

ЗАВЬЯЛОВ ДМИТРИЙ ВЯЧЕСЛАВОВИЧ

**ВОЗМОЖНОСТИ РАННЕЙ ДИАГНОСТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ ПОЛИПОВ И
ЭПИТЕЛИАЛЬНЫХ ОПУХОЛЕЙ ТОЛСТОЙ КИШКИ**

3.1.9. Хирургия

3.1.6. Онкология, лучевая терапия

Автореферат

диссертации на соискание ученой степени

доктора медицинских наук

Москва – 2021

Работа выполнена в Федеральном государственном бюджетном образовательном учреждении высшего образования «Ярославский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Научные консультанты:

Доктор медицинских наук, профессор
Доктор медицинских наук, профессор

Рыбачков Владимир Викторович
Малашенко Виктор Николаевич

Официальные оппоненты:

Доктор медицинских наук, профессор

Дибиров Магомед Дибирович

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Московский государственный медико-стоматологический университет имени А.И. Евдокимова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, кафедра хирургических болезней и клинической ангиологии, заведующий кафедрой

Доктор медицинских наук, профессор

Стойко Юрий Михайлович

Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медико-хирургический Центр им. Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, кафедра хирургии с курсами травматологии, ортопедии и хирургической эндокринологии, заведующий кафедрой

Доктор медицинских наук, доцент

Титов Константин Сергеевич

Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Российский университет дружбы народов», кафедра онкологии и рентгенодиагностики им. акад. В.П. Харченко медицинского института, профессор кафедры

Ведущая организация:

Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Российский научный центр хирургии им. акад. Б.В. Петровского»

Защита диссертации состоится «___» _____ 202__ года в ____ часов на заседании Диссертационного совета Д 21.2.058.08 на базе ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России по адресу: 117997, г. Москва, ул. Островитянова. 1

С диссертацией можно ознакомиться в Научной библиотеке ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России по адресу: 117997, г. Москва, ул. Островитянова, 1 и на сайте www.rsmu.ru

Автореферат разослан «___» _____ 2021 года

Ученый секретарь Диссертационного совета

доктор медицинских наук, профессор

 **Хашукоева Асият Зулчифовна**

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы исследования

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 (Куликов Е.П. с соавт., 2017; Ханевич М.Д. с соавт. 2019). Для реализации данных направлений, по-видимому, необходим дифференцированный подход в каждом конкретном случае с учётом сложившейся клинической ситуации, а также степени надёжности 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 (Пумпур А.С., 2017; Евсютина Ю.В. с соавт., 2019; Резникова О.И. с соавт. 2019).

Согласно имеющейся информации за последние 10 лет частота заболеваемости раком ободочной кишки увеличилась на 31,4% (Каприн А. Д. с соавт., 2020). По нашим данным в ургентном общехирургическом стационаре удельный вес пациентов с колоректальной патологией превышает 12%, и отчетливой тенденции к снижению пока не прослеживается (Рыбачков В.В. с соавт., 2019). 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 (Kim N.H. et al. 2017). В тоже время вероятность их малигнизации весьма высока. Нередко эти моменты приводят или к запоздалому хирургическому пособию или значительно снижают степень его радикальности (Юрова М.В. с соавт., 2016).

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 (Дуванский В. А. с соавт., 2019). 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.

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 радикальности оперативного пособия и превентивность его выполнения. Все это свидетельствует о необходимости дальнейших исследований в данном направлении. Изложенные моменты явились отправными для выполнения настоящего исследования.

Цель исследования

Улучшить результаты лечения больных с полипами и эпителиальными опухолями толстой кишки на основе разработки новых подходов для их раннего выявления.

Задачи исследования

1. Выявить степень эффективности иммунохимического теста кала на скрытую кровь у лиц с высокой вероятностью наличия полипов и эпителиальных опухолей толстой кишки и разработать логику 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

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.

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).

Установлены критерии оказания медицинской помощи в зависимости от результатов первичной эндоскопической диагностики на основании традиционных и уточняющих эндоскопических методик контрастирования поверхности слизистой оболочки.

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).

Определена дифференцированная маршрутизация лечения больных с эпителиальными опухолями толстой кишки на основании учета факторов риска рецидива и критериев прогнозирования безрецидивного течения послеоперационного периода.

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 работы

Определены факторы, повышающие результативность применения теста кала на скрытую кровь. Установлена клиническая значимость прогнозирования эффективности подготовки к эндоскопическому исследованию толстой кишки, позволяющего повысить разрешающую способность диагностики объемных образований.

Выявлены уточняющие эндоскопические методики контрастирования поверхности слизистой, позволяющие улучшить уровень диагностики при колоноскопии и оценить глубину опухолевой инвазии.

