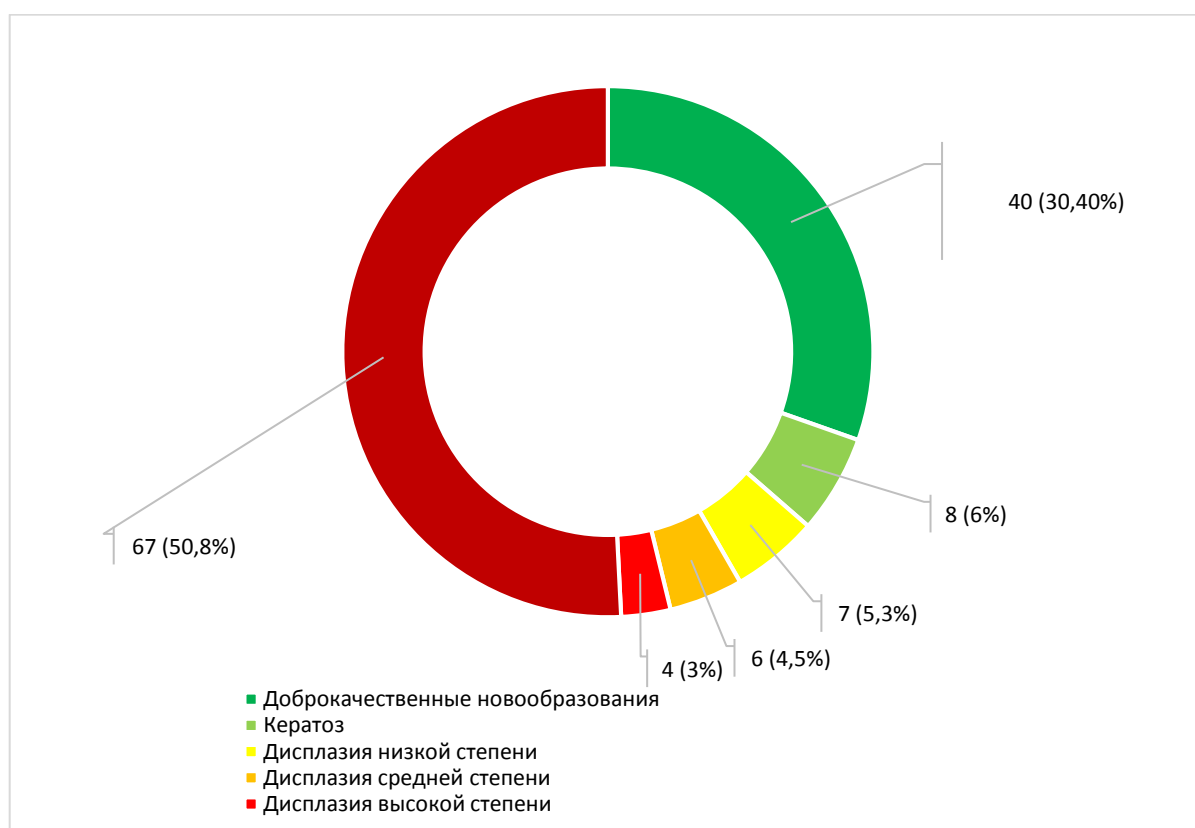


Рисунок 34 - Распределение гистологических диагнозов среди пациентов основной группы.

Сто одиннадцать (83,6%) диагностированных образований локализовались в пределах одной анатомической области, тогда как 21 (16,4%) образование имели большую распространенность (таблица 18). Была выявлена тенденция к более вероятному наличию злокачественного процесса, если образование локализовалось

больше, чем в одной анатомической области. Вероятность выше в 2,6 раза ( $p=0,06$  для критерия  $\chi^2$ , доверительный интервал 0,9 – 7,2).

Таблица 18 - Локализация в одной или нескольких анатомических областях доброкачественных и злокачественных образований

Локализация	Доброкачественные образования	Злокачественные образования	Всего
В одной области	55 (49%)	56 (51%)	111 (100%)
В нескольких областях	6 (27,3%)	15 (72,7%)	21 (100%)
Всего	61 (45,5%)	73 (54,5%)	132 (100%)

#### 4.2 Оценка диагностических характеристик

##### узкоспектральной эндоскопии у больных первой группы

Всего 56 образований гортани было осмотрено в узком спектре света. По классификации Ni образования были распределены следующим образом: тип 1 – 10 (17,76%), тип 2 – 4 (7,14%), тип 3 – 9 (16,7%), тип 4 – 5 (8,93%), тип 5a – 17 (30,36%), тип 5b – 7 (12,5%), тип 5c – 4 (7,14%) (таблица 19).

Таблица 19. Сравнение результатов узкоспектральной эндоскопии и гистологического исследования

Гистологический диагноз	Количество образований	УСЭ, тип строения сосудистого русла (классификация Ni)				
		5 a,b,c	4	3	2	1
Плоскоклеточный рак	27	25	1	1	0	0
Карцинома in situ	3	2	0	0	0	1
Дисплазия средней степени	3	0	2	1	0	0
Дисплазия низкой степени	2	0	0	1	0	1
Кератоз/метаплазия	6	1	1	4	0	0
Доброкачественные образования	15	0	1	2	4	8
Всего	56	28	5	9	4	10



Согласно используемой классификации, новообразования, отнесенные к 5 типу по данным УСЭ, расцениваются как злокачественные. Из 27 образований, гистологически подтвержденных как злокачественные, 25 были отнесены к 5 типу по изменению в строении сосудистого русла (рисунок 35).



Рисунок 35 - Пациент с новообразованием гортани, у которого при узкоспектральной эндоскопии были выявлены очаги неоангиогенеза, 5 тип строения сосудистого русла по классификации Ni.

Ни одно из образований не было отнесено к 1 или 2 типу. Третий тип строения сосудистого русла подразумевает наличие какой-либо «маскировки» на поверхности, скрывающей сосудистое русло. Всего к этому типу было отнесено 9 образований, в четырех из которых при гистологическом исследовании были выявлены кератоз и метаплазия (рисунок 36). После проведения гистологического исследования доброкачественными оказались 15 образований.

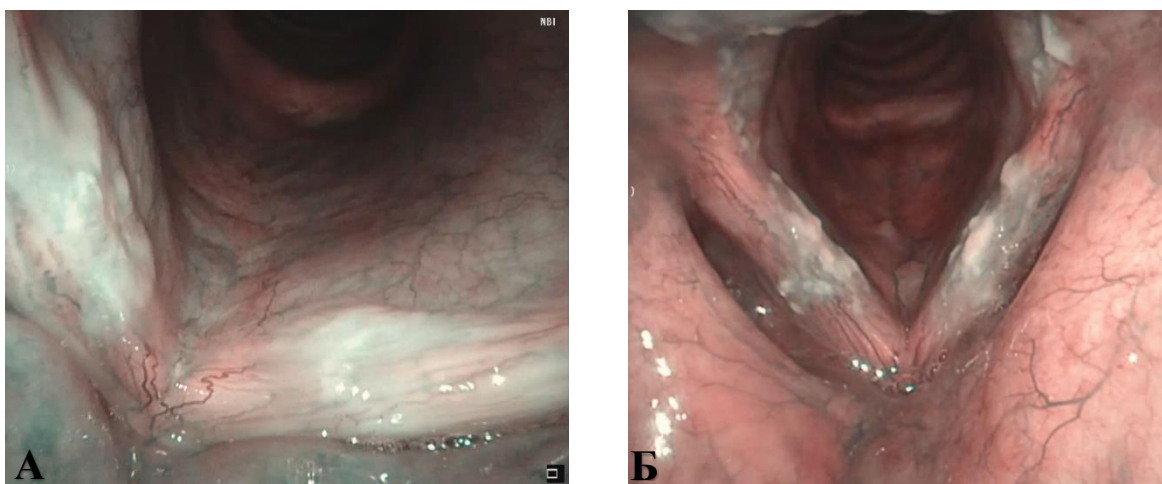


Рисунок 36 - Новообразования голосовых складок, при которых визуализировался третий тип в соответствии с классификацией Ni. Гистологически были выявлены метаплазия (а) и кератоз с явлениями дисплазии средней степени (б).

Сосудистое строение 12 из них по данным УСЭ было расценено как 1 и 2 тип (рисунок 37). Ни одно доброкачественное образование не было отнесено к 5 типу по классификации Ni (таблица 19).



Рисунок 37 - Гистологически подтвержденное доброкачественное образование, при котором визуализировался 2 тип строения сосудистого русла по классификации Ni.

В соответствии с полученными данными диагностические критерии узкоспектральной эндоскопии оказались следующими: чувствительность – 90% (27/30), специфичность – 96% (25/26), прогностическая ценность положительного результата – 96,4% (27/28), прогностическая ценность отрицательного результата – 89,3% (25/28), точность – 92,8% (52/56) (таблица 20).

Таблица 20 - Диагностические характеристики УСЭ при оценке злокачественных и доброкачественных новообразований

Узкоспектральная эндоскопия	Гистологический диагноз		Всего
	Доброкачественные образования/кератоз/дисплазия низкой и средней степени	Злокачественные образования/рак in situ	
Доброкачественные образования/кератоз/дисплазия низкой и средней степени	25	3	28
	89,29 (NPV*)	10,71	100
	96,15 (Sp**)	10,00	50,0
Рак in situ/ плоскоклеточный рак	1	27	28
	3,57	96,43 (PPV***)	100
	3,85	90,0 (Se****)	50,0
Всего	26	30	56
	46,43	53,57	100
	100	100	100

\* - прогностичность отрицательного результата

\*\* - специфичность

\*\*\* - прогностичность положительного результата

\*\*\*\* - чувствительность

Необходимо отметить, что все эпизоды гипердиагностики – доброкачественные новообразования гортани на этапе узкоспектрального эндоскопического обследования диагностировались как предположительно злокачественные – присутствовали только в начале исследования. Небольшое количество эпизодов гиподиагностики - злокачественные новообразования гортани на этапе узкоспектрального эндоскопического обследования диагностировались

как предположительно доброкачественные - прослеживалась на протяжении всего исследования. При ошибках, рак, по данным УСЭ, визуализировался как тип 3 или 4 по классификации Ni. Тип 4 подразумевает присутствие интраэпителиальных капиллярных петель в виде маленьких точек, а тип 3 подразумевает маскировку сосудистой архитектоники лейкоплакией. Соответственно, и в том и в другом случае присутствовала настороженность в отношении наличия злокачественного процесса.

Отмечена еще одна особенность: при увеличении размеров образования и области распространения процесса, вероятность постановки правильного предварительного диагноза по данным УСЭ также возрастала. Абсолютно все новообразования, распространяющиеся на несколько анатомических областей, были правильно диагностированы на этапе амбулаторного обследования (таблица 21).

Таблица 21 - Диагностические характеристики УСЭ при исследовании образований, распространяющихся более чем на одну анатомическую область

Узкоспектральная эндоскопия	Гистологический диагноз		Всего
	Доброкачественные образования/кератоз/дисплазии низкой и средней степени	Плоскоклеточный рак/карцинома in situ	
Доброкачественные образования/ папилломатоз/дисплазия	6 100 (NPV*) 100 (Sp**)	0	6 100 42,86
Рак in situ/плоскоклеточный рак	0	8 100 (PPV***) 100 (Se****)	8 100 57,14
<b>Всего</b>	6 42,86 100	8 57,14 100	14 100 100

\* - прогностичность отрицательного результата

\*\* - специфичность

\*\*\* - прогностичность положительного результата

\*\*\*\* - чувствительность

Это можно объяснить следующим образом: распространение злокачественного процесса и увеличение объема образования приводит к гипоксии и требует большую интенсивность кровоснабжения [22], что приводит к появлению более разветвленной сосудистой сети [56].

### **Клинический пример**

Пациент К., 59 лет (и/б 41763/14) обратился в клинику болезней уха, гола и носа Первого МГМУ им. И.М. Сеченова с жалобами на охриплость и затруднение дыхания при минимальной физической нагрузке. Из анамнеза заболевания известно, что вышеуказанные жалобы появились нескольких лет назад и постепенно прогрессировали. Обследование и лечение не проводилось.

При стандартной фиброларингоскопии визуализировалось обширное образование в области правого черпаловидного хряща с гладкой поверхностью и неизменной слизистой оболочкой. Также визуализировалось образование в области перехода грушевидного синуса на черпало-надгортанную складку слева с возможным инвазивным ростом в область левой вестибулярной складки (рисунок 38).



Рисунок 38 - Стандартное фиброларингоскопическое исследование

При переходе в режим узкоспектральной фиброларингоскопии определялись очаги неоангиогенеза (тип 5b по классификации Ni) в области левого грушевидного синуса. Поверхность объемного образования в области правого черпаловидного хряща без признаков неоангиогенеза (рисунок 39).

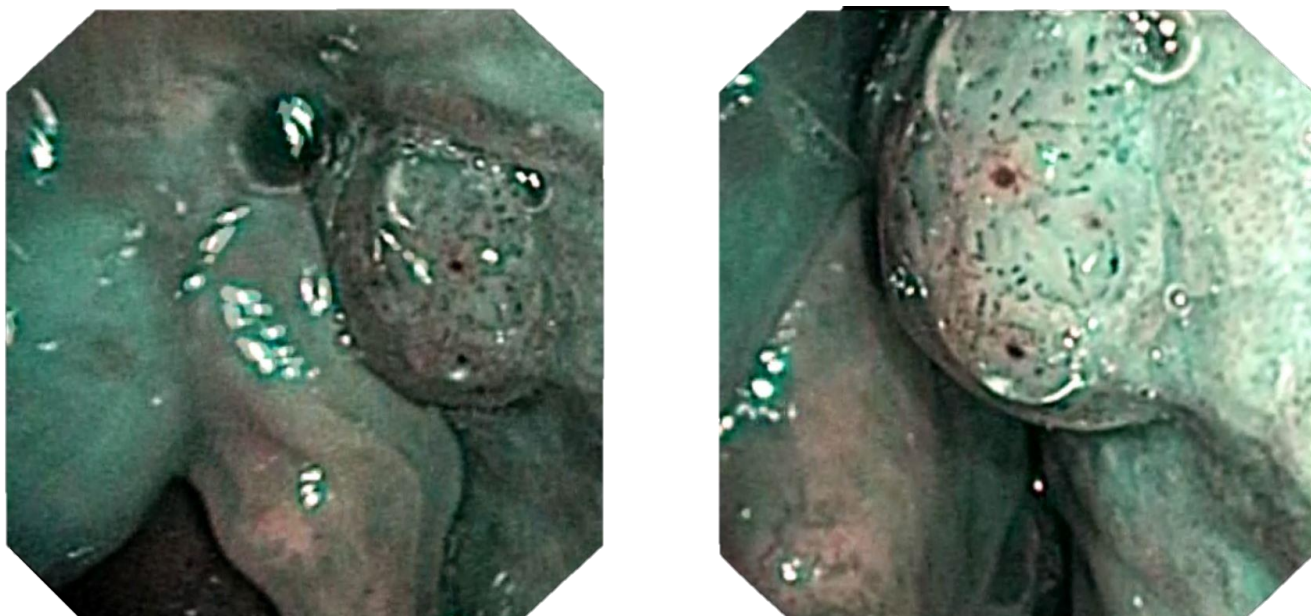


Рисунок 39 - Узкоспектральная фиброларингоскопия

Пациенту была выполнена таргетная биопсия новообразования левого грушевидного синуса - наиболее подозрительной области по данным узкоспектральной эндоскопии. Патогистологический диагноз – плоскоклеточный рак (рисунок 40).

