ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ
«ЯРОСЛАВСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ»
МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

На правах рукописи

ЗАВЬЯЛОВ ДМИТРИЙ ВЯЧЕСЛАВОВИЧ

ВОЗМОЖНОСТИ РАННЕЙ ДИАГНОСТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ ПОЛИПОВ И ЭПИТЕЛИАЛЬНЫХ ОПУХОЛЕЙ ТОЛСТОЙ КИШКИ

3.1.9. Хирургия
3.1.6. Онкология, лучевая терапия

Диссертация на соискание ученой степени
доктора медицинских наук

Научные консультанты:
Рыбачков Владимир Викторович,
доктор медицинских наук, профессор
Малашенко Виктор Николаевич
доктор медицинских наук, профессор

Ярославль 2021

ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ……		4
ГЛАВА 1	СОВРЕМЕННОЕ СОСТОЯНИЕ ПРОБЛЕМЫ ОКАЗАНИЯ ПОМОЩИ БОЛЬНЫМ С ЭПИТЕЛИАЛЬНЫМИ ОПУХОЛЯМИ ТОЛСТОЙ КИШКИ (обзор литературы)…..	13
1.1.	Возможности скрининга эпителиальных опухолей толстой кишки……	13
1.2.	Подготовка к эндоскопическому исследованию.…….……	19
1.3.	Проблематика диагностики эпителиальных опухолей толстой кишки……..	27
1.4.	Оценка глубины инвазии злокачественных эпителиальных опухолей толстой кишки…….……	35
1.5.	Проблематика эндоскопического оперативного лечения…….	41
ГЛАВА 2	МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ …….	51
2.1.	Общие характеристики дизайна исследования…….	51
2.2.	Материалы и методы этапа скрининга ……..……	52
2.2.1.	Дизайн этапа скрининга …….	52
2.2.2.	Характеристика клинических наблюдений и методик ……	57
2.3.	Материалы и методы этапа инициации ……...……..	64
2.3.1.	Дизайн этапа инициации……...……...	64
2.3.2	Характеристика клинических наблюдений и методик…….	66
2.4.	Материалы и методы этапа первичной эндоскопической диагностики …….....	77
2.4.1.	Дизайн этапа первичной эндоскопической диагностики…….	77
2.4.2.	Общая характеристика клинических наблюдений и методик	80
2.5.	Материалы и методы этапа дифференциации ……..	88
2.5.1.	Дизайн этапа дифференциации глубины инвазии ……	88
2.5.2.	Характеристика клинических наблюдений и методик ……	89

2.6.	Материалы и методы прогностического этапа…….	100
2.6.1.	Дизайн прогностического этапа……..	100
2.6.2.	Общая характеристика клинических наблюдений и методик	104
2.7.	Этап статистического исследования и многомерного моделирования……..	119
ГЛАВА 3	СКРИНГОВЫЙ ЭТАП ДИАГНОСТИКИ БОЛЬНЫХ С ЭПИТЕЛИАЛЬНЫМИ ОПУХОЛЯМИ ТОЛСТОЙ КИШКИ	122
3.1.	Результаты фазы А скринигового этапа ……	122
3.2.	Результаты фазы Б скринигового этапа ……	130
ГЛАВА 4	ЭТАП ИНИЦИАЦИИ …….	146
4.1.	Характеристика результатов подготовки к эндоскопическому исследованию …….	146
4.2.	Способ прогнозирования эффективности подготовки к эндоскопическому исследованию…….....	150
ГЛАВА 5	ЭТАП ПЕРВИЧНОЙ ЭНДОСКОПИЧЕСКОЙ ДИАГНОСТИКИ …..……..	162
5.1.	Результаты конвенциональной и контрастной диагностики...	162
5.4.	Сравнение эффективности конвенциональной и контрастной диагностики …….	173
ГЛАВА 6	ЭТАП ДИФФЕРЕНЦИАЦИИ …….……...	185
6.1.	Результаты дифференциации глубины инвазии…….....	185
ГЛАВА 7	ПРОГНОСТИЧЕСКИЙ ЭТАП…….....	199
7.1.	Результаты удаления доброкачественных опухолей ……..	199
7.2.	Результаты удаления злокачественных опухолей……..…..	212
7.3	Общая оценка эффективности алгоритма……..	219
Заключение……...		224
Выводы……..		248
Практические рекомендации……..		250
Список условных сокращений и условных обозначений…….		252
Список литературы……..		254
Приложение А……..		294
Приложение Б……...		296

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность проблемы

Улучшение результатов лечения любого заболевания в значительной степени связано в первую очередь с объективной оценкой происходящих в организме изменений, их ранней диагностикой и применением современных методов лечения с высоким уровнем радикализма [59, 134]. Для реализации данных направлений, по-видимому, необходим дифференцированный подход в каждом конкретном случае с учетом сложившейся клинической ситуации, а также степени надежности и доступности предлагаемых методов. Среди спектра хирургических заболеваний продолжает оставаться весьма актуальной патология толстой кишки. С одной стороны, это связано с неуклонным увеличением количества данного контингента больных, а с другой с недостаточной разрешающей способностью доступных методов диагностики [32, 101, 104].

Согласно имеющейся информации за последние 10 лет частота заболеваемости раком ободочной кишки увеличилась на 31,4% [44]. По нашим данным в ургентном общехирургическом стационаре удельный вес пациентов с колоректальной патологией превышает 12% и отчетливой тенденции к снижению пока не прослеживается [109]. Как правило, доминируют осложнённые формы дивертикулеза и стенозирующие опухоли, которые требуют неотложной помощи.

Следует признать, что их диагностика в настоящее время не представляет большой сложности. Что касается диагностики небольших по размерам плоских объемных образований толстой кишки, то здесь ситуация не столь позитивна. По самым скромным оценкам более чем в 20% случаях они не выявляются [228]. В тоже время вероятность их малигнизации весьма высока. Нередко эти моменты приводят или к запоздалому хирургическому пособию или значительно снижают степень его радикальности [148].

Наметившийся за последнее время в этой области хирургии технический прогресс явился основой для разработки способов выявления небольших объемных образований во время колоноскопии, с использованием цифровых технологий и

специальных красителей, которые позволяют улучшить визуализацию опухоли и оценить степень ее инвазии [31]. При применении таких подходов появились предпосылки для удаления опухоли на начальной стадии ее развития. К сожалению, имеющийся опыт пока не позволяет однозначно ответить на вопрос о степени эффективности уточняющих методик диагностики и их разрешающей способности в зависимости от полноценности диагностического комплекса и размеров объемных образований.

Изложенные моменты явились отправными для выполнений настоящего исследования.

Степень разработанности темы исследования

Степень разработанности проблемы определяется прежде всего разрешающей способностью методов диагностики в верификации данной патологии. В этом плане наиболее приоритетной является колоноскопия. Однако при её выполнении объемные образования толстой кишки у каждого пятого больного не выявляются. Это касается прежде всего опухолей небольших размеров с плоским типом роста и возможной малигнизацией.

Причины сложившейся ситуации обусловлены несколькими факторами. Среди них первостепенное значение имеет не только квалификация специалиста, но также и степень подготовленности к исследованию толстой кишки, дифференцированное применение методики узкоспектрального изображения хромоскопии, эндоскопической ультрасонографии для оценки глубины инвазии опухолевого процесса. Однако следует отметить, что степень доступности уточняющих методик диагностики опухолевых образований толстой кишки нередко ограничена. В этой связи в настоящее время, по-видимому, нельзя четко определить степень их эффективности и тем самым выполнить оптимальную хирургическую коррекцию.

Безусловно, это накладывает определенный отпечаток на степень радикализма оперативного пособия и превентивность его выполнения. Все это

свидетельствует о необходимости дальнейших исследований в данном направлении.

Цель настоящего исследования: улучшить результатов лечения больных с полипами и эпителиальными опухолями толстой кишки на основе разработки новых подходов для их раннего выявления.

Для достижения цели были поставлены следующие задачи:

1. Выявить степень эффективности иммунохимического теста кала на скрытую кровь у пациентов с высокой вероятностью наличия эпителиальных опухолей толстой кишки и разработать логистику их маршрутизации.
2. Разработать способ прогнозирования степени подготовки толстой кишки к колоноскопии и определить ее влияние на своевременность диагностики объемных образований.
3. Определить клиническую значимость уточняющих эндоскопических методик контрастирования поверхности слизистой на этапе первичного диагностического поиска эпителиальных опухолей с высоким потенциалом злокачественной трансформации.
4. Оптимизировать пути оказания медицинской помощи пациентам с эпителиальными опухолями толстой кишки в зависимости от результатов первичной эндоскопической диагностики и провести оценку их клинического применения.
5. Подготовить и оценить систему поддержки принятия решения для дифференциации глубины инвазии злокачественных эпителиальных опухолей толстой кишки на основе методов искусственного интеллекта обработки эндоскопических изображений опухоли.
6. Создать и внедрить в клиническую практику алгоритм ведения больных с поверхностными злокачественными эпителиальными опухолями толстой кишки в зависимости от прогноза глубины инвазии, базирующийся на системе поддержки принятия решения на основе методов искусственного интеллекта.

7. Сформировать дифференцированную маршрутизацию лечения больных с доброкачественными эпителиальными опухолями толстой кишки, имеющими риск злокачественной трансформации на основании учета факторов развития прогнозируемого рецидива.

8. Усовершенствовать тактику лечения больных со злокачественными эпителиальными опухолями с инвазией менее 1000 мкм на основании учета критериев развития безрецидивного течения послеоперационного периода.

Научная новизна исследования:

1. Определена количественная характеристика уровня точки отсечения теста кала на скрытую кровь. Это обеспечивает выявление лиц с высокой вероятностью наличия полипов и эпителиальных опухолей толстой кишки с максимальной эффективностью.
2. Разработан способ прогнозирования эффективности подготовки толстой кишки на основе многомерной математической модели с прогностическим эффектом, позволяющий избежать повторной колоноскопии при ее недостаточном очищении (патент на изобретение №2686958).
3. Установлены критерии оказания медицинской помощи в зависимости от результатов первичной эндоскопической диагностики на основании традиционных и уточняющих эндоскопических методик контрастирования поверхности слизистой оболочки.
4. Впервые разработана и апробирована автоматизированная система поддержки принятия решения по дифференциации глубины инвазивного процесса при злокачественной неопластической трансформации эпителия толстой кишки, и создана программа, базирующаяся на применении методов искусственного интеллекта (свидетельство о государственной регистрации программ для ЭВМ №2020666086 от 04.12.2020).
5. Определена дифференцированная маршрутизация лечения больных с эпителиальными опухолями толстой кишки на основании учета факторов риска рецидива и критериев прогнозирования безрецидивного течения

послеоперационного периода.

6. Разработана единая система для улучшения результатов раннего выявления опухолевой патологии толстой кишки с учетом дифференциальной маршрутизации на последующие этапы эндоскопического оперативного лечения. Это позволило увеличить разрешающую способность такого подхода на 11,5%.

Теоретическая и практическая значимость исследования:

1. Определены факторы, повышающие результативность применения теста кала на скрытую кровь.
2. Установлена клиническая значимость прогнозирования эффективности подготовки к эндоскопическому исследованию толстой кишки, позволяющего повысить разрешающую способность диагностики объемных образований.
3. Выявлены уточняющие эндоскопические методики контрастирования поверхности слизистой, позволяющие улучшить уровень диагностики при колоноскопии и оценить глубину опухолевой инвазии.
4. Уточнены показания и противопоказания для радикальных операций на толстой кишке с учетом эндоскопических возможностей.
5. Определен дифференцированный подход для выбора методики эндоскопического хирургического удаления опухоли на основе факторов риска рецидива и безрецидивного течения послеоперационного периода.
6. Разработан алгоритм принятия тактических решений в зависимости от размеров и глубины инвазии эпителиальных опухолей толстой кишки.

Методология и методы исследования

Предметом исследования стали 1663 пациента, проходивших обследование или лечение по поводу опухолевой патологией толстой кишки в период с 2012 по 2019гг. В диссертационном исследовании использовались методы: клинический, эндоскопический, морфологический, лабораторный, статистический.

Методология работы включала в себя учет полученных данных в соответствии с запланированным на каждом этапе дизайном исследования, что

позволило решить поставленные задачи, опираясь на принципы доказательной медицины. Математическая обработка и статистический анализ материала проводились с использованием программных пакетов STATISTICA, MedCalc и G*Power.

Основные положения, выносимые на защиту:

1. Выбор значения точки отсечения уровней гемоглобина и комплекса гемоглобина/гаптоглобин с неукоснительным выполнением требований производителя тест-системы по кратности тестирования образцов кала, является первостепенным при скрининговом тестировании кала на скрытую кровь с целью обнаружения эпителиальных опухолей толстой кишки.
2. Разработка и внедрение компьютерных программ для прогнозирования эффективности подготовки толстой кишки к колоноскопии обеспечивает адекватные условия к эндоскопическому исследованию у лиц с высокой вероятностью наличия эпителиальных опухолей.
3. Применение методики тотальной хромоколоноскопии, обеспечивает максимальную эффективность первичного эндоскопического выявления опухолевой патологии толстой кишки.
4. Предложенная система поддержки принятия решения с применением компьютерных программ для анализа колоноскопических изображений на основе технологий искусственного интеллекта обеспечивает эффективную дифференциацию глубины опухолевого поражения для злокачественных опухолей с поверхностной инвазией.
5. Реализация максимально эффективного удаления доброкачественных опухолей толстой кишки, имеющих риск злокачественной трансформации, определяется на этапе планирования оперативного лечения на основании критериев размера и формы роста. При пофрагментарной эндоскопической резекции слизистой оболочки дополнительно требуется учитывать факторы развития прогнозируемого рецидива опухолевого процесса.

6. Размер злокачественной эпителиальной опухоли с инвазией менее 1000 мкм является определяющим критерием при выборе оптимальной методики ее эндоскопического оперативного удаления.
7. Для выявления лиц с высокой вероятностью наличия эпителиальных опухолей толстой кишки и их дальнейшего обследования, а также дифференциальной маршрутизации на последующие этапы эндоскопического оперативного лечения с дальнейшим прогнозированием течения послеоперационного периода, целесообразен предложенный алгоритм действий. Это обеспечивает максимальную эффективность получаемых результатов.

Степень достоверности и апробация результатов

Достоверность результатов обеспечивается анализом широкого круга официальных источников литературы, содержащих значительный объем материала по теме исследования и представленным корректным теоретическим обоснованием. Разработанный методологический подход и дизайн учитывал специфику каждого этапа исследования. Создана электронная база данных «Больных с эпителиальными опухолями толстой кишки, обследованных по методике NBI с контрастным усилением визуализации слизистой оболочки 1,5% CH3COOH на базе государственного учреждения здравоохранения Ярославской области «Клиническая онкологическая больница» (свидетельство о государственной регистрации базы данных №2017620752 от 11.07.2017 года).

Статистический анализ проводился на каждом этапе исследования с использованием методик, соответствующим поставленным задачам. Проведен статистический анализ данных с применением методов параметрической и не параметрической статистики. Категориальные данные и пропорции сравнивались с использованием критерия хи-квадрат. Использована процедура регрессионного анализа, анализа вариаций, PR-анализа и метод ранговой корреляции τ-Кендалла (Kendall Tau). Статистическая обработка данных была проведена с помощью программ STATISTICA версия 10.0, MedCalc Statistical Software версия 15.8 и

G*Power версия 3.1.9.2. Это обеспечивает проверяемость и воспроизводимость результатов исследования.

Внедрение результатов исследования

Результаты работы внедрены в систему диагностики и лечения больных с эпителиальными опухолями толстой кишки в ГБУЗ ЯО «Клиническая онкологическая больница» и ГАУЗ ЯО «Клиническая больница №9» г. Ярославля. Основные положения исследования включены в циклы усовершенствования для хирургов, онкологов и колопроктологов, тематику занятий ординаторов на кафедре госпитальной хирургии и кафедре онкологии с гематологией ФГБОУ ВО «Ярославский государственный медицинский университет» МЗ РФ, а также в преподавание для студентов 5 и 6-го курса лечебного факультета.

Апробация результатов

Основные положения исследования доложены на: Всероссийской научно-практической конференции с международным участием «Современные эндоскопические технологии в колопроктологии», (Москва, 2017); Всероссийской научно-практической конференции «Достижения современной колопроктологии», (Суздаль, 2018); X Съезде онкологов и радиологов стран СНГ и Евразии памяти академика Н.Н. Трапезникова, (Сочи, 2018); 19-ой международной конференции «Высокие технологии в эндоскопии пищеварительной системы – Yaroslavl Endoscopy Symposium – YES 2019», (Ярославль, 2019); Региональной конференции «Частные вопросы онкоколопроктологии. Амбулаторная колопроктология. Стандарты или персонализированная медицина», (Челябинск, 2019); на заседании Ярославского областного научного общества хирургов (2019); 20-ом юбилейном Ярославском эндоскопическом симпозиуме - YES 2020, (Ярославль, 2020); XI Всероссийском съезде онкологов России, (Ярославль, 2021).

Апробация диссертации состоялась на межкафедральном совещании ФГБОУ ВО «Ярославский государственный медицинский университет» МЗ РФ, протокол №141 от «21» мая 2021 года.

Личный вклад автора

Автор принимал непосредственное участие на всех этапах проведения исследования: самостоятельное выполнял большинство эндоскопических исследований и операций по эндоскопическому удалению эпителиальных опухолей толстой кишки. Автором проведен критический анализ отечественной и зарубежной специализированной литературы по изучаемой проблеме. Проведен анализ 1663 медицинских карт амбулаторного больного (форма 025/у) и медицинских карт стационарного больного (форма 003/у). Собранный материал был оформлен и систематизирован в базу данных, на основе которой реализован математико-статистический анализ первичного материала.

Список изданных научных работ по теме диссертации

По теме диссертационного исследования опубликовано 27 научных работ, в том числе 19 – в изданиях, рекомендованных Высшей аттестационной комиссией при Министерстве науки и высшего образования Российской Федерации для публикации основных результатов диссертации на соискание учёной степени доктора медицинских наук и одна полнотекстовая статья, в журнале, индексируемом в статистической базе Scopus. зарегистрирована база данных, получен один патент РФ на изобретение и два свидетельства о государственной регистрации программ для ЭВМ.

Структура и объем диссертации

Диссертация изложена на 300 страницах печатного текста и состоит из введения, обзора литературы, главы материалов и методов исследования, пяти глав результатов собственных исследований, обсуждения, заключения, выводов, практических рекомендаций, библиографического указателя, приложения. Работа иллюстрирована 69 рисунками и дополнена 82 таблицами. Список использованной литературы включает 324 источника, из них 150 – отечественных и 174 – зарубежных авторов.

ГЛАВА 1
СОВРЕМЕННОЕ СОСТОЯНИЕ ПРОБЛЕМЫ ОКАЗАНИЯ ПОМОЩИ БОЛЬНЫМ С ЭПИТЕЛИАЛЬНЫМИ ОПУХОЛЯМИ ТОЛСТОЙ КИШКИ
(обзор литературы)

1.1. Возможности скрининга эпителиальных опухолей толстой кишки

Злокачественные новообразования являются второй ведущей причиной смерти в мире [45, 297]. Заболеваемость раком толстой кишки в России растёт. Так заболеваемость раком ободочной кишки увеличилась с 21,7 на 100 тыс. населения в 2009 году до 28,7 в 2019 году, прирост составил 31,4% [44]. В тот же период времени заболеваемость раком прямой кишки увеличилась с 16,9 до 21,1 на 100 тыс. населения, а прирост составил 22,7%. Диагностика и лечение опухолевой патологии толстой кишки является актуальной проблемой отечественного здравоохранения [54, 114]. Основой большинства скрининговых программ является тест кала на скрытую кровь - гваяковый или иммунохимический [37, 55, 60, 85, 100, 128]. Существуют свидетельства того, что вовлечение населения в скрининг снижает уровень смертности от колоректального рака (КРР) у групп населения со средним уровнем риска развития КРР [18, 80, 104].

Однако сложность организации скрининга КРР заключается в необходимости обязательного соблюдения всех этапных компонентов алгоритма диагностики, так как при недостаточно квалифицированном подходе к такому скринингу его результаты могут быть недостоверными [76, 105, 135].

В идеале, скрининговое исследование должно быть простым и недорогим тестом, который легко может быть проведен в группах риска КРР [63, 103]. Гваяковый тест, хоть и обладает высокой клинической специфичностью, имеет низкую чувствительность, т.к. не «обнаруживает» гемоглобин в концентрации ниже примерно 600 мкг/г, а при однократном тестировании дает много ложноотрицательных результатов [65, 86, 117].

Наряду с валидированными методиками апробируются новые тесты. Так, Шемеровский К.А. (2016) предлагает новую стратегию скрининга КРР с помощью

неинвазивного метода хроноэнтерографии [144]. В пилотном исследовании в ХМАО-Югре была применена методика скрининга на основе иммунохимического определения фекального гемоглобина совместно с трансферрином [132]. В другом исследовании представлены данные о 100% специфичности при использовании иммунохроматографической тест-системы на гемоглобин для выявления скрытой крови в кале [82].

Как альтернативу тесту кала на скрытую кровь с точки зрения чувствительности и доступности диагностического теста предлагается использовать анализ фекальной ДНК пациента [13]. Кобзева Д.Г. (2018) представила данные, которые позволяют рекомендовать виртуальную колоноскопию как метод скрининга КРР [52]. Ястребова А.В. (2016) с соавторами установили, что внедрение анкетирования населения с целью выявления индивидуального риска повышают раннее выявление КРР, что приведет, в свою очередь, к улучшению прогноза и увеличению показателя пятилетней выживаемости [150]. Другие авторы демонстрируют, что разработка и внедрение тестов на метилирование генов, участвующих в ключевых клеточных процессах, могут повысить эффективность существующей системы скрининга КРР [94]. Мещяреков А.И. с соавторами (2018) предлагают использовать альтернативную методику - компьютерную томографическую колонографию для выявления колоректальных новообразований размером 6 мм и более [68].

Представленные выше данные свидетельствуют об отсутствии общепринятого подхода к вопросу организации скрининговых программ, а диагностические и клинические результаты таковых, проведенных с использованием различных подходов значительно различаются.

Порядок проведения исследования кала на скрытую кровь иммунохимическим методом был определен с 2015 года Приказом Министерства здравоохранения РФ N36ан "Об утверждении порядка проведения диспансеризации определенных групп взрослого населения", однако он не был жестко регламентирован и допускалось проведение бензидиновой или гваяковой пробы [70]. В соответствии с Приказом рекомендовалось использовать тесты кала на скрытую кровь у

пациентов в возрасте от 48 до 75 лет. В 2019 году порядок обследования был изменен: в целях скрининга было рекомендовано использовать иммунохимический тест кала на скрытую кровь у пациентов в возрасте от 40 до 64 лет иммунохимическим качественным или количественным методом 1 раз в 2 года, а для лиц в возрасте от 65 до 75 лет включительно – 1 раз в год [71].

Далее последовал этап накопления опыта проведения скрининга КРР в нашей стране. Девятов Е.Н. с соавторами (2016) в качестве первого этапа скрининга КРР использовал фекальный иммунохимический тест у пациентов в возрастной группе 50-65 лет, а на втором этапе выполнял видеоколоноскопию пациентам с положительным результатом тестов на скрытую кровь в кале [29]. По результатам этого исследования доброкачественная патология толстой кишки была выявлена в 23%, рак – в 1,7%, патологии не выявлено в 75,3% случаев. Однако остался неосвещенным вопрос о том, каким образом специалистами использовались уточняющие методики, какова была их эффективность. Не представлена, также, информация о том, на каких стадиях выявлены случаи КРР, какова доля ранних форм рака, выявленных в результате скринингового исследования, а также судьба таких пациентов.

Старостина М.А. с соавторами (2011) выполнили исследование на основе результатов экспресс-анализа скрытой крови в кале у 63 пациентов с уже установленным диагнозом КРР: [120] чувствительность метода составила 86,2%, специфичность 3,8%, точность 87,7%. Однако авторы не указывают, каким образом можно применить полученные знания при проведении обследования с целью скрининга в больших группах пациентов.

Васильев С.В. с соавт. (2015) провел исследование по сравнению диагностической эффективности иммунохимического теста кала на скрытую кровь Biohit ColonView с тестом на основе гваяковой пробы [16]. Данный тест предназначен для определения гемоглобина и комплекса гемоглобин–гаптоглобин (Hb/Hp), который играет важную роль в извлечении гемоглобина из лизированных эритроцитов и является относительно устойчивым к воздействию кислоты и протеолитической деградации. В исследование было включено 313 пациентов

старше 45 лет, которые уже имели различные показания для выполнения колоноскопии. Установлено, что при качественном проведении иммунохимического теста кала на скрытую кровь у пациентов с колоректальными аденомами чувствительность, специфичность и положительная предсказательная ценность метода составила 94,5%, 85,1%, 83,5% соответственно, а для пациентов с колоректальной аденокарциномой 100%, 85,1% и 84,8%, соответственно. Этой же группой авторов оценена эффективность теста для определения гемоглобина и комплекса Hb/Hb [15]. Использование в скрининге КРР теста с определением Hb/Hp-комплекса в образцах стула продемонстрировало более высокую эффективность в диагностике новообразований толстой кишки по сравнению с методиками определения исключительно Hb. В результате, преимущество в уровне диагностической ценности определения комплекса Hb/Hb (увеличение чувствительности на 60%) оказались особенно значимыми при выявлении эпителиальных неопластических заболеваний проксимальных отделов толстой кишки.

В работе Смирновой Е.В. (2017) проведена оценка эффективности пилотной программы скрининга колоректального рака с использованием иммунохимического теста определения скрытой крови в кале [118]. У 8750 человек была проведена реакция Грегерсена, а у 9365 человек иммунохимический тест. В этой группе положительный тест получен у 11% пациентов, из них колоноскопия проведена в 36% случаев. У 4,2% пациентов выявлен рак толстой кишки, а у 72% – полипы, а 25% патологии толстой кишки не выявлено. Эти показатели превосходили аналогичные при использовании реакция Грегерсена.

Эффективность теста для определения гемоглобина и комплекса Hb/Hb, в том числе для эпителиальных колоректальных опухолей малых размеров, освещена в ряде исследований [179, 268, 287]. Однако выполнены они в малых группах пациентов, не описано, каким образом данные тесты можно применять в условиях популяционного скрининга. Таким образом, применение высокоэффективного комбинированного теста не интегрировано в алгоритм комплексной диагностики

эпителиальных опухолей толстой кишки и не способствует решению этой проблемы.

Бурцев Д.В. с соавторами (2012) использовал тест на скрытую кровь в стуле в качестве первого этапа скрининговой программы [12]. Вторым этапом 2462 пациентам с положительным результатом теста была выполнена колоноскопия, при этом авторы установили, что у больных в структуре заболеваний преобладали ВЗК (49,1%), доброкачественные новообразования кишки с эпителиальной дисплазией обнаружены в 25,1%, злокачественные новообразования толстой кишки – в 10,8% случаев.

В Ханты-Мансийском автономном округе (2012) проведено пилотное внедрение методик скрининга с целью раннего выявления КРР [131]. Основой этого пилотного проекта стал иммунохимический тест кала на скрытую кровь. Отбор пациентов осуществлялся по признаку возраста, забор образцов содержимого кишечника произведен у 2200 человек. Тест у 163 (7,4%) обследуемых был положительным, из этого числа лишь 94 пациента прошли в последующем колоноскопию: у 8 человек был выявлен рак толстой кишки, у 1 - рак желудка (0,4% от числа лиц, прошедших скрининг). При этом, авторы не указывают причины отказа такой большой части пациентов от проведения дообследования, а также, что происходило с этими пациентами в дальнейшем.

В Республике Татарстан (2014) был проведен скрининг КРР, в который было включено 1071 человек в возрасте старше 45 лет [121]. Основой этой программы стал тест кала на скрытую кровь при помощи экспресс-анализа Hexagon (Германия). Установлено, что чувствительность теста составила 75%, специфичность 97,9%, точность 97,9%. Ложноположительным тест оказался у 2,05% обследованных, однако показатель запущенности составил 50%.

Нерешенной проблемой организации скрининговых программ по диагностике КРР является вопрос об целесообразности использования теста для качественного определения скрытой крови в кале или его количественный вариант. Современный качественный анализ теста кала на скрытую кровь является компромиссным вариантом, т.к. он более быстрый, удобный и дешевый, но, в то же время, является

оператор-зависимым и соответственно более субъективным, чем количественный [300].

Результаты применения качественного и количественного теста кала на скрытую кровь показали значительные различия. Так, чувствительность качественного теста при выявлении скрытой крови в кале значительно выше чувствительности количественного теста, при этом качественный тест показал значительно более низкую специфичность, чем количественный [243]. Вместе с тем, ряд особенностей использования иммунохимического теста кала на скрытую кровь является предметом постоянных дискуссий о количестве образцов кала, которые необходимо протестировать [283]. При этом, при организации скрининговых программ КРР, основанных на количественных тестах кала на скрытую кровь, с учетом местных условий и организационных возможностей системы здравоохранения страны или региона, возможно скорректировать пороговое значение, при котором тест будет считаться положительным (обозначается как "точка отсечения") [154, 165]. Это позволяет сбалансировать чувствительность и специфичность методики, что в свою очередь может привести к снижению доли ложноположительных тестов и, соответственно, количество колоноскопий необходимых для реализации скрининовой программы для конкретного региона [196].

Rozen P. с соавторами (2010) обнаружили, что уровень специфичности 95% в отношении КРР (считается подходящим для скрининга КРР в группе среднего риска) был достигнут с помощью исследования единственного образца количественного теста кала на скрытую кровь на уровне точки отсечения 100 нг/мл, [285] в то время как при анализе двух или трех образцов с отсечением на уровне 50 нг/мл специфичность теста уменьшалась до пограничных показателей 90.2-87.8%. Terhaar sive Droste J.S. с соавторами (2011) провели исследование, в основе которого был количественный иммунохимический тест кала на скрытую кровь 2145 пациентам перед проведением колоноскопии. При этом авторы меняли точку отсечения в следующей последовательности – 50, 75, 100, 125, 150 и 200 нг/мл. Было установлено, что для КРР оптимальное соотношение чувствительности

и специфичности метода было достигнуто на уровне 125 нг/мл. [308]. Однако авторы не дают рекомендаций по тактике дальнейшего наблюдения за пациентами с положительным качественным тестом на скрытую кровь в кале при имеющемся количественном эквиваленте, не превышающем точку отсечения.

В работе Peng L. с соавторами (2020) предлагается использовать адаптированную к риску КРР точку отсечения значения проведенного теста кала на скрытую кровь [274]. Авторы предлагают скорректировать целевой уровень предсказательного значения точки отсечения и прогнозируемого количества необходимых колоноскопий для индивидуализации скрининга КРР.

Несмотря на наличие нормативных документов и различных подходов организации скрининговых программ, существуют серьезные проблемы в их реализации. В крупном мета-анализе (2019), который включал в себя результаты 28 исследований и результаты обследований 10 811 человек, было установлено, что у 20% участников скрининга в течение пяти лет после «отрицательной» колоноскопии были выявлены те или иные эпителиальные опухоли [206]. При этом уровень выявления запущенных форм КРР в этой группе наблюдений составлял в среднем 2,8%.

Таким образом, представленные литературные данные демонстрирую, что организации скрининга КРР имеет достаточно серьезные глобальные нерешенные проблемы даже в странах, где скрининговые программы функционирую уже в течении десятилетий.

1.2. Подготовка к эндоскопическому исследованию

Адекватная подготовка толстой кишки к колоноскопии является одним из важных критериев обеспечения качества эндоскопического исследования, проводимого, в рамках скрининга КРР [57, 147]. Установлено, что уровень выявления аденом, который является одним из ключевых показателей качества колоноскопии, уменьшается при плохой подготовке к колоноскопии [312]. Неадекватная подготовка кишечника может привести неблагоприятным последствиям, таких как увеличение длительности исследования, снижению

частоты интубации слепой кишки, более высокому риску возможных осложнений, необходимости повторного выполнения колоноскопии [153, 226]. Плохое очищение кишечника может привести к вынужденному прекращению исследования, и часть толстой кишки может быть не осмотрена, что чревато рисками пропуска опухолей и расценивается как один из факторов риска для возникновения осложнений колоноскопии [115].

В настоящее время в клинической практике в качестве основного современного метода в подготовке к колоноскопии рассматривается лаважный способ [11]. Методика кишечного лаважа была описана Davis G.R. с соавт. в 1980 году [234]. Суть его сводится к механическому вымыванию содержимого из кишечника посредством приема через рот жидкости, содержащей различные компоненты, обеспечивающие её удержание в просвете кишки и позволяющие избежать развития водно-электролитных нарушений, связанных с процедурой подготовки [35, 48]. Преимуществом способа является его простота и возможность для пациента самостоятельно подготовиться к колоноскопии, малом количестве противопоказаний и высокой вероятности достижения качественной очистки кишечника. В настоящее время с подобной целью широко применяется препараты для очищения кишечника на основе полиэтиленгликоля (ПЭГ) [19, 53]. В последнее время у нас в стране появились работы, относящиеся к использованию для подготовки к колоноскопии пикосульфата, трисульфатов, фосфата натрия [25, 61, 122, 126, 129, 137].

Адекватная подготовка кишечника обеспечивает возможность эффективного применения эндоскопических методик визуализации, таких как узкоспектральное изображение (NBI), конфокальная лазерная эндомикроскопия, повышающих диагностические возможности исследования [23, 146].

В тоже время, помимо способа подготовки кишечника, существует множество иных факторов, которые оказывают влияние на качество последней. В этой связи, многочисленные исследователи изучали факторы риска неадекватной подготовки кишечника к колоноскопии [66, 67, 152, 311].

Среди большого количества подобных факторов, выделяют персональные характеристики пациента. Представлены данные о там, что качество очищения кишечника не зависит от типа слабительных средств, режима его приема или диеты [203]. Единственным выявленным фактором, влияющим на качество подготовки к колоноскопии является наличие детальных инструкций для пациентов.

В проспективном исследовании Gimeno-Garcia A.Z. с соавт. (2017) установили, что некачественная очистка кишечника чаще выявляется у пациентов с личной историей неадекватной подготовки кишечника [198]. В этой группе пациентов удалось добиться улучшения качества подготовки кишечника путём интенсивного очищения кишечника на основе приема четырех литров раствора ПЭГ в сочетании с дополнительным приемом Бисакодила в дозе 10 мг в сутки в течении трех дней до скрининговой колоноскопии.

В работе корейских авторов (2017) указывается на то, что урежение частоты стула менее трех раз в неделю в значительной степени связаны с ожиданиями плохой подготовки кишечника подобных пациентов к колоноскопии [238]. В исследовании Guo X. с соавт. (2020) установлено, что у одной трети лиц с функциональными запорами очищение кишечника перед колоноскопией является некачественным [202]. В работе Li Y. с соавт. (2017) так же установлено, что наличие у пациента запора увеличивает риск неадекватной подготовки кишечника к колоноскопии [242]. Исследователи указывают, что дополнительное к ПЭГ применение 10 мг бисакодила перед началом процедуры подготовки к исследованию приводил к более высокой частоте адекватного очищения кишечника по сравнению с теми, кто получал только ПЭГ (88,7 против 61,2%). В работе Якубчика Т.Н. с соавт. (2017) предлагается решить проблему некачественной подготовки к колоноскопии у пожилых пациентов введением в схему подготовки лактулозы. Однако группа наблюдения довольно мала и составляет всего 37 пациентов [149].

Имеются данные относительно влияния на качество подготовки кишечника к колоноскопии перенесенных пациентами ранее хирургических вмешательств на органах пищеварения, главным образом колоректальных резекций [207]. На

основании экспертных заключений, у этих пациентов была рекомендована подготовка кишечника в более интенсивном варианте.

Несколько исследований посвящены изучению взаимосвязи между сопутствующими заболеваниями и состояниями пациентов, и качеством подготовки кишечника, так среди распространенных хронических заболеваний, потенциально плохая подготовка кишечника к колоноскопии наблюдается у пациентов, страдающих сахарным диабетом [155, 212]. В работе южнокорейских авторов (2017) установлено, что у пациентов с сахарным диабетом отмечено худшее качество подготовки, более длительное время интубации слепой кишки и общая продолжительность процедуры колоноскопии по сравнению с пациентами без диабета [230]. В другом, проспективном рандомизированном «слепом» исследовании, которое включало 212 пациентов, оценивались различные схемы лаважного очищения кишечника перед колоноскопией [247]. Было установлено, что добавление дополнительного слабительного (бисакодила) в схему подготовки с использованием ПЭГ не улучшает качество подготовки кишечника у пациентов с сахарным диабетом. В исследовании Hilsden R.J. с соавт. так же было выявлено, что пациенты с диабетом имели более высокий риск некачественной подготовки кишечника [209]. Это потребовало оптимизации работы отделения эндоскопии и перенос начала исследования на более раннее утреннее время (7:30–9:00), что позволило снизить частоту некачественной подготовки кишечника с 8% до 3%.

Важное значение, во взаимосвязи с качеством подготовки кишечника к предстоящей колоноскопии, придается обстановке, в которой пациенты проводят эту подготовку. Jawa H. с соавт. (2017) установили, что пациенты, проводящие подготовку в условиях стационара, были подготовлены хуже, чем амбулаторные пациенты [219]. Такая же зависимость отмечалась и в случаях с пациентами, которым проводилась подготовка кишечника в специализированных хирургических или проктологических отделениях.

В ряде публикаций представлены данные о том, что качество подготовки к колоноскопии может зависеть от возраста пациента. Так в проспективном рандомизированном «слепом» многоцентровом исследовании (2020), в которое

было включено 448 пациентов, было установлено, что качество очистки кишечника у пациентов в возрасте больше 65 лет было хуже, чем у более молодых пациентов [213]. Более того, качество очистки правого фланга ободочной кишки у пациентов разных возрастных групп была разной. Так, самый высокий уровень адекватной очистки (96%) наблюдался у пациентов в возрасте до 50 лет, затем в промежуточной возрастной группе – 95% и лишь 91% - в возрасте 65 лет и старше. При том важно отметить, что показатель 91% лежит ниже минимального порога в 95% и в соответствии с современными международными рекомендациями Европейского общества гастроинтестинальной эндоскопии (ESGE) является недопустимым и требующим организационных изменений [48].

В ретроспективном исследовании, которое включало результаты обследований 28 725 пациентов за десятилетний период, наряду с возрастными, были выделены еще и гендерные различия при подготовке к колоноскопии [160]. Так, при многомерном анализе факторов риска неадекватной подготовки, признак «мужской пол» был достоверно связан с недостаточной подготовкой кишечника (ОШ-1,335, ДИ-1,286-1,423; $p < 0,01$). Авторы связывают эти результаты с тем, что мужчины, по различным причинам, в меньшей, по сравнению с женщинами, мере заботятся о своем здоровье.

Ряд исследователей изучали взаимосвязь между качеством подготовки кишечника к колоноскопии и влиянием на последнее сочетаний различных неблагоприятных факторов. Так, в работе Mandolesi D. с соавт. (2017) была выделена группа фактов, которые могут негативно влиять на качество очищения кишечника [253]. Авторы установили ряд заболеваний и состояний, которые ассоциированы с плохим качеством подготовки кишечника: цирроз печени, сахарный диабет, хронический запор, хронические болезни почек пациенты, а также состояние после резекции части толстой кишки. Mahmood S. с соавт. (2018) провел мета-анализ факторов риска для плохой подготовки кишечника в колоноскопии, который включал двадцать четыре исследования и в общей сложности 49 868 пациентов [249]. Возраст, мужской пол, стационарный статус, сахарный диабет, гипертония, цирроз печени, употребление наркотиков, наличие

запоров, инсульт в анамнезе и применение трициклических антидепрессантов были связаны с некачественной подготовкой кишечника.

Несмотря на то, что в указанных исследованиях изучены и оценены факторы неадекватной подготовки к колоноскопии, к окончательному решению проблемы качества подготовки они не привели: результаты исследований не содержат эффективных рекомендаций, не предлагают пути оптимизации тактики для достижения хорошего очищения кишечника в случаях его некачественной подготовки к колоноскопии.

Современный фармацевтический рынок предлагает большой спектр слабительных средств для качественного очищения кишечника [73, 79, 264]. В настоящее время для подготовки к колоноскопии чаще всего используются препараты на основе полиэтиленгликоля, растворы которых при проведении лаважной методики проходят по желудочно-кишечному тракту, не поглощаясь и не способствуя дополнительному выведению из внекишечных сред электролитов или жидкости [33]. Большинство отечественных авторов отмечают высокий показатель отличного и хорошего качества подготовки к колоноскопии при применении ПЭГ. [49, 77, 81, 93, 145].

Для улучшения качества подготовки кишечника к колоноскопии предлагаются различные варианты решения. Широко обсуждаются различные комбинации слабительных препаратов при использовании лаважной методики подготовки, а также различные варианты добавления иных лекарственнных препаратов в состав слабительного средства [102]. Иванцова М.А. с соавт. (2019) применяет слабоминерализованную магний-калий содержащую воду в качестве органического растворителя средств на основе полиэтиленгликоля (ПЭГ) для подготовки кишечника, что показало улучшение качества очистки кишечника на 18%, а также отсутствие необходимости корректировки дозы ПЭГ у пациентов с хроническими запорами [41]. В другом исследовании, для повышения качества очищения кишечника использовался вариант подготовки после соблюдения пациентами белковой диеты или энтерального питания «Нутридринк», как единственного источника питания [26].

Известен подход, в соответствии с которым при неадекватной подготовке кишечника необходимо прекратить исследование и после повторной подготовки вновь выполнить колоноскопию [51]. В действительности, такая тактика реализуется не всегда, так как подобная мера носит рекомендательный характер, поэтому для практического врача, обнаружившего факт неадекватной подготовки кишечника непосредственно в процессе колоноскопии, необходимы четкие рекомендации о способе выхода из этой ситуации.

Одним из возможных вариантов решения этой проблемы является прогнозирование некачественной подготовки к колоноскопии до ее начала. Hilsden R.J. с соавт. (2017) в своем исследовании указывают на необходимость стратификации рисков пациентов в отношении факторов вероятности плохой подготовки и введение изменений в работе эндоскопического подразделения с учетом установленных рисков [209]. Однако был рассмотрен только один из множества факторов риска – сахарный диабет.

В другом исследовании при многомерном анализе выделена группа факторов, являющимися независимыми предикторами неадекватной подготовки кишечника: сахарный диабет, режим приема слабительного препарата и потребление продуктов, нарушающих очищение кишечника [267]. В другом проспективном исследовании возможные предикторы неадекватной подготовки толстой кишки были проанализированы с использованием одномерной статистики и многомерных моделей логистической регрессии [177]. Была проанализирована база данных, состоящая из 1404 последовательных колоноскопий, при этом неадекватная подготовка кишечника отмечалась в 17% исследований.

В исследовании Zhang Y.Y. с соавт. (2018) установлены факторы риска неадекватной подготовки кишечника у пожилых пациентов, и включены данные о 240 пациентах старше 60 лет [323]. Неудовлетворительная очистка кишечника была выявлена у 34,6% пациентов. Путем многомерного логистического регрессионного анализа было установлено семь независимых факторов риска для некачественной подготовки кишечника: абдоминальная хирургия в анамнезе, хронический запор, несоблюдение диетических инструкций, несоблюдение

дозировки ПЭГ, ходьба менее 30 минут во время подготовки, интервал между приемом ПЭГ и началом опорожнения кишечника и наличие непрозрачного последнего стула.

В исследовании Gimeno-García A.Z. с соавт. (2017) была разработана и проверена прогностическая модель риска неадекватной подготовки кишечника, которая была составлена из результатов оценки качества последней у 667 последовательных амбулаторных пациентов [199]. Были изучены 14 показателей, которые возможно отличают группу пациентов с адекватной и неадекватной подготовкой толстой кишки к колоноскопии. Модель, построенная с этими переменными, показала площадь под кривой 0,72. В результате, при специфичности построенной модели в 80%, чувствительность составила 50%.

Несмотря на попытки разработки специфических прогностических моделей, до сих пор ни одна из них не была протестирована в других группах, кроме их валидации. По этим причинам в актуальном варианте европейских рекомендаций ESGE, указано, что существующих данных пока недостаточно, чтобы рекомендовать использование специфических прогностических моделей для прогноза неадекватной подготовки кишечника в клинической практике [48]. Однако это направление оценено как потенциально перспективное.

Нерешенным вопросом является определение рациональной тактики ведения пациентов, у которых подготовка кишечника к колоноскопии оказалась неадекватной, и проведенная колоноскопия не позволяет гарантировать отсутствие каких-либо пропущенных эпителиальных опухолей в толстой кишке. Существующие рекомендации четко определяют сроки повторной колоноскопии и основываются преимущественно на числе и гистологических признаках выявленных опухолей и воспалительной патологии толстой кишки. В руководстве экспертов из США (2017) указано, что повторную колоноскопию после исследования, прекращенного в связи с некачественной подготовкой кишечника, в большинстве случаев следует повторять в течение одного года [282]. Это первые подобные рекомендации, которые определяют тактику ведения пациентов с неудовлетворительной подготовкой и дают рекомендации по срокам повторной

колоноскопии в клинической практике. Однако конкретизации этих рекомендаций нет, и невозможно сделать вывод о том, необходимо ли повторять исследование в самое ближайшее время, либо в период, приближающийся к отметке в один год.

Таким образом, проблема некачественного очищения кишечника перед колоноскопией на сегодняшний день по-прежнему существует в нашей стране, а также за рубежом. Изучены множественные факторы, которые могут привести к неадекватному очищению толстой кишки, однако в целом проблему это не решает. Так же нет алгоритма, позволяющего практическому врачу правильно выбрать тактику ведения пациента в случае неадекватной подготовки толстой кишки к колоноскопии.

1.3. Проблематика диагностики эпителиальных опухолей толстой кишки

Показатель частоты выявления аденом толстой кишки является одним из критериев качества проведения колоноскопии [24, 124, 224]. Установлено, что повышение уровня выявления, обеспечивающее полноту удаления колоректальных полипов, приводит к снижению заболеваемости и смертности от КРР [225]. Это связано с тем, что колоректальные полипы играют важную роль в канцерогенезе колоректального рака (КРР), и их своевременная диагностика имеет решающее значение для достижения максимальной эффективности скрининга [251]. Однако при проведении колоноскопии могут быть не выявлены до 24% реально существующих полипов, [68, 228] вследствие чего в течении трех лет после ее проведения у 4,4% ранее обследованных таким образом пациентов выявляется КРР [313].

По этой причине многими исследователями прилагались усилия, направленные на то, чтобы максимально повысить выявляемость полипов. Такая мотивация стала стимулом к разработке и к использованию в клинической практике методик, улучшающих визуализацию, и позволяющих повысить уровень выявления колоректальных полипов и раннего рака. Одной из первых таких методик стала хромоскопия, при которой используются биосовместимые красящие вещества. Простой и доступной является контрастная методика хромоскопии с

использованием раствора индиго карминового 0,1–0,4%, который не поглощается клетками эпителия, а растекается по поверхности СО, подчеркивает ее структуру, неровности и создает визуально обнаруживаемый контраст между неизмененными и патологическими участками [4].

Хромоскопия при колоноскопии (синоним – хромоколоноскопия или ХКС) может применяться в двух вариантах: селективная хромоскопия, которая используется для улучшения визуализации поверхности патологических участков СО, уже выявленных при выполнении стандартной колоноскопии без применения окрашивания [270]. И тотальная хромоскопия, которая предполагает проведение эндоскопа до слепой кишки и выполнение поэтапного орошения всей поверхности СО толстой кишки красителем при его постепенном выведении из толстой кишки [31]. Детальный осмотр слизистой оболочки проводится при выведении аппарата из купола слепой кишки в направлении анального канала.

Хромоскопия позволяет более эффективно выявлять плоские аденомы при скрининговых колоноскопиях и в группах пациентов с высоким риском развития КРР [190]. Murakami T. с соавт. (2018) указывают на эффективность применения хромоскопии для диагностики сидячих зубчатых аденом [262]. В другом крупном рандомизированном исследовании была проведена сравнительная оценка стандартной колоноскопии и тотальной хромоколоноскопии с использованием 0,4% индиго карминового [278]. Авторы использовали упрощенную методику хромоскопии, которая заключалась в проведении орошения СО толстой кишки через инструментальный канал без использования спрей-катетера. По мнению авторов, это упрощает выполнение процедуры хромоскопии и значительно сокращает продолжительность ее проведения. При этом среднее время проведения ХКС составило 11,6±3,4 минуты, против 10,1±2,3 мин. при стандартной колоноскопии. В исследование были включены в общей сложности 1008 пациентов (496 в группе хромоколоноскопии, 512 в группе стандартной колоноскопии). В результате, количество пациентов, у которых были выявлены аденомы, оказалось выше в группе хромоколоноскопии (46,2%), чем в контрольной группе (36,3%, p=0,002). Также, при использовании хромоскопии, достоверно увеличилось

количество выявленных зубчатых аденом (1,19 против 0,49 в перерасчете на одного пациента, $p < 0,001$) и авторы рекомендуют использование тотальной хромоколоноскопии в рутинной практике.

Несмотря на превосходящую эффективность хромоскопии, метод имеет недостатки: сложность адекватной подготовки поверхности слизистой оболочки к взаимодействию с красителем, достижение полного и равномерного окрашивания поверхности СО красителем, дополнительные затраты на приобретение инструментария для распыления красителя и существенное увеличение времени на проведение исследования. При этом до сих пор отсутствуют красители, тропные исключительно к злокачественным клеткам [112].

Kahi C.J. с соавторами провели исследование, в котором сравнили результаты диагностики плоских и углубленных колоректальных новообразований, при проведении рутинной колоноскопии [223]. Включенные в исследование пациенты не относились к группе повышенного риска развития КРР. Данные были получены из четырех крупных медицинских центров США, где в общей сложности были рандомизированы 660 пациентов (339 пациентам проведена стандартная колоноскопия, 321 – хромоскопия). В результате было установлено, что среднее число аденом на одного пациента в обеих группах существенно не отличалось (1,3±2,4 против 1,1±1,8, $p = 0,07$). При этом в обеих группах было выявлено по одному случаю инвазивного рака. Вместе с тем установлено, что в группе пациентов с использованием хромоскопии обнаружено наибольшее количество аденом с плоским типом роста (0,6±1,2 на одного пациента, против 0,4±0,9, $p=0,01$), и аденом размерами менее 5 мм в диаметре (0,8±1,3 на одного пациента, против 0,7±1,1, $p = 0,03$). В результате авторы сделали вывод, что использование методики хромоскопии не приводит к увеличению общего числа аденом, но улучшает результаты диагностики аденом с плоским типом роста и аденом небольших размеров.

В другом многоцентровом европейском исследовании, в которое вошли результаты 1065 колоноскопий, не было установлено достоверного повышения показателя выявления аденом при использовании хромоскопии [240]. В другом

многоцентровом рандомизированном исследовании было определено, что при применении тотальной хромоскопии было выявлено больше зубчатых полипов проксимальнее сигмовидной кишки (40% против 21%, p = 0,001), причем большинство из них имели размеры менее 10 мм. При этом обнаружение аденом и зубчатых полипов размером более 10 мм существенно не различалось между группами. Архипова О.В. с соавт. (2020) при обследовании 140 пациентов установили, что дополнительное применение хромоэндоскопии при колоноскопии высокого разрешения с выполнением прицельной биопсии не приводит к увеличению частоты выявления дисплазии эпителия толстой кишки [5].

При этом критики методики хромоскопии утверждают, что техника сопряжена с «загрязнением» поля зрения и отнимает много времени, а также предполагают, что причины более высокой чувствительности для обнаружения колоректальных неоплазий связаны с большим количеством времени, необходимым для выполнения окраски слизистой оболочки и последующего осмотра, а не с пользой самого красителя.

С началом широкого распространения цифровых технологий, методики так называемого «цифрового контрастирования тканей» или «виртуальной хромоскопии» получили широкое распространение, и с начала-середины двухтысячных годов стали использоваться в рутинной клинической практике. Одной из первых технологий цифрового контрастирования тканей стало использование осмотра в режиме узкого спектра световой волны, которая в дальнейшем была реализована в эндоскопах производства фирмы «Olympus» (Токио, Япония) и получила название Narrow Band Imaging или NBI, а в РФ – узкоспектральная эндоскопия или узкоспектральное изображение [30]. Действие данной технологии основано на использовании встроенного в источник света оптического фильтра, который суживает спектр волны белого света до 415 и 540 нм, что соответствует длине волн синего и зеленого света.

Глубина проникновения синего света ограничена структурами слизистой оболочки, поэтому, благодаря более короткой длине волны и более высокой энергии, данный спектр света обладает способностью проникать в поверхностные

слои слизистой оболочки. При этом зеленый спектр света проникает до подслизистого слоя, и эта длина волны света хорошо поглощается гемоглобином, поэтому, в результате, поверхностные сосуды слизистой оболочки определяются коричневыми, в то время как более глубокие сосуды – зелеными [301]. Технология NBI позволяет получить более контрастное изображение поверхности слизистой оболочки без использования специальных красителей [6, 64]. Технология NBI в настоящее время является самой распространенной эндоскопической методикой цифрового контрастирования тканей в мире, первое клиническое использование в России началось с 2005 году.

Использовать узкоспектральное изображение при проведении колоноскопии можно в двух вариантах: [256]

1. Стандартная классическая методика, которая заключается в проведении осмотра в режиме узкоспектрального изображения патологического участка слизистой оболочки (СО) толстой кишки. В этом случае режим узкоспектрального изображения позволяет оценить структуру поверхности выявленного участка, поверхностную сосудистую сеть и ямочный рисунок. Этот вариант методики используется для дифференциальной диагностики и идентификации предполагаемой морфоструктуры уже выявленного очагового изменения СО кишки.
2. Тотальный осмотр в режиме узкоспектрального изображения. Методика предполагает введение колоноскопа до купола слепой кишки и последующий детальный осмотр слизистой оболочки с включенным узкоспектральным режимом освещения при выведении эндоскопа в направлении анального канала.

В ряде исследований, в которых оценивалась эффективность узкоспектрального изображения для обнаружения колоректальных полипов, были получены сведения о диагностической ценности этой методики. [46, 123]. Потехина Е.В. с соавт. (2017) установили, что применение сочетанных эндоскопических методов, включая NBI, позволяет повысить ценность скрининговой колоноскопии в выявлении эпителиальных образований [99]. McCarty T.R. с соавт. (2020) указывает на то, что NBI является одной из технологий

усиления изображения, которая позволяет улучшать показатели выявления колоректальных полипов на протяжении последнего десятилетия [258]. В работе Fujimoto D. с соавт. (2018) выявлено повышение частоты обнаружения сидячих зубчатых аденом и более низкий риск пропущенных поражений (снижение вероятности получения ложноотрицательного диагностического результата) по сравнению с конвенциональным осмотром [192]. При этом отмечено, что технология NBI позволяет более эффективно выявлять колоректальные опухоли даже врачам с малым профессиональным опытом. Leung W.K. с соавт. (2020) установили более высокую частоту обнаружения полипов и зубчатых опухолей при использовании NBI [241]. При многопараметрическом анализе применение NBI было значимым предиктором более высокого показателя выявления полипов наряду с другим показателем – оптимальным временем выведения колоноскопа из слепой кишки.

Castaneda D. с соавторами (2018), проводя систематический обзор и мета-анализ, включающий в общей сложности результаты 20 887 колоноскопий в 45 рандомизированных контролируемых исследованиях, установили, что технологии цифрового контрастирования, включая NBI, являются эффективными для улучшения выявляемости колоректальных полипов, в том числе аденом и снижению уровня пропущенных полипов [173]. Pamudurthy V. с соавт. (2019) отмечет, что технология NBI может быть одним из инструментов для улучшения диагностики эпителиальных опухолей толстой кишки, который особенно полезен для тех эндоскопистов, которые имеют низкий показатель выявления аденом [272].

Вопреки ожиданиям, ряд исследований не показали значительное улучшение выявления колоректальных новообразований по сравнению с конвенциональным осмотром в белом свете в условиях высокого разрешения изображений [250]. Наряду с этим, в работе Обуховой Н.А. с соавт. (2019), предлагается метод улучшения информативности эндоскопических изображений для виртуальной хромоэндоскопии, который включает коррекцию яркости изображения, обеспечивающую возможность получения необходимой визуальной информации как из очень темных, так и из переэкспонированных фрагментов [88].

Hsieh YH. с соавт. (2018) представили обзор, в котором отразили эффективность всех применяющихся в настоящее время методик, позволяющих повысить уровень выявления аденом толстой кишки. При этом авторы отмечают, что NBI не приводит к повышению этого показателя [215]. В другом многоцентровом исследовании были получены схожие выводы [220].

В мета-анализе, который включал в себя данные о 4491 пациенте из 11 независимых исследований, было установлено, что NBI показал увеличение уровня выявления аденом по сравнению с осмотром в белом свете, однако при детализации результатов определено, что это повышение было констатировано только в группе с более хорошей подготовкой кишечника [157]. Более того, только NBI второго поколения с более ярким уровнем освещенности демонстрировал увеличение показателя выявления аденом, а не технология NBI первого поколения. Поэтому исследователи делают вывод, что ценность NBI в выявлении полипов является довольно незначительной.

В мета-анализе и систематическом обзоре, в которое были включены рандомизированные контролируемые исследования с участием 13631 пациента, было установлено, что NBI не улучшает обнаружение зубчатых аденом в толстой кишке [158]. Авторы делают заключение, что для изучения реально возможного эффекта необходимы дополнительные исследования, оценивающие эффективность NBI.

В отечественном исследовании Веселова В.В. с соавт. (2017) оценены различные методики (включая NBI) в диагностике опухолей толстой кишки [20]. Авторы указывают на то, что рутинная эндоскопия в белом свете в диагностике плоских, уплощенных и плоско-углубленных новообразований толстой кишки по показателю диагностической точности практически не уступает исследованию с использованием технологий цифрового контрастирования.

Глубина проникновения синего света ограничена структурами слизистой оболочки, поэтому, благодаря более короткой длине волны и более высокой энергии, данный вид света обладает способностью проникать в поверхностные слои слизистой оболочки. Так, Владимирова А.А. в своем диссертационном

исследовании 2008 года сравнила результаты стандартных колоноскопий в белом свете (526 случаев) и колоноскопий, дополненных хромоскопией (847 случая). Было установлено, что количество пациентов, у которых были выявлены колоректальные полипы при выполнении хромоскопии, было значительно больше (32,5% и 20,2% соответственно, p = 0,0002) [22]. Однако автор не сравнивает эффективность хромоскопии при колоноскопии с эффективностью цифровых технологий контрастирования тканей. В другом диссертационном исследовании определено, что применение методики узкоспектрального изображения повышает ценность колоноскопии в выявлении очаговых изменений слизистой оболочки толстой кишки и разработан алгоритм ее использования [98]. При этом автор основывает свои выводы на сопоставлении эндоскопических данных и результатов щипцовой биопсии, не указывая результаты лечения выявленных очаговых изменений и данные тотальной морфологии опухолей.

Царукаев Б.А. (2018) в своей работе указывает, что, используя видеоэндоскопическую систему с возможностью осмотра слизистой оболочки в режиме узкого спектра световой волны выявил полипы у 11,8% больных, а опухоли - у 7,1% [138]. Сходные данные были получены в работе Беслекоева У.С. с соавт. (2018) при использовании видеоэндоскопической системы с возможностью осмотра в режиме NBI [8].

Использование хромоскопии и узкоспектрального изображения рекомендовано в методическом руководстве Российской гастроэнтерологической ассоциации и Ассоциации онкологов России для врачей первичного звена здравоохранения по раннему выявлению онкологических заболеваний органов пищеварения [127]. Однако в Руководстве нет указаний по применению этих методик для диагностики доброкачественных эпителиальных опухолей. В диссертационном исследовании Веселова Вл.В. указывается, что идентификация плоских ЭОТК на основании исключительно визуальных данных при колоноскопии с осмотром в белом свете, без дополнительного контрастирования, позволяет выявлять и обоснованно удалять опухоли, обладающие канцерогенным потенциалом [21].

1.4. Оценка глубины инвазии злокачественных эпителиальных опухолей толстой кишки

Локальное удаление опухоли в пределах здоровых тканей в качестве альтернативы травматичным хирургическим вмешательствам большего объема является предпочтительным вариантом лечебной тактики у пациентов с колоректальным раком, применимым только при отсутствии метастазирования [156]. Согласно действующим рекомендациям Ассоциации онкологов России (2018), органо-сохранные и функционально-щадящие способы лечения (эндоскопическая резекция слизистой) с высокой эффективностью возможно применять только при раннем раке ободочной кишки 0-I стадии (Tis-T1sm1N0M0) [3]. Это связано с тем, что злокачественные опухоли с поверхностной инвазией (ЗОПИ) при глубине инвазии в подслизистый слой менее 1000 мкм редко метастазируют и поддаются эндоскопической резекции, в то время как опухоли с глубиной инвазии (SM ≥ 1000 мкм) более склонны к метастазированию и требуют хирургического вмешательства [317] Поэтому при составлении плана лечения важно принять обоснованное решение о том, следует ли проводить традиционную хирургическую операцию или же иссечение при помощи эндоскопических методик будет адекватным выбором. Однако, несмотря на развитие технологий улучшенной визуализации, частота резекции толстой кишки при опухоли на стадии pT1 может достигать 76%, что означает, что многие пациенты потенциально подвергаются ненужному операционно-анестезиологическому риску и риску возникновения свойственных традиционной хирургии послеоперационых осложнений [318].

Существуют два принципиальных подхода к оценке глубины инвазии опухолей толстой кишки. Первый подход связан с использованием неэндоскопических технологий. Ряд авторов предлагает использовать лучевые методы диагностики (трансабдоминальное ультразвуковое исследование, компьютерную томографию), однако сходятся на том, что они обладают хорошей чувствительностью для выявления рака толстой кишки с инвазией опухоли за пределы кишечной стенки [9, 189]. При опухолях, локализованных в пределах

стенки кишки, эти методики имеют ограничения в объективном стадировании колоректального рака по Т-критерию оценки опухолевого поражения [298].

Второй подход связан с использованием методик эндоскопической оценки:

А) Размер опухоли и макроскопическая картина: Риск глубокой инвазии злокачественных эпителиальных опухолей связывают с их размерами [319]. Так, при опухолях размерами менее 1,0 см частота подслизистой инвазии не превышает 1%, при опухолях же размерами более 2,0 см частота инвазии в подслизистую оболочку достигает 30%. При латерально-распространяющихся опухолях (LST) риск глубокой инвазии стенки зависит и от подтипа новообразования: так, при LST гранулярного типа доля случаев глубокой инвазии составляет 7%, а при негранулярном типе увеличивается до 54%.

Б) Конвенциональная эндоскопия в белом свете: Murakami Т. с соавт. (2018) связывают глубину инвазии опухоли с такими особенностями макроморфологии поражения как его большие размеры, отсутствие дольчатости поверхности, углубленная поверхность, отек ножки (при ее наличии), отграниченный участок депрессии [262]. Различные эндоскопические факторы были оценены для каждого макроскопического типа новообразования: отек ножки – только для педункулярного типа, потеря дольчатости и углубленная поверхность – для педункулярного и сидячего типов, большой размер и отграниченный участок депрессии – для всех типов. Ретроспективное исследование Calderon L.M. с соавт. (2019) показало, что общая точность дифференциации интрамукозной (инвазия m) от субмукозной инвазии (инвазия sm) при проведении конвенциональной колоноскопии составляет 93%, а чувствительность и специфичность – 91.8% и 95.5% против 95.5% и 91.8% соответственно [172].

В) Отсутствие лифтинга: Симптом отсутствия лифтинга слизистой оболочки с опухолью при выполнении подслизистой инъекции может быть полезным критерием для прогнозирования глубины инвазии карциномы и широко используется в клинической практике. Многоцентровое исследование японских авторов показало, что чувствительность и специфичность признака «отсутствие лифтинга» по сравнению с прогнозированием глубины инвазии при обычной

колоноскопии составляют 61,5 против 84,6% и 98,4 против 98,8% соответственно [232]. Однако эндоскопист может столкнуться с колоректальной опухолью с поверхностной инвазией, но имеющей отрицательный эффект лифтинга в результате перистальтического движения или фиброза, вызванного ранее выполненной щипцовой биопсией опухоли. В этой связи, в ряде иностранных, в основном японских, публикаций рекомендуется избегать выполнения биопсии. Однако такой подход противоречит отечественным клиническим рекомендациям, согласно которым в случае выявления опухоли на любой стадии требуется ее морфологическая верификация диагноза, при этом необходимое количество исследуемых биоптатов должно быть от трех до пяти [3]. Таким образом, использование теста с лифтингом для оценки глубины инвазии эпителиального новообразования толстой кишки является дискутабельным среди специалистов.

Г) Эндоскопическая ультрасонография: Эндоскопическая ультрасонография может быть использована для оценки глубины инвазии колоректальных опухолей [9, 38, 92, 142, 143]. В целом, ультрасонография демонстрирует достаточно высокую чувствительность (80-96%) и специфичность (75-98%) для постановки стадии заболевания от T1 до T3 [174]. При этом диагностическая точность методики выше при локализации опухолей в прямой кишке. Так, по данным публикации китайских авторов, общая точность ультрасонографии для всех стадий по критерию T составляет 90,8% [195]. Однако ряд исследований показывают, что точность метода является высокой только с увеличением стадии заболевания от T2 и выше [229, 239]. При дифференциальной диагностике T1 от T2 точность ультрасонографии значительно снижается (чувствительность 67%, специфичность 78%) [292] При этом дифференцировка инвазии в подслизистом слое между уровнями SM1 и SM2 может быть крайне затруднительной даже в руках очень опытного специалиста [176].

Д) Методики цифрового контрастирования: Методики цифрового контрастирования, такие, к примеру, как режим узкоспектрального изображения (NBI), являются технологиями, улучшающими визуализацию структуры поверхности слизистой оболочки и сосудистого рисунка в реальном времени и их

применение вполне закономерно для оценки глубины инвазии опухоли [290]. Рядом авторов, преимущественно японских, разработаны классификации, позволяющие прогнозировать наличие злокачественности ЭОТК, а также возможную глубину инвазии [169, 248]. Наиболее детальный подход, основанный на технологии NBI, разработала группа экспертов из Японии и для использования в клинической практике валидировала классификацию JNET [218].

В основе классификации JNET лежит оценка структуры поверхности и характеристики сосудистого рисунка [211]. При применении классификации JNET в экспертных центрах чувствительность, специфичность, положительное предсказательное значение, отрицательное предсказательное значение и точность составляют для злокачественных опухолей с поверхностной инвазией 42%, 95%, 26%, 98% и 93%, а для опухолей с глубокой инвазией – 35%, 100%, 93%, 98% и 98% соответственно [233].

С развитием компьютерной техники искусственный интеллект (ИИ) с использованием глубокого обучения стал технологий для идентификации или дифференцировки изображений и демонстрирует многообещающие результаты в диагностике и прогнозировании заболеваний в различных областях медицины, включая онкологию [97, 216]. Ряд авторов предложили использовать технологию ИИ для прогнозирования глубины инвазии эпителиальных новообразований. Так Horie Y. с соавт. (2019) предложили использовать ИИ для оценки глубины инвазии рака пищевода [214]. Были оценены эндоскопические изображения поверхности опухолей пищевода у 47 пациентов с раком пищевода и у 50 человек без рака пищевода. При этом положительная прогностическая ценность для каждого изображения составляла 40%, отрицательная прогностическая ценность - 95%. Полученные данные демонстрируют ценность такого применения ИИ для исключения наличия рака пищевода, но не для его выявления.

Nakagawa K. с соавт. (2019) разработали систему искусственного интеллекта (ИИ) на основе глубокого обучения на основе архитектуры Single Shot MultiBox Detector для оценки глубины инвазии поверхностного рака пищевода [266]. Такая система показала чувствительность 89,8%, специфичность 88,3%, положительную

прогностическую ценность 97,9%, отрицательную прогностическую ценность 65,5%. Zhu, Y. с соавт. (2019) разработал систему для диагностики глубины инвазии рака желудка [324]. Авторы использовали архитектуру нейронной сети ResNet50. Для обучения и тестирования искусственной нейронной сети были использованы 790 обучающих и 203 тестовых изображения поверхности опухолей желудка, при этом чувствительность составила 76,47%, а специфичность 95,56%.

Hirasawa T. с соавт. (2018) разработали диагностическую систему на основе ИИ и использовали для ее обучения 13000 эндоскопических изображений различных патологических изменений желудка [210]. Эта система обнаружила 92% случаев рака желудка в наборе независимых тестовых изображений, в этом числе были выявлены случаи небольшого внутрислизистого рака, трудно выявляемые даже опытными врачами-эндоскопистами.

В результате накопления информации, японским авторами был создан алгоритм на основе ИИ для дифференциации глубины инвазии колоректальных опухолей [303]. Модель была создана на основе базы данных из 5843 изображений, полученных при эндоцитоскопии 375 очагов опухолевого поражения. Чувствительность, специфичность, точность, положительная прогностическая ценность и отрицательная прогностическая ценность 98,1%, 100%, 99,3%, 100% и 98,8% соответственно. Несомненно, что эта модель имеет очень высокую диагностическую ценность. Однако следует отметить, что авторами использовалась методика эндоцитоскопии, которая представляет собой эндоскопический метод со сверхвысоким увеличением, приближающим формат изображение к таковому при микроскопии. Такое эндоскопическое оборудование в настоящее время является крайне дорогостоящим и не получило широкого распространения в клинической практике [151]. Эндоскопы с функцией эндоцитоскопии представлены в РФ единичными экземплярами, что не позволит реализовать описанную модель в реальной работе онкологических клиник. В другом исследовании эта же группа авторов описывают дальнейшее развитие созданной ими системы на основе ИИ, которая получала название EndoBRAIN [236]. Было проведено многоцентровое исследование, при котором EndoBRAIN

анализировала эндоцитоскопические характеристики изображений опухолей (ядра клеток, структуру крипт и микрососуды). Было использовано 69142 эндоцитоскопических изображений, сделанных с 520-кратным увеличением, которые включали доброкачественные ЭО и карциномы с различной степенью инвазии. По результатам исследования авторы отметили высокую чувствительность методики (96,9%), а также высочайшие специфичность (100%) и положительное предсказательное значение (100%) и рекомендуют использовать EndoBRAIN как для дифференцировки неопластических от неопухолевых изменений, так и для дифференцировки опухолей с глубокой инвазией от опухолей с поверхностной инвазией. Несомненна высочайшая специфичность методики (100%), однако реальная ситуация с оснащенностью такими специализированными эндоскопами с функцией эндоцитоскопии ЛПУ в РФ делает ее неприменимой в рамках оказания такой специализированной помощи больным с ЭОТК.

Отечественные исследователи тоже изучают применимость систем ИИ в уточняющей диагностике опухолевых поражений органов пищеварительной системы. Так Обухова Н.А. и соавторы (2019), используя метод двухэтапной классификации эндоскопических изображений, смогли обеспечить выявление и сегментацию полипов с помощью нейросети [87]. Метод обеспечивает специфичность на уровне 0,82 и чувствительность - 0,93 на базах данных эндоскопических изображений Kvasir и CVC-ClinicDB.

На базе ярославского государственного университета им. П.Г.Демидова была создана компьютерная программа для поддержки принятия решения в ранней диагностике рака пищеварительной системы [111, 136]. Одной из функций созданной системы является оценка глубины инвазии злокачественных опухолей желудка. Чувствительность классификатора в среднем составляет не менее 90%, точность построенного классификатора в среднем составляет не менее 90%.

Таким образом представленный обзор литературы демонстрирует, что проблема оценки глубины инвазии поверхностных опухолей толстой кишки в настоящее время является нерешенной.

1.5. Проблематика эндоскопического оперативного лечения

Эндоскопическое оперативное лечение пациентов с доброкачественными эпителиальными опухолями толстой кишки

Эндоскопическое удаление доброкачественных эпителиальных опухолей (ЭО) толстой кишки снижает частоту и смертность КРР и в настоящее время включено во многие национальные руководства [164, 294]. Согласно современным представлениям о канцеропревенции, удалению подлежат все доброкачественные опухоли толстой кишки, за исключением гиперпластических полипов миниатюрных размеров в прямой кишке и случаев, когда у пациента тяжелая сопутствующая патология [300]. Наиболее рациональным и эффективным методом лечения доброкачественных ЭО толстой кишки является эндоскопическое удаление, которое занимает относительно короткое время и характеризуется приемлемыми частотами радикальности и послеоперационных осложнений [184].

Для эндоскопического удаления ЭО применяются различные методики и технические устройства, и их выбор для практического использования у конкретного пациента зачастую зависит не от медицинских показаний, не от доказанных преимуществ одних перед другими, а от совсем немедицинских причин (экономической доступности расходных материалов, местных предпочтений и т.д.) [260]. Поэтому подходы к эндоскопическому удалению эпителиальных колоректальных опухолей нуждаются в стандартизации для достижения оптимальных результатов лечения и для минимизации частоты его нежелательных последствий – осложнений и рецидивов [123, 185]. При этом стандартизация рациональных подходов зависит от многих факторов, таких как размеры ЭО, тип опухолевого роста, морфологическая структура [125].

Поскольку большинство выявляемых при колоноскопии полипов имеют размеры менее 10 мм, актуальным вопросом является выбор тактики их удаления [208]. Возможной альтернативой традиционной полипэктомии является холодная петлевая резекция (ХПР), которая заключается в срезании опухоли полиэктомической петлей, но без использования электрокоагуляции в качестве дополнительного режущего агента [310]. Исследования показывают, что

применение холодной петлевой резекции по полноте иссечения превосходит результаты применения методики удаления полипов биопсийными щипцами [309] и не уступает по этому показателю эндоскопической резекции слизистой [90-91]. При сравнении с традиционной эндоскопической резекцией установлено, что методика ХПР является безопасной и эффективной при удалении колоректальных полипов от 6 до 10 мм, особенно принадлежащих к непедункулярному типу, обладает высокой «гистологической» частотой полного иссечения, сравнимой с традиционной («горячей») резекцией, и характеризуется низким риском отсроченных осложнений [40]. В метаанализе корейских авторов проведено сравнение результатов ХПР с результатами двух альтернативных методик: методики удаления полипов миниатюрных размеров биопсийными щипцами и методики «горячей» резекции [223]. По результатам авторы делают вывод, что ХПР превосходит другие методики с точки зрения достигаемой полноты гистологической эрадикации и рекомендуют эту методику для удаления миниатюрных колоректальных полипов. Shinozaki S. с соавт. (2018) провел метаанализ, который включал восемь рандомизированных контролируемых исследований с 3195 вмешательствами [296]. Было установлено, что ХПР по сравнению с традиционными методиками резекции слизистой показала аналогичную эффективность, но значительно сократила время процедуры; была, так же, отмечена тенденция к снижению частоты отсроченных кровотечений [217]. Однако, ХПР, по мнению авторов, не следует применять для удаления полипов, в которых потенциально могут быть фокусы злокачественной трансформации.

