

КОМПЛЕКСНОЕ ПРИМЕНЕНИЕ МЕТОДОВ ОПТИЧЕСКОЙ ДИАГНОСТИКИ ПРИ НЕСПЕЦИФИЧЕСКОМ ЯЗВЕННОМ КОЛИТЕ

Е.В. Великанов¹, С.Г. Терещенко¹, В.И. Шумский¹, Л.Е. Гаганов¹, Л.Г. Лапаева¹, Н.В. Никитина¹, И.Е. Свинцов²

¹ МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского, Москва, Россия

² Луховицкая центральная районная больница, Московская область, Россия

INTEGRATED APPLICATION OF OPTICAL DIAGNOSTIC METHODS IN ULCERATIVE COLITIS

E.V. Velikanov¹, S.G. Tereschenko¹, V.I. Shumsky¹, L.E. Gaganov¹, L.G. Lapaeva¹, N.V. Nikitina¹, I.E. Svinzov²

¹ Moscow Regional Research and Clinical Institute (MONIKI) named after M.F. Vladimirov, Moscow, Russia

² Central Regional Hospital, Likhovitsy, Russia

РЕЗЮМЕ

Совместное использование оптической когерентной томографии (ОКТ) и флуоресцентной диагностики способствует уточнению характера и границ патологического процесса в ткани толстой кишки при неспецифическом язвенном колите. Исследования показали, что комплексная оптическая диагностика позволяет дифференцировать патологические изменения соответственно гистологической картине и решить вопрос о необходимости биопсии и месте ее проведения. Применение данного метода наиболее целесообразно в трудных диагностических случаях.

Ключевые слова:

ОКТ, флуоресценция, эндоскопия, язвенный колит, диагностика.

ABSTRACT

Our results suggest that the combined use of optical coherent tomography (OCT) and fluorescence diagnosis helps to refine the nature and boundaries of the pathological process in the tissue of the colon in ulcerative colitis. Studies have shown that an integrated optical diagnostics allows us to differentiate lesions respectively to histology and to decide on the need for biopsy and venue. This method is most appropriate in cases difficult for diagnosis.

Keywords:

OCT, fluorescence endoscopy, ulcerative colitis, diagnosis.

ОКТ — оптическая когерентная томография
ФС — флуоресцентная спектроскопия

НЯК — неспецифический язвенный колит

Своевременная диагностика и лечение неспецифического язвенного колита (НЯК), его тяжелых осложнений представляют сложную медико-социальную проблему. В настоящее время эндоскопическое исследование относится к наиболее информативным методом диагностики при НЯК. Вместе с тем, визуальный осмотр во время тотальной колоноскопии не всегда позволяет выявить минимальные воспалительные изменения слизистой оболочки, дифференцировать доброкачественный процесс от злокачественного, определить границы патологических изменений. Это связано с тем, что минимальные изменения слизистой оболочки при обычной эндоскопии малозаметны.

В настоящее время оптические методы находят все более широкое клиническое применение для ранней диагностики патологических процессов в биотканях [1–4]. Метод оптической когерентной томографии (ОКТ) относится к одним из перспективных неинвазивных методов ранней диагностики структурных изменений, связанных с патологическими процессами [5–7]. Однако в некоторых случаях с помощью

ОКТ трудно дифференцировать некроз, рак, рубцовые изменения. В то же время при многих видах патологии нарушению структурности предшествуют биохимические и начальные морфологические изменения. Информация об этих изменениях может быть получена при флуоресцентной диагностике, методом флуоресцентной спектроскопии (ФС), которая основана на различии спектральных характеристик патологических зон и здоровых участков биоткани. Таким образом, совместное использование этих методов повышает диагностическую точность выявления патологических изменений в биотканях при различных заболеваниях.

Целью настоящей работы было исследование возможностей комплексного применения методов оптической диагностики — ОКТ и ФС при НЯК.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Комплексное обследование (ОКТ+ФС) выполнено у 180 больных с НЯК. Мужчин было 76, женщин — 104.

Возраст больных — от 14 до 86 лет. Длительность заболевания варьировала от года до 15 лет.