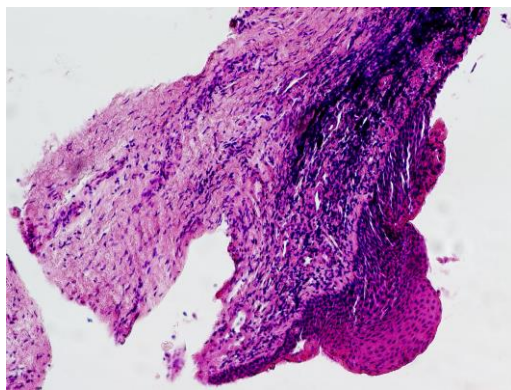


Рисунок 40 - Патогистологическое исследование биологического материала

### 4.3 Оценка диагностических характеристик контактной эндоскопии у больных второй группы

Всего 108 образований было осмотрено при помощи контактного эндоскопа. По классификации Puxeddu образования были распределены следующим образом: тип 0 – 6 (5,5%), тип 1 – 12 (11%), тип 2 – 19 (17,5%), тип 3 – 14 (13%), тип 4 – 57 (53%) (таблица 18).

Таблица 22 - Сравнение результатов контактной эндоскопии и гистологического исследования

Гистологический диагноз	Количество образований	Контактная эндоскопия (классификация Puxeddu)				
		Тип 4	Тип 3	Тип 2	Тип 1	Тип 0
Плоскоклеточный рак	56	52	0	4	0	0
Карцинома in situ	2	1	0	1	0	0
Дисплазия средней степени	6	1	4	1	0	0
Дисплазия низкой степени	6	1	4	1	0	0
Кератоз/метаплазия	8	2	2	4	0	0
Доброкачественные образования	30	0	4	8	12	6
<b>Всего</b>	<b>108</b>	<b>57</b>	<b>14</b>	<b>19</b>	<b>12</b>	<b>6</b>

Пятьдесят три образования из 58 гистологически подтвержденных злокачественных были отнесены к 4 типу по данным контактной эндоскопии (рисунок 41). Сосудистое строение слизистой оболочки оставшихся пяти новообразований было расценено как тип 2 (рисунок 42). При 2 типе уже появляются первые признаки неоангиогенеза в виде интреэпителиальных капиллярно-папиллярных петель. Большинство дисплазий (8 из 12) были отнесены к 3 типу по результатам контактной эндоскопии (рисунок 43). Большая часть доброкачественных образований была отнесена к 0-2 типу строения сосудистого русла (рисунки 44, 45). Надо отметить, что ни у одного доброкачественного

образования не было выявлено 4 типа строения сосудистого русла. И ни у одного злокачественного – 0 или 1 типа строения сосудистого русла (таблица 22).

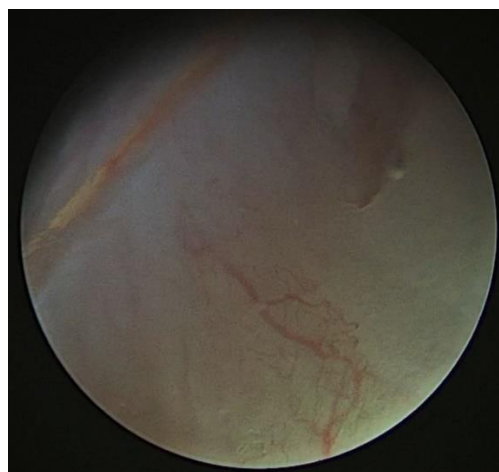
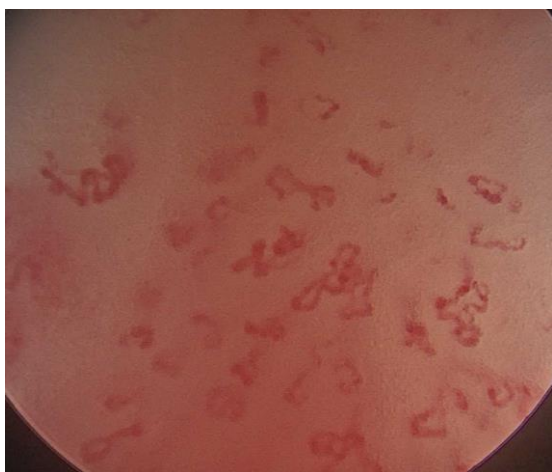


Рисунок 41 - Плоскоклеточный рак. 4 тип строения сосудистого русла по классификации Puxeddu. 60-кратное увеличение

Рисунок 42 - Плоскоклеточный рак. 2 тип строения сосудистого русла по классификации Puxeddu. 60-кратное увеличение

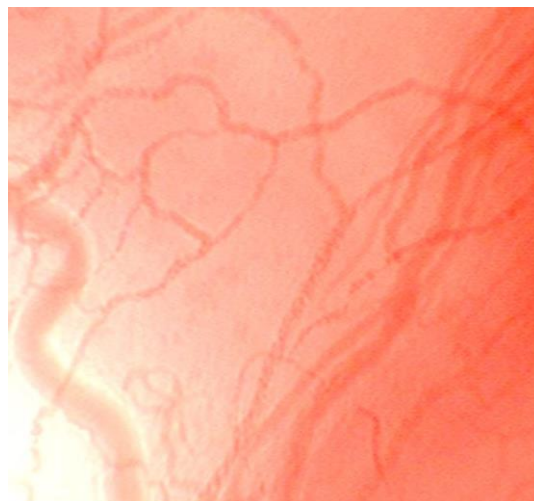


Рисунок 43 - Дисплазия низкой степени. 3 тип строения сосудистого русла по классификации Puxeddu. 60-кратное увеличение

Рисунок 44 - Доброкачественное образование (полип). 1 тип строения сосудистого русла по классификации Puxeddu. 60-кратное увеличение



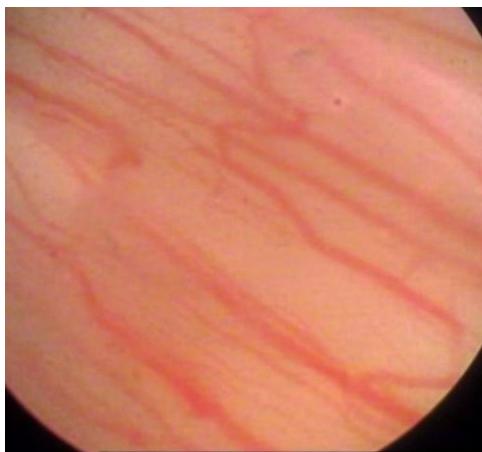


Рисунок 45 - Доброкачественное образование. 0 тип строения сосудистого русла по классификации Puxeddu. 60-кратное увеличение

Таким образом, диагностические характеристики контактной эндоскопии были следующие: точность, чувствительность, специфичность, прогностическая ценность положительного и отрицательного результата составили 91,6% (99/108), 91,38% (53/58), 92% (46/50), 92,98% (53/57), 90,20% (46/51), соответственно (таблица 23).

Таблица 23 - Диагностические характеристики контактной эндоскопии при диагностике злокачественных и доброкачественных новообразованиях

Контактная эндоскопия	Гистологический диагноз		Всего
	Доброкачественные образования/кератоз/дисплазии низкой и средней степени	Плоскоклеточный рак/карцинома in situ	
Доброкачественные образования/кератоз/дисплазии низкой и средней степени	46	5	51
	90,20 (NPV*)	9,80	100
	92,00 (Sp**)	8,62	47,22
Плоскоклеточный рак/карцинома in situ	4	53	57
	7,02	92,98 (PPV***)	100
	8,00	91,38 (Se****)	52,78
Всего	50	58	108
	46,30	53,70	100
	100	100	100

\* - прогностичность отрицательного результата

\*\* - специфичность

\*\*\* - прогностичность положительного результата

\*\*\*\* - чувствительность

Также, как и в случае с узкоспектральной эндоскопией, распространённость процесса более чем на одну анатомическую область повлияла на точность постановки предварительного диагноза в лучшую сторону. Все параметры диагностической эффективности метода при постановке диагноза в случае распространения более, чем на одну анатомическую область, составили 100% (таблица 24).

Таблица 24 Диагностические характеристики контактной эндоскопии при исследовании образований, распространяющихся более чем на одну анатомическую область

Узкоспектральная эндоскопия	Гистологический диагноз		Всего
	Доброкачественные образования/кератоз/дисплазии низкой и средней степени	Плоскоклеточный рак/карцинома in situ	
Доброкачественные образования/ папилломатоз/дисплазия	1 100 (NPV*) 100 (Sp**)	0	1 100 7,69
Рак in situ/ плоскоклеточный рак	0	12 100 (PPV***) 100 (Se****)	12 100 92,31
<b>Всего</b>	1 7,69 100	12 92,31 100	13 100 100

\* - прогностичность отрицательного результата

\*\* - специфичность

\*\*\* - прогностичность положительного результата

\*\*\*\* - чувствительность

### **Клинический пример**

Пациентка П., 62 лет (и/б 2014000274) обратилась в клинику оториноларингологии, хирургии головы и шеи Университета города Кальяри (Италия) с жалобами на выраженную охриплость в течение года. Со слов пациентки, ранее обследование и лечение не проводилось.

При ларингоскопии в белом свете визуализировались гиперпластические изменения передних двух третей правой голосовой складки с элементами эритролейкоплакии (рисунок 46).

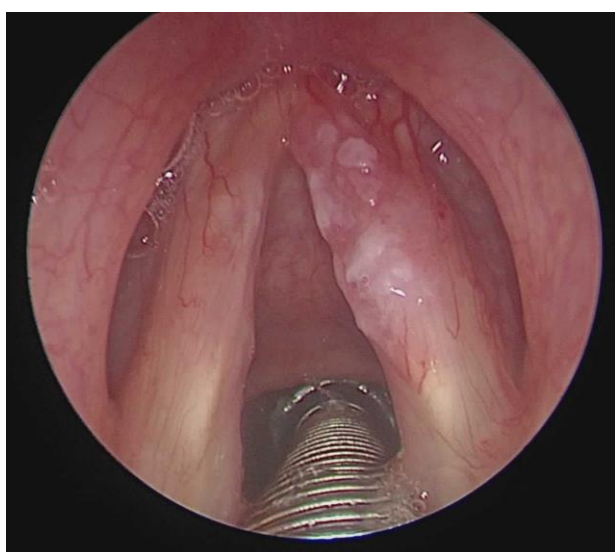


Рисунок 46 - Прямая ларингоскопия в белом свете

При проведении контактной эндоскопии в области гиперпластических изменений были выявлены очаги неоангиогенеза (IV тип строения сосудистого русла по классификации Puxeddu) (рисунок 47).

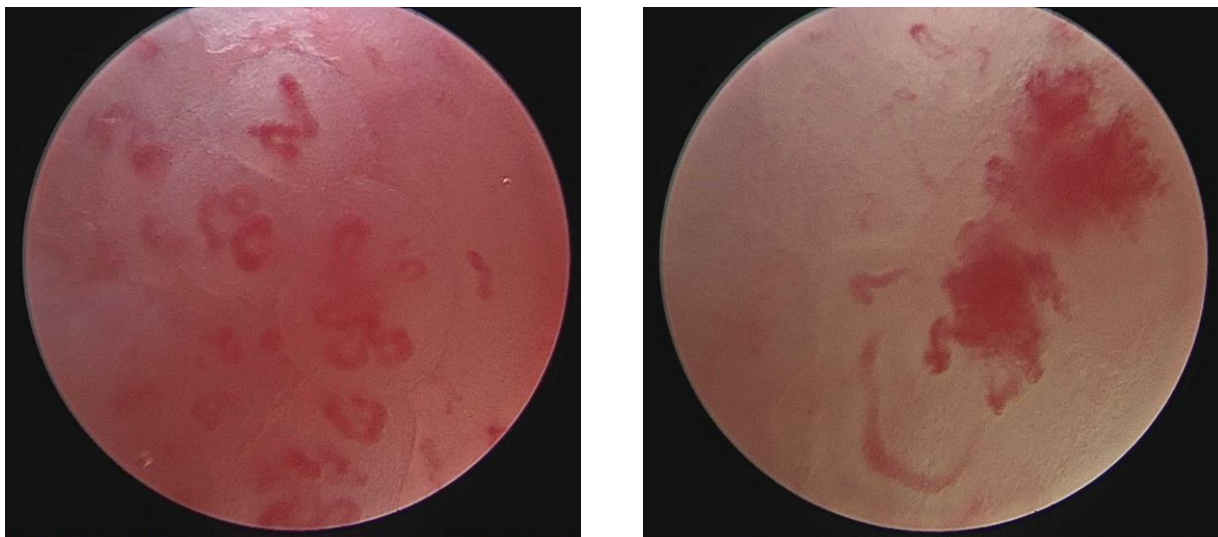


Рисунок 47 - Очаги неоангиогенеза по данным контактной эндоскопии

Непосредственно после контактной эндоскопии была выполнена хордэктомия III типа (рисунок 48). Образование было удалено одним блоком и отправлено на патогистологическое исследование.

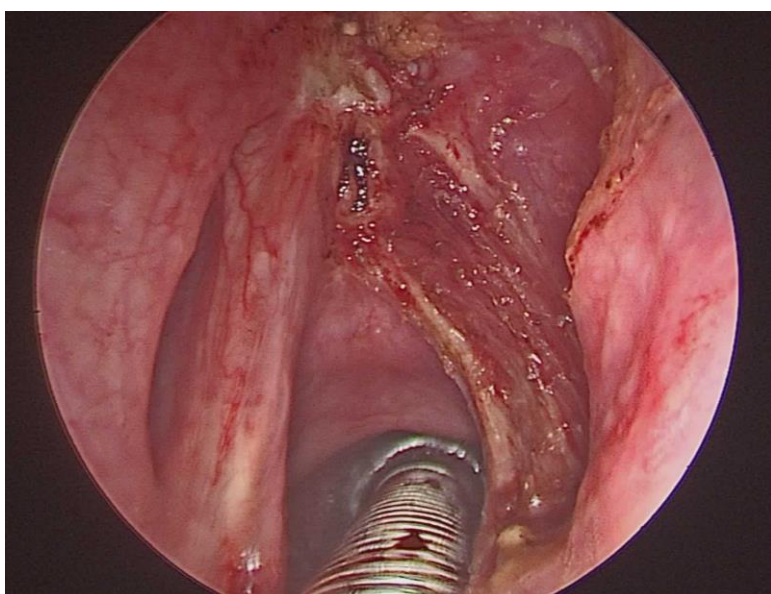


Рисунок 48 - Хирургическое лечение в объеме хордэктомии III типа.

По данным патогистологического заключения: плоскоклеточный рак, инвазивный, глубина 1 мм. Края резекции без признаков злокачественности (рисунок 49).