Агапов М.Ю. с соавторами (2016) оценил результаты лечения 148 пациентов с 308 полипами толстой кишки размером менее 8 мм, которым было выполнено удаление последних методикой ХПР [1]. Авторы установили, что после удаления извлечено для последующего морфологического исследования 288 полипов (93,6%). В пределах здоровых тканей (R0) удалено 256 опухолей (88,9%). Чаще всего не в пределах здоровых тканей (не радикально) удалялись зубчатые аденомы ($p=0,008$). Единственным видом осложнений было кровотечение, возникшее у 5

(1,6% наблюдений) пациентов. Авторы делают выводы о том, что удаление эпителиальных опухолей толстой кишки размером менее 8 мм методикой холодной полипэктомии является эффективным и безопасным способом лечения; полиповидный макроскопический тип и мелкие размеры образования являются факторами риска его утери, а гистологическое строение зубчатой аденомы – фактором риска неполного удаления неоплазии и, следовательно, нерадикальности лечения.

Для удаления эпителиальных колоректальных опухолей средних размеров (от 10 до 20 мм) на ножке традиционно используется методика эндоскопической полипэктомии [96, 238]. Предпосылкой к использованию более совершенной методики эндоскопической резекции слизистой оболочки (ЭРСО) в толстой кишке явилось широкое использование хромоскопии и цифровых методик контрастирования слизистой оболочки при колоноскопии, что привело к увеличению выявления неоплазий с непедункулярным типом роста, которые сложно удалить радикально при полипэктомии [282].

Однако результаты и эндоскопической полипэктомии, и ЭРСО не всегда обеспечивают радикальность удаления опухоли, да и сами методики сопряжены с возможными осложнениями [322]. Поэтому регулярно тестируются новые, более совершенные подходы для повышения эффективности этих методик. Так, ряд авторов предлагают использовать дополнительные манипуляции для фиксации кончика полипэктомической петли на этапе ее наложения на слизистую вокруг опухоли с целью повышения радикальности удаления [219].

Существенным недостатком ЭРСО является ограничение для удаления опухолей размером более 20 мм, так как удалить такие крупные опухоли единым блоком невозможно [280]. Эпителиальные колоректальные опухоли с латерально-распространяющимся типом роста (LST) размерами более 20 мм имеют более высокий потенциал злокачественной трансформации и требуют иных подходов к их удалению, обеспечивающих бóльшую полноту и достаточную глубину иссечения в пределах здоровых тканей и, поэтому, более эффективны [139, 289]. При этом риски злокачественной трансформации зависят от типа роста опухоли и

ее размера [78, 231]. Вариантом решения этой проблемы является использование методики пофрагментарной резекции (ПЭРСО). Однако фрагментация опухоли при ПЭРСО вынуждает полагать, что радикальность удаления опухоли не может быть подтверждена гистологически, т.к. все направленные на исследование фрагменты удаленный опухоли лишены полного окаймления участками неизмененной слизистой (именно это условие – полное окаймление – позволяет судить о полноте удаления опухоли). К методике моноблочной эндоскопической резекции слизистой оболочки с опухолью этот очевидный недостаток ПЭРСО не относится по определению. Другой нерешенной проблемой ПЭРСО является высокая частота рецидивов опухолевого роста [273].

В крупном метаанализе, включившем результаты 49 исследований, установлено, что при выполнении ПЭРСО перфорации кишечной стенки возникали в 1,2% случаев, а кровотечения в 9,6%, хирургическое вмешательство потребовалось в 2,7% [286]. Смертность, связанная с процедурой, составила 0,1%, а рецидивы опухоли возникли в 5,5% случаев. Осложнения развились в 9,9% наблюдений, оперативное лечение потребовалось в 1,9% случаев, летальных исходов не было. Белова Г.В. с соавт. (2019) при оценке результатов удаления 238 эпителиальных образований толстой кишки размером от 10 до 60 мм, указывает на то, что не было зафиксировано послеоперационных осложнений [7]. Иванова Е.В. с соавторами (2016) при анализе эндоскопического удаления 41 крупного эпителиального образования со средним размером 31,2±6мм установила, что интраоперационное кровотечение возникло в ходе удаления эпителиальных опухолей методикой фрагментации в 12,2%, в раннем послеоперационном периоде в 2,5%, а в ближайшем послеоперационном периоде — в 5% случаев [39]. Примечательно, что неполная эндоскопическая резекция аденом, как считается, является причиной 20-25% случаев возникновения интервальных раков толстой кишки [321].

Несмотря на риск развития осложнений и достаточно высокую долю рецидивов в большинстве случаев, ПЭРСО является реальной альтернативной хирургическому вмешательству [316]. По этой причине были предприняты

попытки стратифицировать риски нежелательных явлений ПЭРСО и выделить факторы, которые позволили бы обоснованно вычленить из общей массы как случаи для эндоскопического удаления опухолей, так и для хирургического лечения [193, 221]. Подобными факторами влияния являются отсутствие лифтинга или неадекватный лифтинг при выполнении подслизистой инъекции жидкости, особенности морфологического строения опухоли, сложность визуализации и сложность доступа к опухоли: каждый из них, равно, как и разные их сочетания оказывают негативное влияние на результаты эндоскопического лечения пациентов [275]. Подобного же рода негативное влияние оказывают сложные как для уточняющей диагностики, так и для прецизионного удаления локализации ЭОТК, к которым относят зону устья червеобразного отростка, аноректальное соединение, проксимальную поверхность кишечных складок, края устья дивертикула и т.д. [306]. Черных Д.А. с соавт. (2019) на основе анализа случаев неполного удаления и рецидива LST, установил взаимосвязь подобных нежелательных эффектов с размером новообразований более 40 мм, их локализацией в илеоцекальном отделе толстой кишки, характеристикой ямочного рисунка и вероятностью инвазии [139, 140]. Заикин С. И. с соавт. (2017) представил данные о том, что размер LST более 20 мм и негранулярный тип роста являются независимыми факторами риска развития осложнений при эндоскопическом удалении опухолей [36]. Для решения проблемы рецидива опухоли Бухтаревич С.П. с соавт. предложили использовать комбинацию двух технологий – эндоскопической полипэктомии и лазерной вапоризации основания опухоли [14].

Представленные литературные данные демонстрируют, что вопрос о тактике лечения пациентов с доброкачественными ЭО толстой кишки остается нерешенным. С одной стороны, ПЭРСО является малоинвазивной операцией и представляет собой хорошую альтернативу хирургическому лечению пациентов с крупными новообразованиями. С другой стороны, высокая частота рецидивов опухоли требует оптимизации подходов к отбору пациентов для проведения ПЭРСО на основе критериев доступных для их применения в рутинной клинической практике.

Эндоскопическое оперативное лечение пациентов со злокачественными эпителиальными опухолями толстой кишки с поверхностной инвазией

До недавнего времени единственным методом лечения злокачественных ЭО, даже на ранних стадиях, являлась хирургическое вмешательство [178, 269]. Однако накопленные научные данные показывают, что размер опухоли, глубина инвазии, лимфоваскулярная инвазия и степень гистологической дифференцировки опухоли связаны с рисками метастазирования в лимфатические узлы [168, 169, 255]. Опухоли с инвазией, ограниченной слизистой оболочкой, обладают незначительным риском лимфонодулярного метастазирования [261]. В настоящее время валидированы две морфологические классификации для прогнозирования метастазирования ранних форм КРР. Классификации Kikuchi используются для опухолей с неполиповидным типом роста. Автор предложил в подслизистой оболочке условно выделять три слоя: SM1 (верхняя треть подслизистой оболочки), SM2 (средняя треть) и SM3 (нижняя треть) [161, 261]. Частота лимфогенного метастазирования для SM1 составляет менее 2%, для SM2 и SM3 – 8% и 12-25%, соответственно. Классификация Haggitt применима к опухолям с полиповидным типом роста и определяет глубину инвазии в соответствии со следующими критериями: уровень 1 – инвазия ограничена головкой полиповидной опухоли, уровень 2 – инвазия до уровня шейки, уровень 3 – инвазия ограничена ножкой, уровень 4 – инвазия в подслизистый слой стенки кишки, ниже ножки. Риск метастазирования при уровнях Haggitt 1, 2 или 3 составляет менее 1%. Эти данные во многом стали теоретической предпосылкой для выполнения эндоскопического удалении злокачественных опухолей при инвазии, не превышающей SM1: таким образом, радикальная эндоскопическая резекция первичной опухоли исключает возможность рецидива и не требует дальнейшего противоопухолевого лечения. Популяционное исследование, проведенное в США, не выявило различий в пятилетней выживаемости между хирургическим лечением и эндоскопической резекцией колоректального рака 1 стадии размером менее 4 см [194]. Belderbos TD с соавт. (2017) сообщили об отсутствии различий в показателях частоты рецидивов опухоли, пятилетней выживаемости и смертности от колоректального рака между

пациентами после эндоскопической резекции и после хирургического лечения по поводу колоректального рака, ограниченного слизистой оболочкой [163].

Эндоскопические методики лечения раннего колоректального рака достигли такого высокого уровня, что почти все неинвазивные новообразования (за исключением низкодифференцированного и перстневидно-клеточного рака) могут быть удалены эндоскопическим способом [272]. В настоящее время для удаления злокачественных опухолей с поверхностной инвазией преимущественно используются две эндоскопические методики: ЭРС для опухолей размером менее 2 см и эндоскопическая диссекция в подслизистом слое (ЭДПС) при размерах 2 см и более [56, 304]. В крупных японских центрах показатель пятилетней безрецидивной выживаемости составляет 96,7% [320]. Вербовский А. Н. с соавт. (2019) в представленных данных отмечают, что при выполнении ЭДПС опухолей прямой кишки не было установлено случаев послеоперационного кровотечения и перфорации [17], а показатель радикального удаления составил 75%. Мтвралашвили Д.А. с соавт. (2019) обобщили опыт ЭДПС у 152 больных [74]. Частота радикального удаления 83,5%, послеоперационные осложнения возникли в 3,7% случаев, летальных исходов не было. В своих работах авторы указывают на то, что ЭДПС является безопасной, воспроизводимой операцией с высокой частотой R0-резекций как в прямой кишке, [108, 141] так и в правых отделах ободочной кишки, [75] однако существует прямая зависимость результатов ЭДПС от опыта специалиста [133].

В итальянском национальном исследовании, включающем в себя сведения о ЭДПС, выполненных в 23 клиниках, результаты значительно различались. Показатель удаления опухоли единым блоком варьировал от 77,2 до 97,2% в зависимости от особенностей анатомической локализации, радикальность удаления составляла от 75.3 до 93.6% [254]. Fuccio L с соавт. (2017) представил данные крупного метаанализа, который включал результаты ЭДПС в девяносто семи исследованиях, 71 из числа которых проведены в азиатских странах [191]. Установлено, что показатель радикальной резекции R0 составил 82,9%, при этом он был значительно ниже в неазиатских странах, чем в азиатских (85,6% против

71,3%, соответственно). Показатель резекции единым блоком составил 91% и был значительно ниже в неазиатских странах, чем в азиатских (81,2% против 93% соответственно). Частота хирургических вмешательств по поводу осложнений ЭДПС составила 1,1%, со значительной разницей между неазиатскими и азиатскими странами (3,1% против 0,8%, соответственно).

Probst A. с соавт. (2017) установили, что результаты ЭДПС значительно зависят от опыта специалиста, так за время освоения методики в одной из клиник доля радикальных резекций увеличилась с 55% до 85% [279]. При этом частота рецидивов составила 4,8%, кровотечений – 5,2%, перфораций – 0,8%.

В работе Агапова М.Ю. представлены данные ЭДПС у 36 пациентов [1]. Показатель радикального удаления составил 77,8%. Кровотечения были в 1,2%, перфорации в 2,5% случаев. Фактором риска перфорации указаны выраженный фиброз подслизистого слоя и неполный лифтинг опухоли при подслизистой инъекции, а фактором риска кровотечения – крупный размер опухоли. Смирнов А.А. с соавторами (2018) применял для проведения ЭДПС по поводу эпителиальных опухолей толстой кишки тракционное устройство, которое фиксируется как минимум в двух точках, одной из которых является край удаляемого лоскута, другой же — является точка, обеспечивающая максимальное натяжении [116]. Авторы считают, что использование тракционных устройств улучшает визуализацию и позволяет сократить время проведения операции.

Наряду с оценкой клинических результатов эндоскопических методик, был проведен анализ экономической эффективности. Продемонстрировано, что ЭДПС имеет потенциальные преимущества по сравнению ЭРСО, но техническая сложность ее проведения, риски и затраты ограничивают применение ЭДПС в клинической практике для лечения ЭОТК [159]. На современном этапе развития эндоскопии удаление колоректальных ЭО методикой ЭРСО обеспечивает значительную экономическую выгоду по сравнению с хирургическим вмешательством, однако выбор ЭДПС, даже в экономически развитых странах является финансово затратным, что ограничивает ее широкое распространение [183]. При этом ряд специалистов считают, что для лечения ранних форм рака

прямой кишки необходимо применять малоинвазивные трансанальные хирургические методики, как альтернативу эндоскопическому удалению [34, 95, 50, 110, 113].

Представленные данные демонстрируют эффективность эндоскопических методик удаления как доброкачественных ЭО, так и злокачественных ЭО без глубокой инвазии. Однако сложившаяся реальная ситуация представляется другой. Так, в Нидерландах в настоящее время доля хирургических вмешательств, выполняемых по поводу доброкачественных ЭО остается высокой и не имеет тенденции к снижению [171, 180]. В североамериканском исследовании указывается о проведении 262843 традиционных хирургических операций, проведенных по поводу доброкачественных ЭОТК, при этом госпитальная летальность составила 0,8% [246]. Наряду с этим, нет единой позиции и среди самих специалистов по эндоскопии. Так, в странах ЕС большое количество эндоскопистов, сознательно или нет, не придерживаются уже существующих валидированых клинических рекомендаций относительно выбора методики удаления ЭО толстой кишки [204]. По каким-то причинам врачи не считают для себя разумным утвержденный стандарт, который основан на принципах доказательной медицины [307].

Предпринятый обзор литературы свидетельствует о том, что в настоящее время существуют большой арсенал методик, которые можно эффективно использовать для эндоскопического оперативного удаления доброкачественных ЭО и ЗЭОПИ. Однако отсутствует единая общепринятая тактики лечения больных с ЭОТК. Вместе с тем, даже при наличии разработанных локальных рекомендаций, они далеко не всегда реализуются в реальной практике. Это отчасти обусловлено тем, что выполнение некоторых методик удаления ЭОТК (например, ЭДПС) сопряжено с немедицинскими, а с экономическими и организационными ограничениями. На этом фоне сохраняется высокая доля выполнения традиционных хирургических операций в тех случаях, когда может быть успешно выполнено эндоскопическое удаление опухоли.

РЕЗЮМЕ:

Современное состояние системы оказания помощи больным с полипами и эпителиальными опухолями толстой кишки требует продолжения научного поиска и дальнейшего совершенствования с учетом всех современных тенденций, как в отношении скринингового и диагностического этапа, так и терапевтических подходов в рамках комплексном подходе. Так эффективная организация скринингового этапа обнаружения опухолевой патологии толстой кишки в настоящее время является нерешенной проблемой. Не достаточно изучены практические вопросы применимости теста кала на скрытую кровь и вопросы маршрутизации лиц с высокой вероятностью наличия полипоза и колоректальных опухолей в общей системе оказания помощи пациентам этого профиля.

Данные возможностях колоноскопии с применением методик, улучшающих визуализацию эпителиальных опухолей (хромоскопии и узкоспектрального изображения) не дают однозначного представления о диагностической ценности этих методик, а также об их роли в комплексе мероприятий по диагностике эпителиальных опухолей прямой и ободочной кишки. Вместе с тем, несмотря на широкое распространение этих методик в клинической практике в РФ, данных об их эффективности или ее отсутствии ещё недостаточно.

В случае же поверхностных опухолей толстой кишки в настоящее время остается актуальной проблема оценки глубины инвазии, несмотря на возможности применения различных уточняющих методик. При этом технологии на основе искусственного интеллекта в настоящее время выглядит наиболее перспективно. На терапевтическом этапе поиск оптимальных подходов к лечению больных с полипами и ранними формами КРР по-прежнему остается актуальной проблемой современной хирургии и онкологии.

Всё это указывает на необходимость изучения и сопоставления клинических результатов, для разработки оптимальных алгоритмов действий при оказании медицинской помощи пациентам этого профиля.

ГЛАВА 2
МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

2.1. Общие характеристики дизайна исследования

Для достижения поставленной цели настоящее исследование на стадии планирования было разделено на ряд промежуточных этапов. Каждый из таких этапов представлял собой законченный фрагмент изысканий в решении заявленных задач. Это предопределяло необходимость использования различных подходов в формировании изучаемых объектов и, соответственно, различных групп исследования, число которых на каждом из этапов было различным. Всего этапов было пять:

1. Скрининговый этап, который включал себя фазу А и фазу Б.
2. Этап инициации.
3. Этап первичной эндоскопической диагностики.
4. Этап дифференциации.
5. Прогностический этап.

При планировании дизайна исследования осуществлялся расчёт необходимого размера выборки, который должен был обеспечить заданную мощность исследования. Проводилось это поэтапно, принимая во внимание те статистические процедуры, которые планировались применить на каждом этапе исследования. В любом из вариантов подхода к планированию эксперимента учитывались три составляющие, одна из которых была неизменна – это уровень значимости, т.е. тот пограничный уровень, ниже которого отбрасывалась нулевая гипотеза. Для обеспечения достоверности и воспроизводимости результатов p-уровень составил 0,05. Два других показателя на каждом из этапов имели свои пограничные значения, однако ни один из них не принимал значение ниже тех, которые удовлетворяли бы цели и задачи исследования. Так заданная мощность исследования была выбрана на минимальном уровне равном 80%, а величина изучаемого эффекта не опускалась ниже уровня 30%.

Для клинической оценки эффективности использованного в настоящем исследовании алгоритма была использована бальная система оценки. В рамках исследования на каждом этапе алгоритма были выбраны конечные точки, которые были клинически значимы, хорошо измеримы и четко интерпретируемы. На каждом из этапов исследования были выбраны две основные конечные точки. Первая – пациент продолжил участие в использованном алгоритме оказания помощи или был исключен из него. Вторая – пациент переведен на следующий этап алгоритма или реализовать это не удалось.

Для бального выражения результатов в конечных точках применена экспертная шкала, в которой для пациентов успешно прошедших конечную точку выражалась в баллах:

- 91-100% – 5 баллов (отличная)
- 81-90% – 4 балла (высокая)
- 71-80% – 3 балла (хорошая)
- 61-70% – 2 балла (средняя)
- 60% и меньше – 1 балл (неудовлетворительная)

2.2. Этап скрининга

2.2.1. Дизайн этапа скрининга

Скрининговый этап представлял собой отбор лиц с высокой вероятностью наличия эпителиальных опухолей толстой кишки для их дальнейшего обследования путем проведения теста кала на скрытую кровь иммунохимическим методом. Одной из задач скринингового этапа в настоящем исследовании была оценка применимости иммунохимического теста кала на скрытую кровь в системе оказания помощи лицам с ЭОТК. Другой задачей - установить и оценить факторы, влияющие на результаты применения теста кала на скрытую кровь и с их использованием разработать логистику маршрутизации лиц с различными результатами теста кала на скрытую кровь в системе оказания помощи лицам с данной патологией.

В фазе А (ретроспективной) планировалось реализовать следующие позиции:

1. Провести сравнительный анализ результатов тестирования кала на скрытую кровь в группе пациентов с ранее установленным диагнозом эпителиальных опухолей толстой кишки (группа «ЭОТК+») с результатами такого же тестирования в группе лиц, у которых при обследовании было доказано отсутствие эпителиальных опухолей толстой кишки (группа «ЭОТК→») методом сопоставления долей на основании критерия χ^2.

2. Провести процедуру анализа реальной мощности фазы А исследования с определением необходимого размера выборки, удовлетворяющей заданным параметрам мощности исследования:

1) заданная мощность первого этапа исследования была выбрана на уровне 80%;

2) величина изучаемого эффекта была определена на уровне 30%.

3. Проведенный анализ мощности показал, что для корректного применения критерия хи-квадрат (χ^2) при заданных показателях, необходимое совокупное количество наблюдений не должно быть меньше 74. Детализация анализа приведена на рисунке 1 и в таблице 1.

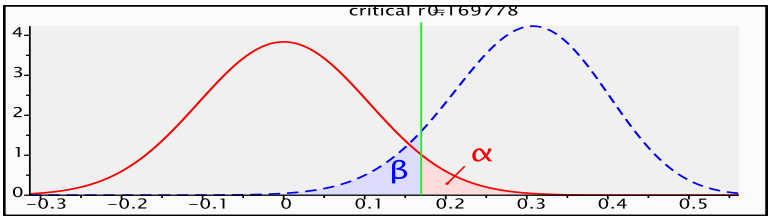


Рисунок 1 – Уровни ошибок для критерия хи-квадрат (χ^2)

Таблица 1 - Вычисленные значения успешности применения критерия хи-квадрат

Показатели	Вычисленные значения
Шанс положительного превалирования	1.5
Критическое значение χ^2	93.94
Общее число наблюдений	74
Актуальная мощность	0,80

4. Проведение анализа результатов качественного иммунохимического теста кала на скрытую кровь у пациентов группы «ЭОТК+». Были учтены результаты обследования 21 пациента с аденомами толстой кишки размерами более 1.0 см и 20 пациентов с карциномой толстой кишки I-III стадии. В группу «ЭОТК−» включены результаты обследования 42 человек. Таким образом, количество наблюдений удовлетворяет величине, рассчитанной при анализе мощности исследования фазы А. Распределение наблюдений по полу и возрасту пациентов представлено в таблице 2.

Таблица 2 - Распределение клинических наблюдений в фазе А исследования по полу и возрасту пациентов

Пол	Возраст (лет)					Итого: N (%)
	мед.	средн.	ст. откл.	Max.	Min.	
Ж	66,5	66,6	9,054	80	47	40 (48,2)
М	68,0	67,9		83	42	43 (51,8)

5. На основе оценки результатов теста кала на скрытую кровь в обеих группах получены показатели, разделяющие группы между собой, а именно: уровни учитываемых показателей были выше в группе «ЭОТК+» по сравнению с группой «ЭОТК −».

6. Проведение оценки диагностической эффективности и применимости иммунохимического теста кала на скрытую кровь для пациентов с ЭОТК.

7. Таким образом использование иммунохимического теста кала на скрытую кровь оказалось приемлемым с точки зрения использования в дальнейшей работе.

Фаза Б (проспективная) – следующая фаза скринингового этапа исследования, которая включала в себя те же процедуры первичного сравнительного оценивания и формирования выборки, что и фаза А, с тем лишь существенным отличием, что контингент пациентов включал в себя несколько иные нозологические группы: оценивалась применимость иммунохимического теста кала на скрытую кровь в смешанной группе обследуемых, т.е. у пациентов с

наличием колоректальной патологии, включая доброкачественные ЭОТК, и у лиц без колоректальной патологии. Фаза Б содержала в себе следующие позиции:

1. Оценка эффективности применения иммунохимического теста кала на скрытую кровь методом регрессионного анализа в смешанной группе обследуемых для выявления лиц с высокой вероятностью наличия ЭОТК.

2. Проведение процедуры анализа мощности фазы Б исследования с определением необходимого размера выборки, удовлетворяющей заданным параметрам мощности исследования:

1) заданная мощность первого этапа исследования была выбрана на уровне 85%;

2) величина изучаемого эффекта была определена на уровне 30%.

3. Проведенный анализ мощности показал, что количество наблюдений, необходимых для корректного применения процедуры логистической регрессии при величине эффекта f^2=0,30, вероятности ошибки первого уровня (α=0,05) и ожидаемой мощности (1-β err. prob.) равной 0,85, не должно быть меньше 495. Детализация анализа приведена на рисунке 2 и в таблице 3.

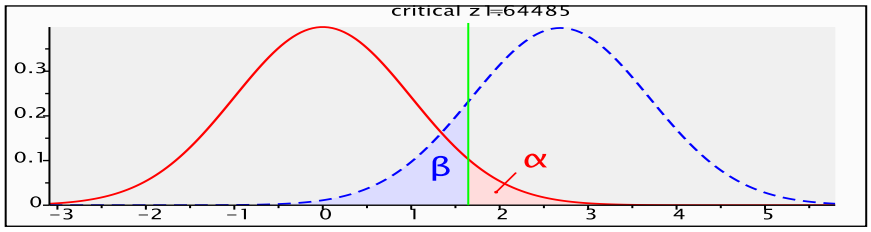


Рисунок 2 – Уровни ошибок первого и второго уровня для анализа регрессии

Таблица 3 - Вычисленные значения успешности применения анализа регрессии

Показатели	Вычисленные значения
Скорректированная H1	0,1
Скорректированная H0	-0,1
Пропорциональное ограничение X	0,6

Показатели	Вычисленные значения
Пропорциональное ограничение Y	0,3
Общее число наблюдений	495
Актуальная мощность	0,85

4. Анализ результатов качественного теста на наличие скрытой крови в кале у 505 пациентов, ранее не обследованных по поводу колоректальной патологии, и количественная оценка полученных результатов. Таким образом, заданное количество наблюдений удовлетворяет рассчитанному при анализе мощности исследования фазы Б. Распределение наблюдений по полу, возрасту пациентов и результатам ТКСК представлено в таблице 4.

Таблица 4 - Распределение клинических наблюдений в фазе Б
по полу и возрасту пациентов и результатам ТКСК

Пол	Возраст (лет)								Итого: n (%)
	40-49	50-65	≥65	мед.	средн.	ст. откл.	Max.	Min.	
Ж	81	162	30	59	58,6	11,119	69	40	273 (54,1)
М	69	142	21	58	59,8		65	40	232 (45,9)
Всего	150	304	51	-	-	-	-	-	505

5. Оценка диагностической эффективности и применимости иммунохимического ТКСК для лиц без предварительно выявленной ЭОТК, т.е. в скрининговой группе населения.

6. По результатам фазы Б установлена возможность применения иммунохимического теста кала на скрытую кровь для решения поставленных задач.

По итогам скринингового этапа исследования оценена диагностическая эффективность теста кала на скрытую кровь и его применимость в различных клинических ситуациях при оказании помощи пациентам с ЭОТК. Сформирована схема маршрутизации лиц с различными результатами теста кала на скрытую

кровь. Установлены критерии, позволяющие с высокой вероятностью исключить наличие опухолевой патологии у обследуемых лиц. Определена группа лиц, нуждающаяся в повторном обследовании и выделена группа пациентов, нуждающихся в последующем расширенном эндоскопическом обследовании.

2.2.2. Характеристика клинических наблюдений и методик

Скрининговый этап включал в себя отбор пациентов для проведения дальнейшего обследования с целью выявления эпителиальных опухолей толстой кишки. Юридическим обоснованием этого этапа является Приказ Министерства здравоохранения РФ N124н от 13 марта 2019г. "Об утверждении порядка проведения диспансеризации определенных групп взрослого населения" [71]. В соответствии с Приказом проводилось обследование пациентов путем выполнения исследования кала на скрытую кровь иммунохимическим методом.

Клиническим материалом являются данные об обследовании пациентов на базе ГБУЗ ЯО «Клиническая онкологическая больница» и ООО «Медицинский центр диагностики и профилактики «Содружество» г. Ярославля. Были обследованы 588 человек (313 женщин и 275 мужчины) в возрасте от 40 до 83 лет.

Отбор пациентов для исследования проводился в два этапа, а скрининговый этап исследования был разделен на две фазы – А и Б.

Фаза А исследования предполагала определение диагностической эффективности иммунохимического теста кала на скрытую кровь для КРР и крупных (более 1,0 см) доброкачественных эпителиальных опухолей толстой кишки. Поставленная задача была осуществлена путем ретроспективной оценки сведений, полученных из амбулаторных карт и историй болезни 41 пациента с известным и уже морфологически верифицированным диагнозом эпителиальной опухоли толстой кишки (группа ЭОТК). В их числе 21 пациент с аденоматозными полипами толстой кишки размерами более 1.0 см (средний размер составил 2,4±1,2см) и 20 пациентов с карциномой толстой кишки I-III стадии (Таблица 5).

Таблица 5 - Характеристика ЭОТК, включенных в фазу А

	Аденома ТК средних размеров	Аденома ТК крупных размеров	Рак ТК I ст.	Рак ТК II ст.	Рак ТК III ст.	Всего n/(%)
n (%)	8 (19,5)	13 (31,7)	2 (4,9)	6 (14,6)	12 (29,3)	41 (100)

Среди КРР преобладали случаи III ст. Среди доброкачественных ЭОТК преобладали аденоматозные полипы размерами 2 см и более (31,7% от числа всех опухолей), которые относятся к крупным [188]; полипы размерами от 1,0 до 2,0 см, которые относятся к средним размерам, составили 19,5%. Группу сравнения составили 42 человека у которых при обследовании было доказано отсутствие ЭОТК (группа без ЭОТК). Таким образом общее количество наблюдений составило 83. Распределение обсуждаемых наблюдений по полу и возрасту пациентов представлено в таблице 6.

Таблица 6 - Распределение клинических наблюдений в фазе А
по полу и возрасту пациентов

Пол	Возраст (лет)					Итого: n(%)
	мед.	средн.	ст. откл.	Max.	Min.	
Ж	66,5	66,6	9,054	80	47	40 (48,2)
М	68,0	67,9		83	42	43 (51,8)

В фазе А исследования средний возраст обследуемых лиц составил 67,3 лет, минимальный возраст 42 лет, максимальный – 83. Преобладали женщины (n=43, – 51,8%), мужчин было меньше (n=40, –48,2%).

При сборе образцов кала соблюдался ряд условий, предписанных Руководством по проведению ТКСК:

– соблюдался запрет на использование образца кала, полученного во время менструации или при кровоточащем геморрое;

– в случаях приема обследуемым лицом препаратов, повышающих риск кровотечения (антикоагулянты и антиагреганты, включая нестероидные противовоспалительные препараты – НПВП), препараты отменяли, а сбор образцов кала проводили не ранее чем через семь дней после прекращения приема последних.

– в случаях проведения пациентам инструментальных исследований желудочно-кишечного тракта или медицинских процедур, которые могут вызвать механические повреждения слизистой (например, удаление зубов, ЭГДС, очищение кишечника с помощью клизм и пр.), сбор образцов кала проводили не ранее чем через четырнадцать дней после проведения указанных исследований или процедур.

– соблюдался запрет на получение образцов кала с помощью клизм или применения слабительных средств.

– вскрытие упаковки тестовой планшеты проводилось непосредственно перед проведением теста.

Всем пациентом в группе сравнения было исключено наличие потенциальных источников кровотечения в верхних отделах ЖКТ путем проведения ЭГДС в сроки от 14 до 30 дней до начала проведения тестировния.

У всех пациентов забор образцов кала был проведен трижды. Первый образец был собран при первом стуле после получения участником исследования набора для тестрирования. Второй и третий забор образцов кала выполнялся при втором и третьем стуле соответственно. В зависимости от индивидуальных особенностей частоты стула у участников исследования, сроки забора всех трех образцов кала для тестрирования составили от двух до 8 дней.

Фаза Б предполагала определение диагностической эффективности иммунохимического теста кала на скрытую кровь, выполненного для выявления предраковой патологии толстой кишки. Поставленная задача была осуществлена путем создания базы данных лиц без КРР. В исследование были включены 505 работников нефтеперерабатывающего предприятия без клинических проявлений

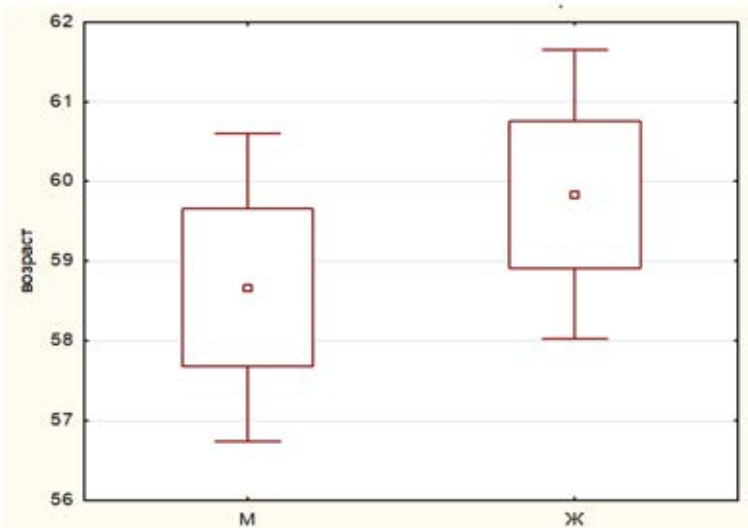
рака прямой и ободочной кишки, которые ранее по поводу колоректальной патологии не обследовались.

Обследованные лица были разделены на три возрастные группы. Первая возрастная группа – от 40 до 49 лет. Возраст 40 лет выбран, как возраст, отпрядённый Приказом Министерства здравоохранения Российской Федерации N124н для начала выполнения теста кала на скрытую кровь (ТКСК). Диапазон следующей возрастной группы начинался с 50 лет, т.е. возраста, определенного в Положениях о скрининге рака желудочно-кишечного тракта европейского общества желудочно-кишечной эндоскопии [288], а завершался 64 годами – возрастом, до достижения которого ТКСК полагается выполнять с кратностью 1 раз / 2 года. Третья возрастная группа включала лиц в возрасте от 65 лет и старше – возраста, по достижении которого ТКСК полагается выполнять ежегодно. Распределение обсуждаемых наблюдений по полу и возрасту пациентов представлено в таблице 7.

Таблица 7 - Распределение клинических наблюдений в фазе Б
по полу и возрасту пациентов

Пол	Возраст (лет)								Итого: n (%)	
	40-49	50-65	≥65	мед.	средн.	ст. откл.	Max.	Min.		
Ж	81	162	30	59	58,6	11,119	69	40	273 (54,1)	p=0,81
М	69	142	21	58	59,8		65	40	232 (45,9)	
Всего	150	304	51	-	-	-	-	-	505	

В фазе Б исследования доминировали лица в возрасте 50-65 лет. Средний возраст обследуемых составил 59,3-, минимальный – 40-, максимальный – 69 лет, стандартное отклонение 11,119. Преобладали женщины (n=273, –54,2%), мужчин было меньше (n=232, –45,9%). Соотношение анализируемых наблюдений по полу и возрасту пациентов представлено в рисунке 3.



М – среднее значение ± стандартное отклонение возраста у мужчин, обследованных в фазе В.

Ж – среднее значение ± стандартное отклонение возраста у женщин, обследованных в фазе В.

Рисунок 3 - Среднее значение возраста пациентов в гендерных группах

Методология проведения теста кала на скрытую кровь.

В исследование включены результаты, полученные при помощи иммунохимического теста «ColonView», производства BioHit (Финляндия) для определения в образцах кала гемоглобина человека (Hb) и комплекса гемоглобин/гаптоглобин (Hb/Hp).

Каждому из обследуемых иммунохимический тест «Colon View» на скрытую кровь в кале выполнялся трехкратно. ТКСК «Colon View» основан на иммунохроматографическом методе, в ходе которого гемоглобин (Hb) и комплекс гемоглобин-гаптоглобин (Hb/Hp) распознаются посредством специфических реакций взаимодействия с соответствующими антителами. Тест «Colon View» позволяет определять наличие в кале гемоглобина или комплекса гемоглобин-гаптоглобин человека и не требует соблюдения обследуемыми каких-либо ограничений в рационе питания.

При сборе образцов кала соблюдался ряд условий, предписанных Руководством по проведению ТКСК и уже описанный выше, в пункте 2.2.3.

Результат теста оценивался по одному из четырех возможных вариантов: а) идентифицированы оба компонента (Hb + Hb/Hp), б) не обнаружен ни один из компонентов, в) обнаружен только один из компонентов – Hb, г) обнаружен только один из компонентов – Hb/Hp. Результаты были интерпретированы как путем визуальной оценки, так и автоматическим способом. Для количественной оценки

уровня Hb и комплекса Hb/Hp в образцах кала использовался анализатор «Reader 1» (Рисунок 5 и 6).



Рисунок 4 - Тест-система иммунохимического теста «ColonView»



Рисунок 5 - Количественный анализатор иммунохимического теста «Reader 1»

Фаза Б исследования осуществлялась в три этапа. Первый этап был максимально приближен к обследуемым, так как проводился на здравпункте предприятия. Каждый работник был проконсультирован врачом-гастроэнтерологом. Проводилось анкетирование, которое учитывало факторы, которые могу повлиять на достоверность теста кала на скрытую кровь (прием антикоагулянтов и антиагрегантов, инвазивные процедуры за последние четырнадцать дней, язвенную болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки, наличие геморроидальных кровотечений). Затем каждому из обследуемых выдавался тестовый набор «Colon View», состоящий из трех контейнеров со средой для сбора образцов кала. Врач-гастроэнтеролог подробно разъяснял методику проведения теста и выдавал каждому соответствующую письменную инструкцию, чтобы свести до минимума ошибки на преаналитическом этапе. Обследуемые возвращали собранные контейнеры с образцами кала в здравпункт завода. Доставка собранного «контейнерного» материала и его обработка осуществлялась ежедневно. Сначала проводилось качественное определение наличия скрытой

крови в кале, в результате чего тесты были распределены в две группы: «ТЕСТ ОТРИЦАТЕЛЬНЫЙ» («Т–») и «ТЕСТ ПОЛОЖИТЕЛЬНЫЙ» («Т+»).

Пациентам из группы «Т–» давались рекомендации о проведении повторного ТКСК через два года для лиц в возрасте <65 лет и через год для лиц в возрасте ≥65 лет, и они исключались из дальнейшего диагностического поиска эпителиальных опухолей толстой кишки.

После обработки тестового материала была выделена группа, состоящая из обследуемых лиц с положительным результатом, установленным хотя бы в одной из трёх проб – «Т+». Затем проводилось количественное определение уровня Hb и комплекса Hb/Hp при помощи считывающего устройства «Reader 1», полученный результат фиксировался в единой базе данных.

Положительным считали результат >40 мкг/л по любому из анализируемых параметров (Hb или Hb/Hp), что является границей нормы согласно инструкции производителя теста. Это значение было принято в качестве базового уровня, которой будет расцениваться, как «положительный» (точка отсечения).

Для проверки предположения, что при повышении точки отсечения, повысится диагностическая точность ТКСК, было запланировано выполнить оценку эффективности методики у лиц с положительным результатом теста, т.е. превышающем уровень 40 мкг/л. Проводить статистическую оценку эффективности методики запланировано в группе, где результат теста был 40 мкг/л и выше для Hb и для Hb/Hp, а далее в группах: 50 мкг/л и выше, 60 мкг/л и выше, 70 мкг/л и выше, 80 мкг/л и выше, 90 мкг/л и выше и 100 мкг/л и выше. Таким образом для анализа сформировано четырнадцать групп.

Дифференцированная маршрутизация лиц с различными вариантами результатов теста кала на скрытую кровь.

На втором этапе лицам из группы «Т+» была проведена консультация колопроктолога. На третьем этапе этим лицам проводилась диагностическая колоноскопия. Таким образом алгоритм действий на скринговоговом этапе представлен на рисунке 7.



Рисунок 6 - Схема скринингового этапа исследования

В результате данного этапа исследования проводится оценка алгоритма отбора пациентов для проведения дальнейшего обследования с целью выявления ЭОТК. Выбранный дизайн исследования позволил с одной стороны провести скрининговый этап в соответствии с действующими нормативными актами Министерства здравоохранения РФ, а с другой стороны оптимизировать подходы путем изменения точки отсечения ТКСК, что предположительно повысит диагностическую эффективность методики.

2.3. Материалы и методы этапа инициации

2.3.1. Дизайн этапа инициации

На втором этапе исследования – этапе инициации решалась задача по подготовки к эндоскопическому исследованию толстой кишки и реализовывались мероприятия по разработке системы оценки эффективности подготовки толстой кишки к эндоскопическому исследованию. Второй этап включит в себя следующие позиции:

1. Проведение изучения предполагаемых соотношений между факторами, которые предположительно могут оказать влияние эффективность подготовки

толстой кишки к эндоскопическому исследованию процедурой регрессионного анализа.

2. Проведение процедуры анализа мощности второго этапа исследования с определением необходимого размера выборки, удовлетворяющей заданным параметрам мощности исследования:

3) заданная мощность второго этапа исследования была выбрана на уровне 85%;

4) определена величина изучаемого эффекта на уровне 35%.

3. Расчёт количества наблюдений необходимых для корректного применения процедуры множественной логистической регрессии при заданной величине эффекта, вероятности ошибки первого уровня (α=0,05) и ожидаемой мощности (1-β err. prob.) равной 0,85, при возможном количестве учитываемых предикторов равном 30, необходимое количество наблюдений не должно быть меньше 90. Детализация анализа приведена на рисунке 7 и в таблице 8.

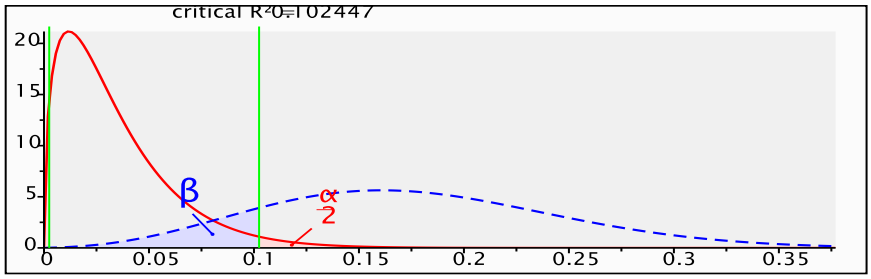


Рисунок 7 – Уровни ошибок первого и второго уровня для множественной логистической регрессии

Таблица 8 - Вычисленные значения успешности применения множественной логистической регрессии

Показатели	Вычисленные значения
Критическое значение R	0,102
Скорректированная H1	0,15
Скорректированная H0	0
Общее число наблюдений	90
Актуальная мощность	0,85

4. Проведение процедуры подготовки толстой кишки методом кишечного лаважа у 105 пациентов, направленных на эндоскопическое исследование и последующего анализа полученных результатов. Среди них мужчин 33 (31%), женщин 72 (69%). Средний возраст пациентов 60,9 лет. Распределение наблюдений по полу и возрасту пациентов представлено в таблице 9.

Таблица 9 - Распределение клинических наблюдений по полу и возрасту пациентов

Пол	Возраст (лет)					Итого: n (%)
	мед.	средн.	ст. откл.	Max.	Min.	
М	62	60,4	13,19	82	23	72 (68,6)
Ж	67	62,1		81	30	33 (31,4)

5. В результате проведенного анализа выявлен набор значимых факторов, оказывающих влияние на эффективность подготовки к эндоскопическому исследованию толстой кишки.

По итогам второго этапа разработана прогностическая математическая модель оценки степени эффективности подготовки пациентов с эпителиальными опухолями толстой кишки к этапу эндоскопического исследования. По результатам применения прогностической модели разработана этапность подготовки толстой кишки, что позволяет сформировать дифференцированный подход к пациентам, которым предстоит провести подготовку. Такая дифференциация и прогнозирование, основанное на математической модели, позволяет провести адекватную очистку толстой кишки и перейти к эндоскопическому исследованию.

2.3.2. Характеристика клинических наблюдений и методик

Клиническим материалом являются данные об обследовании пациентов на базе ГБУЗ ЯО «Клиническая онкологическая больница» г. Ярославль. Проанализированы результаты подготовки толстой кишки 105 пациентов, проходивших эндоскопическое исследование толстой кишки. Проведение

процедуры подготовки толстой кишки методом кишечного лаважа у 105 пациентов, направленных на эндоскопическое исследование и последующего анализа полученных результатов. Среди них мужчин 33 (31%), женщин 72 (69%). Средний возраст пациентов 60,9 лет. Распределение наблюдений по полу и возрасту пациентов представлено в таблице 10.

Таблица 10 - Распределение клинических наблюдений по полу и возрасту пациентов

Пол	Возраст (лет)					Итого: n (%)
	мед.	средн.	ст. откл.	Max.	Min.	
М	62	60,4	13,19	82	23	72 (68,6)
Ж	67	62,1		81	30	33 (31,4)

Большинство пациентов были амбулаторные – 94%, 6% пациентов находились на стационарном лечении. Врачами хирургического профиля на исследование было направлено 49 (47%) пациентов, врачами терапевтического профиля – 56 (53%) пациентов. Распределение пациентов в зависимости от специальности направившего его врача, указано в таблице 11.

Таблица 11 - Распределение наблюдений в зависимости от специальности врача, направившего на колоноскопию

Специальность врача	Количество пациентов (абс/%)
Онколог	21 (20%)
Хирург	4 (4%)
Колопроктолог	24 (22%)
Терапевт	4 (4%)
Гастроэнтеролог	52 (50%)

Высшее образование имели 49 пациентов (46,7%), 56 - среднее (53,3%). Сахарный диабет был у 7 пациентов (6,7%).

Была проведена оценка когнитивных функций пациентов. Оценку проводили по Монреальской шкале, в соответствии с которой максимально возможное количество баллов - 30; 26 баллов и более считается нормальным [276]. Пациентов с нарушениями когнитивных функций не было выявлено.

Индекс массы тела (ИМТ) [89] был нормальным у 38 (36%) пациентов, у 67 (64%) пациентов выявлены отклонения по этому показателю, среди которых у 26 (25%) имелось ожирение. Распределение наблюдений по ИМТ указано в таблице 12.

Таблица 12 - Распределение наблюдений по ИМТ

ИМТ	Количество пациентов (абс/%)
<16 (выраженный дефицит)	1 (1%)
16-18,5 (дефицит)	3 (3%)
18,5-25 (нормальный)	38 (36%)
25-30 (избыточный)	37 (35%)
30-35 (ожирение 1 ст.)	20 (19%)
35-40 (ожирение 2 ст.)	4 (4%)
>40 (ожирение 3 ст.)	2 (2%)

Были выделены факторы, которые по литературным данным, могут иметь отношение к качеству подготовки толстой кишки к колоноскопии. В общей сложности учтены 30 факторов, которые возможно, определяются эффективность очищения толстой кишки. К этим факторам относятся персональные критерии (Таблица 13), организационные факторы (Таблица 14), факторы, связанные с проведением очистки толстой кишки (Таблица 15), факторы, связанные с наличием у пациента сопутствующих заболеваний или состояний (Таблица 16).

Таблица 13 - Персональные критерии (характеристики пациента), которые возможно, влияют на качество подготовки толстой кишки к колоноскопии.

Номер критерия	Критерий
1.	Возраст пациента

Номер критерия	Критерий
2.	Пол
3.	Образование (Высшее / среднее)
4.	Вес пациента (в килограммах)
5.	Рост пациента (в сантиметрах)
6.	Индекс массы тела
7.	Оценка когнитивного статуса (в баллах)

Таблица 14 - Организационные критерии, которые возможно, влияют на качество подготовки толстой кишки к колоноскопии

Номер критерия	Критерий
1.	Статус подготовки (амбулаторный/стационарный)
2.	Время исследования (до полудня/после полудня)
3.	Время ожидания (от момента записи на КС в днях)
4.	Специальность врача, направившего пациента на КС
5.	Проходил ли пациент КС ранее

Таблица 15 - Факторы, связанные с проведением очистки толстой кишки

Номер критерия	Критерий
1	Режим приема ПЭГ (модификация 1 / модификация 2)
2	Время между окончанием приема ПЭГ и началом проведения колоноскопии (в часах)
3	Объем ПЭГ, принятого пациентом в ходе подготовки к исследованию (полный/ неполный)
4	Выполнение рекомендаций по питьевому режиму (выполнены/не выполнены)
5	Соблюдение рекомендаций пациентом диетические рекомендации (да/нет)
6	Возникновение рвоты при подготовке к КС (да/нет)
7	Появление вздутия живота при подготовке к КС (да/нет)
8	Прочие нежелательные явления при подготовке к КС (да/нет)

Таблица 16 - Учитываемые критерии, которые связанные с наличием у пациента сопутствующих заболеваний или патологических состояний

Номер критерия	Критерий
1.	Наличие у пациента сердечной недостаточности
2.	Операция на органах брюшной полости в анамнезе у пациента
3.	Наличие у пациента сахарного диабета
4.	Наличие у пациента запоров
5.	Наличие у пациента диареи
6.	Холецистэктомия в анамнезе .
7.	Операции на левом фланге толстой кишки в анамнезе
8.	Операции на правом фланге толстой кишки в анамнезе
9.	Наличие у пациента болей в животе
10.	Наличие у пациента ВЗК в анамнезе

Некоторые факторы были сгруппированы, по принципу схожести. В одну группу объединены любые нарушения стула; в отдельную группу выделены все операции, выполненные на органах брюшной полости; отдельная группа нежелательных явлений, связанных с приемом ПЭГ (тошнота, рвота, вздутие живота, боли в животе, реакции повышенной чувствительности); отдельную группу составили любые нарушения пациентом инструкций по приему ПЭГ (неполный объем принятого ПЭГ, нарушение рекомендаций по диете или питьевому режиму, время приема ПЭГ и т.д.).

В конечном результате все учитываемые факторы были объединены в таблицу 17.

Таблица 17 - Учитываемы критерии, которые возможно, влияют на качество подготовки толстой кишки к колоноскопии

Номер критерия	Критерий
1.	Возраст пациента
2.	Пол
3.	Образование (Высшее / среднее)

Номер критерия	Критерий
4.	Вес пациента (в килограммах)
5.	Рост пациента (в сантиметрах)
6	Индекс массы тела
7	Оценка когнитивного статуса (в баллах)
8	Статус подготовки (амбулаторный/стационарный)
9	Время исследования (до полудня/после полудня)
10	Время ожидания (от момента записи на КС в днях)
11	Специальность врача, направившего пациента на КС
12	Проходил ли пациент КС ранее (да/нет)
13	Режим приема ПЭГ (модификация 1 / модификация 2)
14	Время между окончанием приема ПЭГ и началом проведения колоноскопии (в часах)
15	Объем ПЭГ, принятого пациентом в ходе подготовки к исследованию (полный/ неполный)
16	Выполнение рекомендаций по питьевому режиму (выполнены/не выполнены)
17	Соблюдение рекомендаций пациентом диетические рекомендации (да/нет)
18	Возникновение рвоты при подготовке к КС (да/нет)
19	Появление вздутия живота при подготовке к КС (да/нет)
20	Прочие нежелательные явления при подготовке к КС (да/нет)
21	Наличие у пациента сердечной недостаточности
22	Операция на органах брюшной полости в анамнезе у пациента
23	Наличие у пациента сахарного диабета
24	Наличие у пациента запоров
25	Наличие у пациента диареи
26	Холецистэктомия в анамнезе
27	Операции на левом фланге толстой кишки в анамнезе
28	Операции на операции на левом на правом фланге толстой кишки в анамнезе
29	Наличие у пациента болей в животе
30	Наличие у пациента ВЗК в анамнезе

Таким образом в общей сложности учтено тридцать критериев, которые возможно могут оказывать влияние на эффективность подготовки толстой кишки к эндоскопическому исследованию.

Методология подготовки толстой кишки к эндоскопическому исследованию

Всем пациентам подготовка толстой кишки проводилась методом кишечного лаважа. Методика была описана Davis G.R. с соавт. в 1980 году [119]. Для подготовки к исследованию был использован макрогол 4000 (полиэтиленгликоль или ПЭГ), имеющий торговое название Фортранс. Приготовленный из сухого порошка, изоосмотический раствор ПЭГ не метаболизируется и не всасывается в кишечнике. При пероральном приеме этого раствора достигается эффект кишечного лаважа, а другие компоненты, входящие в состав Фортранса (натрия хлорид, калия хлорид, натрия гидрокарбонат, натрия сульфат безводный, натрия сахаринат), предотвращают развитие электролитных нарушений и снижают риск развития нежелательных побочных явлений.

Была использована двухэтапная схема назначения препарата, указанная в инструкциях по применению [43]. На основании рекомендаций «Подготовка пациентов к эндоскопическому исследованию толстой кишки» Российского Эндоскопического Общества [51], рекомендаций Европейской общества гастроинтестинальной эндоскопии [48] и собственного опыта ГБУЗ ЯО «Областная онкологическая больница» были подготовлены модифицированные инструкции по двухэтапной подготовке толстой кишки к колоноскопии с помощью препарата Фортранс. Они заключались в том, что первая часть дозы препарата принималась вечером накануне исследования, а вторая часть принималась утром в день исследования. Модификация стандартных инструкций заключалась в том, что в стандартные рекомендации были добавлены разделы, в которых очень подробно описывались рекомендации по питьевому режиму и по продуктам питания разрешенным и запрещенным в период подготовки. При этом использовались две модификации.

Модификация 1. За два дня до колоноскопии рекомендовалось соблюдать диетические рекомендации: исключить пшеничный и зерновой хлеб, изделия из муки грубого помола, овсяное печенье, все продукты, содержащие отруби или цельные зерна, каши (пшенная, пшеничная, овсяная), мюсли, фрукты и ягоды, содержащие косточки, овощи, орехи. Разрешалось принимать: мясо, рыба, блины, белый хлеб, блюда из картофеля; яйца, томаты без шкурки, фруктовый сок; кондитерские изделия из белой муки, спагетти и макароны, белый рис, чипсы, сироп шиповника, карамель, ирис, обычный или молочный шоколад, песочный или бисквитный торт, мороженое, леденцы; сыр, масло, творог, йогурт, желе, мармелад, сахар или мед, сиропы. Также рекомендовался питьевой режим – обязательно принимать 1.5- 2,0 литра жидкости в день. Это могла быть питьевая негазированная вода, нежирные бульоны, морсы, соки без мякоти, чай с сахаром, компоты без ягод.

За день до проведения колоноскопии:

Утром – легкий завтрак (можно употреблять мясо, рыбу, блины, белый хлеб, яйца, фруктовый сок, кондитерские изделия из белой муки, обычный или молочный шоколад, песочные и, бисквитные торты, мороженое, леденцы, сыр, масло, творог, йогурт, желе, мармелад, сахар или мед, сиропы). После завтрака до окончания исследования запрещалось принимать твердую пищу, разрешалось только пить. Обед – нежирные бульоны, чай с сахаром или мёдом. До 17^{00} рекомендовалось соблюдать питьевой режим: пить жидкости от 1.5 до 2 литров, это могла быть питьевая вода, морсы, соки без мякоти, чай с сахаром или мёдом, компоты без ягод. Запрещалось принимать молоко, кисель, кефир. В 17^{00} необходимо подготовить раствор Фортранса. Приготовленный раствор Фортранса в течение двух часов (с 17^{00} до 19^{00}) необходимо выпить. Принимать Фортранс следует небольшими порциями, в течение 1 часа необходимо выпить 1 литр препарата (т.е. каждые 15 минут по 1 стакану, небольшими глотками).

Во время приема Фортранса пациенту рекомендовалось длительное время не лежать или сидеть, а выполнять домашнюю работу и медленную ходьбу.

В день проведения колоноскопии: Утром рекомендовали пациентам повторить прием Фортранса. Для этого 2 пакета препарата «Фортранс» развести в

2,0 литрах питьевой негазированной воды комнатной температуры (возможно выжать ½ лимона или грейпфрута на 1 литр раствора или разводить Фортранс в чае). Полученный раствор рекомендовали выпить небольшими порциями в течение 2 часов (с 07^{00} до 09^{00}). После приема Фортранса дополнительно рекомендовали соблюдать питьевой режим: выпить не менее одного литра жидкости, это могли быть питьевая вода, морс, соки без мякоти, чай с сахаром, компоты без ягод. При подготовке к исследованию пациентам запрещалось выполнять клизмы и дополнительно принимать слабительные средства.

Модификация 2. В этой модификации рекомендации по диете, питьевому режиму и приготовлению раствора Фортранса совпадали. Однако рекомендовали принимать три литра раствора Фортранса накануне исследования в течение трех часов с 17:00 до 20:00. Еще один литр раствора Фортранса назначали для приема в течение одного часа (с 07^{00} до 08^{00}) утром в день исследования.

Со всеми пациентами проводилась беседа о важности соблюдения рекомендованного режима подготовки и об ее основных этапах, а также выдавалась инструкция в печатном виде. Время между беседой с пациентом и проведением колоноскопии составило от 2 до 30 дней. Подготовка по первому варианту была выполнена 56 (53%) пациентами, по второму варианту 49 (47%) (Рисунок 8).

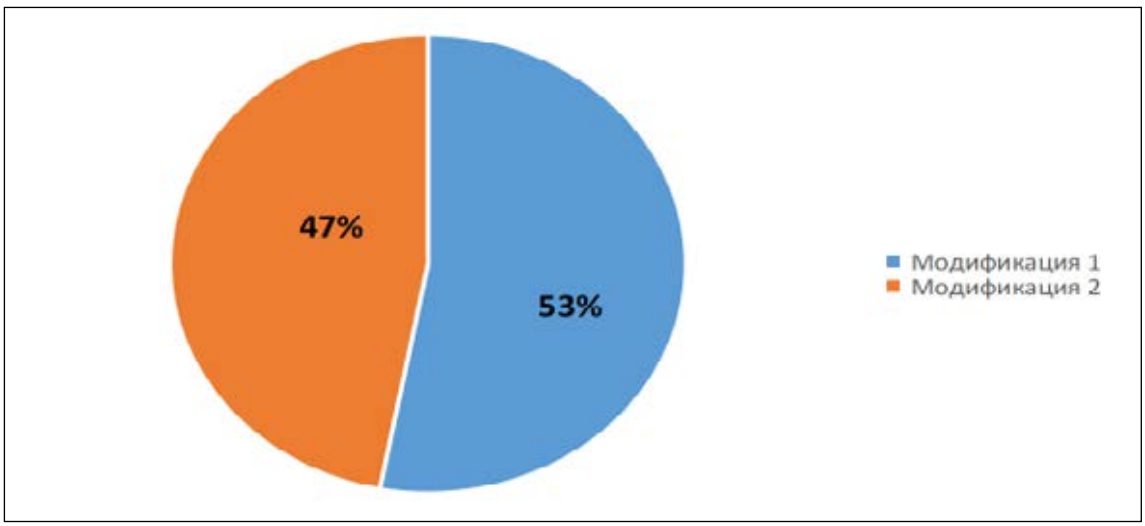


Рисунок 8 - Распределение наблюдений по вариантам приема ПЭГ

Оценка качества очищения толстой кишки проводилась по результатам

колоноскопии по бостонской шкале [226]. Толстая кишка условно разделялась на три части: правую (включает слепую и восходящую ободочную кишку), поперечную и левую (включает нисходящую ободочную, сигмовидную и прямую кишку). Каждому из отделов выставляется оценка качества подготовки от 0 до 3. Максимальная оценка для всей толстой кишки составляет 9 баллов, что соответствует идеальному качеству визуализации всех отделов толстой кишки. Бостонская шкала оценки качества подготовки толстой кишки представлена в таблице 18.

Таблица 18 - Оценка качества подготовки толстой кишки по бостонской шкале

Качество очищения толстой кишки	Описание
3 балла	Слизистая оболочка хорошо видна на всем протяжении. Отсутствуют даже незначительные остатки кишечного содержимого и непрозрачной жидкости.
2 балла	В просвете определяется небольшое количество окрашенного содержимого и остатков кишечного содержимого и/или непрозрачной жидкости, но слизистая оцениваемого отдела толстой кишки хорошо видна
1 балл	Видна только часть слизистой оболочки оцениваемого отдела толстой кишки, но другие участки слизистой этого отдела кишки видны плохо из-за наличия окрашенного содержимого и/или непрозрачной жидкости.
0 баллов	Оцениваемый отдел толстой кишки не подготовлен к исследованию. Осмотреть слизистую оболочку невозможно, так как ее невозможно отмыть от плотного кишечного содержимого.

Качество очищения толстой кишки расценивалось как «адекватное» в случае, если каждый из отделов кишки оценивался на 2 балла и выше. В случае если хотя бы один отдел кишки оценивался на 1 балл и ниже, качество подготовки толстой кишки расценивалось как «неадекватное». Колоноскопия выполнялась до полудня

49 (47%), а после полудня 56 (53%) пациентам.

Для того что бы исключить выполнение колоноскопии при неадекватной подготовке толстой кишки планируется проведение первичной статистической оценки и многомерного математического моделирования.

Дифференцированная маршрутизация лиц с различными вариантами результатов подготовки толстой кишки к эндоскопическому исследованию

В случае неадекватной подготовки дальнейшая тактика избиралась в зависимости от наличия у пациентов сахарного диабета. В группе пациентов без сахарного диабета после прекращения исследования из-за плохой подготовки кишечника рекомендовали продолжать подготовку, которая заключалась продлении отказа от приема пищи, выполнение рекомендацией по питьевому режиму и приему еще одного литра раствора ПЭГ в тот же день, а повторную колоноскопию выполняли на следующий день в период с 8:00 до 10:00.

У пациентов, страдающих сахарным диабетом, повторную колоноскопию выполняли через пять дней. Это связано с физиологическими сроками транзита химуса по различным отделам ЖКТ, который составляет до 5 суток [83]. Такой подход связан с особенностями течения сахарного диабета, при котором происходит снижение скорости желудочно-кишечного транзита, а продолжение подготовки с продлением ограничения в принятии пищи может привести к развитию гипогликемических осложнений. С пациентами проводился повторный инструктаж по выполнению рекомендаций по подготовке при котором дополнительно детально разъяснялись вопросы соблюдения зависящих от пациента факторов неадекватной подготовки. Схематично этапность ведения пациентов с неадекватной очисткой толстой кишки на этапе подготовки к эндоскопическому исследованию представлена на рисунке 9.

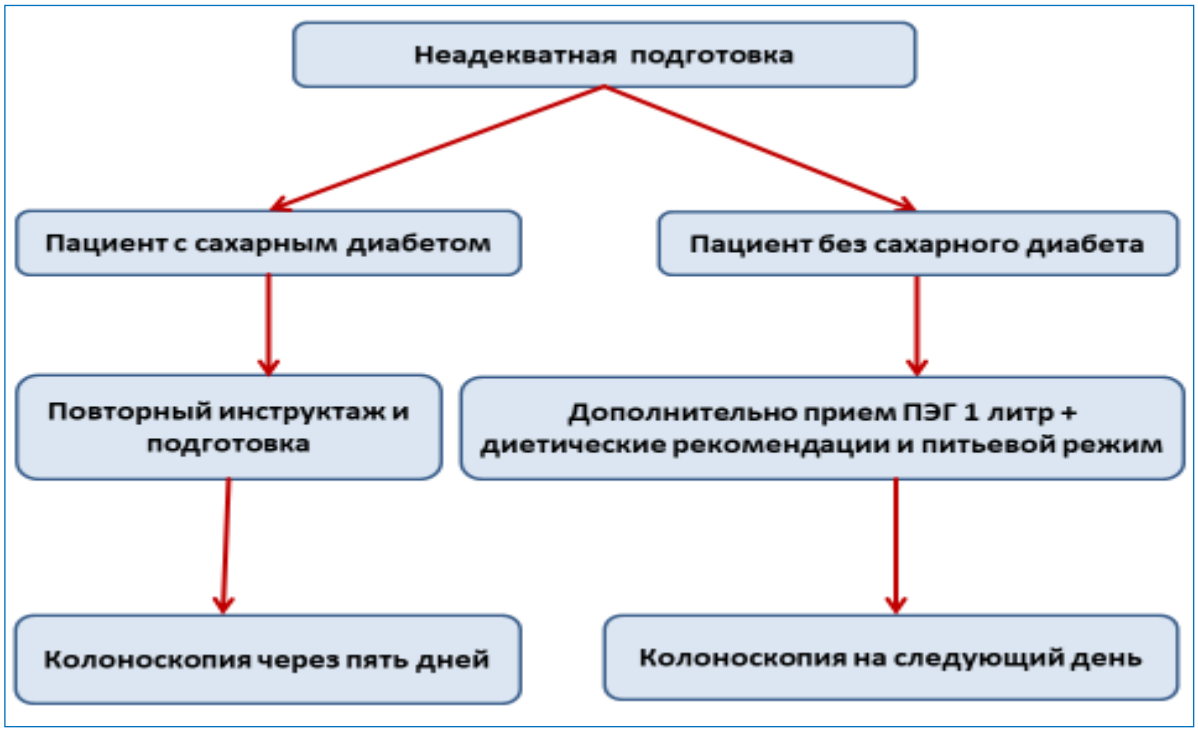


Рисунок 9 - Схема этапности ведения пациентов с неадекватной очисткой толстой кишки на этапе подготовки к эндоскопическому исследованию.

Заключительным элементом второго этапа является решение проблемы неадекватной подготовки толстой кишки к эндоскопическому исследованию. После проведения описанных этапов, направленных на осуществление адекватной подготовки толстой кишки, пациент переходил на следующую фазу маршрутизации – этап первичной эндоскопической диагностики.

2.4. Материалы и методы этапа первичной эндоскопической диагностики

2.4.1. Дизайн этапа первичной эндоскопической диагностики

Основной, решаемой на этапе первичной эндоскопической диагностики задачей была оценка эффективности и клинической применимости уточняющих эндоскопических методик контрастирования поверхности слизистой оболочки на этапе первичного диагностического поиска эпителиальных опухолей с высоким потенциалом злокачественной трансформации. Третий этап исследования включал в себя следующие позиции:

1. Оценку вариационных различий вычисляемых значений учитываемых

показателей (критическое значение F, число наблюдений в исследуемой группе, число наблюдений в контрольной группе, общее число наблюдений, актуальная мощность) при различных эндоскопических методиках контрастирования поверхности слизистой оболочки на этапе первичной диагностике ЭОТК проведением процедуры анализа вариаций.

2. Проведение процедуры анализа мощности третьего этапа исследования с определением необходимого размера выборки, удовлетворяющей заданным параметрам мощности исследования:

1) заданная мощность первого этапа исследования была выбрана на уровне 95%;

2) определена величина изучаемого эффекта на уровне 30%.

3. Проведенный анализ мощности показал, что для корректного проведения сравнения между группами с использованием анализа вариаций для трех вариационных рядов при заданном значении вероятности ошибки первого уровня (α=0,05) и ожидаемой мощности (1-β err. prob.) равной 0,95, необходимое совокупное количество наблюдений не должно быть меньше 281, а в исследуемой группе – менее 85. Детализация анализа приведена на рисунке 10 и в таблице 19.

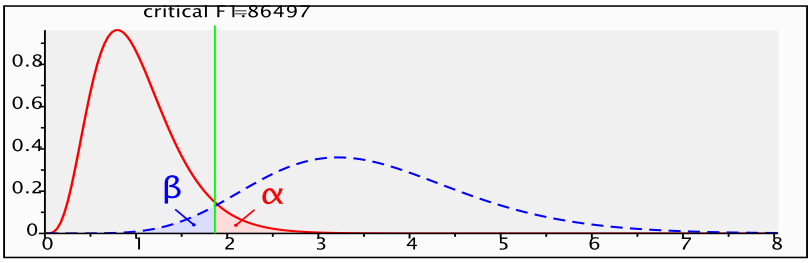


Рисунок 10 – Уровни ошибок первого и второго уровня для анализа вариаций

Таблица 19 - Вычисленные значения успешности применения анализа вариаций

Показатели	Вычисленные значения
Критическое значение F	1.865
Число наблюдений в исследуемой группе	85

Показатели	Вычисленные значения
Число наблюдений в контрольной группе	111
Общее число наблюдений	281
Актуальная мощность	0,95

4. Осуществлен анализ результатов 367 эндоскопических исследований толстой кишки, которые были разделены на три группы. В качестве контрольной группы были выбраны результаты 169 конвенциональных колоноскопий (ККС), в качестве исследуемых групп отобраны 96 колоноскопии с тотальной хромоскопией (ХКС) и 102 колоноскопии с тотальным осмотром в режиме узкоспектрального изображения (УКС). Таким образом выборка удовлетворяет условиям проведенного анализа мощности для корректного проведения сравнения между группами с использованием анализа вариаций. Среди обследованных 168 (45,6%) мужчин и 199 (54,4%) женщин, средний возраст составил 67,2 лет. Распределение наблюдений по полу и возрасту пациентов представлено в таблице 20.

Таблица 20 - Распределение клинических наблюдений по полу и возрасту пациентов

Пол	Возраст (лет)				Итого: n (%)
	средн.	ст. откл.	Max.	Min.	
Ж	67,9	8,986	83	42	168 (45,6)
М	66,3		80	47	199 (54,4)

5. Установлена оптимальная процедура проведения эндоскопического исследования для выявления ЭОТК с максимальной информативностью.

По итогам третьего этапа исследования будет оценена применимость уточняющих эндоскопических методик контрастирования поверхности слизистой оболочки на этапе первичного диагностического поиска ЭОТК. Разработаны

критерии оказания медицинской помощи в зависимости от результатов первичной эндоскопической диагностики.

2.4.2. Общая характеристика клинических наблюдений и методик

В исследование было включено 367 пациентов старше 40 лет без наличия в личном анамнезе диагноза злокачественного новообразования любой локализации и полипов толстой кишки с клиническими проявлениями желудочно-кишечной диспепсии. Всем пациентам эндоскопическое исследование толстой кишки выполнялось амбулаторно. При выполнении 96 колоноскопий использована тотальная хромоскопия (ХКС), при проведении 102 колоноскопий предпринят тотальный осмотр толстой кишки в режиме узкоспектрального изображения (УКС) и в 169 случаях поведена конвенциональная колоноскопия (ККС).

Среди обследованных 168 (45,6%) мужчин и 199 (54,4%) женщин, средний возраст составил 67,2 лет. Распределение наблюдений по полу и возрасту пациентов представлено в таблице 21.

Таблица 21 - Распределение клинических наблюдений
по полу и возрасту пациентов

Пол	Возраст (лет)				Итого: n (%)
	средн.	ст. откл.	Max.	Min.	
Ж	67,9	8,986	83	42	168 (45,6)
М	66,3		80	47	199 (54,4)

Для проведения конвенциональных колоноскопий был использован видеоколоноскоп Olympus CF-Q180AL производства «Olympus» (Токио, Япония). Его основные характеристики: угол поля зрения – 170°, глубина резко изображаемого пространства – 3~100 мм; диаметр дистальной части – 13,2 мм, диаметр вводимой трубки – 12,8 мм; диапазон угла изгиба дистальной части: вверх-вниз – 180°, вправо-влево – 160°; диаметр инструментального канала – 3,7 мм; длина рабочей части – 1680 мм, общая длина – 2005 мм, изменяемая жесткость.

Для проведения колоноскопий был использован системный видеоцентр EVIS EXERA II и EXERA III, производства «Olympus» (Токио, Япония). Его основные характеристики: наличие функции HDTV (High definition Television, телевидение высокого разрешения), функции NBI (Narrow Band Imaging – изображение в узком световом спектре), функции электронного контурного и структурного усиления изображения, функции электронного увеличения изображения в 1,2-1,5 раза.

При выполнении КС оценивалось количество выявленных эпителиальных опухолей толстой кишки, их локализация, размер и тип роста по Парижской классификации опухолевых поражений толстой кишки. Согласно Парижской классификации, опухолевые поражения толстой кишки были разделены на распространенные (тип 1-5) и поверхностные (полиповидные, приподнятые, плоские и углубленные (Рисунок 11) [28]. Отдельно выделяли эпителиальные опухоли с ростом в латеральном направлении (латерально распространяющиеся опухоли или LST).

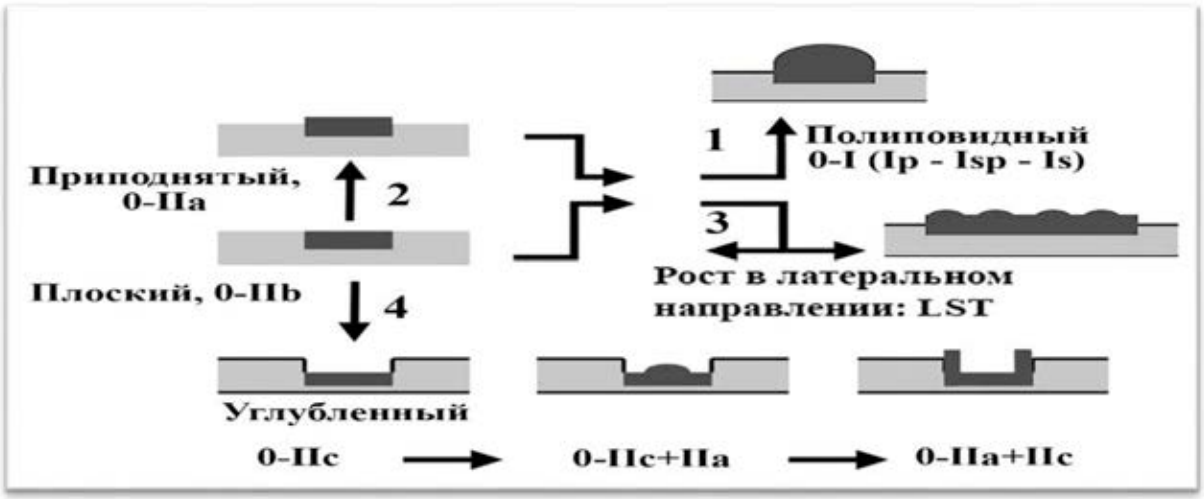


Рисунок 11 - Парижская эндоскопическая классификация поверхностных эпителиальных опухолевых поражений толстой кишки

Все выявленные эпителиальные опухоли были подвергнуты щипцовой биопсии. После выполнения морфологического исследования биоптата, дополнительно учитывалась морфологическая структура опухоли в соответствие с классификацией опухолей пищеварительной системы ВОЗ 2019 года [265].