Больные находились на стационарном лечении в отделениях гастроэнтерологии и абдоминальной хирургии ГБУЗ МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского. Исследования проводили при поступлении пациента в клинику (в фазу активного воспаления) и каждые 10 суток до наступления клинической ремиссии. Результаты оптической диагностики во всех наблюдениях сопоставляли с данными эндоскопических исследований, патоморфологического исследования биоптатов слизистой оболочки толстой кишки.

Хотелось отметить, что клиническое применение современных диагностических методик и детальная визуализация самых незначительных патологических изменений в толстой кишке возможны только при хорошей подготовке кишки к исследованию. В нашей клинике накоплен достаточный и положительный опыт применения препарата Флит при подготовке к эндоскопическим исследованиям. Колоноскопия была проведена на видеосистеме *EVIS EXERA (Olympus, Япония)* видеоколоноскопом *CF-60AL*.

Для получения изображений использовано ОКТ-устройство, разработанное в Институте прикладной физики РАН. Устройство переносное и компактное. Данное ОКТ-устройство использует низкоинтенсивное когерентное излучение (лазерное излучение) с длиной волны 1280 нм и мощностью излучения 1,5 мВт на образце. Эта мощность ниже ANSI-стандарта для безопасной световой экспозиции. Метод имеет разрешение 15 мкм. Глубина изображения составляет 3–4 мм. Время получения изображения с числом элементов 200 на 200 занимает 1,5 с. Метод не требует использования специальных контактных гелей и позволяет получать изображение через воздух, однако для стабилизации положения и уменьшения артефактов движения необходимо на несколько секунд зафиксировать торцевой конец зонда перпендикулярно стенке кишки с небольшим нажимом.

Для измерения и анализа флюоресценции биологических тканей использована лазерная электронно-спектральная установка ЛЭСА-01-БИОСПЕК (ЗАО «БИОСПЕК», Москва) [25]. Она представляет собой компактную лазерную диагностическую медицинскую систему, которая позволяет регистрировать спектр диффузного отражения и вынужденной флюоресценции в оптическом диапазоне длин волн от 400 до 850 нм с минимальным интервалом времени 0,5 с. В своей работе мы использовали зеленый лазер в диапазоне длины волны (возбуждение (I_l) 532 нм — зеленый свет).

Исследование выполняли с помощью разработанного световода (патент РФ № 2348342 на изобретение, опубликовано 10.03.2009 г., бюл. № 7). Для получения критериев патологии необходимо проведение калибровки по интенсивности флюоресценции, поскольку величина амплитуды именно флюоресцентной составляющей определяет наличие или отсутствие патологии. С этой целью использовали устройство для амплитудной калибровки.

Спектральные кривые распределения интенсивности отраженного лазерного излучения и излучения флюоресценции, полученные в процессе исследования, дают возможность количественно рассчитать коэффициенты отражения как лазерного, так и флюоресцентного излучения. Эти коэффициенты сравниваются для патологически измененной и интактной областей.

Для количественной оценки эндогенной флюоресценции мы применяли модифицированный коэффициент флюоресцентной контрастности — K_f , который определяли по формуле:

$$K_f = \frac{I_f - I_l}{I_f + I_l} + 1,$$

где: I_f — интенсивность в максимуме спектра флюоресценции, I_l — интенсивность в максимуме отраженного лазерного излучения, определенные непосредственно по экрану монитора компьютера.

Колоноскопию выполняли по стандартной методике. При колоноскопии обращали внимание на все участки слизистой оболочки: оценивали цвет, влажность, локализацию очага поражения. При описании патологического очага учитывали болезненность, цвет, блеск, рельеф поверхности, форму, наличие уплотнений (края, основание), изъязвлений, разрастаний, состояние окружающей слизистой оболочки, индуцированную кровоточивость.

Комплексная оптическая диагностика (ОКТ+ФС) не требует обезболивания. Все измерения проводили в режиме реального времени. Вначале исследовали неизмененную слизистую оболочку толстой кишки, далее последовательно изучали патологические участки. Оптический образ неизмененной слизистой толстой кишки приняли за эталон для сравнения при оптическом исследовании патологии. По данным ОКТ оптическая граница определяется как место перехода бесструктурных образов в структурированные. Оптической флюоресцентной границей патологической зоны считалось место резкого падения интенсивности флюоресцентного сигнала до значений, характерных для здоровой ткани.