Уточнены показания и противопоказания для радикальных операций на толстой кишке с учетом эндоскопических возможностей.

Определен дифференцированный подход для выбора методики эндоскопического хирургического удаления опухоли на основе факторов риска рецидива и безрецидивного течения послеоперационного периода.

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, проходившие обследование или лечение по поводу опухолевой патологии толстой кишки в период с 2012 по 2019 годы. В диссертационном исследовании использовались клинический, эндоскопический, морфологический, лабораторный и статистический методы. 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.

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, гарантирует 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 результатов исследования

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 исследования.

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: самостоятельно 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.

Соответствие диссертации паспорту научной специальности

Научные положения диссертации соответствуют пункту 2 «Разработка и усовершенствование методов диагностики и предупреждения хирургических заболеваний» и пункту 5 «Усовершенствование методов диспансеризации и профилактики хирургических заболеваний» паспорта специальности 3.1.9 хирургия,

В контексте специальности 3.1.6 онкология, лучевая терапия работа соответствует пункту 3 «Разработка и совершенствование программ скрининга и ранней диагностики» и пункту 4 «Дальнейшее развитие оперативных приемов с использованием всех достижений анестезиологии, реаниматологии и хирургии».

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 и педиатрического факультета. Все результаты внедрения подтверждены соответствующими актами.

Публикации

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.

Объем и структура 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.

СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Материалы и методы исследования

Для достижения поставленной цели настоящее исследование на стадии планирования было разделено на ряд промежуточных этапов, каждый из которых 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: первый этап – скрининговый, второй – этап инициации, третий – первичной эндоскопической диагностики, четвертый – 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, то есть, 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 реализации задач исследования был проведен анализ 1663 клинических наблюдений. При этом на первом этапе исследованная анализируемая группа составила 588 наблюдений, на втором – 105, на третьем – 367, на четвертом – 76 и на пятом этапе – 527. При этом общее количество пациентов с объемными образованиями толстой кишки составило 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.

На скрининговом этапе была оценена применимость в клинической практике иммунохимического теста кала на скрытую кровь в системе оказания помощи лицам с эпителиальными опухолями толстой кишки (ЭОТК). Скрининговый этап включал реализацию двух последовательных фаз – А (ретроспективная) и Б (проспективная). В фазе А планировалось провести сравнительный анализ результатов теста кала на скрытую кровь (ТКСК) 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 ЭОТК (группа «ЭОТК–») методом сопоставления долей на основании критерия χ^2 . Затем было запланировано 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.

У пациентов группы «ЭОТК+», для этого 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–» были включены результаты обследования 42 человек. Таким образом, количество наблюдений удовлетворяет величине, рассчитанной при анализе мощности.

В фазе Б скринингового этапа оценивалась применимость ТКСК в смешанной группе обследуемых, то есть у пациентов с наличием колоректальной патологии, включая доброкачественные ЭОТК, и у лиц без колоректальной патологии. Для реализации поставленных задач было запланировано выполнение оценки эффективности применения ТКСК методом регрессионного анализа для выявления лиц с высокой вероятностью наличия ЭОТК. Была проведена процедура анализа мощности фазы Б исследования с определением необходимого размера выборки. 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 ($\alpha=0,05$) и ожидаемой мощности равной 0,85, не должно быть меньше 495. Был запланирован анализ результатов качественного ТКСК у пациентов, ранее не обследованных по поводу колоректальной патологии, и их количественная оценка. Далее намечена оценка диагностической эффективности и применимости ТКСК для лиц без предварительно выявленной ЭОТК.

Таким образом, основной фокус-группой первого этапа исследования явились пациенты, которые подлежали проведению мероприятий скрининга, направленного на раннее выявление опухолевой патологии толстой кишки.

Клиническим материалом явились данные об обследовании 588 человек (313 женщин и 275 мужчины) в возрасте от 40 до 83 лет, средний возраст на базе ГБУЗ ЯО «Клиническая онкологическая больница» и ООО «Медицинский центр диагностики и профилактики «Содружество» города 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" (Таблица 1).

Таблица 1 - Критерии включения, методика оценки и кратность проведения ТКСК

1.Критерий включения		
	Возраст	
	Менее 40 лет	40 лет и более
Включается в скрининговый этап	нет	да
2. Методика оценки ТКСК		
	Качественное определение	Количественное определение
Включается в скрининговый этап	да	да
3. Кратность проведения тестирования		
	Возраст от 40 до 65	Возраст 65 и старше
	Один раз в два года	Один раз в год

В фазу Б исследования были включены 505 человек без клинических проявлений рака прямой и ободочной 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%).