Конвенциональных колоноскопия

Использовалась методика выполнения конвенциональной колоноскопии в варианте, модифицированном и описанном Kudo S. с соавт. в 1997 году [235]. Методика заключалась в том, что первым этапом колоноскоп проводился в купол слепой кишки без детального осмотра слизистой оболочки. Второй этап – выведение колоноскопа – включал в себя раздувание просвета кишки и детальный осмотр слизистой оболочки, складок и межскладочных пространств. При этом использовался стандартный режим освещения в белом свете.

При выполнении колоноскопии, кушетка для пациента располагалась справа от эндоскопической стойки и имела регулируемую высоту. Пациент располагался на левом боку, согнув колени. Это положение удобно для эндоскопического обследования и позволяет без затруднений ввести аппарат в прямую, сигмовидную и ободочную кишку, обеспечивает легкое «сокращение» поперечно-ободочной кишки и рекомендуется для уменьшения неприятных ощущений у пациента. В процессе исследования положение пациента можно было изменять, поворачивая его на спину или на правый бок. При изменении положения тела пациента значительно облегчается проведение эндоскопа через сложные участки кишки.

Тотальная хромоколоноскопия

Методика окрашивания слизистой оболочки при эндоскопическом исследовании (хромоскопия) была впервые описана Brodmerkel G.J. в 1971 году [170]. В 1975 году Tada M. с соавторами описал методику применения хромоскопии в толстой кишке [302]. Технически хромоскопия заключается в распылении красителя на поверхность слизистой оболочки толстой кишки во время колоноскопии. В настоящем исследовании была использована методика хромоскопии с использованием раствора индиго карминового 0,2%. Индиго карминовый является красителем, который не поглощается клетками эпителия, а растекается по поверхности слизистой оболочки, подчеркивает ее структуру, неровности и создает визуальный контраст между неизмененными и патологическими тканями.

Была использована стандартная методика тотальной хромоскопии, которая предполагала проведение эндоскопа до слепой кишки и выполнение поэтапного орошения всей поверхности слизистой оболочки раствором индиго карминового красителя через спрей-катетер, установленный в инструментальном канале колоноскопа при постепенном выведении последнего. Детальный осмотр слизистой оболочки проводился при выведении аппарата из купола слепой кишки в направлении анального канала (эндоскоп следует выводить в дистальном направлении при максимально раздутом просвете кишечника). Применялись многоразовые спрей-катетеры 47226-G, производства «Endo-Flex» (Германия) и PW-5V-1 производства «Olympus» (Токио, Япония), которые позволяют с минимальными затратами времени и красителя произвести нанесение красителя на поверхность слизистой оболочки (Рисунок 12).



Рисунок 12 - Спрей-катетер (А) и стерильно упакованный раствор индиго карминового (Б)

Для хромоколоноскпии использовалась «спиральная» методика, при которой спрей-катетер выдвигали из канала эндоскопа на 1-2 см. Затем, медленно извлекая эндоскоп, придавали его дистальному концу спиралеобразные движения; одновременно медицинская сестра продолжала распылять раствор индиго карминового. При этом старались направлять спрей-катетер на стенку кишки, противоположную скоплению жидкости таким образом, чтобы раствор покрывал слизистую оболочку по окружности, растекаясь под действием гравитации. Такая

методика более удобна для окрашивания относительно длинных и прямых отделов ободочной кишки, например, восходящей и поперечной.

Если после распыления индиго карминового раствора отдельные участки кишки оставались непрокрашенными, выполнялось их дополнительное орошение красителем. После окрашивания очередного сегмента кишки избыточное количество красителя аспирировали, после чего эндоскоп вновь проводится в проксимальный конец сегмента и производится его повторный осмотр. После окрашивания и осмотра одного сегмента кишки, переходили к следующему и так далее, пока все отделы ободочной и прямой кишки не были осмотрены по всей их протяженности. Оценку результатов проводили по обнаруживаемым участкам измененного рельефа поверхности слизистой оболочки – опухолевые поражения толстой кишки четко определялись в виде структур, выступающих над неизмененной слизистой оболочкой (Рисунок 13).

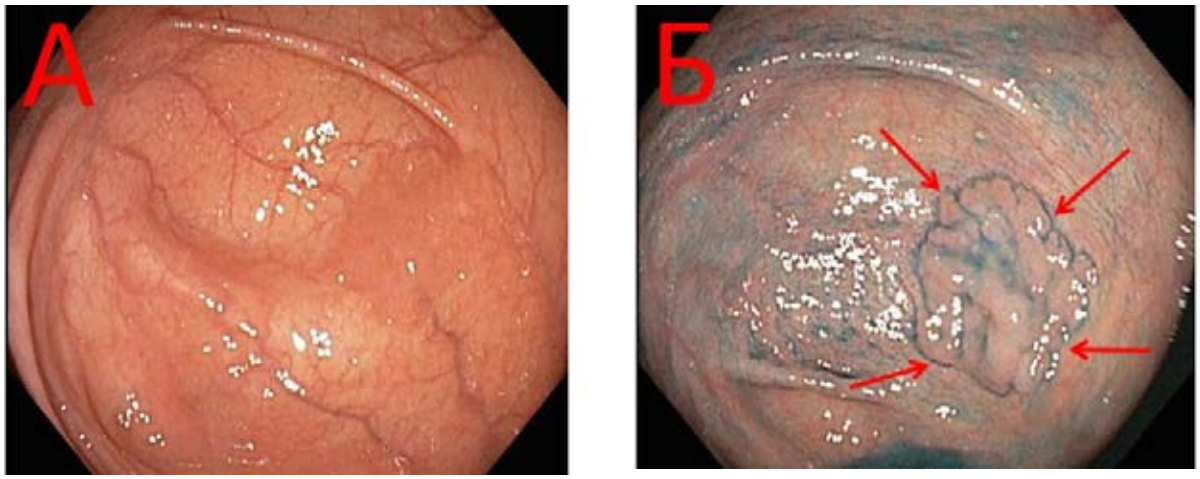


Рисунок 13 - Эндоскопическое изображение аденомы слепой кишки: А - до выполнения хромоскопии, Б - изображение после выполнения хромоскопии (аденома выделена красными стрелками)

При выполнении ХКС мы оценивали количество выявленных ЭО толстой кишки, их локализацию, размер и тип роста по Парижской классификации.

Тотальная колоноскопия в узкоспектральном изображении.

Технология узкоспектрального изображения (англ. - NBI) представляет собой

технологию, которая основана на способности световых волн разной длины проникать в ткани на различную глубину. При этом, чем короче длина волны, тем более поверхностно ее проникновение. Это позволяет улучшить контрастность поверхности слизистой оболочки и позволяет выявить патологические изменения, невидимые при использовании других методов визуализации. При режиме NBI используются фильтры с голубым и зеленым светом с длиной волны 415 и 540 нм, соответственно.

Режим узкоспектрального изображения был применен в модернизированном варианте – в виде тотального осмотра в режиме узкоспектрального изображении (УКС), который представлял собой тотальный осмотр толстой кишки при включенном режиме узкоспектрального изображения. Методика заключалась в следующем: эндоскоп проводили в слепую кишку, а затем, при выведении эндоскопа в направлении анального канала, производили детальный осмотр слизистой оболочки кишки с включенным режимом узкоспектрального изображения. При этом допускалось выключение узкоспектрального режима изображения и переход на традиционный осмотр в белом свете, однако время осмотра в узкоспектральном режиме составляло не менее 90% от общего времени выведения колоноскопа (Рисунок 14).

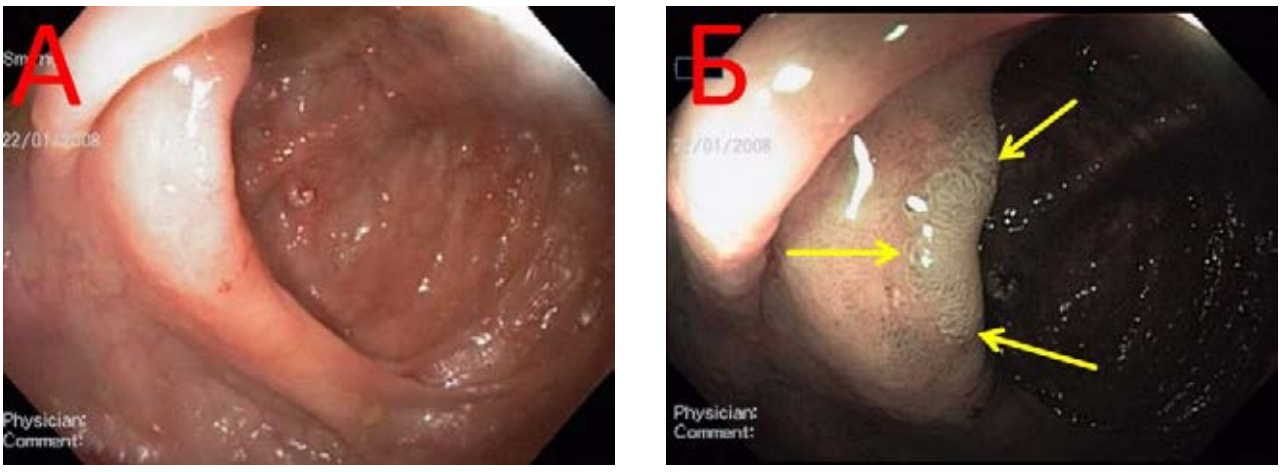


Рисунок 14 - Эндоскопическое изображение аденомы ободочной кишки тип 0-IIa. А - до включения режима узкоспектрального изображения. Б - после включения режима узкоспектрального изображения. Аденома выделена желтыми стрелками

При выполнении УКС оценивалось количество выявленных ЭО толстой кишки, их локализация, размер и тип роста по Парижской классификации.

Методология оценки эффективности диагностического поиска эпителиальных опухолей толстой кишки

Для оценки эффективности ККС, ХКС и УКС в выявлении эпителиальных опухолей толстой кишки был проведен анализ результатов каждой из методик в выявлении опухолей в зависимости от их локализации, размера, типа роста и морфологической структуры. Оценка полученных данных проводилась с использованием критерия χ^2 и процедурой ROC-анализа. Затем был проведен сравнительный анализ всех трех методик оптической визуализации.

Для оценки эффективности методик был использован индекс, валидированный ESGE для оценки качества колоноскопии, – показатель выявления аденом (ПВА), в англоязычной версии - Adenoma Detection Rate (ADR) [224]. Он определяется как соотношение количества обнаруженных аденом к числу обследованных пациентов, которым была выполнена колоноскопия в каждой группе и рассчитывался по формуле:

$$\text{ПВА} = \frac{\text{количество обнаруженных аденом}}{\text{количество пациентов}}$$

Дифференцированная маршрутизация лиц с различными вариантами результатов эндоскопического исследования толстой кишки.

Лицам, у которых не было выявлено колоректальной патологии, было рекомендовано повторить анализ кала на скрытую кровь через один год. При выявлении у пациента воспалительного заболевания кишечника (ВЗК) он направлялся для лечения и дальнейшего наблюдения (включая последующий эндоскопический контроль) к врачу-гастроэнтерологу. Дальнейшая тактика лечения и эндоскопического наблюдения за пациентами с ВЗК определялась в соответствии с Рекомендациями Российской гастроэнтерологической ассоциации и Ассоциации колопроктологов России [42].

В случае выявления у пациента неэпителиальной или распространенной злокачественной опухоли толстой кишки (тип 1-5 по Парижской классификации) выполнялась щипцовая биопсия и пациент направлялся для дальнейшего специализированно лечения (хирургического или комбинированного). При выявлении доброкачественной опухоли выполнялась щипцовая биопсия. В случае выявления поверхностной злокачественной опухоли выполнялся переход к следующему этапу – оценке глубины инвазии. После учета показателей, необходимых для его завершения, выполнялся забора материала на патоморфологическое исследование путем щипцовой биопсии опухоли. Этап первичной эндоскопической диагностики схематично представлен на рисунке 15.



Рисунок 15 - Схема алгоритма этапа первичной эндоскопической диагностики

Таким образом заключительным элементом этапа первичной эндоскопической диагностики являлось отсутствие или наличие ЭОТК, которая подвергалась щипцовой биопсии и морфологической верификации. При наличии доброкачественной эпителиальной опухоли пациент направлялся на этап эндоскопического оперативного лечения, а при наличии поверхностной

злокачественной опухоли пациенту проводился следующий этап алгоритма – оценка глубины инвазии, а дальнейшая маршрутизация зависела от ее результатов.

2.5. Материалы и методы этапа дифференциации

2.5.1. Дизайн этапа дифференциации

Четвертый этап исследования был посвящен созданию и клиническому применению системы поддержки принятия решения для дифференциации глубины инвазии злокачественных эпителиальных опухолей толстой кишки (ЗЭОТК) на основе нейросетевых алгоритмов. На этом этапе исследования были реализованы следующие позиции:

1. Проведен анализ эффективности системы поддержки принятия решения для дифференциации глубины инвазии злокачественных ЭОТК на основе нейросетевых алгоритмов с использованием процедуры PR-анализа.
2. Оценены результаты применения компьютерной программы для анализа эндоскопических изображений на основе нейросетевых алгоритмов у 76 пациентов. У 24 (32%) из их числа были выявлены ЗЭОТК с глубиной опухолевой инвазии менее 1000 мкм, у 35 (46%) ЗЭОТК с глубиной инвазии 1000 мкм и более, и 17 у (22%) патологических изменений слизистой оболочки толстой кишки не было обнаружено.
3. Установлена и клинически применена оптимальная архитектура нейронных сетей, позволяющая провести дифференциацию глубины инвазии злокачественных ЭОТК с максимальной информативностью.
4. Разработана программа для ЭВМ, представляющая собой автоматизированную систему поддержки принятия решения по дифференциации глубины инвазии злокачественных ЭОТК, основанную на применении нейросетевых алгоритмов.
5. Проведение экспертной оценки использования системного автоматизированного подхода для определения глубины инвазии злокачественных ЭОТК на основе нейросетевых алгоритмов путем сравнения операционных характеристик оценки работы каждой стороны инспектирования результатов.

По итогам четвертого этапа исследования была оценена применимость системного автоматизированного подхода для дифференциации глубины инвазии злокачественных ЭОТК на основе нейросетевых алгоритмов.

Разработана система поддержки принятия решения на этапе диагностической верификации глубины инвазивного процесса при злокачественной неопластической трансформации эпителия толстой кишки.

2.5.2. Характеристика клинических наблюдений и методик

Клиническим материалом являются данные об обследовании пациентов на базе ГБУЗ ЯО «Клиническая онкологическая больница» г. Ярославль. В исследование включены эндоскопические изображения 76 пациентов, из них 34 (44,7%) мужчин и 42 (55,3%) женщины, средний возраст составил 66,4. Распределение наблюдений по полу и возрасту пациентов представлено в таблице 22.

Таблица 22 - Распределение клинических наблюдений по полу и возрасту пациентов

Пол	Возраст (лет)				
	мед.	средн.	ст. откл.	Max.	Min.
Ж	42	67,4	8,987	83	50
М	34	64,9		78	47

Поверхностная инвазия определялась как распространение опухоли за пределы слизистой оболочки не более 1000 мкм, что соответствует верхней трети подслизистой оболочки стенки кишки и стадии T1sm1 по международной классификации TNM. Такая глубина инвазии является рекомендованным критерием отбора пациентов для возможного выполнения органосохраняющей эндоскопической методики удаления опухоли [130]. Глубина инвазии опухоли оценивалась морфологически при исследовании операционного материала после удаления опухоли при помощи хирургической операции или методикой эндоскопического удаления. Были выделены три группы. Первую группу (группа с

поверхностной инвазией) составили пациенты со ЗЭОТК с глубиной опухолевой инвазии менее 1000 мкм, n-24, 32%. Вторую группу (группа с глубокой инвазией) составили пациенты со ЗЭОТК с глубиной инвазии 1000 мкм и более, n-35, 46%. В третью группу были включены пациенты без патологических изменений слизистой оболочки толстой кишки, n-17, 22%. Таким образом группа пациентов с наличием ЗЭОТК составила 59 наблюдение.

Опухолей размерами 20 мм и больше было 32 (54,2%), размерами менее 20 мм – 27 (45,8%). По морфологическому строению преобладал высокодифференцированный тип опухоли (G1) – 61% наблюдений (Таблица 23).

Таблица 23 - Морфологическая структура опухолей

Морфологическое строение опухоли	Общее количество (n)	Доля (%)
G1	36	61
G2	22	37,3
G3	1	1,7

Преобладали опухоли, локализованные в левом фланге толстой кишки, (n=50, – 84,7%) а именно в сигмовидной кишке (n=27, – 45,7%) – Таблица 24.

Таблица 24 - Распределение опухолей по локализации в толстой кишке

Локализация	Общее количество (n)	Доля (%)
Прямая кишка	21	35,6
Сигмовидная кишка	27	45,7
Нисходящая кишка	2	3,4
Поперечная ободочная кишка	4	6,8
Восходящая кишка	4	6,8
Слепая кишка	1	1,7
Всего	59	100

На этапе создания и клинического применения системного автоматизированного подхода для дифференциации глубины инвазии

злокачественных ЭОТК на основе нейросетевых алгоритмов были предприняты пять последовательных шагов (Рисунок 16).



Рисунок 16 - Схема системного автоматизированного подхода для дифференциации глубины инвазии злокачественных ЭОТК

1. Были созданы вариации алгоритма SSD (Single Shot Detector) – архитектуры, выполняющей определение наличия или отсутствия объекта определённого домена на изображении, нахождение границ этого объекта в системе координат пикселей исходного изображения. Для инициализации весов, используемых в алгоритме SSD, была использована технология переносимого обучения, когда сеть перед обучением на требуемом наборе данных предварительно инициализируется значениями весов, полученных в результате обучения на гораздо бóльшем наборе данных (шаг 1).

2. Осуществлено предварительное обучение базовой архитектуры нейронных сетей на сторонних базах данных (шаг №2).

3. Создана оригинальная база эндоскопических изображений и выполнена ее разметка (шаг 3).

4. Выполнена аугментация данных эндоскопических изображений и их преобразование в черно-белый вид (шаг 4).

5. Осуществлено обучение и тестирование разработанных алгоритмов SSD на оригинальной базе данных с использованием предварительно обученных весов и методов дополнительной аугментации данных (шаг 5).

Шаг 1. Создание вариаций алгоритма SSD.

На первом шаге были выбраны варианты алгоритмов, основанные на использовании сверхточных нейронных сетей, которые относятся к алгоритмам глубокого обучения для решения большинства современных задач компьютерного «зрения» [27, 84]. В ходе исследования были использованы различные вариации алгоритма SSD, реализованные на основе различных базовых архитектур нейронных сетей, и направленного на быстрое и точное обнаружение объектов различных классов.

В работе алгоритма SSD выделяются три этапа:

1. прогон данных через базовую сеть;
2. этап первоначальной классификации и детектирования объектов;
3. выполнение самого быстрого алгоритма.

Ряд начальных слоев алгоритма SSD (так называемая базовая сеть) представляет собой укороченную архитектуру некоторой стандартной сети без полносвязных слоев классификации. Базовая сеть позволяет выделить признаки различного масштаба на изображениях. Информация с определенных слоев базовой сети подается на вход слоям классификации и детектирования. Эти слои позволяют сгенерировать набор обрамляющих рамок, каждой из которых соответствует значение вероятности наличия объекта определенного класса в рамке. Схематическая визуализация алгоритма SSD показана на рисунке 17.

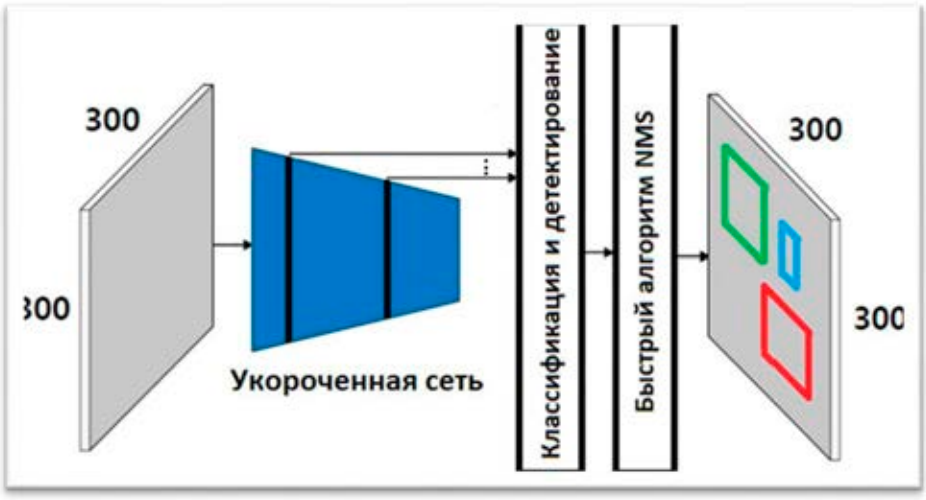


Рисунок 17 - Схематическая визуализация алгоритма SSD (адаптировано из [245])

Полученные на этапе классификации и детектирования данные поступают на вход алгоритму подавления не-максимумов для окончательного обнаружения и классификации объектов на кадре.

Шаг 2. Предварительное обучение базовых архитектур нейронных сетей

В связи с тем, что для эффективного обучения алгоритмов компьютерного анализа требуется значительное количество аннотированных данных (порядка нескольких тысяч изображений на класс), а наборы данных подобного размера в области медицины недоступны или вовсе отсутствуют, нами была использована технология переносимого обучения. Эта методика предполагает, что сеть перед обучением на требуемом наборе данных предварительно инициализируется значениями весов, полученных в результате обучения (в нашем случае базовых сетей) на гораздо бóльшем наборе данных. В таком случае изначальная задача исследования сводится к переобучению моделей на новом наборе данных меньшего размера. Главное предположение примененной технологии переносимого обучения заключается в том, что основные характеристики изображений могут быть общими для различных наборов данных.

В качестве набора данных для предварительного обучения была использована база данных «ImageNet», которая содержит более 14 млн цветных разноразмерных изображений, принадлежащих одному из 21800 классов [166].

Основная область применения данной базы – разработка алгоритмов распознавания образов на изображениях. Веса большинства известных нейронных сетей, обученных на наборе данных ImageNet доступны в сети Интернет в широком доступе.

Базовые сети были также предварительно обучены на наборе базы данных «Kvasir Dataset», которая состоит из 4000 изображений, собранных в гастроэнтерологических отделениях четырех норвежских клиник и предварительно аннотированных опытными врачами-эндоскопистами [167]. Представленные в базе снимки включают анатомические ориентиры, обнаруженные патологические изменения, результаты терапевтических эндоскопических манипуляция на органах пищеварительной системы, а также изображения неизменной слизистой оболочки толстой кишки. База данных состоит из изображений восьми классов с разрешением от 720×576 до 1920×1072 пикселей, при этом каждый класс представлен набором из 500 изображений. База данных организована таким образом, что изображения уже заранее отсортированы в отдельные папки с именами, соответствующими выделенному классу.

Шаг 3. Создание и разметка оригинальной базы эндоскопических снимков

Из пула эндоскопических изображений, который содержал от 6 до 15 снимков поверхности каждой эпителиальной опухоли толстой кишки, были выбраны два наиболее четких, одно из которых было получено при исследовании в белом свете, а другое – в режиме получения узкоспектрального изображения (NBI). Всего для исследования были использованы 152 цветных изображения, которые содержали три класса. Первый класс – «поверхностная инвазия» – (n=48, 32%) представляли изображения поверхности ЗЭОТК с поверхностной инвазией, подтвержденной при морфологическом исследовании операционного материала полностью удалённой опухоли. Во второй класс – «глубокая инвазия» – (n=70, 46%) были включены изображения ЗЭОТК с аналогичным образом доказанной глубокой инвазией кишечной стенки. Третий класс – «норма» – (n=34, 22%) составили изображения участка неизмененной слизистой оболочки толстого

кишечника, которые были выполнены по аналогии с первыми двумя классами: два изображения, одно из которых получено при колоноскопии с осмотром в белом свете, второе – в режиме исследования в узком спектре света (Таблица 25).

Таблица 25 - Количество наблюдений и изображений с объектами различных классов в оригинальной базе

Класс изображений	Количество пациентов (n)	Число изображений (n)	Отношение к объему базы данных (%)
«Поверхностная инвазия»	24	48	32
«Глубокая инвазия»	35	70	46
«Норма»	17	34	22
Итого	76	152	100

Перед обучением нейросетевых алгоритмов изображения классов «поверхностная инвазия» и «глубокая инвазия» были размечены вручную с помощью системы распознания Supervisely, которая представляет собой интернет-ресурс для маркировки данных в высококачественные обучающие данные и обладает широким выбором инструментов для аннотирования изображений. Результаты разметки были сформированы в виде набора файлов формата json., который является форматом обмена данными, независимым от языка программирования, и поэтому может использоваться практически с любым языком программирования. Такой формат удобен для сериализации сложных структур и является подходящим для решения поставленных в данным исследовании задач. Разметка объектов на изображениях класса «норма» не производилась.

Шаг 4. Преобразование изображений и аугментация данных

Изображения оригинальной базы данных были дополнительно преобразованы к черно-белому виду. Целью служило создание универсального подхода по дифференцировке глубины инвазии, не зависящего от модели эндоскопического оборудования, на котором было выполнено медицинское исследование и его производителя. Преобразование осуществлялось за счет

поканального сложения компонентов красного, зеленого и синего цветов для каждого пикселя изначального снимка.

Следующим действием на этом шаге была аугментация данных, которая представляет собой увеличение выборки данных для обучения через модификацию существующих данных и позволяет получить повышение точности модели даже на базах данных малого объема. В данном исследовании основная задача аугментации заключалась в алгоритмическом расширении небольшой базы данных изображений до размеров, достаточных для обучения и тестирования выбранных моделей сверточных нейронных сетей. Данный этап позволяет из имеющейся размеченной выборки изображений получить выборку большего размера путем применения к изображениям различных типов преобразований.

Используемая в данном исследовании аугментация представляла собой следующую последовательность модификаций:

1. рандомизация яркости и контрастности.
2. рандомизация насыщенности и тона.
3. случайное зеркальное отражение по горизонтали и случайное масштабирование снимка.

Применение каждого из приведенных этапов аугментации осуществлялось с вероятностью 0,5, что означает рандомизацию для каждой из трех модификаций с вероятностью 50%.

При этом черно-белые изображения перед применением аугментации «искусственно» преобразовывались в цветные путем трехкратного повторения значения монохромного канала.

Шаг 5. Обучение и тестирование нейросетевых алгоритмов на оригинальной базе данных

Изображения в оригинальной базе данных были распределены на обучающую и тестовую выборку. Для моделирования численных экспериментов множество эндоскопических снимков было случайным образом разбито на указанные выборки в отношении 82/18: обучающий набор данных включал в себя

124 фотографий, а тестовый – 28. При этом обучающие и тестовые изображения не имели одинаковых данных и не содержали изображений одного и того же пациента. Данные для обучающей и тестовой выборки были взяты также с учетом процентной составляющей размеров классов в исходной базе данных.

Для оценки качества алгоритмов использовались метрики, которые представляют собой меру, позволяющую получить численное значение свойства программного обеспечения или его спецификаций [107]. Были использованы пять метрик наиболее точно характеризующие полученные результаты:

1) Точность (Precision, P) – метрика, отражающая долю объектов, распознанных как объекты заданного класса глубины инвазии, которая была верно интерпретированы.

2) Чувствительность (Recall, R) – метрика, отражающая долю объектов, реально относящихся к заданному классу глубины инвазии, которая была верно оценена.

3) F1-мера (F_1) – метрика, позволяющая оценить качество работы алгоритма детектирования в виде одной величины, объединяющей в себе одновременно значения точности и чувствительности.

4) Средняя точность детектирования (AP, average precision) – метрика, позволяющая оценить долю правильных ответов алгоритма детектирования для классов «поверхностная инвазия» и «глубокая инвазия». Значение данной метрики вычислялось как усреднение значений точности при разных значениях порога принятия решения о выделении или пропуске объектов.

5) Общая усредненная точность детектирования по всем классам (mean Average Precision, mAP) – метрика, позволяющая оценить качество работы алгоритма в виде одной величины, объединяющей в себе значения средней точности детектирования (AP) по всем классам.

Для общей оценки, характеризующей качество обучения алгоритма в данном исследовании, использовалось значение параметра «функция потерь» (ssd_loss), которая является метрикой, оценивающей разницу между оценочными и истинными значениями для базы данных и в целом определяющую точность прогноза в конкретной выборке [84].

Разработанные сверточные нейронные сети были обучены и протестированы на суперкомпьютере NVIDIA DGX-1, предоставленным Центром искусственного интеллекта и цифровой экономики Ярославского государственного университета им. П.Г. Демидова. Суперкомпьютер NVIDIA DGX-1 построен на ускорителях Tesla P100, высокоскоростное соединение между которыми обеспечивает интерфейс NVIDIA NVLink. В его конфигурацию кэширующие SSD суммарным объёмом 7 ТБ. сравнимой по производительности с 250 традиционными вычислительными системами и является системой, разработанной специально для глубокого обучения и ускоренного анализа данных и

Экспертная оценка использования системного автоматизированного подхода для определения глубины инвазии злокачественных ЭОТК на основе нейросетевых алгоритмов проведена при помощи сопоставления полученных данных с результатами двух экспертов. Для экспертной оценки было использовано сопоставление операционных характеристик оценки работы каждой стороны инспектирования результатов.

Оценке были подвергнуты изображения поверхности опухоли у 48 пациентов. Причем в эту группу были включены все пациенты класса «поверхностная инвазия» (n=24) и 24 из 35 пациентов класса «глубокая инвазия». Таким образом соотношение классов «поверхностная инвазия» и «глубокая инвазия» составили 1:1.

Дифференцированная маршрутизация лиц с различными вариантами результатов дифференциации глубины инвазии злокачественных эпителиальных опухолей толстой кишки

В случае выявления у пациента поверхностной ЗЭОТ выполнялась щипцовая биопсия и морфологическая верификация опухолевого поражения. Параллельно с этим проводилась автоматизированная оценка глубины инвазии опухоли путем оценки эндоскопических изображений поверхности опухоли при помощи программы для ЭВМ на основе нейросетевых алгоритмов.

В случае установления наличия ЗЭОТК с поверхностной инвазией, пациент переводился на следующий этап – эндоскопического оперативного лечения. В случае наличия ЗЭОТК с глубокой инвазией, пациент направлялся для проведения хирургического или комбинированного лечения. Схематично этапность ведения пациентов с поверхностными злокачественными ЭОТК на этапе дифференциации глубины инвазии опухоли представлена на рисунке 18.

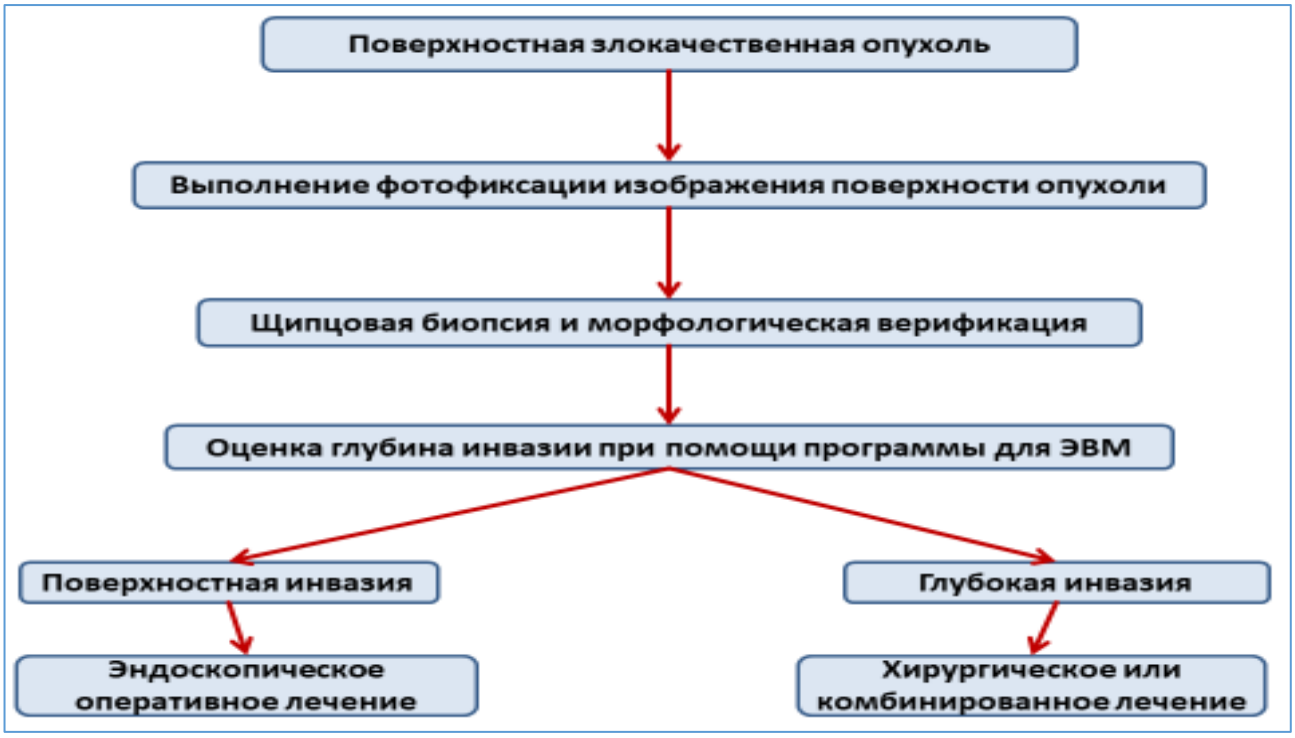


Рисунок 18 - Схема этапности ведения пациентов при дифференциации глубины инвазии опухоли

Заключительным элементом четвертого этапа стало решение проблемы дифференциации инвазии глубины инвазии злокачественных ЭОТК. После проведения описанных этапов и применения автоматизированной системы поддержки принятия решения, направленных на оценку глубины инвазии опухоли, пациент переходил на следующую фазу маршрутизации – удаление эпителиальной опухоли и на прогностический этап.

2.6. Материалы и методы прогностического этапа

2.6.1. Дизайн прогностического этапа

На пятом этапе исследования (прогностический этап) решалась задача, относящаяся к формированию дифференцированной маршрутизации лечения больных с доброкачественными ЭОТК, имеющими риск злокачественной трансформации, с максимальной эффективностью на основании учета факторов развития прогнозируемого рецидива и больных со злокачественными эпителиальными опухолями с инвазией менее 1000 мкм с максимальной эффективностью на основании учета критериев развития безрецидивного течения послеоперационного периода. Для этого были предприняты:

1. Анализ безопасности и эффективности эндоскопического оперативного лечения пациентов с доброкачественными ЭОТК и со злокачественными ЭОТК с поверхностной инвазией с использованием процедуры анализа вариаций.
2. Анализ мощности пятого этапа исследования с определением необходимого размера выборки, удовлетворяющей заданным параметрам мощности исследования:

— заданная мощность первого этапа исследования была выбрана на уровне 95%;

— определена величина изучаемого эффекта на уровне 30%.

Расчёт показал, что количество наблюдений необходимых для корректного применения анализа вариаций при заданных показателях и вероятности ошибки первого уровня (α=0,05) и ожидаемой мощности (1-β err. prob.) равной 0,95, необходимое совокупное количество наблюдений не должно быть меньше 220. Детализация анализа приведена на рисунке 19 и в таблице 26.

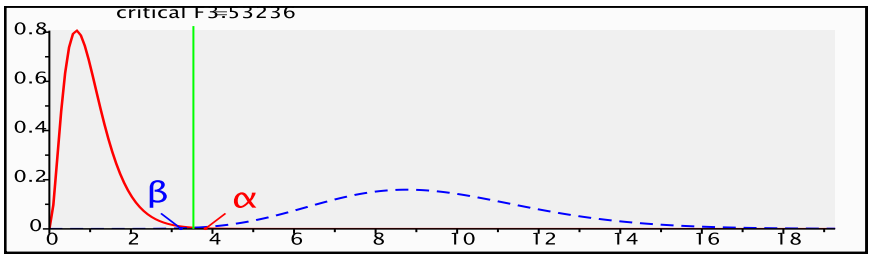


Рисунок 19 – Уровень ошибок первого и второго уровня для анализа вариаций

Таблица 26 - Вычисленные значения успешности применения для анализа вариаций

Показатели	Вычисленные значения
Общее число наблюдений	220
Актуальная мощность	0,95

3. Выполнен анализ результатов эндоскопического оперативного лечения 527 больных. Из них 380 пациентов с доброкачественными ЭОТК, из них 156 (41,1%) мужчин и 224 (58,9%) женщины, средний возраст составил 63,4. Распределение наблюдений по полу и возрасту пациентов с доброкачественными ЭОТК представлено в таблице 27.

Таблица 27 - Распределение клинических наблюдений по полу и возрасту пациентов с доброкачественными ЭОТК

Пол	Возраст (лет)					Итого: n (%)
	мед.	средн.	ст. откл.	Max.	Min.	
Ж	62	62,6	11,05	82	20	224 (58,9)
М	64	64,6		90	29	156 (41,1)

Пациентов со злокачественными ЭОТК с поверхностной инвазией было 147, из них 79 женщины (53,7%) и 68 (46,3%) мужчины, средний возраст составил 67,3. Распределение наблюдений по полу и возрасту пациентов со злокачественными ЭОТК с поверхностной инвазией представлено в таблице 28.

Таблица 28 - Распределение клинических наблюдений по полу и возрасту пациентов со злокачественными ЭОТК с поверхностной инвазией

Пол	Возраст (лет)					Итого: n (%)
	мед.	средн.	ст. откл.	Max.	Min.	
Ж	68	67,9	9,05	83	42	79 (53,7)
М	66,5	66,6		80	47	68 (46,3)

Учтены результаты следующих видов эндоскопического оперативного лечения, выполненных пациентам с доброкачественными ЭОТК: холодная петлевая резекция (ХПР), эндоскопическая полипэктомия (ЭП), эндоскопическая резекция слизистой оболочки (ЭРСО), пофрагментарная эндоскопическая резекция слизистой оболочки (ПЭРСО). Учтены результаты ЭРСО и эндоскопической диссекции в подслизистом слое (ЭДПС), проведенных пациентам со злокачественными ЭОТК с поверхностной инвазией. Распределение наблюдений по выполненным видам эндоскопического оперативного лечения представлено в таблице 29.

Таблица 29 - Распределение клинических наблюдений по видам эндоскопического оперативного лечения

Морфологический тип опухоли	Вид эндоскопического оперативного лечения	n	%
доброкачественные	ХПР	46	8,8
	ЭП	29	5,5
	ЭРСО	56	10,6
	ПЭРСО	249	47,2
злокачественные с поверхностной инвазией	ЭРСО	86	16,3
	ЭДПС	61	11,6
Всего		527	100

4. Проведение процедуры анализа мощности для расчета методом ранговой корреляции с целью оценки безопасности и эффективности ПЭРСО и эндоскопического оперативного лечения злокачественных ЭОТК с поверхностной инвазией с определением необходимого размера выборки, удовлетворяющей заданным параметрам мощности исследования:

1) заданная мощность пятого этапа исследования была выбрана на уровне 95%;
2) определена величина изучаемого эффекта на уровне 30%.

5. Проведение анализа зависимостей при условии соблюдения верности гипотезы ρ H1=0,3, вероятности ошибки первого уровня (α=0,05) и ожидаемой

мощности (1-β err. prob.) равной 0,95, при условии соблюдения верности гипотезы ρ H2=0, необходимое совокупное количество наблюдений не должно быть меньше 124. Детализация анализа приведена на рисунке 20 и в таблице 30.

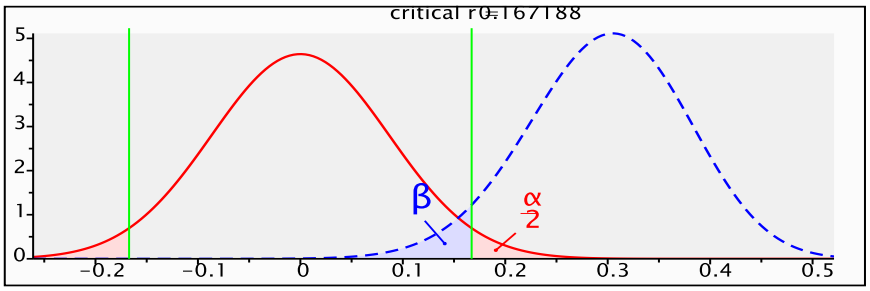


Рисунок 20 – Уровни ошибок первого и второго уровня для теста τ-Кендалла

Таблица 30 - Вычисленные значения корректности применения теста τ-Кендалла

Показатели	Вычисленные значения
Критическое значение τ	0,17
Общее число наблюдений	124
Актуальная мощность	0,95

6. Выполнение анализа безопасности и эффективности ПЭРСО и эндоскопического оперативного лечения злокачественных ЭОТК с поверхностной инвазией при помощи процедуры ранговой корреляции.

7. По результатам проведенного анализа установлены факторы, оказывающие влияние на эффективность проводимых методов эндоскопического лечения.

По итогам пятого этапа исследования установлена линейка факторов взаимосвязанных с эффективностью проводимых эндоскопических методов лечения ЭОТК и прогнозированием течения послеоперационного периода.

По итогам проведения всех пяти этапов исследования проведена комплексная оценка системы этапности оказания помощи больным с ЭОТК.

2.6.2. Общая характеристика клинических наблюдений и методик

Общая характеристика клинических наблюдений при эндоскопическом оперативном лечении больных с доброкачественными эпителиальными опухолями толстой кишки

Пропуском в очередной этап настоящего исследования был факт наличия морфологически верифицированной эпителиальной опухоли толстой кишки. Выбор тактики клинического ведения пациентов на этом этапе зависел от морфологической структуры, размера и опухолевого типа. В случае выявления гиперпластических полипов рекомендовалось провести повторную колоноскопию через три года и пациенты исключались из исследования.

Выполнен анализ результатов эндоскопического оперативного лечения 516 больных с ЭОТК. Группу наблюдений с доброкачественными ЭОТК составили 380 пациентов, в т.ч. 156 (41,1%) мужчин и 224 (58,9%) женщин, средний возраст которых составил 63,4 г. Распределение наблюдений по полу и возрасту пациентов с доброкачественными ЭОТК представлено в таблице 31.

Таблица 31 - Распределение клинических наблюдений по полу и возрасту пациентов с доброкачественными ЭОТК

Пол	Возраст (лет)					Итого: n (%)
	мед.	средн.	ст. откл.	Max.	Min.	
Ж	62	62,6	11,05	82	20	224 (58,9)
М	64	64,6		90	29	156 (41,1)

Лечебный алгоритм при доброкачественных колоректальных (включая зубчатые) аденомах зависел от их размера и от макроскопического типа опухолевого роста:

— для удаления аденом с полиповидным типом роста вне зависимости от их размера применялась методика эндоскопической полипэктомии (ЭПЭ);

— для удаления аденом размерами менее 10 мм с неполиповидным типом роста применялась методика холодной петлевой резекции (ХПР),

— для удаления аденом размерами от 10 до 20 мм с неполиповидным типом

роста – методика эндоскопической резекции слизистой оболочки (ЭРСО).

Все пациенты были пролечены и проходили дальнейшее наблюдение в ГБУЗ Ярославская областная клиническая онкологическая больница. Распределение наблюдений по примененным видам эндоскопического оперативного лечения представлено в таблице 32.

Таблица 32 - Распределение клинических наблюдений доброкачественных ЭОТК по примененным видам эндоскопического оперативного лечения

Вид эндоскопического оперативного лечения	Общее количество (n)	Доля (%)
ХПР	46	12,1
ЭП	29	7,7
ЭРСО	56	14,7
ПЭРСО	249	65,5
Всего	380	100

Пациентам с аденомами размером ≥ 20 мм, имеющими неполиповидный типа роста, выполнялась эндоскопическая пофрагментарная резекция слизистой оболочки (ПЭРСО). В исследование включены данные пяти региональных эндоскопических центров, занимающихся вопросами лечения доброкачественных эпителиальных опухолей толстой кишки крупных размеров (Таблица 33).

Таблица 33 - Лечебные учреждения и количество клинических наблюдений, включенных в исследование по ПЭРСО

№	Название ЛПУ	Город	Количество наблюдений
1	ГБУЗ Ярославская областная клиническая онкологическая больница.	Ярославль	102
2	ГБУЗ Челябинская областная клиническая больница.	Челябинск	20
3	ГБУЗ Республиканский клинический онкологический диспансер Республики Башкортостан.	Уфа	42
4	ГБУЗ Кемеровской области «Новокузнецкая городская клиническая больница №29»	Новокузнецк	27

№	Название ЛПУ	Город	Количество наблюдений
5	МУЗ Городская клиническая больница №40	Екатеринбург	58

В группу включены результаты лечения 249 пациентов, из которых 147 женщины (59%) и 102 (41%) мужчины в возрасте от 20 до 90 лет.

Во всех центрах по единому протоколу был произведен учет факторов, которые могли бы повлиять на эффективность методики. В общей сложности было учтено 18 параметров (Таблица 34).

Таблица 34 - Учтенные параметры, которые имеют вероятность влияния на результаты ПЭРСО доброкачественных ЭОТК

Номер параметра	Учитываемые параметры
1	Возраст пациента
2	Пол пациента
3	Локализация эпителиальной опухоли
4	Фланг толстой кишки, в которой локализована опухоль
5	Размер опухоли
6	Размер опухоли более 3 см
7	Размер опухоли более 4 см
8	Тип опухолевого роста по Парижской классификации
9	Морфологическое строение опухоли
10	Полнота лифтинга при удалении опухоли
11	Проведение аргоноплазменной коагуляции при удалении опухоли
12	Наличие интраоперационного кровотечения
13	Метод лечения интраоперационного кровотечения
14	Наличие перфорации
15	Метод лечения перфорации
16	Наличие послеоперационного кровотечения
18	Метод лечения послеоперационного кровотечения
19	Наличие какого-либо осложнения при проведении или после выполнения ПЭРСО.

По размеру все крупные опухоли были разделены на три группы: от 2 до 3 см (56,1%); от 3,1 до 4 см (33,7%); более 4 см (10,2%). Наиболее часто опухоли локализовались в левом фланге толстой кишки 191 (76,7%), при этом в большей части – в сигмовидной кишке 75 (30,2%) (Таблица 35).

Таблица 35 - Локализация опухолей, удаленных методикой ПЭРСО

Локализация	Общее количество	Доля (%)
Прямая кишка	65	26,1
Ректосигмоидный изгиб	30	12
Сигмовидная кишка	75	30,2
Нисходящая кишка	21	8,4
Поперечная ободочная кишка	25	10,1
Восходящая кишка	27	10,8
Слепая кишка	6	2,4
Всего	249	100

Тип опухолевого роста был определен по Парижской классификации, преобладал тип 0-Is – 42,6% наблюдений (Таблица 36).

Таблица 36 - Макроскопический тип роста опухолей,
удаленных методикой ПЭРСО

Тип опухолевого роста	Общее количество (n)	Доля (%)
0-Isp	53	21,3
0-Is	106	42,6
0-II	24	9,6
LST-NG	16	6,4
LST-G	50	20,1
Всего	249	100

По морфологическому строению преобладали тубулярные аденомы, которые составили 33,3% от всех удаленных новообразований (Таблица 37).

Таблица 37 - Морфологическая структура опухолей, удаленных методикой ПЭРСО

Гистологическая структура	Общее количество	Доля (%)
Зубчатая аденома	33	13,3
Тубулярная аденома	83	33,3
Тубуло-ворсинчатая аденома	63	25,3
Ворсинчатая аденома	70	28,1
Всего	249	100

Методология эндоскопического оперативного удаления доброкачественных ЭОТК

Холодная петлевая резекция (ХПР): выполнялась по стандартной методике, которая была описана Tappero G. с соавт. в 1992 году [305]. При визуализации ЭОТК, подлежащей удалению, она была ориентирована в поле зрения таким образом, чтобы находиться на 5-7 часах условного «циферблата». Затем проводилось наложение петли на основание опухоли и постепенное ее закрытие, которое сопровождалось частичной аспирацией воздуха из просвета кишки. По мере закрытия петли ассистентом и констатации факта хорошей фиксации участка слизистой оболочки с опухолью в петле производилось окончательное ее закрытие и срезание данного участка без применения электрохирургического тока. Для проведения ХПР были использованы одноразовые полипэктомические петли производства «EndoFlex» (Германия) размером 10 мм.

Эндоскопическая полипэктомия (ЭП):

Была использована стандартная методика ЭП, которая была описана Wolf W.I., с соавт. в 1973 году [314]. Для проведения ЭП колоноскоп проводился проксимальнее зоны опухоли, затем, при постепенном выведении эндоскопа, его располагали так, чтобы подлежащая удалению опухоль была ориентирована в поле зрения на 5-7 часах условного «циферблата». Далее выполнялось наложение полиэктомической петли на основание опухоли в пределах здоровых тканей и ее закрытие с одновременной подачей тока. Были применены одноразовые

полиэктомические петли производства «EndoFlex» (Германия). Подача тока осуществлялась с использованием электрохирургической установки VIO 300 D производства «ERBE» (Германия). При выполнении ЭП использовалась предустановленная программа «ENDO CUT Q» в режим смешанного тока «коагуляция-резание», показатель «Мощность» составлял 40, «Эффект» – 3. Затем выполнялось клипирование дефекта СО одной или двумя эндоскопическими клипсами «EZ-Clip» производства «Olympus» (Япония). Все удаленные опухоли извлечены из просвета кишки и подвергнуты морфологическому исследованию.

Эндоскопическая резекция слизистой оболочки (ЭРСО):

Была использована стандартная методика, которая была описана Deyle P. и соавт. в 1973 году [181]. При проведении ЭРСО колоноскоп проводился проксимальнее зоны опухоли, затем, при постепенном выведении эндоскопа, его располагали так, чтобы подлежащая удалению опухоль была ориентирована в поле зрения на 5-7 часах условного «циферблата». Далее при помощи инъектора выполнялось введение раствора в подслизистый слой стенки толстой кишки. Для этого использовался физиологический раствор с добавлением 0.2% раствора индиго карминового в соотношении 1:40. Объем вводимой жидкости составлял от 5 до 30 мл. Были применены одноразовые эндоскопические инъекционные иглы производства «EndoFlex» (Германия). После выполнения подслизистой инъекции и констатации хорошего лифтинга опухоли над окружающими тканями, накладывалась петля на основание опухоли в пределах здоровых тканей и закрывалась. Были применены одноразовые эндоскопические петли производства «EndoFlex» (Германия) и электрохирургическая установка VIO 300D, производства «ERBE» (Германия) на тех же режимах, которые использовали при ЭП.

Пофрагментарная эндоскопическая резекция слизистой с опухолью (ПЭРСО):

Для удаления доброкачественных ЭОТК с неполиповидным типом опухолевого роста размерами более 20 мм была использована методика эндоскопической резекции слизистой фрагментами. В этом случае первоначально выполнялся этап подслизистой инъекции, как при ЭРСО, а затем наложение петли на один из латеральных участков слизистой оболочки с опухолью, и его резекция. После того,

как первый участок был резецирован, петля накладывалась на смежный с ранее удаленным участок таким образом, что один из ее краев упирался в открывшийся подслизистой слой со стороны уже удаленного фрагмента, что облегчало захват тканей. Затем резекция продолжалась таким же образом, пока все фрагменты слизистой с опухолью не были удалены.

Резецированный фрагментами материал извлекались из просвета кишки. Извлечение фрагментов выполнялась при помощи петли-сачка производства «Endo-Flex» (Германия) (Рисунок 21). Весь резецированный материал удаленной опухоли подвергался морфологическому исследованию.

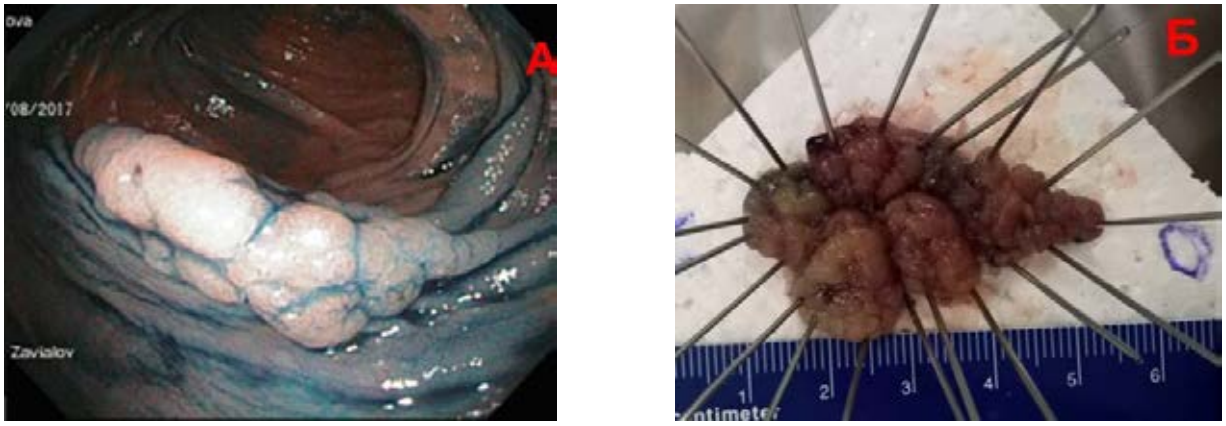


Рисунок 21 - А. Тубуло-ворсинчатая аденома восходящей ободочной кишки размером 4,0 см., подлежащая удалению методикой ПЭРСО.
Б. После ПЭРСО фрагменты опухоли фиксирована на плате для дальнейшего гистологического исследования

Дифференцированная маршрутизация пациентов после эндоскопического оперативного лечения по поводу доброкачественных эпителиальных опухолей толстой кишки

После эндоскопического удаления доброкачественных ЭОТК все пациенты находилось под диспансерным наблюдением. В случае ХПР, ЭПЭ и ЭРСО дальнейшая тактика ведения пациента зависела от результатов морфологического исследования послеоперационного материала. В случаях морфологического подтверждения радикальности удаления опухоли (R0) пациентам было

рекомендовано выполнить повторную колоноскопию через три года. В случаях нерадикального удаления опухоли (R1) рекомендовалась повторная колоноскопия через шесть месяцев с определением дальнейшей тактики лечения.

В группе пациентов, у которых опухоль была удалена методикой ПЭРСО, контрольные эндоскопические исследования выполнялись по более интенсивной программе. По времени ее выполнения были выделены четыре периода:

— первый – в сроки до 6 месяцев от момента эндоскопического удаления;

— второй – от 7 до 12 месяцев, соответственно;

— третий – от 13 до 24 месяцев, соответственно;

— четвертый – в сроки более 24 месяцев от момента удаления.

Тактика клинического ведения пациентов во время такого мониторинга случая избиралась сообразно результатам контрольных диагностических колоноскопий в каждом из указанных временных периодов.

Таким образом, были использованы четыре методики эндоскопического оперативного удаления ЭОТК. Схематично этап при эндоскопического оперативного лечения доброкачественных ЭОТК приставлен на рисунке 22.

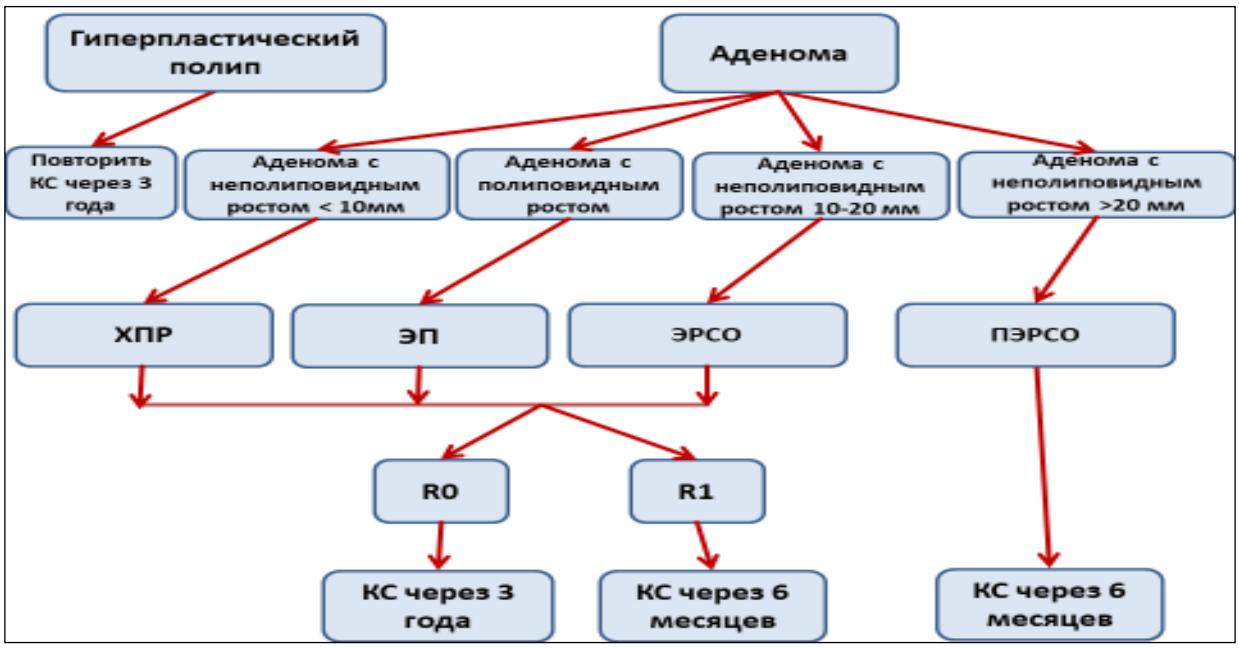


Рисунок 22 - Схема этапности эндоскопического удаления доброкачественных ЭОТК

Применимость каждой методики эндоскопического оперативного удаления

ЭОТК, использованной в исследовании, зависела от размера опухоли и макроскопического типа опухолевого роста.

Общая характеристика клинических наблюдений и методик выполнения эндоскопического оперативного лечения пациентов по поводу злокачественных эпителиальных опухолей толстой кишки с поверхностной инвазией

Проведена оценка результатов эндоскопического оперативного лечения пациентов со злокачественными эпителиальными опухолями толстой кишки с поверхностной инвазией (ЗЭОПИ). Было пролечено 147 пациентов, из которых 79 (53,7%) женщины и 68 (46,3%) мужчины в возрастном диапазоне от 42 до 83 лет, средний возраст составил 67,3 года. Распределение наблюдений по полу и возрасту пациентов со злокачественными ЭОТК с поверхностной инвазией представлено в таблице 38.

Таблица 38 - Распределение клинических наблюдений по полу и возрасту пациентов с ЗЭОПИ

Пол	Возраст (лет)					Итого: n (%)
	мед.	средн.	ст. откл.	Max.	Min.	
Ж	68	67,9	9,05	83	42	79 (53,7)
М	66,5	66,6		80	47	68 (46,3)

Поверхностная инвазия определялась как распространение опухоли за пределы слизистой оболочки не более 1000 мкм, что соответствует верхней трети подслизистой оболочки стенки кишки (T1sm1). Такая глубина инвазии является рекомендованным критерием отбора пациентов для возможного выполнения органосохраняющей эндоскопической методики удаления опухоли [130, 252].

По морфологическому строению преобладал высокодифференцированный тип опухоли (G1) – 67,3% наблюдений (Таблица 39). Тип опухоли G3, являющийся противопоказанным для проведения эндоскопического удаления, в оцениваемых наблюдениях не был представлен.

Таблица 39 - Морфологическая структура ЗЭОПИ

Морфологическое строение опухоли	Общее количество (n)	Доля (%)
G1	99	67,3
G2	48	32,7
G3	0	—

Наиболее часто (n=114, – 77,5%) опухоли локализовались в левом фланге толстой кишки, а именно в сигмовидной кишке (n=69, – 46,9%) – таблица 40.

Таблица 40 - Локализация ЗЭОПИ

Локализация	Общее количество (n)	Доля (%)
Прямая кишка	36	24,5
Сигмовидная кишка	69	46,9
Нисходящая кишка	9	6,1
Поперечная ободочная кишка	15	10,2
Восходящая кишка	11	7,5
Слепая кишка	7	4,8
Всего	147	100

По типу опухолевого роста, оцениваемого по Парижской классификации, преобладал тип 0-Ip – 38,1% наблюдений (Таблица 41).

Таблица 41 - Тип опухолевого роста ЗЭОПИ

Тип опухолевого роста	Общее количество (n)	Доля (%)
0-Ip	56	38,1
0-Isp	28	19,1
0-Is	16	10,9
0-II	17	11,6
LST-NG	8	5,4
LST-G	22	14,9
Всего	147	100

По единому протоколу был произведен учет факторов, которые могли бы повлиять на эффективность эндоскопического оперативного лечения пациентов с ЗЭОПИ. В общей сложности было учтено 24 параметра (Таблица 42).

Таблица 42 - Учтенные параметры, которые вероятно оказывают влияние на результаты эндоскопического удаления ЗЭОПИ

Номер параметра	Учитываемые параметры
1	Локализация опухоли
2	Локализация в левом фланге кишки
3	Локализация в правом фланге кишки
4	Пол пациента
5	Возраст пациента
6	Возраст пациента менее 65 лет
7	Возраст пациента более 65 лет
8	Размеры опухоли
9	Размеры опухоли менее 1 см
10	Размеры опухоли от 1 до 2см
11	Размеры опухоли от 2 до 3см
12	Размеры опухоли более 3см
13	Тип опухолевого роста по парижской классификации
14	Полиповиднй тип опухолевого роста
15	Неполиповидный тип опухолевого роста
16	Морфологическое строение опухоли
17	Опухоль удалена методикой ЭРСО
18	Опухоль удалена методикой ЭДПС
19	Наличие любого осложнения
20	Наличие перфорации
21	Наличие интраоперационного кровотечения
22	Наличие послеоперационного кровотечения
23	Осложнения по времени возникновения
24	Метод лечения осложнений

Пациенты были разделены на две группы:

— В первую группу были включены пациенты (n=86), у которых размеры опухоли толстой кишки не достигали 2,0 см. Для удаления опухоли использовалась методика ЭРС (методика описана выше, в разделе эндоскопического оперативного лечения доброкачественных ЭОТК).

— Во вторую группу были включены 61 пациентов с опухолями размером 2,0 см и более. Удаление опухоли осуществлялось с использованием методики ЭДПС. Применялась классическая разновидность методики ЭДПС, описанная Gotoda T. с соавт. в 1999 году [201]. Она основана на прямом контролируемом рассечении подслизистого слоя кишки с использованием эндоскопических ножей, которая включала в себя пять последовательных этапов:

1. Маркировка границ. Вокруг опухолевого поражения выполнялась маркировка краев резекции при помощи электрохирургического ножа HookKnife, производства «Olympus» (Токио, Япония), который находился в полуоткрытом положении. Метки электрохирургическим ножом на поверхности слизистой оболочки выполнялись, отступая 5-6 мм от видимого края опухолевого поражения, расстояние между метками составляло 4-5 мм.

2. Следующим этапом выполнялось введение раствора в подслизистый слой стенки толстой кишки. Для создания «подслизистой подушки» использовался гель для диссекции Endo-Ease (производство Finemedix, Корея), который представляет собой стерильный препарат, полностью готовый к использованию и включающий в свой состав гиалуронат натрия, хлорид натрия, гидрофосфат натрия, дигидрофосфат натрия, воду для инъекций. К гелю Endo-Ease добавлялся 0.2% раствор индиго карминового в соотношении 40:1 (соответственно).

3. Циркулярный разрез. На этом этапе циркулярно рассекалась слизистая оболочка и подслизистый слой стенки кишки до мышечного слоя. При этом выполнялся инициирующий разрез, а затем разрез продолжали по окружности, вокруг очага поражения, с помощью электрохирургического ножа HookKnife, производства «Olympus» (Токио, Япония). Для выполнения разреза, диссекции и гемостаза мы использовали электрохирургическую установку VIO 300D,

производства «ERBE» (Германия) характеристики которой указаны при описании методики ЭРС.

4) Подслизистая диссекция. При выполнении этого этапа поочередно под удаляемый участок слизистой оболочки вводился гель Endo-Ease, создавая эффект гидропрепаровки, а затем проводилось рассечение подслизистого слоя стенки кишки при помощи ножа ITKnife2, производства «Olympus» (Токио, Япония). Рассечение подслизистого слоя проводилось до полного отделения удаляемого участка слизистой оболочки с подслизистым слоем от подлежащего мышечного слоя.

5) Гемостаз. На всех этапах ЭДПС проводилась коагуляция сосудов из которых отмечалась кровоточивость, а также всех крупных сосудов, которые могли бы стать потенциальным источником отсроченного кровотечения в послеоперационном периоде. Для проведения гемостаза применяли гемостатические щипцы «Коаграспер» FD-410LR, производства «Olympus» (Токио, Япония). Бранши щипцов «Коаграспер» имеют размер 4 мм, что обеспечивает их прецизионное подведение к сосуду и его локальную коагуляцию. Настройки электрохирургической системы, которые использовали при проведении ЭДПС, представлены в таблице 43.

Таблица 43 - Режимы настойки электрохирургической системы при выполнении ЭДПС

Этап ЭПДС	Инструмент	Режим настройки
Маркировка границ дисекции	Нож HookKnife	«SOFT COAG», эффект 5, мощность 60-100 W
Инициирующий и циркулярный разрез	Нож HookKnife	«ENDOCUT I», эффект 2-4, мощность I1-3
Подслизистая диссекция	Нож ITKnife2	«FORCED COAG», «SWIFT COAG», «DRY CUT», эффект E2-3, мощность 35-100 W
Гемостаз	«Коаграспер» FD-410LR	«SOFT COAG», эффект 5, мощность 60-100 W

Извлечение удаленного фрагмента слизистой оболочки с опухолью выполнялось при помощи петли-сачка NE1522-G35, производства «EndoFlex» (Германия). Этапы проведения ЭПДС схематично представлены на рисунке 23.

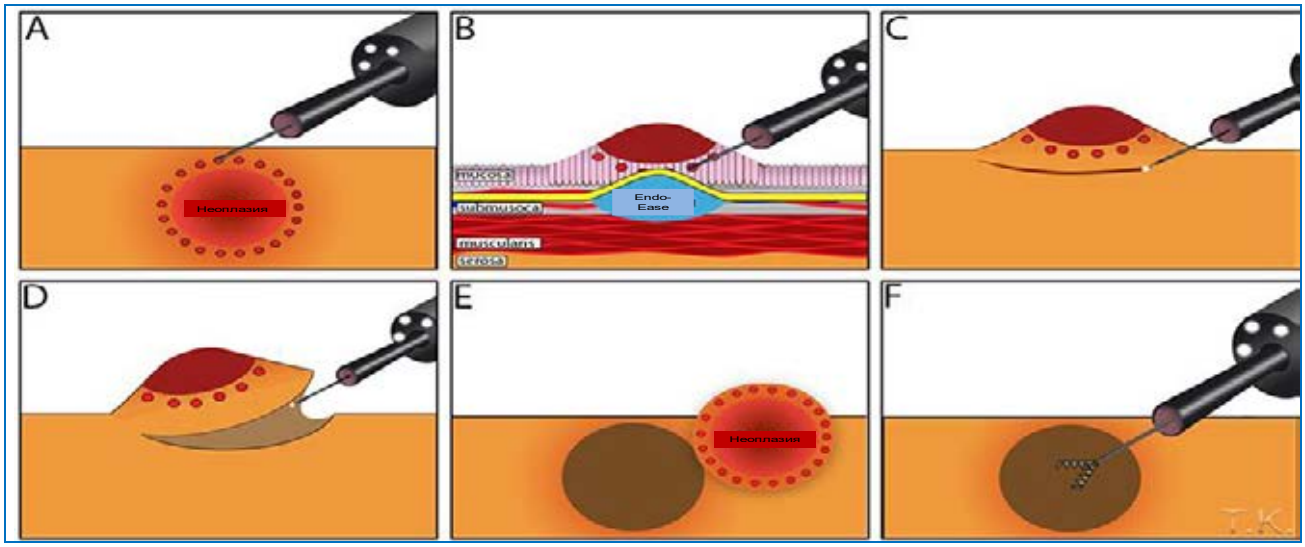


Рисунок 23 - Схема этапов проведения ЭПДС. Адоптировано из [257]

A – Маркировка границ. B – Введение раствора в подслизистый слой стенки толстой кишки. C – Циркулярный разрез. D – Подслизистая диссекция. E – Извлечение опухоли. F – Гемостаз.

Дифференцированная маршрутизация пациентов после проведения эндоскопического оперативного удаления злокачественных эпителиальных опухолей толстой кишки с поверхностной инвазией

У пациентов со ЗЭОПИ дальнейшая тактика зависела от результатов морфологического исследования удалённых новообразований. При этом, критерием выбора направления маршрутизации пациента выступала не морфологическая структура опухоли, а радикальность («негативные» край и дно – R0), сомнительная радикальность (Rx) или нерадикальность («позитивные» край и/или дно – R1) ее удаления (Рисунок 24).

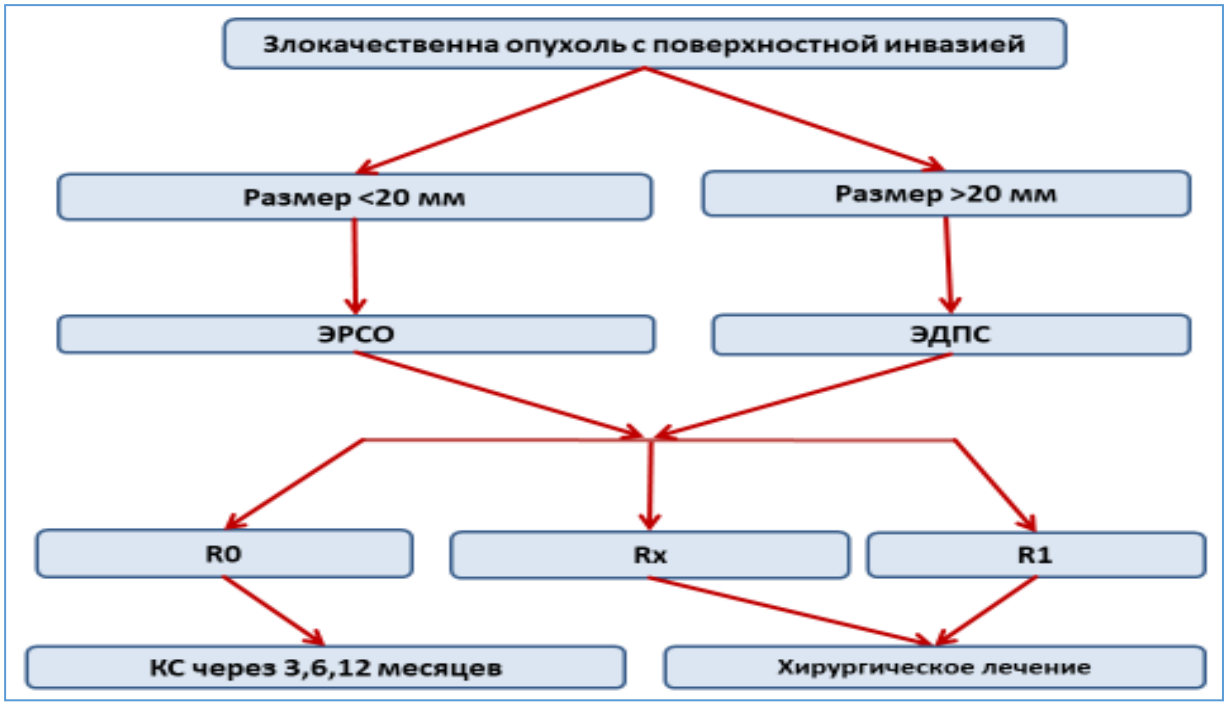


Рисунок 24 - Схема маршрутизации пациентов, перенесших эндоскопическое оперативное лечение ЗЭОПИ в зависимости от его радикальности

В случае морфологического подтверждения радикальности удаления рака (R0), было рекомендовано наблюдение по III клинической группе. Контроль наличия/отсутствия местного рецидива предполагал проведение колоноскопии. По времени ее выполнения были выделены четыре периода:

– первый – в интервале времени до 3 месяцев после эндоскопического оперативного лечения,

– второй – от 3 до 6 месяцев,

– третий – от 6 до 12 месяцев,

– четвертый – ежегодные контрольные осмотры.

В зависимости от диагностических находок в результате проведенных контрольных осмотров принималось взвешенное решение о дальнейшей тактике: дальнейшее динамическое наблюдение или проведение противоопухолевого лечения в том или ином объеме.

В случае нерадикального эндоскопического удаления опухоли (R1 или Rx), пациент направлялся для хирургического лечения.

2.7. Этап статистического исследования и многомерного моделирования

Статистический анализ проводился на каждом этапе исследования с использованием методик, соответствующим поставленным задачам. Статистическую обработку данных настоящего исследования была проведена на IBM PC совместимом компьютере с помощью программ STATISTICA (Data analysis software system, StatSoft, Inc. 2011) версия 10.0, MedCalc Statistical Software версия 15.8 (MedCalc Software bvba, Ostend, Belgium) и G*Power версия 3.1.9.2 (Franz Faul, Universitat Kiel, Germany Copyright (C) 1992-2014) в среде WINDOWS.

Для оценки статистической значимости на скрининговом этапе исследования использовался методом сопоставления долей на основании критерия χ^2. На этапе подготовки пациентов к эндоскопическому исследованию толстой кишки для оценки качества модели и отдельных предикторов и их вклада в разделение групп была применена процедура регрессионного анализа, а с помощью критерия Хосмера-Лемешова оценивалось качество подгонки, сравнивая наблюдаемые частоты и расчётные. На этапе уточняющих эндоскопических методик контрастирования поверхности слизистой оболочки на этапе диагностического поиска эпителиальных опухолей толстой кишки применена процедура анализа вариаций.