После нахождения патологического процесса волоконно-оптический кабель спектроанализатора или оптический кабель ОКТ попеременно располагали в биопсийном канале эндоскопа и под визуальным контролем подвели к слизистой оболочке исследуемой патологической поверхности до контакта с ней. При этом исследование эндогенной флюоресценции осуществляли, используя только лазерный свет, при выключенном эндоскопическом источнике света (галогеновая лампа осветителя), чтобы избежать его влияния на флюоресценцию. Оптические измерения проводили в центре патологического процесса, в области его края, особенно в зоне изменений слизистой оболочки (гиперемия, эрозия, изъязвление и т.д.) и интактной слизистой оболочки на расстоянии 1–5 см. Таким образом, последовательно выполняли исследование всех интересующих участков патологического очага. Для стабилизации положения дистальный конец снимающего устройства (зонда ОКТ и волоконно-оптического кабеля ЛЭСА) должен непосредственно контактировать с исследуемой тканью.

Из точек сканирования/флюоресценции по клиническим показаниям выполняли прицельную биопсию. Эффективность комплексной диагностики определяли на основании сравнения оптических данных с результатами плановых гистологических исследований биопсийного и операционного материалов.

Для ОКТ-изображений неизмененной слизистой толстой кишки характерны следующие признаки: изображение слоистое; дифференцируются четыре горизонтально ориентированных слоя; нижний слой ярче верхнего; граница между верхним и нижним

слоями резкая, ровная и непрерывная; верхняя граница изображения ровная; верхний слой однородный, умеренной яркости, соответствует эпителию, высота его варьирует в разных отделах; нижний слой неоднородный, высокой яркости, соответствует соединительнотканной строме; в нижнем слое можно визуализировать области низкой яркости различной формы и контраста, соответствующие кровеносным сосудам, железам и их выводным протокам; глубина информативного изображения в большинстве областей – более 3 мм (рис. 1).

По результатам исследования ОКТ-изображения при НЯК, патологические состояния слизистой оболочки толстой кишки характеризуются следующими признаками.

При ограниченном поражении кишки при НЯК эндоскопически имеют место очаги поражения слизистой, имеющие четкие границы (слизистая гиперемирована, отечна, сосудистый рисунок деформирован или не визуализируется; возможно наличие эрозивных и язвенных дефектов, псевдополипоза; слизистая контактно кровоточива, а при тяжелых степенях поражения отмечается и спонтанная кровоточивость).

ОКТ-признаки: изображение слоистое, дифференцируются три горизонтально ориентированных слоя; нижний слой ярче верхнего; граница между слоями контрастная, ровная и непрерывная; верхняя граница изображения ровная; верхний слой неоднородный, соответствует многослойному плоскому эпителию; яркость выше, чем в норме, поверхность особенно яркая; высота увеличена по сравнению с нормой; нижний слой неоднородный, высокой яркости, соответствует соединительнотканной строме; в некоторых случаях можно визуализировать линейные структуры низкой яркости с контрастными границами, соответствующие накоплению в строме межтканевой жидкости (отеку); глубина информативного изображения в большинстве областей более 1,5 мм (рис. 2).

При эндоскопической биоспектрофотометрии изменений слизистой оболочки, характерных для обострения НЯК, установлено, что спектры аутофлуоресценции при НЯК имели отличие от спектров интактной слизистой. В среднем коэффициент флуоресцентной контрастности измененной слизистой толстой кишки при НЯК составил: $Kf_1 = 0,93 \pm 0,07$ ($p < 0,05$),

$Kf_2 = 1,02 \pm 0,06$, $Kf_3 = 0,83 \pm 0,07$ ($p < 0,05$); интактной слизистой: $Kf_1 = 1,2 \pm 0,1$, $Kf_2 = 1,1 \pm 0,06$, $Kf_3 = 0,57 \pm 0,07$. При этом имело место достоверное отличие Kf_1 и Kf_3 от интактной слизистой оболочки.