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).

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. Заданная мощность 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 ($\alpha = 0,05$) и ожидаемой мощности определено, что необходимое количество наблюдений не должно быть меньше 90. Таким образом,

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%). Было учтено тридцать критериев, которые возможно могут оказывать влияние на эффективность подготовки толстой кишки. Для подготовки к эндоскопическому исследованию был использован макрогол 4000 (полиэтиленгликоль или ПЭГ).

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 проведена оценка вариационных различий при различных эндоскопических методиках контрастирования. Затем проведена процедура анализа мощности третьего этапа исследования с определением необходимого размера выборки. Заданная мощность 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 ($\alpha = 0,05$) и ожидаемой мощности равной 0,95, необходимое совокупное количество наблюдений не должно быть меньше 281, а в исследуемой группе – менее 85. В этой связи проведен анализ результатов 367 эндоскопических исследований толстой кишки, которые были разделены на три группы. Таким образом, объектом третьего этапа исследования явились лица, которым необходимо провести эндоскопическое исследование толстой кишки с целью первичного поиска полипов и опухолевой патологии.

В исследование были включены пациенты старше 40 лет без наличия в личном анамнезе диагноза злокачественного новообразования любой локализации и полипов толстой кишки. При выполнении 96 колоноскопий использована тотальная хромокопия (ХКС), при проведении 102 колоноскопий предпринят тотальный осмотр толстой кишки в режиме узкоспектрального изображения (УКС) и в 169 случаях проведена конвенциональная колонокопия (ККС).

На четвертом этапе исследования решалась задача по созданию и клиническому применению системного автоматического подхода и системы поддержки принятия решения для дифференциации глубины инвазии злокачественных ЭОТК на основе нейросетевых алгоритмов. В этой связи проведен анализ эффективности такого подхода на основе методов искусственного интеллекта с использованием процедуры PR-анализа. При оценке результатов применения компьютерной программы для анализа эндоскопических изображений на основе нейросетевых алгоритмов у 76 пациентов, у 24 (32%) из них были выявлены ЗЭОТК с глубиной опухолевой инвазии менее 1000 мкм, у 35 (46%) ЗЭОТК с глубиной инвазии 1000 мкм и более, и у 17 (22%) патологических изменений слизистой оболочки толстой кишки не было обнаружено.

Таким образом, объектом четвертого этапа исследования стали больные с поверхностными ЗЭОТК, которым необходимо дифференцировать наличие опухолевого роста глубиной менее 1000 мкм от опухолевой инвазии 1000 мкм и более.

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 на основании учета критериев развития безрецидивного течения послеоперационного периода.

Для решения поставленной задачи выполнен анализ безопасности и эффективности эндоскопического оперативного лечения пациентов с полипами с использованием процедуры анализа вариаций и со злокачественными ЭОТК с поверхностной инвазией с использованием ранговой корреляции. Заданная мощность этого этапа исследования - 95%; величина изучаемого эффекта определена на уровне 30%. Расчёт показал, что совокупное количество наблюдений, необходимых для корректного применения анализа вариаций при заданных показателях, не должно быть меньше 220. Для реализации расчетов по заданным параметрам методом ранговой корреляции, при условии соблюдения верности гипотезы, вероятности ошибки первого уровня ($\alpha=0,05$), необходимое совокупное количество наблюдений не должно быть меньше 124.

По результатам проведенного анализа установлены факторы, оказывающие влияние на эффективность проводимых методик эндоскопического удаления. Таким образом, объектом пятого этапа исследования являлись больные с доброкачественными ЭО, имеющими потенциал злокачественной трансформации, и злокачественными опухолями с поверхностной инвазией, подлежащие выполнению эндоскопического оперативного лечения.

Выполнен анализ результатов эндоскопического оперативного лечения у 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%) мужчин, средний возраст составил 67,3. Оценены 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%). Проведен анализ результатов ЭРСО n-86 (16,3%), и эндоскопической диссекции в подслизистом слое (ЭДПС), n-61 (11,6%), проведенных пациентам со злокачественными ЭОТК с поверхностной инвазией.

Результаты исследования и их обсуждение

Для сопоставления полученных результатов между собой были созданы две предиктивные модели: первая предиктивная модель (Pred 1) представляет собой смешанную модель без специального вычленения подгруппы ЭОТК+, сопоставима с условиями проведения скрининга ЭОТК. Вторая предиктивная модель (Pred 2) представляет собой модель с вычленением признаков подгруппы ЭОТК+. По результатам выделен оптимальный ассоциативный критерий с чувствительностью 92,9% и специфичностью 60,9% и площадью под кривой (AUC) 0,692 при доверительном интервале (ДИ) от 0,581 до 0,788. Вместе с тем ROC-кривая на ограниченном участке проходит ниже бесполезного классификатора, что демонстрирует низкую эффективность модели. При оценке второй предиктивной модели установлено, что уровень AUC составил 0,902, показатель чувствительности 100%.