На этапе проведения анализа автоматического подхода на основе нейросетевых алгоритмов оценки глубины инвазии злокачественных эпителиальных опухолей толстой кишки была использована процедура PR-анализа и графический анализ путем построения PR-кривых. PR-анализа представляет собой вариант математического прогнозирования вероятности для каждого класса в прикладном машинном обучении для оценки моделей двоичной классификации. Такой подход оптимален в области поиска информации для оценки меры точности и отзыва при машинном обучении на основе нейросетевых алгоритмов. На этапе эндоскопического оперативного лечения использована процедура анализа вариаций, а выявление зависимостей между исследуемыми переменными проводилось методом ранговой корреляции с вычислением значимых коэффициентов корреляции – τ-Кендалла (Kendall Tau). Степень изменения

значения рассчитываемого риска рецидива опухоли в зависимости от другого признака в определенных интервалах значения каждого из признаков записывали в виде десятичной дроби. Такой расчёт предполагал указание не только силы связей, но и ее направленность.

Для объективизации и анализа качества использованных в исследовании моделей был применен ROC-анализ с построением характеристических кривых (ROC-кривые). Для количественной интерпретации полученных данных применена рекомендованная шкала значений AUC - площадь, ограниченная ROC-кривой и осью доли ложных положительных классификаций, отражающая качество диагностического теста [106]:

- AUC = 0,9-1,0 – отличное качество
- AUC = 0,8-0,9 – высокое качество
- AUC = 0,7-0,8 – хорошее качество
- AUC = 0,6-0,7 – среднее качество
- AUC = 0,5-0,6 – плохое (неудовлетворительное) качество.

При планировании дизайна каждого этапа исследования осуществлялся расчёт необходимого размера выборки, который должен был обеспечить заданную мощность исследования. Проводилось это поэтапно, принимая во внимание те статистические процедуры, которые планировались применить на каждом этапе исследования:

1) заданная мощность исследования была выбрана на уровне 80% для первого этапа, 85% - для второго этапа, 95% - для третьего и пятого;
2) был установлен уровень значимости – граничный уровень, ниже которого отбрасывалась нулевая гипотеза, а для обеспечения достоверности и воспроизводимости получаемых результатов p-уровень составил 0,05;
3) величина изучаемого эффекта определена на уровне 30% для первого этапа, 35% - для второго этапа, 30% - для третьего и пятого.

Соответственно заданная мощность исследования была выбрана на минимальном уровне равном 80%, а величина изучаемого эффекта не опускалась ниже уровня 30%.

РЕЗЮМЕ:

Таким образом для реализации задач исследования был проведен анализ в общей сложности 1663 клинических наблюдений. На первом этапе исследованная анализируемая группа составила 588 наблюдений, на втором этапе – 105, на третьем этапе – 367, на четвертом этапе – 76 и на пятом этапе - 527. При этом общее количество пациентов с опухолевой патологией толстой кишки составила 868 (52,2% от всех наблюдений), из них 637 пациентов с полипами (73,4% от всех пациентов с опухолями) 231 пациентов с колоректальными карциномами (26,6%). Такой объем удовлетворял необходимому размеру выборки, рассчитанному в результате проведённой процедуры анализа реальной мощности исследования на каждом этапе. Это позволило обеспечить заданный уровень значимости, заданную мощность исследования и величину изучаемого эффекта.

В результате в исследовании был применен комплекс взаимодополняющих клинико-диагностических, лечебных и статистических процедур, позволяющих при заданном уровне значимости различий рассчитать силы связей и взаимного влияния, проанализировать и выделить скрытые закономерности, отмеченные в проводимой работе.

ГЛАВА 3

СКРИНГОВЫЙ ЭТАП ДИАГНОСТИКИ БОЛЬНЫХ С ЭПИТЕЛИАЛЬНЫМИ ОПУХОЛЯМИ ТОЛСТОЙ КИШКИ

3.1. Результаты фазы А скринингового этапа

При статистическом анализе ретроспективных данных, изученных на этом этапе исследования, было установлено, что результаты тестирования обследованных лиц подгруппы «ЭОТК+» были положительными в 36 (87,8%) случаях, а в подгруппе «ЭОТК−» в 5 (11,9%) случаях (Таблица 44).

Таблица 44 - Результаты теста кала на скрытую кровь в группе «ЭОТК+» и «ЭОТК-»

Группа	Тест +		Тест −	
	n	%	n	%
ЭОТК+	37	90,2	4	9,8
ЭОТК-	5	11,9	37	88,1

Предиктивные модели применения ТКСК при скрининге эпителиальных опухолей толстой кишки.

Для сопоставления полученных результатов между собой были созданы две различающиеся между собой предиктивные модели, имитирующие диаметрально противоположные ситуации. Первая предиктивная модель (Pred 1) представляет собой смешанную модель без специального вычленения подгруппы ЭОТК+. Таким образом, такая модель сопоставима с условиями проведения скрининга ЭОТК, при которой с одинаковой долей вероятности может встречаться как опухолевая патология толстой кишки, так и ее отсутствие. Вторая предиктивная модель (Pred 2) представляет собой модель с вычленением признаков подгруппы ЭОТК+.

По условиям первой предиктивной модели была выверена одиночная аналитическая шкала прогностических значений с оптимальной комбинацией

между чувствительностью и специфичностью, определенных по последующей процедуре ROC-анализа. ROC-кривая первой предиктивной модели выглядела следующим образом (Рисунок 25).

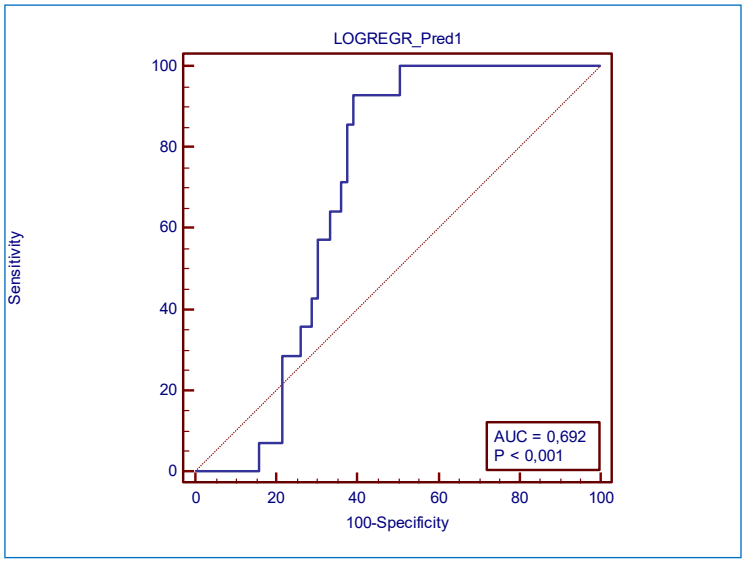


Рисунок 25 - ROC-кривая первой предиктивной модели (Pred 1)

По результатам выделен оптимальный ассоциативный критерий с чувствительностью 92,9% и специфичностью 60,9. При этом площадь под кривой (AUC) при данной модели находилась на уровне 0,692 при доверительном интервале (ДИ) от 0,581 до 0,788. Вместе с тем ROC-кривая на ограниченном участке проходит ниже бесполезного классификатора. Таким образом, несмотря на достаточно высокий показатель чувствительности модели (92,9%), при ROC-анализе, описывающем производительность модели при всех возможных значениях классификационных порогов, установлен ее (модели) низкий уровень эффективности. При этом еще и доверительный интервал является достаточно широким. Из полученных данных следует, что ожидаемая диагностическая эффективность ТКСК в условной смешанной группе – невысокая.

По условиям второй предиктивной модели была так же выверена одиночная аналитическая шкала прогностических значений с оптимальной комбинацией между чувствительностью и специфичностью, определенных по последующей

процедуре ROC-анализа. ROC-кривая второй предиктивной модели выглядела следующим образом (Рисунок 26).

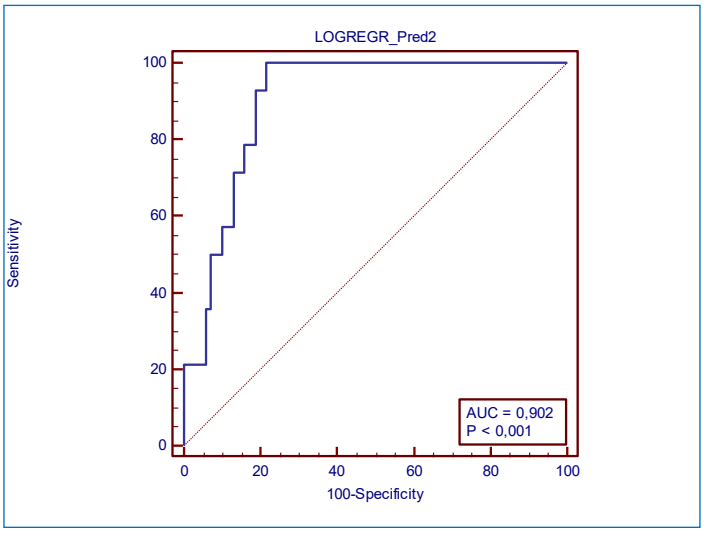


Рисунок 26 - ROC-кривая второй предиктивной модели (Pred 2)

По результатам анализа выделен оптимальный ассоциативный критерий с чувствительностью 100% и специфичностью 78,26. При этом площадь под кривой (AUC) при данной модели находилась на уровне 0,902 при доверительном интервале от 0,816 до 0,956. Из полученных данных следует, что ожидаемая диагностическая эффективность ТКСК в группе пациентов с ЭОТК является высокой.

При сравнении двух описанных экспериментальных моделей очевидны отличия в их диагностической эффективности (Таблица 45).

Таблица 45 - Результаты статистического анализа построенных предиктивных моделей

Предиктивная модель	Показатель эффективности				
	Чувствительность	Специфичность	AUC	ДИ	Стандартная ошибка
Pred 1	92,86	60,87	0,692	0,581 - 0,788	0,0546
Pred 2	100,00	78,26	0,902	0,816 - 0,956	0,0331

Полученные при прогностическом моделировании данные создают представление о диагностической эффективности применения ТКСК для выявления лиц с ЭОТК в различных ситуациях. Очевидно, что, ТКСК даст достаточно высокие диагностические показатели в группе пациентов с ЭОТК. Об этом свидетельствуют хороший уровень AUC (0,902) и очень высокий показатель чувствительности (100%), установленные при ROC-анализе второй предиктивной модели. Эти данные убедительны в прогнозе того, что в условиях реального скрининга лица с ЭОТК будут определены с очень высокой долей вероятности.

Вместе с тем, в смешанной группе, где с одинаковой долей вероятности могут встречаться лица с ЭОТК и без ЭОТК, конечные показатели меняются кардинально. При анализе первой предиктивной модели площадь под кривой находится на низком уровне (0,692), а ROC-кривая на ограниченном участке опускается ниже бесполезного классификатора, что демонстрирует низкий уровень эффективности теста. Таким образом, из полученных данных следует, что диагностическая эффективность ТКСК в смешанной группе, которая и является объектом скрининга, является невысокой.

Результаты при различной кратности выполнения ТКСТ

Осознавая, что исключить вероятность получения ложноотрицательного результата ТКСК по единственному исследованному образцу кала не всегда возможно, мы у каждого обследуемого предприняли исследование трёх таких образцов. Мы не стали исключать из исследования лиц, у которых в первом и/или во втором исследованном образце результат тестирования оказался отрицательным. Установлено, что тест по Hb был положительным при анализе с первого же образца в 42,9%, начиная со второго образца – в 19,6%, третьего – в 28,6% случаев, а отрицательным во всех трех образцах оказался у 8,9% обследованных (Рисунок 27).

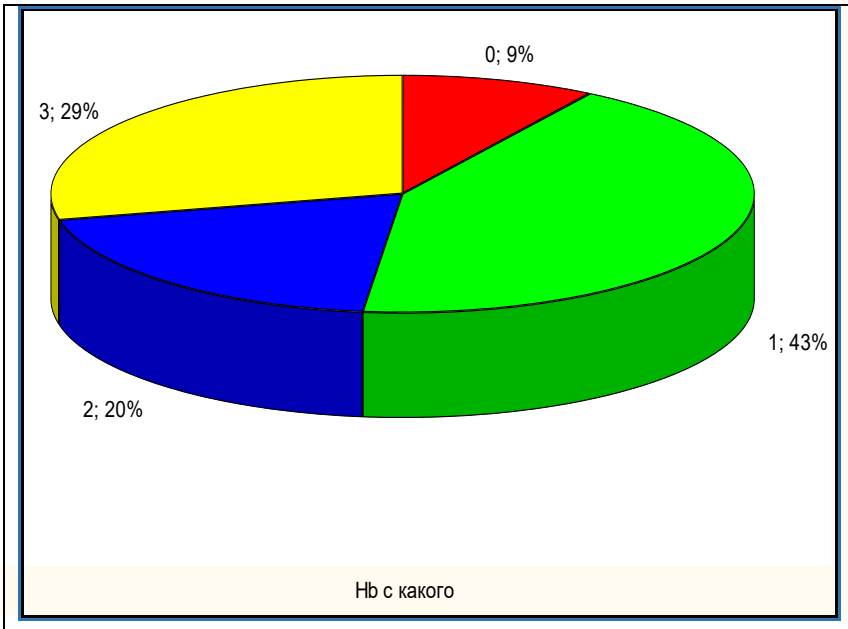


Рисунок 27 - Распределение положительных тестов кала по Hb при трехкратном проведении ТКСК

Установлено, что по показателю Hb/Hp тест был положительным при анализе уже первого образца в 28% случаев, второго – в 23%, третьего – в 9%, а о[illegible] 28).

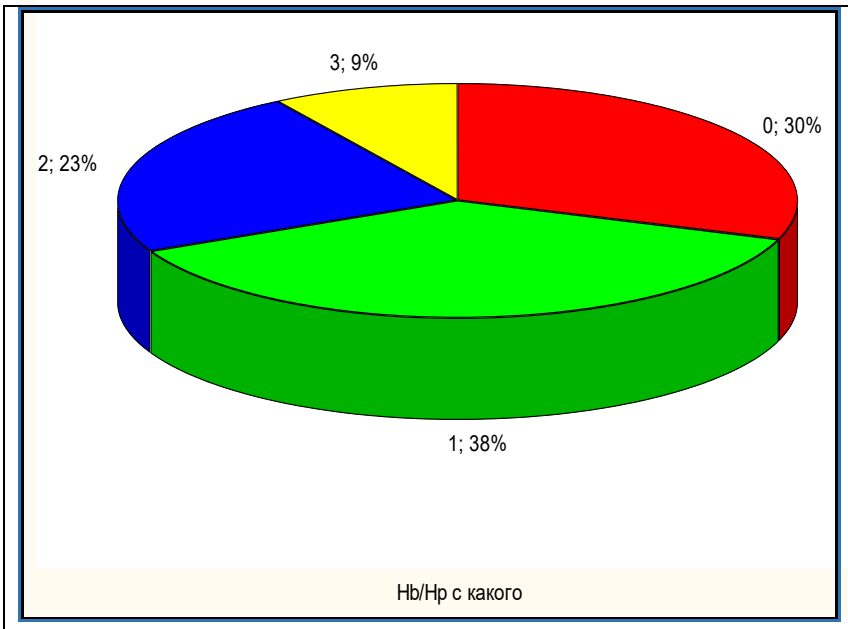


Рисунок 28 - Распределение положительных тестов кала по Hb/Hp при трехкратном проведении ТКСК

Принимая во внимание, что используемый в исследовании ТКСК рекомендовался производителем для трехкратного тестирования каждого обследуемого, была изучена гипотеза о том, возможно ли при уменьшении рекомендованной кратности проведения теста сохранить декларируемое качество диагностических характеристик исследуемой тест-системы. При статистическом анализе полученных данных, было установлено, что при однократном заборе образцов кала с определением в последних содержания исключительно гемоглобина (Hb), чувствительность ТКСК для выявления ЭОТК составила 73,8%, специфичность – 78%. Отношение шансов составило 0,0837, при доверительном интервале от 0,0201 до 0,3489. В случаях определения комплекса Hb/Hp чувствительность оказалась несколько выше - 76,2%), в то время как специфичность – существенно ниже – 61%. Отношение шансов составило 3,2252, при доверительном интервале от 0,8315 до 12,5093. В случае определения содержания гемоглобина площадь под кривой (AUC) составила 0,76 при доверительном интервале от 0.63 до 0,85, при определении Hb/Hp площадь под кривой (AUC) составила 0,69 (доверительный интервал от 0,58 до 0,78). Установлено, что индекс Юдена для Hb составил 0,52, а для Hb/Hp 0,37, что свидетельствует об однородности и стабильности представленной модели.

При трехкратном проведении ТКСК диагностическая точность методики возрастает, как по показателю Hb (чувствительность составила 92,9%, специфичность - 73,2%), так и по показателю комплекса Hb/Hp (чувствительность 88,1, специфичность 63,4). Процедурой логистической регрессии были объединены лучшие результаты обеих методик (Hb и Hb/Hp) с выделением интегрального показателя сочетания обоих показателей (Log4). При этом установлено, что AUC Log4 была выше, чем AUC, оцененная отдельно для Hb и AUC, оцененная только для Hb/Hp. Количественные характеристики ROC-анализа при трёхкратном выполнении ТКСК представлены в таблице 46.

Таблица 46 - Результаты ROC-анализа при трёхкратном выполнении ТКСК

Исследованный показатель	AUC	95% ДИ
Hb	0,860	От 0,766 до 0,926
Hb/Hp	0,775	От 0,670 до 0,860
Интегральный показатель (Log4)	0,878	От 0,788 до 0,940

Коэффициент конкордации для интегрального показателя (Log4) составил 87,8% (ДИ от 0,788 до 0,940, чувствительность и специфичность 85,7% и 82,9%, соответственно (Рисунок 29).

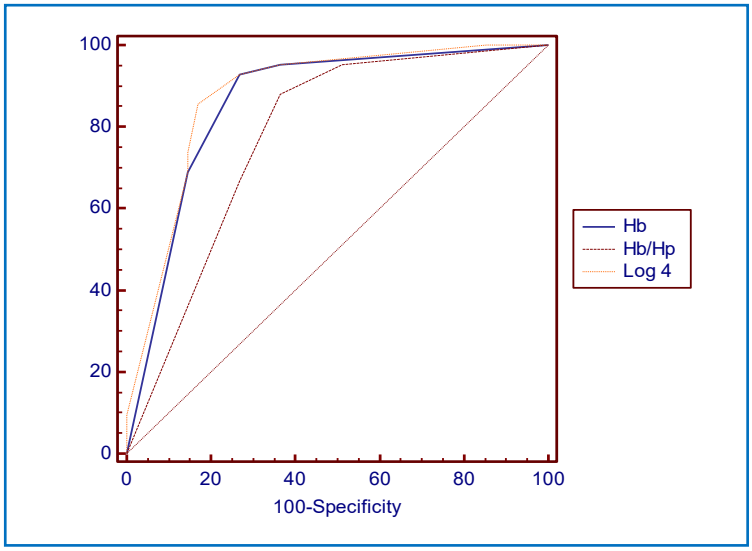


Рисунок 29 - Сравнение ROC-кривых для Hb, Hb/Hp и для интегрального показателя при трёхкратном выполнении ТКСК

Таким образом, AUC при сочетании определения обоих показателей (Hb и Hb/Hp) является максимально высоким и лежит в диапазоне 80-90% и согласно экспертной шкале прогнозируемое качество построенной модели является очень хорошим.

В итоге было установлено, что при однократном заборе образцов кала с определением содержания исключительно Hb эффективность методики, согласно экспертной шкале, является хорошей, а в случаях сепаратного определения комплекса Hb/Hp – удовлетворительной. При трехкратном заборе образцов, эффективность методики повышается по показателю Hb/Hp до уровня «хорошей»,

по показателю Hb – до «очень хорошей». При этом сочетание определения Hb и Hb/Hp дает максимально высокие показатели диагностической ценности метода и приближается к уровню «отличной».

В литературе представлен ряд исследований, изучающих эффективность теста кала на скрытую кровь, с подобным дизайном (Таблица 47).

Таблица 47 - Исследования, изучающие сходные показатели эффективности теста кала на скрытую кровь

	Gingold-belfer r. с соавт. 2019г.[200]	Васильев С.В. с соавт. 2015г.[16]	Gies A. et al. 2018г. [197]	Настоящее исследование
чувствительность (%)	83,6	94,5	75,8	85,7
специфичность (%)	61,6	85,1	76,7	82,9
AUC (%)	−	88,5	91,7	87,8

Полученные в настоящем исследовании результаты оценки эффективности ТКСК в фазе А скринингового этапа исследования у пациентов с уже установленным диагнозом ЭОТК не противоречат результатам, полученным другими авторами, за исключением одного исследования (Gingold-Belfer R. с соавт. 2019г.) в котором на фоне сопоставимой чувствительности, продемонстрирована крайне низкая специфичность (61,6%) ТКСК, что снижает диагностическую ценность модели. Учитывая частотное распределение положительных тестов среди трех собранных образцов, установлена следующая закономерность: в первом образце тест был положительный по Hb только в 42,9% случаев, а по Hb/Hp в 37,5%.

Таким образом, исключительно однократное проведение тестирования на Hb и Hb/Hp может привести к отрицательному результату ТКСК в реально положительном образце (к ложноотрицательному результату). При этом возможно использовать тест в моно-режиме и определять исключительно Hb или исключительно комплекс Hb/Hp. Однако обращает на себя внимание, что тест по

Hb в 7,1% был отрицательным, хотя в этих же образцах при проведении теста по Hb/Hp результат оказался положительным. Более того, в 30,4% случаев тест по Hb/Hp был отрицательным, при положительном результате ТКСК этих же образцов по Hb. Следовательно, совместное определение Hb и Hb/Hp повышает диагностическую эффективность методики для диагностики КРР, а их интегральный показатель приближается очень хорошему результату (AUC=0,878).

По результатам фазы А скринингового этапа исследования был сделан промежуточный вывод о том, что иммунохимический ТКСК имеет достаточно высокие показатели диагностической точности в группе пациентов с ЭОТК, а именно с КРР и аденомами средних и крупных размеров. Трёхкратное совместное определение Hb и комплекса Hb/Hp повышает диагностическую точность методики для выявления ЭОТК. Однако по полученным данным предпринятого моделирования, в условной смешанной группе обследуемых лиц, где в равной мере существует вероятность наличия или отсутствия ЭОТК, ожидаемые показатели диагностической точности достаточно скромные. Таким образом, теоретически иммунохимический ТКСК является приемлемым с точки зрения возможности его эффективного использования для выявления ЭОКТ, однако требуется изучение условий его воспроизводимости в реальной скрининговой группе.

3.2. Результаты фазы Б скринигового этапа

Общая характеристика результатов в фазе Б скринингового этапа

В скрининговой фазе (фаза Б) у 65 (12,9%) из 505 обследуемых лиц «качественный» ТКСК был положительным. Всем пациентам с положительными результатами теста была выполнена колоноскопия. При этом у 16 (24,6%) из 65 человек при проведении колоноскопии не было выявлено какой-либо колоректальной патологии и результаты теста были расценены как ложноположительные. Возможной причиной такого высокого уровня ложноположительных результатов является нарушение протокола забора образцов кала на тестирование. В результате собеседования с пациентами было установлено, что в 9% случаев последними был нарушен протокол забора образцов кала,

рекомендованный производителем тест-системы. Результаты колоноскопии у 65 пациентов с положительным качественным тестом кала на скрытую кровь (ТКСК+) представлены в таблице 48.

Таблица 48 - Результаты колоноскопии в группе «ТКСК +»

Результаты колоноскопии	Количество случаев	
	n	%
Патологии не выявлено	16	24,6
ВЗК	3	4,6
Полипы ТК	28	43,1
КРР	2	3,1
Дивертикулез	7	10,8
Геморрой	9	13,8
Всего	65	100

Для сравнительной характеристики количественных показателей ТКСК пациентов с выявленной патологией разделили на две подгруппы: в первую подгруппу были включены лица без эпителиальных опухолей толстой кишки (ЭОТК–), но с обнаруженными при обследовании геморроем, ВЗК, дивертикулёзом толстой кишки, а во вторую – обследуемые с эпителиальными образованиями толстой кишки (ЭОТК+) – колоректальными полипами и КРР – таблица 49.

Таблица 49 - Распределение случаев с «ТКСК+» и выявленной при колоноскопии органической колоректальной патологией на подгруппы по признаку характера заболеваний толстой кишки (n=65)

Подгруппа «ЭОТК –»			Подгруппа «ЭОТК +»		
Неопухолевые заболевания ТК	n	%	Опухолевые заболевания ТК	n	%
ВЗК	3	15,8	Полипы менее 1.0 см	20	66,7
Дивертикулез	7	36,8	Полипы 1.0 см и более	8	26,6
Геморрой	9	47,4	КРР	2	6,7
Всего	19	100	Всего	30	100

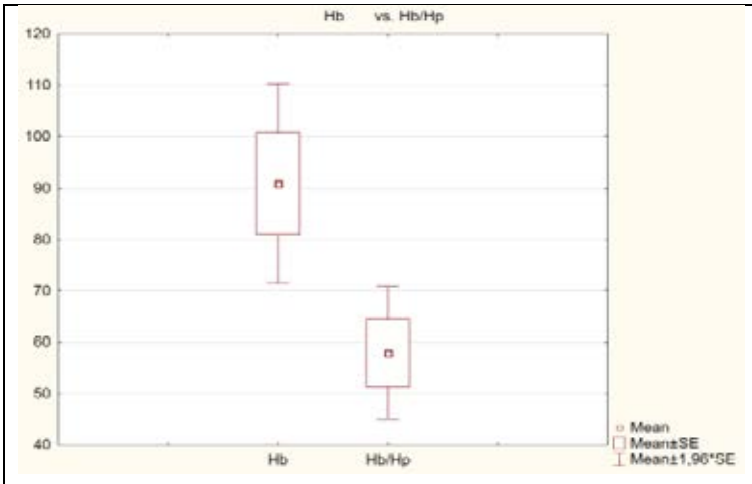
По полученным результатам эндоскопического исследования были выделены пациенты:

- с отрицательным ТКСК,
- с ложно положительным результатом
- с положительным результатом, но с ЭОТК –.

Это позволило сформировать подгруппу с истинно положительным ТКСК с эпителиальными образованиями толстой кишки, которая является основной целью изучения. При этом подавляющее большинство подгруппы составили доброкачественные ЭОТК (полипы) - 93,3%. В соответствии с международной классификацией, приведенной в п.2.3.3., среди выявленных полипов 71,4% относились к малым и миниатюрным размерам, а полипов средних и крупных размеров было 28,6%. Дальнейший анализ проводился в этой подгруппе.

Количественная характеристика результатов с положительным ТКСК у пациентов с эпителиальными образованиями толстой кишки по уровню Hb и Hb/Hp

Анализ результатов показал, что в подгруппе «ЭОТК+» у пациентов с положительным ТКСК во всех трех образцах кала среднее значение показателя Hb составило 90,0 мкг/л, а показателя комплекса Hb/Hp – 58,0 мкг/л (Рисунок 30).

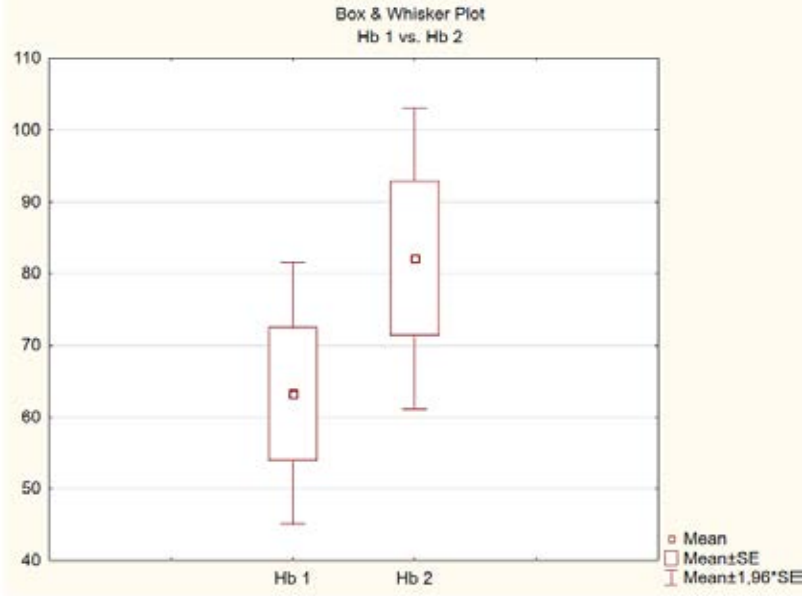


Hb – среднее значение ± стандартное отклонение уровня гемоглобина в образцах кала у пациентов с ЭОТК+

Hb/Hp – среднее значение ± стандартное отклонение уровня комплекса Hb/Hp в образцах кала у пациентов с ЭОТК+

Рисунок 30 - Средние значения показателей Hb и Hb/Hp у лиц с «ЭОТК+» в скрининговой фазе клинического исследования

При сравнительном анализе количественного теста по Hb у обследуемых с однократным (Hb1) и двукратным (Hb2) положительным результатом качественного тестирования установлено, что среднее значение уровня Hb в образцах кала составило, соответственно, 63,3мкг/л (Hb1), против 82,1 мкг/л (Hb2) – Рисунок 31. Однако эти различия были статистически не значимыми (p=0,068).



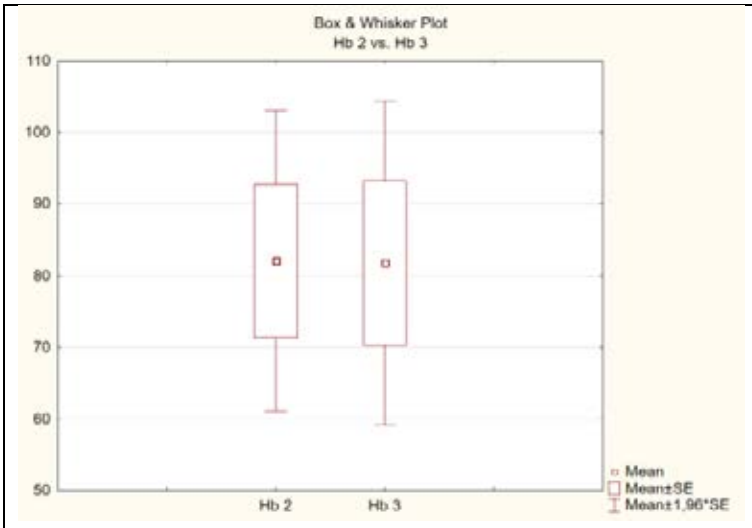
Hb1 - среднее значение ± стандартное отклонение уровня гемоглобина в образцах кала **при однократном ТКСК+**

Hb2 – среднее значение ± стандартное отклонение уровня гемоглобина в образцах кала **при двукратном ТКСК+**

p=0,068

Рисунок 31 - Сравнение показателей Hb при одно- и двукратном ТКСК+

При сравнительном анализе количественного теста по Hb у обследуемых с двух- (Hb2) и трехкратным (Hb3) положительным результатом качественного тестирования установлено, что средний уровень значения Hb3 составил 81,8 мкг/л, а Hb2 – 82,1 мкг/л – рисунок 32. Различия показателей являются статистически не значимыми (p=0,97).



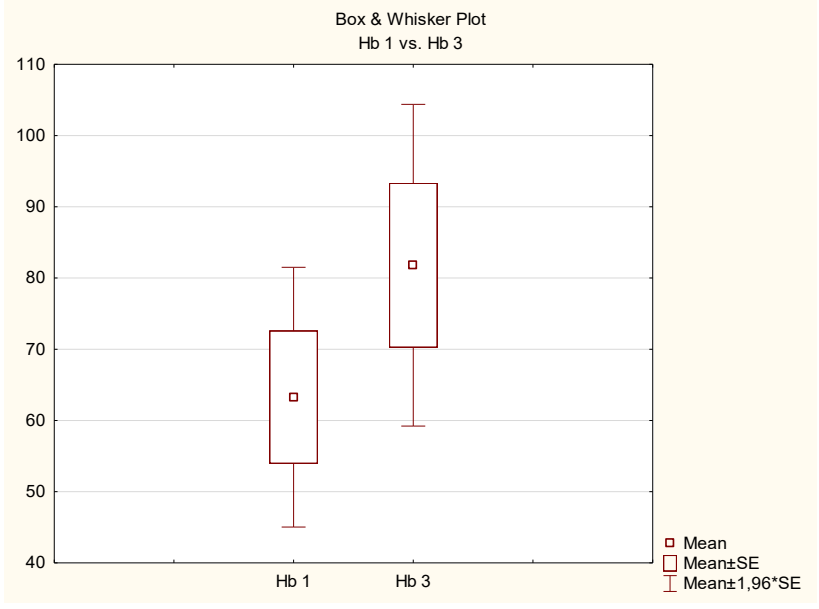
Hb2 – среднее значение ± стандартное отклонение уровня гемоглобина в образцах кала **при двукратном ТКСК+**

Нр3 – среднее значение± стандартное отклонение уровня гемоглобина в образцах кала **при трехкратном ТКСК+**

p=0,97

Рисунок 32 - Сравнение показателей Hb при двух- и трехкратном ТКСК+

При сравнительном анализе количественного теста по Hb у обследуемых с одно- (Hb1) и трехкратным (Hb3) положительным результатом качественного тестирования установлено, что средний уровень значения Hb при однократном (63,3мкг/л) и при трехкратном определении (82,8 мкг/л) достоверно между собой не отличались (Рисунок 33): p = 0,091.



Hb1 - среднее значение ± стандартное отклонение уровня гемоглобина в образцах кала **при однократном ТКСК+**

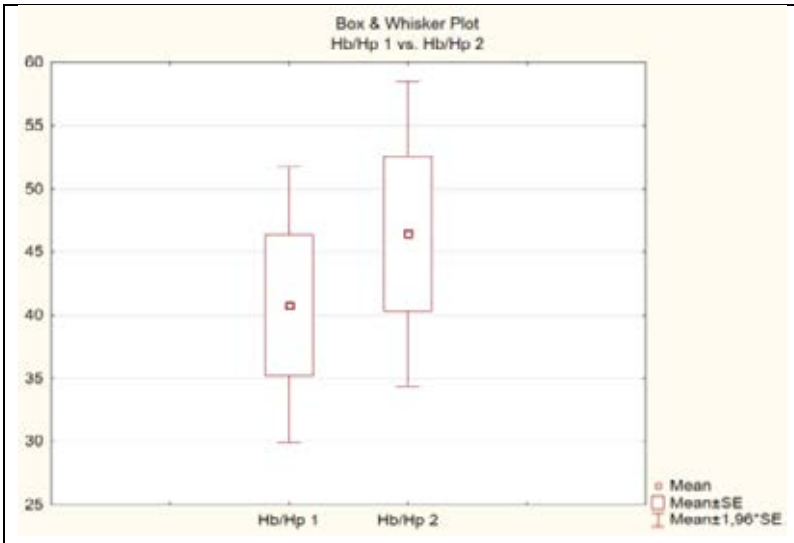
Hb3 – среднее значение± стандартное отклонение уровня гемоглобина в образцах кала **при трехкратном ТКСК+**

p = 0,091

Рисунок 33 - Сравнение показателей Hb при одно- и двукратном ТКСК+

При сравнительном анализе количественного теста по Hb/Hp у обследуемых с однократным (Hb/Hp1) и двукратным (Hb/Hp2) положительным результатом

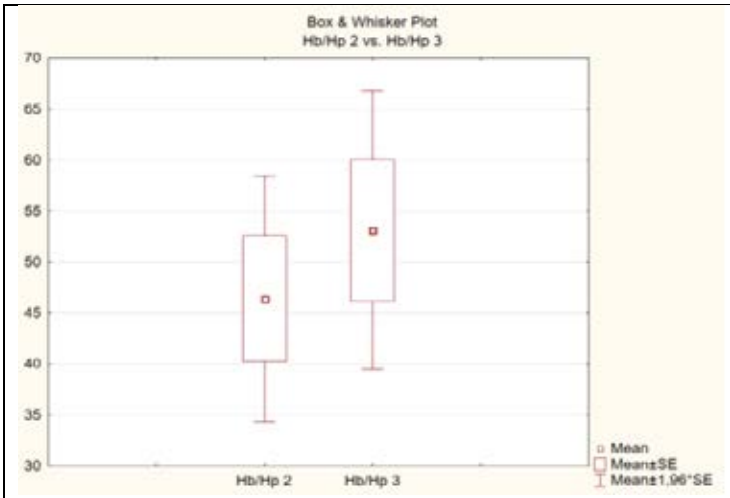
качественного тестирования установлено, что среднее значение уровня Hb/Hp в образцах кала составило, соответственно, 40,8мкг/л (Hb/Hp1), против 46,4 мкг/л (Hb/Hp2) – рисунок 34. Однако эти различия были статистически не значимыми (p=0,219).



Hb/Hp1 - среднее значение ± стандартное отклонение уровня комплекса hb/hp в образцах кала при однократном ТКСК+
Hp/Hp2 – среднее значение ± стандартное отклонение уровня комплекса Hb/Hp в образцах кала при двукратном ТКСК+
p=0,219

Рисунок 34 - Сравнение показателей Hb/Hp при одно- и двукратном ТКСК+

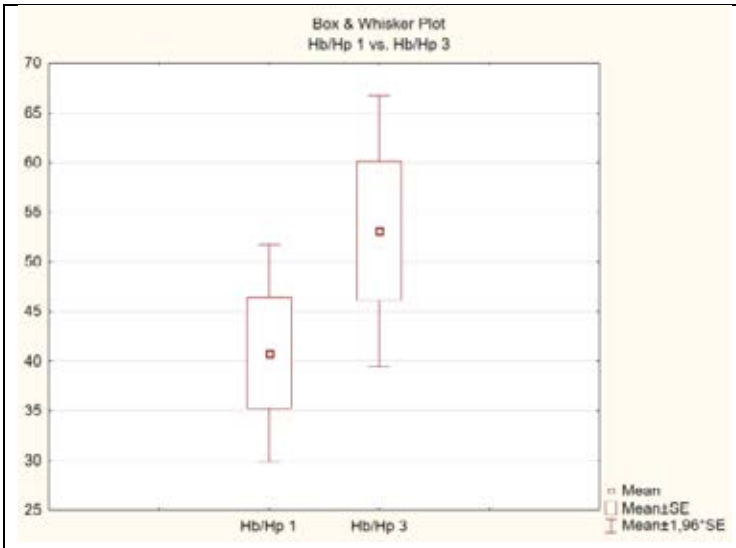
При сравнительном анализе количественного теста по Hb/Hp у обследуемых с двух- (Hb/Hp2) и трехкратным (Hb/Hp3) положительным результатом качественного тестирования установлено, что средний уровень значения Hb/Hp2 составил 46,4 мкг/л, а Hb/Hp3 – 53,1 мкг/л (Рисунок 35). Различие – статистически незначимо (p=0,317).



Hb/Hp2 - среднее значение ± стандартное отклонение уровня комплекса hb/hp в образцах кала **при двукратном ТКСК+**
Hb/Hp3 – среднее значение ± стандартное отклонение уровня комплекса Hb/Hp в образцах кала **при трехкратном ТКСК+**
p=0,317

Рисунок 35 - Сравнение показателей Hb/Hp при двух- и трехкратном ТКСК+

При сравнительном анализе количественного теста по Hb/Hp у обследуемых с одно- (Hb/Hp1) и трехкратным (Hb/Hp3) положительным результатом качественного тестирования установлено, что средний уровень значения Hb/Hp при однократном определении (40,8 мкг/л) и при трехкратном (53,1 мкг/л) достоверно между собой не отличались (p = 0,052) – рисунок 36:



Hb/Hp1 - среднее значение ± стандартное отклонение уровня комплекса hb/hp в образцах кала **при однократном ТКСК+**

Hp/Hp3 – среднее значение ± стандартное отклонение уровня комплекса Hb/Hp в образцах кала **при трехкратном ТКСК+**

p = 0,052

Рисунок 36 - Сравнение показателей Hb/Hp при одно- и трехкратном ТКСК+

Таким образом, анализ показал, что истинный положительный результат тестирования кала на скрытую кровь может быть получен в любом, но не обязательно в каждом из трех исследуемых образцов кала пациента с ЭОТК+.

Полученные данные позволили сделать промежуточные выводы:

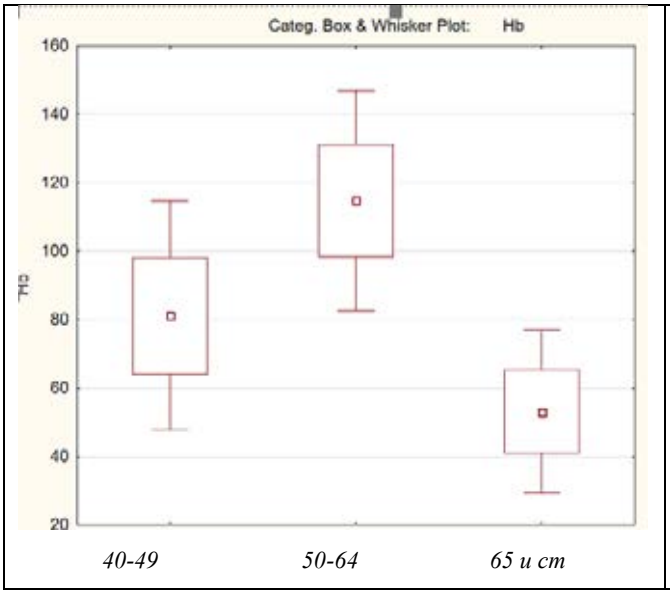
− для обеспечения информационной адекватности и диагностической эффективности метода необходимо неукоснительное выполнять требование производителя иммунохроматографической тест-системы по проведению каждого из 3-х рекомендованных тестирований образцов кала с количественным определением уровней каждого из двух маркеров: Hb, и комплекса Hb/Hp.

−невыполнение хотя бы одного из трех рекомендованных производителем иммунохроматографической системы последовательных ТКСК в случаях получения отрицательного результата первого или отрицательных результатов и

первого, и второго тестирования, влечет за собой риск получения ложноотрицательного результата диагностики ЭОТК для выявления КРР.

Среднее значение количественных показателей Hb и Hb/Hp у лиц с ТКСК+ в разных возрастных группах

Было предпринято сравнение показателей Hb и Hb/Hp в трех пробах у пациентов в разных возрастных группах (40-49 лет, 50-64 года, 65 лет и старше). Установлено, что среднее значение показателя Hb было наиболее высоким (114,8 мкг/л) во всех трех пробах у пациентов в возрастной группе 50-64 лет. При этом различие этого показателя по сравнению с пациентами в группе старше 65 лет (53,1 мкг/л) было статистически достоверным, $p < 0,05$ (Рисунок 37).



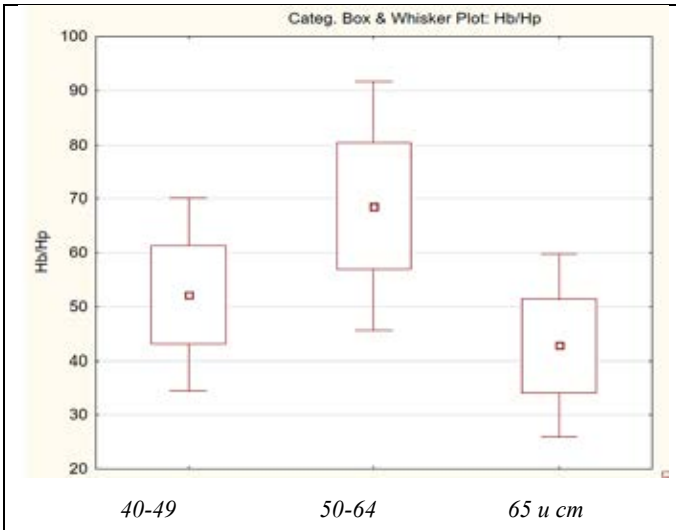
1. «40-49» – среднее значение ± стандартное отклонение уровня Hb в образцах кала у пациентов в возрасте 40-49 лет

2. «50-64» – среднее значение ± стандартное отклонение уровня Hb в образцах кала у пациентов в возрасте 50-64 лет

3. «65 и ст.» – среднее значение ± стандартное отклонение уровня гемоглобина в образцах кала у пациентов в возрасте 65 лет и старше

Рисунок 37 - Сравнение показателей уровня Hb в трех ТКСК+ пробах у пациентов разных возрастных групп

Среднее значение показателя Hb/Hp во всех трех пробах было выше у пациентов в возрасте 50-64 лет (68,6 мкг/л), по сравнению с группами 40-49 лет и старше 65 лет (52,2 мкг/л и 42,8 мкг/л, соответственно), но достоверного статистического различия между этими группами не установлено: $p>0,05$. (Рисунок 38).



40-49 - среднее значение ± стандартное отклонение уровня Hb/Hp в образцах кала у пациентов в возрасте 40-49 лет

50-64 - среднее значение ± стандартное отклонение уровня Hb/Hp в образцах кала у пациентов в возрасте 50-64 лет

65 и ст - среднее значение ± стандартное отклонение уровня Hb/Hp в образцах кала у пациентов в возрасте 65 лет и старше

Рисунок 38 - Сравнение показателей комплекса Hb/Hp трех пробах в разных возрастных группах

По результатам полученных данных, был сделан промежуточный вывод: Возрастное распределение положительных результатов количественного иммунохимического теста кала, как по уровню Hb, так и по уровню Hb/Hp, указывает на преобладание более высоких значений у лиц в возрасте 50-64 лет. При этом статистически значимые различия были установлены по показателю Hp у лиц в возрасте 50-64 лет по сравнению с группой 65 лет и старше. Это свидетельствует о том, что в возрастной группе 50-64 лет необходимо сократить временной промежуток времени между ТКСТ с утверждённого сейчас интервала - одного раза в два года, до ежегодного.

Эффективность теста кала на скрытую кровь при точке отсечения 40 мкг/л

Для оценки эффективности применения теста кала на скрытую кровь для выявления ЭОТК была выполнена процедура ROC-анализа. При первичной оценке построенной модели в группе пациентов с уровнем Hb 40 мкг/л (рекомендованного производителем тест-системы) установлено, что индекс R2 Cox и Snell, показывающий долю влияния всех предикторов модели на дисперсию зависимой переменной, составляет 0,017.

По результатам решения регрессионного уравнения выверена одиночная аналитическая шкала прогностических значений с оптимальной комбинацией

между чувствительностью и специфичностью, определенных по последующей процедуре ROC-анализа. ROC-кривая конечной прогностической модели выглядела следующим образом (Рисунок 39).

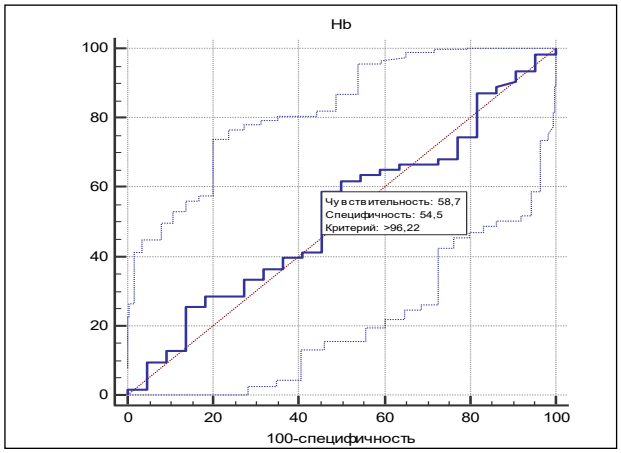


Рисунок 39 - ROC-кривая конечной прогностической модели при точке отсечения Hb 40 мкг/л

Площадь под кривой (AUC) при данной модели находилась на уровне 0,523 при доверительном интервале от 0,412 до 0,633. Отношение шансов составило 1,0006, при доверительном интервале от 0,9964 до 1,0049. Уровень значения данной модели является статистически незначимым (p=0,74). При этом уровень значимости критерия согласия Хосмера-Лемешева оказался незначимым (p=0,33), что свидетельствует о том, что построенная модель согласуется с исходными данными и может быть измерена с помощью критерия согласия модели. Это позволило выделить оптимальный ассоциативный критерий с чувствительностью 58,7%, специфичностью 54,6. Установлено, что индекс Юдена составил 0,13, что свидетельствует об однородности и стабильности представленной модели.

В той же группе чувствительность теста с определением Hb/Hp составила 65,9%, специфичность - 69,4%, AUC - 0,645 (при ДИ от 0,52 до 0,76). Индекс Юдена составил 0,34 при ДИ от 0,16 до 0,53, что свидетельствует об однородности и стабильности представленной модели. Отношение шансов составило 1,0018, при доверительном интервале от 0,99 до 1,01. ROC-кривая конечной прогностической модели выглядела следующим образом (Рисунок 40).

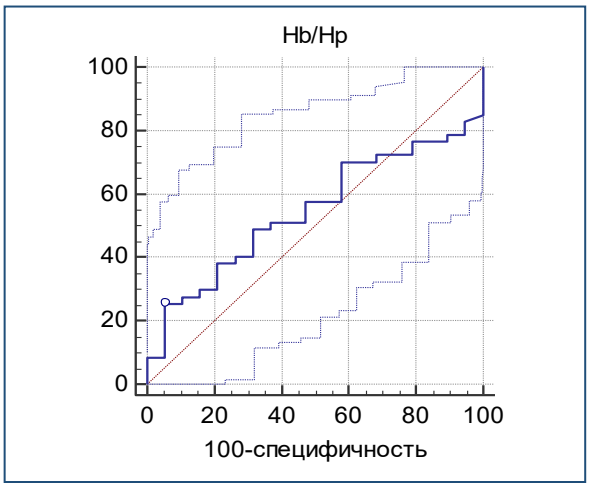


Рисунок 40 - ROC-кривая конечной прогностической модели при точке отсечения Hb/Hp 40 мкг/л

По результатам полученных данных был сделан промежуточный вывод:

При применении теста кала на скрытую кровь, используя за основной выходной элемент уровень, рекомендованный производителем, специфичность метода является крайне низкой (54,6 для Hb и 69,4 для Hb/Hp). При этом значение AUC оказалось еще ниже (0,523 для Hb и 0,645 для Hb/Hp), что в согласии с экспертной шкалой расценивается, соответственно, как неудовлетворительное и среднее. Полученные данные послужили обоснованием для проверки гипотезы, что при повышении точки отсечения повысится диагностическая точность метода.

Эффективность теста кала на скрытую кровь при точке отсечения выше 40 мкг/л

Для проверки предположения, что при повышении точки отсечения, повысится диагностическая точность теста кала на скрытую кровь, был выполнен статистический анализ результатов теста с уровнями количественных значений, превышающими уровень точки отсечения, рекомендованной производителем (40 мкг/л). Проведена оценка результатов для каждой из моделей с уровнем точки отсечения 50, 60, 70, 80, 90 и 100 мкг/л для Hb и для Hb/Hp. Таким образом, было создано двенадцать моделей. Была выполнена процедура ROC-анализа для каждой

из моделей. При первичной оценке каждой построенной модели было установлено, что индекс R2 Cox и Snell, показывающий долю влияния всех предикторов модели на дисперсию зависимой переменной, является несущественным. По результатам решения регрессионного уравнения для каждой модели выверена одиночная аналитическая шкала прогностических значений с оптимальной комбинацией между чувствительностью и специфичностью, определенных по последующей процедуре ROC-анализа. При этом уровень значимости критерия согласия Хосмера-Лемешева для каждой модели оказался незначимым, что свидетельствует о том, что построенные модели согласуются с исходными данными и могут быть измерены с помощью критерия согласия модели. Это позволило выделить оптимальные ассоциативные критерии. Оперативные характеристики моделей в зависимости от уровня Hb в тесте кала представлены в таблице 50.

Таблица 50 - Оперативные характеристики моделей в зависимости от уровня Hb в тесте кала

Группа / Оперативные характеристики	40 мкг/л и выше	50 мкг/л и выше	60 мкг/л и выше	70 мкг/л и выше	80 мкг/л и выше	90 мкг/л и выше	100 мкг/л и выше более
	n-63	n-54	n-50	n-45	n-42	n-39	n-35
AUC	0,523	0,502	0,559	0,596	0,573	0,535	0,550
ДИ 95% для AUC	от 0,412 до 0,633	от 0,383 до 0,621	от 0,432 до 0,680	от 0,463 до 0,720	от 0,435 до 0,703	от 0,392 до 0,673	от 0,396 до 0,697
Чувствительность	58,73	21,82	75,51	84,09	88,10	40,00	29,03
Специфичность	54,55	94,44	44,44	41,18	33,33	76,92	93,33
Индекс Юдена	0,1328	0,1626	0,1995	0,2527	0,2143	0,1692	0,2778
Отношения шансов	1,0006	0,9987	0,9996	0,9997	0,9993	0,9985	0,9971
ДИ 95% для ОШ	от 0,9964 до 1,0049	от 0,9939 до 1,0035	от 0,9947 до 1,0046	от 0,9944 до 1,0050	от 0,9939 до 1,0046	от 0,9930 до 1,0041	от 0,9911 до 1,0031

Представленные статистические данные демонстрируют определенные тенденции в изменение диагностических характеристик методики. Так при повышении точки отсечения для Hb до 60, 70 и 80 мкг/л отмечается повышение чувствительности до 76, 84 и 88%, соответственно. При этом при точке отсечения 100 мкг/л уровень чувствительности стремился к минимальным значениям (29%).

Оперативные характеристики моделей в зависимости от уровня Hb/Hp в тесте кала представлены в таблице 51.

Таблица 51 - Оперативные характеристики моделей в зависимости от уровня Hb/Hp в тесте кала

Группа / Оперативные характеристики	40 мкг/л и выше	50 мкг/л и выше	60 мкг/л и выше	70 мкг/л и выше	80 мкг/л и выше	90 мкг/л и выше	100 мкг/л и выше более
	n-49	n-45	n-38	n-33	n-30	n-26	n-21
AUC	0,645	0,653	0,628	0,649	0,674	0,671	0,576
ДИ 95% для AUC	от 0,52 до 0,76	от 0,520 до 0,770	от 0,481 до 0,759	от 0,492 до 0,785	от 0,508 до 0,813	от 0,492 до 0,820	от 0,376 до 0,759
Чувствительность	65,9	66,67	33,33	42,42	48,28	46,15	54,55
Специфичность	69,4	68,42	93,33	91,67	90,91	88,89	83,33
Индекс Юдена	0,34	0,3509	0,2667	0,3409	0,3918	0,3504	0,3788
Отношения шансов	1,0018	1,0038	1,0028	1,0025	1,0035	1,0036	1,0043
ДИ 95% для ОШ	от 0,9923 до 1,0112	от 0,9946 до 1,0131	от 0,9923 до 1,0134	от 0,9918 до 1,0133	от 0,9922 до 1,0148	от 0,9919 до 1,0155	от 0,9919 до 1,0169

Для Hb/Hp при повышении точки отсечения до 60 мкг/л отмечалась отчетливая тенденция к повышению специфичности методики. Максимальная специфичность в 93% отмечена при уровне Hb/Hp 60 мкг/л.

Оценка эффективности оказания помощи пациентам с полипами и эпителиальными опухолями толстой кишки на этапе скрининга

По результатам скринингового этапа исследования установлено, что в группе, подлежащей скриниговому обследованию, при использовании теста на значениях точки отсечения, рекомендованном производителем (40 мкг/л), эффективность его была неудовлетворительной в моно режиме (для Hb) и средней при определении комплекса Hb/Hp. Для решения этой проблемы необходимо использовать более оптимальную точку отсечения.

Было установлено что при уровне точки отсечения 60 мкг/л и выше показатели чувствительности и специфичности были оптимальными. Показатель чувствительности для показателя Hb составляет 75,5%, при максимальном уровне специфичности для комплекса Hb/Hp - 93,3%. Выбор показателя в 60 мкг/л позволит, с одной стороны, обеспечить приемлемую долю истинных положительных случаев, которые были правильно идентифицированы тестом. С другой стороны, высокий показатель специфичности даст возможность исключить большую долю случаев с ложноположительными результатами и соответственно исключить лиц с такими результатами из продолжения диагностического поиска.

Это определяется необходимость изменения маршрутизации лиц с положительным ТКСК, а именно:

- Для лиц с положительным качественным ТКСК необходимо провести его количественную оценку
- При уровне теста 60 мкг/л и выше по хотя бы одному из показателей (Hb или Hb/Hp) необходимо расценивать его как истинно положительный и направлять данного пациента на последующий этап алгоритма (инициации)
- При уровне теста в диапазоне от 40 мкг/л и выше до 60 мкг/л, необходимо ТКСК повторить в кратчайшие сроки, а дальнейшее тактическое решение принять после повторного тестирования.

Представленные результаты демонстрирую, что при использовании стандартной тактики доля ложноположительных результатов тестирования кала на скрытую кровь иммунохимическим методом составляет 24,6%. Соответственно

доля пациентов, которым при существующих подходах предлагается проведение дальнейшее обследование составляет 75,4%, что соотносится с 3 баллами в исползанной нами бальной оценки. При использовании предложенного в настоящем исследовании подходе доля таких случаев при котором тестирование истинно подтверждает колоректальную патологию и позволяет перевести пациента на следующий этап маршрутизации составляет 90,2%, что соотносится с 4 баллами. Таки образом при использовании такого подхода разрешающая способность скринигового этапа увеличилось на 19,6%

РЕЗЮМЕ

По результатам скринингового этапа исследования можно утверждать, что тест кала на скрытую кровь является эффективным методом для выявления лиц с ККР и доброкачественными опухолями крупных размеров. Однако в группе с преобладанием полипов малых размеров (до 1.0 см) эффективность теста является невысокой. Наиболее высокие показатели теста у лиц с ТКСК+ обнаруживаются в возрастной группе 50-59 лет, что свидетельствует о важности его проведения у обследуемых в этом возрастном диапазоне.

В группе, подлежащей скриниговому обследованию, при использовании теста на значениях точки отсечения, рекомендованном производителем (40 мкг/л), эффективность его была неудовлетворительной в моно режиме (для Hb) и средней при определении комплекса Hb/Hp. Повышение точки отсечения до 60 мкг/л имеет тенденции к оптимизации его чувствительности теста и повышению его специфичности вплоть до 93% для комплекса Hb/Hp. Важным элементом повышения диагностической точности методики является строгая приверженность исследователей к регламенту выполнения тестирования. Трехкратное выполнение теста, определенное изготовителем, повышает диагностическую точность методики, как в случае определения Hb, так и комплекса Hb/Hp. При использовании такого подхода разрешающая способность в выявлении лиц с колоректальной патологией увеличилась на 19,6%.

Таким образом, при соблюдении рекомендаций производителя по применению ТКСК и соблюдении требований приказа Министерства здравоохранения РФ N124н "Об утверждении порядка проведения диспансеризации определенных групп взрослого населения", иммунохимический ТКСК характеризуется высокими значениями чувствительности и специфичности для выявления предраковой патологии, а именно аденом крупных размеров и КРР. Возможности выявления очагов предраковых патологических изменений малых размеров скромны, а при несоблюдении правил забора образцов кала для проведения теста влекут за собой получение ложно положительных результатов. Этот факт важно учитывать при организации скрининговых программ.

Элементом принятия решения на этом этапе исследования явился результат качественного трехкратного тестирования кала на скрытую кровь. После оценки такого тестирования, лицам с отрицательными результатами (ТКСК-) было рекомендовано выполнить повторное тестирование с учетом их возраста: лицам в возрасте от 40 до 64 лет через два года, а в возрасте 65 лет и старше – через год.

Лицам с положительным качественным результатом теста было выполнено количественное определение уровне Hb и Hb/Hp. При уровне 60 мкг/л и выше по хотя бы одному из показателей пациенты были осмотрены врачом-проктологом для исключения патологии прямой кишки. Ни у одного из пациентов не было выявлено эпителиальных опухолей прямой кишки. Затем пациенты были направлены на следующий этап – этап инициации. При уровне теста в диапазоне от 40 мкг/л и выше до 60 мкг/л ТКСК был повторен, а последующее решение принималось после повторного тестирования. На этом этапе скрининга переход от массовости к персонализации должен повысить мотивацию пациентов к проведению следующего этапа обследования – эндоскопического исследования и повысить эффективность скрининговых программ.

ГЛАВА 4
ЭТАП ИНИЦИАЦИИ

4.1. Характеристика результатов подготовки к эндоскопическому исследованию

При оценке результатов подготовки толстой кишки к колоноскопии установлено, что группа пациентов с эффективной подготовкой составила 84 человека (80%), группа с неэффективной подготовкой 21 человек (20%). Качество подготовки толстой кишки по бостонской шкале в баллах представлено в таблице 52.

Таблица 52 - Качество подготовки толстой кишки по бостонской шкале

Качество подготовки в баллах	Количество пациентов (n)	Доля (%)
9	16	15,3
8	18	17,1
7	27	25,7
6	14	13,3
5	9	8,6
4	5	4,7
3	4	3,8
2	3	2,9
1	7	6,7
0	2	1,9
Всего	105	100

Полученные данные отображают общемировые тенденции в проблеме подготовке к колоноскопии. Некачественная подготовка кишечника может достигать до 28% от общего числа всех выполняемых колоноскопий [315].

В результате было установлено, что полный рекомендованный объем ПЭГ при подготовке к колоноскопии приняли 95 (90%) пациентов, рекомендации по питьевому режиму выполнены 86 (82%)-, а диетические рекомендации – 98 (93%)

пациентами. В целом же, те или иные нарушения данных инструкций по приему ПЭГ были выявлены в 26 (25%) случаях.

Были учтены нежелательные явления, связанные с приемом ПЭГ, которые могут отразиться на качестве подготовки очистки ТК. Такие нежелательные явления были зарегистрированы у 18 (17%) пациентов. Наиболее часто возникала рвота, которая была отмечена у 6 (6%) пациентов, и вздутие живота у 7 (7%).

По результатам проведенной колоноскопии у 51 (48,5%) пациентов были выявлены ЭОТК. У 48 (45,7%) пациентов выявлены доброкачественные ЭО, а у 3 (2,8%) злокачественные, у 2 (1,9%) больных выявлен язвенный колит. Патологии толстой кишки не было выявлено в 49 (46,7%) случаях.

Факторы, характеризующие группы клинических наблюдений с адекватной и неадекватной подготовкой кишечника к колоноскопии

Была выполнена процедура сравнения факторов, вероятность влияния которых на качество подготовки кишечника пациентов к колоноскопии без проведения соответствующего анализа исключить было невозможно. Учитываемые факторы были сравнены между собой по частоте встречаемости и по достоверности различия этих частот. В результате проведенного сравнения были выделены факторы, отличающие группы наблюдений с эффективной и неэффективной подготовкой кишечника одна от другой. Вероятностью выделения наблюдений в группы по признакам «эффективная подготовка» и «неэффективная подготовка» обладали только 10 факторов (Таблица 53).

Таблица 53 - Факторы, отличающие группы с адекватной и неадекватной подготовкой кишечника

Номер фактора	Переменная *	Отношение шансов	ДИ -95%	ДИ 95%
1	Пол пациента	0,2633	0,08	0,88
2	Образование пациента	0,3722	0,10	1,33

Номер фактора	Переменная *	Отношение шансов	ДИ -95%	ДИ 95%
3	Специальность врача, направившего пациента на колоноскопию	1,4894	0,78	2,83
4	**Интервал времени между окончанием приема ПЭГ и началом проведения колоноскопии**	**0,8560**	**0,66**	**1,11**
5	**Соблюдение пациентом питьевого режима**	**1,4474**	**0,32**	**6,58**
6	**Соблюдение пациентом диетических рекомендаций**	**0,5803**	**0,04**	**7,79**
7	**Нарушение пациентом инструкций по приему ПЭГ**	**0,1569**	**0,01**	**1,68**
8	Наличие у пациента сахарного диабета	2,2482	0,35	14,62
9	Наличие у пациента запоров	8,3782	7,65	12,52
10	Операция на органах брюшной полости в анамнезе у пациентов	3,2512	0,76	13,94

* *Примечание*: Выделены управляемые факторы (переменные)

Все остальные учитываемые факторы (см. таблица 17, страница 73) имеют опосредованное или второстепенное отношение к качеству подготовки. Это было установлено процедурой логистической регрессии, которая позволила учесть все многообразие комбинаций выделенных переменных (анализируемых факторов). При этом прогностическая мощность данного решения оказалась на близком к заданному уровне – 83,8%.

Выявленные факторы разделились на управляемые и неуправляемые. Были выделены пять неуправляемых фактора – 1, 2, 3, 8, 9 и 10. На эти критерии повлиять невозможно, однако их необходимо учитывать, как составные элементы созданной модели. Управляемых фактор выделено четыре - 4, 5, 6 и 7. Затем проведена корректировка управляемых факторов и пересчет модели при новых данных.

При первичной оценке построенной модели установлено, что индекс R^2 Cox и Snell, показывающий долю влияния всех предикторов модели на дисперсию

зависимой переменной, составляет 0,25. Поскольку значения индексов R^2 Cox и Snell не равны 1 (уровень бесполезной гипотезы), а значительно меньше максимального значения, – это свидетельствует об отличных предсказательных результатах модели.

По результатам решения регрессионного уравнения выверена одиночная аналитическая шкала прогностических значений с оптимальной комбинацией между чувствительностью и специфичностью, определенных по последующей процедуре ROC-анализа. ROC-кривая конечной прогностической модели выглядела следующим образом (Рисунок 41).

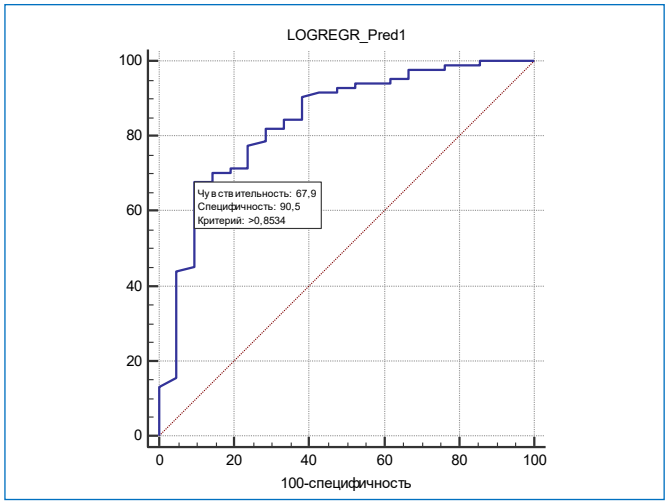


Рисунок 41 - ROC-кривая конечной прогностической модели

Точка отсечения при данной модели находилась на уровне 0,8534. Уровень значения данной модели является статистически значимым ($p<0,0001$). При этом уровень значимости критерия согласия Хосмера-Лемешева оказался незначимым ($p=0,24$). Учитывая то, что критерий Хосмера-Лемешева характеризует различия между наблюдаемыми и ожидаемыми распределениями частот в модели и его значение больше уровня значимости 0,05, это свидетельствует о том, что модель хорошо откалибрована и достаточно точно описывает реальные данные.

Это позволило выделить оптимальный ассоциативный критерий с чувствительностью 67,9%, специфичностью 90,5% и доверительным интервалом

от 0,76 до 0,90. Установлено, что индекс Юдена составил 0,58, что свидетельствует об однородности и стабильности представленной модели.

4.2. Способ прогнозирования эффективности подготовки к эндоскопическому исследованию

Способ прогнозирования эффективности подготовки толстой кишки к эндоскопическому исследованию осуществлялся следующим образом: учитывались следующие факторы: пол пациента (П), уровень образования пациента (ОбП), наличие у пациента сахарного диабета (СД); специальность врача, направившего пациента на колоноскопию (ВР), время между окончанием приема полиэтиленгликоля и началом проведения колоноскопии (ВОП); соблюдение пациентом питьевого режима (СПР) и диетических рекомендаций (СДР), нарушение пациентом инструкций по приему полиэтиленгликоля (НИП); наличие у пациента операций на органах брюшной полости в анамнезе (ОП). Затем рассчитывают прогностический коэффициент – «Эффективность подготовки толстой кишки» (ЭПТК), как классификационное значение уравнения регрессии по формуле:

$$\mathbf{ЭПТК = Кон + П \times ЗнП_1 + ОбП \times ЗнП_2 + СД \times ЗнП_3 + ВР \times ЗнП4 +}$$
$$\mathbf{+ ВОП \times ЗнП5 + СПР \times ЗнП6 + СДР \times ЗнП7 +}$$
$$\mathbf{+ НИП \times ЗнП8 + ЗП \times ЗнП9 + ОП \times ЗнП10,}\ \text{где}$$

Кон (вычисленная постоянная для данной совокупности) = 2085,5373;

$ЗнП_{1...10}$ – наблюдаемое значение для соответствующего образца переменной,

$ЗнП_1$ – (**-1,33449**),

$ЗнП_2$ – **(-0,98843)**,

$ЗнП_3$ – **0,81014**,

$ЗнП_4$ – **0,39837**,

$ЗнП_5$ – **(-0,15543)**,

$ЗнП_6$ – **0,36973**;

$ЗнП_7$ – **(-0,54414)**,

$ЗнП_8$ – **(-1,85205)**,

$ЗнП_9$ – **(-18,49230)**,

$ЗнП_{10}$ – **1,17903**;

П – пол пациента: 101 – женский, 102 – мужской,

ОбП – образование пациента: 101 – среднее, 102 – высшее,

СД - наличие сахарного диабета: 101 – наличие, 102 – отсутствие,

ВР - специальность врача, какой направил пациент на колоноскопию: онколог - 101, проктолог – 102, гастроэнтеролог – 103, хирург – 104, терапевт – 105,

ВОП - время между окончанием приема полиэтиленгликоля и началом проведения колоноскопии: часы,

СПР - соблюдение пациентом питьевого режима: 101 – соблюдение, 102 – несоблюдение,

СДР - соблюдение пациентом диетических рекомендаций: 101 – соблюдение, 102 – несоблюдение,

НИП - нарушение пациентом инструкций по приему ПЭГ: 101 – наличие, 102 – отсутствие,

ЗП – запоры: 101 – наличие, 102 – отсутствие,

ОП - операция на органах брюшной полости в анамнезе: 101 – наличие, 102 – отсутствие.

Решая данное уравнения для конкретного пациента, получают соответствующее классификационное значение, которое сопоставляют с точкой отсечения, что позволяет прогнозировать эффективность или не эффективность подготовки толстой кишки к колоноскопии. Если полученное оценочное значение меньше 0,8534, то прогнозируют, что подготовка толстой кишки к колоноскопии неэффективна. Напротив, если полученное значение больше или равно 0,8534, то прогнозируют, что подготовка толстой кишки к колоноскопии эффективна.

По результатам исследования получен патент на изобретение «Способ прогнозирования эффективности подготовки толстой кишки к колоноскопии» №2686958, зарегистрированный Федеральной службой по интеллектуальной собственности 06.05.2019 (Рисунок 42).



Рисунок 42 - Патент на изобретение «Способ прогнозирования эффективности подготовки толстой кишки к колоноскопии»

Обсуждение результатов подготовки к эндоскопическому исследованию толстой кишки

В настоящее время известны три исследования, направленные на разработку специфической прогностической модели неадекватной подготовки толстой кишки (Таблица 54).

Таблица 54 - Исследования, посвященные разработке прогностической модели неадекватной подготовки толстой кишки

	Hassan C. et al. [205]	Dik V.K et al. [182]	Gimeno-García A.Z. et al. [199]	**Настоящее исследование**
Чувствительность (%)	60	66	50	**68**
Специфичность (%)	59	79	80	**91**
Положительное прогностическое значение (%)	41	29	36	**71**
Отрицательное прогностическое значение (%)	76	95	88	**36**
AUC (%)	0,63	0,77	0,70	**0.84**
Доверительный интервал	0,62-0,66	0,71-0,84	0,65-0,74	**0,76-0,90**

При схожих показателях чувствительности прогностических моделей, предложенных другими авторами, представленная нами модель имеет более высокий показатель специфичности и большую площадь под ROC-кривой. (см. рисунок 45, страница 178).

Следует отметить, что в отличие от нашего исследования, в двух первых представленных работах использовалась не только двухэтапная подготовка толстой кишки, но и одноэтапная схема. В исследовании Gimeno-García A.Z. с соавт. и Hassan C. с соавт. проводили анализ в трех группах в зависимости от использованного слабительного средства, а для подготовки применялись три различных препарата, а не только макрогол 4000, как в настоящем исследовании.

Представленное исследование показывает, что прогнозирование, основанное на простых факторах, таких как пол, образование, наличие в анамнезе операций на органах брюшной полости, наличие сахарного диабета, а также ряд нарушений рекомендаций по проведению подготовки кишечника, могут точно выявить пациентов с повышенным риском неэффективной подготовки толстой кишки к колоноскопии.

Было оценено влияние режима подготовки на качество очищения толстой кишки. Установлено, что при модификации 1 режима приема ПЭГ (двухэтапный прием 2 литра ПЭГ вечером + 2 литра ПЭГ утром) доля случаев эффективной подготовки составила 10 (17,9%), при модификации 2 (двухэтапный прием 3 литра ПЭГ вечером + 1 литр ПЭГ утром) – 11 (22,4%). Таким образом вероятность неэффективной подготовки ТК между двумя группами достоверно не отличалась ($p>0,05$) (Рисунок 43 и 44).



Рисунок 43 - Эффективность подготовки толстой кишки при использовании модификации 1



Рисунок 44 - Эффективность подготовки толстой кишки при использовании модификации 2

Одним из значимых критериев, отличающих группы с эффективной и неэффективной подготовкой кишечника одна от другой, явилось **наличие у пациента сахарного диабета**. У пациентов, страдающих сахарным диабетом наблюдается более медленное опорожнение желудка, замедленный транзит содержимого по толстой кишке и, соответственно, более продолжительная эвакуация кишечного содержимого. Это может привести к неудовлетворительным результатам очищения кишечника и, как следствие, к некачественной колоноскопии в ходе которой могут быть не обнаружены (пропущены) реально существующие патологические изменения (в т.ч. и новообразования). Подобное влияние сопутствующего сахарного диабета на функциональную активность толстой кишки отмечается в отечественной и зарубежной литературе, однако в существующих рекомендациях описаны подходы к оптимизации приема гипогликемических препаратов, но нет данных, посвященных изменению схемы подготовки толстой кишки [51].

Пол пациента и уровень его образования также явились значимыми факторами, определяющими качество подготовки толстой кишки к колоноскопии. В зарубежных исследованиях связь с уровнем образования изучалась, и установлено, что доля неэффективной подготовки у пациентов со средним образованием достоверно выше, чем у пациентов с высшим образованием – 44%

против 21%, соответственно [175]. В отечественной литературе сведений о подобных исследованиях нет.