При тотальном поражении кишки при НЯК визуально наблюдается диффузное поражение слизистой оболочки: она гиперемирована, отечна, сосудистый рисунок деформирован или не визуализируется; возможно наличие эрозивных и язвенных дефектов, псевдополипоза; слизистая контактно кровоточива, а при тяжелых степенях поражения отмечается и спонтанная кровоточивость.

ОКТ-изображение характеризуется следующими признаками, изображение слоистое, визуализируются три горизонтально ориентированных слоя – между обычными для ОКТ двумя слоями образуется неоднородный слабо рассеивающий (темный) слой; первый слой имеет неровный контур (с небольшими выступами и углублениями) и увеличивается в размерах более чем вдвое за счет воспалительной инфильтрации; отмечается снижение четкости границы между первым и вторым слоями за счет деформации и фрагментации собственной мышечной пластинки слизистой оболочки; интенсивность оптического сигнала второго слоя снижается, а его толщина увеличивается и приобретает неоднородную структуру; увеличиваются количество и просветы капилляров в подслизистом слое.

Эндоскопическая биоспектрофотометрия изменений слизистой оболочки у пациентов с тяжелым течением НЯК при тотальном поражении показала, что спектры аутофлуоресценции отличались от спектров измененной и интактной слизистой оболочки при нетотальном поражении. При этом в среднем коэффициент флуоресцентной контрастности измененной слизистой толстой кишки при тяжелом поражении составил: $Kf_1 = 0,63 \pm 0,05$, $Kf_2 = 0,83 \pm 0,04$, $Kf_3 = 0,79 \pm 0,06$ – и достоверно отличался от измененной и интактной слизистой при нетотальном течении НЯК.

Результаты исследования свидетельствуют о снижении показателя по мере нарастания степени и объема поражения слизистой при НЯК. В ходе проводимого лечения (по мере стихания воспаления) ОКТ-изображение и форма спектра принимали вид, характерный для интактной слизистой оболочки. Однако в группе больных с тяжелым течением НЯК (хроническим

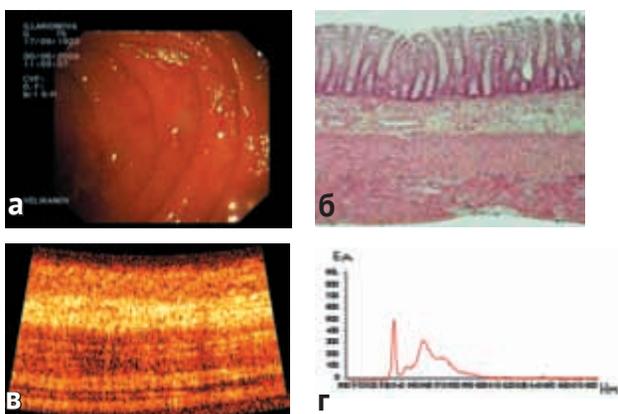


Рис. 1. Неизменная слизистая оболочка толстой кишки: а – эндософото; б – гистологическая картина (окраска гематоксиллин-эозин, увеличение $\times 100$); в – томограмма; г – спектрограмма

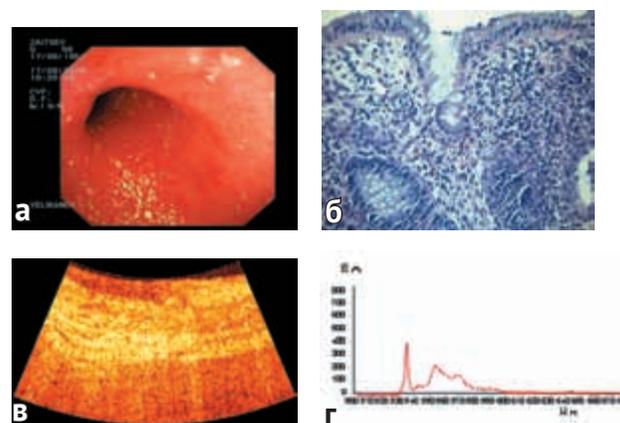


Рис. 2. Эндоскопические и оптико-когерентно-томографические признаки острой формы неспецифического язвенного колита: а – эндософото; б – гистологическая картина (окраска гематоксиллин-эозин, увеличение $\times 100$); в – томограмма; г – спектрограмма