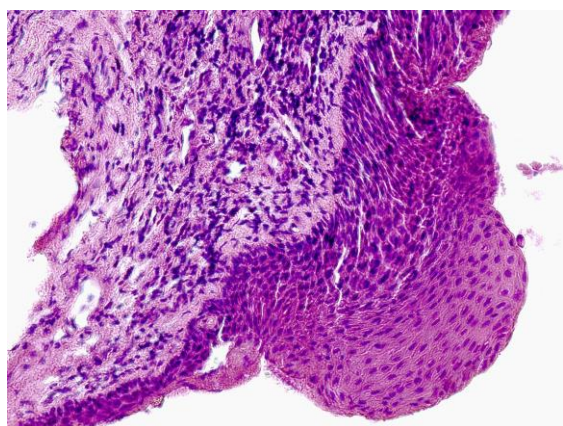


Рисунок 49 - Патогистологическое исследование удаленного образования

#### 4.4 Оценка диагностических характеристик узкоспектральной и контактной эндоскопии у больных третьей группы

132 образования были осмотрены с использованием УСЭ и КЭ. При интерпретации результатов чувствительность этих методов составила – 94,37%, специфичность – 93,44%, прогностическая ценность положительного результата – 94,37%, прогностическая ценность отрицательного результата – 93,44%, точность – 93,9% (таблица 25).

**Таблица 25** Диагностические характеристики узкоспектральной и контактной эндоскопии при диагностике злокачественных и доброкачественных новообразований

УСЭ + КЭ	Гистологический диагноз		Всего
	Доброкачественные образования/кератоз/дисплазии низкой и средней степени	Плоскоклеточный рак/карцинома in situ	
Доброкачественные образования/ папилломатоз/дисплазия	57	4	61
	93,44 (NPV*)	6,56	100
Рак in situ/ плоскоклеточный рак	93,44 (Sp**)	5,63	46,21
	4	67	71
	5,63	94,37 (PPV***)	100
	6,56	94,37 (Se****)	53,79
Всего	61	71	132
	46,21	53,79	100
	100	100	100

\* - прогностичность отрицательного результата

\*\* - специфичность

\*\*\* - прогностичность положительного результата

\*\*\*\* - чувствительность

Таким образом, чувствительность и прогностическая ценность отрицательного результата обоих методов выше, чем каждого метода по отдельности. При этом, специфичность и прогностическая ценность положительного результата выше у УСЭ (таблица 26). Уменьшения значения специфичности при применении нескольких методов является закономерным.

Таблица 26. - Сравнение диагностических характеристик методов узкоспектральной и контактной эндоскопии

	<b>УСЭ</b>	<b>КЭ</b>	<b>УСЭ+КЭ</b>
<b>Точность</b>	92,8%	91,6%	93,9%
<b>Чувствительность</b>	90%	91,38%	94,37%
<b>Специфичность</b>	96,1%	92%	93,44%
<b>Позитивная прогностическая ценность</b>	96,4%	92,98%	94,37%
<b>Негативная прогностическая ценность</b>	89,3%	90,20%	93,44%

### Клинический пример

Пациент О., 81 года (и/б 2016000141) обратился в клинику оториноларингологии, хирургии головы и шеи Университета города Кальяри (Италия) с жалобами на выраженную охриплость. Со слов пациента, охриплость беспокоит около пяти лет, однако в течение нескольких месяцев значительно прогрессировала.

При стандартной фиброларингоскопии в белом свете в области передней трети правой голосовой складки образование округлой формы, на широком основании, с гладкой поверхностью. Также визуализируется лейкоплакия на протяжении всей правой голосовой складки (рисунок 50).

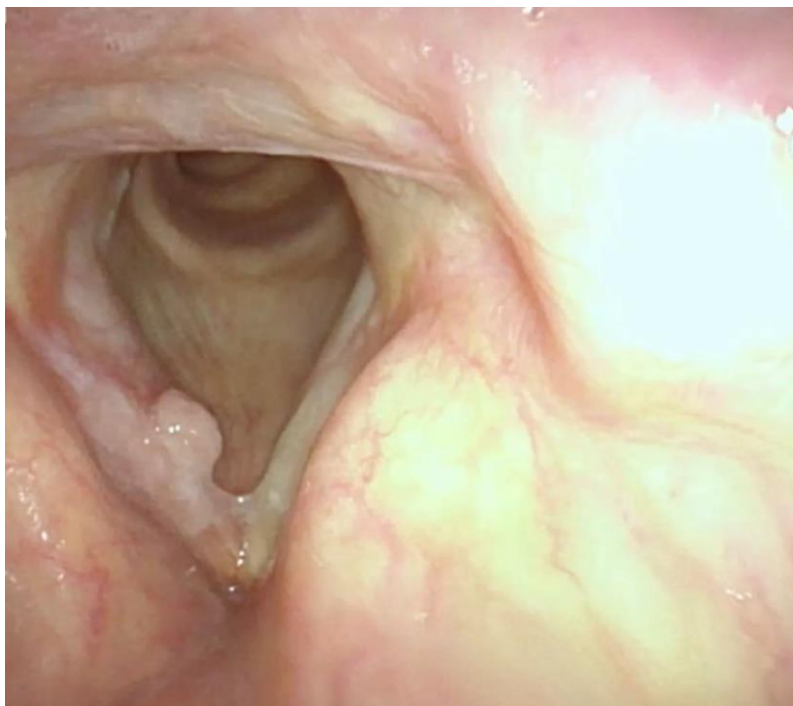


Рисунок 50 - Стандартная фиброларингоскопия в белом свете

При узкоспектральной фиброларингоскопии в области образования визуализировались очаги неоангиогенеза в виде темных точек на фоне равномерно освещенной слизистой оболочки (5а тип по классификации Ni). Сосудистое строение правой голосовой складки можно отнести к 3 типу по классификации Ni (рисунок 51).

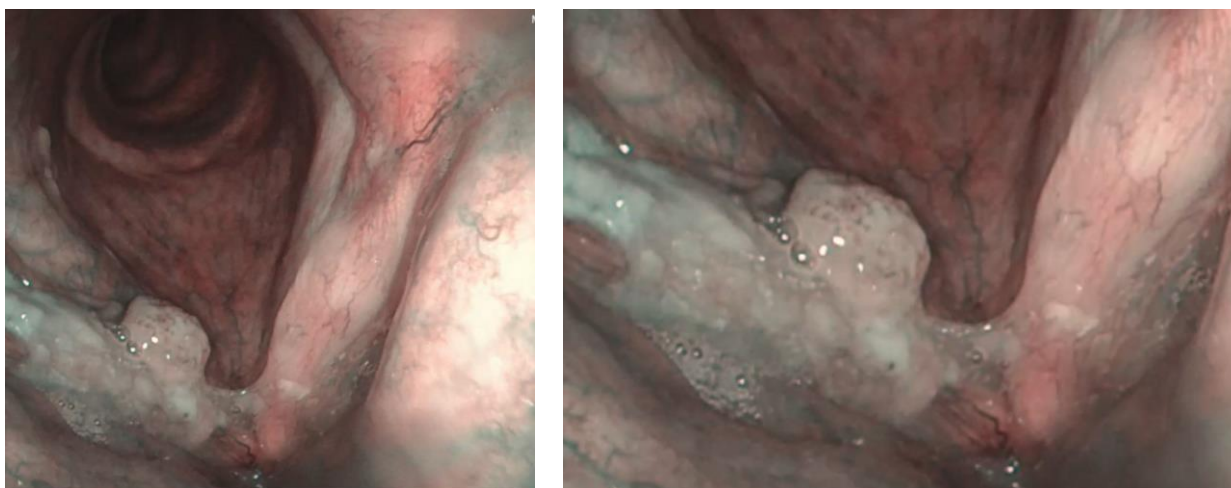


Рисунок 51 - Узкоспектральная эндоскопия

Интраоперационная контактная эндоскопия выявила в области образования значительно измененное строение сосудистого русла (рисунок 52), в области лейкоплакии голосовой складки древовидно-разветвленные сосуды, направленные перпендикулярно поверхности слизистой оболочки (рисунок 53). Все изменения можно отнести к IV типу строения сосудистого русла по классификации Puxeddu.



Рисунок 52 - Интраоперационная контактная эндоскопия в области новообразования

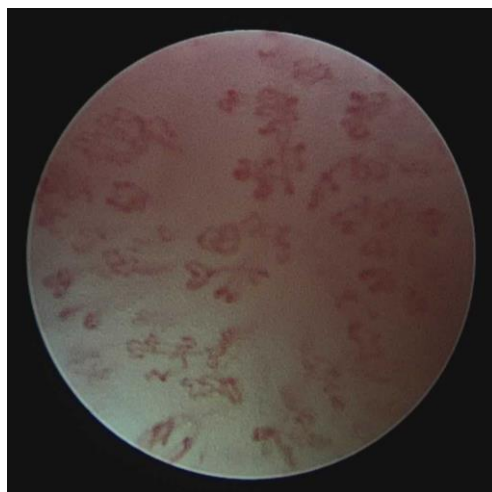


Рисунок 53 - Интраоперационная контактная эндоскопия в области лейкоплакии

Образование было удалено одним блоком в объеме хордэктомии II типа (рисунок 54).

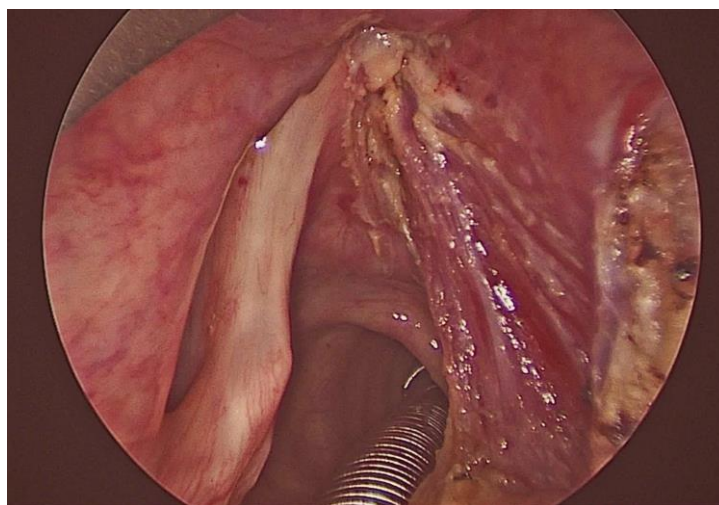


Рисунок 54 - Хирургическое лечение в объеме хордэктомии II типа



Гистологический диагноз: высокодифференцированный плоскоклеточный рак, с очагами микроинfiltrации. Края резекции без признаков злокачественности (рисунок 55).

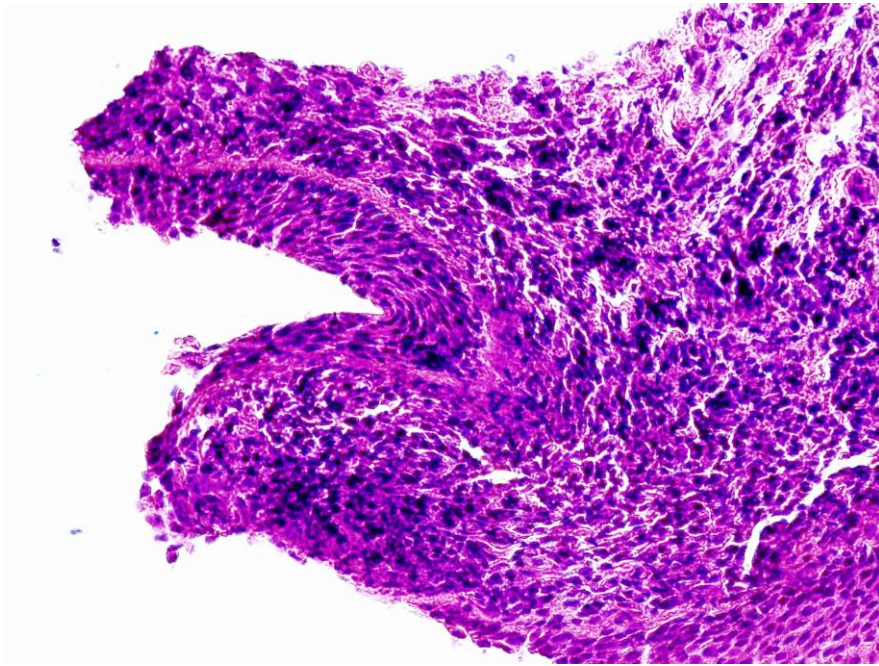


Рисунок 55 - Патогистологическое исследование удаленного образования

## **ГЛАВА 5. ОБСУЖДЕНИЕ ПОЛУЧЕННЫХ РЕЗУЛЬТАТОВ. ОЦЕНКА ВКЛАДА В СОВРЕМЕННОЕ СОСТОЯНИЕ ПРОБЛЕМЫ**

### **5.1 Диагностическая эффективность исследуемых методов биологической эндоскопии**

Большинство работ, представленных в литературе заявляют, что методы «биологической эндоскопии» являются более эффективными по сравнению со стандартной эндоскопией в белом свете. Однако, по данным литературы, наиболее высокая диагностическая эффективность имеется у узкоспектральной эндоскопии. Данные представлены в Таблице 1. По мнению авторов, технология узкоспектральной эндоскопии является наиболее быстрой и простой в использовании по сравнению с остальными методами биологической эндоскопии [75,138,139].

Контактная эндоскопия, в свою очередь, до настоящего времени оставалась практически не изученным методом исследования. Представленные в мировой литературе работы в большинстве своем носят описательный характер и не позволяют вывести критерии для точной интерпретации результатов обследования [27,74].

В большей степени для контактной, но также и для узкоспектральной эндоскопии, не существует единой стандартизированной классификации для интерпретации результатов обследования, которая использовалась бы всеми специалистами. Это не позволяет проводить сравнительный анализ проведенных работ и не способствует применению методов «биологической эндоскопии» в рутинной практике оториноларинголога, который может столкнуться с трудностями в оценке полученных результатов.

Для более детального изучения узкоспектральной и контактной эндоскопии мы решили сравнить оба метода на практике и определить параметры их диагностической ценности, все преимущества и возможные ограничения в использовании, а также валидировать наиболее оптимальные на наш взгляд классификации, предложенные ранее. Для интерпретации результатов

узкоспектральной эндоскопии была использована классификация Ni [101], которая ранее уже применялась в других исследованиях. А для контактной эндоскопии мы использовали единственную существующую в литературе классификацию, предложенную Puxeddu и соавторами [113].

В результате проведенного нами исследования были получены высокие значения диагностической эффективности обоих методов исследования. При этом нам удалось выявить наиболее оптимальные условия применения каждого из методов и разработать алгоритм обследования пациентов. Используемые нами классификации подтвердили свою «рентабельность» и на наш взгляд могут успешно применяться как в повседневной практике, так и для проведения научных исследований.

## **5.2 Диагностическая эффективность метода узкоспектральной эндоскопии**

По данным опубликованных работ, узкоспектральная эндоскопия зарекомендовала себя как эффективный метод диагностики злокачественных поражений гортани [23,100,138]. Чувствительность метода по данным литературы находится в пределах 80,9 – 100%, специфичность – 78,4 – 100%.