Ещё одним установленным нами фактором явилась **специальность врача, направившего пациента на колоноскопию**. По-видимому, в этом случае важен элемент мотивации пациента для проведения исследования, как один из факторов более качественной подготовки к колоноскопии. Элемент мотивации является важной частью приверженности пациента назначенной схеме по подготовке толстой кишки к колоноскопии. Установлено, что инструкции по подготовке были нарушены пациентами в 26 (25%) случаях. Это произошло несмотря на то, что врач подробно объяснял каждому пациенту основные этапы подготовки, а также выдавал подробные инструкции по подготовке в печатном виде на бумажном носителе. Вероятно, что частота отступлений от инструкции по подготовке кишечника к предстоящей колоноскопии связана с уровнем образования пациента, т.к. нами была установлена взаимосвязь этого показателя с качеством очищения толстой кишки.

В исследовании Chan W.K. с соавторами установлена взаимосвязь между **качеством очистки толстой кишки и продолжительностью времени ожидания пациентом колоноскопии** [175]. Так, у пациентов, прошедших колоноскопию в срок от 2 до 15 недель после инструктажа по подготовке к исследованию, качество очистки толстой кишки было достоверно хуже, чем у пациентов, ожидавших проведения колоноскопии менее одной недели. В настоящем исследовании максимальное время ожидания пациентами составило до 30 суток, однако не было установлено достоверной взаимосвязи между этими показателями.

Оценены результаты очистки толстой кишки при двух режимах приема ПЭГ. В модификации 1 пациент принимал два литра ПЭГ накануне и два литра – утром в день колоноскопии, в модификации 2 пациент принимал три литра ПЭГ накануне, а один литр – в день исследования. Установлено, что использование какой-либо их этих двух модификаций не являются фактором, отличающим группы с адекватной и неадекватной подготовкой кишечника. Установлено также, что одним из значимых факторов, влияющим на качество подготовки, является время между

окончанием приема ПЭГ и началом проведения колоноскопии. Оптимальное время составляет 3-5 часов. Наличие этих двух сходных по результату модификаций приема ПЭГ, дают врачу возможность варьировать ими и проводить исследование в оптимальный временной промежуток в течение рабочего дня. Это позволяет оптимизировать использование рабочего времени эндоскопического подразделения и выполнять большее количество колоноскопий в течение рабочего дня. При этом результаты использования модификации 2 для очистки толстой кишки в отечественной литературе ранее не описывались.

Настоящее исследование также подтвердило значительную роль факторов, связываемых другими исследователями с режимом подготовки толстой кишки к колоноскопии, и с его результатом. В частности, мы показали, что продолжительность интервала времени между окончанием приема слабительного препарата и началом проведения колоноскопии является критерием, определяющим качество очищения кишечника.

Соблюдение/несоблюдение рекомендаций по диете и выполнение/невыполнение питьевого режима жидкости при подготовке к колоноскопии также являются обстоятельствами, влияющими на эффективность подготовки.

Дальнейшая тактика в группе пациентов с неэффективной подготовкой кишечника зависела от факта наличия у пациентов сахарного диабета. В группе пациентов без сахарного диабета, после проведения колоноскопии и установления факта адекватной подготовки, было рекомендовано продолжать подготовку в тот же день. Пациентам рекомендовали прием жидкости (вода, сладкий чай, сок без мякоти, бульон) и прием одного литра ПЭГ в интервале времени от 19:00 до 20:00. Повторную колоноскопию выполняли на следующий день в интервале от 8:00 до 10:00. У пациентов с сахарным диабетом повторную колоноскопию выполняли через пять дней. Это связано с физиологическими сроками транзита химуса по различным отделам ЖКТ [83]. Такое тактическое решение обусловлено особенностями течения сахарного диабета, при котором происходит снижение скорости желудочно-кишечного транзита, а повторная подготовка с продолжением

диетических ограничений может привести к гипогликемическим осложнениям у пациента. С подобными пациентами проводился повторный инструктаж по выполнению рекомендаций по подготовке с акцентом на соблюдение установленных нами управляемых фактов влияния на эффективность подготовки кишечника к колоноскопии.

В результате, при проведении повторной колоноскопии не было установлено ни одного случая неэффективного очищения толстой кишки. После установления факта эффективной подготовки пациенту выполнялся следующий этап алгоритма – этап диагностикума.

Клинические примеры применения способа прогнозирования эффективности подготовки толстой кишки к эндоскопическому исследованию

Предлагаемый способ прогнозирования наглядно иллюстрируется следующими примерами его клинического использования:

Клинический пример 1

Пациентка Б., 74 года, высшее образование. Колоноскопия выполнялась амбулаторно, во временной промежуток до 12:00. Пациентка направлена на исследование гастроэнтерологом по поводу болей в животе. Вес 85 кг, рост 167, ИМТ 31,2. Сердечной недостаточности и операций на органах брюшной полости не было. Сахарным диабетом и нарушениями опорожнения кишечника не страдает. Когнитивный статус соответствует норме. Ранее колоноскопию не проходила. Время ожидания колоноскопии с момента назначения этого исследования составило 14 дней. Рекомендации по подготовке к колоноскопии пациентка не нарушала: приняла полный объем ПЭГ, соблюдала диетические рекомендации и питьевой режим. В период подготовки к исследованию нежелательных побочных явлений не было. Интервал времени между окончанием приема рекомендованного объема ПЭГ и началом проведения колоноскопии составил три часа.

Выполнено решение уравнения регрессии:

ЭПТК=2085,5373 + 101×(-1,33449) + 102×(-0,98843) + 101×0,39837 + 3×(-0,15543) + 101×0,36973 + 101×(-0,54414) + 101×(-1,85205) + 102×0,81014 + 101×(-18,49230) + 102×1,17903 =0,9328

При сопоставлении полученного значения (ЭПТК = 0,9328) с одиночной аналитической шкалой прогностических значений оказалось, что оно превышает рассчитанный нами показатель 0,8534 (точка отсечения избранной нами прогностической модели). Полученное значение ЭПТК прогнозировало факт достижения у этой пациентки эффективной подготовки кишечника, что и было подтверждено в последующем при проведении колоноскопии. Очищение каждого сегмента толстой кишки оценено по бостонской шкале в 3 балла. Таким образом подготовка признана эффективной.

Клинический пример 2.

Пациент М., 75 лет, образование среднее, направлен на исследование врачом-онкологом. Колоноскопия выполнялась амбулаторно, до 12:00. Вес пациента 105 кг, рост 180, ИМТ 32. Сердечной недостаточности нет. В анамнезе лапаротомия по поводу прободной язвы желудка. Сахарным диабетом не страдает, запоры беспокоят в течение, примерно, 10 лет. Когнитивный статус соответствует норме. Ранее пациенту уже проводилась колоноскопия. Время ожидания с момента назначения колоноскопии до момента выполнения этого исследования составило 12 дней. Пациент допустил нарушение рекомендаций по подготовке к колоноскопии – не соблюдал диетические рекомендации и питьевой режим, но принял полный объем ПЭГ. В период подготовки к исследованию нежелательных побочных явлений не было. Интервал времени между окончанием приема ПЭГ и началом проведения колоноскопии составил пять часов.

Выполнено решение уравнения регрессии:

ЭПТК=2085,5373 + 102×(-1,33449) + 101×(-0,98843) + 101×0,39837 + 8×(-0,15543) + 101×0,36973 + 102×(-0,54414) + 102×(-1,85205) + 102×0,81014 + 102×(-18,49230) + 101×1,17903=0,8129

При сопоставлении полученного значения с одиночной аналитической шкалой прогностических значений оказалось, что оно меньше рассчитанного нами

показателя 0,8534 (точка отсечения избранной нами прогностической модели). Полученное значение ЭПТК прогнозировало факт неэффективной подготовки кишечника, что и было подтверждено в последующем при проведении колоноскопии: очистка двух сегментов толстой кишки оценена по бостонской шкале на 1 балл. Таким образом, подготовка признана неэффективной.

Предлагаемый способ применен в отделениях ГБУЗ ЯО «Клиническая онкологическая больница» для прогнозирования успешности подготовки толстой кишки к колоноскопии.

Оценка эффективности оказания помощи пациентам с полипами и эпителиальными опухолями толстой кишки на этапе скрининга

На этапе инициации было установлено, что доля пациентов с эффективной подготовкой толстой кишки к эндоскопическому исследованию составила 80%, что что соотносится с 3 баллами. При этом в результате использования прогнозирования эффективности подготовки толстой кишки и применения в группе пациентов с неэффективной подготовкой кишечника подходов, зависящих от факта наличия у пациентов сахарного диабета, не было установлено ни одного случая неэффективного очищения толстой кишки. Следовательно, доля пациентов, которые для переведены на следующий этап диагностического алгоритма составил 100%, что соответствует 5 баллам. Таки образом при использовании такого подхода разрешающая способность на этом этапе увеличилось на 25%

РЕЗЮМЕ

Построенный дизайн исследования позволил выделить значимые факторы, отличающие одна от другой группы наблюдений с эффективной и неэффективной подготовкой кишечника к колоноскопии. Эти факторы имеют персональный, организационный и клинический характер и могут быть легко учтены до начала проведения эндоскопического исследования.

Для объективного и обоснованного прогнозирования качества успешности подготовки толстой кишки к колоноскопии необходимо учесть десять критериев: пол и образование пациента, специальность врача, направившего пациента на

колоноскопию, интервал времени между окончанием приема препарата для очищения толстой кишки и началом проведения колоноскопии, соблюдение пациентом рекомендаций по диете и приему дополнительной жидкости при подготовке к колоноскопии, нарушение пациентом инструкций по приему ПЭГ, наличие сахарного диабета, запоров и операций на органах брюшной полости в анамнезе. В связи с тем, что в клинической практике одновременно учесть влияние различных комбинаций перечисленных факторов на качество подготовки кишечника к эндоскопическому исследованию невозможно, необходимо воспользоваться процедурой сопоставления вычисляемого прогностического значения с ассоциативным критерием. Если воспользоваться предложенной моделью, объединяющую влияние на ожидаемый результат подготовки кишечника простых клинических переменных (учитываемых факторов), с ее чувствительностью (67,9%), высокой специфичностью (90,5%), и площадью под ROC-кривой (0,84), то прогноз успешной подготовки толстой кишки к колоноскопии составляет 83,8%.

Несомненной пользой проведенного исследования является то, в арсенале врача-эндоскописта появляется инструмент, в виде представленной модели, который позволит решить несколько важных задач:

— Во-первых, избежать проведение колоноскопий у пациентов с прогнозируемым низким качеством очищения толстой кишки (при котором колоноскопия, в случае ее выполнения, будет малоинформативной).

— Во-вторых, оптимизировать работу эндоскопических подразделений путем обоснованной экономии ресурсов (временных затрат, расходов на дезинфекцию оборудования, обеспечение его сохранности и т.д.).

— В-третьих, предупредить ущемление интересов пациентов, не достигших необходимого качества очищения кишечника, недопущением выполнения им прогнозируемо некачественного эндоскопического исследования, потенциально чреватого гиподиагностикой патологических изменений толстой кишки, включая эпителиальные новообразования, и всеми сопряженными с этими последствиями для его здоровья и жизни.

— В-четвертых, оптимизировать дополнительную (для страдающих сахарным диабетом пациентов с прогнозируемо некачественной подготовкой кишечника к колоноскопии) или повторную (для остальных пациентов с прогнозируемо плохой подготовкой кишечника) подготовку и время выполнения прогнозируемо успешной колоноскопии

По результатам использования такого подхода, основанного на применении прогностической математической модели, разработана этапность подготовки толстой кишки, которая позволяет успешно перейти к этапу диагностикума, основным элементом которого является эндоскопическое исследование толстой кишки. Общая разрешающая способность при использовании такого подхода на этапе инициации увеличилось на 25%.

ГЛАВА 5
ЭТАП ПЕРВИЧНОЙ ЭНДОСКОПИЧЕСКОЙ ДИАГНОСТИКИ

5.1. Результаты конвенциональной и контрастной диагностики

Поскольку целью этапа является исключение у пациента эпителиальной опухоли толстой кишки посредством проведения первичной эндоскопической диагностики, была оценена результативность уточняющих эндоскопических методик контрастирования поверхности слизистой оболочки на этапе диагностического поиска эпителиальных опухолей толстой кишки. Была проанализирована диагностическая эффективность конвенциональной колоноскопии (ККС), тотальной хромоколоноскопии (ХКС) и тотальной колоноскопии в узкоспектральном изображении (УКС) в выявлении эпителиальных опухолей толстой кишки (ЭОТК), а также проведено сравнение этих методик между собой.

По результатам проведения эндоскопической диагностики были выявлены две аденокарциномы сигмовидной кишки на стадии Т2. При этом при ККС и при ХКС выявлено по одной опухоли. Учитывая малое количество наблюдений выявленного развитого рака толстой кишки в группах ККС (n=1) и ХКС (n=1), а также отсутствие подобных наблюдений в группе УКС, пациенты с распространенными злокачественными ЭОТК в дальнейший статистический анализ не включались.

Результаты конвенциональной колоноскопии в поиске эпителиальных опухолей толстой кишки

В группе пациентов, которым была выполнена конвенциональная колоноскопия без применения специальных методик контрастирования слизистой оболочки (169 человек), у 57 (33,7%) было выявлены 139 эпителиальных опухолей.

Большинство выявленных опухолей локализовались в сигмовидной кишке – 58 (42%), наименьшее количество в нисходящей ободочной – 62(4%) и слепой кишке – 81(6%). Распределение опухолей по отделам толстой кишки представлена в таблице 55 и рисунке 45.

Таблица 55 - Распределение эпителиальных опухолей, выявленных при выполнении ККС, по отделам толстой кишки

Локализация	Количество выявленных ЭО (n)	Доля выявленных ЭО (%)
Прямая кишка	22	16,1
Сигмовидная кишка	58	41,5
Нисходящая ободочная кишка	6	4,5
Поперечная ободочная кишка	19	13,3
Нисходящая ободочная кишка	26	18,7
Слепая кишка	8	5,9
Всего	139	100

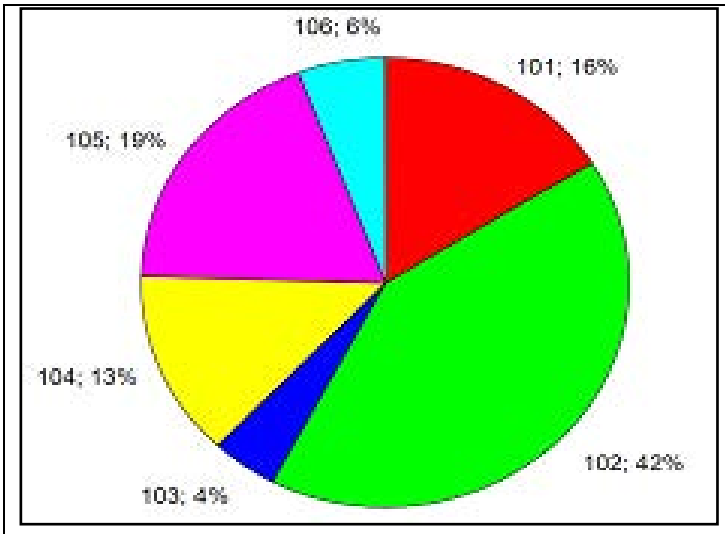


Рисунок 45 - Распределение эпителиальных опухолей, выявленных при выполнении ККС, в зависимости от особенностей их локализации в толстой кишке

Большинство выявленных ЭО были размером менее 5 мм (45%) или от 6 до 10 мм (37%). Распределение опухолей по размерам представлено в таблице 56.

Таблица 56 - Размеры ЭО, выявленных при выполнении ККС

Размеры ЭО	Количество выявленных ЭО (n)	Доля выявленных ЭО (%)
Менее 0,5 мм	63	45,3

Размеры ЭО	Количество выявленных ЭО (n)	Доля выявленных ЭО (%)
От 0.6 до 10 мм	51	36,7
От 1.0 до 2.0 см	15	10,8
Более 2.0 см	10	7,2
Всего	139	100

Большинство выявленных ЭО имели полиповидный тип роста – 108 (77,7%), 31 (22,3%) новообразований были отнесены к плоскому типу.

При анализе морфологической структуры обнаруженных ЭО установлено: 84 (60,4%) из них были представлены аденомами, 55 (39,6%) – зубчатыми образованиями.

Для оценки диагностической эффективности ККС в диагностике ЭО толстой кишки была выверена одиночная аналитическая шкала прогностических значений с оптимальной комбинацией чувствительности и специфичности, определенных по последующей процедуре ROC-анализа. ROC-кривая конечной прогностической модели выглядела следующим образом (Рисунок 46).

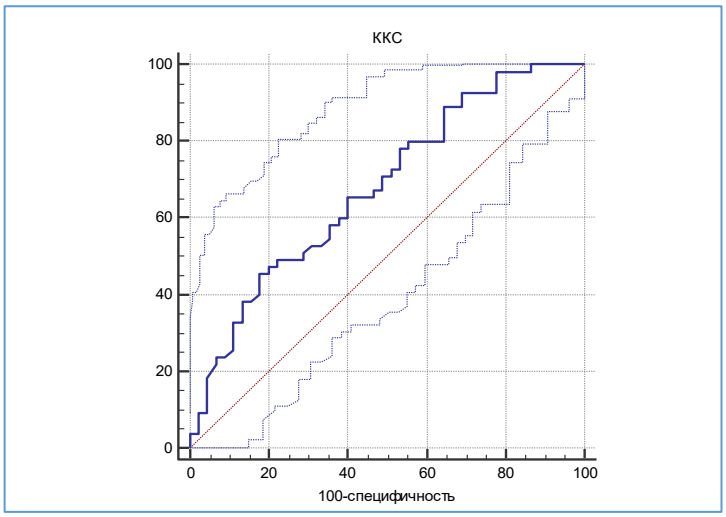


Рисунок 46 - ROC-кривая диагностической мощности ККС

Установлено, что площадь под кривой составила 0,679 при достоверном интервале от 0,578 до 0,769 и среднеквадратической ошибке 0,0537, что согласно экспертному классификатору свидетельствует о среднем качестве модели. Уровень

значимости данной диагностической методики является статистически достоверным (p=0,0009). Это позволило выделить оптимальный ассоциативный критерий с чувствительностью 64,3% с доверительным интервалом от 52,0 до 79,4, специфичностью 81,5% и доверительным интервалом от 67,9 до 92,0. Установлено, что индекс Юдена составил 0,48, при доверительном интервале от 0,1172 до 0,5576, что свидетельствует об однородности и стабильности представленных данных. Оперативные характеристики полученной модели представлены в таблице 57.

Таблица 57 - Оперативные характеристики шкалы прогностических значений ККС в диагностике ЭО толстой кишки

Критерий	Значение	ДИ
Индекс Юдена J	0,48	0,1172 - 0,5576
LR+	2,09	1,3 - 5,1
LR–	0,75	0,5 - 0,9
ППЗ	73,4	57,7 - 88,9
ОПЗ	54,8	42,6 - 67,4

Положительное предсказательное значение (ППЗ) составило 73,4 с доверительным интервалом от 57,7 до 88,9, отрицательное предсказательное значение (ОПЗ) составило 54,8 с доверительным интервалом от 42,6 до 67,4. Положительный критерий отношения правдоподобия (LR+) составил 2,09 с доверительным интервалом от 1,3 до 5,2, а отрицательный критерий отношения правдоподобия (LR–) составил 0,75 с доверительным интервалом от 0,5 до 0,9.

Полученные данные демонстрируют преобладание положительных оперативных характеристик, что свидетельствует о ценности методики ККС для первичной диагностики ЭО толстой кишки. Однако статистический анализ демонстрирует относительно невысокие показатели чувствительности (64,3%) и положительного предсказательного значения (73,4). Значение же отрицательного предсказательного значения, демонстрирующего долю пациентов с отрицательными результатами теста, которые были правильно диагностированы, является низким (54,8), что в случае диагностики ЭО толстой кишки является

негативным фактором и свидетельствует о прогнозируемой возможности пропуска реально существующих искомых патологических образований. Невысокие показатели качества модели демонстрирует и ROC-анализ - площадь под кривой составила 0,679. При этом нижняя граница доверительного интервала располагалась ниже линии пятидесятипроцентной эффективности.

Результаты колоноскопии с тотальной хромоскопией в поиске эпителиальных опухолей толстой кишки.

В группе пациентов, которым была выполнена колоноскопия с тотальной хромоскопией (96 человек), у 46 (48%) было выявлены 166 эпителиальных опухолей.

Большинство выявленных опухолей (n=57, 34,3%) локализовались в сигмовидной кишке, наименьшее количество (n=9, 5%) – в слепой кишке. Распределение опухолей по локализации в толстой кишке представлено в таблице 58 и рисунке 47.

Таблица 58 - Распределение эпителиальных опухолей, выявленных при выполнении ХКС, по локализации в толстой кишке

Локализация	Количество выявленных ЭО (n)	Доля выявленных ЭО (%)
Прямая кишка	18	10,8
Сигмовидная кишка	57	34,3
Нисходящая ободочная кишка	22	13,3
Поперечная ободочная кишка	33	19,9
Нисходящая ободочная кишка	27	16,3
Слепая кишка	9	5,4
Всего	166	100

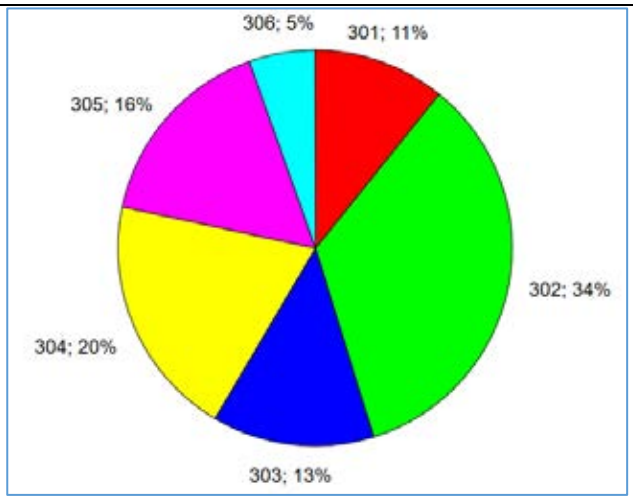


Рисунок 47 - Распределение эпителиальных опухолей, выявленных при выполнении ХКС, в зависимости от размера

Большинство выявленных ЭО были размером менее 5 мм (71%) или от 6 до 10 мм (25%). Распределение опухолей размерам представлена в таблице 53 и рисунке 59.

Таблица 59 - Размеры ЭО, выявленных при выполнении ХКС

Размеры ЭО	Количество выявленных ЭО (n)	Доля выявленных ЭО (%)
Менее 0,5 мм	118	71,1
От 0.6 до 10 мм	41	24,7
От 1.0 до 2.0 см	5	3,0
Более 2.0 см	2	1,2
Всего	166	100

Большинство выявленных ЭО имели плоский тип роста – 132 (79,5%), 34 (20,5%) новообразования были отнесены к полиповидному типу.

При анализе морфологической структуры диагностированных ЭО было установлено, что большинство опухолей 117 (70%) являлись зубчатыми образованиями, 49 (30%) – аденомами.

Для оценки диагностической эффективности ХКС в первичной диагностике ЭО толстой кишки была выверена одиночная аналитическая шкала прогностических значений с оптимальной комбинацией между чувствительностью и специфичностью, определенных по последующей процедуре ROC-анализа. ROC-

кривая конечной прогностической модели выглядела следующим образом (Рисунок 48).

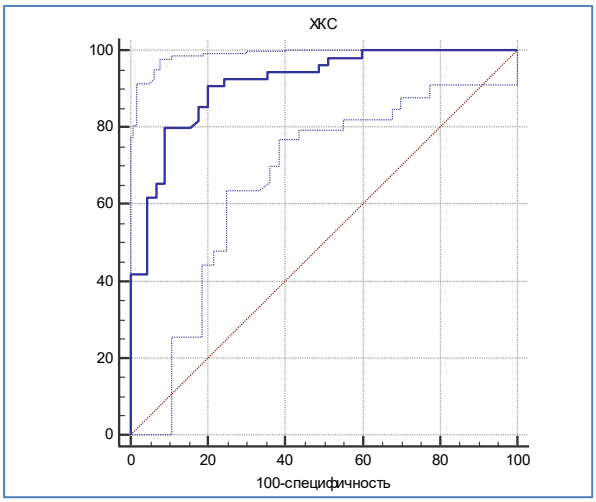


Рисунок 48 - ROC-кривая диагностической эффективности ХКС

Установлено, что площадь под кривой составила 0,92 при достоверном интервале от 0,84 до 0,96 и среднеквадратической ошибке 0,0275, что согласно экспертному классификатору свидетельствует об отличном качестве модели. Уровень значимости данной диагностической методики является статистически достоверным ($p \leq 0,0001$). Это позволило выделить оптимальный ассоциативный критерий с чувствительностью 87,0% с доверительным интервалом от 77,0 до 89,6 и специфичностью 89,5% при доверительном интервале от 78,8 до 97,5. Установлено, что индекс Юдена составил 0,73 при доверительном интервале от 0,53 до 0,80, что свидетельствует об однородности и стабильности представленных данных. Оперативные характеристики модели представлены в таблице 60.

Таблица 60 - Оперативные характеристики шкалы прогностических значений ХКС в диагностике ЭО толстой кишки

Критерий	Значение	ДИ
Индекс Юдена J	0,73	0,53 - 0,80
LR+	10,0	3,5 - 23,1
LR –	0,33	0,1 - 0,4
ППЗ	89,6	80,0 - 97,7

Критерий	Значение	ДИ
ОПЗ	80,1	65,3 - 88,9

Положительное предсказательное значение составило 89,6 с доверительным интервалом от 80,0 до 97,7, отрицательное предсказательное значение составило 80,1 с доверительным интервалом от 65,3 до 88,9. Положительный критерий отношения правдоподобия составил 10,0 с доверительным интервалом от 3,5 до 23,1, а отрицательный критерий отношения правдоподобия составил 0,33 с доверительным интервалом от 0,1 до 0,4.

Полученные данные демонстрируют преобладание положительных оперативных характеристик, что свидетельствует о ценности методики ХКС для первичной диагностики ЭО толстой кишки. Установленные оперативные характеристики демонстрирует высокие показатели как чувствительности (87,0), так и специфичности (89,5%). Положительное (89,6) и отрицательное предсказательное значение (80,1) достаточно высокие, что свидетельствует об эффективности методики для выявления эпителиальных опухолей ТК и низкой вероятности пропуска патологии. Высокие показатели качества модели демонстрирует и ROC-анализ - площадь под кривой составила 0,92. При этом доверительный интервал располагался левее линии пятидесятипроцентной эффективности.

Результаты колоноскопии с тотальным осмотром в режиме узкоспектрального изображения в поиске эпителиальных опухолей толстой кишки

В группе пациентов, которым была выполнена УКС (102 человека), у 57 (56%) была выявлена 171 эпителиальная опухоль. Большинство опухолей локализовались в сигмовидной кишке 51(30%) и в нисходящей ободочной кишке 41(24%), наименьшее количество в слепой кишке 9(5%). Распределение опухолей по отделам толстой кишки представлено в таблице 61 и на рисунке 49.

Таблица 61 - Распределение эпителиальных опухолей, выявленных при выполнении УКС, по отделам толстой кишки

Локализация	Количество выявленных ЭО (n)	Доля выявленных ЭО (%)
Прямая кишка	31	18,1
Сигмовидная кишка	51	29,8
Нисходящая ободочная кишка	18	10,5
Поперечная ободочная кишка	21	12,3
Нисходящая ободочная кишка	41	24
Слепая кишка	9	5,3
Всего	171	100

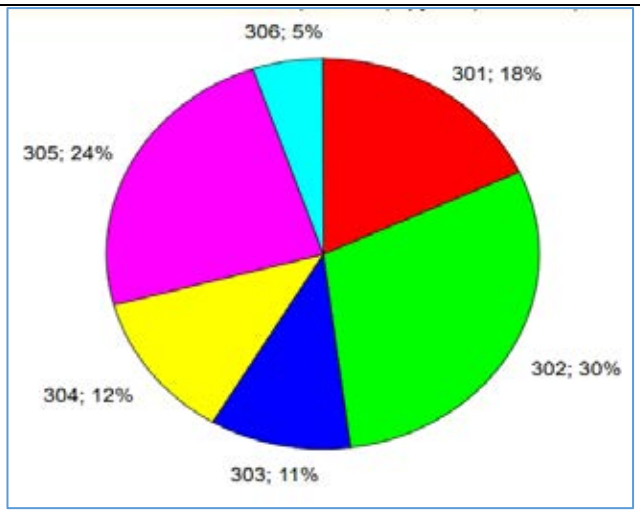


Рисунок 49 - Распределение эпителиальных опухолей, выявленных при выполнении УКС, в зависимости от их локализации в толстой кишке

Большинство выявленных ЭО были размером менее 5 мм (68%) или от 6 до 10 мм (26%). Распределение опухолей по отделам ТК представлено в таблице 62.

Таблица 62 - Размеры ЭО выявленных при выполнении УКС

Размеры ЭО	Количество выявленных ЭО (n)	Доля выявленных ЭО (%)
Менее 0,5 мм	117	68,4
От 0.6 до 10 мм	45	26,3

Размеры ЭО	Количество выявленных ЭО (n)	Доля выявленных ЭО (%)
От 1.0 до 2.0 см	7	4,1
Более 2.0 см	2	1,2
Всего	171	100

Большинство выявленных ЭО имели плоский тип опухолевого роста - 171 (67,8%), 55 (32,2%) – отнесены к полиповидному типу.

При анализе морфологической структуры диагностированных ЭО было установлено, что большинство опухолей 118 (69%) являлись зубчатыми образованиями, 53 (31%) были аденомами.

Для оценки диагностической эффективности УКС в первичной диагностике ЭО толстой кишки была выверена одиночная аналитическая шкала прогностических значений с оптимальной комбинацией между чувствительностью и специфичностью, определенных по последующей процедуре ROC-анализа. ROC-кривая конечной прогностической модели выглядела следующим образом (Рисунок 50).

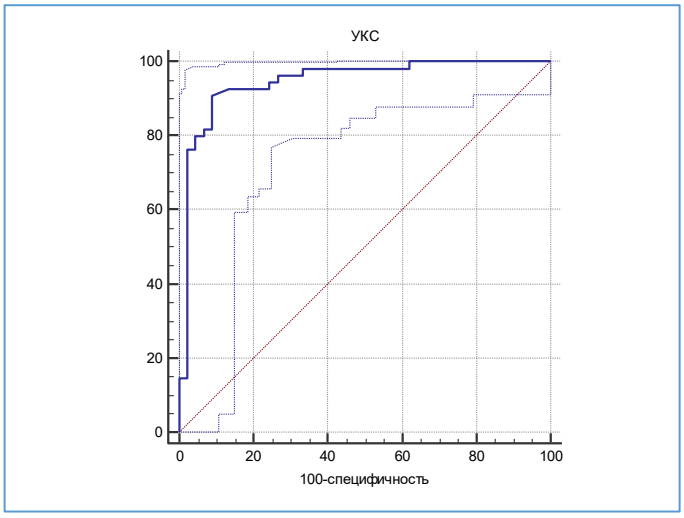


Рисунок 50 - ROC-кривая диагностической эффективности УКС

Установлено, что площадь под кривой составила 0,94 при достоверном интервале от 0,872 до 0,981 и среднеквадратической ошибке 0,0241, что согласно экспертному классификатору свидетельствует об отличном качестве модели. Уровень значимости данной диагностической методики является статистически

достоверным (p≤0,0001). Это позволило выделить оптимальный ассоциативный критерий с чувствительностью 90,9% с доверительным интервалом от 80,0 - 97,0 и специфичностью 90,0% с доверительным интервалом от 78,8 - 97,5. Установлено, что индекс Юдена составил 0,81, при доверительном интервале от 0,69 до 0,91, что свидетельствует об однородности и стабильности представленных данных. Оперативные характеристики полученной модели представлены в таблице 63.

Таблица 63 - Оперативные характеристики шкалы прогностических значений УКС в диагностике ЭО толстой кишки

Критерий	Значение	ДИ
Индекс Юдена J	0,81	0,69 - 0,91
LR+	9,42	4,0 - 26,2
LR–	0,10	0,04 - 0,2
ППЗ	90,6	82,1 - 97,9
ОПЗ	88,1	76,4 - 96,4

Положительное предсказательное значение составило 90,6 с доверительным интервалом от 82,1 - 97,9, отрицательное предсказательное значение составило 88,1 с доверительным интервалом от 76,4 - 96,4. Положительный критерий отношения правдоподобия составил 9,42 с доверительным интервалом от 4,0 - 26,2, а отрицательный критерий отношения правдоподобия составил 0,10 с доверительным интервалом от 0,04 - 0,2.

Полученные данные демонстрируют преобладание положительных оперативных характеристик, что свидетельствует о ценности методики УКС для первичной диагностики ЭОТК. Установленные оперативные характеристики демонстрирует высокие показатели как чувствительности (90,9%), так и специфичности (90,0%) методики. Положительное (90,6) и отрицательное предсказательное значение (88,1) достаточно высокие, что свидетельствует об эффективности методики для выявления ЭОТК и низкой вероятности пропуска патологии. Высокие показатели качества модели демонстрирует и ROC-анализ -

площадь под кривой составила 0,94. При этом доверительный интервал располагалась выше линии пятидесятипроцентной эффективности.

5.2. Сравнение эффективности конвенциональной и контрастной диагностики

Сравнение диагностической эффективности по признаку установленной локализации ЭО

Установлено, что совокупности данных, полученных при использовании ККС, ХКС и УКС во всех трех группах пациентов в зависимости от локализации выявленных эпителиальных опухолей однородны и статистически сравнимы. Данные о распределении выявленных эпителиальных опухолей в различных отделах толстой кишки представлены в Рисунке 51.

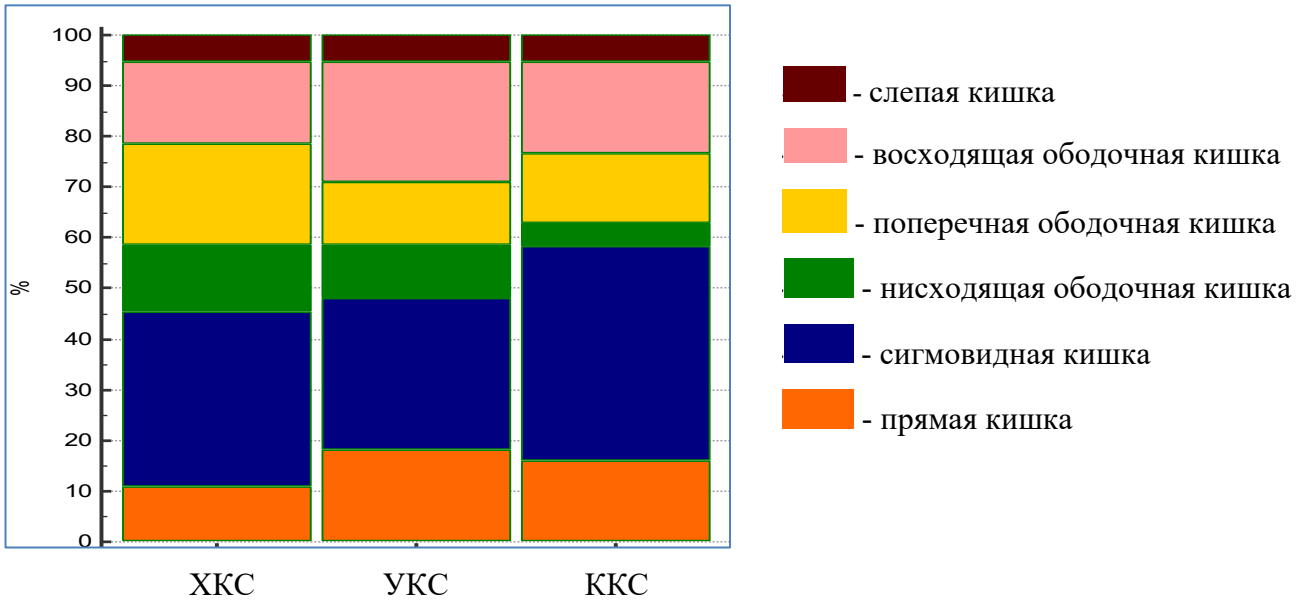


Рисунок 51 - Распределение выявленных эпителиальных опухолей в зависимости от локализации в толстой кишке

При анализе полученных данных, было установлено, что при использовании ХКС и УКС доли эпителиальных опухолей, локализованных в нисходящей ободочной кишке, составили 13% и 11%, соответственно, что значительно выше чем в группе ККС, где такая локализация опухолей была установлена только в 4% случаев (Таблица 64).

Таблица 64 - Распределение эпителиальных опухолей в зависимости от локализации в толстой кишке

	Выявлено ЭО (n / %)		
Локализация	ККС	ХКС	УКС
Прямая кишка	22/16,1	18/10,8	31/18,1
Сигмовидная кишка	58/41,5	57/34,3	51/29,8
Нисходящая ободочная кишка	**6/4,5***	**22/13,3***	**18/10,5***
Поперечная ободочная кишка	19/13,3	33/19,9	21/12,3
Восходящая ободочная кишка	26/18,7	**27/16,3***	**41/24***
Слепая кишка	8/5,9	9/5,4	9/5,3
Всего	139	166	171

* - достоверная связь.

Потенциальное преимущество ХКС и УКС над ККС в нисходящем отделе ободочной кишки в использованной нами модели сравнительного анализа характеризовалось статистически значимо большим количеством выявленных ЭО ($p=0,0007$ для ХКС и ККС и $p < 0,01$ для УКС и ККС), свидетельствующими о статистической достоверности различий. В то же время, эффективность применения ХКС и УКС при сравнении между собой потенциальных диагностических возможностей этих специализированных методик достоверно не различалась ($p>0,05$). При локализации эпителиальных опухолей в других отделах толстой кишки достоверных различий в показателях потенциальной диагностической эффективности методик ККС, ХКС и УКС в выявлении ЭОТК установлено не было.

Сравнение диагностической эффективности по признаку размеров, выявленных ЭО

Установлено, что совокупности данных, полученных при использовании ККС, ХКС и УКС во всех трех группах пациентов в зависимости от размера выявленных эпителиальных опухолей однородны и статистически сравнимы. Данные о распределении выявленных эпителиальных опухолей по размеру представлены в Рисунке 52.

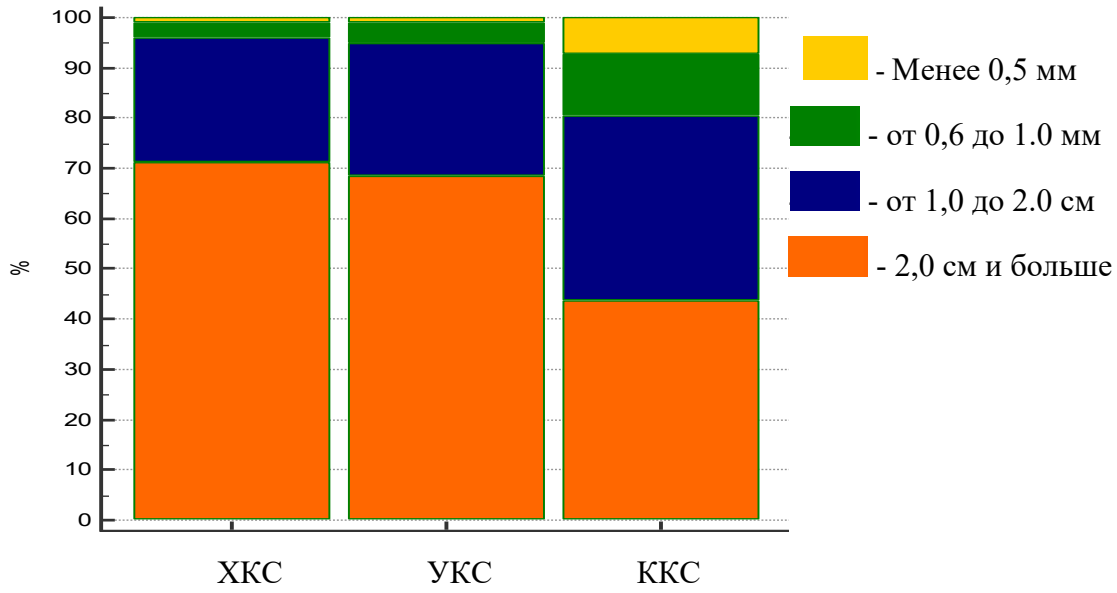


Рисунок 52 - Распределение эпителиальных опухолей по размеру

При анализе полученных данных, было установлено, что в группах наблюдений с применением специализированных диагностических методик ХКС и УКС количество выявленных эпителиальных опухолей размерами менее 0.6 см составило 71% и 68%, соответственно, что выше чем в группе ККС, где такие опухоли были обнаружены лишь в 45% случаев (Таблица 65).

Таблица 65 - Распределение в зависимости от размера ЭОТК, выявленных при использовании разных диагностических технологий

Размеры ЭО	Количество выявленных ЭО (n)/доля выявленных ЭО (%)		
	ККС	ХКС	УКС
Менее 0,5 мм	**62/44,6***	**118/71,1***	**117/68,4***
От 0.6 до 10 мм	51/36,7	41/24,7	45/26,3
От 1.0 до 2.0 см	16/11,5	5/3,0	7/4,1
2.0 см и больше	10/7,2	2/1,2	2/1,2
Всего	139	166	171

* - достоверная связь.

Результативность выявления эпителиальных опухолей размерами менее 0.6 см с использованием обеих методик контрастирования была достоверно выше, чем

без их применения в группе ККС ($p < 0,001$ для ХКС и ККС и $p < 0,01$ для УКС и ККС). При этом эффективность применения ХКС (71,1%) и УКС (68,4%) между собой достоверно не различалась.

Для ЭО размерами от 0,6 до 1.0 см, от 1,0 до 2,0 см и особенно более крупных (более 2.0 см) отмечалась обратная тенденция. Доля опухолей таких размеров, выявленных при ККС была выше, чем в группах ХКС и УКС. Однако причина этого эффекта кроется не в большей эффективности методики, а в меньшей доле опухолей малых размеров в группе ККС. Эта тенденция отражается и на результатах анализа данных о выявлении ЭО размерами более 2.0 см, однако такие размеры опухоли сопоставимы с диаметром просвета толстой кишки и не могут быть не распознаны при ККС, поэтому не требуют для своей индикации применения специализированных методик ХКС и УКС.

Сравнение диагностической эффективности по признаку «тип роста» выявленных ЭО

Установлено, что совокупности данных, полученных при использовании ККС, ХКС и УКС во всех трех группах пациентов в зависимости от типа роста выявленных эпителиальных опухолей однородны и статистически сравнимы. Данные о распределении ЭО по типу роста представлены на рисунке 53.

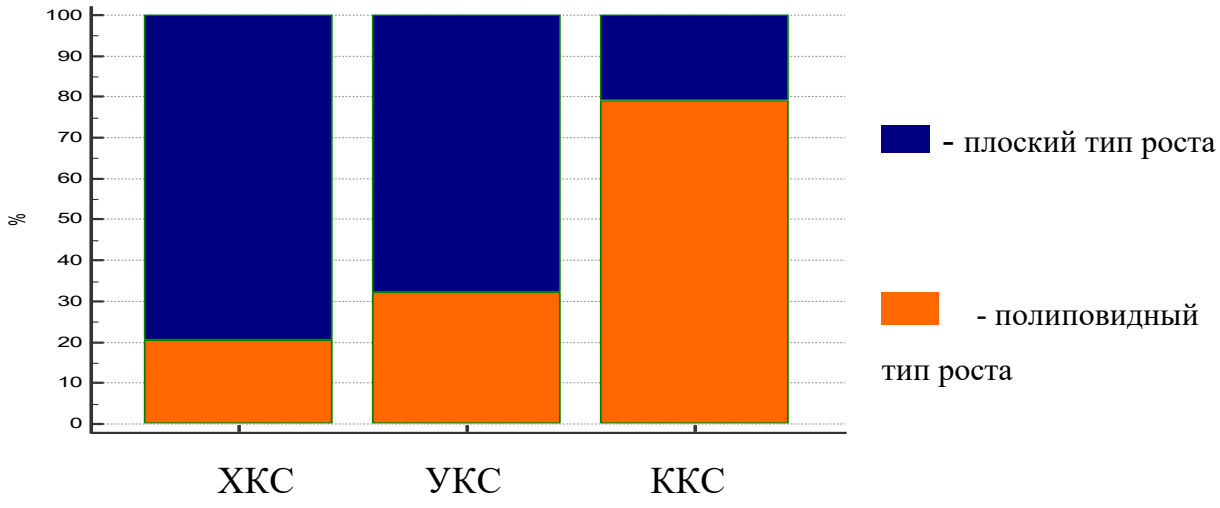


Рисунок 53 - Распределение эпителиальных опухолей по типу роста

При анализе полученных данных, было установлено, что в группах наблюдений с применением специализированных диагностических методик ХКС и УКС среди выявленных ЭОТК преобладали эпителиальные опухоли с плоским типом роста и их доля составляла 79,5% и 67,8%, соответственно, что выше чем в контрольной группе наблюдений (ККС), где такие опухоли выявлены лишь в 22,3% случаев (Таблица 66).

Таблица 66 - Распределение эпителиальных опухолей в зависимости от типа опухолевого роста

Тип роста ЭО	Выявленные ЭО n/%		
	ККС	ХКС	УКС
Полиповидный	108/77,7	34/20,5	55/32,2
Плоский	31/22,3	132/79,5	116/67,8
Всего	139	166	171

Свидетельства потенциального преимущества ХКС и УКС перед ККС в выявлении ЭО с плоским типом опухолевого роста основываются на полученном в результате сравнительного анализа показателе статистической достоверности различий ($p<0,001$). В то же время, в группе наблюдений с использованием УКС, доля выявленных ЭО с полиповидным типом роста составила 32,2%, а в группе ХКС - лишь 20,5%. Сравнительным анализом установлено, что результативность выявления эпителиальных опухолей с полиповидным типом роста УКС была достоверно выше, чем в группе наблюдений с применением ХКС ($p<0,001$).

Сравнение диагностической эффективности по признаку морфологического строения выявленных ЭО

Установлено, что совокупности данных, полученных при использовании ККС, ХКС и УКС во всех трех группах пациентов в зависимости от морфологической структуры выявленных эпителиальных опухолей однородны и статистически сравнимы. Данные о распределении выявленных эпителиальных

опухолей по морфологической структуре представлены в рисунке 54.

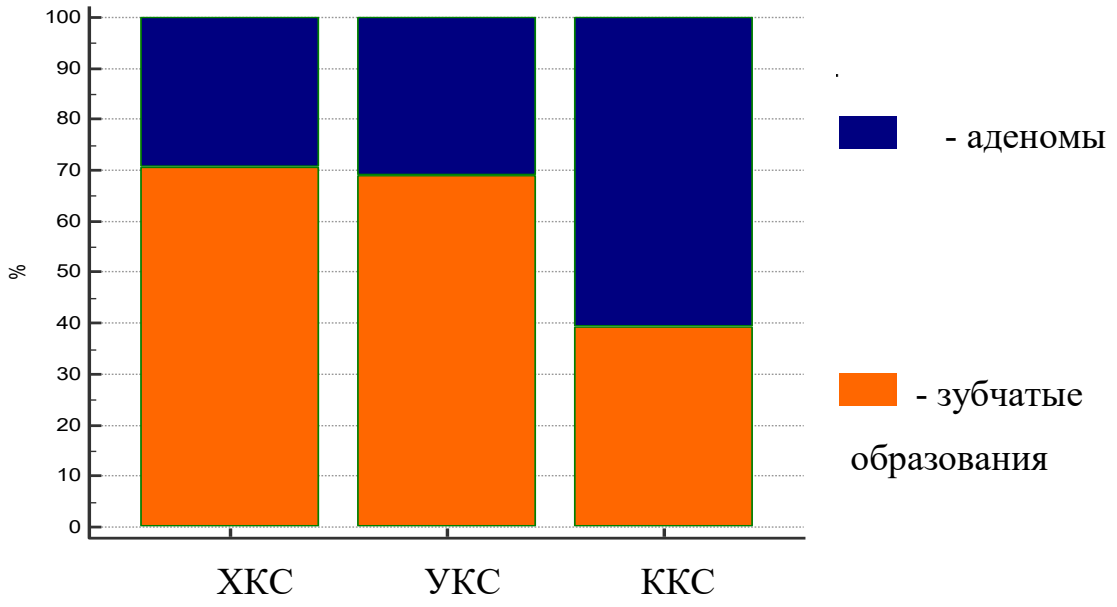


Рисунок 54 - Распределение эпителиальных опухолей по морфологической структуре

При анализе полученных данных было установлено, что при использовании ХКС и УКС среди выявленных ЭОТК преобладали зубчатые образования и их доля составляла 70,5% и 69% соответственно, что выше чем в группе наблюдений с использованием ККС, где такие опухоли выявлялись лишь в 39,6% случаев (Таблица 67).

Таблица 67 - Распределение эпителиальных опухолей в зависимости от морфологической структуры.

Морфологическая структура ЭО	Количество выявленных ЭО (n)/доля выявленных ЭО (%)		
	ККС	ХКС	УКС
Зубчатые образования	55/39,6	117/70,5	118/69
Аденома	84/60,4	49/29,5	53/31
Всего	139	166	171

Обобщенные сравнительные характеристики диагностической эффективности ККС, ХКС и УКС в поиске эпителиальных опухолей толстой кишки

Для сравнения эффективности всех трех методик в первичной диагностике ЭО толстой кишки были сопоставлены ROC-кривые. Сопоставление ROC-кривых конечных прогностических моделей выглядела следующим образом (Рисунок 55).

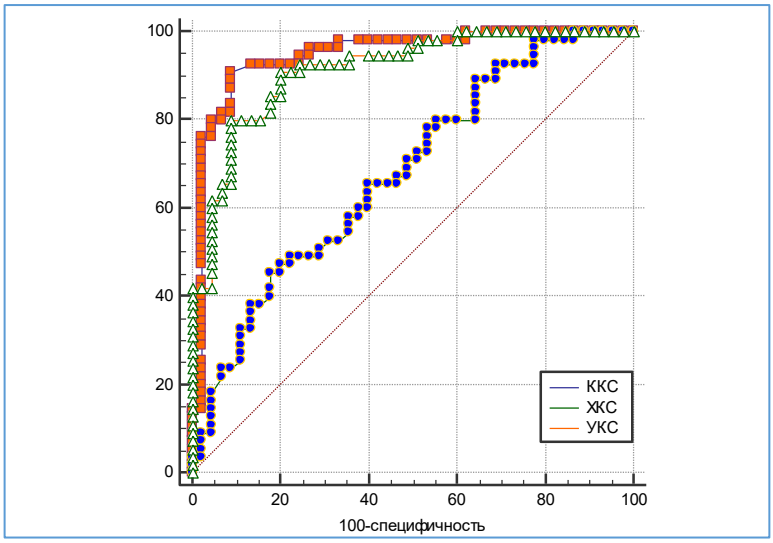


Рисунок 55 - ROC-кривые ККС, ХКС и УКС в первичной диагностике ЭО толстой кишки

Было установлено, что наибольшая площадь под кривой составила 0,95 при применении методики УКС (Таблица 68).

Таблица 68 - Площади под кривой при ROC-анализе эффективности ККС, ХКС и УКС в первичной диагностике ЭО толстой кишки

Методика	AUC	Стандартная ошибка	ДИ
ККС	0,679	0,0537	от 0,578 до 0,769
ХКС	0,915	0,0275	от 0,843 до 0,962
УКС	0,947	0,0241	от 0,883 до 0,982

Было выполнено парное сравнение всех трех методик:

1. При сопоставлении результатов ROC-анализа эффективности ККС и УКС в первичной диагностике ЭО толстой кишки было установлено, что разность площадей под кривой составило 0,27 в пользу УКС, при доверительном интервале от 0,16 до 0,38 и среднеквадратической ошибке 0,0577. Уровень значимости различий методики ККС и УКС является статистически достоверным ($p \leq 0,0001$).
2. При сопоставлении результатов ROC-анализа эффективности ККС и ХКС в первичной диагностике ЭО толстой кишки было установлено, что разность площадей под кривой составило 0,237 в пользу ХКС, при доверительном интервале от 0,152 до 0,321 и среднеквадратической ошибке 0,0430. Уровень значимости различий методики ККС и ХКС является статистически достоверным ($p \leq 0,0001$).
3. При сопоставлении результатов ROC-анализа эффективности УКС и ХКС в первичной диагностике ЭО толстой кишки было установлено, что разность площадей под кривой составило 0,0313, при доверительном интервале от -0,0113 до 0,0740 и среднеквадратической ошибке 0,0218. Уровень значимости различий методики УКС и ХКС является статистически незначимым ($p \leq 0,15$).

Анализ показал, что доля выявления колоректальных аденом, которые имеют потенциал злокачественной трансформации, в группе ККС составила 60,4% от всех выявленных ЭО, что значительно превышает это показатель в группах ХКС и УКС (29,5% и 30,9% соответственно).

Однако в настоящее время, согласно международным рекомендациям, показателем эффективности диагностики эпителиальных опухолей толстой кишки является индекс – показатель выявления аденом (ПВА). При оценке результативности использованных методик проведения колоноскопии с помощью показателя выявления аденом было установлено, что в группе ХКС показатель выявления аденом составил 0,39, в группе УКС – 0,34, в группе ККС – 0,26. Данные о ПВА в зависимости от использованной методики контрастирования слизистой оболочки представлены в таблице 69.

Таблица 69 - Результаты сравнительной эффективности диагностики эпителиальных опухолей толстой кишки с помощью ККС, ХКС и УКС

Методика выполнения колоноскопии (n-)	Пациенты с выявленными ЭО (n/%)	Пациенты с выявленными аденомами (n-)	ПВА
ККС n-169	57/33,7	44	0,26
ХКС n-96	47/48,9	37	0,39
УКС n-102	57/55,8	35	0,34

Таким образом, парное сравнение трех методик проведения колоноскопии продемонстрировало, что методики контрастирования (ХКС и УКС) имеют более высокую диагностическую эффективность в выявлении ЭО толстой кишки.

Оценка эффективности оказания помощи пациентам с полипами и эпителиальными опухолями толстой кишки на этапе первичной эндоскопической диагностики

На этапе диагностикума максимальный результат был определен при оценке площади под кривой при ROC-анализе эффективности ККС, ХКС и УКС в первичной диагностике ЭО толстой кишки. Определено, что эффективность использования конвенциональной колоноскопии для первичного диагностического поиска полипов и ЭОТК составил 67,9% или 2 балла по экспертной шкале. В тоже время наибольшей уровень показали предлагаемые в нашем алгоритме методики хромоколоноскопии (AUC = 91,5%) и тотальной колоноскопии в узкоспектральном изображении (AUC = 94,7%). Такой уровень эффективности соответствует 5 баллам. Повышение разрешающей способности первичного выявления пациентов с полипами толстой кишки при использовании колоноскопии в узкоспектральном изображении по сравнению со стандартной колоноскопии составило 26,8%.

РЕЗЮМЕ

Результатом исследования стало повышение диагностической ценности колоноскопии в индикации ЭОТК при использовании каждой из двух методик контрастирования слизистой оболочки. Колоректальные полипы выявлены у 55,8% пациентов при применении ХКС и у 48,9% – при использовании методики УКС, в группе ККС полипы выявлены у 33,7% пациентов.

Использованный для анализа показатель ПВА в целом характеризует эффективность каждой из оцениваемых методик в выявлении доброкачественных опухолей, имеющих высокий потенциал злокачественной трансформации – аденом. В настоящее время имеются убедительные доказательства, подтверждающие обратную корреляцию между ПВА и интервальным КРК (т.е. раком, обнаруженным после проведения колоноскопии), что снижает смертность от КРР в будущем [277]. По этой причине ПВА в ЕС и США используется как критерий качества проведения эндоскопического исследования толстой кишки.

По полученным данным уровень ПВА в группе ХКС и в группе УКС был сопоставим (0,39 и 0,34 соответственно) и значительно превышал уровень в контрольной группе ККС (0,26). Тот факт, что характеристики пациентов во всех сравниваемых группах были сопоставимы, в то время, как доля пациентов контрольной группы ККС с выявленными аденомами была значительно ниже, чем в каждой из остальных двух групп (ХКС и УКС), позволяет полагать, что у части пациентов контрольной группы реально существующие аденомы не были выявлены. На это указывает и то, что в контрольной группе выявление эпителиальных опухолей размерами менее 0.6 см были достоверно ниже чем при применении ХКС и УКС. Результаты диагностики эпителиальных опухолей с плоским типом роста при использовании ХКС и УКС были достоверно лучше (79,5% и 67,8% соответственно), чем в группе ККС (22,3%).

Таким образом, применение обеих методик контрастирования СО толстой кишки для оптимизации выявления ЭО показало более высокую диагностическую эффективность по сравнению с осмотром в белом свете. Это относится к опухолям, которые в клинической практике представляют реальную проблему в связи со

своей сложностью для диагностики – опухолям малых размеров и с плоским типом роста. При этом не было выявлено различий в показателях эффективности между применением ХКС и УКС. При сравнении результатов ROC-анализа в первичной диагностике ЭО толстой кишки, методики контрастирования (ХКС и УКС) продемонстрировали преимущество над ККС и, следовательно, стали приоритетными для реализации основной цели, на достижение которой направлен этап первичной диагностики – исключить наличие ЭО толстой кишки.

Однако при близких результатах обеих методик контрастирования, в группе ХКС доля ЭО с плоским типом роста была выше (79,5% против 67,8% при УКС). Такая же тенденция отмечена и при выявлении ЭО размерами менее 0.6 см (71,1% против 68,4% при УКС). Таким образом ХКС продемонстрировала преимущества при выявлении наиболее сложной группы ЭО (малые размеры и плоский тип роста), что позволяет рекомендовать ее как предпочтительную методику для первичной диагностики эпителиальных опухолей толстой кишки. Повышение разрешающей способности первичного выявления пациентов с полипами толстой кишки при использовании колоноскопии в узкоспектральном изображении по сравнению со стандартной колоноскопии составило 26,8%.

Элементами принятия решения на этом этапе явилось наличие или отсутствие эпителиальной опухоли толстой кишки. Пациентам, у которых не были выявлены эпителиальные опухоли, было рекомендовано повторить анализ кала на скрытую кровь через один год. По результатам проведения этого скринингового теста через один год будет осуществляться планирование диагностической тактики: при негативном тесте – исключение из скрининга, при позитивном – повторное включение в этапы подготовки к колоноскопии, и проведение первичной эндоскопической диагностики.

В случаях же выявления у пациентов по результатам первичной эндоскопической диагностики эпителиальных опухолей толстой кишки, необходимо применение диагностического алгоритма, направленного на морфологическую идентификацию поражения, а в случаях злокачественной поверхностной опухоли – уточнение с помощью дополнительных уточняющих

эндоскопических методик реальной глубины инвазии опухоли в толщу кишечной стенки и принятие решения о характере и объеме необходимого противоопухолевого лечения.

ГЛАВА 6
ЭТАП ДИФФЕРЕНЦИАЦИИ

6.1. Результаты дифференциации глубины инвазии

Поскольку ключевым параметром выбора лечебной тактики злокачественных ЭОТК является глубина опухолевого поражения стенки кишки, был создан и клинически применен системный автоматический подход в принятии решения для дифференциации глубины инвазии на основе нейросетевых алгоритмов.

В результате создания вариаций алгоритма SSD были выбраны варианты алгоритмов, основанные на использовании сверточных нейронных сетей, которые относятся к алгоритмам глубокого обучения. Для решения поставленной задачи в качестве базовой сети была выбрана архитектура VGG16. В качестве альтернативного варианта для осуществления сравнительного анализа базовых сетей, помимо VGG16, использовалась также архитектура VGG19. Несмотря на схожий принцип организации, эта архитектура содержит бóльшее число весовых слоев. В связи с высокой требовательностью нейросетевых алгоритмов к вычислительным ресурсам, а также необходимостью обработки данных в режиме реального времени, алгоритм SSD был также реализован на основе базовых сетей MobileNetV1 и MobileNetV2. Их особенностью является «легковесность» относительно других сетей. Понятие «легковесность» в данном случае предполагает возможность использовать персональный компьютер с линейкой микропроцессоров начиная от уровня Intel Atom и выше.

Все выбранные алгоритмы требуют на вход данные размером 300×300 пикселей, поэтому перед обучением моделей каждый эндоскопический снимок видоизменялся путем сжатия изображения. В результате подобного геометрического преобразования, видоизменялись и координаты предварительно размеченных рамок целевых объектов. Таким образом в результате были выбраны четыре вариации алгоритма SSD.

В результате проведенного предварительного машинного обучения базовых

архитектур нейронных сетей VGG16, VGG19, MobileNetV1 и MobileNetV2 на наборе базы данных «Kvasir Dataset» произошла автоматическая настройка весов модели для ее усовершенствования, тогда как тестовая выборка позволяет проверить точность работы моделей. При проведении предварительного обучения изображения распределялись случайным образом между обучающей и тестовой выборками в отношении 90:10. В качестве метрик оценки качества алгоритмов использовались значение функции потерь (loss), а также доля правильных ответов классификации на тестовой выборке (A). Результаты машинного обучения и тестирования базовых архитектур сетей на базе данных Kvasir Dataset представлены в таблице 70.

Таблица 70 - Результаты машинного обучения и тестирования базовых архитектур на базе Kvasir Dataset

Базовая сеть	loss	A
VGG16	0,49	82,25%
MobileNetV1	0,23	93,75%
MobileNetV2	0,39	92,5%

Более высокую долю правильных ответов имеют архитектуры MobileNetV1 и MobileNetV2 (93,75% и 92,5% соответственно). Наименьшее значение функции потерь (loss) имеет архитектура MobileNetV1 (0,23). Таким образом, полученные результаты проведенного предварительного машинного обучения свидетельствуют о том, что созданные архитектуры нейронных сетей демонстрируют высокую долю правильных ответов при анализе эндоскопических изображений. При этом архитектура MobileNetV1 имеет наименьшее значение loss, которая оценивает разницу между оценочными и истинными значениями для базы данных и определяет точность прогноза в конкретной выборке.

После проведения машинного обучения нейросетевых алгоритмов на оригинальной базе данных, было проведено тестирование разработанных алгоритмов. Были оценены результаты тестирования разработанных алгоритмов SSD для цветных изображений (Таблица 71).

Таблица 71 - Результаты тестирования разработанных алгоритмов SSD для цветных изображений

Базовая сеть	Предварительное обучение	ssd_loss	mAP	F1	P	R
VGG16	ImageNet	6,05*	83,5*	0,78*	0,89	0,78*
VGG16	Kvasir	9,82	55,88	0,62	0,99	0,44
VGG19	ImageNet	6,53	59,47	0,57	0,5	0,67
MobileNetV1	ImageNet	7,43	55,23	0,60	0,55	0,67
MobileNetV1	Kvasir	4,85*	72,02*	0,80*	0,73*	0,89*
MobileNetV2	Kvasir	9,45	65,90	0,78	0,78*	0,78

* - самые лучшие показатели метрик.

Согласно полученным данным, лучшие результаты (общая усредненная точность детектирования по всем классам) при анализе цветных изображений поверхности ЗЭОТК были показаны алгоритмом SSD на основе сети VGG16, предварительно обученном на ImageNet (mAP=83,5). В выбранном нами алгоритме значение метрики mAP являлось ключевым для анализа качества работы детекторов. Алгоритм MobileNetV1, обученный на базе Kvasir, продемонстрировал общую усредненную точность детектирования (mAP) 72,02, при этом метрика ssd_loss, которая оценивает разницу между оценочными и истинными значениями, была максимально низкой (4,85), что свидетельствует о ее наибольшей достоверности. Показатель R (чувствительность) и F1 так же были максимально высокими (0,89 и 0,80 соответственно).

Так же были оценены результаты тестирования разработанных алгоритмов SSD для черно-белых изображений (Таблица 72).

Таблица 72 - Результаты тестирования разработанных алгоритмов SSD для черно-белых изображений

Базовая сеть	Предварительное обучение	ssd_loss	mAP	F1	P	R
VGG16	ImageNet	6,52*	74,05*	0,80*	0,73*	0,89*

Базовая сеть	Предварительное обучение	ssd_loss	mAP	F1	P	R
VGG16	Kvasir	10,01	54,76	0,53	0,50	0,56
VGG19	ImageNet	6,66*	58,37	0,56	0,56	0,56
MobileNetV1	ImageNet	7,73	51,85	0,58	0,50	0,68
MobileNetV1	Kvasir	6,68	61,56*	0,76*	0,67	0,89*
MobileNetV2	Kvasir	6,76	58,85	0,71	0,75*	0,67

* - самые лучшие показатели метрик.

Полученные данные демонстрируют, что лучшие результаты mAP при анализе черно-белых изображений поверхности ЗЭОТК были так же показаны алгоритмом SSD на основе сети VGG16, предварительно обученном на ImageNet (mAP=74,05). При этом метрика ssd_loss была максимально низкая из всех созданных архитектур (6,52), а R (чувствительность) максимально высокой (0,89).

Были оценены результаты средней точности детектирования (AP) разработанных алгоритмов SSD каждого класса цветных изображений – класса «поверхностная инвазия» и класса «глубокая инвазия» (Таблица 73) и для черно-белых изображений (Таблица 74).

Таблица 73 - Средняя точность детектирования по классам для разработанных алгоритмов SSD для цветных изображений

Базовая сеть	Веса	AP (класс «поверхностная инвазия»)	AP (класс «глубокая инвазия»)
VGG16	ImageNet	0,65	0,95*
VGG16	Kvasir	0,51	0,61
VGG19	ImageNet	0,57	0,62
MobileNetV1	ImageNet	0,53	0,58
MobileNetV1	Kvasir	0,70*	0,80*
MobileNetV2	Kvasir	0,82*	0,50

* - самые лучшие показатели.

Согласно полученным данным, лучшие результаты средней точности детектирования по классам демонстрируются алгоритмом SSD на основе сети MobileNetV1, предварительно обученным на базе данных Kvasir, а именно – AP имеет максимальное значение для класса «глубокая инвазия» (0,95).

Таблица 74 - Средняя точности детектирования по классам для разработанных алгоритмов SSD для черно-белых изображений

Базовая сеть	Веса	AP (класс «поверхностная инвазия»)	AP (класс «глубокая инвазия»)
VGG16	ImageNet	0,75*	0,73*
VGG16	Kvasir	0,39	0,70*
VGG19	ImageNet	0,56	0,60
MobileNetV1	ImageNet	0,52	0,52
MobileNetV1	Kvasir	0,72*	0,51
MobileNetV2	Kvasir	0,59	0,59

* - самые лучшие показатели.

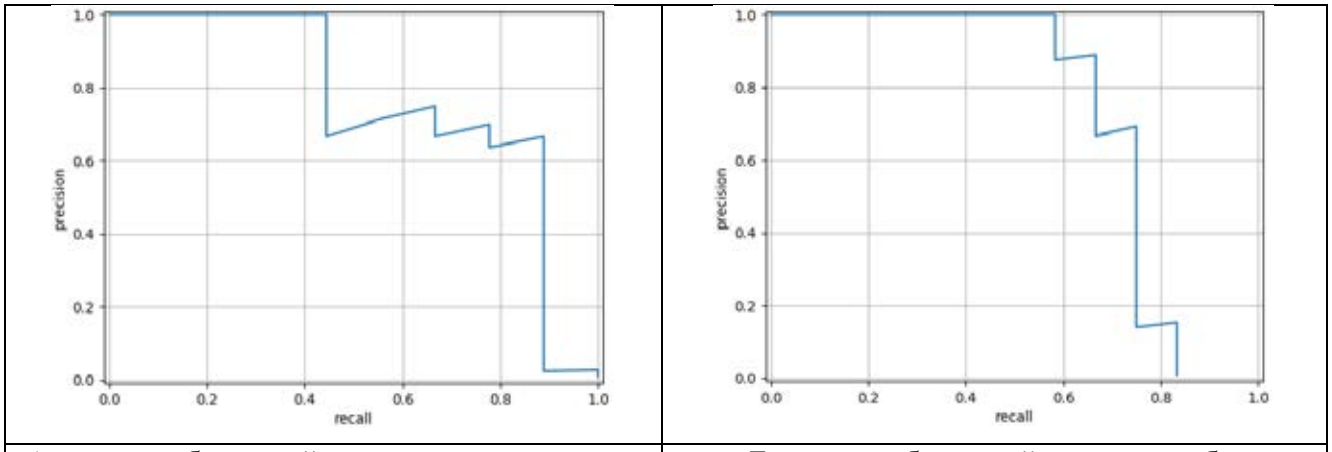
Согласно полученным данным, лучшие результаты средней точности детектирования по классам демонстрируются алгоритмом SSD на основе сети VGG16, предварительно обученной на базе данных ImageNet, а именно – AP, имеет максимальное значение как для класса «глубокая инвазия» (0,73), так и для класса «поверхностная инвазия» (0,75).

Таким образом, лучшие результаты детектирования были продемонстрированы двумя алгоритмами SSD при анализе цветных изображений:

Первый – на основе архитектуры VGG16, предварительно обученной на базе ImageNet: mAP составил 83,5, ssd_loss – 6,05, F1 – 0,78, P – 0,89, R – 0,78.

Второй – на основе «легковесной» архитектуры MobileNetV1, предварительно обученной на базе Kvasir: mAP составил 72,02, F1 – 0,80, P – 0,73, R – 0,89. При этом, учитывая «легковесность» архитектуры, этот алгоритм может быть с успехом использован на оборудовании с вычислительными ресурсами среднего и даже ниже среднего уровня.

Для дополнительного графического анализа полученных результатов оценки качества работы алгоритма MobileNetV1 с весами Kvasir при оценке изображений классов «поверхностная инвазия» и «глубокая инвазия» была проведена процедура PR-анализа. По ее результатам построены PR-кривая (кривая точности-полноты), которая графически демонстрирует производительность модели классификации при всех возможных значениях классификационных порогов и строится в координатах значений чувствительности (R) и точности (P). Графики PR-кривых для объектов классов «поверхностная инвазия» и «глубокая инвазия» показаны на рисунке 56.



А. - для изображений класса «поверхностная инвазия»	Б. - для изображений класса «глубокая инвазия»

Рисунок 56 - PR-кривые для алгоритма SSD, обученного на цветных изображениях оригинальной базы, на основе сети MobileNetV1 с весами Kvasir для класса «поверхностная инвазия» и класса «глубокая инвазия»

Площадь под кривой для изображений с поверхностной инвазией составила 0,70, а для изображений с глубокой инвазией 0,80, что в соответствии с экспертной шкалой оценки является «хорошим» и «очень хорошим» показателем диагностической эффективности модели и отражает высокую точность детектирования объектов заданного класса на цветных изображениях.

При оценке результатов детектирования глубины инвазии по черно-белым изображениям было установлено, что наиболее лучшие результаты были получены при применении двух аналогичных алгоритмов SSD:

— первый – на основе архитектуры VGG16, обученной на базе данных ImageNet, при этом показатель mAP (общая усредненная точность детектирования) составляет 74,05, что ниже, чем при цветных изображениях (80,45), а уровень AP (средняя точность) составил 0,75 (для цветных изображений – 0,95). Важное значение имеет то, что данный алгоритм имеет наиболее высокие значения AP как в оценке изображений в классе «поверхностная инвазия» – 0,75, так и в классе «глубокая инвазия» – 0,73.

— второй – на основе архитектуры MobileNetV1, предварительно обученной на базе Kvasir. При этом показатель mAP составляет 61,56, что так же ниже, чем при цветных изображениях (72,02), а уровень AP составил 0,72 (у цветных изображений – 0,80).

По результатам проведенной работы была создана программа для ЭВМ «ColonoscopyVideoAnalysis - программа анализа для дифференциации глубины инвазии опухоли в онкологической диагностике на основе методов искусственного интеллекта» (Свидетельство о государственной регистрации программ для ЭВМ №2020666086 от 04.12.2020г), заключающаяся в системном автоматическом подходе для дифференциации глубины инвазии злокачественных ЭОТК на основе нейросетевых алгоритмов и машинного обучения сети MobileNetV1 (Рисунок 57).


РОССИЙСКАЯ ФЕДЕРАЦИЯ

СВИДЕТЕЛЬСТВО

№ 2020666086

Рисунок 57 - Свидетельство о государственной регистрации программы для ЭВМ №2020666086 «ColonoscopyVideoAnalysis»

Оценка эффективности оказания помощи пациентам с полипами и эпителиальными опухолями толстой кишки на этапе дифференции

Оценка возможности клинического применения системного автоматизированного подхода для определения глубины инвазии злокачественных ЭОТК на основе нейросетевых алгоритмов была реализована путем сравнения результатов оценки глубины инвазии двух экспертов и программы для анализа колоноскопических изображений на основе технологий машинного обучения.

В ходе исследования к обследованию пациентов привлекались два эксперта – врачи–эндоскописты со стажем работы более в клинике онкологического профиля более 10 лет, кандидаты медицинских наук. Они проводили оценку глубины инвазии ЗЭОТК, а затем проводилась оценка при помощи программы для анализа изображений (интервал 1-7 дней). Следовательно, каждый случай был обязательно оценен трижды – двумя экспертамив и программной для ЭВМ «ColonoscopyVideoAnalysis - программа анализа для дифференциации глубины инвазии опухоли в онкологической диагностике на основе методов искусственного интеллекта» («ColonoscopyVideoAnalysis» или CVA).

Специалисты, приглашенные в исследование, были предварительно проинформированы о задачах, стоящих перед ними (трактовка результатов оценки глубины инвазии опухоли). Обязательным условием было отсутствие информации о результатах параллельной оценки другого специалиста.

Экспертной оценке были подвергнуты изображения поверхности опухоли у 68 пациентов. Причем в группы сравнения были включены пациенты в равных долях - класс «поверхностная инвазия» n-24 и класс «глубокая инвазия» n-24. Анализу подверглись два цветных изображения поверхности опухоли, при этом одно изображение было в белом свете, второе в режиме узкоспектрального изображения.