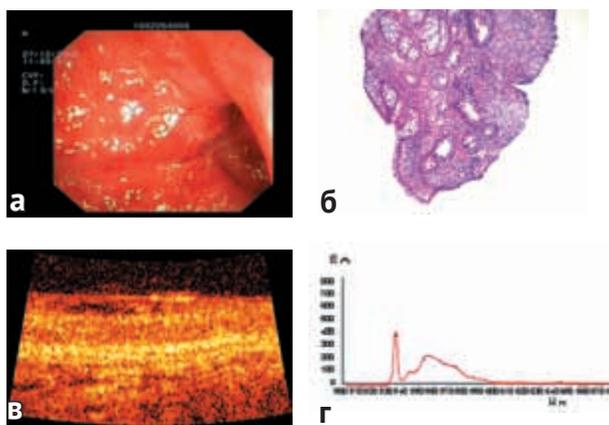


Рис. 3. Язвенный колит: а — эндосфото; б — гистологическая картина (окраска гематоксилин-эозин, увеличение $\times 100$); в — томограмма; г — спектрограмма

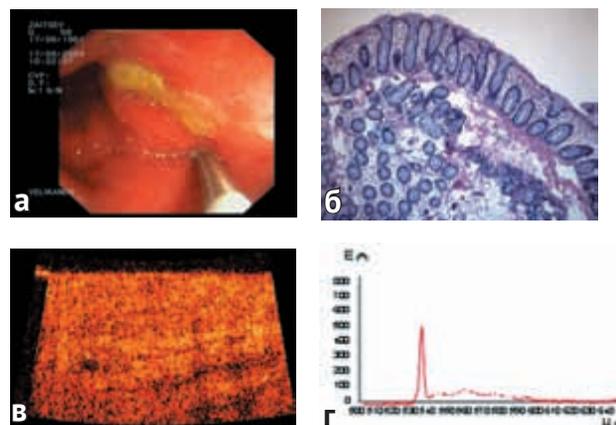


Рис. 4. Язвенный колит: а — томографическая граница; б — гистологическая картина (окраска гематоксилин-эозин, увеличение $\times 100$); в — томограмма; г — спектрограмма

непрерывным, хроническим рецидивирующим течением заболевания продолжительностью более 1,5 года) при тотальном поражении на лечение потребовалось больше времени, чем у пациентов с первой атакой заболевания и у больных с хронической формой заболевания продолжительностью менее 1,5 года. У них отмечали повышение интенсивности флуоресценции до уровня интактной слизистой и нормальных цифр (рис. 3).

У 6 больных, несмотря на активную современную терапию, не отмечено улучшения эндоскопической картины и не достигнута ремиссия, не выявлено тенденции к нормализации ОКТ-изображения и показателя флуоресцентной контрастности. В результате проведенного гистологического исследования биопсийного материала у 3 пациентов установлен злокачественный характер образования (аденокарцинома), у 2 больных — высокая степень дисплазии.

Уменьшение флуоресценции при тяжелой дисплазии обусловлено изменением метаболизма атипичных клеток (рис. 4). Эти наблюдения имеют значение, так как известно, что дисплазия, в особенности тяжелая, становится не только маркером увеличенного риска развития онкопроцесса, но и, по-видимому, этапом морфогенеза карциномы. Поэтому данные пациенты нуждаются в комплексном динамическом наблюдении.

У этих больных на томограмме отчетливо визуализируется место перехода патологического изменения в неизмененную ткань, что позволяет определить границу поражения с учетом подтверждения при гистологическом исследовании биопсийного материала (рис. 4).

Взятые из этих участков биопсийные образцы подтвердили предположение о несовпадении при онкологических процессах визуальных границ поражения с визуальными данными колоноскопии.

ОБСУЖДЕНИЕ

Метод ОКТ позволяет выявлять структурные изменения тканей, связанные с такими патологическими процессами, как воспаление, опухоли и опухолеподобные образования [26]. Изучение биохимических процессов, происходящих в биотканях при развитии патологического процесса, возможно с использованием ФС [27]. Однако этот метод дает высокий процент ложноположительных результатов, связанных с усилением интенсивности флуоресценции при воспалительных

процессах. Совместное применение ОКТ и лазерно-индуцированной флуоресценции позволяют получить комплексную информацию как о структурных, так и о биохимических изменениях, что делает оптические методы диагностики более информативными.