Нами были получены сходные результаты. Точность, чувствительность, специфичность, вероятность прогноза положительного и отрицательного результата в нашем исследовании составили: 92,8%, 90%, 96,1%, 96,4%, 89,3%, соответственно. Таким образом, на наш взгляд, узкоспектральная эндоскопия может быть использована как эффективный дополнительный метод диагностики патологии гортани.

Важным в методе эндоскопии является возможность его применения абсолютно на всех этапах обследования пациента, включая амбулаторное звено. Это означает, что данное исследование может успешно использоваться как скрининговый метод. Учитывая его эффективность в выявлении очагов неоангиогенеза, в том числе при дисплазиях, рутинное использование метода

может быть эффективным в ранней диагностике злокачественных образований на этапе общего осмотра пациента. Также, позволяя выявлять микрозачатки рака, УСЭ делает возможным формирование группы диспансерного наблюдения. К недостатками метода относится необходимость близкого подведения эндоскопа к слизистой оболочке исследуемой анатомической области (рисунок 56).



Рисунок 56 - Приближение эндоскопа к поверхности новообразования позволяет лучше визуализировать очаги неоангиогенеза (обведены красным)

Кроме того, при проведении исследования пациент находится в сознании, поэтому обследование может быть затруднено или его качество ухудшено вследствие выраженного рвотного рефлекса. В некоторых случаях нам приходилось аппликационно использовать 2% раствор лидокаина. В рамках исследования мы наносили раствор исключительно на корень языка. Также существуют безмедикаментозные методики, позволяющие избежать провоцирования рвотного рефлекса непосредственно в гортани [88]. Не последнюю роль в качестве проводимого исследования играет камера. Это уже было наглядно показано в исследовании Piazza и соавторов [110]. Нами было отмечено, что качество изображения, получаемого при проведении контактной эндоскопии выше, чем при проведении узкоспектральной эндоскопии. Кроме того, для контактной эндоскопии используется жесткий эндоскоп, что в отличие от гибкого эндоскопа при проведении узкоспектральной эндоскопии, также повышает качество получаемого изображения (рисунок 57, 58).



Рисунок 57 - Качество изображения при фиброларингоскопии

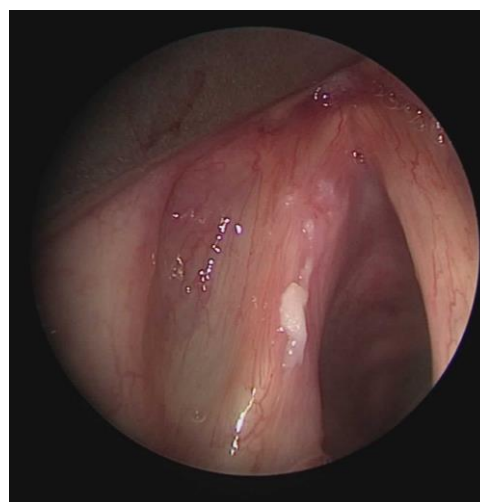


Рисунок 58 - Качество изображения при ларингоскопии жестким эндоскопом

Помимо возможности проведения скринингового исследования, узкоспектральная эндоскопия позволяет определять границы распространения процесса, что имеет очень большое значение во время хирургического лечения. Нами была подтверждена возможность узкоспектральной эндоскопии в визуализации границ распространения процесса, определения истинных размеров опухоли, что представлялось важным при проведении биопсии (рисунок 59).

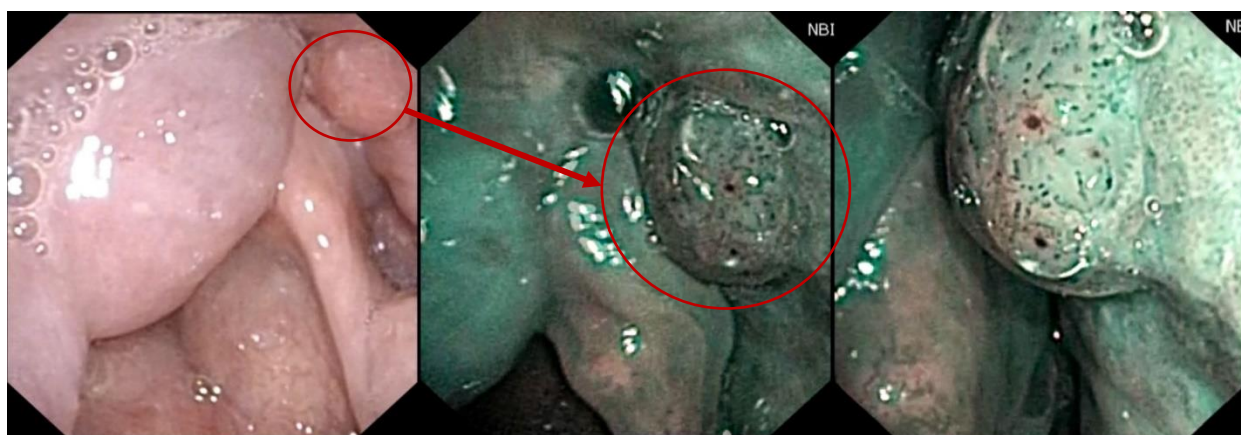


Рисунок 59 - При проведении узкоспектральной эндоскопии визуализируется бóльшая распространенность злокачественного процесса (обведено)

Позволяя проводить точную биопсию, узкоспектральная эндоскопия дает возможность избегать проведения необоснованного забора ткани для патогистологического исследования, которое пагубным образом может сказываться на функции такого деликатного органа как гортань. Но главным в этом отношении, на наш взгляд, является значительное сокращение диагностических ошибок в получении «ложноотрицательных» результатов наличия злокачественного процесса.

Нами были отмечены и другие причины ложно-отрицательных результатов:

1. Кровотечение выступает препятствием для осмотра поверхности слизистой оболочки, вследствие того, что свет с длиной волны, используемый в технологии УСЭ, поглощается гемоглобином.

2. Кератоз не позволяет осмотреть поверхность образования. В классификации Ni такая эндоскопическая картина относится к 3 типу (рисунок 60).

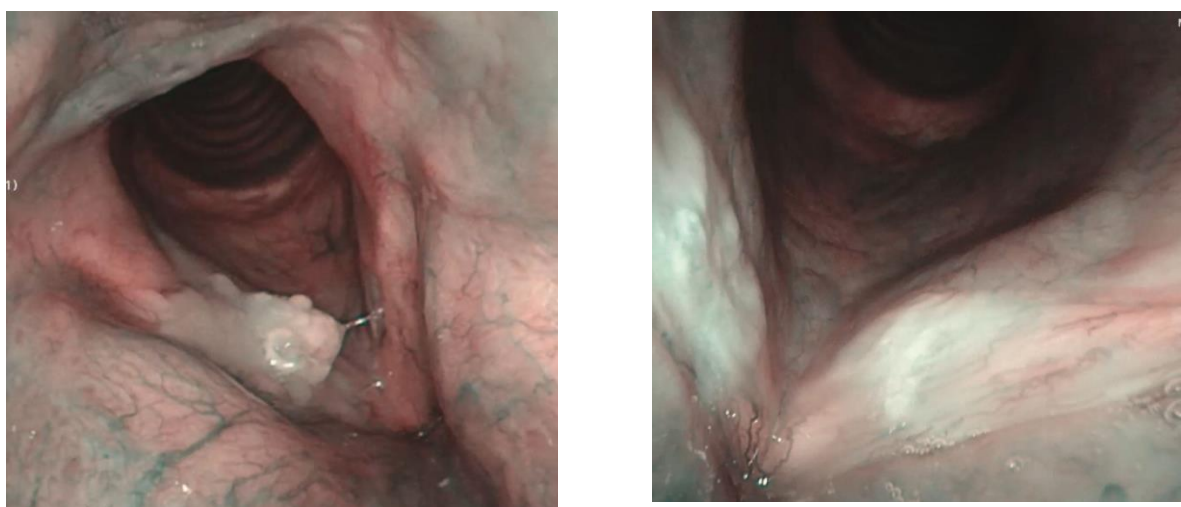


Рисунок 60 - Лейкоплакия и кератоз, маскирующие сосудистый рисунок

В нашей работе новообразования, отнесенные к третьему типу строения сосудистого русла, гистологически носили крайне разнообразный характер (таблица 27) Это означает, что отнесение образования к данной категории не дает возможности предположить диагноз.

Таблица 27. - Варианты гистологических диагнозов при третьем типе строения сосудистого русла по классификации Ni

№	Инициалы пациента	Тип строения по классификации Ni	Гистологический диагноз
1	CS	III	Метаплазия эпителия
2	NA	III	
3	IS	III	Кератоз
4	MS	III	Дисплазия I степени
5	HI	III	Плоскоклеточный рак
6	SS	III	Дисплазия II степени
7	XB	III	Хронический ларингит

3. В одном клиническом случае рак гортани был отнесен к 4 типу по классификации Ni, который подразумевает присутствие ИПКП (характерный признак неоангиогенеза) в виде совсем небольших точек на поверхности образования (рисунок 61). Несмотря на то, что автор классификации не относит данный тип к условно злокачественному поражению, нам кажется целесообразным отнести данные изменения к предположительно злокачественным. Для уточнения диагноза рекомендуем проведение контактной эндоскопии, при необходимости биопсии. В случаях, когда пациенты отказываются от выполнения биопсии, такие результаты узкоспектральной эндоскопии могут выступать объективным обоснованием для проведения операции с целью забора материала для гистологического исследования.

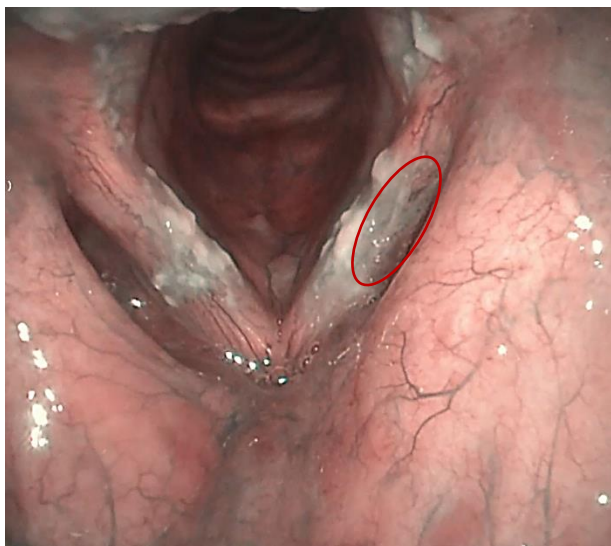


Рисунок 61 - Четвертый тип строения сосудистого русла по классификации Ni. Незначительно выраженные очаги неоваскуляризации обведены.

По имеющимся клиническим рекомендациям, лейкоплакия не требует обязательной биопсии, необходимо динамическое наблюдение. Однако, на наш взгляд, в данных ситуациях при отсутствии жалоб также необходимо динамическое наблюдение с проведением узкоспектральной эндоскопии. Важным является тщательное исследование окружающей лейкоплакию слизистой оболочки на предмет наличия очагов неоваскуляризации.

По нашему мнению, узкоспектральная эндоскопия может выступать дополнительным, но очень важным, способом диагностики патологии гортани. Ключевым является возможность использования ее в качестве скринингового метода выявления злокачественного процесса. Также УСЭ позволяет лучше визуализировать самое «подозрительное» место для проведения таргетной биопсии. Помимо этого, она дает возможность более точно определить распространенность процесса и установить стадию заболевания, что является ключевым фактором в подборе лечения.

По нашему мнению, для интерпретации результатов можно использовать классификацию, предложенную Ni. Однако в случае выявления третьего или четвертого типа строения сосудистого русла следует провести более тщательную



диагностику с привлечением дополнительных методов исследования и/или наблюдать пациента.

### **5.3 Диагностическая эффективность метода контактной эндоскопии**

В работах, имеющихся в мировой литературе, эффективность метода контактной эндоскопии оценивалась в основном по клеточной архитектонике поверхностных слоев слизистой оболочки [27,30]. Многими исследователями-хирургами обследование с окрашиванием не было признано очень удобным [33,70,85]. Прежде чем провести окрашивание ткани, с поверхности должна быть удалена слизь, что в целом представляется достаточно затратной по времени процедурой. Окрашенное образование сложнее удалять из-за трудности определения границ его распространения. Также, учитывая юридический аспект, оториноларинголог не в праве оценивать цитологическую картину и устанавливать по ней диагноз. Однако, хочется отметить, что в одном из исследований оториноларинголог с этим справился успешнее цитолога [137]. Но наиболее существенным ограничением в использовании является невозможность осмотреть более глубокие слои слизистой оболочки, так как метиленовый синий окрашивает только поверхностные слои. Это не дает возможности диагностировать дисплазии ранних стадий.

Контактной эндоскопии с окрашиванием в нашей работе посвящена отдельная глава (см. главу 3), в которой описываются результаты сходные с литературными данными. По нашему опыту можно сказать, что элиминировать метиленовый синий полностью практически не представляется возможным и приходится проводить операцию на окрашенной поверхности. Кроме того, для проведения гистологического исследования материал направляется в окрашенном виде. К сожалению, ни в одном случае окрашенной метиленовым синим ткани при оценке клеточной архитектоники, нам не удалось с полной уверенностью определить распространенность процесса и края образования.

Акцент в нашей работе был сделан на оценку эффективности метода контактной эндоскопии с точки зрения визуализации очагов неоангиогенеза (без окрашивания метиленовым синим). Похожих работ в литературе всего три. В одной авторы оценивали отек Рейнке [71], в другой проводили диагностику рака [125]. В работе Puxeddu R. приводится классификация сосудистых изменений и впервые рассчитываются значения диагностической эффективности метода контактной эндоскопии без окрашивания [113]. В нашем исследовании мы использовали именно эту классификацию и получили практически сопоставимые результаты.

Также, как и узкоспектральная, контактная эндоскопия без окрашивания позволяет проводить таргетную биопсию и определять границы процесса (рисунок 62).