С целью установления тождественности оценок эндоскопических признаков оценки глубины инвазии опухоли оба специалиста работали по рамках единого протокола, который требовал, во-первых, обязательную оценку отдельных признаков, которые характерны опухолей с поверхностной и с глубокой инвазией

и являются составными частями принятия решения для распределения по классификации JNET [218]. Во-вторых, группировку по классу по классификации JNET, которая в настоящее время является наиболее эффективной методикой в этом направлении, и по соответствующей ей прогнозируемую глубину инвазии опухолевого процесса (Рисунок 66 и 67).

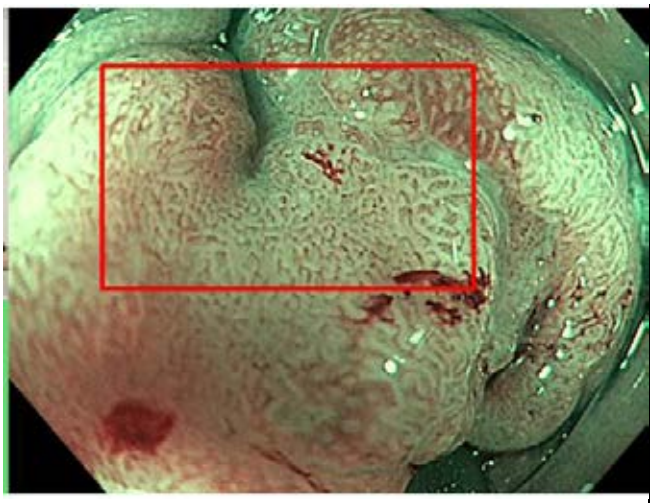


Рисунок 58 - Изображение поверхности злокачественной опухоли размерами 25х20 мм с инвазией <1000 мкм. Красным прямоугольником отмечены характерные признаки

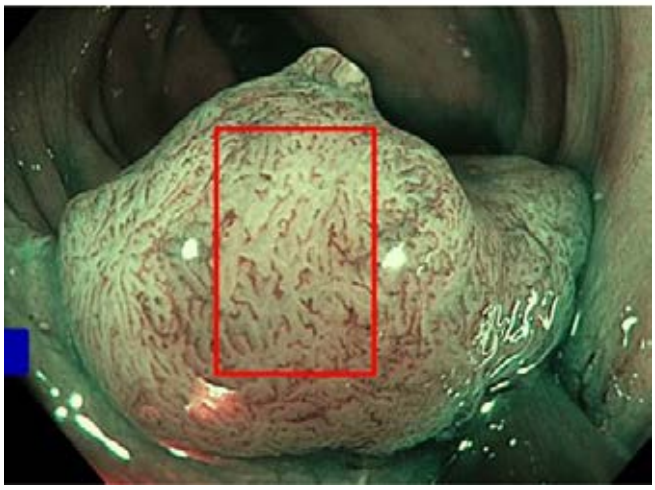


Рисунок 59 - Изображение поверхности злокачественной опухоли размерами 25х20 мм с инвазией ≥1000 мкм

Каждый эксперт проводил оценку наличия/отсутствия следующих признаков:

1. Утолщенные сосуды
2. Патологическая извилистость сосудов
3. Вариабельный калибр сосудов
4. Бессосудистые участки
5. Аморфные бесструктурные зоны

Далее каждый эксперт разгруппировал изображения поверхности опухоли в соответствии с классификацией JNET на 2B и 3, что соответствует опухоли с поверхностной инвазией и с глубокой инвазией. По итогам определено, что

заключения первого эксперта соответствовало реальной глубине инвазии в 97% случаев, а второго эксперта – в 96%.

Замет была проведена оценка статистических различий, исследованных данных двух экспертов и результатов программы «ColonoscopyVideoAnalysis» (Таблица 75).

Таблица 75 - Диагностическая эффективность оценки глубины инвазии злокачественной ЭО кишки экспертами и «ColonoscopyVideoAnalysis»

	Эксперт 1	Эксперт 2	CVA	Значение p для эксперта1 и CVA	Значение p для эксперта2 и CVA
Чувствительность (%)	93	88	78	p<0,05*	p>0,05
Специфичность (%)	95	94	89	p>0,05	p>0,05
Положительное прогностическое значение (%)	96	98	76	p>0,05	p<0,05*
Отрицательное прогностическое значение (%)	73	58	72	p>0,05	p>0,05
Точность (%)	94	91	83,5	p>0,05	p>0,05

* - достоверно значимые различия.

При оценке полученных результатов следует отметить разнородность результатов по показателю чувствительности и отрицательного прогностического значения (минимальное значение у эксперта 2 – 88% и 58% соответственно). Однако уровень специфичности и положительного прогностического значения имеет близкие показатели (95%, 94% и 96%, 98%). Это демонстрирует, что способность такого подхода в оценке истинно положительных результатов трактовки глубины инвазии среди всех проведенных тестов. Это же и подтверждают высокие показатели точности у обоих экспертов (94% и 91% соответственно). Оперативные показатели при использовании программы «ColonoscopyVideoAnalysis» уступают результатам экспертов. Так общая точность детектирования глубины инвазии 83,5% против 94% и 91% у экспертов. Наиболее

заметная разница в чувствительности отмечается с экспертом 1, а по положительному прогностическому значению с экспертом 2 ($p<0,05$). В то же время уровень специфичности и отрицательного прогностического значения между «ColonoscopyVideoAnalysis» и обоими экспертами достоверно не отличался (89% против 95% и 94% соответственно). Такие характеристики демонстрирует способность «ColonoscopyVideoAnalysis» исключать ложноположительные результаты оценки глубины инвазии злокачественных ЭОТК на уровне сходным с экспертами.

Таким образом, проведенное сравнение показало высокую согласованность специалистов с опытом в клинике онкологического профиля при оценке глубины инвазии злокачественной ЭОТК. При системном учете возможных визуальных признаков, характеризующих поверхность опухоли, интерпретация экспертами итоговой оценки глубины инвазии близка (точность 94% и 91% соответственно), что соответствует 5 баллам. Прогноз глубины инвазии, базирующийся на системе поддержки принятия решения на основе нейросетевых алгоритмов обработки эндоскопических изображений и программы «ColonoscopyVideoAnalysis», имеет показатель специфичности сопоставимый с экспертами и более скромные результаты по уровню чувствительности (78%) и точности (83,5%). Такой уровень точности оценки глубины инвазии соответствует 4 баллам. При этом такой подход позволяет объективизировать получаемые результаты и является хорошим вариант для применения специалистами начального и среднего уровня в качестве независимой системы поддержки принятия решения.

РЕЗЮМЕ

В результате проведенного исследования был разработан алгоритм системного автоматического подхода для дифференциации глубины инвазии злокачественных ЭОТК. Данный алгоритм состоит из пяти последовательных шагов (создание вариаций алгоритма SSD, предварительное обучение базовых архитектур нейронных сетей, создание и разметка оригинальной базы эндоскопических снимков, преобразование изображений, обучение и тестирование

нейросетевых алгоритмов на оригинальной базе данных). По итогам реализации алгоритма были выделены архитектуры нейронных сетей VGG16, VGG19, MobileNetV1 и MobileNetV2, предварительно обученные на наборах данных ImageNet и Kvasir Dataset.

Наиболее высокие показатели mAP (общая усредненная точность детектирования) и AP (средняя точность) имели архитектуры нейронных сетей VGG16, предварительно обученной на наборах данных ImageNet, и MobileNetV1, предварительно обученной на Kvasir Dataset. При этом точность детектирования была максимально высокая как при оценке цветных изображений (mAP составил 83,5 и 72,02, соответственно), так и для черно-белых изображений (74,05 и 61,56, соответственно). Средняя точность (AP) по классам для цветных изображений для архитектуры VGG16 составила 0,95 для класса «глубокая инвазия» и 0,65 для класса «поверхностная инвазия», а для архитектуры MobileNetV1 0,80 и 0,70, соответственно.

Из представленных данных следует, что более высокие оперативные характеристики демонстрирует анализ цветных изображений поверхности ЗЭОТК. Информативность модели, реализованной на черно-белых изображениях, имеет более низкий результат, что свидетельствует о важности цветовых характеристик поверхности опухоли в решении задач уточняющей эндоскопической диагностики с использованием нейросетевых алгоритмов. Однако эта модель может быть реализована при выполнении колоноскопии при помощи эндоскопов производителей, отличных от использованных в данном исследовании и имеющих свои особенности цветопередачи. Это направление может унифицировать предложенный подход и сделать его более применимым и не зависящим от марки и модели эндоскопического оборудования.

При сопоставлении полученных результатов стало очевидным, что архитектура VGG16, предварительно обученная на наборах данных ImageNet, имеет более высокие диагностические показатели по сравнению с другими. Однако учитывая «легковесность» архитектуры MobileNetV1 и возможность ее

применения на ПК со средним вычислительным ресурсом позволяет рекомендовать ее к использованию в реальной клинической практике.

Такой подход предполагает необходимость выполнения фотофиксации и сохранения эндоскопического изображения поверхности опухоли при выявлении ЗЭОПИ. Затем должна быть выполнена стандартная щипцовая биопсия опухоли для морфологической верификации последней. После завершения исследования сохраненное изображение загружается в ЭВМ в предварительно инсталлированную программу «ColonoscopyVideoAnalysis - программа анализа колоноскопических данных для дифференциации глубины инвазии опухоли в онкологической диагностике на основе методов искусственного интеллекта».

Применение разработанного алгоритма системного автоматизированного подхода для дифференциации глубины инвазии злокачественных ЭОТК имеет высокие показатели точности детектирования. Общая усредненная точность детектирования при реализации такого алгоритма составит 80,45, средняя точность для класса «глубокая инвазия» составит 0,80 и для класса «поверхностная инвазия» – 0,70.

При экспертной оценке использования системного автоматизированного подхода для определения глубины инвазии злокачественных ЭОТК, что уровень специфичности и отрицательного прогностического значения между «ColonoscopyVideoAnalysis» и экспертами достоверно не отличался (89% против 95% и 94% соответственно). Такие характеристики демонстрирует способность «ColonoscopyVideoAnalysis» исключать ложноположительные результаты оценки глубины инвазии злокачественных ЭОТК на уровне сходным с экспертами. В результате проделанных манипуляций врач получает результат, который в соответствии с экспертной шкалой оценки является «очень хорошим» и «хорошим». Эти данные необходимо использовать в качестве независимого элемента системы принятия решения в случае выявления поверхностной ЗЭОТК и минимизировать влияние субъективной оценки исследователя в этом вопросе.

Таким образом, разработанный системный автоматизированный подход для дифференциации в ходе диагностической колоноскопии глубины инвазии

злокачественных ЭОТК на основе нейросетевых алгоритмов является применимым в комплексе оказания помощи пациентам с данной патологией и является системой поддержки принятия решения на этапе диагностической верификации глубины инвазивного процесса при злокачественной неопластической трансформации эпителия толстой кишки.

ГЛАВА 7
ПРОГНОСТИЧЕСКИЙ ЭТАП

7.1. Результаты удаления доброкачественных опухолей

Поскольку на данном этапа (прогностическом) решалась задача, относящаяся к формированию дифференцированной маршрутизации лечения больных с ЭОТК с максимальной эффективностью на основании учета факторов развития прогнозируемого рецидива, была оценена эффективность и безопасность методик эндоскопического оперативного лечения.

При анализированы результаты лечения 46 пациентов у которых поведена холодная петлевая резекция (ХПР) 61 доброкачественной ЭОТК размерами менее 10 мм, характеризующихся неполиповидным типом роста. При морфологической оценке краев удаленных участков слизистой оболочки с опухолью, полученных после ХПР, установлено, что в 59 случаях (96,7%) края были свободны от опухолевой ткани (R0), а в 2 (3,2%) случаях в крае резекции были обнаружены элементы опухоли.

Были зарегистрированы два случая (4,3%) кровотечения из пострезекционного дефекта, возникших в ходе выполнении ХПР, каждое из которых было остановлено с использованием методики клипирования сосуда при помощи клипирующего устройства «Olympus» и единственной эндоклипсы. Случаев отсроченных кровотечений и случаев перфорации стенки кишки зарегистрировано не было.

В исследование включены результаты лечения 29 пациентов, у которых выполнены удаления 36 аденом толстой кишки с полиповидным типом роста с использованием методики эндоскопической полипэктомии (ПЭ). При морфологической оценке краев удаленных аденом толстой кишки, установлено, что во всех случаях (100%) края резекции были интактны от опухолевой ткани (R0).

После выполнения ЭП зарегистрированы 2 (6,9%) случая интраоперационного кровотечения из пострезекционного дефекта, каждый из которых был купирован электрокоагуляцией кровоточащего сосуда и наложением единственной

эндоклипсы. Случаев перфорации стенки кишки и отсроченных кровотечений не было.

В исследование включены результаты лечения 56 пациентов, у которых с использованием методики эндоскопической резекции слизистой оболочки (ЭРСО) выполнено удаление 60 аденом толстой кишки с непедункулярным типом роста, размерами от 10 до 20 мм. При морфологической оценке краев удаленных аденом толстой кишки, установлено, что во всех 60 (100%) случаях края резецированных участков слизистой оболочки были свободны от опухолевой ткани (R0), опухолевых клеток в крае резекции (R1) обнаружено не было (0%). Таким образом радикальность удаления аденом методикой ЭРСО составила 100%.

Были зарегистрировано 3 (5,4%) случая кровотечения из пострезекционного дефекта: 2 из них возникли интраоперационно, 1 – в раннем послеоперационном периоде (Таблица 76).

Таблица 76 - Осложнения при выполнении при ХПР, ЭР и ЭРСО доброкачественных ЭОТК

Вид эндоскопического оперативного лечения	Интраоперационное кровотечение n (%)	Отсроченное кровотечение n (%)	Перфорация n/%
ХПР	2 (4,3)	0	0
ЭП	2 (6,9)	0	0
ЭРСО	2 (3,6)	1 (1,8)	0

Все случаи кровотечений были пролечены без хирургического вмешательства методом электрокоагуляции кровоточащего сосуда и наложением дополнительной эндоклипсы. Перфораций стенки кишки время выполнения ЭРС) и в послеоперационный период зарегистрировано не было.

При анализе результатов лечения 249 пациентов, которым удаление ЭО проводилось методикой пофрагментарной эндоскопической резекции слизистой оболочки (ПЭРСО), установлено, что осложнения возникли в 32 случаях (13%). Чаще всего встречались интраоперационные кровотечения (9,2%), однако во всех

случаях они были остановлены при помощи эндоскопических методик. В случае отсроченных кровотечений чаще использовался медикаментозная гемостатическая терапия (67%) При перфорациях в половине случаев дефект стенки кишки был ушит при помощи эндоскопического клипирования, однако в 50% случаев потребовалось хирургическое вмешательство (Таблица 77).

Таблица 77 - Осложнения ПЭРСО и способы их устранения

Осложнение	n (%)	Метод лечения		
		Медикаментозный	Эндоскопический	Хирургический
Интраоперационное кровотечение	23 (9,2)	—	23(100)	—
Отсроченное кровотечение	3 (1,2)	2 (67)	1 (33)	—
Перфорация	6 (2,4)	—	3 (50)	3 (50)

Для определения эффективности ПЭРСО было оценено безрецидивное течение послеоперационного периода. Было установлено, что контрольные исследования проходили только 76% пациентов (n=166), которым выполнено ПЭРСО. У пациентов, которым выполнено контрольное исследование, рецидивы роста опухоли были выявлены в 12% случаев (n=20). Наибольшая частота рецидивов наблюдалась при локализации опухоли в области ректосигмоидного изгиба (Рисунок 60).

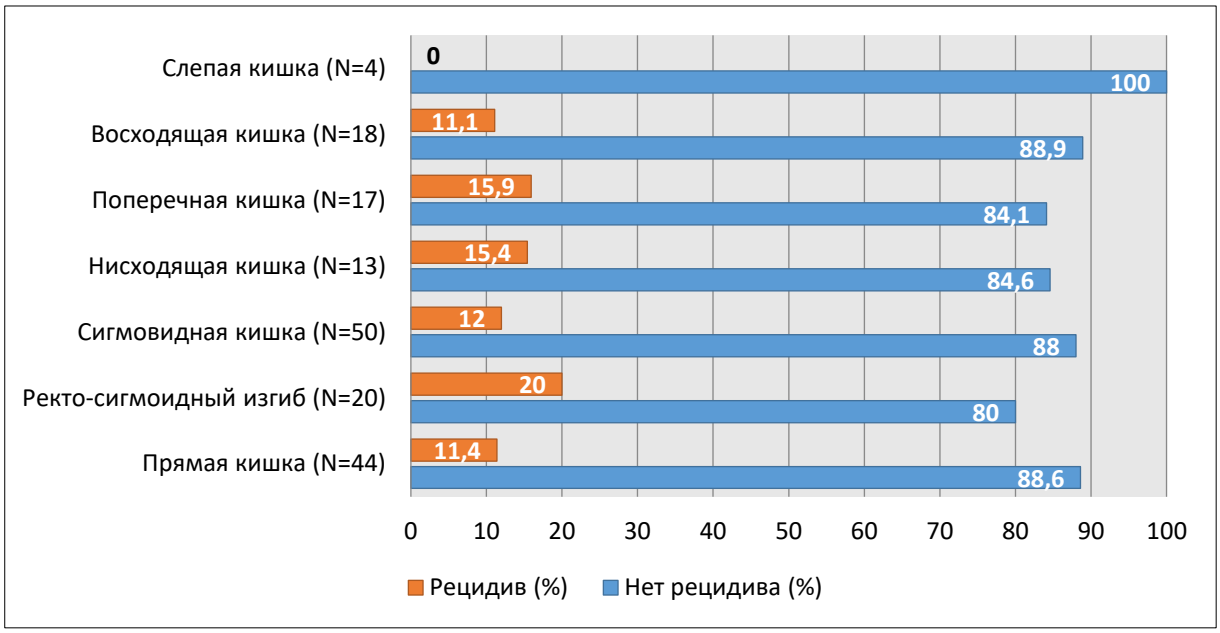


Рисунок 60 - Частота рецидивов после ПЭРСО в зависимости от локализации, удалённой ЭОТК

При этом 70% рецидивов (n=14) были выявлены при контрольной колоноскопии, выполненной в сроки до 6 месяцев после проведения операции. Еще 25% рецидивов (n=5) были выявленные в сроки от 7 до 12 месяцев, лишь в одном случае (5%) наличие рецидива опухоли установлено спустя 12 месяцев с момента ее удаления.

При использовании методики корреляционного теста τ-Кендалла, было выполнено попарное сравнение между собой учитываемых переменных и факта наличия рецидива опухоли, при этом выявлен ряд закономерностей (Таблица 78).

Таблица 78 - Анализ зависимости учитываемых факторов и риска локального рецидива опухоли после ПЭРСО

Пара сравниваемых переменных	**Корреляция Kendall Tau** Отмеченные корреляции значимы при p <0,05		
	Kendall Tau	Z	p-value
возраст пациента & рецидив	-0,025	-0,487	0,625
пол пациента & рецидив	**-0,105**	**-2,020**	**0,043***

Пара сравниваемых переменных	**Корреляция Kendall Tau** Отмеченные корреляции значимы при p <0,05		
	Kendall Tau	Z	p-value
локализация опухоли & рецидив	-0,041	-0,794	0,426
фланг толстой кишки & рецидив	-0,074	-1,418	0,156
размер опухоли & рецидив	0,099	1,894	0,058
размер опухоли более 3 см & рецидив	-0,091	-1,749	0,080
размер опухоли более 4 см & рецидив	**0,129**	**2,485**	**0,012***
тип опухоли по парижской классификации & рецидив	-0,016	-0,316	0,751
морфология опухоли & рецидив	0,039	0,748	0,454
полный лифтинг при удалении опухоли & рецидив	**-0,137**	**-2,637**	**0,008***
проведение аргоноплазменной коагуляция при удалении опухоли & рецидив	-0,059	-1,131	0,257
наличие интраоперационного кровотечения & рецидив	**0,128**	**2,462**	**0,014***
метод лечения интраоперационного кровотечения & рецидив	-0,045	-0,874	0,381
наличие перфорации & рецидив	0,044	0,848	0,413
метод лечения перфорации & рецидив	-0,058	-1,112	0,266
наличие послеоперационного кровотечения & рецидив	0,012	0,237	0,812
метод лечения & рецидив	0,129	2,478	0,113
наличие любого осложнения & рецидив	0,026	0,500	0,616

* - достоверная связь.

Установлено, что риск рецидива зависит от размера опухоли, полноценности лифтинга при удалении опухоли, наличия факта интраоперационного кровотечения и пола пациента. Установлено, что другие факторы, которые были учтены при характеристике проводимых операций ПЭРСО, такие как локализация опухоли, ее морфологическое строение, тип опухолевого роста и т.д. являются второстепенными и не оказывают достоверного влияния на безрецидивное течение послеоперационного периода.

На следующем этапе статистического анализа были построены диаграммы рассеяния, которые дают возможность подтвердить гипотезу о наличии или отсутствии корреляционной связи между двумя переменными. Анализ соответствий, которые позволила подтвердить диаграмма рассеяния, распределяет учитываемые переменные в двухмерном пространстве. Эта процедура позволила более широко посмотреть на выявленные нами закономерности факторов влияния на вероятность развития рецидива или на безрецидивное течение послеоперационного периода.

Диаграмма рассеяния демонстрирует, что развитию рецидива «способствует» мужской пол пациента (Рисунок 61).

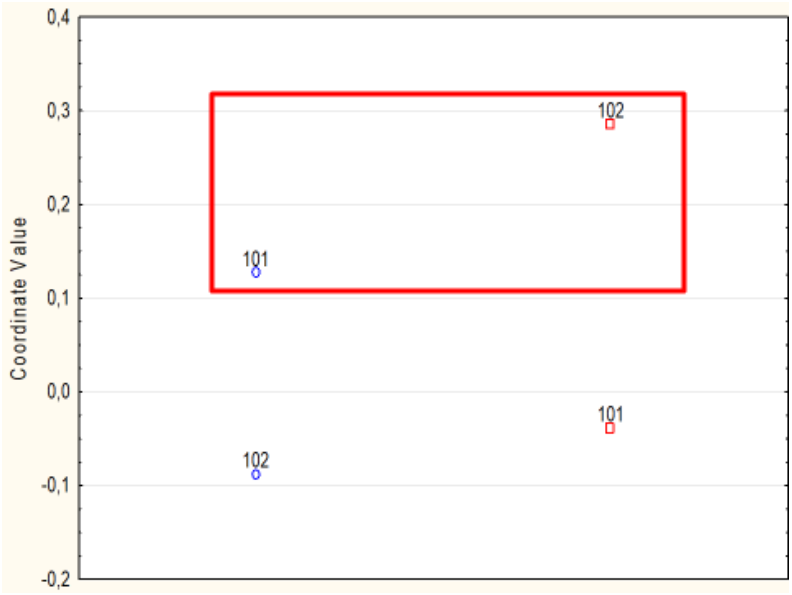


Рисунок 61 - Диаграмма рассеяния значений и соответствий между переменными в паре «пол пациента и наличия рецидива». Где координата в левой колонке: 101 - мужской пол. 102 - женский пол. Координата в правой колонке: 101 - отсутствие рецидива. 102 - наличие рецидива

Выявлена обратная корреляционная связь между рецидивом опухоли и мужским полом пациента (p=0,043). Таким образом мужской пол является фактором риска развития рецидива опухоли.

Диаграмма рассеяния демонстрирует, что развитию рецидива «способствует» размер опухоли, превышающий 4,0 см. (Рисунок 62).

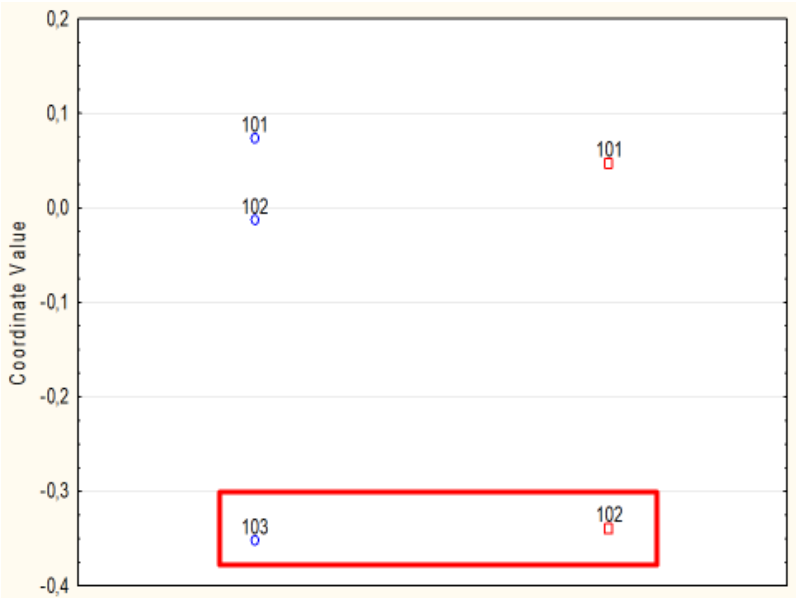


Рисунок 62 - Диаграмма рассеяния значений и соответствий между переменными в паре «размеров опухоли и наличия рецидива». Где координата в левой колонке: 101 - размер опухоли от 2 до 3 см. 102 - размер опухоли от 3 до 4 см. 103 - размер опухоли более 4 см. Координата в правой колонке: 101 - отсутствие рецидива. 102-наличие рецидива

Таким образом установлена достоверная прямая корреляционная связь между риском развития рецидива и размером удалённой путём ПЭРСО опухоли, в случаях, когда её размеры превышают 4 см., p=0,012.

Диаграмма рассеяния демонстрирует, что наличию рецидива опухоли соответствует факт перенесенного в ходе ПЭРСО интраоперационного кровотечения (Рисунок 63).

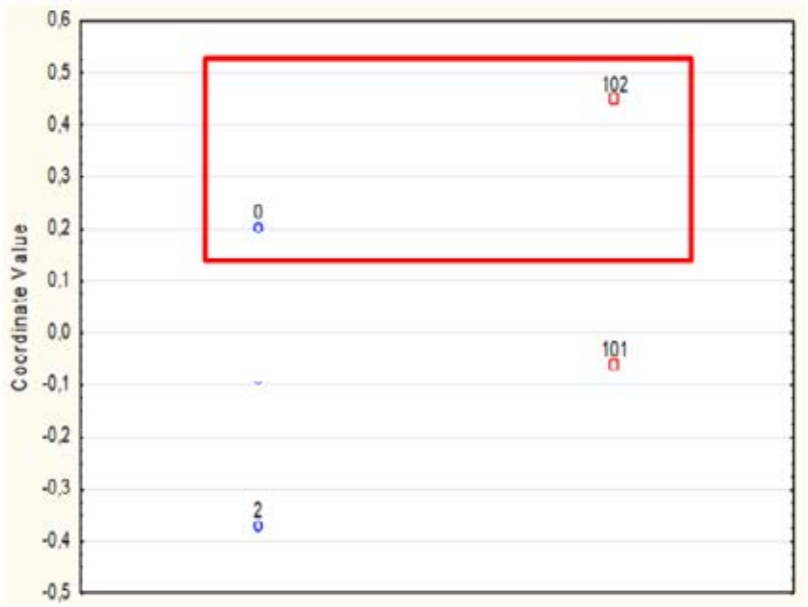


Рисунок 63 - Диаграмма рассеяния значений и соответствий между переменными в паре «интраоперационное кровотечение и наличие рецидива». Где координата в левой колонке: 0 - наличие интраоперационного кровотечения. 102 - отсутствие интраоперационного кровотечения. Координата в правой колонке:101 - отсутствие рецидива. 102-наличие рецидива

Таким образом, была выявлена прямая корреляционная связь между риском рецидива опухоли и фактом перенесенного в ходе выполнения ПЭРСО интраоперационного кровотечения, p=0,013.

Диаграмма рассеяния демонстрирует, что наличию рецидива опухоли соответствует отсутствие достижения полного лифтинга опухоли при ее удалении (Рисунок 64).

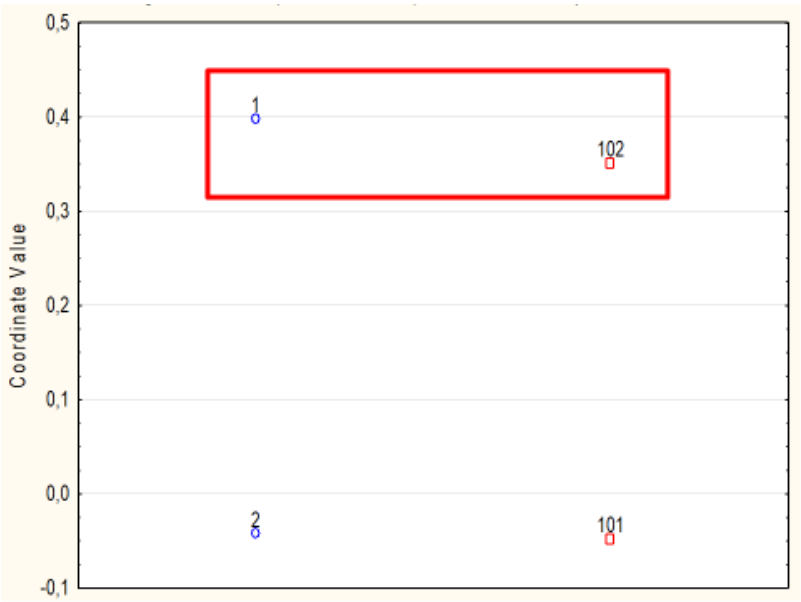


Рисунок 64 - Соответствие полноты лифтинга и наличия рецидива.

Где координата в левой колонке: 1-частичный лифтинг. 2-полный лифтинг.

Координата в правой колонке:101-отсутствие рецидива. 102-наличие рецидива

Таким образом установлена достоверная корреляционная связь между рецидивом опухоли и отсутствием полноты лифтинга в ходе выполнения ее удаления, p=0,008

По результатам корреспондентского анализа и построения профиля изучаемой проблемы, установлена группа факторов, характерных для развития прогнозируемого рецидива опухоли. Так, факторами, повышающими риск возникновения рецидива после ПЭРСО доброкачественной колоректальной эпителиальной опухоли, являются мужской пол пациента, размеры опухоли более четырех сантиметров, с развившимся интраоперационным кровотечением и при отсутствии полного лифтинга удаляемого новообразования.

Следует отметить, что, несмотря на достаточно высокую частоту интраоперационных кровотечений в нашем клиническом материале, для их остановки были применены только методики эндоскопического гемостаза. В редких (n=3) случаях отсроченных кровотечений последние чаще (n=2) были остановлены при помощи медикаментозных средств, эндоскопический гемостаз

потребовался в единственном случае. Хирургическое вмешательство не потребовалось ни в одном случае.

Перфорации стенки толстой кишки при выполнении ПЭРСО у половины пациентов были успешно купированы путём эндоскопического клипирования, в другой половине случаев потребовалось выполнение хирургического вмешательства. Таким образом, несмотря на достаточно высокий общий уровень осложнений (12,8%) в подавляющем большинстве случаев они были устранены малоинвазиными методами и лишь 1,2% от их общего числа потребовали хирургического вмешательства.

В настоящее время известны результаты ряда исследований, посвященных изучению возможностей и ограничений к удалению колоректальных опухолей методикой ПЭРСО (Таблица 79).

Таблица 79 - Исследования, посвященные изучению результатов ПЭРСО

Критерии оценки	Seo G.J. et al. 2010г. [294]	Sakamoto T. et al. 2012г. [291]	Belderbos T.D. et al. 2012г. [162]	Митраков А.А. с соавт. 2018г. [71]	**Настоящее исследование**
Интраоперационное кровотечение	10,5%	н.д.	н.д.	2.2%	9,2%
Послеоперационное кровотечение	1,5%	н.д.	н.д.	1,5%	1,2%
Перфорации	0	н.д.	2,9%	0	2,4%
Рецидив	12,2%	19%	20%	1,4%	12%

*- н.д. – нет данных

Полученные нами результаты сопоставимы с таковыми, полученными зарубежными исследователями. Так, в исследовании корейских авторов получены результаты, сопоставимые с нашими данными в отношении частоты возникновения в результате выполнения ПЭРСО кровотечений и перфораций (10,5% и 12,2%, соответственно, в Корее против 9,2% и 12%, соответственно, в

настоящем исследовании) [294]. Так же очень близки данные по уровню рецидива опухолей (12,2% и 12% соответственно). В исследовании японских авторов рецидивы были выявлены в 19% случаев [291]. По данным Belderbos T.D. с соавт., который провел метаанализ 33 исследований, показатель перфораций при проведении ПЭРСО сопоставил с нашими результатами (2,9 и 2,4% соответственно), а показатель рецидива опухолей значительно выше (20% и 12% соответственно) [162]. Из этой парадигмы выходит отечественное исследование Митракова А.А. с соавторами, в котором не указано ни одного случая перфорации, уровень которой при международном метаанализе достигает 2,9% [71]. Так же на порядок ниже показатель частоты рецидивов опухолей (1,4% против 20% при метаанализе). Однако в этом исследовании отсутствуют сведения о том, какая часть от общего числа пациентов, с какой периодичностью и в какие сроки была охвачена контрольным обследованием.

В ряде исследований сделаны попытки выделить факторы риска локальных рецидивов после ПЭРСО. Так Sakamoto T. с соавт. считают, что независимым фактором риска местного рецидива является удаление опухоли пятью и более фрагментами [291]. Для такого случая авторы используют термин множественная фрагментарная резекция. Kim B. с соавт., используя многомерный регрессионный анализ, установили, что опухоль размером более 40 мм является независимым фактором риска местного рецидива [227]. В крупном австралийском исследовании авторы установили, что на результаты удаления опухолей более 20 мм влияет комплекс факторов, который был обозначен аббревиатурой SMSA [296]. По данным исследования этот комплекс определяется размером опухоли размер (size), ее морфологической структурой (morphology), локализацией (site) и удобством доступа к опухоли (access).

Наше исследование позволило выделить комплекс оригинальных факторов, которые достоверно оказывают влияние на безрецидивное течение послеоперационного периода. Факторами, обеспечивающими риск рецидива ЭОТК после выполнения ПЭРСО являются мужской пол пациента, полнота лифтинга, наличие интраоперационного кровотечения, а также уже обсуждаемый выше

фактор – размер опухоли. Однако нами установлено, что этим фактором влияния является лишь размер, превышающий 4,0 см.

Обсуждение результатов эндоскопического оперативного лечения доброкачественных эпителиальных опухолей толстой кишки

Полученные данные демонстрируют, что удаление доброкачественных эпителиальных опухолей толстой кишки с использованием эндоскопических методик является эффективным и достаточно безопасным методом. Эффективность определяется высоким уровнем радикальной резекции. При ХПР радикальность составила 95%, а при удалении аденом методиками ЭП и ЭРСО – 100%. При этом, в реальной клинической практике доля эпителиальных опухолей толстой кишки размерами менее 10 мм может достигать 90% [244]. По этой причине выполнение ХПР может быть альтернативой выполнению щипцовой биопсии, которая традиционна для многих стран, включая РФ. В этом случае выполнение ХПР будет не только элементом диагностического исследования толстой кишки, но и лечебной манипуляцией с высокой вероятностью радикального удаления эпителиального новообразования. При этом исключается необходимость выполнения повторной колоноскопии, но уже выполняемой с лечебной целью, что снижает связанные с этим фактом экономические затраты на здравоохранение. Важным свидетельством в пользу ХПР является то, что после проведения этой процедуры для морфологического исследования направляется фрагмент слизистой оболочки с опухолью и окружающими тканями, а не отдельный мелкий фрагмент опухоли, как при выполнении щипцовой биопсии.

Безопасность эндоскопических методик подтверждается, также тем, что во всех случаях возникшие в нашем материале кровотечения не были клинически значимыми, т.к. не сопровождались изменениями в гемодинамических и соответствующих клинико-лабораторных показателях гомеостаза пациентов и не требовали проведения заместительной терапии. Эндоскопический гемостаз был успешным во всех случаях кровотечений, хирургическое вмешательство не требовалось. Не было случаев перфорации стенки кишки и летальных исходов.

По результатам исследования установлено, что пофрагментарная эндоскопическая резекция является достаточно безопасной методикой удаления доброкачественных эпителиальных колоректальных опухолей. Подавляющее большинство возможных осложнений может быть купировано малоинвазивными эндоскопическими способами.

Установлено, что 75% случаев рецидива опухоли после ПЭРСО были выявлены в первые 12 месяцев после удаления эпителиальных опухолей толстой кишки. Таким образом, интенсивное наблюдение за данной категорией пациентов с двукратным проведением колоноскопии необходимо проводить в первый год после выполнения ПЭРСО.

Выделены факторы, не оказывающие влияние на риски рецидива опухоли в послеоперационном периоде. Ими являются: возраст пациента; отдел и фланг толстой кишки, в которых локализована опухоль; размеры опухоли менее четырех сантиметров, морфологическое строение и тип роста опухоли; проведение аргоноплазменной коагуляции при удалении опухоли; факт перфорации, осложнившей выполнение ПЭРСО и метод ее лечения; наличие отсроченного кровотечения; метод лечения интраоперационного и послеоперационного кровотечения; наличие какого-либо иного осложнения при проведении или после выполнения ПЭРСО.

В то же время факторы, которые коррелируют с риском развития рецидива опухоли, могут быть частично учтены уже на этапе составления плана лечения каждого пациента (пол пациента и размер опухоли), а остальная их часть (полнота лифтинга и наличие факта интраоперационного кровотечения) – уже при выполнении собственно ПЭРСО. Для учета этих факторов не требуются какие-либо дополнительные финансовые и временные затраты.

Таким образом, ПЭРСО характеризуется умеренным риском (12%) развития рецидива аденомы, что в сочетании с достаточно высокими показателями безопасности определяет методику как альтернативу хирургической операции. При этом дифференцированный отбор пациентов на основании учета факторов риска

развития рецидива опухоли, позволяет повысить эффективность методики путем повышения доли случаев безрецидивного течения послеоперационного периода.

Представленные подходы возможно рекомендовать для реализации в клинической практике в комплексе мероприятий по оказанию медицинской помощи пациентам с эпителиальными опухолями толстой кишки.

7.2. Результаты удаления злокачественных опухолей

При анализе результатов эндоскопического оперативного лечения 147 пациентов со злокачественными эпителиальными опухолями толстой кишки было установлено что, морфологически подтвержденная поверхностная инвазия менее 1000 мкм была установлена у 136 больных (92,5%). В 11 случаях (7,5%) глубина инвазии опухоли составила 1000 мкм и более. Эти пациенты были направлены на проведение хирургического лечения и были **полностью** исключены из дальнейшего статистического анализа. При дальнейшей оценке было установлено, что у 136 больных с опухолями, имеющими истинную морфологически подтвержденную поверхностную инвазию, радикальное удаление выполнено в 78 (96,3%) из 85 случаев при проведении ЭРСО и 49 (89%) из 61 случая при проведении ЭДПС. Таким образом, общий показатель радикальности удаления злокачественных эпителиальных опухолей с поверхностной инвазией (ЗЭОПИ), проведенного у 136 пациентов, составил 93,4%. Среди девяти нерадикально удаленных опухолей резекция R1 составила 5 случаев, а Rx – 4 случая. Пациенты с нерадикально удаленными опухолями были направлены на проведение хирургического лечения, а их данные исключены из дальнейшего анализа безрецидивного течения послеоперационного периода.

При выполнении эндоскопического удаления ЗЭОПИ осложнения возникли в 19 из 136 случаев (14%). Чаще всего встречались интраоперационные кровотечения (5,1%), в большинстве своём они были остановлены при помощи эндоскопических методик. В случае отсроченных кровотечений, при их лечении был использован исключительно медикаментозный гемостаз. При интраоперационных перфорациях только в одном случае потребовалось

хирургическое лечение, в остальных случаях дефект стенки кишки был ушит при помощи эндоскопического клипирования. При отсроченных перфорациях выполнялось хирургическое вмешательство (Таблица 80).

Таблица 80 - Осложнения удалении ЗЭОПИ и их лечение лечения

Осложнение	n (%)	Метод лечения		
		Медикаментозный n (%)	Эндоскопический n (%)	Хирургический n (%)
Интраоперационное кровотечение	7 (5,1)	—	5 (71,4)	2 (28,6)
Отсроченное кровотечение	5 (3,7)	5 (100)	—	—
Интраоперационная перфорация	5 (3,7)	—	4 (80)	1 (20)
Отсроченная перфорация	2 (1,5)	—	—	2 (100)
Всего	19 (14)	5 (26,3)	9 (47,4)	5 (26,3)

Таким образом, большинство возникших осложнений (73,7% от общего числа осложнений) были купированы без применения хирургического вмешательства. В 5 (3,8%) случаях из общего числа пациентов, получивших эндоскопическое лечение по поводу ЗЭОПИ, для устранения развывшихся осложнений потребовалось хирургическое лечение. Летальных исходов в этой группе больных не было.

В 127 случаев радикального удаления опухолей с инвазией не более 1000 мкм из всего 136 случаев в группе (86,4%) пациенты были переведены в группу диспансерного наблюдения. Дальнейшее наблюдение проводилось по III клинической группе с эндоскопическим контролем через 3, 6 и 12 месяцев, а затем ежегодно. Для определения эффективности эндоскопического удаления ЗЭОПИ было оценено безрецидивное течение послеоперационного периода именно в этой группе (n-127). Рецидивы роста опухоли были выявлены в 5,5% случаев (n=7). При

этом после проведения ЭРСО было выявлено 4 рецидива (3,1% от общего числа больных, N - 127), а после ЭРДПС 3 рецидива (2,4%).

При этом два случая рецидивов из семи были выявлены при контрольной колоноскопии, выполненной в сроки 3 месяца после проведения операции (28,6%). Остальные пять случаев выявленные в срок 6 месяцев с момента ее удаления опухоли (71,4). Пациенты с рецидивом опухолевого роста были направлены на проведение хирургического лечения.

Для выявления факторов риска рецидива опухоли была использована метода корреляции Кенделла и выполнено попарное сравнение между собой учитываемых переменных и фактом наличия рецидива опухоли (Таблица 81).

Таблица 81 - Анализ зависимости учитываемых факторов и риска локального рецидива ЗЭОПИ после эндоскопического оперативного лечения

Пара сравниваемых переменных	**Корреляция Kendall Tau** Отмеченные корреляции значимы при p <0,05			
	N	Kendall Tau	Z	p-value
Рецидив & Локализация опухоли	127	0,069	1,196	0,231
Рецидив & Локализация в левом фланге кишки	127	-0,087	-1,513	0,130
Рецидив & Локализация в левом фланге кишки	127	0,087	1,513	0,131
Рецидив & Пол пациента	127	-0,084	-1,466	0,142
Рецидив & возраст пациента	127	0,001	0,011	0,990
Рецидив & возраст пациента менее 65 лет	127	0,026	0,446	0,655
Рецидив & возраст пациента более 65 лет	127	-0,025	-0,446	0,655
Рецидив & Размеры опухоли	127	0,039	0,682	0,494
Рецидив & Размеры опухоли менее 1см	127	0,106	1,845	0,065
Рецидив & Размеры опухоли от 1 до 2см	127	0,019	0,344	0,730
Рецидив & Размеры опухоли от 2 до 3см	127	-0,108	-1,867	0,061
Рецидив & Размеры опухоли более 3 см	127	0,011	0,183	0,854
Рецидив & Тип опухолевого роста	127	-0,015	-0,268	0,787
Рецидив & Полиповидный тип опухолевого роста	**127**	**0,136**	**2,348**	**0,018***

Пара сравниваемых переменных	Корреляция Kendall Tau Отмеченные корреляции значимы при p <0,05			
	N	Kendall Tau	Z	p-value
Рецидив & Неполиповидный тип опухолевого роста	**127**	**-0,138**	**-2,396**	**0,016***
Рецидив & морфологическое строение опухоли	127	0,035	0,689	0,496
Рецидив & опухоль удалена методикой ЭРСО	127	0,075	1,307	0,191
Рецидив & опухоль удалена методикой ЭДПС	127	-0,075	-1,307	0,191
Рецидив & наличие любого осложнения	127	-0,024	-0,429	0,667
Рецидив & наличие перфорации	127	-0,058	-1,005	0,314
Рецидив & наличие интраоперационного кровотечения	127	-0,047	-0,811	0,416
Рецидив & наличие послеоперационного кровотечения	127	-0,059	-1,019	0,307
Рецидив & Осложнения по времени возникновения	127	-0,020	-0,350	0,726
Рецидив & Метод лечения осложнений	127	-0,070	-1,214	0,224

*- достоверная связь.

При этом была установлена прямая корреляционная взаимосвязь между риском рецидива и полиповидным типом роста опухоли и обратная с неполиповидным типом. Однако, корреляционные связи в этих двух парах крайне слабые: 0,136 и -0,138 соответственно. Поэтому невозможно утверждать, что эти взаимосвязи оказывают достоверное влияние на безрецидивное течение заболевания.

Как видно из представленных в таблице данных, другие факторы, которые были учтены при характеристике проводимых операций по эндоскопическому удалению ЗОПИ, такие как локализация опухоли, тип опухолевого роста, возраст или пол пациента, и т.д. не являются определяющими факторами риска местного рецидива опухоли.

Таким образом, установлено, что правильно проведенный отбор пациентов для эндоскопического удаления ЗОПИ, основанного на размере опухоли (до 2,0 и более 2,0 см), и соответствующая каждому размеру методика удаления (ЭРСО и ЭРДПС) являются определяющими. Совокупность других многообразных

факторов играет второстепенную роль и не оказывает достоверного влияния на безрецидивное течение заболевания.

Обсуждение результатов эндоскопического оперативного лечения злокачественных эпителиальных опухолей толстой кишки с поверхностной инвазией

По результатам проведенного анализа установлено, что, несмотря на достаточно высокую частоту осложнений при эндоскопическом удалении ЗЭОПИ (14%), большинство из них купировано медикаментозно или с применением эндоскопических методик. Большинство интраоперационных кровотечений (71,1%) остановлены с применением эндоскопических методик. В случае отсроченных кровотечений были использованы только методики эндоскопического гемостаза. Хирургическое вмешательство не потребовалось ни в одном случае. В случае перфорации стенки толстой кишки у 80% пациентов осложнение было купировано методом эндоскопического клипирования, а у 20% потребовалось оперативное вмешательство. Таким образом, несмотря на достаточно высокий общий уровень осложнений, в подавляющем большинстве случаев они были успешно устранены малоинвазиными методами, и лишь в 3,7% случаев потребовали хирургического вмешательства.

В настоящее время известен ряд исследований, изучающих возможности и ограничения эндоскопического удаления ЗЭОПИ (Таблица 82).

Таблица 82 - Исследования, посвященные изучению результатов эндоскопического удаления ЗЭОПИ

Критерии оценки	Ebigbo A. et al. 2018г. [186]	Ronnow C.F. et al. 2012г. [284]	Milano R.V. et al. 2012г. [260]	Emmanuel A. et al. 2018г. [187]	Настоящее исследование
Кровотечение	4%	2%	0	7%	8,8%
Перфорации	4%	6%	9%	9%	5,1%
Хирургическое лечение осложнений	4%	2%	4%	2%	3,7%
Радикальность удаления	91%	68%	35%	91%	93%
Рецидив	0	3%	12%	5%	5,5%

Полученные в ходе исследования результаты сопоставимы с данными в зарубежных исследованиях. Так, в работе Ebigbo A. с соавт. и Rönnow C.F. с соавт. получены данные, сопоставимые с нашими в отношении частоты перфораций (4% и 6%, соответственно, против 5,1% в настоящем исследовании). Что касается кровотечений (8,8%), в настоящем исследовании их уровень выше, чем в сравниваемых результатах исследований зарубежных авторов. В то же время, во всех исследованиях доли осложнений, потребовавших проведения хирургического вмешательства, приблизительно одинакового уровня (от 2 до 4%, против 3,7% в настоящем исследовании). Уровень радикального удаления опухолей опухолей по данным литературы очень вариабельный и имеет разброс от 35% до 91%. Данные настоящего исследования сопоставимы с Ebigbo A. с соавт. и Emmanuel A. с соавт. (91% и 93%, соответственно). Показатель локального рецидива опухоли так же имеет довольно широкий разброс (от 0 до 12%). Уровень рецидивов в настоящем исследовании расположен примерно в середине этого диапазона и более точно отражает реальную ситуацию.

В исследовании Rönnow C.F. с соавт. дополнительно проанализирована радикальность удаления опухоли в зависимости от периода времени относительно начала внедрения методики ЭДПС в клинике. Так, показатель радикальности

удаления опухоли в период начала использования методики постепенно улучшался с 60% в начальный период исследования до 98% в период, соответствующий значительному накопленному опыту. Этот факт, а также существенные различия в результатах разных авторов, свидетельствуют о том, что методики эндоскопического удаления злокачественных опухолей в толстой кишке являются пока достаточно сложными для освоения и требуют дальнейшего развития и совершенствования.

РЕЗЮМЕ

На прогностическом этапе ключевой конечной точкой явилось безрецидивное течение послеоперационного периода. Было учтено, что наибольшая доля рецидивов была установлена при эндоскопическом оперативном удалении аденом методикой ПЭРСО (12%). Следовательно, доля пациентов с безрецидивным течение послеоперационного периода составило 88%, что оценено как 4 балла. Однако на основе анализа данных метаанализа и многоцентровых мировых исследований установлено, что показатели рецидива составляют от 12,2% до 20%, а средний уровень 17,1% [192, 291, 294]. Таки образом безрецидивное течение достигается в 82,9%, т.е. 4 баллам. При использовании нашего алгоритма, основанного на дифференцированном отбор пациентов на основании учета факторов риска развития рецидива опухоли, без рецидива протекает 88% случаев, 4 балла. Разрешающая способность такого подхода повышается на 6,2%.

В случае злокачественных опухолей с поверхностной инвазией, данные метаанализа и многоцентровых мировых исследований свидетельствуют, что показатели рецидива составляют от 3% до 12%, а средний уровень составляет 6,6%, т.е. доля случаев без опухолевого рецидива составляет 93,3% [186, 187, 260, 284]. При использовании предложенного нами подхода, основанного на дифференцированном отборе пациентов в зависимости от размеров опухолевого поражения, доля пациентов с безрецидивным течение послеоперационного периода составила 94,5%, что оценено как 5 баллов. Разрешающая способность такого подхода повышается на 0,6%.

По итогам данного этапа исследования установлено, что эндоскопическое удаление ЗОПИ является достаточно безопасной методикой. Подавляющее большинство возможных осложнений может быть купировано консервативно или малоинвазивными эндоскопическими методами.

Были выявленные закономерности, позволяющие прогнозировать дальнейшее течение послеоперационного периода с позицией вероятностей возникновения локального рецидива опухолевого процесса. Установлено, что все случаи локального рецидива опухоли были выявлены в сроки от трех до шести месяцев после ее удаления. На основании этого можно сделать вывод, что интенсивное наблюдение и эндоскопический контроль в течение первого полугодия после операции является обязательным условием применения методик эндоскопического удаления ЗЭОПИ.

Выбор методики удаления должен зависеть от размера опухоли. Для ЗЭОПИ размерами менее 2,0 см достаточно провести удаление методикой ЭРСО, а для ЗЭОПИ размерами 2,0 см и более необходимо использовать методику ЭДПС. Такое достаточно простое разграничение может быть использовано для выбора методики удаления ЗЭОПИ в клинической практике без каких-либо дополнительных финансовых и временных затрат. Выделены другие факторы, не оказывающие влияния на риски локального рецидива опухоли в послеоперационном периоде. Ими являются: возраст пациента; отдел и фланг толстой кишки, в которой локализована опухоль; размеры опухоли более трех сантиметров, тип роста опухоли; наличие перфорации и метод ее лечения; наличие послеоперационного кровотечения; метод лечения интраоперационного и послеоперационного кровотечения; наличие какого-либо осложнения при проведении или после выполнения операции.

7.3. Общая оценка эффективности алгоритма

Для клинической оценки эффективности использованного в настоящем исследовании алгоритма была использована бальная система оценки. В рамках исследования на каждом этапе алгоритма были выбраны конечные точки, которые

были клинически значимы, хорошо измеримы и четко интерпретируемы. На каждом из этапов исследования были выбраны две основные конечные точки. Первая – пациент продолжил участие в использованном алгоритме оказания помощи или был исключен из него. Вторая – пациент переведен на следующий этап алгоритма или реализовать это не удалось.

Для бального выражения результатов в конечных точках применена экспертная шкала, в которой для пациентов успешно прошедших конечную точку выражалась в баллах:

- 91-100% – 5 баллов (отличная)
- 81-90% – 4 балла (высокая)
- 71-80% – 3 балла (хорошая)
- 61-70% – 2 балла (средняя)
- 60% и меньше – 1 балл (неудовлетворительная)

На этапе скрининга установлено, что при использовании стандартной тактики доля ложноположительных результатов тестирования кала на скрытую кровь иммунохимическим методом составляет 24,6%. Соответственно доля пациентов, которым предлагается проведение дальнейшее обследование составляет 75,4%, что соотносится с 3 баллами. При использовании предложенного в настоящем исследовании подходе доля таких случаев при котором тестирование истинно подтверждает колоректальную патологию и позволяет перевести пациента на следующий этап маршрутизации составляет 90,2%, что соотносится с 4 баллами.

На этапе инициации было установлено, что доля пациентов с эффективной подготовкой толстой кишки к эндоскопическому исследованию составила 80%, что что соотносится с 3 баллами. При этом в результате использования прогнозирования эффективности подготовки толстой кишки и применения в группе пациентов с неэффективной подготовкой кишечника подходов, зависящих от факта наличия у пациентов сахарного диабета, не было установлено ни одного случая неэффективного очищения толстой кишки. Следовательно, доля пациентов, которые для переведены на следующий этап диагностического алгоритма составил 100%, что соответствует 5 баллам.

На этапе диагностикума максимальный результат был определен при оценке площади под кривой при ROC-анализе эффективности ККС, ХКС и УКС в первичной диагностике ЭО толстой кишки. Определено, что эффективность использования конвенциональной колоноскопии для первичного диагностического поиска полипов и ЭОТК составил 67,9% или 2 балла по экспертной шкале. В тоже время наибольшей уровень показали предлагаемые в нашем алгоритме методики хромоколоноскопии (AUC = 91,5%) и тотальной колоноскопии в узкоспектральном изображении (AUC = 94,7%). Такой уровень эффективности соответствует 5 баллам. Повышение разрешающей способности первичного выявления пациентов с полипами толстой кишки при использовании колоноскопии в узкоспектральном изображении по сравнению со стандартной колоноскопии составило 26,8%.

На этапе дифференциации прогноза глубины инвазии точность при оценке двумя экспертами составила 94% и 91%, что соответствует 5 баллам. При этом при использовании подхода, базирующегося на системе поддержки принятия решения на основе нейросетевых алгоритмов обработки эндоскопических изображений и программы «ColonoscopyVideoAnalysis», точность составила 83,5%. Такой уровень точности оценки глубины инвазии соответствует 4 баллам.

На прогностическом этапе ключевой конечной точкой явилось безрецидивное течение послеоперационного периода. Было учтено, что наибольшая доля рецидивов была установлена при эндоскопическом оперативном удалении аденом методикой ПЭРСО (12%). Следовательно, доля пациентов с безрецидивным течение послеоперационного периода составило 88%, что оценено как 4 балла. Однако на основе анализа данных метаанализа и многоцентровых мировых исследований установлено, что показатели рецидива составляют от 12,2% до 20%, а средний уровень 17,1% (п.7.1. таблица 73 настоящего исследования). Таки образом безрецидивное течение достигается в 82,9%, т.е. 4 баллам. При использовании нашего алгоритма, основанного на дифференцированном отбор пациентов на основании учета факторов риска развития рецидива опухоли, без рецидива протекает 88% случаев, 4 балла.

В случае злокачественных опухолей с поверхностной инвазией, данные метаанализа и многоцентровых мировых исследований свидетельствуют, что показатели рецидива составляют от 3% до 12%, а средний уровень составляет 6,6%, т.е. доля случаев без опухолевого рецидива составляет 93,3% (п.7.2. таблица 76 настоящего исследования). При использовании предложенного нами подхода, основанного на дифференцированном отборе пациентов в зависимости от размеров опухолевого поражения, доля пациентов с безрецидивным течение послеоперационного периода составила 94,5%, что оценено как 5 баллов.

По итогам проведенной оценки, сформирована шкала с минимальным значение 6 баллов, максимальным – 30 баллов (Рисунок 65).

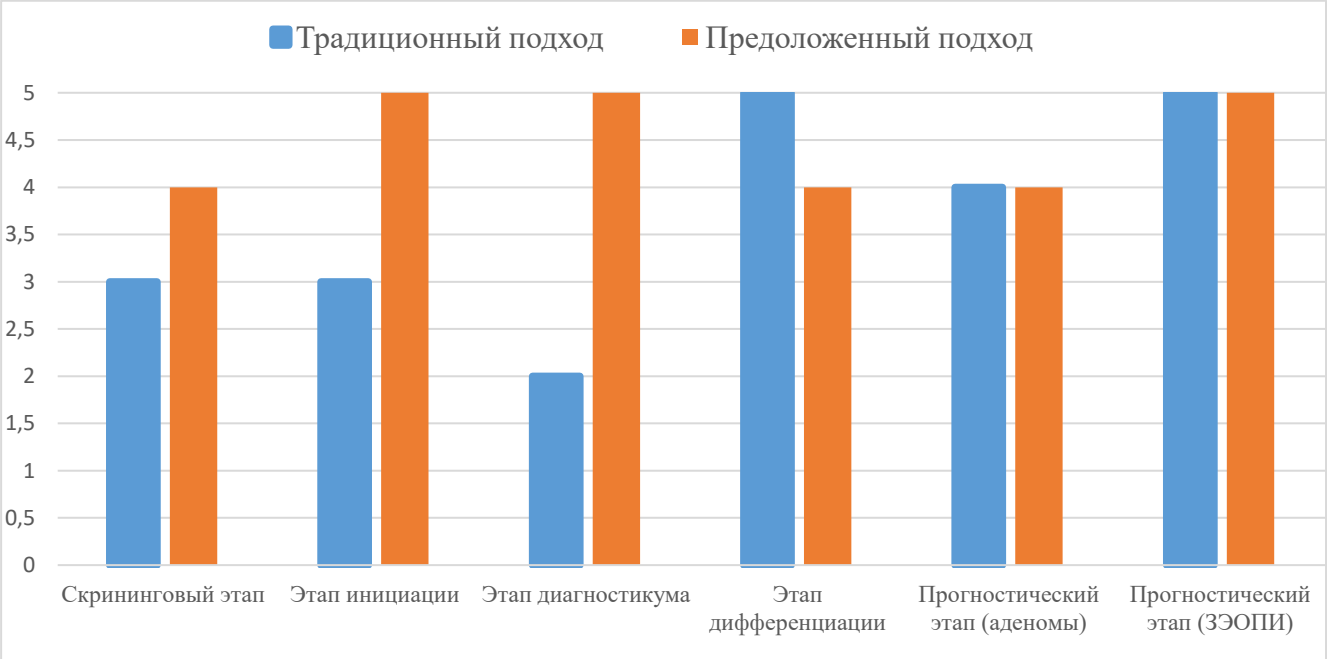


Рисунок 65 – Бальная оценка эффективности алгоритма оказания помощи пациентам с эпителиальными опухолями толстой кишки

Следует отметить, что на 2 и 3 этапе были получены наибольшее количество баллов, в то же время на первом и четвертом этапе показатели были более скромный. Это свидетельствуют о наличии наибольших сложностей именно на скрининговом этапе при оказании помощи пациентам данного профиля. В отношении же четвертного этапа, несомненна необходимость продолжения изучения и внедрения инновационных подходов на основе технологий

искусственного интеллекта, эффективность которых во многом зависят от объема накопленных цифровых баз данных.

Таким образом общая эффективность традиционного подхода оказания помощи пациентам с полипами и эпителиальными опухолями толстой кишки составила 22 балла из 30 возможных. Средняя доля его эффективности составила 82,3% или 3,7 балла, что соответствует хорошему уровню по экспертной шкале. При использованного нами комплексного подхода в основе которого лежит алгоритм оказания помощи пациентам с эпителиальными опухолями толстой кишки оценена в 26 баллов из 30 возможных. Средняя доля его эффективности составила 91,8%, что в соответствии с классификатором соотносится с 4,5 баллами и высоким уровнем.

По итогам применения использованного комплексного подхода, в основе которого лежит алгоритм оказания помощи пациентам с эпителиальными опухолями толстой кишки, общая разрешающая способность по сравнению существующими подходами увеличилась на 11,5%

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Среди спектра хирургических заболеваний продолжает оставаться актуальной патология толстой кишки, среди которой доминирует полипоз и эпителиальные опухоли. С одной стороны, это связано с неуклонным увеличением количества данного контингента больных, а с другой с недостаточной разрешающей способностью доступных методов ранней диагностики и лечения. Поэтому обсуждаемая проблема требует продолжения научного поиска и дальнейшего совершенствования с учетом всех современных тенденций, как в отношении скринингового и диагностического этапа, так и хирургических возможностей в комплексном подходе при оказании помощи пациентам данного профиля.

Целью работы явилось улучшение результатов лечения больных с эпителиальными опухолями толстой кишки на основе разработки новых подходов для их раннего выявления.

Для достижения поставленной цели, на стадии планирования, исследование было разделено на ряд промежуточных этапов, каждый из этапов представлял собой законченный фрагмент изысканий в решении заявленных задач. Это предопределяло необходимость использования различных подходов в формировании изучаемых объектов и групп исследования, число которых на каждом из этапов было различным. Всего этапов было пять: первый этап – скрининговый, второй - этап инициации, третий - первичной эндоскопической диагностики, четвертый - этап дифференциации, пятый – прогностический.

При планировании дизайна исследования осуществлялся расчёт необходимого размера выборки, который должен был обеспечить заданную мощность исследования. Проводилось это поэтапно, принимая во внимание те статистические процедуры, которые планировались применить на каждом этапе исследования. В любом из вариантов подхода к планированию эксперимента учитывались три составляющие, одна из которых была неизменна – это уровень значимости, т.е. тот пограничный уровень, ниже которого отбрасывалась нулевая гипотеза. Для обеспечения достоверности и воспроизводимости результатов р-

уровень составил 0,05. Два других показателя на каждом из этапов имели свои пограничные значения, однако ни один из них не принимал значение ниже тех, которые удовлетворяли бы цели и задачи исследования. Так заданная мощность исследования была выбрана на минимальном уровне равном 80%, а величина изучаемого эффекта не опускалась ниже уровня 25%.

Для реализации задач исследования был проведен анализ 1663 клинических наблюдений. При этом на первом этапе исследованная анализируемая группа составила 588 наблюдений, на втором этапе – 105, на третьем этапе – 367, на четвертом этапе – 76 и на пятом этапе - 527. При этом общее количество пациентов с опухолевой патологией толстой кишки составила 868 (52,2% от всех наблюдений), из них 637 пациентов с полипами (73,4% от всех пациентов с опухолями) 231 пациентов с колоректальными карциномами (26,6%). Такой объем удовлетворял необходимому размеру выборки, рассчитанному в результате проведённой процедуры анализа реальной мощности исследования на каждом этапе. Это позволило обеспечить заданный уровень значимости, заданную мощность исследования и величину изучаемого эффекта.

Одной из задач скринингового этапа исследования была оценка эффективности иммунохимического ТКСК у пациентов с высокой вероятностью наличия эпителиальных опухолей толстой. Скрининговый этап предполагал реализацию двух последовательных фаз – А и Б. В фазе А планировалось провести сравнительный анализ результатов ТКСК в группе пациентов с ранее установленным диагнозом ЭОТК (группа «ЭОТК+») с результатами такого же тестирования в группе лиц, у которых при обследовании было доказано отсутствие ЭОТК (группа «ЭОТК−») методом сопоставления долей на основании критерия χ^2. Затем провести процедуру анализа реальной мощности фазы А исследования с определением необходимого размера выборки, удовлетворяющей заданным параметрам мощности исследования: заданная мощность первого этапа исследования была выбрана на уровне 80%, а величина изучаемого эффекта была определена на уровне 30%. Проведенный анализ мощности показал, что для корректного применения критерия хи-квадрат (χ^2) при заданных показателях,

необходимое совокупное количество наблюдений не должно быть меньше 74. Были учтены результаты обследования 41 пациента, среди них 21 с аденомами размерами более 1,0 см и 20 пациентов с карциномой толстой кишки I-III стадии. В группу «ЭОТК−» были включены результаты обследования 42 человек, у которых при обследовании было доказано отсутствие колоректальной патологии. Таким образом, количество наблюдений удовлетворяет величине, рассчитанной при анализе мощности исследования фазы А.

В фазе Б были включены те же процедуры первичного сравнительного оценивания и формирования выборки, что и фаза А, с тем лишь существенным отличием, что контингент пациентов включал в себя несколько иные нозологические группы: оценивалась применимость иммунохимического ТКСК в смешанной группе обследуемых, т.е. у пациентов с наличием колоректальной патологии, включая доброкачественные ЭОТК, и у лиц без неё. Для реализации поставленных задач было запланировано выполнение оценки эффективности применения иммунохимического ТКСК методом регрессионного анализа в смешанной группе обследуемых для выявления лиц с высокой вероятностью наличия ЭОТК. Была проведена процедура анализа мощности фазы Б исследования с определением необходимого размера выборки, удовлетворяющей заданным параметрам мощности исследования: заданная мощность первого этапа исследования была выбрана на уровне 85%; величина изучаемого эффекта была определена на уровне 30%. Проведенный анализ мощности показал, что количество наблюдений, необходимых для корректного применения процедуры логистической регрессии при заданной величине эффекта, вероятности ошибки первого уровня (α=0,05) и ожидаемой мощности равной 0,85, не должно быть меньше 495. Был запланирован анализ результатов теста на наличие скрытой крови в кале у 505 пациентов, ранее не обследованных по поводу колоректальной патологии, и количественная оценка полученных результатов. Таким образом, заданное количество наблюдений удовлетворяет рассчитанному при анализе мощности исследования фазы Б. Далее намечена оценка диагностической

эффективности и применимости иммунохимического ТКСК для лиц без предварительно выявленной ЭОТК, т.е. в скрининговой группе населения.

Клиническим материалом явились данные об обследовании 588 человек (313 женщин и 275 мужчины) в возрасте от 40 до 83 лет на базе ГБУЗ ЯО «Клиническая онкологическая больница» и ООО «Медицинский центр диагностики и профилактики «Содружество» г. Ярославля. Критерии включения в скрининговый этап, методика и кратность обследования определены действующим Приказом МЗ РФ № 124н "Об утверждении порядка проведения профилактического медицинского осмотра и диспансеризации определенных групп взрослого населения".

Используя методики прогностического моделирования было установлено, что, ТКСК дает высокие диагностические показатели в группе пациентов с ЭОТК. Об этом свидетельствуют хороший уровень AUC (0,902) и высокий показатель чувствительности (100%), установленные при ROC-анализе предиктивной модели. Эти данные убедительны в прогнозе того, что в условиях реального скрининга лица с ЭОТК будут определены с очень высокой долей вероятности. Вместе с тем, в смешанной группе, где с одинаковой долей вероятности могут встречаться лица с ЭОТК и без ЭОТК, конечные показатели меняются кардинально. При анализе такой предиктивной модели площадь под кривой находится на низком уровне (0,692), что демонстрирует невысокую диагностическая эффективность ТКСК в смешанной группе.

Установлено, что однократное проведение тестирования на Hb и Hb/Hp может привести к отрицательному результату ТКСК в реально положительном образце. При оценке результатов процедурой ROC-анализа установлено, что при трехкратном проведении ТКСК диагностическая точность методики возрастает по сравнению с меньшей кратностью, как по показателю Hb (чувствительность составила 92,9%, специфичность - 73,2%), так и по уровню Hb/Hp (чувствительность 88,1%, специфичность 63,4%). Процедурой логистической регрессии были объединены лучшие результаты обеих методик (Hb и Hb/Hp) с выделением интегрального показателя сочетания обоих показателей (Log4).

Установлено, что AUC Log4 была выше, чем AUC, оцененная отдельно для Hb и AUC, оцененная только для Hb/Hp. Таким образом, AUC при сочетании определения обоих показателей (Hb и Hb/Hp) является максимально высоким и согласно экспертной шкале прогнозируемое качество построенной модели является очень хорошим. Следовательно, совместное определение Hb и Hb/Hp повышает диагностическую эффективность методики для диагностики ЭОТК, а их интегральный показатель приближается очень хорошему результату (AUC=0,878).

В фазе Б скринингового этапа исследования были включены 505 человек без клинических проявлений рака толстой кишки, которые ранее по поводу колоректальной патологии не обследовались. Доминировали лица в возрасте 50-65 лет. Средний возраст обследуемых составил 59,3-, минимальный – 40-, максимальный – 69 лет, стандартное отклонение 11,119. Преобладали женщины (n=273, –54,2%), мужчин было меньше (n=232, –45,9%).

По результатам установлено, что в смоделированной скрининговой группе диагностические характеристики ТКСК умеренные (чувствительность 92,86, специфичность 60,87, AUC 0,692 при ДИ от 0,581 до 0,788). Важным элементом повышения точности методики является строгая приверженность исследователей к регламенту выполнения тестирования. Так, несмотря на то, что диагностическая точность методики при определении в кале Hb выше, чем при определении комплекса Hb/Hp (AUC 0,860 и 0,775 соответственно), одновременная оценка обоих показателей улучшает качество такой модели (повышение AUC до 0,878).

При проведении обследования было выявлено большое число лиц с ложно-положительным результатом теста (24,6% от числа лиц с положительным результатом), что в ряде случаев обусловлено нарушением протокола забора теста кала. Установлено, что наиболее высокие показатели теста у лиц с ТКСК+ обнаруживаются в возрастной группе 50-59 лет, что свидетельствует о важности его проведения у обследуемых в этом возрастном диапазоне.

В изученной группе, подлежащей скриниговому обследованию и включающей только один случай КРР, при использовании теста на значениях точки отсечения, рекомендованном производителем (40 мкг/л), эффективность его была

неудовлетворительной в монорежиме (для Hb) и средней при определении комплекса Hb/Hp. Повышение точки отсечения в определенных диапазонах уровня Hb имеет тенденции к повышению чувствительности, а в определенных диапазонах уровня Hb/Hp – к повышению его специфичности до 93%. Однако не удалось достичь высокой прогностической значимости методики ни в монорежиме (Hb), ни для комплекса Hb/Hp. В связи с этим можно утверждать, что ТКСК является эффективным методом для выявления лиц с ККР и доброкачественными опухолями крупных размеров. Однако в группе с преобладанием полипов малых размеров (до 1,0 см) эффективность теста является невысокой, а исключение пациентов из дальнейшего наблюдения чревато несвоевременной диагностикой предраковой патологии толстой кишки.

Ключевым элементом принятия решения на этом этапе исследования явился результат качественного трехкратного тестирования кала на скрытую кровь. После оценки такого тестирования, лицам с отрицательными результатами (ТКСК-) было рекомендовано выполнить повторное тестирование с учетом их возраста: лицам в возрасте от 40 до 64 лет через два года, а в возрасте 65 лет и старше – через год. Лица с положительным результатом теста были осмотрены врачом-проктологом для исключения патологии прямой кишки и были направлены на следующий этап – этап подготовки к колоноскопии.

На основании проведенного детализированного анализа, основанного как на математическом прогностическом моделировании, так и на оценке в реальной скрининговой группе, можно утверждать, что, совместное определение Hb и Hb/Hp повышает диагностическую эффективность методики для диагностики КРР. В то же время, используя ТКСК в клинической практике важно исключить преднамеренное снижение кратности проведения теста, регламентированного производителем. Повышение точки отсечения выше уровня, регламентированного производителем, не способствует повышению прогностической значимости методики.

Невыполнение описанных подходов применения ТКСК могут повлечь за собой риск получения ложных результатов диагностики ЭОТК как в сторону гипо-

, так и гипердиагностики и неадекватного определения показаний для дальнейшего проведения эндоскопического исследования толстой кишки. В то же время важно исключить преднамеренное снижение кратности проведения теста, регламентированного производителем. Если следовать описанным подходам при применении ТКСК и трактовки считываемых результатов, вероятность неудачи существенно снижается вплоть до ничтожной и позволяет выделить группу пациентов, нуждающихся в последующем расширенном обследовании с четкой схемой маршрутизации каждого пациента, и существенно облегчить последующие этапы обследования и лечения, а разрешающая способность методики в выявлении лиц с колоректальной патологией увеличивается 19,6%.

На втором этапе исследования было запланировано проведение изучения предполагаемых соотношений между факторами, которые предположительно могут оказать влияние на эффективность подготовки ТК к эндоскопическому исследованию процедурой регрессионного анализа. Планировалось проведение процедуры анализа мощности второго этапа исследования с определением необходимого размера выборки, удовлетворяющей заданным параметрам мощности исследования, а именно - заданная мощность второго этапа исследования была выбрана на уровне 85%, а величина изучаемого эффекта на уровне 35%. При проведении расчёта количества наблюдений необходимых для корректного применения процедуры множественной логистической регрессии при заданной величине эффекта, вероятности ошибки первого уровня (α=0,05) и ожидаемой мощности определено, что необходимое количество наблюдений не должно быть меньше 90. Таким образом, объектом второго этапа исследования являются лица с вероятностью наличия ЭОТК, нуждающиеся в проведении подготовки толстой кишки к эндоскопическому исследованию.

Были проанализированы результаты подготовки толстой кишки методом кишечного лаважа у 105 пациентов, направленных на эндоскопическое исследование, среди которых было мужчин 33 (31%), женщин 72 (69%) и учтены тридцать критериев, которые возможно могут оказывать влияние на ее эффективность. Для подготовки к эндоскопическому исследованию был

использован макрогол 4000 (полиэтиленгликоль или ПЭГ). При оценке результатов подготовки толстой кишки к колоноскопии установлено, что группа пациентов с эффективной подготовкой составила 84 человека (80%), группа с неэффективной подготовкой 21 человек (20%).

В результате проведенного сравнения были выделены факторы, отличающие группы наблюдений с эффективной и неэффективной подготовкой одна от другой. Вероятностью выделения наблюдений в группы по признакам «эффективная подготовка» и «неэффективная подготовка» обладали только 10 факторов, а именно: пол пациента; образование пациента; специальность врача, направившего пациента на колоноскопию; интервал времени между окончанием приема ПЭГ и началом проведения колоноскопии; соблюдение пациентом питьевого режима; соблюдение пациентом диетических рекомендаций; нарушение пациентом инструкций по приему ПЭГ; наличие у пациента сахарного диабета; наличие у пациента запоров; операция на органах брюшной полости в анамнезе у пациента.