Анализируя наш комплексный подход к выявлению характера изменений при НЯК, необходимо отметить, что его потенциальным преимуществом являются относительная дешевизна и отсутствие побочных эффектов со стороны лазерного излучения на данных длинах волн. Источники излучения обеих установок, использованных в нашем исследовании, обладают низкоинтенсивным излучением в ближнем инфракрасном и видимом диапазонах длин волн, что обеспечивает их неинвазивность, высокую проникающую способность и позволяет проводить диагностику визуально скрытых опухолей с эндофитным характером роста на глубине 1–2 мм.

Таким образом, комплексное применение ОКТ и ФС дает возможность определять структурные и биохимические изменения биотканей, осуществлять «оптическую биопсию». В результате оптимизируется место прицельной биопсии, что становится актуальным для определения стадии процесса и планирования оперативного вмешательства. Неинвазивность и отсутствие побочных эффектов делают эти методы привлекательными для применения в клинической практике. Получение предположения о характере патологического процесса толстой кишки в течение нескольких минут служит основанием для применения ОКТ и ФС в экспресс-диагностике при НЯК. Все перечисленное позволяет надеяться на широкое внедрение оптических методов диагностики в практическую медицину.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Результаты нашей работы свидетельствуют о том, что совместное использование ОКТ и ФС способствует уточнению характера и границ патологического процесса в слизистой оболочке толстой кишки при НЯК. Исследования показали, что комплексная оптическая диагностика позволяет дифференцировать патологические изменения соответственно гистологической картине и решать вопрос о необходимости биопсии и месте ее проведения. Применение данного метода наиболее целесообразно в трудных диагностических случаях.

Внедрение современных оптических методик при колоноскопии в повседневную клиническую практику

и широкое применение препарата Флит для эффективной подготовки кишечника, который повышает диагностическую ценность исследования, служат основой для эндоскопического скрининга изменений в слизис-

той оболочке толстой кишки при НЯК, что позволит точнее определять стадию НЯК и планировать оперативное вмешательство.