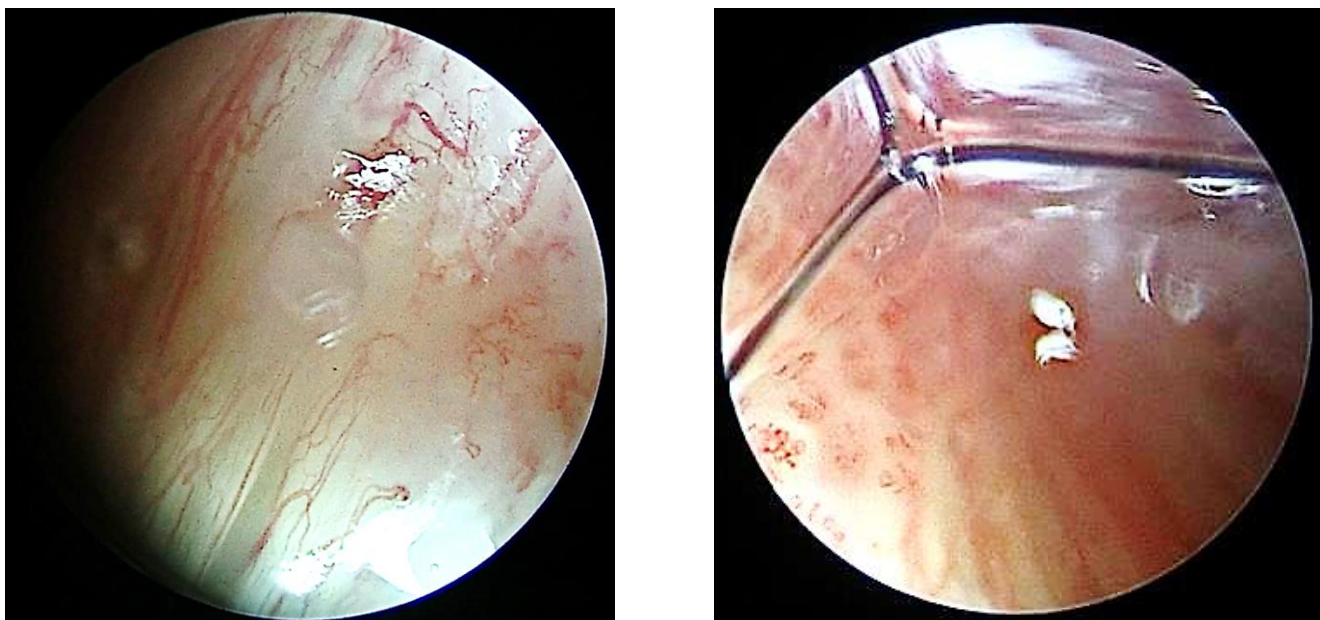


Рисунок 62 - Четко видна граница между первым и четвертым типом строения сосудистого русла по данным контактной эндоскопии

Стоит отметить высокое качество изображения, получаемого при проведении контактной эндоскопии. Это значительно облегчает интерпретацию результатов и проведение диагностики.

Однако нами были замечены некоторые ограничения в использовании данного метода:

1. Возможность применения при исследовании гортани исключительно под общим обезболиванием (жесткий эндоскоп). Соответственно, контактная эндоскопия не может в полной мере использоваться как скрининговый метод диагностики патологии гортани. Данный метод целесообразно применять для проведения таргетной биопсии и определения краев резекции. Это является большим преимуществом, так как даже цито-гистологический метод в настоящее время не имеет столь широких возможностей.

2. Кровотечение значительно затрудняет проведение исследования. То есть уже во время хирургического удаления образования определять границы образования достаточно проблематично.

3. Несмотря на мнение, высказанное в работе Сікојевић и соавторов [30] о возможности самостоятельного использования контактной эндоскопии без последующего цито-гистологического исследования, по нашему мнению, эти два метода не являются взаимозаменяемыми. Во всяком случае в настоящее время требуется проведение дальнейших исследований в этом направлении.

4. Для обследования всех анатомических областей гортани необходимы эндоскопы с разным углом обзора. Если в арсенале имеется только торцевой контактный эндоскоп, то практически невозможно или значительно затруднено исследование саггитально расположенных поверхностей гортани и подголосового отдела. Удобно исследовать только аксиально расположенные поверхности.

5. Применение контактного эндоскопа требует определенного опыта и навыка, который нарабатывается со временем.

При этом стоит отметить несколько преимуществ контактной эндоскопии без окрашивания перед технологией с окрашиванием. Наличие кератоза не является абсолютным ограничением в использовании, так как можно изучить строение сосудистого русла по краю кератоза и это тоже даст необходимую информацию (рисунок 63).

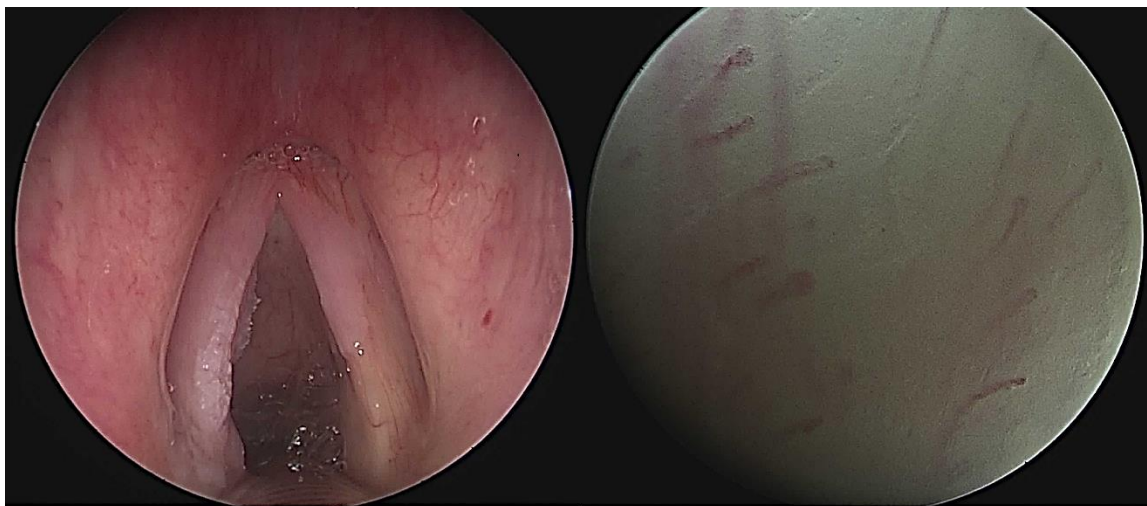


Рисунок 63 - Очаги неоангиогенеза визуализируются на границе лейкоплакии

Важно отметить, что в нашей работе ни разу не было случая, когда не удалось визуализировать строение сосудистого русла при помощи контактной эндоскопии.

В целом, можно сказать, что контактная эндоскопия зарекомендовала себя как эффективный неинвазивный метод исследования ткани *in vivo*. Она позволяет получить дополнительные данные для принятия решения об объеме хирургического лечения или об оптимальном месте выполнения таргетной биопсии. Контактная эндоскопия позволяет исследовать за непродолжительное количество времени достаточно большие участки слизистой оболочки. Однако необходимо помнить о перечисленных выше ограничениях в использовании.

#### **5.4 Сравнение методов контактной и узкоспектральной эндоскопии.**

Исследований данного характера в литературе не имеется.

По нашим данным оба метода имеют высокую диагностическую эффективность, однако имеют свои сильные и слабые стороны именно с этой точки зрения. Так, у УСЭ сильными сторонами оказались точность, специфичность и прогностическая ценность положительного результата. А у контактной эндоскопии абсолютно противоположные: чувствительность и прогностическая ценность отрицательного результата (таблица 28). Соответственно, можно предположить,

что наиболее эффективным будет применение обоих методов. Тем более учитывая выше описанные преимущества и ограничения в использовании каждого.

Таблица 28. Сравнение диагностических характеристик методов NBI и контактной эндоскопии

<b>Параметры диагностической эффективности</b>	<b>УСЭ</b>	<b>КЭ</b>	<b>УСЭ+КЭ</b>
Точность	92,8%	91,6%	93,9%
Чувствительность	90%	91,38%	94,37%
Специфичность	96,1%	92%	93,44%
Позитивная прогностическая ценность	96,4%	92,98%	94,37%
Негативная прогностическая ценность	89,3%	90,20%	93,44%

Отдельно стоит сказать и о технической стороне вопроса. Бесспорно, УСЭ является эталоном скринингового исследования состояния гортани. Данный метод может использоваться на любом этапе обследования пациента без проведения анестезии, даже локальной. Ее можно использовать как метод наблюдения в послеоперационном периоде, в том числе в отдаленные сроки с целью контроля возникновения рецидива.

Оба метода могут использоваться для проведения наиболее точной таргетной биопсии, при условии, что у фиброскопа УСЭ есть рабочий канал. Узкоспектральная эндоскопия позволяет определить распространение процесса на несколько анатомических областей. При проведении контактной эндоскопии границы распространения можно определить более точно и применить для полного удаления новообразования.

### 5.5 Диагностическая эффективность методов узкоспектральной и контактной эндоскопии, примененных вместе.

В мировой литературе представлены несколько исследований, где контактная эндоскопия дополнялась одним из существующих методов световой визуализации. Так, в 2002 году Arens с соавторами обследовали 83 пациента при помощи так называемой компактной эндоскопии (контактная эндоскопия, совмещенная с аутофлюоресценцией). В 88% случаев диагноз, поставленный при проведении компактной эндоскопии совпал с диагнозом патогистолога. На момент проведения исследования это было впечатляющим результатом, так как превосходило показатели эффективности аутофлюоресценции, представленные в мировой литературе, а контактная эндоскопия только стала изучаться в оториноларингологии. Однако в настоящее время отдельно представленные методы «биологической эндоскопии» позволяют получить схожие результаты.

Мы решили оценить эффективность обследования пациентов с применением УСЭ и КЭ последовательно. Точность, чувствительность и прогностическая ценность отрицательного результата получились выше для методов, примененных вместе. Однако специфичность и прогностическая ценность положительного результата по-прежнему остаются выше у УСЭ (таблица 29). В Таблице 29 приведено сравнение методов УСЭ и КЭ, примененных по отдельности и вместе.

Таблица 29 - Сравнительная характеристика исследуемых методов

	УСЭ	КЭ	УСЭ + КЭ
Скрининг	+		
Таргетная биопсия		+	
Определение распространения процесса	+		
Определение краев резекции		+	

Качество изображения		+	
Техническая простота	+		
Точность			
Чувствительность			
Специфичность	+		
Позитивная прогностическая ценность	+		
Негативная прогностическая ценность		+	

### **5.6 Алгоритм обследования пациента с использованием узкоспектральной фиброскопии и контактной эндоскопии**

Основываясь на результатах нашей работы, нам кажется наиболее оптимальным следующий алгоритм обследования пациентов с использованием узкоспектральной фиброларингоскопии и контактной эндоскопии. На этапе амбулаторного обследования пациента проводить осмотр в узком спектре света при помощи гибкого эндоскопа. При выявлении 1 или 2 типа строения сосудистого русла и наличии жалоб проводить хирургическое лечение в объеме эксцизионной биопсии под контролем контактной эндоскопии. В случае выявления третьего типа строения сосудистого русла по данным узкоспектральной эндоскопии, но при отсутствии жалоб, динамическое наблюдение с использованием узкоспектральной эндоскопии. В случае наличия третьего типа строения сосудистого русла по данным УСЭ и клинической симптоматики, а также четвертого или пятого типа строения сосудистого русла, интраоперационное проведение контактной эндоскопии с выявлением типа строения сосудистого русла в различных

анатомических областях гортани и принятие решения об объеме хирургического лечения или проведении таргетной биопсии.

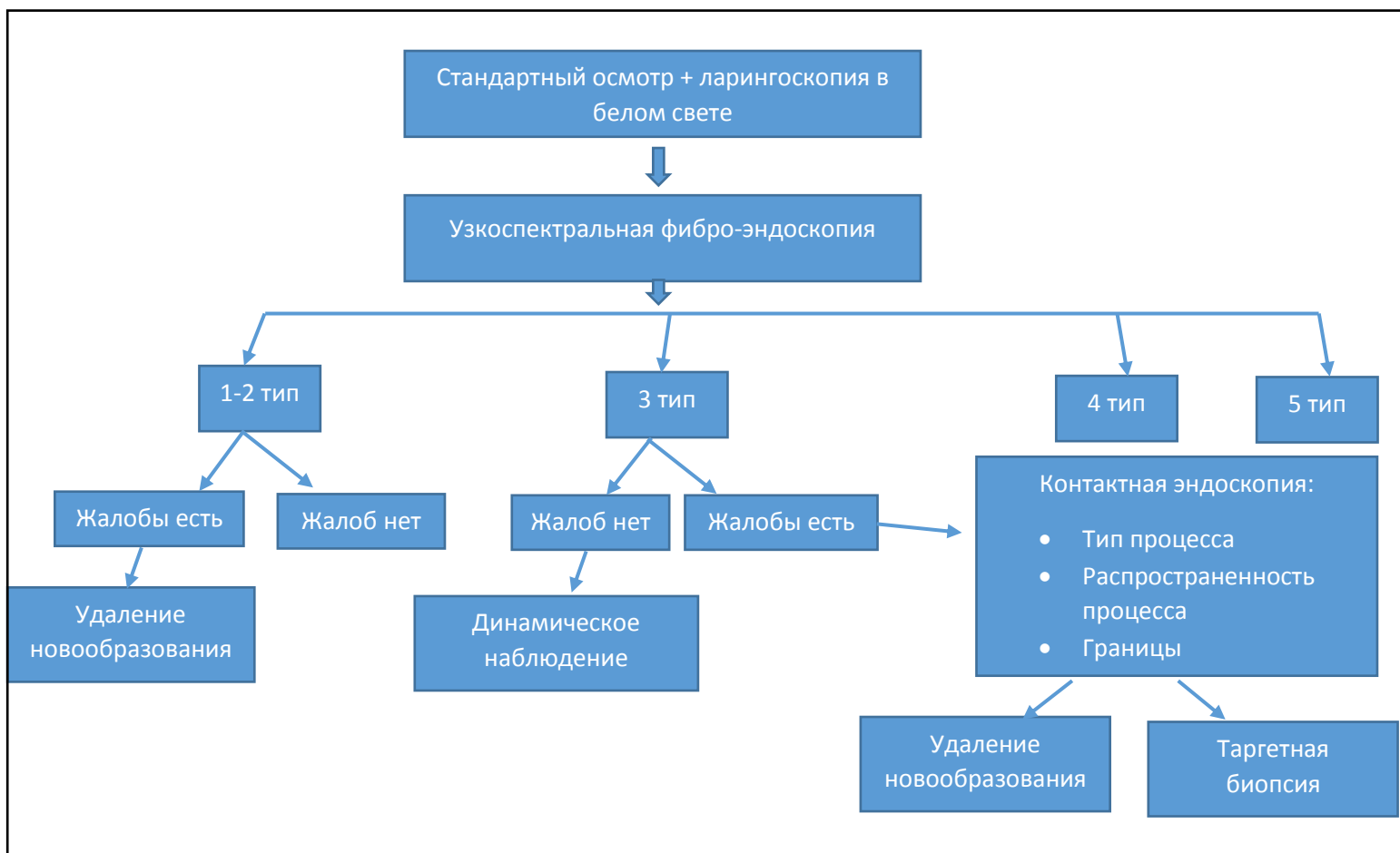


Рисунок 64 – Алгоритм обследования пациента с использованием узкоспектральной фиброскопии и контактной эндоскопии



## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Обе исследуемые нами технологии зарекомендовали себя как эффективные дополнительные методы обследования пациентов с патологией гортани. Однако, у каждого из них были выявлены преимущества и некоторые ограничения в использовании.

Узкоспектральная эндоскопия, несомненно, является превосходным методом скрининговой диагностики патологий органов верхнего отдела дыхательных путей. Исследование длится не более 5 минут, может проводиться в амбулаторных условиях, переключение между режимами осуществляется нажатием одной кнопки на камере. При этом УСЭ значительно превосходит по диагностической эффективности эндоскопию в белом свете. Также, использование УСЭ позволяет сформировать «группу контроля» развития неопластических процессов - определить пациентов, которые нуждаются в динамическом наблюдении.