Все остальные учитываемые факторы имеют опосредованное или второстепенное отношение к качеству подготовки. Это было установлено процедурой логистической регрессии, которая позволила учесть все многообразие комбинаций анализируемых факторов. По результатам решения регрессионного уравнения выверена одиночная аналитическая шкала прогностических значений с оптимальной комбинацией между чувствительностью и специфичностью, определенных по последующей процедуре ROC-анализа. Точка отсечения при данной модели находилась на уровне 0,8534 ($p < 0,0001$), прогностическая мощность данного решения оказалась на близком к заданному уровне – 83,8%.

Выполненный анализ факторов, отличающий группы наблюдений с эффективной и неэффективной подготовкой кишечника, позволил разработать способ прогнозирования эффективности подготовки толстой кишки к эндоскопическому исследованию. Созданный способ прогнозирования осуществлялся следующим образом: учитывались следующие факторы: пол пациента (П), уровень образования пациента (ОбП), наличие у пациента сахарного диабета (СД); специальность врача, направившего пациента на колоноскопию (ВР),

время между окончанием приема полиэтиленгликоля и началом проведения колоноскопии (ВОП); соблюдение пациентом питьевого режима (СПР) и диетических рекомендаций (СДР), нарушение пациентом инструкций по приему полиэтиленгликоля (НИП); наличие у пациента операций на органах брюшной полости в анамнезе (ОП). Затем рассчитывают прогностический коэффициент – «Эффективность подготовки толстой кишки» (ЭПТК), как классификационное значение уравнения регрессии по математической формуле.

Решая выверенное уравнение для конкретного пациента и получают соответствующее классификационное значение, которое сопоставляется с точкой отсечения, что позволяет прогнозировать эффективность или неэффективность подготовки толстой кишки к колоноскопии. Если полученное оценочное значение меньше 0,8534, то прогнозируют, что подготовка толстой кишки к колоноскопии неэффективна. Напротив, если полученное значение больше или равно 0,8534, то прогнозируют, что подготовка толстой кишки к колоноскопии эффективна.

По результатам исследования получен патент на изобретение «Способ прогнозирования эффективности подготовки толстой кишки к колоноскопии» №2686958, зарегистрированный Федеральной службой по интеллектуальной собственности 06.05.2019. Если воспользоваться предложенной моделью, объединяющей влияние на ожидаемый результат подготовки кишечника простых клинических переменных (учитываемых факторов), с ее чувствительностью (67,9%), высокой специфичностью (90,5%), и площадью под ROC-кривой (0,84), то прогноз успешной подготовки толстой кишки к колоноскопии составляет 83,8%.

Дальнейшая тактика в группе пациентов с неэффективной подготовкой кишечника зависела от факта наличия у пациентов сахарного диабета. В группе пациентов без сахарного диабета, после проведения колоноскопии и установления факта адекватной подготовки, было рекомендовано продолжать подготовку в тот же день, а с сахарным диабетом повторную колоноскопию выполняли через пять дней. В результате, при проведении повторной колоноскопии не было установлено ни одного случая неэффективного очищения толстой кишки.

Таким образом, на этапе подготовки толстой кишки методом кишечного лаважа необходимо воспользоваться способом оценки степени эффективности подготовки пациентов с эпителиальными опухолями толстой кишки, являющемся оригинальной методикой - «Способ прогнозирования эффективности подготовки толстой кишки к колоноскопии». Используя его, формируется дифференцированный подход к пациентам, которым предстоит провести подготовку к колоноскопии. Клиническое применение разработанного способа прогнозирования, снижает вероятность проведения колоноскопий у пациентов с прогнозируемым низким качеством очищения толстой кишки при котором колоноскопия, в случае ее выполнения, будет малоинформативной, а дальнейшая тактика в случае неэффективной подготовки избирается с учетом факта наличия или отсутствия у пациента сахарного диабета. Общая разрешающая способность этапа инициации при использовании такого подхода увеличилось на 25%.

Следовательно, реализованное в исследовании прогнозирование и дифференциация позволяет успешно перейти к следующему этапу алгоритма обследования пациентов – первичной эндоскопической диагностики.

На третьем этапе исследования решалась задача по оценке эффективности уточняющих эндоскопических методик контрастирования поверхности слизистой оболочки на этапе первичного диагностического поиска и их применимость в системе оказания помощи пациентам с ЭОТК. Для реализации поставленной задачи было запланировано проведение оценки вариационных различий вычисляемых значений учитываемых показателей при различных эндоскопических методиках контрастирования поверхности слизистой оболочки на этапе первичной диагностике ЭОТК проведением процедуры анализа вариаций. Планировалось проведение процедуры анализа мощности третьего этапа исследования с определением необходимого размера выборки, удовлетворяющей заданным параметрам мощности исследования: заданная мощность первого этапа исследования была выбрана на уровне 95%, а величина изучаемого эффекта определена на уровне 30%.

Проведенный анализ мощности показал, что для корректного проведения сравнения между группами с использованием анализа вариаций для трех вариационных рядов при заданном значении вероятности ошибки первого уровня (α=0,05) и ожидаемой мощности равной 0,95, необходимое совокупное количество наблюдений не должно быть меньше 281, а в исследуемой группе – менее 85. Таким образом, объектом третьего этапа исследования являются лица, которым необходимо провести эндоскопическое исследование толстой кишки с целью первичного поиска опухолевой патологии.

В исследование было включено 367 пациентов старше 40 лет без наличия в личном анамнезе диагноза злокачественного новообразования любой локализации и полипов толстой кишки с клиническими проявлениями желудочно-кишечной диспепсии. При выполнении 96 колоноскопий использована тотальная хромоскопия (ХКС), при проведении 102 колоноскопий предпринят тотальный осмотр толстой кишки в режиме узкоспектрального изображения (УКС) и в 169 случаях поведена конвенциональная колоноскопия (ККС).

Результатом исследования стало повышение диагностической ценности колоноскопии в индикации ЭОТК при использовании методик контрастирования слизистой оболочки. Колоректальные полипы выявлены у 55,8% пациентов при применении ХКС и у 48,9% – при использовании методики УКС, в группе ККС полипы выявлены у 33,7% пациентов.

Однако при близких результатах обеих методик контрастирования (ХКС и УКС), в группе ХКС доля ЭО с плоским типом роста была выше (79,5% против 67,8% при УКС). Такая же тенденция отмечена и при выявлении ЭО размерами менее 0.6 см (71,1% против 68,4% при УКС). Именно поэтому, можно утверждать, что ХКС имеет преимущества при выявлении ЭО малых размеров и с плоский тип роста. Следовательно, именно ХКС необходимо рекомендовать как предпочтительную методику для первичной диагностики эпителиальных опухолей толстой кишки.

Для сравнения эффективности всех трех методик в первичной диагностике ЭО толстой кишки были сопоставлены ROC-кривые и установлено, что наибольшая площадь под кривой составила 0,95 при применении методики УКС.

Было выполнено парное сравнение всех трех методик:

4. При сопоставлении результатов ROC-анализа эффективности ККС и УКС в первичной диагностике ЭО толстой кишки было установлено, что разность площадей под кривой составило 0,27 в пользу УКС, при доверительном интервале от 0,16 до 0,38 и среднеквадратической ошибке 0,0577. Уровень значимости различий методики ККС и УКС является статистически достоверным ($p \leq 0,0001$).
5. При сопоставлении результатов ROC-анализа эффективности ККС и ХКС в первичной диагностике ЭО толстой кишки было установлено, что разность площадей под кривой составило 0,237 в пользу ХКС, при доверительном интервале от 0,152 до 0,321 и среднеквадратической ошибке 0,0430. Уровень значимости различий методики ККС и ХКС является статистически достоверным ($p < 0,0001$).
6. При сопоставлении результатов ROC-анализа эффективности УКС и ХКС в первичной диагностике ЭО толстой кишки было установлено, что разность площадей под кривой составило 0,0313, при доверительном интервале от -0,0113 до 0,0740 и среднеквадратической ошибке 0,0218. Уровень значимости различий методики УКС и ХКС является статистически незначимым ($p < 0,15$).

По полученным данным уровень показателя выявления аденом, который определяется как соотношение количества обнаруженных аденом к числу обследованных пациентов, которым была выполнена колоноскопия, в группе ХКС и в группе УКС был сопоставим (0,39 и 0,34 соответственно) и значительно превышал уровень в контрольной группе ККС (0,26). Результаты диагностики опухолей с плоским типом роста при использовании ХКС и УКС были достоверно лучше (79,5% и 67,8% соответственно), чем в группе ККС (22,3%).

Применение обеих методик контрастирования СО толстой кишки для оптимизации выявления ЭО показало более высокую диагностическую эффективность по сравнению с осмотром в белом свете. Это относится к опухолям, которые в клинической практике представляют реальную проблему в связи со

своей сложностью для диагностики – опухолям малых размеров и с плоским типом роста. Однако при близких результатах обеих методик контрастирования, в группе ХКС доля ЭО с плоским типом роста была выше (79,5% против 67,8% при УКС). Такая же тенденция отмечена и при выявлении ЭО размерами менее 0.6 см (71,1% против 68,4% при УКС). Повышение разрешающей способности первичного выявления пациентов с полипами толстой кишки при использовании колоноскопии с использованием методик контрастирования по сравнению со стандартной колоноскопии составило 26,8%. ХКС продемонстрировала преимущества при выявлении наиболее сложной группы ЭО, что позволяет рекомендовать ее как предпочтительную методику для первичной диагностики ЭОТК.

Основным элементом принятия решения на этом этапе явилось наличие или отсутствие ЭОТК. Пациентам, у которых не были выявлены ЭОТК, было рекомендовано повторить анализ кала на скрытую кровь через один год. По результатам проведения этого скринингового теста через один год будет осуществляться планирование диагностической тактики: при негативном тесте – исключение из скрининга, при позитивном – повторное включение в этапы подготовки к колоноскопии и проведения эндоскопической диагностики.

В итоге установлено, что при проведении эндоскопической диагностики с целью первичного поиска опухолевой патологии толстой кишки необходимо применять методики контрастирования поверхности слизистой. Предпочтительной методикой является тотальная хромоколоноскопия, которая имеет максимальную эффективность и ее применение должно быть приоритетными на этапе первичного диагностического поиска эпителиальных опухолей с высоким потенциалом злокачественной трансформации**.** В случае выявления у обследуемых доброкачественных опухолей, имеющих потенциал злокачественной трансформации, пациенты должны быть направлены на выполнение эндоскопического оперативного лечения. В случае же выявления злокачественной опухоли необходимо направление пациента для проведения оперативного лечения, с тем лишь уточнением, что в случае поверхностной опухоли возможно удаление ее эндоскопической методикой, но после проведения дополнительных

диагностических мероприятий по дифференциации глубины инвазии опухолевого процесса. Применение реализованных в исследовании методик контрастирования поверхности слизистой оболочки приводит к повышению диагностики ЭОТК и позволяет эффективно перейти к следующему этапу алгоритма оказания помощи пациентам данного профиля.

На четвертом этапе исследования решается задача по созданию и клиническому применению системного автоматического подхода и системы поддержки принятия решения для дифференциации глубины инвазии злокачественных ЭОТК на основе нейросетевых алгоритмов. Для реализации поставленной задачи было запланировано проведение анализа эффективности автоматизированного подхода для дифференциации глубины инвазии на основе методов искусственного интеллекта с использованием процедуры PR-анализа. Запланирована оценка результатов применения компьютерной программы для анализа эндоскопических изображений на основе нейросетевых алгоритмов у 76 пациентов. У 24 (32%) из их числа были выявлены ЗЭОТК с глубиной опухолевой инвазии менее 1000 мкм, у 35 (46%) ЗЭОТК с глубиной инвазии 1000 мкм и более, и 17 у (22%) патологических изменений слизистой оболочки толстой кишки не было обнаружено. Таким образом, объектом четвертого этапа исследования стали больные с поверхностными злокачественными опухолями толстой кишки, которым необходимо дифференцировать наличие опухолевого роста глубиной менее 1000 мкм от опухолевой инвазии 1000 мкм и более.

Оценены результаты применения компьютерной программы для анализа эндоскопических изображений на основе методов искусственного интеллекта у 76 пациентов. У 24 (32%) из их числа были выявлены ЗЭОТК с глубиной опухолевой инвазии менее 1000 мкм, у 35 (46%) ЗЭОТК с глубиной инвазии 1000 мкм и более, и 17 у (22%) патологических изменений слизистой оболочки толстой кишки не было обнаружено. Глубина инвазии опухоли оценена при морфологическом исследовании операционного материала после удаления опухоли при помощи хирургической операции или методикой эндоскопического удаления. Были выделены три группы: первая (с поверхностной инвазией) составили пациенты со

ЗЭОТК с глубиной опухолевой инвазии менее 1000 мкм, n-24, 32%; вторую группу (с глубокой инвазией) составили пациенты со ЗЭОТК с глубиной инвазии 1000 мкм и более, n-35, 46%; третья включала пациенты без патологических изменений слизистой оболочки толстой кишки, n-17, 22%. Для решения поставленной задачи были реализованы пять последовательных шагов:

1. Были созданы вариации алгоритма SSD (Single Shot Detector) – архитектуры, выполняющей определение наличия или отсутствия объекта определённого домена на изображении, нахождение границ этого объекта в системе координат пикселей исходного изображения (шаг 1).

2. Осуществлено предварительное обучение базовой архитектуры нейронных сетей на сторонних базах данных (шаг №2). В качестве набора данных для предварительного обучения была использована база данных «ImageNet», которая содержит более 14 млн. изображений, принадлежащих одному из 21800 классов. В качестве второго набора для предварительного обучения использовалась база данных «Kvasir Dataset», которая состоит из 4000 изображений, собранных в гастроэнтерологических отделениях.

3. Создана оригинальная база эндоскопических изображений, которая содержала 152 эндоскопических изображения у 76 пациентов. База содержала три класса изображений: первый - «поверхностная инвазия» (количество изображений n-24, 32%), второй - «глубокая инвазия» (n-70, 46%), третий - «норма» (n-34, 22%),

4. Выполнена аугментация данных эндоскопических изображений и их преобразование в черно-белый вид (шаг 4).

5. Осуществлено обучение и тестирование разработанных алгоритмов SSD на оригинальной базе данных с использованием предварительно обученных весов и методов дополнительной аугментации данных (шаг 5).

Экспертная оценка использования системного автоматизированного подхода для определения глубины инвазии злокачественных ЭОТК на основе нейросетевых алгоритмов проведена при помощи сопоставления полученных данных с результатами двух экспертов. Для экспертной оценки было использовано сопоставление операционных характеристик оценки работы каждой стороны

инспектирования результатов. Оценке были подвергнуты изображения поверхности опухоли у 48 пациентов. Причем в эту группу были включены все пациенты класса «поверхностная инвазия» (n=24) и 24 из 35 пациентов класса «глубокая инвазия». Таким образом, соотношение классов «поверхностная инвазия» и «глубокая инвазия» составили 1:1.

При анализе результатов проведенных расчетов установлено, что наиболее высокая точность (P), общая усредненная точность детектирования (mAP) и средняя точность (AP) имели архитектуры нейронных сетей VGG16, предварительно обученной на наборах данных ImageNet, и MobileNetV1, предварительно обученной на Kvasir Dataset.

При этом точность детектирования была максимально высокая как при оценке цветных изображений (mAP составил 80,45 и 72,02, соответственно), так и для черно-белых изображений (74,05 и 61,56, соответственно). Средняя точность (AP) по классам для цветных изображений для архитектуры VGG16 составила 0,95 для класса «глубокая инвазия» и 0,65 для класса «поверхностная инвазия», а для архитектуры MobileNetV1 0,80 и 0,70, соответственно.

Таким образом, лучшие результаты дифференциации глубины инвазии злокачественных ЭОТК были продемонстрированы двумя алгоритмами SSD при анализе цветных изображений: первый – на основе архитектуры VGG16, предварительно обученной на базе ImageNet: mAP составил 83,5, ssd_loss – 6,05, F1 – 0,78, P – 0,78, R – 0,78; второй – на основе «легковесной» архитектуры MobileNetV1, предварительно обученной на базе Kvasir: mAP составил 72,02, F1 – 0,80, P – 0,73, R – 0,89. При этом, учитывая «легковесность» архитектуры, этот алгоритм может быть с использован на оборудовании с вычислительными ресурсами среднего и даже ниже среднего уровня.

По результатам проведенного исследования создана уникальная программа для ЭВМ, зарегистрированная Федеральной службой по интеллектуальной собственности (№2020666086 «ColonoscopyVideoAnalysis - программа анализа колоноскопических видеоданных для дифференциации глубины инвазии опухоли

в онкологической диагностике на основе методов искусственного интеллекта» (ColonoscopyVideoAnalysis).

Более высокие оперативные характеристики продемонстрировал анализ цветных изображений поверхности ЗЭОТК, а точность модели, реализованной на черно-белых изображениях, имеет более низкий результат, что свидетельствует о важности цветовых характеристик поверхности опухоли в решении задач уточняющей эндоскопической диагностики с использованием методов искусственного интеллекта. Однако эта модель может быть реализована при выполнении колоноскопии при помощи эндоскопов производителей, отличных от использованных в данном исследовании и имеющих свои особенности цветопередачи. Это направление может унифицировать предложенный подход и сделать его более применимым и не зависящим от марки и модели эндоскопического оборудования. Такой подход предполагает необходимость выполнения фотофиксации и сохранения эндоскопического изображения поверхности опухоли при выявлении ЗЭОПИ. Затем должна быть выполнена стандартная щипцовая биопсия опухоли для морфологической верификации последней. После завершения исследования сохраненное изображение загружается в ЭВМ в предварительно инсталлированную программу «ColonoscopyVideoAnalysis».

Экспертной оценке были подвергнуты изображения поверхности опухоли у 68 пациентов. Причем в группы сравнения были включены пациенты в равных долях - класс «поверхностная инвазия» n-34 и класс «глубокая инвазия» n-34. Каждый случай был обязательно оценен трижды – двумя экспертами и программной для ЭВМ «ColonoscopyVideoAnalysis».

При оценке полученных результатов следует отметить разнородность результатов по показателю чувствительности и отрицательному прогностическоу значения (минимальное значение у эксперта 2 – 88% и 58% соответственно). Однако уровень специфичности и положительного прогностического значения имеет близкие показатели (95%, 94% и 96%, 98%). Это демонстрирует, что способность такого подхода в оценке истинно положительных результатов

трактовки глубины инвазии среди всех проведенных тестов. Это же и подтверждают высокие показатели точности у обоих экспертов (94% и 91% соответственно). Оперативные показатели при использовании программы «ColonoscopyVideoAnalysis» уступают результатам экспертов. Так, общая точность детектирования глубины инвазии 83,5% (4 балла по оценочной шкале) против 94% и 91% у экспертов (5 баллов). Наиболее заметная разница в чувствительности отмечается с экспертом 1, а по положительному прогностическому значению с экспертом 2 ($p < 0,05$). В то же время уровень специфичности и отрицательного прогностического значения между «ColonoscopyVideoAnalysis» и обоими экспертами достоверно не отличался (89% против 95% и 94% соответственно). Такие характеристики демонстрирует способность «ColonoscopyVideoAnalysis» исключать ложноположительные результаты оценки глубины инвазии злокачественных ЭОТК на уровне сходным с экспертами.

Таким образом, для дифференциации глубины инвазии поверхностных злокачественных опухолей необходимо применять системный автоматизированный подход на основе нейросетевой архитектуры VGG16, предварительно обученной на наборах данных ImageNet, или архитектуры MobileNetV1, предварительно обученной на базе Kvasir. Разработанный системный автоматизированный подход является элементом алгоритма при принятии решения на этапе диагностической верификации глубины инвазивного процесса при злокачественной неопластической трансформации эпителия толстой кишки. Использование разработанной оригинальной программы для ЭВМ «ColonoscopyVideoAnalysis», имеющую высокую прогностическую способность и снижает вероятность некорректной оценки распространения опухолевого процесса злокачественной эпителиальной опухоли подозрительной в отношении поверхностной инвазии.

По итогам, прогноз глубины инвазии, базирующийся на системе поддержки принятия решения на основе нейросетевых алгоритмов обработки эндоскопических изображений и программы «ColonoscopyVideoAnalysis», имеет показатель специфичности, сопоставимый с экспертами. Применение данного

подхода позволяет объективизировать получаемые результаты и повысить долю корректной дифференциации опухолевого роста глубиной менее 1000 мкм, а также исключение случаев с инвазией 1000 мкм и более, и является вариантом для применения специалистами начального и среднего уровня в качестве независимой системы поддержки принятия решения. Использование такого подхода позволяет перейти на следующий этап.

На **пятом этапе** исследования решалась задача, относящаяся к формированию дифференцированной маршрутизации лечения больных с доброкачественными ЭОТК, имеющими риск злокачественной трансформации, с максимальной эффективностью на основании учета факторов развития прогнозируемого рецидива и больных со злокачественными ЭОТК с инвазией менее 1000 мкм с максимальной эффективностью на основании учета критериев развития безрецидивного течения послеоперационного периода.

Для решения поставленной задачи было запланировано выполнение анализа безопасности и эффективности эндоскопического оперативного лечения пациентов с доброкачественными ЭОТК и со злокачественными ЭОТК с поверхностной инвазией с использованием процедуры анализа вариаций. Запланировано проведение анализа мощности пятого этапа исследования с определением необходимого размера выборки, удовлетворяющей заданным параметрам мощности исследования: заданная мощность первого этапа исследования на уровне 95%; величина изучаемого эффекта определена на уровне 30%. Расчёт показал, что совокупное количество наблюдений, необходимых для корректного применения анализа вариаций при заданных показателях и вероятности ошибки первого уровня (α=0,05) и ожидаемой мощности, не должно быть меньше 220.

Запланировано проведение процедуры анализа мощности для расчета методом ранговой корреляции с целью оценки безопасности и эффективности ПЭРСО и эндоскопического оперативного лечения злокачественных ЭОТК с поверхностной инвазией с определением необходимого размера выборки, удовлетворяющей заданным параметрам мощности исследования: заданная мощность пятого этапа исследования была выбрана на уровне 95%; величина

изучаемого эффекта определена на уровне 30%. Проведение анализа зависимостей при условии соблюдения верности гипотезы, вероятности ошибки первого уровня (α=0,05) и ожидаемой мощности, необходимое совокупное количество наблюдений не должно быть меньше 124.

Было запланировано выполнение анализа безопасности и эффективности ПЭРСО и эндоскопического оперативного лечения злокачественных ЭОТК с поверхностной инвазией при помощи процедуры ранговой корреляции. По результатам проведенного анализа предполагалось установить факторы, оказывающие влияние на эффективность проводимых методов эндоскопического лечения. Таким образом, объектом пятого этапа исследования являются больные с доброкачественными эпителиальными опухолями, имеющими потенциал злокачественной трансформации, и злокачественными опухолями с поверхностной инвазии, подлежащие выполнению эндоскопического оперативного лечения.

Выполнен анализ результатов эндоскопического оперативного лечения 527 больных. Из них 380 пациентов с доброкачественными ЭОТК, из них 156 (41,1%) мужчин и 224 (58,9%) женщины, средний возраст составил 63,4. Пациентов со злокачественными ЭОТК с поверхностной инвазией было 147, из них 79 женщины (53,7%) и 68 (46,3%) мужчины, средний возраст составил 67,3. Учтены результаты следующих видов эндоскопического оперативного лечения, выполненных пациентам с доброкачественными ЭОТК: холодная петлевая резекция (ХПР) n-46, 8,8%, эндоскопическая полипэктомия (ЭП) n-29, 5,5%, эндоскопическая резекция слизистой оболочки (ЭРСО) n-56, 10,6, пофрагментарная эндоскопическая резекция слизистой оболочки (ПЭРСО) n-249, 47,2%. Учтены результаты ЭРСО n-86, 16,3%, и эндоскопической диссекции в подслизистом слое (ЭДПС), n-61, 11,6%, проведенных пациентам со злокачественными ЭОТК с поверхностной инвазией.

Полученные результаты продемонстрировали, что удаление доброкачественных ЭОТК с использованием эндоскопических методик является эффективным и достаточно безопасным методом. Эффективность определяется высоким уровнем радикальной резекции. При ХПР радикальность составила 95%, а при удалении аденом методиками ЭП и ЭРС – 100%. В случае же использования

методики ПЭРСО 75% случаев рецидива опухоли после ПЭРСО были выявлены в первые 12 месяцев после удаления ЭОТК. Таким образом, интенсивное наблюдение за данной категорией пациентов с двукратным проведением колоноскопии необходимо проводить в первый год после выполнения ПЭРСО. Был произведен учет факторов, которые могли бы повлиять на эффективность методики, в общей сложности было учтено 18 параметров. При использовании методики корреляционного теста τ-Кендалла, было выполнено попарное сравнение между собой учитываемых переменных и факта наличия рецидива опухоли, при этом был выявлен ряд закономерностей. Выделены факторы, не оказывающие влияние на риски рецидива опухоли в послеоперационном периоде. Ими являются: возраст пациента; отдел и фланг толстой кишки, в которых локализована опухоль; размеры опухоли менее четырех сантиметров, морфологическое строение и тип роста опухоли; проведение аргоноплазменной коагуляции при удалении опухоли; факт перфорации, осложнившей выполнение ПЭРСО и метод ее лечения; наличие отсроченного кровотечения; метод лечения интраоперационного и послеоперационного кровотечения; наличие какого-либо иного осложнения при проведении или после выполнения ПЭРСО.

В то же время факторы, которые коррелируют с риском развития рецидива опухоли, могут быть частично учтены уже на этапе составления плана лечения каждого пациента (пол пациента и размер опухоли), а остальная их часть (полнота лифтинга и наличие факта интраоперационного кровотечения) – уже при выполнении собственно ПЭРСО. Для учета этих факторов не требуются какие-либо дополнительные финансовые и временные затраты.

Таким образом, ПЭРСО характеризуется умеренным риском (12%) развития рецидива аденомы, что в сочетании с достаточно высокими показателями безопасности определяет методику как альтернативу хирургической операции. При этом дифференцированный отбор пациентов на основании учета факторов риска развития рецидива опухоли, позволяет повысить эффективность методики путем повышения доли случаев безрецидивного течения послеоперационного периода на 6,2%.

Были оценены результаты эндоскопического оперативного лечения пациентов со злокачественными эпителиальными опухолями толстой кишки с поверхностной инвазией (ЗЭОПИ), т.е. менее 1000 мкм. Было пролечено 147 пациентов, из которых 79 (53,7%) женщины и 68 (46,3%) мужчины в возрастном диапазоне от 42 до 83 лет, средний возраст составил 67,3 года. По единому протоколу был произведен учет факторов, которые могли бы повлиять на эффективность эндоскопического оперативного удаления ЗЭОПИ, в общей сложности было учтено 24 параметра.

В результате было определено, что морфологически подтвержденная поверхностная инвазия менее 1000 мкм была установлена у 136 больных (92,5%), а в 11 случаях (7,5%) глубина инвазии опухоли составила 1000 мкм и более. При дальнейшей оценке было установлено, что у 136 больных с опухолями, имеющими истинно морфологически подтвержденную поверхностную инвазию, радикальное удаление выполнено в 78 (96,3%). Таким образом, общий показатель радикальности удаления ЗЭОПИ составил 93,4%.

По результатам проведенного анализа установлено, что, несмотря на достаточно высокую частоту осложнений при эндоскопическом удалении ЗЭОПИ (14%), большинство из них купировано медикаментозно или с применением эндоскопических методик. Большинство интраоперационных кровотечений (71,1%) остановлены с применением эндоскопических методик. При использовании метода корреляции Кенделла, было выполнено попарное сравнение между собой учитываемых переменных и фактом наличия рецидива опухоли. Была установлена взаимосвязь между таким риском и полиповидным и неполиповидным типом роста опухоли. Однако, корреляционные связи в этих парах крайне слабые: 0,136 и -0,138 соответственно. Поэтому невозможно утверждать, что эти взаимосвязи оказывают достоверное влияние на безрецидивное течение заболевания. Совокупность других факторов, такие как локализация опухоли, тип опухолевого роста, возраст или пол пациента, и т.д. не оказывают достоверного влияния на безрецидивное течение заболевания. Таким образом установлено, что правильно проведенный отбор пациентов для эндоскопического удаления ЗОПИ,

основанного на размере опухоли (до 2,0 и более 2.0 см), и соответствующая каждому размеру методика удаления (ЭРСО и ЭРДПС) являются определяющими. Разрешающая способность такого подхода повышается на 0,6%.

По итогам пятого этапа исследования установлена линейка факторов взаимосвязанных с эффективностью проводимых эндоскопических удаления ЭОТК. Дифференцированный выбор методики удаления доброкачественных ЭОТК с учетом ее размера и типа опухолевого роста является определяющим для достижения максимальной эффективности и безопасности. В случае же применения методики ПЭРСО необходимо дополнительно проводить отбор пациентов на основании учета факторов риска развития рецидива опухоли, а именно - мужской пол пациента, размеры опухоли более четырех сантиметров, с развившимся интраоперационным кровотечением и при отсутствии полного лифтинга удаляемого новообразования, являются факторами риска развития прогнозируемого рецидива, что повышает долю безрецидивного течения послеоперационного периода.

В случае же злокачественных опухолей с поверхностной инвазией, определяющим критерием является отбор пациентов, основанный на размере опухоли – размер менее 2,0 см и размер 2,0 см и более, и соответствующая им методика удаления - ЭРСО и ЭРДПС. Следование такому подходу позволяет повысить число проведенного радикально эндоскопического удаления ЗЭОПИ и повысить долю случаев безрецидивного течения послеоперационного периода.

По итогам разработанная и клинически реализованная в данном исследовании система приводит к улучшению результатов раннего выявления опухолевой патологии толстой кишки у обследуемых контингентов населения. Элементы дифференциальной маршрутизации на каждом этапе являются составными частями комплексного подхода оказания помощи пациентам с опухолевой патологии толстой кишки.

На скрининговом этапе для ЭОТК определение уровней гемоглобина и комплекса гемоглобина/гаптоглобин с неукоснительным выполнением требований производителя тест-системы по кратности тестирования образцов кала является

первостепенной задачей при скрининговом тестирования кала на скрытую кровь. На следующем этапе внедрение и использование компьютерных программ для прогнозирования эффективности подготовки толстой кишки к колоноскопии обеспечивает адекватную подготовку у лиц с высокой вероятностью наличия эпителиальных опухолей. При первичном эндоскопическом выявлении опухолевой патологии толстой кишки применение методики контрастирования слизистой - тотальной хромоколоноскопии, обеспечивает максимальную эффективность.

Обеспечение максимально эффективного удаления опухолей толстой кишки методикой ПЭРСО реализуется на этапе её планирования и выполнении путем учета факторов развития прогнозируемого рецидива опухолевого процесса. Внедрение и клиническое применение системы поддержки принятия решения с помощью компьютерных программ для анализа колоноскопических изображений на основе технологий машинного обучения обеспечивает эффективную дифференциацию глубины опухолевого поражения для злокачественных опухолей с поверхностной инвазией. При этом размер злокачественной эпителиальной опухоли с инвазией менее 1000 мкм является определяющим критерием при выборе оптимальной методики ее эндоскопического оперативного удаления.

На каждом этапе исследования оценивались клинические данные со статистической оценкой и математическим моделированием, которые позволяют утверждать, что внедрение в повседневную клиническую практику предлагаемых подходов оказания помощи пациентам эпителиальными опухолями толстой кишки является оправданным и высокоэффективным. Это обеспечивается комплексным системным подходом и особенностями принятия решения на каждом этапе, начиная от раннего выявления лиц с эпителиальными опухолями толстой кишки на основе скрининга, заканчивая их радикальным лечением.

По итогам применения использованного нами комплексного подхода, в основе которого лежит алгоритм оказания помощи пациентам с полипами и эпителиальными опухолями толстой кишки, общая разрешающая способность по сравнению существующими подходами увеличилась на 11,5%.

ВЫВОДЫ

1. Иммунохимический тест кала на скрытую кровь у пациентов с колоректальным раком или доброкачественными опухолями средних и крупных размеров имеет чувствительность 100%, специфичность - 78,26%, AUC - 0,902 при ДИ от 0,816 до 0,956. В скрининговой группе показатели снижаются на 7-21% в последующим с максимальными значениями в возрастной группе 50-59 лет.
2. Оптимальный уровень результативности теста кала на скрытую кровь для скрининга лиц с высокой вероятностью наличия полипов и эпителиальных опухолей толстой кишки возможно обеспечить повышением точки отсечения до 60 мкг/л (чувствительность 75,5%, специфичность 93,3%). Это увеличивает его диагностическую эффективность тестирования на 19,6% и является основой для дальнейшего дообследования или повторного тестирования.
3. Способ прогнозирования эффективности подготовки к эндоскопическому исследованию толстой кишки имеет высокие операционные характеристики (чувствительность 67,9%, специфичность 90,5%, площадь под ROC-кривой - 0,84 при ДИ 0,76-0,90). Это позволяет оценить успешность ожидаемых результатов и исключить проведение колоноскопий у пациентов с низким качеством ее подготовки.
4. Маршрутизацию пациентов при различных вариантах подготовки к эндоскопическому исследованию толстой кишки можно проводить с учетом факторов, вычисленных в результате многомерного математического моделирования, среди которых управляемыми факторами являются - соблюдение пациентом диетических рекомендаций и питьевого режима, а также интервал времени между окончанием приема полиэтиленгликоля и началом проведения колоноскопии
5. Применение уточняющих эндоскопических методик контрастирования поверхности слизистой на этапе первичного диагностического поиска эпителиальных опухолей с высоким потенциалом злокачественной трансформации является целесообразным. Их эффективность детерминируется высокими

оперативными показателями. Выявление аденом при колоноскопии с тотальной хромоскопией и колоноскопии в режиме узкоспектрального изображения составляет 0,34 и 0,39 против 0,26 при конвенциональная колоноскопия, а AUC 0,915 и 0,947 против 0,679. При этом морфологическая структура, размер и тип опухолевого роста предопределяют варианты оказания медицинской помощи.

6. Дифференциация глубины инвазии злокачественных эпителиальных опухолей толстой кишки с подозрением на поверхностную инвазию значительно возрастает при использовании нейросетевых алгоритмов обработки эндоскопических изображений опухоли. Их точность достигает 78%, а чувствительность 89% и является основой для принятия оптимальных тактических решений.

7. Учет факторов риска прогнозируемого рецидива, а именно - мужской пол пациента, размеры опухоли более четырех сантиметров, с развившимся интраоперационным кровотечением и при отсутствии полного лифтинга удаляемого новообразования, позволяет с максимальной эффективностью выбрать способ лечения больных. При соблюдении дифференцированной маршрутизации частота рецидивов снижается до 12%.

8. При лечении больных со злокачественными эпителиальными опухолями толстой кишки с инвазией менее 1000 мкм максимально эффективной клинической характеристикой, обеспечивающей безрецидивное течение послеоперационного периода, являются размеры опухоли, предопределяющие методику ее удаления. При размерах опухоли менее 2,0 см эффективной методикой оперативного пособия является эндоскопическая резекция слизистой оболочки, а при размерах 2,0 см и больше – эндоскопическая диссекция в подслизистом слое. При этом показатели локального рецидива не превышают 5,5%.

9. При оказании помощи пациентам с полипами и эпителиальными опухолями толстой кишки, необходимо использовать разработанную единую систему, основанную на новых подходах их раннего выявления и лечения, что увеличивает разрешающую способность такого лечебно-диагностического комплекса на 11,5%.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Для обнаружения эпителиальных опухолей толстой кишки необходимо проводить скрининговое тестирование кала на скрытую кровь с определением уровней гемоглобина и комплекса гемоглобина/гаптоглобин с повышением точки до 60 мкг/л с неукоснительным выполнением требований производителя тест-системы по кратности тестирования образцов кала.
2. При подготовки толстой кишки к эндоскопическому исследованию необходимо воспользоваться «Способом прогнозирования эффективности подготовки толстой кишки к колоноскопии» (патент на изобретение №2686958, зарегистрированный Федеральной службой по интеллектуальной собственности 06.05.2019).
3. Для первичного эндоскопического выявления опухолевой патологии толстой кишки следует применять максимально эффективную методику контрастирования слизистой оболочки - тотальную хромоколоноскопию.
4. Методику эндоскопического оперативного удаления доброкачественной эпителиальной опухоли толстой кишки целесообразно выбрать с учетом ее размера и типа опухолевого роста.
5. Для дифференциации глубины инвазии злокачественной опухоли толстой кишки, подозрительной в отношении поверхностной инвазией, необходимо воспользоваться «ColonoscopyVideoAnalysis - программой для дифференциации глубины инвазии опухоли в онкологической диагностике на основе методов искусственного интеллекта» (Свидетельство о государственной регистрации программ для ЭВМ №2020666086 от 04.12.2020г).
6. На этапе планирования и выполнения эндоскопического оперативного удаления доброкачественных эпителиальных опухолей, имеющих риск злокачественной трансформации, необходимо учитывать размер и тип опухолевого роста, а в случае ПЭРСО дополнительно требуется учесть факторы развития прогнозируемого рецидива, а именно - мужской пол пациента, размеры опухоли более четырех сантиметров, с развывшимся интраоперационным кровотечением и при отсутствии полного лифтинга удаляемого новообразования.

7. Выбор методики эндоскопического оперативного удаления злокачественной эпителиальной опухоли с глубиной инвазии менее 1000 мкм должен зависеть от размера опухоли, а именно – при размере опухоли менее 2,0 см достаточно провести удаление методикой ЭРСО, а при размерах 2,0 см и более необходимо использовать методику ЭДПС, что в дальнейшем определяет безрецидивное течение послеоперационного периода.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ

ДИ – доверительный интервал

ЗЭОПИ – злокачественная эпителиальная опухоль с поверхностной инвазией

ККС – конвенциональная колоноскопия

КРР – колоректальный рак

КС – колоноскопия

ОПЗ – отрицательное предсказательное значение

ПВА – показателя выявления аденом

ППЗ – положительное предсказательное значение

ПЭРСО - пофрагментарная эндоскопическая резекция слизистой оболочки

СО – слизистая оболочка

ТК – толстая кишка

ТКСК – тест кала на скрытую кровь

УКС – колоноскопия с тотальным осмотром в режиме узкоспектрального изображения

ХКС – колоноскопия с тотальной хромоскопией

ХПР – холодная петлевая резекция

ЭДПС – эндоскопическая диссекция в подслизистом слое

ЭОТК – эпителиальная опухоль толстой кишки

ЭП – эндоскопическая полипэктомия

ЭРСО – эндоскопическая резекция слизистой оболочки

AUC – (англ. Area Under Curve) площадь, ограниченная ROC-кривой и осью доли ложных положительных классификаций.

CVA – «ColonoscopyVideoAnalysis - для дифференциации глубины инвазии опухоли в онкологической диагностике на основе методов искусственного интеллекта»

ESGE – Европейская ассоциация гастроинтестинальной эндоскопии

Hb – гемоглобин

Hb/Hp – комплекс гемоглобин-гаптоглобин

Log4 – интегральный показатель сочетания двух показателей

LR- – отрицательный критерий отношения правдоподобия

LR+ – положительный критерий отношения правдоподобия

LST – (англ. laterally spreading tumor) - латерально распространяющаяся опухоль

ROC – англ. - receiver operating characteristic

SSD - англ. - Single Shot Detector

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Агапов, М. Ю. Эндоскопическая резекция слизистой и эндоскопическая диссекция в подслизистом слое в лечении эпителиальных образований желудка и толстой кишки: автореф. дис. … д-ра мед. наук : 14.00.17 / Агапов Михаил Юрьевич. – Владивосток, 2015. – 43 с.

2. Агапов, М. Ю. Эффективность и безопасность холодной петлевой полипэктомии при полипах толстой кишки размером ≤ 8 мм / М. Ю. Агапов, К. Д. Халин, А. С. Барсуков [и др.] // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. – 2016. – № 4 (128). – С. 56-60.

3. Ананьев, В. С. Клинические рекомендации «Рак ободочной кишки и ректосигмоидного отдела» [Электронный источник] / В. С. Ананьев, Е. В. Артамонова, С. И. Ачкасов [и др.] // 2018. – 45 с. Режим доступа: http://www.oncology.ru/association/clinical-guidelines/2018/rak_obodochnoy_kishki_pr2018.pdf

4. Архипова, О. В. Эндоскопическая диагностика дисплазии слизистой оболочки толстой кишки у пациентов с язвенным колитом (обзор литературы) / О. В. Архипова // Доказательная гастроэнтерология. – 2020. –№ 9 (1). – С. 68-76.

5. Архипова, О. В. Эндоскопическая диагностика дисплазии эпителия толстой кишки у пациентов с длительным анамнезом язвенного колита / О. В. Архипова, С. Н. Скридлевский, В. В. Веселов [и др.] // Колопроктология. – 2020. – Т. 19, № 1 (71). – С. 37-50.

6. Белков, А.В. Технологии спектрального цветового выделения в эндоскопической диагностике неоплазий толстой кишки (обзор) / А. В. Белков, Ю. П. Ямка, А. С. Лавров // Лазерная медицина. – 2018. – Т. 22, № 2. – С. 47-51.

7. Белова, Г. В. Результаты эндоскопического удаления крупных малигнизированных аденом толстой кишки / Г. В. Белова, Т. В. Коваленко, Е. А. Соловьев // Сборник материалов конференции «Актуальные вопросы эндоскопии». С-Петербург. – 2019. – С. 233-234.

8. Беслекоев, У. С. Колоноскопия – метод диагностики предраковых заболеваний и ранних форм рака толстой кишки / У. С. Беслекоев, Г. С. Доев, Б. А. Царукаев // В сборнике статей XIII Международного научно-практического конкурса. – 2018. – С. 261-265.

9. Богданова, Е. М. Сравнительная оценка мультипараметрического эндоректального ультразвукового исследования и колоноскопии с применением узкого спектра света в диагностике раннего рака прямой кишки / Е. М. Богданова, Ю. Л. Трубачева, О. М. Югай и др. // Колопроктология. – 2020. – Т. 19, № 3 (73). – С. 49-64.

10. Богданова, Е. М. Первый опыт применения ультразвукового исследования с контрастным усилением в диагностике опухолей прямой кишки / Е. М. Богданова, Л. П. Орлова, Ю. Л. Трубачева // Колопроктология. – 2020. – Т. 19, № S1 (73). – С. 27.

11. Бревдо, Ю. Ф. К вопросу о колоректальных ирригациях / Ю. Ф. Бревдо, И. А. Кубышкина, В. В. Шлапаков // Материалы 64-й Всероссийской межвузовской студенческой научной конференции с международным участием. Молодежь, наука, медицина. – 2018. – С. 228-238

12. Бурцев, Д. В. Многоэтапная система диагностики воспалительных и опухолевых заболеваний толстой кишки / Д. В. Бурцев, А. Ю. Максимов, М. Г. Ильяшенко [и др.] // Фундаментальные исследования. – 2012. – №7. – С. 54-57

13. Бутрович, Г. М. Молекулярный тест для скрининга колоректального рака / Г.М. Бутрович // Сборник статей: Всероссийской конференции молодых ученых-онкологов «Актуальные вопросы экспериментальной и клинической онкологии», посвященной памяти академика РАМН Н.В. Васильева. – 2016. – С. 25-27.

14. Бухтаревич, С. П. Комбинированное этапное лечение ворсинчатых опухолей прямой и ободочной кишки / С. П. Бухтаревич, В. Л. Денисенко, Ю. М. Гаин // Евразийский онкологический журнал. – 2019. – Т. 7, № 4. – С. 465-473.

15. Васильев, С. В. Диагностическая значимость определения 2-х маркеров скрытой крови в скрининге колоректального рака / С.В. Васильев, Е.В. Смирнова, Д.Е. Попов [и др.] // 2016. – № 4, S1(21). – С. 261-262.

16. Васильев, С. В. Сравнение иммунохимического теста colon view hb and Hb/Ht с гваяковым тестом в диагностике новообразований толстой кишки / С. В. Васильев, Е. В. Смирнова, Д. Е. Попов [и др.] // Колопроктология. – 2015. – №3 (53) – С. 17-22

17. Вербовский, А. Н. Эндоскопическая резекция слизистой оболочки с диссекцией в подслизистом слое как метод лечения поверхностных эпителиальных новообразований желудочно-кишечного тракта / А. Н. Вербовский, С. С. Пирогов, О. С. Матушкова и др. // Доказательная гастроэнтерология. – 2019. – № 8(1). – С. 50-57.

18. Веселов, А. В. Возможности повышения эффективности диагностики и лечения новообразований ободочной и прямой кишки (на примере работы хабаровского краевого колопроктологического центра) / А. В. Веселов, В. В. Омельяновский, В. Н. Кашников и др. // Дальневосточный медицинский журнал. – 2020. – № 2. – С. 28-32.

19. Веселов, В. В. Малообъемный раствор препарата ПЭГ с аскорбиновой кислотой для подготовки к колоноскопии по одноэтапной утренней или стандартной двухэтапной (сплит) схемам: многоцентровое простое слепое рандомизированное контролируемое исследование в параллельных группах / В. В. Веселов, А. В Сидоров, В. Б. Василюк [и др.] // Колопроктология. – 2017. – №S2 (60). – С. 5-18.

20. Веселов, В. В. Эндоскопическая семиотика, диагностика и выбор способов лечения плоских эпителиальных новообразований толстой кишки / В. В. Веселов, А. М. Нечипай, О. А. Майновская О.А. [и др.] // Доказательная гастроэнтерология. – 2017. – Т. 6, № 1. – С. 31-46.

21. Веселов, Вл. В. Эндоскопическая диагностика плоских эпителиальных новообразований толстой кишки: автореф. дис. ... канд. мед. наук : 14.01.17 / Веселов Владимир Викторович. – М. – 2018. – 24 с.

22. Владимирова, А. А. Лечебно-диагностическая эндоскопическая тактика при эпителиальных новообразованиях толстой кишки небольших размеров: автореф. дис. ... канд. мед. наук : 14.00.27 / Владимирова Александра Алексеевна. – Иркутск, 2008. – 23 с.

23. Вологжанина, Л. Г. Эффективная подготовка кишечника к скрининговой колоноскопии / Л. Г. Вологжанина, О. А. Игумнова, И. В. Петухова и др. // Колопроктология. – 2020. – Т. 19, № 3 (73). – С. 65-71.

24. Галкова, З. В. Критерии качества проведения колоноскопии как элемент организации медицинской помощи при новообразованиях толстой кишки / З. В. Галкова // В сборнике: Материалы форума организаторов столичного здравоохранения. Клиники Москвы: практики устойчивого развития // 2019. – С. 15-16.

25. Галяев, А. В. Новое средство для подготовки толстой кишки к эндоскопическим исследованиям - таблетированный препарат "колокит" / А. В. Галяев, В. В. Веселов, Р. И. Романов [и др.] // Колопроктология. – 2019. – Т. 18, № 2 (68). – С. 27-32.

26. Галяев, А. В. Применение энтерального питания в комплексной подготовке пациентов к колоноскопии / А. В. Галяев, Д. А. Мтвралашвили, О. В. Архипова [и др.] // Колопроктология. – 2018. – № 4 (66). – С. 25-30.

27. Гудфеллоу, Я. Глубокое обучение / Я. Гудфеллоу, И. Бенджио, А. М. Курвилль. – М.: ДМК Пресс, 2017. – 652 с.

28. Деге, О. В. Аналогии классификаций эпителиальных новообразований толстой кишки / О. В. Деге, А. М. Парсаданян, В. В. Дарвин [и др.] // Медицинская наука и образование Урала. – 2017. – Т. 18, № 2 (90). – С. 221-229

29. Десятов, Е. Н. Колоректальный скрининг: первые результаты и выводы / Е. Н. Десятов, Ф. Ш. Алиев, Ю. Н. Кузнецов [и др.] // Медицинская наука и образование Урала. – 2016. – №4 (88). – С. 69-73.

30. Дуванский, В. А. Возможности виртуальной хромоскопии в эндоскопической диагностике новообразований толстой кишки (обзор литературы) / В. А. Дуванский, А. В. Белков // Лазерная медицина. – 2017. – Т. 21, № 1. – С. 45-48.

31. Дуванский, В. А. Современные эндоскопические технологии в диагностике неоплазий толстой кишки / В. А. Дуванский, Я. О. Чесалина // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. – 2019. – № 4 (164). – С. 93-99.

32. Евсютина, Ю. В. Наиболее эффективные стратегии скрининга колоректального рака / Ю. В. Евсютина, О. М. Драпкина // Профилактическая медицина. – 2019. – Т. 22. № 1. – С. 105-108.

33. Емельянов, Д. Н. Фармакологические средства подготовки толстого кишечника к исследованиям / Д. Н. Емельянов, Р. Г. Мязин, А. В. Гушул [и др.] // Лекарственный вестник. – 2017. – Т. 11, № 2 (66). – С. 33-39.

34. Жандаров, К. Н. Трансанальная эндоскопическая микрохирургия доброкачественных и злокачественных новообразований прямой кишки / К. Н. Жандаров, С. В. Ждонец, К. С. Белюк [и др.] // Новости хирургии. – 2017. – Т. 25, № 1. – С. 78-86.

35. Журавлева, М. В. Клиническая фармакология препаратов для подготовки к диагностическим исследованиям и оперативным вмешательствам, требующим очищения кишечника: анализ параметров эффективности и безопасности / М. В. Журавлева, С. Ю. Сереброва, Т. М. Пономаренко [и др.] // Доказательная гастроэнтерология. – 2020. – Т. 9, № 1. – С. 50-67.

36. Заикин, С. И. Эндоскопическая резекция слизистой оболочки при латерально-распространяющихся опухолях толстой кишки: факторы риска развития осложнений / С. И. Заикин, П. А. Фролов // Сборник материалов 8 научно-практической конференции «Возможности эндоскопии в практике гастроэнтеролога, хирурга, онколога». – С-Петербург, 2017. – С. 253.

37. Зорина, О. С. Скрининг на колоректальный рак в странах Европы / О. С. Зорина, Т. С. Сергалиев // Сборник статей по материалам XX международной научно-практической конференции «Научный форум: медицина, биология и химия». – 2019. – С. 19-28.

38. Иванов, В. А. Ультразвуковое исследование в комплексной диагностике новообразований прямой кишки (обзор литературы) / В. А. Иванов, Р. Н. Малушенко, А. Е. Денисов // Колопроктология. – 2018. – № 1 (63). – С. 80-86.

39. Иванова Е. В. Крупные эпителиальные образования толстой кишки: возможности и особенности эндоскопического вмешательства / Е. В. Иванова, Е.

Д. Фёдоров, Д. Е. Селезнев, Петрова К.Д. // Сборник материалов конференции «Актуальные вопросы эндоскопии». – С-Петербург, 2016. – С. 298-301

40. Иванова, Е. В. Холодное петлевое удаление эпителиальных образований толстой кишки при потоковой колоноскопии / Е. В. Иванова, Е. Д. Федоров // Сборник материалов конференции «Актуальные вопросы эндоскопии». – С-Петербург, 2019. – С. 243-244.

41. Иванцова, М. А. Трехлетний опыт применения слабоминерализованной магниевокалиевой воды в качестве растворителя средств на основе полиэтилен гликоля для повышения качества и безопасности подготовки кишечника к эндоскопическим процедурам / М. А. Иванцова, А. И. Копытов, А. П. Бабенко [и др.] // Уральский медицинский журнал. – 2019. – №11 (179). – С. 111-116.

42. Ивашкин, В. Т. Рекомендации Российской гастроэнтерологической ассоциации и Ассоциации колопроктологов России по диагностике и лечению взрослых больных язвенным колитом / В. Т. Ивашкин, Ю. А. Шелыгин, Д. И. Абдулганиева [и др.] // Колопроктология. – 2017. – № 2 (60). – С. 7-29.

43. Инструкция по применению лекарственного препарата для медицинского применения Фортранс. Утверждено Министерством здравоохранения Российской Федерации №014306/01-231215

44. Каприн, А. Д. Злокачественные новообразования в России в 2019 году (заболеваемость и смертность) / А. Д. Каприн, В. В. Старинский, А. О. Шахзадова – М.: МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, 2020. – 252 с.

45. Каприн, А. Д. Технологии диагностики и скрининга в раннем выявлении злокачественных новообразований / А. Д. Каприн, Л. М. Александрова, В. В. Старинский [и др.] // Онкология. Журнал им. П.А. Герцена. – 2018. – Т. 7, № 1. – С. 34-40.

46. Карпов, О. Э. Инновационные эндоскопические технологии в многопрофильном учреждении / О. Э. Карпов, П. С. Ветшев, А. С. Маады [и др.] // Хирургия. Журнал им. Н.И. Пирогова. – 2017. – № 5. – С. 52-59.

47. Каторкин, С. Е. Опыт применения натрия фосфата в подготовке пациентов к исследованиям толстой кишки и выполнению оперативных вмешательств / С. Е. Каторкин, П. С. Андреев, С. Ю. Березкина [и др.] // Медицинский совет. – 2019. – № 21. – С. 220-223.

48. Кашин, С. В. Основные положения рекомендаций европейского общества гастроинтестинальной эндоскопии по подготовке толстой кишки к скрининговой колоноскопии / С. В. Кашин, Н. В. Нехайкова, Н. С. Видяева [и др.] // Доказательная гастроэнтерология. – 2017. – Т. 6, № 3. – С. 36-50.

49. Кашин, С. В. Стандарты качественной колоноскопии (пособие для врачей) / С. В. Кашин, Е. Л. Никонов, Н. В. Нехайкова [и др.] // Доказательная гастроэнтерология. – 2019. – №8(1). – С. 2003-2032. 10.17116/dokgastro20198012003

50. Кит, О. И. Трансанальная эндоскопическая хирургия при опухолях прямой кишки / О. И. Кит, Ю. А. Геворкян, Н. В. Солдаткина [и др.] // Исследования и практика в медицине. – 2019. – Т. 6, № S. – С. 147.

51. Клинические рекомендации по подготовке пациентов к эндоскопическому исследованию толстой кишки. Издание третье, переработанное и дополненное. / В. В. Веселов, Е. Д. Федоров, Е. В. Иванова [и др.] – Москва. – 2017. – 78 с.

52. Кобзева, Д. Г. Виртуальная колоноскопия как метод скрининга колоректального рака / Д. Г. Кобзева // Державинский форум. – 2018. – Т. 2, № 7. – С. 110-117.

53. Корнеев А. А. Подготовка к колоноскопии. крымский опыт / А. А. Корнеев // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. – 2017. – №. 4. – С. 95-102.

54. Крашенков, О. П. Актуальные проблемы скрининга колоректального рака / О. П. Крашенков, Ю. С. Константинова, Н. Н. Виноградова [и др.] // Кремлевская медицина. Клинический вестник. – 2017. – Т. 1, № 4. – С. 216-220.

55. Крашенков, О. П. Скрининг первично-множественного колоректального рака / О. П. Крашенков, Н. Н. Виноградова, И. О. Иваников [и др.] // Гастроэнтерология Санкт-Петербурга. – 2016. – № 3-4. – С. М13с.

56. Кротова, А. А. Оценка эндоскопического удаления ранних форм рака толстой кишки / А. А. Кротова // Сборник тезисов 73-ей Всероссийской научно-

практической конференции студентов и молодых ученых с международным участием, посвященной 75-летию Ярославского государственного медицинского университета «Актуальные вопросы медицинской науки». – 2019. – С. 133.

57. Кузин, М. Н. Нижегородская шкала подготовки толстой кишки к колоноскопии / М. Н. Кузин, А. М. Субботин, А. М. Нечипай [и др.] // Поволжский онкологический вестник. – 2017. – № 5 (32). – С. 64-76.

58. Кузнецов, С. М. Некоторые аспекты распространенности и лечения полипов толстой кишки / С. М. Кузнецов // Сборник материалов конференции «Актуальные вопросы эндоскопии». – 2019. – С.248-249.

59. Куликов, Е. П. Непосредственные и отдаленные результаты паллиативных операций у больных метастатическим колоректальным раком / Е. П. Куликов, М. Е. Рязанцев, Н. И. Веркин [и др.] // Российский онкологический журнал. – 2017. – Т. 22, № 1. – С. 32-38.

60. Леушина, Е. А. Скрининг колоректального рака у пациентов с заболеваниями желудочно-кишечного тракта / Е. А. Леушина // Колопроктология. – 2020. –Т. 19, № S1 (73). – С. 29.

61. Лохматов, М. М. Оценка эффективности препарата на основе цитрата магния и пикосульфата натрия при подготовке детей к колоноскопии / М. М. Лохматов, А. С. Потапов, Т. Н. Будкина и др. // Вопросы практической педиатрии. – 2020. – Т. 15, № 4. – С. 32-39.

62. Макарчев, А. И. Анализ кала на скрытую кровь с позиций биоинформатики / А. И. Макарчев, Е. И. Савин, Т. В. Честнова // Международный журнал экспериментального образования. – 2016. - № 12. – С. 60.

63. Малашенко, В. Н. Оценка анкетного метода скриннинга колоректального рака / В. Н. Малашенко, Е. В. Криворотова, А. В. Глумов [и др.] // Сборник тезисов 73-ей Всероссийской научно-практической конференции студентов и молодых ученых с международным участием, посвященной 75-летию Ярославского государственного медицинского университета «Актуальные вопросы медицинской науки». – 2019. – С. 132-133.

64. Малов, В. И. Эндоскопические аспекты выявления и удаления полипов толстой кишки / В. И. Малов, Т. В. Скажутина, В. П. Мусорина [и др.] // В сборнике: V съезд терапевтов Забайкальского края сборник научных трудов. – 2017. – С. 63-64.

65. Мансурова, А.Б. Характеристика методов исследования колоректального скрининга / А. Б. Мансурова // Фундаментальные и прикладные исследования: проблемы и результаты. – 2015. – № 21. – С. 50-53.

66. Матвеев, И. А. Подготовка толстой кишки препаратами пэг к колоноскопии и факторы, влияющие на ее качество / И. А. Матвеев, Б. К. Гиберт, А. И. Матвеев и др. // Колопроктология. – 2020. – Т. 19. – № S1 (73). – С. 49.

67. Матвеев, И. А. Удовлетворенность пациентов подготовкой к колоноскопии препаратом Фортранс / И. А. Матвеев, Б. К. Гиберт, А. И. Матвеев и др. // Колопроктология. – 2020. – Т. 19. – № S1 (73). – С. 49

68. Мещеряков, А. И. Сравнительная эффективность компьютерной колонографии (виртуальной колоноскопии) в диагностике новообразований толстой кишки при использовании и без использования маркировки остаточного кишечного содержимого / А. И. Мещеряков, Н. Ю. Гурова, С. Г. Бурков [и др.] // Анналы хирургии. – 2018. – Т. 23. – № 1. – С. 33-41.

69. Министерство здравоохранения Российской Федерации. Приказ № 1006н "Об утверждении порядка проведения диспансеризации определенных групп взрослого населения" от 3 декабря 2012 г. [Электронный источник] / Режим доступа: https://minzdrav.gov.ru/documents/6553-prikaz-minz-

70. Министерство здравоохранения Российской Федерации. Приказ № 36ан "Об утверждении порядка проведения диспансеризации определенных групп взрослого населения" от 3 февраля 2015 г. [Электронный источник] / Режим доступа: https://minzdrav.gov.ru/documents/8542

71. Министерство здравоохранения Российской Федерации. Приказ № 124н "Об утверждении порядка проведения профилактического медицинского осмотра и диспансеризации определенных групп взрослого населения" от 13 марта 2019 г. [Электронный источник] / Режим доступа: https://minzdrav.gov.ru/documents/8542

72. Митраков, А. А. Техника эндоскопического лечения новообразований толстой кишки / А. А. Митраков, В. А. Кряжов, Р. С. Смирнова [и др.] // Поволжский онкологический вестник. – 2018 г. – С. 57-61.

73. Морозов, С. П. Систематический обзор методов подготовки кишечника к лучевым исследованиям / С. П. Морозов, А. В. Владзимирский, Н. Н. Ветшева [и др.] // Вестник рентгенологии и радиологии. – 2019. – Т. 100, № 1. – С. 40-57.

74. Мтвралашвили Д. А. Эндоскопическая диссекция в подслизистом слое эпителиальных новообразований правых отделов ободочной кишки / Д. А. Мтвралашвили, Е. А. Хомяков, С. В. Чернышов // Колопроктология. – 2019. – Т. 18. – № S3 (69). – С. 66.

75. Мтвралашвили, Д. А. Эндоскопическая диссекция в подслизистом слое эпителиальных новообразований правых отделов ободочной кишки: автореф. дис. … канд. мед. наук : 14.00.17 / Мтвралашвили Дмитрий Александрович. – М., 2019. – 25 с.

76. Мусина, Д. С. Административные барьеры реализации скрининговых программ на раннее выявление онкологических заболеваний / Д. С. Мусина, С. Е. Ибраев, Г. С. Казизова [и др.] // Наука и здравоохранение. – 2018. – Т. 20, № 5. – С. 57-67.

77. Мязин, Р. Г. Новые возможности подготовки толстого кишечника к исследованиям / Р. Г. Мязин // Стационарозамещающие технологии: Амбулаторная хирургия. – 2017. – № 1-2. – С. 70-75.

78. Мяукина, Л. М. Латерально-распространяющаясяопухоль толстой кишки (lst) — вопросы диагностики и лечения / Л. М. Мяукина, Д. А. Черных // Сборник материалов 8 научно-практической конференции «Возможности эндоскопии в практике гастроэнтеролога, хирурга, онколога». – С-Петербург, 2017. – С. 260-261.

79. Нагаева, Г. Н. Сравнительный анализ использования современных схем подготовки кишечника к колоноскопии / Г. Н. Нагаева, М. А. Визе-Хрипунова, М. Ю. Алышкина [и др.] // Материалы 54-й межрегиональной научно-практической медицинской конференции «Национальные проекты - приоритет развития здравоохранения регионов». – 2019. – С. 69-72.

80. Натансон, М. А. Факторы риска и скрининг рака ободочной кишки / М. А. Натансон // Справочник врача общей практики. – 2020. – № 4. – С. 13-22.

81. Непсо, А. Т. Вариант подготовки кишечника к эндоскопическому исследованию методом перорального лаважа / А. Т. Непсо, А. Ю. Ионов, Д. И. Панченко [и др.] // Материалы международных научных конференций «Современные проблемы науки и образования». – 2019. – С. 42-44

82. Никитина, А. В. Иммунохроматографический тест для выявления скрытой крови в кале / А. В. Никитина, Ю. А. Акиншина, Н. Е. Нищакова [и др.] // Клиническая лабораторная диагностика. – 2019. – Т. 64. – № 9. – С. 536-540.

83. Никитюк, Д. Б. Анатомия и физиология человека. Атлас / Д. Б. Никитюк, Н. Т. Алексеева, С. В. Клочкова. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2020. – 368 с.

84. Николенко, С. И. Глубокое обучение / С. И. Николенко, А. А. Кадурин, Е. О. Архангельская. – СПб: Питер, 2018. – 480 с.

85. Никонов, Е. Л. Международный опыт скрининга колоректального рака / Е. Л. Никонов, В. А. Аксенов, С. В. Кашин [и др.] // Доказательная гастроэнтерология. – 2017. – Т. 6, № 3. – С. 30-35.

86. Никонов, Е. Л. Применение фекальных тестов в программах скрининга колоректального рака / Е. Л. Никонов // Доктор.ру. – 2018. – № 3 (147). – С. 16-22.

87. Обухова, Н. А. Автоматический анализ эндоскопических изображений для выявления и сегментации полипов. / Н. А. Обухова, А. А. Мотыко, А. А. Поздеев // Статья в сборнике трудов 21-й Международной конференции «Цифровая обработка сигналов и её применение – DSPA-2019». – 2019. – С. 501-505.

88. Обухова, Н. А. Исследование и разработка методов улучшения эндоскопических (медицинских) изображений / Н. А. Обухова, А. А. Мотыко, А. А. Поздеев // Известия высших учебных заведений России. Радиоэлектроника. – 2019. – Т. 22, № 2. – С. 22-30.

89. Ожирение. Классификация, этиология, патонегез, клиника, диагностика, лечение / Л. Ю. Хамнуева, Л. С. Андреева, И. Н. Кошикова // Учебное пособие. – Иркутск, 2007. – 33 с.

90. Озерова, О. С. "Холодная" петлевая эксцизия плоских эпителиальных образований толстой кишки / О. С. Озерова, В. В. Веселов, С. В. Чернышов // Колопроктология. – 2019. – Т. 18, № 1. – (67). – С. 112-118.

91. Озерова, О. С. Сравнительная характеристика «холодной» петлевой эксцизии и электроэксцизии доброкачественных эпителиальных образований толстой кишки / О. С. Озерова, Е. А. Полтарыхина, С. Б. Власов // Сборник материалов конференции «Актуальные вопросы эндоскопии». – С-Петербург. – 2019. – С. 257-258.

92. Орлова Л. П. Компрессионная ультразвуковая эластография в диагностике малигнизации ворсинчатых опухолей прямой кишки / Л. П. Орлова, Т. В. Самсонова, О. А. Майновская // Колопроктология. – 2016. – № S1 (55). – С. 69.

93. Пащенко, И. М. Эффективная подготовка пациента к рентгенологическому и эндоскопическому обследованию органов ЖКТ / И. М. Пащенко, М. С. Журавлева, В. В. Скворцов // Стационарозамещающие технологии: Амбулаторная хирургия. – 2017. – № 1-2. – С. 86-90.

94. Перфильева, А. В. Диагностическая эффективность эпигенетических методов для скрининга колоректального рака / А. В. Перфильева, С. Абдикерим, Е. Б. Кузовлева // Сборник статей: Молекулярная диагностика 2017 сборник трудов IX Всероссийской научно-практической конференции с международным участием. – 2017. – С. 185-186.

95. Подберзская, А. А. Современные хирургические методы лечения полипоза толстой кишки / А. А. Подберзская, Р. М. Салмин, Э. В. Могилевец [и др.] // Журнал Гродненского государственного медицинского университета. – 2016. – № 4 (56). – С. 26-29.

96. Подымако, С. Н. Опыт эндоскопического удаления опухолевидных образований и полипов толстой кишки / С. Н. Подымако, // Сборник материалов 8 научно-практической конференции «Возможности эндоскопии в практике гастроэнтеролога, хирурга, онколога». – 2017. – С-Петербург. – С. 264.

97. Портенко, Г. М. Искусственный интеллект в виде обучающего алгоритма "деревья классификации" для диагностики хронического воспалительного заболевания глотки: тонзиллофарингита или фаринготонзиллита / Г. М. Портенко,

Е. Г. Портенко, К. Б. Добрынин [и др.] // Тверской медицинский журнал. – 2020 – № 2 – С. 150-153.

98. Потехина, Е. В. Диагностика поверхностных очаговых изменений слизистой оболочки толстой кишки с использованием сочетанных эндоскопических методик (узкоспектральной, увеличительной эндоскопии и конфокальной лазерной эндомикроскопии): автореф. дис. ... канд. мед. наук : 14.01.04 / Потехина Екатерина Владимировна. – М. – 2017. – 25 с.

99. Потехина, Е. В. Применение сочетанных эндоскопических методик (NBI, Zoom и конфокальной лазерной эндомикроскопии) в диагностике очаговых изменений толстой кишки / Е. В. Потехина, А. Г. Шулешова, Д. В. Данилов [и др.] // Гастроэнтерология Санкт-Петербурга. – 2017. – № 1. – С. 101-101а.

100. Пузанов, Д. П. Скрининг колоректального рака. Обзор существующих методов и рекомендаций / Д. П. Пузанов, В. В. Половинкин, И. А. Пузанова // Инновационная медицина Кубани. – 2018. – № 1 (9). – С. 58-64.

101. Пумпур, А. С. Роль оценки показателей общего анализа крови, биохимического анализа крови и гемостэзиограммы пациентов с колоректальным раком / А. С. Пумпур // Колопроктология. – 2017. – № S3 (61). – С. 64.

102. Пырх, А. В. Применение комбинации препаратов полиэтиленгликоля и симетикона в подготовке к рутинной диагностической и лечебной колоноскопии / А. В. Пырх, О. В. Ивинская, И. И. Широков // Гастроэнтерология. Приложение к журналу Consilium Medicum. – 2017. – № 2. – С. 52-54.

103. Пядушкина, Е. А. Зарубежные рекомендации по раннему выявлению хронических неинфекционных заболеваний: опыт Великобритании и США / Е. А. Пядушкина, М. В. Авксентьева, В. В. Омельяновский // Медицинские технологии. Оценка и выбор. – 2016. – № 3 (25). – С. 20-33.

104. Резникова, О. И. Современные возможности лабораторной диагностики для повышения эффективности скрининга колоректального рака / О. И. Резникова, М. А. Лукьянова, И. В. Соловьева // Лабораторная служба. – 2019. – Т. 8, № 3. – С. 51-54.

105. Рубцов, В. С. О своевременной диагностике колоректального рака / В. С. Рубцов, Ю. В. Чалык // Врач. – 2020. – Т. 31. – № 5. – С. 49-52

106. Румянцев, П. О. Статистические методы анализа в клинической практике. Часть I. Одномерный статистический анализ. / П. О. Румянцев, В. А. Саенко, У. В. Румянцева [и др.] // Проблемы Эндокринологии. – 2009. – Т. 55, № 5. – С. 48-55.

107. Ручкин, В. Н. Системы искусственного интеллекта. Нейросети и нейрокомпьютеры: учебник для студентов высших учебных заведений, обучающихся по направлению подготовки 2.09.03.03 "Прикладная информатика" / В. Н. Ручкин, Б. В. Костров, А. Г. Свирина. – М.: Курс, 2018. – 282 с.

108. Рыбаков, Е. Г. Сравнение эффективности и безопасности трансанальной эндомикрохирургии (тэм) и эндоскопической подслизистой диссекции (эпд) в лечении крупных аденом и ранних форм рака прямой кишки / Е. Г. Рыбаков, С. В. Чернышов, М. А. Тарасов [и др.] // Колопроктология. – 2019. – Т. 18, № S3 (69). – С. 67-68.

109. Рыбачков, В. В. Особенности течения дивертикулярной болезни толстой кишки / В. В. Рыбачков, И. Г. Дряженков, З. В. Красильникова [и др.] // Инфекции в хирургии. 2019. – Т. 17, № 2-3. – С. 30-32.

110. Савичева, Е. С. Ранний рак прямой кишки: отдаленные результаты малоинвазивного лечения / Е. С. Савичева, А. В. Семенов, С. В. Васильев // Колопроктология. – 2019. – Т. 18, № S3 (69). – С. 68.

111. Свидетельство о государственной регистрации программы для ЭВМ №RU 2018660495 Российская федерация. AI.Endoscopy.Solution - система поддержки принятия решений и контроля качества в эндоскопии пищеварительной системы на основе алгоритмов искусственного интеллекта: №2018618418 : заявл. 06.08.2018 : опубл. 23.08.2018 / Лебедев А. А., Ганин А. Н., Хрящев В. В., Степанова О. А. – 1 с. : ил. – Текст : непосредственный.

112. Семенихин, В. А. Возможности скрининговой панхромоколоноскопии при новообразованиях толстой кишки у населения промышленного региона / В. А. Семенихин, П. А. Фролов, С. И. Заикин [и др.] // Терапевт. – 2017. – № 5-6. – С. 25-30.

113. Семенов, А. В. Ранний рак прямой кишки: локальное иссечение или тотальная мезоректумэктомия? / А. В. Семенов, Е. С. Савичева, Д. Е. Попов [и др.] // Колопроктология. – 2018. – № 1 (63). – С. 42-48.

114. Семёнов, В. В. Улучшение здоровья населения с помощью ранней диагностики онкопатологии кишечника / В. В. Семёнов, Л. А. Ваганова-Наймушина // В сборнике материалов VIII Международной научно-практической конференции: Формы и методы социальной работы в различных сферах жизнедеятельности. – Улан-Удэ, 2019. – С. 226-227.

115. Семионкин, Е. И. Осложнения колоноскопии и факторы риска их возникновений (обзор литературы) / Е. И. Семионкин, С. Н. Трушин, Е. П. Куликов [и др.] // Колопроктология. – 2017. – № 2 (60). – С. 89-93.

116. Смирнов, А. А. Опыт применения тракционного устройства при выполнении диссекции в подслизистом слое (ESD) по поводу эпителиальных образований толстой кишки / А. А. Смирнов, Е. В. Блинов, Е. С. Кармолина [и др.] // Сборник материалов конференции «Актуальные вопросы эндоскопии». – С-Петербург, 2018. – С. 325-236.

117. Смирнова, Е. В. Опыт внедрения скрининга колоректального рака в рамках городской программы диспансеризации взрослого населения / Е. В. Смирнова, В. В Дудка, А. В. Семенов [и др.] // Злокачественные опухоли. – 2017. – Т. 7, № 3-S1. – С. 205.

118. Смирнова, Е. В. Опыт внедрения скрининга колоректального рака в рамках городской программы диспансеризации взрослого населения / Е. В. Смирнова, В. В. Дудка, А. В. Семёнов [и др.] // Колопроктология. – 2017. – №S3 (61). – С. 64-65.

119. Соловьев, М. В. Исторические, современные и перспективные средства и методы подготовки кишечника к инструментальным исследованиям / М. В. Соловьев, Р. М. Лукьянчук, А. В. Гордиенко [и др.] // Фарматека. – 2018. – № 13 (366). – С. 8-16.

120. Старостина, М. А. Информативность методов скрининга у больных раком толстого кишечника / М.А. Старостина, З.А. Афанасьева, О.Д. Зинкевич О.Д. [и др.] // Казанский медицинский журнал. – 2011. – Т. 92, № 1. – С. 20-21

121. Старостина, М. А. Скрининг колоректального рака в Республике Татарстан / М. А. Старостина, З. А. Афанасьева, Р. Ш. Хасанов [и др.] // Онкохирургия. – 2014. – №1. – С. 40-45

122. Столетова, Т. А. Подготовка кишечника к колоноскопии женщин с патологией органов репродуктивной системы / Т. А. Столетова // Медицинский совет. – 2019. – № 7. – С. 142-146.