ЛИТЕРАТУРА

1. Адлер Г. Болезнь Крона и язвенный колит. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2001. – 528 с.
2. Александров В., Рахимова О. Колоректальный рак (некоторые вопросы диагностики и лечения) // Врач. – 2009. – № 11. – С. 8–10.
3. Аруин Л.И., Капуллер Л.Л., Исаков В.А. Морфологическая диагностика болезней желудка и кишечника. – М.: Триада-Х, 1998. – 496 с.
4. Белоусова Е.А. Язвенный колит и болезнь Крона. – Тверь: Триада, 2002. – 128 с.
5. Власов В.В. Эффективность диагностических исследований. – М.: Медицина, 1998. – 256 с.
6. Власов П.В. Рентгенодиагностика заболеваний органов пищеварения. – М.: Видар, 2008. – 280 с.
7. Гладкова Н.Д. Оптическая когерентная томография в ряду методов медицинской визуализации: курс лекций. – Н. Новгород: ИПФ РАН, 2005. – 324 с.
8. Грачев С.В., Городнова Е.А., Олферьев А.М. Научные исследования в биомедицине. – М.: МИА, 2005. – 272 с.
9. Григорьева Г.А., Мешалкина Н.Ю. Болезнь Крона. – М.: Медицина, 2007. – 184 с.
10. Григорьева Г.А., Мешалкина Н.Ю. Об алгоритмах диагностики и лечения осложненных форм неспецифического язвенного колита и болезни Крона // Терапевтический архив. – 2005. – № 8. – С. 48–55.
11. Гладкова Н.Д., Шахова Н.М., Шахов Б.Е., Снопина Д.Б. Оптическая когерентная томография – новая высокоразрешающая технология визуализации структуры тканей. Сообщ. 2. Оптические изображения доброкачественных и злокачественных состояний // Вестник рентгенологии и радиологии. – 2004. – № 2. – С. 44–54.
12. Гладкова Н.Д., Загайнова Е.В., Фельдштейн Ф.И. и др. Оптическая когерентная томография при заболеваниях толстой кишки // Сб. тез. докл. 6-го междунар. конгр. по эндоскопической хирургии / под ред. Ю.Н. Галлингера. – М., 2002. – С. 115–116.
13. Гладкова Н.Д., Шахов Б.Е., Петрова Г.А. и др. Оптическая когерентная томография. Десять лет развития в России: от эксперимента к клинической практике // Нижегород. мед. журн. – 2005. – № 1. – С. 41–55.
14. Соломонов В.И., Барский И.Я., Левдин В.В. и др. Особенности применения эндоскопа – спектрофлюориметра // Мед. техника. – 1992. – № 2. – С. 31–32.
15. Перспективные морфологические исследования в оптической когерентной томографии: учеб. пособие / ЦНИЛ; Нижегород. ГМА; сост.: Л.Б. Снопина и др. – Н. Новгород, 2003. – 64 с.
16. Применение лазерной доплеровской флоуметрии в эндоскопии и эндохирургии при неотложных заболеваниях органов брюшной полости / под ред. В.М. Тимербулатова. – М.: МЕДпресс-информ, 2006. – 112 с.
17. Руководство по оптической когерентной томографии / под ред. Н.Д. Гладковой, Н.М. Шаховой, А.М. Сергеева. – М.: Физматлит, 2007. – 296 с.
18. Саралиев Г.Х. Флуоресцентная диагностика полиповидных новообразований толстой кишки: автореф. дис. ... канд. мед. наук. – М., 2007. – 23 с.
19. Халиф И.Л., Лоранская И.Д. Воспалительные заболевания кишечника (неспецифический язвенный колит и болезнь Крона): клиника, диагностика и лечение. – М.: Миклош, 2004. – 88 с.
20. Шахова Н.М. Клинико-экспериментальное обоснование применения оптической когерентной томографии в медицинской практике: автореф. дис. ... д-ра мед. наук. – Н. Новгород, 2004. – 48 с.
21. Гладкова Н.Д., Загайнова Е.В., Шахова Н.М., Геликонов В.М. Эндоскопическая оптическая когерентная томография: возможности и ограничения // Мед. альманах. – 2008. – № 1. – С. 24–29.
22. Westphal V., Rollins A.M., Willis J., et al. Correlation of endoscopic optical coherence tomography with histology in the lower-GI tract // Gastrointest. Endosc. – 2005. – Vol. 61, N. 4. – P. 537–546.
23. Pfau P.R., Sivak M.V.Jr, Chak A., et al. Criteria for the diagnosis of dysplasia by endoscopic optical coherence tomography // Gastrointest. Endosc. – 2003. – Vol. 58, N. 2. – P. 196–202.
24. Hariri L.P., Tumlinson A.R, Wade N.H., et al. Ex vivo optical coherence tomography and laser-induced fluorescence spectroscopy imaging of murine gastrointestinal tract // Comp. Med. – 2007. – Vol. 57, N. 2. – P. 175–185.
25. Fujimoto J.G. Optical coherence tomography for ultrahigh resolution in vivo imaging // Nat. Biotechnol. – 2005. – Vol. 21, N. 11. – P. 1361–1367.
26. Brezinski M.E., Tearney G.J., Boppart S.A., et al. Optical biopsy with optical coherence tomography: feasibility for surgical diagnostics // J. Surg. Res. – 1997. – Vol. 71, N. 1. – P. 32–40.
27. Huang D., Swanson E.A., Lin C.P., et al. Optical Coherence Tomography // Science. – 1991. – Vol. 254, N. 5035. – P. 1178–1181.
28. Familiari L., Strangio G., Consolo P., et al. Optical coherence tomography evaluation of ulcerative colitis: the patterns and the comparison with histology // Am. J. Gastroenterol. – 2006. – Vol. 101, N. 12. – P. 2833–2840.
29. Wang T.D., Van Dam J. Optical biopsy: a new frontier in endoscopic detection and diagnosis // Clin. Gastroenterol. Hepatol. – 2004. – Vol. 2, N. 9. – P. 744–753.

Поступила 07.08.2012

Контактная информация:

Великанов Евгений Викторович,
к.м.н., ведущий научный сотрудник
эндоскопического отделения
МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского
e-mail: evg-velikanov@yandex.ru