Однако, проведение УСЭ сопряжено с некоторыми сложностями. Для того, чтобы добиться высокого качества изображения, необходимого для правильной оценки результата исследования, требуется «подойти» к анатомическим структурам гортани на очень близкое расстояние. Эта зона, как известно, является крайне рефлексогенной. Также, выраженное искривление перегородки носа пациента может помешать качественному проведению обследования. В нашем исследовании применялся гибкий эндоскоп с рабочим каналом, который имеет достаточно большой диаметр. В то же время, учитывая наличие рабочего канала, в нашем случае удавалось проводить минимальные хирургические вмешательства непосредственно в амбулаторных условиях.

При исследовании в узком спектре света крайне сложно описать сосудистые изменения в различных частях образования по нескольким причинам: не всегда удается подойти близко к слизистой оболочке и изучить ее шаг за шагом, миллиметр за миллиметром. А при контактной эндоскопии можно с точностью визуализировать и описать признаки неоангиогенеза в каждом участке новообразования.

Контактный эндоскоп легко совместим с камерами уже находящимися в операционной. Конечно же, эффективность исследования повышается, если он совмещен с источником света типа NBI или Image 1S, но обычная контактная эндоскопия может с успехом проводиться и при обычном белом свете.

Контактная эндоскопия кажется несколько более сложной в техническом плане. Но, так как она проводится в условиях общего обезболивания, нивелируется фактор влияния поведения пациента, который значительно усложняет проведение УСЭ. При этом необходимо отметить, что, используя исключительно торцевой контактный эндоскоп, практически невозможно провести обследование всех анатомических зон гортани.

По результатам нашего исследования, диагностические показатели УСЭ и КЭ были сопоставимы. Однако, применение их вместе показало еще лучший результат. Соответственно, схема обследования пациентов в идеале должна включать УСЭ на дооперационном этапе исследования, а контактную эндоскопию интраоперационно для определения точного места биопсии и краев резекции. Также оба метода могут играть очень важную роль в раннем определении рецидива злокачественного роста.

## ВЫВОДЫ

1. Узкоспектральная и контактная эндоскопия обладают оптимальными техническими характеристиками для обследования гортани и позволяют улучшить показатели диагностической ценности при обследовании пациентов с различными новообразованиями гортани, включая раннюю диагностику предрака и рака гортани.

2. Узкоспектральная эндоскопия обеспечивает точность выявления предрака и рака гортани на уровне 92,8%, чувствительность 90%, специфичность 96,1%, прогностическая ценность положительного результата 96,4%, прогностическая ценность отрицательного результата 89,3%. Контактная эндоскопия обеспечивает точность выявления предрака и рака гортани на уровне 91,6%, чувствительность 91,4%, специфичность 92%, прогностическая ценность положительного результата 93%, прогностическая ценность отрицательного результата 90,2%.

3. Комбинированное применение узкоспектральной и контактной эндоскопии в диагностике опухолевидных образований гортани дает лучшие результаты: точность 93,9%, чувствительность 94,4%, специфичность 93,4%, прогностическая ценность положительного результата 94,4%, прогностическая ценность отрицательного результата 93,4%.

4. Контактная эндоскопия позволяет с высокой точностью (91,6%) определять очаги неоангиогенеза и может успешно применяться в качестве эффективного метода ранней диагностики предрака и рака гортани, выявлять границы распространения злокачественного процесса, обеспечивать визуализацию места для проведения таргетной биопсии.

5. В рамках комбинированного применения узкоспектральной эндоскопия может быть эффективным скрининговым методом исследования слизистой оболочки гортани, служить для выявления предрака и рака с точки зрения планирования последующего обследования и лечения, а контактная эндоскопия позволяет определять характер патологического процесса и границы образования в процессе проведения хирургического лечения.

## ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Метод узкоспектральной эндоскопии может успешно применяться в диагностике новообразований гортани в качестве скринингового, а также для формирования «группы контроля», к которой должны быть отнесены пациенты с III и IV типом строения сосудистого русла в области патологии гортани, что соответствует дисплазии 2 и 3 степени.

2. Учитывая высокую специфичность узкоспектральной эндоскопии, ее применение особенно обосновано у пациентов с клинически проявляющимися аномалиями строения эпителия (лейкоплакия, эритроплакия, эритролейкоплакия, пахидермия).

3. Узкоспектральную эндоскопию целесообразно применять для определения распространенности процесса, а также при проведении прицельной биопсии и хирургического лечения для точного определения границы образования. Контактная эндоскопия с целью скринингового выявления очагов неоангиогенеза, как фактора злокачественного процесса, может быть проведена с большой эффективностью даже при наличии кератинизированной поверхности слизистой оболочки гортани.

4. Применение методов узкоспектральной и контактной эндоскопии обеспечивает объективную раннюю диагностику предрака и рака гортани.

**СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ**

АФ	аутофлюоресценция
ВОДП	верхний отдел дыхательных путей
ИПКП	интраэпителиальные папиллярно-капиллярные петли
КЭ	контактная эндоскопия
ТС	толуидиновый синий
УСЭ	узкоспектральная эндоскопия
ХЛ	хемилюминесценция
NBI	narrow band imaging

**СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ**

1. Давыдов М.И., Аксель Е.М. Статистика злокачественных новообразований в России и странах СНГ в 2009 году // Вестник РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН.- 2011.- №3(85): Т. 22.
2. Каприн А.Д. Состояние онкологической помощи населению России в 2016 году / А.Д. Каприн, В.В. Старинский, Г.В. Петрова. – Москва: МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИРЦ» Минздрава России. 2017. – 236 с.
3. Кожанов А.Л. Современные аспекты диагностики и лечения рака гортани // Head and Neck. - 2016. - №4. - С. 29-35.
4. Кравцова Т.А. Основы цветоведения / Т.А. Кравцова, Т.А. Зайцева, Н.П. Милова. – ВГУЭС. 2002 – 9 с.
5. Лужецкий В.А., Соловьёв В.И., Дубовой И.И., Пугач Л.И. Пути оптимизации профилактики заболеваемости раком гортани среди населения региона // Российский медико-биологический вестник. - 2015. - №2(23). - С. 116-120.
6. Хорольская М.А. Контактная микроэндоскопия в диагностике, лечении вазомоторного и хронического гипертрофического ринитов: Автореф. дис ... канд. мед. Наук: 14.01.03. – Красноярск, 2011 – 24 с.
7. Хорольская М.А., Вахрушев С.Г. Прогностические возможности микроэндоскопии в вопросе ранней диагностики хронического воспаления слизистой оболочки полости носа // Российская оториноларингология. - 2012. - №3(58). - С. 152-155.
8. Abraham L., Rai A., Burde K., Naikmasur V. Methylene blue as a diagnostic aid in the early detection of potentially malignant and malignant lesions of oral mucosa // Ethiopian journal of health sciences. - 2016. - Vol.3(26). - P. 201-208.

9. Alfano R., Tata D., Cordero J., Tomashefsky P., Longo F., Alfano M. Laser induced fluorescence spectroscopy from native cancerous and normal tissue // *IEEE Journal of Quantum Electronics*. - 1984. - Vol.12(20). - P. 1507-1511.
10. Andrea M., Dias O., Macor C., Santos A., Varandas J. Contact endoscopy of the nasal mucosa // *Acta oto-laryngologica*. - 1997. - Vol.2(117). - P. 307-311.
11. Andrea M., Dias O., Santos A. Contact endoscopy during microlaryngeal surgery: a new technique for endoscopic examination of the larynx // *Annals of Otolology, Rhinology & Laryngology*. - 1995. - Vol.5(104). - P. 333-339.
12. Arantes L.M.R.B., De Carvalho A.C., Melendez M.E., Carvalho A.L., Goloni-Bertollo E.M. Methylation as a biomarker for head and neck cancer // *Oral oncology*. - 2014. - Vol.6(50). - P. 587-592.
13. Arens C., Glanz H., Dreyer T., Malzahn K. Compact endoscopy of the larynx // *Ann Otol Rhinol Laryngol*. - 2003. - Vol.2(112). - P. 113-119.
14. Arens C., Piazza C., Andrea M., Dikkers F.G., Robin E.A., Gi T.P., Voigt-Zimmermann S., Peretti G. Proposal for a descriptive guideline of vascular changes in lesions of the vocal folds by the committee on endoscopic laryngeal imaging of the European Laryngological Society // *European Archives of Oto-Rhino-Laryngology*. - 2016. - Vol.5(273). - P. 1207-1214.
15. Arens C., Reussner D., Woenkhaus J., Leunig A., Betz C.S., Glanz H. Indirect fluorescence laryngoscopy in the diagnosis of precancerous and cancerous laryngeal lesions // *European Archives of Oto-rhino-laryngology*. - 2007. - Vol.6(264). - P. 621-626.
16. Arens C., Dreyer T., Glanz H., Malzahn K. Indirect autofluorescence laryngoscopy in the diagnosis of laryngeal cancer and its precursor lesions // *European Archives of Oto-Rhino-Laryngology and Head & Neck*. - 2004. - Vol.2(261). - ctp. 71-76.

17. Baletic N., Malicevic H., Petrovic Z., Marinkovic-Eric J., Peric A. Advantages and limitations of the autofluorescent diagnostics of the laryngeal cancer and precancerosis // *European Archives of Oto-Rhino-Laryngology*. - 2010. - Vol.6(267). - P. 925-931.
18. Baletic N., Petrovic Z., Pendjer I., Malicevic H. Autofluorescent diagnostics in laryngeal pathology // *European Archives of Oto-Rhino-Laryngology and Head & Neck*. - 2004. - Vol.5(261). - P. 233-237.
19. Barnes L. Pathology and genetics of head and neck tumours / L. Barnes - IARC. 2005.
20. Barnes L. World Health Organization classification of tumours: pathology and genetics of head and neck tumours. World Health Organization Classification of Tumours: Pathology and genetics of head and neck tumors. - 2005.
21. Barker M., Dort J.C. Laryngeal examination: a comparison of mirror examination with a rigid lens system // *The Journal of otolaryngology*. - 1991. - Vol.2(20). - P. 100-103.
22. Bergers G., Benjamin L.E. Angiogenesis: tumorigenesis and the angiogenic switch // *Nature reviews cancer*. - 2003. - Vol.6(3). - P. 401.
23. Bertino G., Cacciola S., Fernandes W.B., Fernandes C.M., Occhini A., Tinelli C., Benazzo M. Effectiveness of narrow band imaging in the detection of premalignant and malignant lesions of the larynx: validation of a new endoscopic clinical classification // *Head & neck*. - 2015. - Vol.37(2). - P. 215-222.
24. Caffier P.P., Schmidt B., Gross M., Karnetzky K., Nawka T., Rotter A., Seipelt M., Sedlmaier B. A comparison of white light laryngostroboscopy versus autofluorescence endoscopy in the evaluation of vocal fold pathology // *The Laryngoscope*. - 2013. - Vol.7(123). - P. 1729-1734.
25. Campochiaro C., Bozzolo E.P., Trimarchi M., Tiraboschi M., Pilolli F., Bertazzoni G., Bussi M., Sabbadini M.G. Nasal Mucosa Narrow Band Imaging (NBI) in



Granulomatosis with Poliangiitis (Wegener Granulomatosis): A Preliminary Study. A // *Annals of the Rheumatic Diseases*. - 2014. - Vol.73. - P. 554.

26. Carmeliet P., Jain R.K. Angiogenesis in cancer and in other diseases // *Nature*. - 2000. - Vol.407. - P. 249–257.

27. Carriero E., Galli J., Fadda G., Di Girolamo S., Ottaviani F., Paludetti G. Preliminary experiences with contact endoscopy of the larynx // *European archives of oto-rhino-laryngology*. - 2000. - Vol.257(2). - P. 68-71.

28. Carta F., Sionis S., Cocco D., Gerosa C., Ferreli C., Puxeddu R. Enhanced contact endoscopy for the assessment of the neoangiogenetic changes in precancerous and cancerous lesions of the oral cavity and oropharynx // *European Archives of Oto-Rhino-Laryngology*. - 2016. - Vol.273(7). - P. 1895-1903.

29. Chi A.C., Day T.A., Neville B.W. Oral cavity and oropharyngeal squamous cell carcinoma—an update // *CA: a cancer journal for clinicians*. - 2015. - Vol.65(5). - P. 401-421.

30. Cikojević D., Glunčić I., Pešutić-Pisac V. Comparison of contact endoscopy and frozen section histopathology in the intra-operative diagnosis of laryngeal pathology // *The Journal of Laryngology & Otology*. - 2008. - Vol.122(8).- P. 836-839.

31. Cohen J. *Comprehensive atlas of high resolution endoscopy and narrowband imaging*. - John Wiley & Sons, 2008. - стр. 11-15.

32. Crosetti E., Fantini M., Arrigoni G., Salonia L., Lombardo A., Atzori A., Panetta V., Schindler A., Bertolin A., Rizzotto G., Succo G. Telephonic voice intelligibility after laryngeal cancer treatment: is therapeutic approach significant? // *European Archives of Oto-Rhino-Laryngology*. - 2017. - Vol.274(1). - P. 337-346.

33. Dedivitis R.A., Pfuetszenreiter Jr E.G., Guimaraes A.V. Contact endoscopy of the larynx as an auxiliary method to the surgical margins in frontolateral laryngectomy // *Acta Otorhinolaryngologica Italica*. - 2009. - Vol.29(1). - P. 16.

34. Deguchi S., Ishimaru Y., Washio S. Preliminary evaluation of stroboscopsystem using multiple light sources for observation of pathological vocal foldoscillatory pattern // *Ann Otol Rhinol Laryngol.* - 2007. - Vol.117. - P. 687-694.
35. Delank W., Khanavkar B., Nakhosteen J.A., Stoll W. A pilot study of autofluorescent endoscopy for the in vivo detection of laryngeal cancer // *The Laryngoscope.* - 2000. - Vol.110(3). - P. 368-373.
36. Dhingra J.K., Zhang X., McMillan K., Kabani S., Manoharan R., Itzkan I., Feld M.S., Shapshay S.M. Diagnosis of head and neck precancerous lesions in an animal model using fluorescence spectroscopy // *The Laryngoscope.* - 1998. - Vol.108(4). - P. 471-475.
37. Dowthwaite S., Szeto C., Wehrli B., Daley T., Whelan F., Franklin J., Nichols A., Yoo J., Fung K. Contact endoscopy as a novel technique in the detection and diagnosis of oral cavity and oropharyngeal mucosal lesions in the head and neck // *The Journal of laryngology and otology.* - 2014. - Vol.128(2). - P. 147.
38. Epstein J.B., Feldman R., Dolor R.J., Porter S.R. The utility of toloum chloride rinse in the diagnosis of recurrent or second primary cancers in patients with prior upper aerodigestive tract cancer // *Head & neck.* - 2003. - Vol.25(11). - P. 911-921.
39. Epstein J.B., Silverman S., Epstein J.D., Lonky S.A., Bride M.A. Analysis of oral lesion biopsies identified and evaluated by visual examination, chemiluminescence and toluidine blue // *Oral Oncology.* - 2008. - Vol.44(6). - P. 538-544.
40. Farah C.S., Dalley A.J., Nguyen P., Batstone M., Kordbacheh F., Perry-Keene J., Fielding D. Improved surgical margin definition by narrow band imaging for resection of oral squamous cell carcinoma: a prospective gene expression profiling study // *Head & neck.* - 2016. - Vol.38(6). - P. 832-839.