123. Стяжкина, С. Н. Современные эндоскопические технологии в диагностике и лечении полипоза толстой кишки / С. Н. Стяжкина, А. Н. Сырятова, Т. В. Кузнецова // Colloquium-journal. – 2019. – № 9-4 (33). – С. 17-18.

124. Сырятова, А. Н. Роль колоноскопии в диагностике полипоза толстого кишечника / А. Н. Сырятова, Т. В. Кузнецова, С. Н. Стяжкина // Colloquium-journal. – 2019. – № 9-4 (33). – С. 19-20.

125. Тимошенко, В. О. Эндоскопическое удаление эпителиальных доброкачественных опухолей толстой кишки / В. О. Тимошенко // Сборник материалов конференции «Актуальные вопросы эндоскопии». С-Петербург. – 2019. – С. 262-263.

126. Топчий, Н. В. Раствор фосфата натрия для подготовки кишечника к диагностическим и лечебным манипуляциям в амбулаторной практике / Н. В. Топчий, А. С. Топорков // Стационарозамещающие технологии: Амбулаторная хирургия. – 2017. – № 3-4. – С. 88-93.

127. Учебно-методические рекомендации для врачей первичного звена здравоохранения по раннему выявлению онкологических заболеваний органов пищеварения / М. Ю. Агапов, Д. Н. Андреев, А. С. Водолеев А.С. [и др.] // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. – 2019. – Т. 29, № 5. – С. 53-74.

128. Факторы риска и методы скрининга колоректального рака. Учебно-методическое пособие / М. В. Кручинина, И. О. Светлова, А. А. Громов [и др.] // Новосибирск: ООО «Офсет-ТМ», 2019. – 160 с.

129. Федоров, Е. Д. Оценка подготовки кишечника малообъемным препаратом на основе сульфатов в сравнении с макроголом: многоцентровое рандомизированное

сравнительное клиническое исследование 3-й фазы / Е. Д. Федоров, В. В. Веселов, С. В. Кашин С.В. [и др.] // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. – 2019. – Т. 29, № 2. – С. 60-75.

130. Федянин, М. Ю. Практические рекомендации по лекарственному лечению рака ободочной кишки и ректосигмоидного соединения / М. Ю. Федянин, О. А. Гладков, С. С. Гордеев [и др.] // Злокачественные опухоли: Практические рекомендации RUSSCO. – 2018. – Т 8. – С. 289–324

131. Филимонов, А. В. Скрининг колоректального рака в Ханты-Мансийском автономном округе – Югре / А. В. Филимонов, Н. А. Захарова, Я. В. Сиверская // Злокачественные опухоли. – 2012. – № 2 (2). – С. 37-38. DOI:10.18027/2224-5057-2012-2-37-38

132. Филимонов, А. В. Скрининг колоректального рака на основе количественного определения фекального гемоглобина и трансферрина / А. В. Филимонов, Е. В. Котляров, Е. В. Билан // Вопросы онкологии. - 2015. - Т. 61. - № 6. - С. 994-997.

133. Халин, К. Д. Эндоскопическая подслизистая диссекция в толстой кишке: результаты первых 200 вмешательств / К. Д. Халин, М. Ю. Агапов, Л. В. Зверева и др. // Тихоокеанский медицинский журнал. – 2020. – № 1 (79). – С. 64-67

134. Ханевич, М. Д. Факторы риска и профилактика колоректального рака / М. Д. Ханевич, А. В. Хазов, Г. Н. Хрыков [и др.] // Профилактическая медицина. – 2019. – Т. 22, № 3. – С. 107-111.

135. Хатьков, И. Е. Современные принципы скрининга, диагностики и терапии колоректального рака // И. Е. Хатьков, А. В. Каграманова, Н. Б. Захаржевская Н. Б. [и др.] // Терапевтический архив. – 2016. – Т. 88, № 2. – С. 90-96.

136. Хрящев, В. В. Разработка и анализ алгоритма детектирования патологий на эндоскопических изображениях желудка на основе сверточной нейронной сети / В. В. Хрящев, А. Н. Ганин, А. А. Лебедев [и др.] // Цифровая обработка сигналов. – 2018. – № 3. – С. 70-75.

137. Царева, Г. С. Опыт применения препарата пикопреп при подготовке к колоноскопии / Г. С. Царева, К. Е. Пчелинцев, А. А. Гладышев [и др.] // Доктор.Ру. – 2017. – № 2 (131). – С. 53-55.

138. Царукаев, Б. А. Колоноскопия - метод диагностики предраковых заболеваний и ранних форм рака толстой кишки / Б. А. Царукаев // Ростовский научный журнал. – 2018. – № 2. – С. 145-153

139. Черных, Д. А. Опыт эндоскопического лечения латерально-распространяющихся опухолей толстой кишки / Д. А. Черных, А. А. Филин, В. А. Дуванский // Колопроктология. – 2019. – Т. 18, № S3 (69). – С. 74-75.

140. Черных, Д. А. Эндоскопическая резекция латерально-распростряняющихся опухолей толстой кишки / Д. А. Черных, В. А. Дуванский // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. – 2019. – № 4 (164). – С. 100-104.

141. Чернышов, С. В. Систематический обзор и мета-анализ: трансанальная эндомикрохирургия против эндоскопической подслизистой диссекции в лечении крупных аденом и раннего рака прямой кишки / С. В. Чернышов, М. А. Тарасов, М. А. Нагудов [и др.] // Колопроктология. – 2019. – Т. 18, № 2 (68). – С. 7-20.

142. Шелыгин, Ю. А. Возможности компрессионной ультразвуковой эластографии в диагностике малигнизации ворсинчатых опухолей прямой кишки / Ю. А. Шелыгин, Л. П. Орлова, Т. В. Самсонова и др. // Колопроктология. – 2017. – № 4 (62). – С. 60-66.

143. Шелыгин, Ю. А. Сравнительная оценка эндоректального ультразвукового исследования в b-режиме (2d) и с трехмерной реконструкцией изображения (3d) в диагностике неполных внутренних свищей прямой кишки Ю. А. Шелыгин, Л. П. Орлова, Д. О. Киселев и др. // Колопроктология. – 2018. – № 2S (64). – С. 35-36.

144. Шемеровский, К.А. Новая стратегия скрининга и профилактики колоректального рака / К.А. Шемеровский // Гастроэнтерология Санкт-Петербурга. – 2016. – № 12. – С. М37-М38.

145. Шипицын, А. В. Схема подготовки пациентов к колоноскопии в санаторно-курортных условиях / А. В. Шипицын // Современные вопросы биомедицины. - 2019. – Т. 3. – № 1 (6). – С. 16-25.

146. Шулешова, А. Г. Подготовка к колоноскопии, дополненной современными уточняющими методиками, у пациентов с эпителиальными образованиями толстой кишки / А. Г. Шулешова, О. Н. Минушкин, Е. В. Потехина [и др.] // Медицинский совет. – 2017. – № 15. – С. 140-147.

147. Шульпекова, Ю. О. Качественная подготовка к колоноскопии – залог точной диагностики / Ю. О. Шульпекова // Медицинский совет. – 2017. – № 15. – С. 82-88.

148. Юрова, М. В. Эффективность плановой хирургии колоректального рака у пациентов старческого возраста / М. В. Юрова, Д. Р. Маркарьян // Злокачественные опухоли. – 2016. – № 4-S1 (21). – С. 239-240.

149. Якубчик, Т. Н. Оптимизация подготовки пищеварительной системы к эндоскопическим исследованиям у пожилых пациентов / Т. Н. Якубчик, Я. А. Колодзейский, С. В. Горбачева // Гепатология и гастроэнтерология. – 2017. – Т. 1, № 2. – С. 206.

150. Ястребова, А. В. К вопросу о скрининге колоректального рака в условиях республики Карелия / А. В. Ястребова, А. И. Фетюков, Л. П. Гусенкова // Сборник статей: Острые кровотечения желудочно-кишечного тракта. Современная лечебная тактика при остром панкреатите и билиарном сепсисе. Сочетанная черепно-мозговая травма. Вопросы специализированной медицинской помощи на догоспитальном и госпитальном этапах. Новые технологии в практической хирургии материалы VII-ой научно-практической конференции хирургов Северо-Западного федерального округа Российской Федерации. – 2016. – С. 106-107.

151. Abad, M. R. A. Endocytoscopy: technology and clinical application in upper gastrointestinal tract [Электронный источник] / M. R. A. Abad, Y. Shimamura, Y. Fujiyoshi [et al.] // Transl Gastroenterol Hepatol. – 2020. – Vol. 5, № 28. – Режим доступа: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7063519/pdf/tgh-05-2019.11.12.pdf

152. Agrawal, D. Inadequate bowel preparation rates should be considered before screening colonoscopy is recommended / D. Agrawal // Gastrointest Endosc. – 2017. – Vol. 86, № 6. – P. 1188-1189. doi: 10.1016/j.gie.2017.07.002.

153. Alvi, H. Impact of bowel preparation on caecal intubation time during colonoscopy / H. Alvi, T. Rasheed, M.A. Shaikh [et al.] // Pak J Med Sci. – 2019. – Vol. 35, № 6. – P. 1516-1519. doi: 10.12669/pjms.35.6.1031.

154. Aniwan, S. The Optimal Cut-Off Level of The Fecal Immunochemical Test For Colorectal Cancer Screening in a Country with Limited Colonoscopy Resources: A Multi-Center Study from Thailand / S. Aniwan, Ek. T. Ratanachu, S. Pongprasobchai [et al.] // Asian Pac J Cancer Prev. – 2017. – Vol. 18, № 2. – P. 405-412.

155. Atassi, H. Association of diabetes mellitus and poor bowel preparation quality in initial screening colonoscopies / H. Atassi, J. Burlen, V. Nguyen // Gastrointest Endosc. – 2018. – Vol. 87, № 6. – P. AB533–AB534. DOI: https://doi.org/10.1016/j.gie.2018.04.2159

156. Athanasakis, E. Newly recognized extratumoral features of colorectal cancer challenge the current tumor-node-metastasis staging system. E. Athanasakis, S. Xenaki, M. Venianaki [et al.] // Ann Gastroenterol. – 2018. – Vol. 31, № 5. – P. 525–534. doi: 10.20524/aog.2018.0284

157. Atkinson, N. S. S. Narrow-band imaging for detection of neoplasia at colonoscopy: a meta-analysis of data from individual patients in randomized controlled trials / N. S. S. Atkinson, S. Ket, P. Bassett [et al.] // Gastroenterology. – 2019. – №157. – P. 462-471.

158. Aziz, M. Improving serrated adenoma detection rate in the colon by electronic chromoendoscopy and distal attachment: systematic review and meta-analysis / M. Aziz, M. Desai, S Hassan [et al.] // Gastrointest Endosc. – 2019. – Vol. 90, № 5. – P. 721-731.e1. doi: 10.1016/j.gie.2019.06.041.

159. Bahin, F. F. Wide-field endoscopic mucosal resection versus endoscopic submucosal dissection for laterally spreading colorectal lesions: a cost-effectiveness analysis / F. F. Bahin, S. J. Heitman, K. N. Rasouli [et al.] // Gut. – 2018. – № 67. – P. 1965–1973.

160. Baker, F.A. Predictors and colonoscopy outcomes of inadequate bowel cleansing: a 10-year experience in 28,725 patients / F. A. Baker, A. Mari, S. Nafrin [et al.] // Ann Gastroenterol. – 2019. – Vol. 32, №5. – P. 457-462. doi: 10.20524/aog.2019.0400.

161. Barel, F. Histopathological factors help to predict lymph node metastases more efficiently than extra-nodal recurrences in submucosa invading pT1 colorectal cancer / F. Barel, M. Cariou, P. Saliou [et al.] // Sci Rep. – 2019. – Vol. 9, № 1. – P. 8342.

162. Belderbos, T. D. Local recurrence after endoscopic mucosal resection of nonpedunculated colorectal lesions: systematic review and metaanalysis / T. D. Belderbos, M. Leenders, L. M. Moons [et al.] // Endoscopy. – 2014. – Vol. 46, № 5. – P. 388-402. doi: 10.1055/s-0034-1364970.

163. Belderbos, T. D. Long-term recurrence-free survival after standard endoscopic resection versus surgical resection of submucosal invasive colorectal cancer: a population-based study / T. D. Belderbos, F. N. van Erning, I. H. de Hingh [et al.] // Clin Gastroenterol Hepatol. – 2017. – № 15. – P. 403–411.

164. Bénard, F. Systematic review of colorectal cancer screening guidelines for average-risk adults: Summarizing the current global recommendations / F. Bénard, A. N. Barkun, M. Martel [et al.] // World J Gastroenterol. – 2018. – №24. – P. 124–138.

165. Berry, E. Lower Abnormal Fecal Immunochemical Test Cut-Off Values Improve Detection of Colorectal Cancer in System-Level Screens / E. Berry, S. Miller, M. Koch [et al.] // Clin Gastroenterol Hepatol. – 2020. – Vol. 18, №3. – P. 647-653. doi: 10.1016/j.cgh.2019.04.077.

166. Blaivas, L. Are convolutional neural networks trained on imagenet images wearing rose-colored glasses?: a quantitative comparison of imagenet, computed tomographic, magnetic resonance, chest x-ray, and point-of-care ultrasound images for quality [Электронный источник] / L. Blaivas, M. J. Blaivas // Ultrasound Med. – 2020. – Режим доступа: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32757235/

167. Borgli, H. HyperKvasir, a comprehensive multi-class image and video dataset for gastrointestinal endoscopy [Электронный источник] / H. Borgli, V. Thambawita, P. H. Smedsrud [et al.] // Sci Data. – 2020. – Режим доступа: https://www.nature.com/articles/s41597-020-00622-y#article-info

168. Bosch, S. L. Predicting lymph node metastasis in pT1 colorectal cancer: a systematic review of risk factors providing rationale for therapy decisions / S. L. Bosch, S. Teerenstra, J. H. de Wilt [et al.] // Endoscopy. – 2013. – № 45. – P. 827–834.

169. Brockmoeller, S. F. Predicting systemic spread in early colorectal cancer: Can we do better? / S. F. Brockmoeller, N. P. West // World J Gastroenterol. – 2019. – Vol. 25, №23. – P. 2887–2897. doi: 10.3748/wjg.v25.i23.2887

170. Brodmerkel, G. J. Schiller's test: an aid in esophagoscopic diagnosis / G. J. Brodmerkel // Gastroenterology. – 1971. – № 60. – P. 813.

171. Bronzwaer, M. E. S. Volume of surgery for benign colorectal polyps in the last 11 years / M. E. S. Bronzwaer, L. Koens, W. A. Bemelman [et al.] // Gastrointest Endosc. – 2018. – Vol. 87, № 2. – P. 552-561.e1

172. Calderon, L. M. Endoscopic prediction of invasion depth by conventional colonoscopy in early colorectal cancer. a prospective study in Peru 2014 – 2018 / L. M. Calderon, J. B. Morales, F. P. Salas [et al.] // Endoscopy. – 2019. – Vol. 51, № 04. - P. S217 DOI: 10.1055/s-0039-1681816

173. Castaneda, D. New technologies improve adenoma detection rate, adenoma miss rate, and polyp detection rate: a systematic review and meta-analysis / D. Castaneda, V. B. Popov, E. Verheyen [et al.] // Gastrointest Endosc. – 2018. Vol. 88, №2. - P. 209-222.e11. doi: 10.1016/j.gie.2018.03.022

174. Castro-Poças, F. M. Colon carcinoma staging by endoscopic ultrasonography miniprobes / F. M. Castro-Poças, M. Dinis-Ribeiro, A. Rocha [et al.] // Endosc Ultrasound. – 2017. – Vol. 6, № 4. - P. 245–251. doi: 10.4103/2303-9027.190921

175. Chan W. K. Appointment waiting times and education level influence the quality of bowel preparation in adultpatients undergoing colonoscopy [Электронный источник] / W. K. Chan, A. Saravanan, J. Manikam [et al.] // BMC Gastroenterol. – 2011. – Vol. 11, № 86. – Режим доступа: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3156748 /

176. Chang, K. J. Endoscopic foregut surgery and interventions: The future is now. The state-of-the-art and my personal journey / K. J. Chang // World J Gastroenterol. – 2019. - Vol. 25, № 1. – P. 1–41. doi: 10.3748/wjg.v25.i1.1

177. Cheng, C. L. Predictors of Suboptimal Bowel Preparation Using 3-l of Polyethylene Glycol for an Outpatient Colonoscopy: A Prospective Observational Study / C. L. Cheng, N. J. Liu, J. H. Tang [et al.] // Dig Dis Sci. – 2017. – Vol. 62 № 2. – P. 345-351. doi: 10.1007/s10620-016-4343-7.

178. Choi, Y. S. Clinical outcomes of submucosal colorectal cancer diagnosed after endoscopic resection: a focus on the need for surgery / Y. S. Choi, W. S. Kim, S. W. Hwang [et al.] // Intest Res. – 2020. – Vol. 18, № 1. – P. 96-106.

179. Corbo, C. Biomarker discovery by proteomics-based approaches for early detection and personalized medicine in colorectal cancer / C. Corbo, A. Cevenini, F. Salvatore // Proteomics Clin Appl. – 2017. – №. 11. – P. 5-6. doi: 10.1002/prca.201600072.

180. de Neree Tot Babberich, M. P. M. Outcomes of surgical resections for benign colon polyps: a systematic review / M. P. M. de Neree Tot Babberich, M. E. S. Bronzwaer, J. O. Andriessen [et al.] //Endoscopy. – 2019. – Vol. 51, № 10. – P. 961-972.

181. Deyle, P. A method for endoscopic electroresection of sessile colonic polyps / P. Deyle, F. Largiader, S. Jenny // Endoscopy. – 1973. – № 5. – P. 38–40.

182. Dik, V. K. Predicting inadequate bowel preparation for colonoscopy in participants receiving split-dose bowel preparation: development and validation of a prediction score / V. K. Dik, L. M. Moons, M. Huyuk // Gastrointest Endosc. – 2015. – № 81. – P. 665 – 672.

183. Draganov, P. V. AGA. Institute clinical practice update: endoscopic submucosal dissection in the United States / P. V. Draganov, A. Y. Wang, M. O. Othman [et al.] // Clin Gastroenterol Hepatol. – 2019. – Vol. 17, № 1. – P. 16-25.e1.

184. Dumoulin, F. L. Endoscopic resection techniques for colorectal neoplasia: Current developments / F. L. Dumoulin, R. Hildenbrand // World J Gastroenterol. – 2019. – Vol. 25, № 3. – P. 300-307. doi: 10.3748/wjg.v25.i3.300.

185. East, J. E. Endoscopic excision of significant polyp and early colorectal cancer lesions. J. E. East, P. Bhandari, S. Dolwani [et al.] // Colorectal Dis. – 2019. – № 1. – P. 37-40. doi: 10.1111/codi.14493.

186. Ebigbo, A. Step-up training for colorectal and gastric ESD and the challenge of ESD training in the proximal colon: results from a German Center / A. Ebigbo, A. Probst, C. Rommele // Endosc Int Open. – 2018. – № 6. – P. E524–E530.

187. Emmanuel, A. Combining eastern and western practices for safe and effective endoscopic resection of large complex colorectal lesions / A. Emmanuel, S. Gulati, M. Burt // Eur J Gastroenterol Hepatol. – 2018. – № 30. – P. 506–513.

188. Ferlitsch, M. Colorectal polypectomy and endoscopic mucosal resection (EMR): European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE) Clinical Guideline / M. Ferlitsch, A. Moss, C. Hassan [et al.] // Endoscopy. – 2017. – Vol. 49, № 3. – P. 270-297. doi:10.1055/s-0043-102569

189. Fernandez, L. M. how reliable is CT scan in staging right colon cancer? / L. M. Fernandez, A. J. Parlade, E. J. Wasser [et al.] // Dis Colon Rectum. – 2019. – Vol. 62, № 8. – P. 960-964. doi: 10.1097/DCR.0000000000001387.

190. Feuerstein, J. D. Meta-analysis of dye-based chromoendoscopy compared with standard- and high-definition white-light endoscopy in patients with inflammatory bowel disease at increased risk of colon cancer / J. D. Feuerstein, S. Rakowsky, L. Sattler [et al.] // Gastrointest Endosc. – 2019. – № 90. – P. 186–195

191. Fuccio, L. Clinical outcomes after endoscopic submucosal dissection for colorectal neoplasia: a systematic review and meta-analysis / L. Fuccio, C. Hassan, T. Ponchon [et al.] // Gastrointest Endosc. – 2017. – Vol. 86, № 1. – P. 74-86.e17.

192. Fujimoto, D. Linked color imaging enhances endoscopic detection of sessile serrated adenoma/polyps / D. Fujimoto, N. Muguruma, K. Okamoto [et al.] // Endosc Int Open. – 2018. – №6. – P. E322–E334

193. Fukami, N. Surgery versus endoscopic mucosal resection versus endoscopic submucosal dissection for large polyps: making sense of when to use which approach / N. Fukami // Gastrointest Endosc Clin N Am. – 2019. – Vol. 29, № 4. – P. 675-685.

194. Gangireddy, V. G. R. Polypectomy versus surgery in early colon cancer: size and location of colon cancer affect long-term survival / V. G. R. Gangireddy, T. Coleman, P. Kanneganti [et al.] // Int J Colorectal Dis. – 2018. – № 33. – P. 1349–1357.

195. Gao, Y. Accuracy of endoscopic ultrasound in rectal cancer and its use in transanal endoscopic microsurgery / Y. Gao, J. Hu, X. Zhang [et al.] // Minim Invasive Ther Allied Technol. – 2020. – Vol. 29, № 2. – P. 90-97. doi: 10.1080/13645706.2019.1585373.

196. Gibson, D. J. Impact of a higher fecal immunochemistry test cut-off on pathology detected in subsequent rounds of a colorectal screening program / D.J. Gibson, T. Mooney, J. Mooney [et al.] // Gastrointest Endosc. – 2019. – Vol. 89, №3. – P. 518-522. doi: 10.1016/j.gie.2018.08.015

197. Gies, A. Fecal immunochemical test for hemoglobin in combination with fecal transferrin in colorectal cancer screening / A. Gies, K. Cuk, P. Schrotz-King [et al.] // United European Gastroenterol J. – 2018. – Vol. 6, № 8. – P. 1223-1231. doi: 10.1177/2050640618784053

198. Gimeno-Garcia, A. Z. Comparison of two intensive bowel cleansing regimens in patients with previous poor bowel preparation: a randomized controlled study / A. Z. Gimeno-Garcia, G. Hernandez, A. Aldea [et al.] // Am J Gastroenterol. – 2017. – № 112. – P. 951–8. doi:10.1038/ajg.2017.53

199. Gimeno-García, A. Z. Risk factors for inadequate bowel preparation: a validated predictive score / A. Z. Gimeno-García, J. L. Baute, G. Hernandez [et al.] // Endoscopy. – 2017. – Vol. 49, № 6. – P. 536-543. doi: 10.1055/s-0043-101683.

200. Gingold-Belfer, R. The compliance rate for the second diagnostic evaluation after a positive fecal occult blood test: A systematic review and meta-analysis / R. Gingold-Belfer, H. Leibovitzh, D. Boltin [et al.] //United European Gastroenterol J. – 2019. – Vol. 7, № 3. – P. 424-448. doi: 10.1177/2050640619828185.

201. Gotoda, T. A new endoscopic mucosal resection procedure using an insulation-tipped diathermic knife for rectal flat lesions / T. Gotoda, H. Kondo, H. Ono // Gastrointestinal Endoscopy. – 1999. – № 50. – P. 560–563.

202. Guo, X. Risk Factors Associated with Inadequate Bowel Preparation in Patients with Functional Constipation / X. Guo, X. Shi, X. Kang [et al.] // Dig Dis Sci. – 2020. – Vol. 65, № 4. – P. 1082-1091. doi: 10.1007/s10620-019-05847-5.

203. Guo, X. Enhanced instructions improve the quality of bowel preparation for colonoscopy: a meta-analysis of randomized controlled trials / X. Guo, Z. Yang, L. Zhao // Gastrointest Endosc. – 2017. – № 85. – P. 90–97.

204. Hassan, C. The low impact of the guidelines: does it concern only colorectal polypectomy? / C. Hassan, R. Bisschops // Endosc Int Open. – 2020. – Vol. 8, № 3. – P. E456-E457.

205. Hassan, C. A predictive model identifies patients most likely to have inadequate bowel preparation for colonoscopy / C. Hassan, L. Fuccio, M. Bruno // Clin Gastroenterol Hepatol. – 2012. – № 10. – P. 501 – 506.

206. Heisser, T. Outcomes at follow-up of negative colonoscopy in average risk population: systematic review and meta-analysis / T. Heisser, L. Peng, K. Weigl [et al.] // BMJ. – 2019. – № 367. – P. l6109. doi: 10.1136/bmj.l6109.

207. Hernández, G. Strategies to Improve Inadequate Bowel Preparation for Colonoscopy / G. Hernández, A. Z. Gimeno-García, E. Quintero // Front Med (Lausanne). – 2019. – Vol. 8, № 6. – P. 245. doi: 10.3389/fmed.2019.00245

208. Hewett, D. G. Cold snare polypectomy: is there a limit to polyp size? / D. G. Hewett, N. J. Tutticci // Endoscopy. – 2018. – Vol. 50, № 4. – P. 356-357. doi: 10.1055/a-0576-0461.

209. Hilsden, R. J. Scheduling rules for patients with diabetes mellitus that facilitate split-dosing improve the quality of bowel preparation for colonoscopy / R. J. Hilsden, R. Bridges, C. Dube [et al.] // PLoS One. – 2017. – Vol. 12, № 7. – P. e0182225. doi: 10.1371/journal.pone.0182225.

210. Hirasawa, T. Application of artificial intelligence using a convolutional neural network for detecting gastric cancer in endoscopic images | T. Hirasawa, K. Aoyama, T. Tanimoto, [et al.] // Gastric Cancer. – 2018. – Vol. 21, 4. – P. 653–660. doi:10.1007/s10120-018-0793-2

211. Hirata, D. Effective use of the Japan Narrow Band Imaging Expert Team classification based on diagnostic performance and confidence level / D. Hirata, H.

Kashida, M. Iwatate [et al.] // World J Clin Cases. – 2019. – Vol. 7, № 18. – P. 2658–2665. doi: 10.12998/wjcc.v7.i18.2658

212. Hochberg, I. Antihyperglycemic therapy during colonoscopy preparation: A review and suggestions for practical recommendations / I. Hochberg, O. Segol, R. Shental [et al.] // United European Gastroenterol J. – 2019. – Vol. 7, № 6. – P. 735-740. doi: 10.1177/2050640619846365.

213. Hookey, L. Efficacy, safety, and tolerability of a ready-to-drink bowel preparation: subanalysis by age from a phase III, assessor-blinded study / L. Hookey, G. Bertiger, K. L. Johnson [et al.] // Therap Adv Gastroenterol. – 2020. – Vol. 7, №13. – 1756284820902878. doi: 10.1177/1756284820902878.

214. Horie, Y. Diagnostic outcomes of esophageal cancer by artificial intelligence using convolutional neural networks / Y. Horie, T. Yoshio, K. Aoyama [et al.] // Gastrointest Endosc. – 2019. – Vol. 89, № 1. – P. 25-32. doi: 10.1016/j.gie.2018.07.037.

215. Hsieh, Y. H. Increase your adenoma detection rate without using fancy adjunct tools / Y. H. Hsieh, F. W. Leung // Ci Ji Yi Xue Za Zhi medical journal. – 2018. – Vol. 30, № 3. – P. 127-134. doi: 10.4103/tcmj.tcmj_86_18

216. Ichimasa, K. Artificial intelligence may help in predicting the need for additional surgery after endoscopic resection of T1 colorectal cancer / K. Ichimasa, S. E. Kudo, Y. Mori [et al.] // Endoscopy. – 2018. – № 50. – P. 230-240.

217. Ito, A. Resection depth and layer of cold snare polypectomy versus endoscopic mucosal resection / A. Ito, T. Suga, H. Ota [et al.] // Gastroenterol. – 2018. № 53. – P. 1171–1178.

218. Iwatate, M. Japan NBI Expert Team (JNET) Validation study for development of the Japan NBI Expert Team classification of colorectal lesions / M. Iwatate, Y. Sano, S. Tanaka [et al.] // Dig Endosc. – 2018. – №30. – P. 642–651.

219. Jacques, J. Anchoring the snare tip by means of a small incision facilitates en bloc endoscopic mucosal resection and increases the specimen size / J. Jacques, R. Legros, A. Charissoux [et al.] // Endoscopy. – 2017. - № 49. - P. E39–E41.

219. Jawa, H. Predictors of inadequate bowel preparation for inpatient colonoscopy / H. Jawa, M. Mosli, W. Alsamadani [et al.] // J Gastroenterol. – 2017. – Vol. 28, №6. – P. 460-464. doi: 10.5152/tjg.2017.17196.

220. Jia, H. Factors Associated with Adenoma Detection in Propofol-sedated Patients / H. Jia, M. Koo, Y. H. Hsieh [et al.] // J Clin Gastroenterol. – 2019. – Vol. 53, № 7. – P. 523-529. doi: 10.1097/MCG.0000000000001080.

221. Jideh, B. How to perform wide-field endoscopic mucosal resection and follow-up examinations / B. Jideh, M. J. Bourke // Gastrointest Endosc Clin N Am. – 2019. – Vol. 29, № 4. – P. 629-646.

222. Jung, Y. S. Comparative efficacy of cold polypectomy techniques for diminutive colorectal polyps: a systematic review and network meta-analysis / Y. S. Jung, C. H. Park, E. Nam [et al.] // Surg Endosc. – 2018. – № 32. – P. 1149–1159.

223. Kahi, C. J. High-definition chromocolonoscopy vs. high- definition white light colonoscopy for average-risk colorectal cancer screening / C. J. Kahi, J. C. Anderson, I. Waxman [et al.] // Am J Gastroenterol. – 2010. – Vol. 105, № 6. – P. 1301-7.

224. Kaminski, M. F. Performance measures for lower gastrointestinal endoscopy: a European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE) Quality Improvement Initiative / M. F. Kaminski, S. Thomas-Gibson, M. Bugajski [et al.] // Endoscopy. – 2017. – Vol. 49, № 4. – P. 378-397. doi: 10.1055/s-0043-103411.

225. Kaminski, M. F. Increased rate of adenoma detection associates with reduced risk of colorectal cancer and death / M. F. Kaminski, P. Wieszczy, M. Rupinski [et al.] // Gastroenterology. – 2017. – №153. – P. 98–105.

226. Kastenberg, D. Bowel preparation quality scales for colonoscopy / D. Kastenberg, G. Bertiger, S. Brogadir // World J Gastroenterol. – 2018. – Vol. 24, № 26. – P. 2833–2843. doi: 10.3748/wjg.v24.i26.2833

227. Kim, B. Long-term outcome and surveillance colonoscopy after successful endoscopic treatment of large sessile colorectal polyps / B. Kim, A. R. Choi, S. J. Park [et al.] // Yonsei Med J. – 2016. – Vol. 57, № 5. – P. 1106-1114. https://doi.org/10.3349/ymj.2016.57.5.1106

228. Kim, N.H. Miss rate of colorectal neoplastic polyps and risk factors for missed polyps in consecutive colonoscopies / N. H. Kim, Y. S. Jung, W. S. Jeong [et al.] // Intest Res. – 2017. – Vol. 15, № 3. – P. 411-418. doi: 10.5217/ir.2017.15.3.411

229. Kim, T. H. The diagnostic performance of mri for detection of extramural venous invasion in colorectal cancer: a systematic review and meta-analysis of the literature / T. H. Kim, S. Woo, S. Han S [et al.] // AJR American journal of roentgenology. – 2019. Vol. 213, № 3. – P. 575-585. doi:10.2214/AJR.19.21112

230. Kim, Y. H. Inadequate bowel cleansing efficacy of split-dose polyethylene glycol for colonoscopy in type 2 diabetic patients: a prospective and blinded study / Y. H. Kim, E. H. Seo, J. S. Lee [et al.] // J Clin Gastroenterol. – 2017. – Vol. 51, № 3. – P. 240-246. doi: 10.1097/MCG.0000000000000536.

231. Kobayashi, K. Predictors of invasive cancer of large laterally spreading colorectal tumors: A multicenter study in Japan / K. Kobayashi, S. Tanaka, Y. Murakami [et al.] // JGH Open. – 2019. – Vol. 4, № 1. – P. 83-89.

232. Kobayashi, N. Determining the treatment strategy for colorectal neoplastic lesions: endoscopic assessment or the non-lifting sign for diagnosing invasion depth? // N. Kobayashi, Y. Saito, Y. Sano [et al.] // Endoscopy. – 2007. – №39. – P. 701–705.

233. Kobayashi, S. Diagnostic yield of the Japan NBI Expert Team (JNET) classification for endoscopic diagnosis of superficial colorectal neoplasms in a large-scale clinical practice database / S. Kobayashi, M. Yamada, H. Takamaru [et al.] // United European Gastroenterol J. – 2019. – Vol. 7, № 7. – P. 914–923. doi: 10.1177/2050640619845987

234. Kojecky, V. A head-to-head comparison of 4-L polyethylene glycol and low-volume solutions before colonoscopy: which is the best? A multicentre, randomized trial / V. Kojecky, J. Matous, R. Keil // Int J Colorectal Dis. – 2017. – №. 32. – P. 1763-1766

235. Kudo, S. Endoscopic diagnosis and treatment of early colorectal cancer / S. Kudo, H. Kashida, T. Nakajima [et al.] // World J Surg. – 1997. – Vol. 21, № 7. – P. 694-701.

236. Kudo, S. E. Artificial Intelligence-assisted System Improves Endoscopic Identification of Colorectal Neoplasms / S. E. Kudo, M. Misawa, Y. Mori [et al.] // Clin Gastroenterol Hepatol. – 2020. – Vol. 18, № 8. – P. 1874-1881.e2. doi: 10.1016/j.cgh.2019.09.009.

237. Kumar, S. Cost Effectiveness of Endoscopic Polypectomy in Clinic (EPIC) Compared to Endoscopic Sinus Surgery (ESS): A Modelling Study / S. Kumar, K. Thavorn, S. van Katwyk [et al.] // Clin Otolaryngol. – 2020. – Vol. 45, № 4. – P. 477-485. doi: 10.1111/coa.13533

238. Lee, D. W. Association between bowel habits and quality of bowel preparation for colonoscopy // D. W. Lee, J. S. Koo, S. Kang [et al.] // Medicine (Baltimore). – 2017. – Vol. 96, №29. – P. e7319. doi: 10.1097/MD.0000000000007319.

239. Leong, Ang. T. Diagnostic Endoscopic ultrasound: technique, current status and future directions // Ang. T. Leong, Eu. Kwek. A. Boon, L. Wang // Gut Liver. – 2018. – Vol. 12, № 5. – P. 483–496. doi: 10.5009/gnl17348

240. Lesne, A. Adenoma detection with blue-water infusion colonoscopy: a randomized trial / A. Lesne, O. Rouquette, S. Touzet [et al.] // Endoscopy. – 2017. – Vol. 49, № 8. – P. 765-775. doi: 10.1055/s-0043-105073

241. Leung, W. K. Linked color imaging versus narrow-band imaging for colorectal polyp detection: a prospective randomized tandem colonoscopy study / W. K. Leung, C.-g. Guo, M. K. L. Ko [et al.] // Gastrointest Endosc. – 2020. – № 91. – P. 104–112.e5

242. Li, Y. Randomized controlled trial: standard versus supplemental bowel preparation in patients with Bristol stool form 1 and 2 / Y. Li, X. Jia, B. Liu [et al.] // PLoS ONE. – 2017. – Vol. 12. – P. e0171563. 10.1371/journal.pone.0171563

243. Liang, P. S. Colorectal cancer screening / P. S. Liang, J. A. Dominitz // Med Clin N Am. – 2019. – №103. – P. 111–123.

244. Lieberman, D. Polyp size and advanced histology in patients undergoing colonoscopy screening: implications for CT colonography / D. Lieberman, M. Moravec, J. Holub [et al.] // Gastroenterology – 2008. – № 135: – P. 1100–1105.

245. Li, X. Trident SSD: a trident Single-Shot Multibox object detector with deconvolution [Электронный источник] / X. Li, X. Li, S. Guan // Journal of Physics: Conference Series. – 2020. – Vol. 1631 – Режим доступа: https://iopscience.iop.org/article/10.1088/1742-6596/1631/1/012182

246. Ma, C. Morbidity and mortality after surgery for nonmalignant colorectal polyps: a 10-year nationwide analysis / C. Ma, A. Teriaky, S. Sheh [et al.] // Am J Gastroenterol. – 2019. – Vol. 114, № 11. – P. 1802-1810.

247. Madhoun, M. F. Efficacy and tolerability of various bowel preparations in diabetic patients: a randomized controlled trial / M. F. Madhoun, K. K. Chaudrey, S. S. Chisholm [et al.] // Endosc Int Open. – 2018. – Vol. 6, №10. – P. E1157-E1163. doi: 10.1055/a-0650-3908.

248. Maeyama, Y. Prediction of colorectal tumor grade and invasion depth through narrow-band imaging scoring / Y. Maeyama, K. Mitsuyama, T. Noda [et al.] // World J Gastroenterol. – 2018. – Vol. 24, № 42. – P. 4809-4820. doi: 10.3748/wjg.v24.i42.4809.

249. Mahmood, S. Predictors of inadequate bowel preparation for colonoscopy: a systematic review and meta-analysis / S. Mahmood, S. M. Farooqui, M. F. Madhoun // Eur J Gastroenterol Hepatol. – 2018. – Vol. 30, №8. – P. 819-826. doi: 10.1097/MEG.0000000000001175.

250. Maida, M. New endoscopy advances to refine adenoma detection rate for colorectal cancer screening: None is the winner / M. Maida, S. Camilleri, M. Manganaro [et al.] // World J Gastrointest Oncol. – 2017. Vol. 15, № 9. – P. 402-406. doi: 10.4251/wjgo.v9.i10.402.

251. Maida, M. Quality measures improving endoscopic screening of colorectal cancer: a review of the literature / M. Maida, G. Morreale, E. Sinagra [et al.] // Expert Rev Anticancer Ther. – 2019. – Vol. 19, №3. – P. 223-235. doi: 10.1080/14737140.2019.1565999.

252. Mainenti, P. P. Colorectal cancer: parametric evaluation of morphological, functional and molecular tomographic imaging / P. P. Mainenti, A. Stanzione, o S. Guarin [et al.] // World J Gastroenterol. – 2019. – Vol. 25, № 35. – P. 5233-5256. doi: 10.3748/wjg.v25.i35.5233.

253. Mandolesi, D. The management of 'hard-to-prepare' colonoscopy patients / D. Mandolesi, L. Frazzoni, F. Bazzoli [et al.] // Expert Rev Gastroenterol Hepatol. – 2017. – Vol. 11, №8. – P. 731-740. doi: 10.1080/17474124.2017.1338947

254. Maselli, R. Endoscopic submucosal dissection: Italian national survey on current practices, training and outcomes / R. Maselli, F. Iacopini, F. Azzolini [et al.] // Dig Liver Dis. – 2020. – Vol. 52, № 1. - P. 64-71.

255. Matsuda, T. Risk of lymph node metastasis in patients with pedunculated type early invasive colorectal cancer: a retrospective multicenter study / T. Matsuda, M. Fukuzawa, T. Uraoka [et al.] // Cancer Sci. – 2011. – № 102. – P. 1693–1697.

256. Matsuda, T. Advances in image enhancement in colonoscopy for detection of adenomas / T. Matsuda, A. Ono, M. Sekiguchi [et al.] // Nat Rev Gastroenterol Hepatol. – 2017. – Vol. 14, № 5. – P. 305-314. doi: 10.1038/nrgastro.2017.18.

257. Mavrogenis, G. Technological review on endoscopic submucosal dissection: available equipment, recent developments and emerging techniques / G. Mavrogenis, J. Hochberger, P. Deprez [et al.] // Scandinavian Journal of Gastroenterology. – 2017. – Vol. 52, № 4. – P. 486-498

258. McCarty, T. R. Role of image-enhanced endoscopy: how to improve colorectal polyp detection rates in the coming decade / T. R. McCarty, H. Aihara // Gastrointest Endosc. – 2020. – Vol. 91, № 1. – P. 113-114. doi: 10.1016/j.gie.2019.07.025.

259. Meier, B. Endoscopic management of colorectal adenomas / B. Meier, K. Caca, A. Fischer [et al.] // Ann Gastroenterol. – 2017. – Vol. 30. – № 6. – P. 592-597. doi: 10.20524/aog.2017.0193.

260. Milano, R. V. Resection outcomes and recurrence rates of endoscopic submucosal dissection (ESD) and hybrid ESD for colorectal tumors in a single Italian center / R. V. Milano, E. Viale, M. J. Bartel // Surg Endosc. –2018. – № 32. – P. 2328–2339.

261. Morson, B. C. Histopathology and prognosis of malignant colorectal polyps treated by endoscopic polypectomy / B. C. Morson, J. E. Whiteway, E. A. Jones [et al.] // Gut. – 1984. – № 25. – P. 437–444.

262. Murakami, T. Endoscopic diagnosis of sessile serrated adenoma/polyp with and without dysplasia/carcinoma / T. Murakami, N. Sakamoto, A. Nagahara // World J Gastroenterol. – 2018. – Vol. 7, № 24. – P. 3250–3259. doi: 10.3748/wjg.v24.i29.3250

263. Murakami, T. Endoscopic diagnosis of sessile serrated adenoma/polyp with and without dysplasia/carcinoma / T. Murakami, N. Sakamoto, A. Nagahara // World J Gastroenterol. – 2018. – Vol. 7, № 24. – P. 3250-3259. doi: 10.3748/wjg.v24.i29.3250.

264. Na, S. Y. Optimal Laxatives for Oral Colonoscopy Bowel Preparation: from High-volume to Novel Low-volume Solutions / S. Y. Na, W. Moon // Korean J Gastroenterol. – 2020. – Vol. 75, №2. – P. 65-73. doi: 10.4166/kjg.2020.75.2.65.

265. Nagtegaal, I. D. The 2019 WHO classification of tumours of the digestive system / I. D. Nagtegaal, R. D. Odze, D. Klimstra [et al.] // Histopathology. – 2020. – Vol. 76, № 2. – P. 182-188. doi: 10.1111/his.13975

266. Nakagawa, K. Classification for invasion depth of esophageal squamous cell carcinoma using a deep neural network compared with experienced endoscopists / K. Nakagawa, R. Ishihara, K. Aoyama [et al.] // Gastrointest Endosc. – 2019. – Vol. 90, № 3. – P. 407-414. doi: 10.1016/j.gie.2019.04.245.

267. Nam, S. J. Impact of diet restriction on bowel preparation for colonoscopy / S. J. Nam, Y. J. Kim, B. Keum [et al.] // Medicine (Baltimore). – 2018. – Vol. 97, №41. – P. e12645. doi: 10.1097/MD.0000000000012645.

268. Niedermaier, T. Fecal immunochemical tests combined with other stool tests for colorectal cancer and advanced adenoma detection: a systematic review / T. Niedermaier, K. Weig, M. Hoffmeister [et al.] // Clin Transl Gastroenterol. – 2016. – Vol. 7, № 6. – P. 175. doi: 10.1038/ctg.2016.29

269. Nishizawa, T. Endoscopic mucosal resection and endoscopic submucosal dissection: technique and new directions / T. Nishizawa, N. Yahagi // Curr Opin Gastroenterol. – 2017. – Vol. 33, № 5. – P. 315-319.

270. O'Morain, N. R Dye-based chromoendoscopy following polypectomy reduces incomplete polyp resection / N. R. O'Morain, M. I., Syafiq A. Shahin [et al.] // Endosc Int Open. – 2020. – Vol. 8, № 1. – P. E13–E19.

271. Pamudurthy, V. Advances in endoscopy for colorectal polyp detection and classification / V. Pamudurthy, N. Lodhia, V. J. A. Konda // Proc (Bayl Univ Med Cent). – 2019. – Vol. 18, № 33. – P. 28-35. doi: 10.1080/08998280.2019.1686327

272. Park, C. H. Clinical practice guideline for endoscopic resection of early gastrointestinal cancer / C. H. Park, D. H. Yang, J. W. Kim [et al.] // Clin Endosc. – 2020. – Vol. 53, №2. – P. 142-166.

273. Park, E. Y. Long-term outcomes of endoscopically resected laterally spreading tumors with a positive histological lateral margin / E. Y. Park, D. H. Baek, G. A. Song [et al.] // Surg Endosc. – 2019. – Vol. 34, № 9. – P. 3999-4010.

274. Peng, L. Risk-Adapted Cutoffs in Colorectal Cancer Screening by Fecal Immunochemical Tests / L. Peng, Y. Balavarca, T. Niedermaier [et al.] // Am J Gastroenterol. – 2020. – Vol. 115, №7. – P. 1110-1116

275. Pérez-Cuadrado-Robles, E. Risk factors for conversion to snare resection during colorectal endoscopic submucosal dissection in an expert Western center / E. Pérez-Cuadrado-Robles, C. Snauwaert, T. G. Moreels [et al.] // Endoscopy. – 2019. – Vol. 51, № 2). – P. 152-160.

276. Pinto, T. C. C. Is the Montreal Cognitive Assessment (MoCA) screening superior to the Mini-Mental State Examination (MMSE) in the detection of mild cognitive impairment (MCI) and Alzheimer's disease (AD) in the elderly? / T. C. C. Pinto, L. Machado, T. M. Bulgacov [et al.] // Int Psychogeriatr. – 2019. – Vol. 31, 4. – P. 491-504. doi:10.1017/S1041610218001370

277. Pinto-Pais, T. Adenoma Detection Rate: quality indicators for colonoscopy / T. Pinto-Pais // GE Port J Gastroenterol. – 2017. – №24. – P. 53–54.

278. Pohl, J. Pancolonic chromoendoscopy with indigo carmine versus standard colonoscopy for detection of neoplastic lesions: a randomised two-centre trial / J. Pohl, A. Schneider, H. Vogell [et al.] // Gut. – 2011. – № 60. – P. 485-490.

279. Probst, A. // Endoscopic submucosal dissection for early rectal neoplasia: experience from a European center / A. Probst, A. Ebigbo, B. Märkl [et al.] // Endoscopy. – 2017. – Vol. 49, № 3. – P. 222-232.

280. Rameshshanker, R. Resection of large sessile serrated polyps by cold piecemeal endoscopic mucosal resection: Serrated COld Piecemeal Endoscopic mucosal resection (SCOPE) / R. Rameshshanker, Z. Tsiamoulos, A. Latchford [et al.] // Endoscopy. – 2018. – Vol. 50, № 7. – P. E165-E167.

281. Rex, D. K. How we resect colorectal polyps <20 mm in size / D. K. Rex, E. Dekker // Gastrointest Endosc. – 2019. – Vol. 89, №3. – P. 449-452

282. Rex, D. K. Colorectal cancer screening: recommendations for physicians and patients from the U.S. Multi-Society Task Force on colorectal cancer / D. K. Rex, C. R. Boland, J. A. Dominitz [et al.] // Am J Gastroenterol. – 2017. – Vol. 112, № 7. – P. 1016-1030. doi: 10.1038/ajg.2017.174.

283. Robertson, D. J. Recommendations on fecal immunochemical testing to screen for colorectal neoplasia: a consensus statement by the US multi-society task force on colorectal cancer / D. J. Robertson, J. K. Lee, C. R. Boland [et al.] // Gastroenterology. – 2017. – № 112. – P. 37–53.

284. Ronnow, C. F. Endoscopic submucosal dissection of 301 large colorectal neoplasias: outcome and learning curve from a specialized Western center / C. F. Ronnow, N. Uedo, E. Toth // Endosc Int Open. – 2018. – № 6. – P. E1340–E1348.

285. Rozen, P. Cumulative evaluation of a quantitative immunochemical fecal occult blood test to determine its optimal clinical use / P. Rozen, D. Comaneshter, Z. Levi [et al.] // Cancer. – 2010. – Vol. 116, №9. – P. 2115-25.

286. Russo, P. Management of colorectal laterally spreading tumors: a systematic review and meta-analysis / P. Russo, S. Barbeiro, H. Awadie [et al.] // Endosc Int Open. – 2019. – Vol. 7, № 2. – P. E239-E259. doi: 10.1055/a-0732-487.

287. Rutka, M. Diagnostic accuracy of five different fecal markers for the detection of precancerous and cancerous lesions of the colorectum [Электронный источник] / M. Rutka, R. Bor, A. Bálint [et al.] // Mediato Inflammation. – 2016. – Vol. 2016. – Режим доступа: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4927976/

288. Săftoiu, A. Role of gastrointestinal endoscopy inthe screening of digestive tract cancers in Europe: European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE) Position

Statement / A. Săftoiu, C. Hassan, M. Areia [et al.] // Endoscopy. – 2020. – Vol. 52, № 4. – P. 293-304. doi: 10.1055/a-1104-5245.

289. Saito, T. Comparison of the histopathological characteristics of large colorectal laterally spreading tumors according to growth pattern / T. Saito, K. Kobayashi, M. Sada [et al.] // J Anus Rectum Colon. – 2019. – Vol. 3, № 4. – P. 152-159.

290. Sakamoto, T. Comparison of the diagnostic performance between magnifying chromoendoscopy and magnifying narrow-band imaging for superficial colorectal neoplasms: An online survey / T. Sakamoto, T. Nakajima, T. Matsuda [et al.] // Gastrointest Endosc. – 2018. – № 87. – P. 1318–1323.

291. Sakamoto, T. Predictive factors of local recurrence after endoscopic piecemeal mucosal resection / T. Sakamoto, T. Matsuda, Y. Otake [et al.] // J Gastroenterol. – 2012. – № 47. – P. 635-640. https://doi.org/10.1007/s00535-011-0524-5

292. Seicean, A. Maximizing the endosonography: The role of contrast harmonics, elastography and confocal endomicroscopy / A. Seicean, O. Mosteanuмo., R. Seicean // World J Gastroenterol. – 2017. Vol. 23, № 1. – P. 25–41. doi: 10.3748/wjg.v23.i1.25

293. Senore, C. Performance of colorectal cancer screening in the European Union Member States: data from the second European screening report / C. Senore, P. Basu, A. Anttila // Gut. – 2019. – № 68. – P. 1232–1244.

294. Seo, G. J. Recurrence after endoscopic piecemeal mucosal resection for large sessile colorectal polyps / G. J. Seo, D. K. Sohn, K. S. Han [et al.] // World J Gastroenterol. – 2010. – № 16. – P. 2806-2811.

295. Shinozaki, S. Efficacy and safety of cold versus hot snare polypectomy for resecting small colorectal polyps: Systematic review and meta-analysis / S. Shinozaki, Y. Kobayashi, Y. Hayashi [et al.] // Dig Endosc. – 2018. – № 30. – P. 592–599.

296. Sidhu, M. The size, morphology, site, and access score predicts critical outcomes of endoscopic mucosal resection in the colon / M. Sidhu, D. J. Tate, L. Desomer [et al.] // Endoscopy. – 2018. – Vol. 50, № 7. – P. 684-692. doi: 10.1055/s-0043-124081.

297. Siegel, R. L. Cancer statistics 2018 / R. L. Siegel, K. D. Miller, A. Jemal // CA Cancer J Clin. – 2018. – Vol. 68, №1. – P. 7-30. doi: 10.3322/caac.21442.

298. So, J. S. Accuracy of Preoperative Local Staging of Primary Colorectal Cancer by Using Computed Tomography: Reappraisal Based on Data Collected at a Highly Organized Cancer Center / J. S. So, C. Cheong, S. Y. Oh [et al.] // Ann Coloproctol. – 2017. – Vol. 33, № 5. – P. 192-196. doi: 10.3393/ac.2017.33.5.192

299. Song, E. M. Endoscopic diagnosis and treatment planning for colorectal polyps using a deep-learning model [Электронный источник] / E. M. Song, B. Park, C. A. Ha [et al.] // Sci Rep. – 2020. – Vol. 10, № 30. – Режим доступа: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6949236/pdf/41598_2019_Article_56697.pdf

300. Song, L. L. Current noninvasive tests for colorectal cancer screening: An overview of colorectal cancer screening tests / L. L. Song, Y. M. Li // World J Gastrointest Oncol. – 2016. – Vol. 8, №11. – P. 793-800

301. Sturm, M. B. Endoscopic imaging techniques: beyond narrow band / M. B. Sturm, T. D. Wang // Am J Gastroenterol. – 2018. – Vol. 113, № 8. - P. 1103-1107. doi: 10.1038/s41395-018-0054-3.

302. Tada, M. // On the dye spraying method in colonofiberscopy / M. Tada, S. Katoh, Y. Kohli [et al.] // Endoscopy. – 1977. – Vol. 8, № 2. – P. 70–74.

303. Takeda, K. Accuracy of diagnosing invasive colorectal cancer using computer-aided endocytoscopy / K. Takeda, S. E. Kudo, Y. Mori [et al.] // Endoscopy. – 2017. – Vol. 49, № 8. – P. 798-802. doi: 10.1055/s-0043-105486.

304. Tanaka, S. Japan Gastroenterological Endoscopy Society guidelines for colorectal endoscopic submucosal dissection/endoscopic mucosal resection / S. Tanaka, H. Kashida, Y. Saito [et al.] // Dig Endosc. – 2020. – Vol. 32, № 2. – P. 219-239.

305. Tappero, G. Cold snare excision of small colorectal polyps / G. Tappero, E. Gaia, P. De Giuli // Gastrointest Endosc. – 1992. – № 38. – P. 310-313.

306. Tate, D. J. EMR of laterally spreading lesions around or involving the appendiceal orifice: technique, risk factors for failure, and outcomes of a tertiary referral cohort (with video) / D. J. Tate, L. Desomer, H. Awadie [et al.] // Gastrointest Endosc. – 2018. – Vol. 87, № 5. – P. 1279-1288.e2.

307. Tate, D. J. Clinical implications of decision making in colorectal polypectomy: an international survey of Western endoscopists suggests priorities for change / D. J. Tate, L. Desomer, S. J. Heitman [et al.] // Endosc Int Open. – 2020. – Vol. 8, № 3. – P. E445-E455.

308. Terhaar sive Droste, J. S. Higher fecal immunochemical test cutoff levels: lower positivity rates but still acceptable detection rates for early-stage colorectal cancers / J. S. Terhaar sive Droste, F. A. Oort , R. W. van der Hulst [et al.] // Cancer Epidemiol Biomarkers Prev. – 2011. – Vol. 20, № 2. – P. 272-280. doi: 10.1158/1055-9965.EPI-10-0848.

309. Tutticci, N. J. The Cold Revolution: How Far Can It Go? / N. J. Tutticci, A. O. Kheir, D. G. Hewett // Gastrointest Endosc Clin N Am. – 2019. – Vol. 29, № 4. - P. 721-736. doi: 10.1016/j.giec.2019.06.003.

310. Van Overbeke, L. Cold snare endoscopic resection of nonpedunculated colorectal polyps larger than 10 mm. A retrospective series / L. Van Overbeke, S. Ilegems, G. Mertens [et al.] // Acta Gastroenterol Belg. – 2019. – Vol. 82, № 4. – P. 475-478.

311. Walter, B. Improving the quality and acceptance of colonoscopy preparation by reinforced patient education with short message service: results from a randomized, multicenter study (PERICLES-II) / B. Walter, P. Klare, K. Strehle // Gastrointest Endosc. – 2019. – № 89. – P. 506–513.

312. Wang, C. L. Adenoma miss rate determined by very shortly repeated colonoscopy: Retrospective analysis of data from a single tertiary medical center in China / C. L. Wang, Z. P. Huang, K. Chen [et al.] // Medicine (Baltimore). – 2018. – Vol. 97, № 38. – P. e12297. doi: 10.1097/MD.0000000000012297.

313. Willington, A. J. Prevalence and characteristics of post-colonoscopy colorectal cancers in a New Zealand regional centre, a 10-year analysis [Электронный источник] / A. J. Willington, S. Cosgrove, P. Davison [et al.] // Intern Med J. – 2020. – №1. – Режим доступа: https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1111/imj.14811

314. Wolf, W. I. Polypectomy via the fiberoptic colonoscope: removal of neoplasms beyond the reach of the sigmoidoscope / W. I. Wolf, H. Shinya // N Engl J Med. – 1973. – № 288. – P. 329–32.

315. Woo, D. H. Prospective analysis of factors associated with inadequate bowel preparation for colonoscopy in actual clinical practice / D. H. Woo, K. O. Kim, D. E. Jeong [et al.] // Intest Res. – 2018. – Vol. 16, № 2. – P. 293-298. doi: 10.5217/ir.2018.16.2.293.

316. Worland, T. Clinical and financial impacts of introducing an endoscopic mucosal resection service for treatment of patients with large colonic polyps into a regional tertiary hospital / T. Worland, O. Cronin, B. Harrison [et al.] // Endosc Int Open. – 2019. – Vol. 7, № 11. – P. E1386-E1392.

317. Xu, J. F. Endoscopic Approach for Superficial Colorectal Neoplasms / J. F. Xu, L. Yang, P. Jin [et al.] // Gastrointest Tumors. – 2016. – Vol. 3, № 2. – P. 69-80. doi:10.1159/000447128

318. Xu, J. F. Endoscopic Approach for Superficial Colorectal Neoplasms / J. F. Xu, L. Yang, P. Jin [et al.] // Gastrointest Tumors. – 2016. – Vol. 3, № 2. – P. 69-80.

319. Yamada, M. Endoscopic predictors of deep submucosal invasion in colorectal laterally spreading tumors / M. Yamada, Y. Saito, T. Sakamoto [et al.] // Endoscopy. – 2016. – № 48. – P. 456–464.

320. Yamashita, K. Preceding endoscopic submucosal dissection for T1 colorectal carcinoma does not affect the prognosis of patients who underwent additional surgery: a large multicenter propensity score-matched analysis / K. Yamashita, S. Oka, S. Tanaka [et al.] // J Gastroenterol. – 2019. – Vol. 54, № 10. – P. 897-906.

321. Yamashita, K. Long-term prognosis after treatment for T1 carcinoma of laterally spreading tumors: a multicenter retrospective study / K. Yamashita, S. Oka, S. Tanaka [et al.] // Int J Colorectal Dis. – 2019. – Vol. 34, № 3. – P. 481-490

322. Yasuda, R. Multicenter Study of the hemorrhage risk after endoscopic mucosal resection associated with direct oral anticoagulants [Электронный источник] / R. Yasuda, N. Yoshida, T. Murakami [et al.] // Gastroenterol Res Pract. – 2019. – Vol. 2019. – Режим доступа: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6935785/

323. Zhang, Y. Y. The incidence of and risk factors for inadequate bowel preparation in elderly patients: A prospective observational study / Y. Y. Zhang, M. Niu, Z. Y. Wu [et al.] // Saudi J Gastroenterol. – 2018. – № 24. – P. 87-92.

324. Zhu, Y. Application of convolutional neural network in the diagnosis of the invasion depth of gastric cancer based on conventional endoscopy / Y. Zhu, Q. C. Wang, M. D. Xu [et al.] // Gastrointest Endosc. – 2019. – Vol. 89, № 4. – P. 806-815.e1. doi: 10.1016/j.gie.2018.11.011.

ПРИЛОЖЕНИЕ А

Краткое представление алгоритма оказания помощи пациентам с эпителиальными опухолями толстой кишки

При обследовании лиц, подлежащих профилактическому медицинскому осмотру и диспансеризации, проводящимся с целью выявления признаков хронических неинфекционных заболеваний и факторов риска их развития в возрасте 40 лет и старше, необходимо провести отбор лиц с высокой вероятностью наличия эпителиальных опухолей толстой кишки для их дальнейшего обследования или без нее, посредством проведения теста кала на скрытую кровь.

На этапе инициации необходимо реализовать мероприятия, направленные на достижение эффективной подготовки толстой кишки к эндоскопическому исследованию.

На этапе диагностикума требуется исключить наличие эпителиальной опухоли толстой кишки или, в случае ее наличия, определить возможность дальнейшего лечения с максимальной эффективностью.

Для дифференциации глубины распространения злокачественного опухолевого толстой кишки необходимо провести установить наличие глубокой инвазии или ее отсутствие, с определением дальнейшей методики удаления.

При прогнозировании безрецидивного развития доброкачественного опухолевого процесса, основанном на проведенной лечебной методике и ее морфологических результатах, необходимо проведения контрольного эндоскопического исследования через три года, при наличии рисков рецидива – через 6 месяцев. В случае же прогнозирования безрецидивного развития злокачественного опухолевого процесса первая колоноскопия должна быть выполнена в интервале времени до 3 месяцев после эндоскопического оперативного лечения, а при прогнозировании его прогрессирования требуется хирургическое лечение.

Схематичное представление этапов алгоритма оказания помощи пациентам с эпителиальными опухолями толстой кишки изображено на рисунке 66.

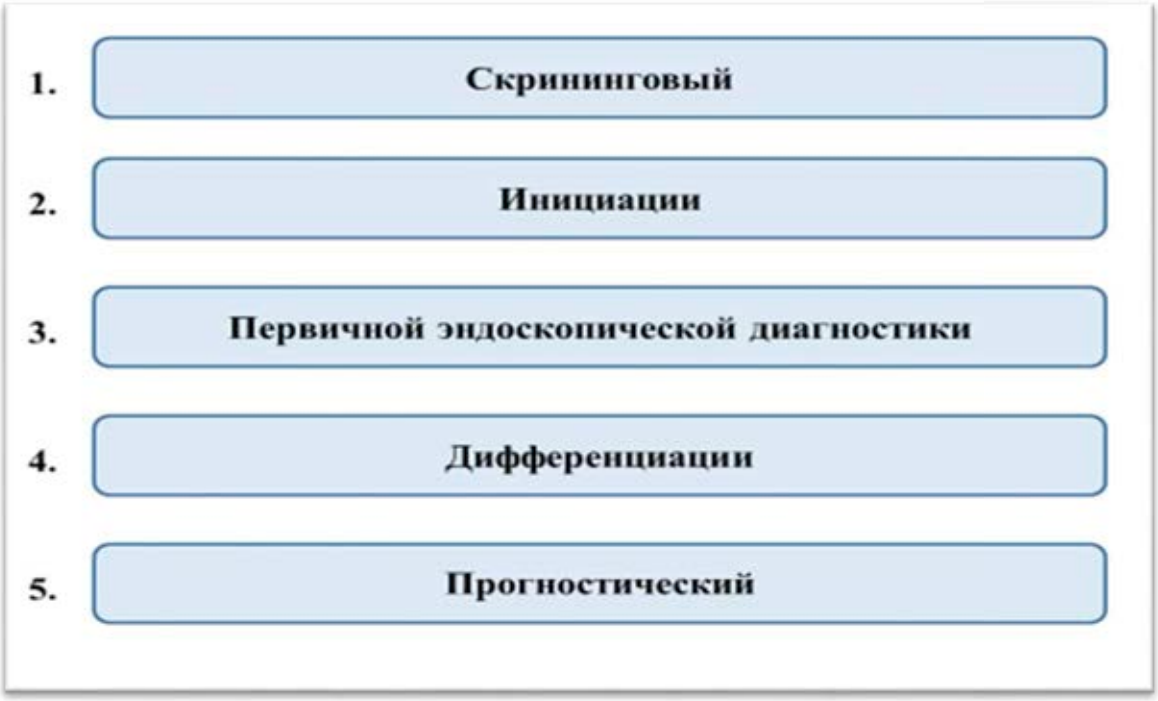


Рисунок 66 – Этапы алгоритма оказания помощи пациентам с эпителиальными опухолями толстой кишки

ПРИЛОЖЕНИЕ Б

Развернутое представление алгоритма оказания помощи пациентам с эпителиальными опухолями толстой кишки

При проведении скринингового тестирования кала на скрытую кровь с целью обнаружения эпителиальных опухолей толстой кишки необходимо выполнять определение уровней гемоглобина и комплекса гемоглобина/гаптоглобин с неукоснительным выполнением требований производителя тест-системы по кратности тестирования образцов кала.

При дообследовании лиц с положительным результатом теста кала на скрытую кровь требуется проведение консультации врача-проктолога и выполнение процедуры инициации (подготовки) к эндоскопическому исследованию толстой кишки, а с отрицательным результатом в возрасте от 40 до 64 лет необходимо выполнить повторное тестирование через два года, а в возрасте 65 лет и старше – через год.

Для обеспечения инициации и обеспечения адекватной (качественной) подготовки к эндоскопическому исследованию необходимо воспользоваться прогнозированием эффективности подготовки толстой кишки к колоноскопии, что позволит успешно перейти к этапу собственно эндоскопического исследования, избежав проведение колоноскопий у пациентов с прогнозируемым низким качеством очищения толстой кишки при котором колоноскопия, в случае ее выполнения, будет малоинформативной.

В случае неэффективной подготовкой кишечника к эндоскопическому исследованию требуется повторить или продолжить очистку кишечника, при этом выбор дальнейшей тактики необходимо избирать в зависимости от факта наличия или отсутствия у пациента сахарного диабета (Рисунок 67).

Для проведения первичной эндоскопической диагностики с целью выявления опухолевой патологии толстой кишки следует применить методику контрастирования слизистой оболочки, а именно - тотальную хромоколоносокпию.

В случае выявления доброкачественной эпителиальной опухоли необходимо провести эндоскопическое оперативное удаление опухоли, а выбор методики удаления целесообразно выбрать с учетом ее размера и типа опухолевого роста.

При планировании выбора метода лечения злокачественной эпителиальной опухоли, подозрительной в отношении наличия поверхностной инвазией, необходимо провести оценку глубины инвазии опухоли путем анализа эндоскопических изображений поверхности опухоли при помощи системы поддержки принятия решения на основе нейросетевых алгоритмов (Рисунок 68).

При планировании и выполнении ПЭРСО должны быть учтены факторы развития прогнозируемого рецидива доброкачественной колоректальной эпителиальной опухоли, а именно - мужской пол пациента, размеры опухоли более четырех сантиметров, с развывшимся интраоперационным кровотечением и при отсутствии полного лифтинга удаляемого новообразования.

При лечении пациентов с злокачественной эпителиальной опухолью с инвазией менее 1000 мкм выбор методики удаления должен зависеть от размера опухоли, а именно – при размере опухоли менее 2,0 см достаточно провести удаление методикой ЭРСО, а при размерах 2,0 см и более необходимо использовать методику ЭДПС, что позволяет прогнозировать безрецидивное течение послеоперационного периода (Рисунок 69).

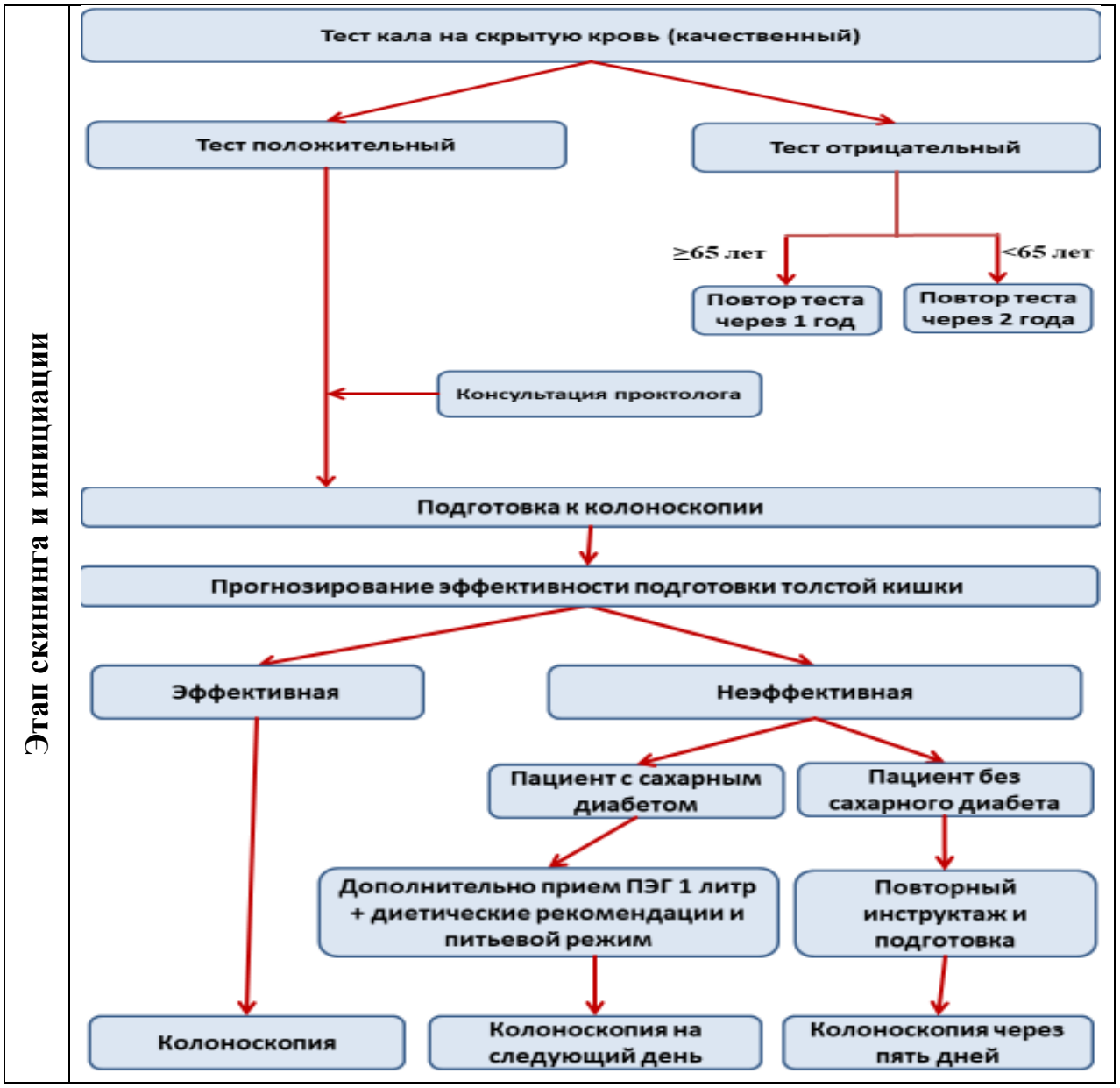


Рисунок 67 – Схематичное представление алгоритма оказания помощи пациентам с эпителиальными опухолями толстой кишки – этап скрининга и инициации

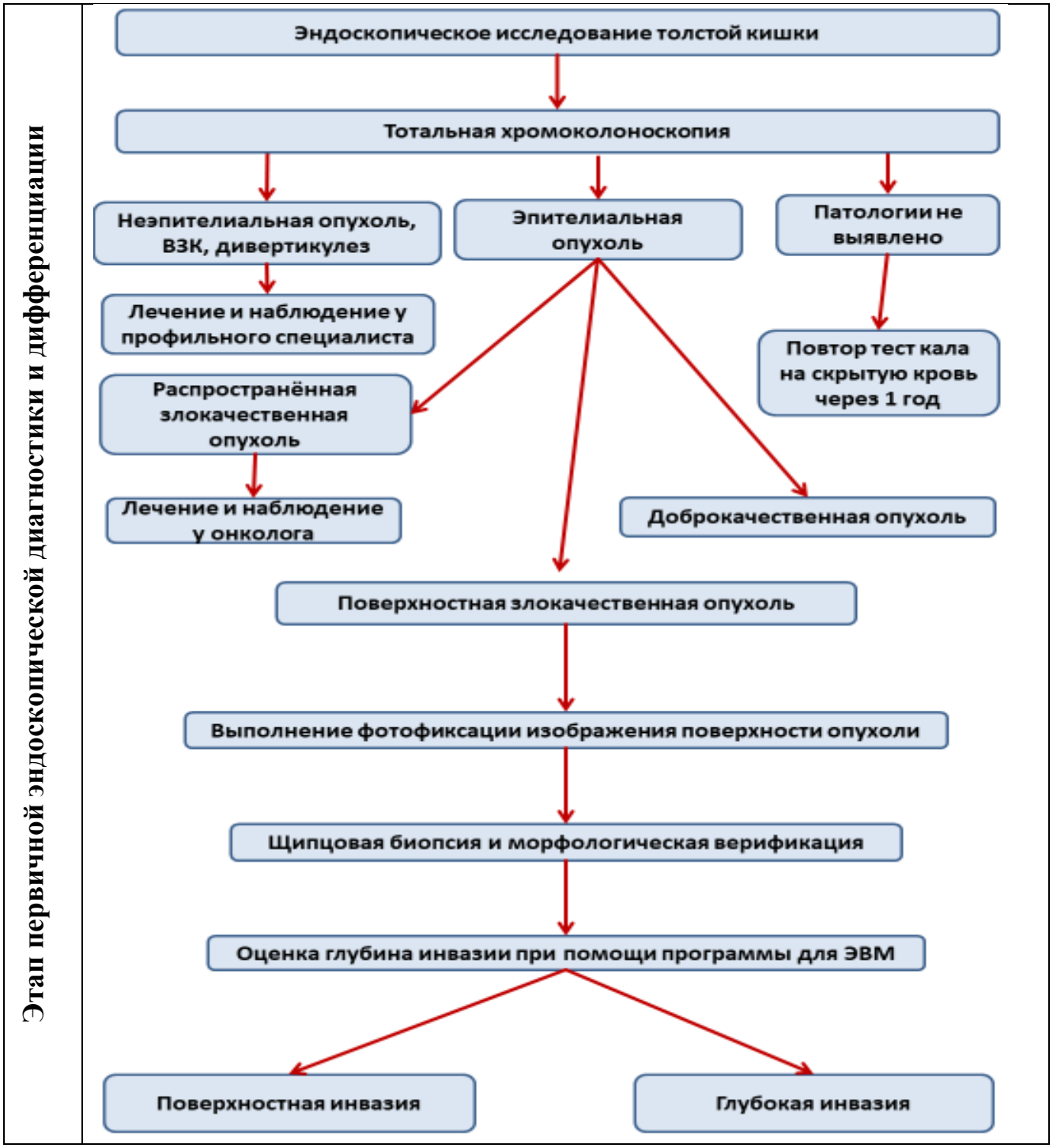


Рисунок 68 – Схематичное представление алгоритма оказания помощи пациентам с эпителиальными опухолями толстой кишки – этап первичной эндоскопической диагностики и дифференциации



Рисунок 69 – Схематичное представление алгоритма оказания помощи пациентам с эпителиальными опухолями толстой кишки – прогностический этап