41. Farah C.S., McCullough M.J. A pilot case control study on the efficacy of acetic acid wash and chemiluminescent illumination (ViziLite™) in the visualisation of oral mucosal white lesions // *Oral oncology*. - 2007. - Vol.43(8). - P. 820-824.
42. Ferlay J., Autier P., Boniol M., Heanue M., Colombet M., Boyle P. Estimates of the cancer incidence and mortality in Europe in 2006 // *Annals of oncology*. - 2006. - Vol.18(3). - P. 581-592.
43. Ferlay J., Soerjomataram I., Dikshit R., Eser S., Mathers C., Rebelo M., Parkin D.M., Forman D., Bray F. Cancer incidence and mortality worldwide: Sources, methods and major patterns in GLOBOCAN 2012 // *International Journal of Cancer*. - 2014. - Vol.136(5). - P. 359 - 386.
44. Fleischhacker M., Schmidt B. Circulating nucleic acids (CNAs) and cancer—a survey // *Biochimica et Biophysica Acta (BBA)-Reviews on Cancer*. - 2007. - Vol.1775(1). - P. 181-232.
45. Fryen A., Glanz H., Lohmann W., Dreyer T., Bohle R.M. Significance of autofluorescence for the optical demarcation of field cancerisation in the upper aerodigestive tract // *Acta oto-laryngologica*. - 1997. - Vol.117(2). - P. 316-319.
46. Furlan C., Polesel J., Birri S., Giacomarra V., Vaccher E., Grando G., Gobitti C., Navarria F., Schioppa O., Minatel E., Bidoli E., Barzan L., Franchin G. The impact of time to treatment initiation on survival from head and neck cancer in north-eastern Italy // *Oral oncology*. - 2017. - Vol.67. - P.175-182.
47. Gandolfo S., Pentenero M., Broccoletti R., Pagano M., Carrozzo M., Scully C. Toluidine blue uptake in potentially malignant oral lesions in vivo: clinical and histological assessment // *Oral oncology*. - 2006. - Vol.42(1). - P. 88-94.
48. Garofolo S., Piazza C., Del Bon F., Mangili S., Guastini L., Mora F., Nicolai P., Peretti G. Intraoperative narrow band imaging better delineates superficial resection margins during transoral laser microsurgery for early glottic cancer // *Annals of Otolaryngology & Laryngology*. - 2015. - Vol.124(4). - P. 294-298.

49. Gono K., Yamazaki K., Doguchi N., Nonami T., Obi T., Yamaguchi M., Hamamoto Y. Endoscopic observation of tissue by narrowband illumination // *Optical Review*. - 2003. - Vol.10(4). - P. 211-215.
50. Gugatschka M., Kiesler K., Beham A., Rechenmacher J., Friedrich G. Hyperplastic epithelial lesions of the vocal folds: combined use of exfoliative cytology and laryngostroboscopy in differential diagnosis // *European Archives of Oto-Rhino-Laryngology*. - 2008. - Vol.265(7). - P. 797.
51. Hamou J.E. Microendoscopy and contact endoscopy. - Brevet Francais, 1979, - P. 79.
52. Harries M.L., Lam S., MacAulay C., Qu J., Palcic B. Diagnostic imaging of the larynx: autofluorescence of laryngeal tumours using the helium-cadmium laser // *The Journal of Laryngology & Otology*. - 1995. - Vol.109(2). - P. 108-110.
53. Harries M.L., Lam S., MacAulay C., Qu J., Palcic B. Diagnostic imaging of the larynx: autofluorescence of laryngeal tumours using the helium-cadmium laser // *The Journal of Laryngology & Otology*. - 1995. - Vol.109(2). - P. 108-110.
54. Hayashi T., Muto M., Hayashi R., Minashi K., Yano T., Kishimoto S., Ebihara S. Usefulness of narrow-band imaging for detecting the primary tumor site in patients with primary unknown cervical lymph node metastasis // *Japanese journal of clinical oncology*. - 2010. - Vol.40(6). - P. 537-541.
55. Hirano M., Bless D.M. Videostroboscopic examination of the larynx // *Singular*. - 1993. - Vol.66(7). - P. 289-296.
56. Hlatky L., Hahnfeldt P., Folkman J. Clinical application of antiangiogenic therapy: microvessel density, what it does and doesn't tell us // *Journal of the National Cancer Institute*. - 2002. - Vol.94(12). - P. 883-893.
57. Ho C.Y., Lee Y.L., Chu P.Y. Use of narrow band imaging in evaluation of possible nasopharyngeal carcinoma // *American journal of rhinology & allergy*. - 2011. - Vol.25(2). - P. 107-111.

58. Huang H.Y., Tsai W.C., Chou W.Y., Hung Y.C., Liu L.C., Huang K.F., Kung P.T. Quality of life of breast and cervical cancer survivors // BMC women's health. - 2017. - Vol.17(1). - P. 30.
59. Huber M.A., Bsoul S.A., Terezhalmay G.T. Acetic acid wash and chemiluminescent illumination as an adjunct to conventional oral soft tissue examination for the detection of dysplasia: a pilot study // Quintessence international. - 2004. - 35(5). - P.378-384.
60. Huff K., Stark P.C., Solomon L.W. Sensitivity of direct tissue fluorescence visualization in screening for oral premalignant lesions in general practice // Gen Dent. - 2009. - Vol.57(1). - P. 34-38.
61. Hughes O.R., Stone N., Kraft M., Arens C., Birchall M.A. Optical and molecular techniques to identify tumor margins within the larynx // Head & neck. - 2010. - Vol.32(11). - P. 1544-1553.
62. Hung J., Lam S., LeRiche J.C., Palcic B. Autofluorescence of normal and malignant bronchial tissue // Lasers Surg Med. - 1991. - Vol.11. - P. 99-105.
63. Inoue H., Kaga M., Sato Y., Sugaya S., Kudo S.E. Magnifying endoscopic diagnosis of tissue atypia and cancer invasion depth in the area of pharyngo-esophageal squamous epithelium by NBI enhanced magnification image: IPCL pattern classification. - 2007. - P. 49-66.
64. Jain M., Kasetty S., Sudheendra U.S., Tijare M., Khan S., Desai A. Assessment of tissue eosinophilia as a prognosticator in oral epithelial dysplasia and oral squamous cell carcinoma—an image analysis study // Pathology research international. - 2014. - 2014:507512.
65. Jayaprakash V., Sullivan M., Merzianu M., Rigual N.R., Loree T.R., Popat S.R., Moysich K.B., Ramananda S., Johnson T., Marshall J.R., Hutson A.D., Mang T.S., Wilson B.C., Gill S.R., Frustino J., Bogaards A., Reid M.E. Autofluorescence-guided

surveillance for oral cancer // *Cancer Prevention Research*. - 2009. - Vol.2(11). - P. 966-974.

66. Johnson C.R., Thames H.D., Huang D.T., Schmidt-Ullrich R.K. The tumor volume and clonogen number relationship: Tumor control predictions based upon tumor volume estimates derived from computed tomography // *International Journal of Radiation Oncology\* Biology\* Physics*. - 1995. - Vol.33(2). - P. 281-287.

67. Johnson N.W., Gupta B., Ariyawardana A., Amarasinghe H. Epidemiology and Site-Specific Risk Factors for Oral Cancer. In *Contemporary Oral Oncology*. - Switzerland : Springer International Publishing, 2017. - P. 103-153.

68. Johnston P.A., Sen M., Hua Y., Camarco D.P., Shun T.Y., Lazo J.S., Grandis J.R. High Content Imaging Assays for IL-6-Induced STAT3 Pathway Activation in Head and Neck Cancer Cell Lines. In *High Content Screening*. - New York : Humana Press, 2018. - P. 229-244.

69. Johnstone S., Logan R.M. The role of vascular endothelial growth factor (VEGF) in oral dysplasia and oral squamous cell carcinoma // *Oral oncology*. - 2006. - Vol.42. - P. 337-342.

70. Jovanovic M.B., Mulutinovic Z., Perovic J., Grubor A., Milenkovic S., Malobabic S. Contact telescropy reveals blood vessel alterations of vocal fold mucosa in Reinke's edema. // *Journal of voice*. - 2007. - Vol.21(3). - P. 355-360.

71. Jovanović M.B., Perović J.V., Milenković S. Rigid telescropy and contact endoscopy in the diagnosis and surgery of Reinke's oedema: Clinical and histological assessment // *Srpski arhiv za celokupno lekarstvo*. - 2005. - Vol.133(11-12). - P. 469-475.

72. Kang H., Kiess A., Chung C.H. Emerging biomarkers in head and neck cancer in the era of genomics // *Nature reviews Clinical oncology*. - 2015. - Vol.12(1). - P. 11-26.

73. Kerr A.R., Sirois D.A., Epstein J.B. Clinical evaluation of chemiluminescent lighting: an adjunct for oral mucosal examinations // *The Journal of clinical dentistry*. - 2005. - Vol.17(3). - P. 59-63.
74. Klancnik M. The role of contact endoscopy in screening for premalignant laryngeal lesions: A study of 141 patients // *Ear, Nose & Throat Journal*. - 2014. - Vol.93(4). - P. 177.
75. Kraft M., Fostiropoulos K., Gürtler N., Arnoux A., Davaris N., Arens C. Value of narrow band imaging in the early diagnosis of laryngeal cancer // *Head & Neck*. - 2016. - 38. - P. 15-20.
76. Krausert C.R., Olszewski A.E., Taylor L.N., McMurray J.S., Dailey S.H., Jiang J.J. Mucosal wave measurement and visualization techniques // *J Voice*. - 2011. - Vol.(25). - P. 395-405.
77. Kumagai Y., Inoue H., Nagai K., Kawano T., Iwai T. Magnifying endoscopy, stereoscopic microscopy, and the microvascular architecture of superficial esophageal carcinoma // *Endoscopy*. - 2002. - Vol.34(05). - P. 369-375.
78. Lee C.T., Chang C.Y., Lee Y.C., Tai C.M., Wang W.L., Tseng P.H., Lin, J.T. Narrow-band imaging with magnifying endoscopy for the screening of esophageal cancer in patients with primary head and neck cancers // *Endoscopy*. - 2010. - Vol.42(08). - P. 613-619.
79. Licitra L., Bernier J., Grandi C., Locati L., Merlano M., Gatta G., Lefebvre J.L. Cancer of the larynx // *Critical reviews in oncology/hematology*. - 2003. - Vol.47(1). - P. 65-80.
80. Lin Y.C., Wang W.H., Lee K.F., Tsai W.C., Weng H.H. Value of narrow band imaging endoscopy in early mucosal head and neck cancer // *Head & Neck*. - 2012. - Vol.34. - P. 1574-1579.
81. Lukes P., Zabrodsky M., Lukesova E., Chovanec M., Astl J., Betka J.A., Plzak J. The role of NBI HDTV magnifying endoscopy in the prehistologic diagnosis of

laryngeal papillomatosis and spinocellular cancer // *BioMed research international*. - 2014. - 2014:285486.

82. Madana J., Lim C.M., Loh K.S. Narrow band imaging of nasopharynx to identify specific features for possible detection of early nasopharyngeal carcinoma // *Head & neck*. - 2015. - Vol.37(8). - P. 1096-1101.

83. Malzahn K., Dreyer T., Glanz H., Arens C. Autofluorescence endoscopy in the diagnosis of early laryngeal cancer and its precursor lesions // *The Laryngoscope*. - 2002. - Vol.112(3). - P. 488-493.

84. Manfredi M.A., Dayyeh B.K.A., Bhat Y.M., Chauhan S.S., Gottlieb K.T., Hwang J.H., Komanduri S., Konda V., Lo S.K., Maple J.T., Murad F.M., Siddiqui U.D., Wallace M.B., Banerjee S. Electronic chromoendoscopy // *Gastrointestinal endoscopy*. - 2015. - Vol.81(2). - P. 249-261.

85. Mannelli G., Cecconi L., Gallo O. Laryngeal preneoplastic lesions and cancer: challenging diagnosis. Qualitative literature review and meta-analysis // *Critical Reviews in Oncology/Hematology*. - 2016. - Vol.106. - P. 64-90.

86. Mannelli G., Cecconi L., Gallo O. Laryngeal preneoplastic lesions and cancer: challenging diagnosis. Qualitative literature review and meta-analysis // *Critical Reviews in Oncology/Hematology*. - 2016. - Vol.106. - P. 64 - 90.

87. Marioni G., Marchese-Ragona R., Cartei G., Marchese F., Staffieri A. Current opinion in diagnosis and treatment of laryngeal carcinoma // *Cancer treatment reviews*. - 2006. - Vol.32(7). - P. 504-515.

88. Masaki T., Katada C., Nakayama M., Takeda M., Miyamoto S., Seino Y., Matsuba H., Okamoto T., Koizumi W., Tanabe S., Horiguchi S., Okamoto M., Muto M. Usefulness and pitfall of Narrow band imaging combined with magnifying endoscopy for detecting an unknown head and neck primary site with cervical lymph node metastasis // *Auris Nasus Larynx*. - 2012. - Vol.39(5). - P. 502-506.



89. Masaki T., Katada C., Nakayama M., Takeda M., Miyamoto S., Seino, Y., Koizumi W., Tanabe S., Horiguchi S., Okamoto, M. Narrow band imaging in the diagnosis of intra-epithelial and invasive laryngeal squamous cell carcinoma: a preliminary report of two cases. *Auris Nasus La // Auris Nasus Larynx*. - 2009. - Vol.36(6). - P. 712-716.
90. McCaul J.A., McMahon J.M., Quantrill J., Gilbert K., Mehanna H.M., Shaw R., Dunn J. LIHNCS: Lugol's Iodine in Head and Neck Cancer Surgery—A multi-centre, randomised, controlled trial assessing the effectiveness of Lugol's Iodine to assist excision of moderate dysplasia, severe dysplasia and carcinoma in-situ at mucosal resection margin // *Trials*. - 2017. - P.6065.
91. McMahon J., Devine J.C., McCaul J.A., McLellan D.R., Farrow A. Use of Lugol's iodine in the resection of oral and oropharyngeal squamous cell carcinoma // *British Journal of Oral and Maxillofacial Surgery*. - 2010. - Vol.48(2). - P. 84-87.
92. Megwalu U.C., Sikora A.G. Survival Outcomes in Advanced Laryngeal Cancer // *JAMA Otolaryngol Head Neck Surg*. - 2014. - Vol.140(9). - P. 855–860.
93. Mehrotra R., Singh M., Thomas S., Nair P., Pandya S., Nigam N.S., Shukla P. A cross-sectional study evaluating chemiluminescence and autofluorescence in the detection of clinically innocuous precancerous and cancerous oral lesions // *The Journal of the American Dental Association*. - 2010. - Vol.141(2). - P. 151-156.
94. Mishra A., Nilakantan A., Datta R., Sahai K., Singh S.P., Sethi A. Contact Endoscopy-A promising tool for evaluation of laryngeal mucosal lesions // *Journal of Laryngology and Voice*. - 2012. - Vol.2(2). - P. 53.
95. Mishra A.K., Nilakantan A., Sahai K., Datta R., Malik A. Contact Endoscopy of mucosal lesions of oral cavity—Preliminary experience // *medical journal armed forces india*. - 2014. - Vol.70(3). - P. 257-263.

96. Mostafa B.E., Shafik A.G., Fawaz S. The role of flexible autofluorescence laryngoscopy in the diagnosis of malignant lesions of the larynx // *Acta otolaryngologica*. - 2007. - Vol.127(2). - P. 175-179.
97. Motiwale G., Jaiswal S., Vikey A., Motiwale T., Bagulkar B., Bhat A., Kapoor P. Evaluation of efficacy of 1% Crystal Violet & Nuclear Fast Red stain compared to Haematoxyline & Eosin stain for assessing mitotic figures in oral premalignant and malignant lesion // *Journal of Experimental Therapeutics & Oncology*. - 2016. - Vol.11(3).
98. Murphy C.T., Galloway T.J., Handorf E.A., Egleston B.L., Wang L.S., Mehra R., Douglas B.F., Ridge J.A. Survival impact of increasing time to treatment initiation for patients with head and neck cancer in the United States // *Journal of Clinical Oncology*. - 2015. - Vol.34(2).
99. Muto M., Nakane M., Katada C., Sano Y., Ohtsu A., Esumi H., Ebihara S., Yoshida S. Squamous cell carcinoma in situ at oropharyngeal and hypopharyngeal mucosal sites // *Cancer*. - 2004. - Vol.101(6). - P. 1375-1381.
100. Ni X.G., Wang G.Q. The role of narrow band imaging in head and neck cancers // *Current oncology reports*. - 2016. - Vol.18(2). - P. 10.
101. Ni X.G., He S., Xu Z.G., Gao L., Lu N., Yuan Z., Lai S.Q., Zhang Y.M., Yi J.L., Wang X.L., Zhang L., Li X.Y., Wang G.Q. Endoscopic diagnosis of laryngeal cancer and precancerous lesions by narrow band imaging // *The Journal of Laryngology & Otology*. - 2011. - Vol.125(03). - P. 288 - 296.
102. Niebel H.H., Chomet B. In Vivo Staining Test for Delineation of Oral Intraepithelial Neoplastic Change: Preliminary Report // *Journal of the American Dental Association*. - 1964. - Vol.68. - P. 801.
103. Nonaka S., Saito Y. Endoscopic diagnosis of pharyngeal carcinoma by NBI // *Endoscopy*. - 2008. - Vol.40. - P. 347-351.

104. Numata N., Oka S., Tanaka S., Yoshifuku Y., Miwata T., Sanomura Y., Arihiro K., Shimamoto F., Chayama K. Useful condition of chromoendoscopy with indigo carmine and acetic acid for identifying a demarcation line prior to endoscopic submucosal dissection for identifying a demarcation line prior to endoscopic submucosal dissection for early gastric cancer // *BMC gastroenterology*. - 2016. - Vol.16(1). - P. 72.
105. Oh E.S., Laskin D.M. Efficacy of the ViziLite system in the identification of oral lesions // *Journal of oral and maxillofacial surgery*. - 2007. - Vol.65(3). - P. 424-426.
106. Onofre M.A., Sposto M.R., Navarro C.M. Reliability of toluidine blue application in the detection of oral epithelial dysplasia and in situ and invasive squamous cell carcinomas // *Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology, Oral Radiology, and Endodontology*. - 2001. - Vol.91(5). - P. 535-540.
107. Pak M.W., To K.F., Leung S.F., van Hasselt C.A. In vivo diagnosis of persistent and recurrent nasopharyngeal carcinoma by contact endoscopy // *The Laryngoscope*. - 2002. - Vol.112(8). - P. 1459-1466.
108. Piazza C., Bon F.D., Peretti G., Nicolai P. 'Biologic endoscopy': optimization of upper aerodigestive tract cancer evaluation // *Current opinion in otolaryngology & head and neck surgery*. - 2011. - Vol.19(2). - P. 67-76.
109. Piazza C., Cocco D., De Benedetto L., Del Bon F., Nicolai P., Peretti G. Narrow band imaging and high definition television in the assessment of laryngeal cancer: a prospective study on 279 patients // *European Archives of Oto-rhino-laryngology*. - 2010. - Vol.267. - P. 409-414.
110. Piazza C., Cocco D., Del Bon F., Mangili S., Nicolai P., Peretti G. Narrow band imaging and high definition television in the endoscopic evaluation of upper aerodigestive tract cancer // *Acta otorhinolaryngologica italic*. - 2011. - Vol.31. - P. 70.
111. Piazza C., Cocco D., Del Bon F., Mangili S., Nicolai P., Majorana A., Bolzoni Villaret A., Peretti G. Narrow band imaging and high definition television in

evaluation of oral and oropharyngeal squamous cell cancer: a prospective study // *Oral oncology*. - 2010. - Vol.46(4). - P. 307-310.

112. Piazza C., Dessouky O., Peretti G., Cocco D., De Benedetto L., Nicolai P. Narrow-band imaging: a new tool for evaluation of head and neck squamous cell carcinomas. Review of the literature. // *Acta otorhinolaryngologica italica*. - 2008. - Vol.28(2). - P. 49.

113. Puxeddu R., Sionis S., Gerosa C., Carta F. Enhanced contact endoscopy for the detection of neoangiogenesis in tumors of the larynx and hypopharynx // *The Laryngoscope*. - 2015. - Vol.125(7). - P. 1600-1606.

114. Qi X., Yu D., Zhao X., Jin C., Sun C., Liu X., Cheng J., Zhang D. Clinical experiences of NBI laryngoscope in diagnosis of laryngeal lesions // *Otolaryngology—Head and Neck Surgery*. - 2014. - Vol.7(10). - P. 3305-3312.

115. Ramanujam N., Mitchell M.F., Mahadevan A., Warren S., Thomsen S., Silva E., Richards-Kortum R. In vivo diagnosis of cervical intraepithelial neoplasia using 337-nm-excited laser-induced fluorescence // *Proceedings of the National Academy of Sciences*. - 1994. - Vol.91(21). - P. 10193-10197.

116. Rodriguez-Bruno K., Ali J., Wang S.J. Role of panendoscopy to identify synchronous second primary malignancies in patients with oral cavity and oropharyngeal squamous cell carcinoma // *Head Neck*. - 2011. - Vol.33(7). - P. 949-953.

117. Ryu I.S., Choi S.H., Kim D.H., Han M.W., Roh J.L., Kim S.Y., Nam S.Y. Detection of the primary lesion in patients with cervical metastases from unknown primary tumors with narrow band imaging endoscopy: preliminary report // *Head & neck*. - 2013. - Vol.35(1). - P. 10-14.

118. Scardina G.A., Picone V., Cacioppo A., Messina P. Study of microcirculation in oral lichen planus by video-capillaroscopy // *Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology, Oral Radiology, and Endodontology*. - 2007. - Vol.103. - P. 30-34.

119. Schomacker K.T., Frisoli J.K., Compton C.C., Flotte T.J., Richter J.M., Nishioka N.S., Deutsch T.F. Ultraviolet laser-induced fluorescence of colonic tissue: basic biology and diagnostic potential // *Lasers in surgery and medicine*. - 1992. - Vol.12(1). - P. 63-78.
120. Shin J.M., Kamarajan P., Fenno J.C., Rickard A.H., Kapila Y.L. Metabolomics of Head and Neck Cancer: A Mini-Review // *Frontiers in physiology*. - 2016. - Vol.7. - P.526.
121. Shinozaki T., Hayashi R., Ebihara M., Miyazaki M., Daiko H., Saikawa M., Ebihara S. Narrow band imaging endoscopy for unknown primary tumor sites of the neck // *Head & neck*. - 2012. - Vol.34(6). - P. 826-829.
122. Siegel R., Ma J., Zou Z., Jemal A. Cancer statistics, 2014 // *CA: a cancer journal for clinicians*. - 2014. - Vol.64(1). - P. 9-29.
123. Sinha P.K., Patidar M., Raj V., Chandra S., Agarwal N. Clinical and histological evaluation of toluidine blue positive and negative stained oral mucosal lesions // *Journal of Oral Medicine, Oral Surgery, Oral Pathology and Oral Radiology*. - 2016. - Vol.2(3). - P. 120-124.
124. Slaughter D.P., Southwick H.W., Smejkal W. Field cancerization in oral stratified squamous epithelium: clinical implications of multicentric origin // *Cancer*. - 1953. - Vol.6. - P. 963-968.
125. Sone M., Sato E., Hayashi H., Fujimoto Y., Nakashima T. Vascular evaluation in laryngeal diseases: comparison between contact endoscopy and laser doppler flowmetry // *Archives of Otolaryngology–Head & Neck Surgery*. - 2006. - Vol.132(12). - P. 1371-1374.
126. Sreedharan A., Rembacken B.J., Rotimi O. Acute toxic gastric mucosal damage induced by Lugol's iodine spray during chromoendoscopy // *Gut*. - 2005. - Vol.54(6) - P. 886-887.

127. Stoeckli S.J., Zimmermann R., Schmid S. Role of routine panendoscopy in cancer of the upper aerodigestive tract. // *Otolaryngol Head Neck Surg.* - 2001. - Vol.124(2). - P. 208-212.
128. Szeto C., Wehrli B., Whelan F., Franklin J., Nichols A., Yoo J., Fung K. Contact endoscopy as a novel technique in the detection and diagnosis of mucosal lesions in the head and neck: A brief review // *Journal of oncology.* - 2010. - Vol.2011. - P. 2-8.
129. Tateya I., Morita S., Muto M., Miyamoto S., Hayashi T., Funakoshi M., Aoyama I., Hirano S., Kitamura M., Ishikawa S., Kishimoto Y., Morita M., Mahattanasakul P., Morita S., Ito J. Magnifying endoscope with NBI to predict the depth of invasion in laryngo-pharyngeal cancer // *The Laryngoscope.* - 2015. - Vol.125(5). - P. 1124-1129.
130. Tirelli G., Piovesana M., Gatto A., Tofanelli M., Biasotto M., Boscolo Nata F. Narrow band imaging in the intra-operative definition of resection margins in oral and oropharyngeal cancer // *Oral Oncol.* - 2015. - Vol.51(10). - P. 908-910.
131. Tirelli G., Piovesana M., Gatto A., Torelli L., Boscolo Nata F. Is NBI-guided resection a breakthrough for achieving adequate resection margins in oral and oropharyngeal squamous cell carcinoma? // *Annals of Otolaryngology, Rhinology & Laryngology.* - 2016. - Vol.125(7). - P. 596-601.
132. Tirelli G., Piovesana M., Gatto A., Torelli L., Di Lenarda R., Nata F.B. NBI utility in the pre-operative and intra-operative assessment of oral cavity and oropharyngeal carcinoma // *American journal of otolaryngology.* - 2017. - Vol.38(1). - P. 65-71.
133. Torretta S., Gaffuri M., Cantarella G., Pignataro L. Narrow-band imaging in the diagnosis of vascular nasal lesions // *American journal of otolaryngology.* - 2013. - Vol.34(1). - P. 75-78.

134. Vo-Dinh T., Panjehpour M., Overholt B.F., Farris C., Buckley F.P., Sneed R. In vivo cancer diagnosis of the esophagus using differential normalized fluorescence (DNF) indices // *Lasers in surgery and medicine*. - 1995. - Vol.16(1). - P. 41-47.
135. W Dickman P., Hakulinen T., Luostarinen T., Pukkala E., Sankila R., Söderman B., Teppo L. Survival of cancer patients in Finland 1955-1994 // *Acta Oncologica*. - 1999. - Vol.38(12). - P. 1-103.
136. Wardrop P.J., Sim S., McLaren K. Contact endoscopy of the larynx: a quantitative study // *The Journal of Laryngology & Otology*. - 2000. - Vol.114(6). - P. 437-440.
137. Warnecke A., Averbeck T., Leinung M., Soudah B., Wenzel G.I., Kreipe H.H., Lenarz T., Stöver T. Contact endoscopy for the evaluation of the pharyngeal and laryngeal mucosa // *The Laryngoscope*. - 2010. - Vol.120(2). - P. 253-258.
138. Watanabe A., Taniguchi M., Tsujie H., Hosokawa M., Fujita M., Sasaki S. The value of narrow band imaging endoscope for early head and neck cancers // *Otolaryngology—Head and Neck Surgery*. - 2008. - Vol.138(4). - P. 446-451.
139. Watanabe A., Taniguchi M., Tsujie H., Hosokawa M., Fujita M., Sasaki S. The value of narrow band imaging for early detection of laryngeal cancer // *European Archives of Oto-Rhino-Laryngology*. - 2009. - Vol.266. - P. 1017-1023.
140. Weller M.D., Nankivell P.C., McConkey C., Paleri V., Mehanna H.M. The risk and interval to malignancy of patients with laryngeal dysplasia; a systematic review of case series and meta-analysis // *Clin Otolaryngol* . - 2010. - Vol.35. - P. 364–72.
141. Wen Y.H., Zhu X.L., Lei W.B., Zeng Y.H., Sun Y.Q., Wen, W.P. Narrow-band imaging: a novel screening tool for early nasopharyngeal carcinoma. *Archives of Otolaryngology // Head & Neck Surgery*. - 2012. - Vol.138(2). - P. 183-188.
142. Winiarski P., Szewczyk-Golec K., Orłowski P., Kałużna E., Wamka M., Mackiewicz-Nartowicz H., Fisz J.J. Autofluorescence spectroscopy in the differentiation

of laryngeal epithelial lesions—preliminary results // *Acta oto-laryngologica*. - 2016. - Vol.126(6). - P. 580-584.

143. Xiaoming H., Haiqiang M., Manquan D., Jianyong S., Yong S., Kela L., Xiaoman L., Tengbo H. Examination of nasopharyngeal epithelium with contact endoscopy // *Acta oto-laryngologica*. - 2001. - Vol.1. - P. 98-102.

144. Yang C.Y., Andersen P.E., Everts E.C., Cohen J.I. Nodal disease in purely glottic carcinoma: is elective neck treatment worthwhile? // *The Laryngoscope*. - 1998. - Vol.108(7). - P. 1006-1008.

145. Yang H., Zheng Y., Chen Q., Xiong H., Chen B., Zhang Z., Huang X, Peng J. The diagnostic value of narrow-band imaging for the detection of nasopharyngeal carcinoma // *ORL*. - 2012. - Vol.74(5). - P. 235-239.

146. Yen-Chun L., Wang W. Narrow-band imaging for detecting early recurrent nasopharyngeal carcinoma // *Head & neck*. - 2011. - Vol.33(4). - P. 591-594.

147. Žargi M., Fajdiga, I., Šmid L. Autofluorescence imaging in the diagnosis of laryngeal cancer // *European archives of oto-rhino-laryngology*. - 2000. - Vol.257(1). - P. 17-23.

148. Zonios G.I., Cothren R.M., Arendt J.T., Wu J., Van Dam J., Crawford J.M., Manoharan R., Feld M.S. Morphological model of human colon tissue fluorescence. // *IEEE Transactions on biomedical engineering*. - 1996. - Vol.42(2). - P. 113-122.