Установлено, что 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 тот факт, 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. При оценке результатов процедурой ROC-анализа установлено, что 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 (Рисунок 1).

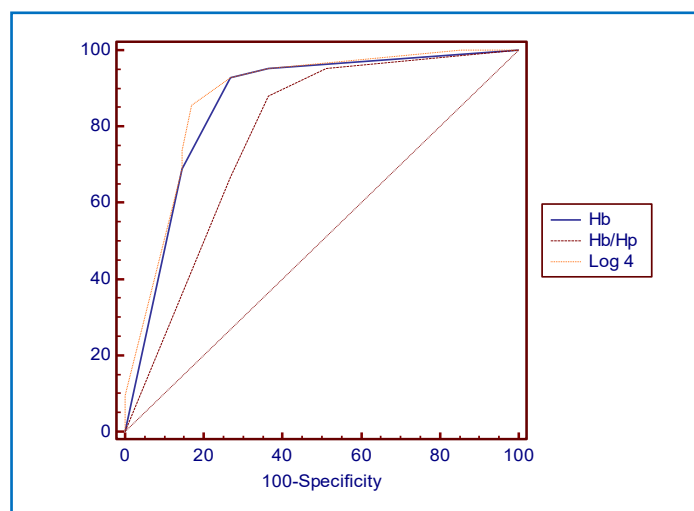


Рисунок 1 - Сравнение ROC-кривых для Hb, Hb/Hp и для интегрального показателя при трёхкратном выполнении теста «Colon View».

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. 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).

Для проверки предположения, что при повышении точки отсечения, повысится диагностическая точность ТКСК, 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. Полученные 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%). Для Hb/Hr при повышении точки отсечения до 60 мкг/л отмечалась отчетливая тенденция к повышению специфичности методики. Максимальная специфичность в 93% отмечена при уровне Hb/Hr 60 мкг/л.

По результатам скринингового этапа исследования установлено, что в группе, подлежащей скрининговому 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/Hr. 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/Hr – 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 определяет 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 хотя бы по одному из показателей (Hb или Hb/Hr) 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 демонстрируют, 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 дальнейшего обследования составляет 75,4%, что соотносится с 3 баллами в использованной 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. Таким образом при использовании такого подхода разрешающая способность скринингового этапа увеличилось на 19,6%

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 уровня 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.

При оценке результатов **второго этапа** исследования установлено, что группа пациентов с эффективной подготовкой толстой кишки к колоноскопии составила 84 человека (80,0%), группа с неэффективной подготовкой 21 человек (20,0%).

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, а именно: пол; образование; 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 запоров; операция на органах брюшной полости в анамнезе (Таблица 2). 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.

Таблица 2 - 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
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

По результатам решения регрессионного уравнения выверена одиночная аналитическая шкала прогностических значений с оптимальной комбинацией между чувствительностью и специфичностью, определенных по последующей процедуре ROC-анализа (Рисунок 2).

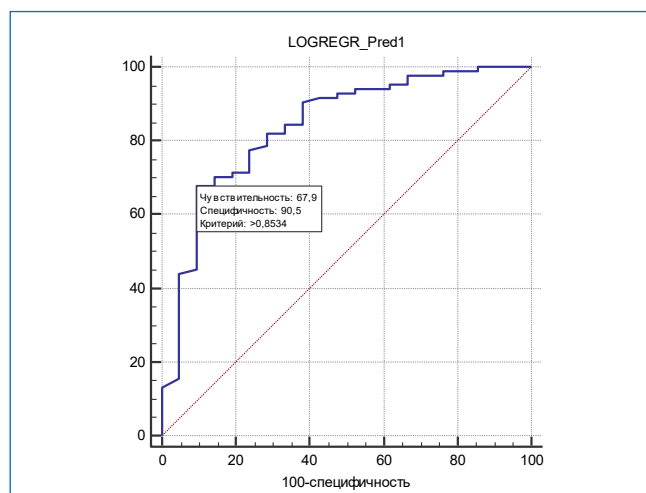


Рисунок 2 - ROC-кривая конечной прогностической модели

Точка отсечения при данной модели находилась на уровне 0,8534 ($p < 0,0001$). При этом прогностическая мощность данного решения оказалась на близком к заданному уровню – 83,8%.

Выполненный анализ факторов, отличающий группы с эффективной и неэффективной подготовкой кишечника, позволил разработать способ прогнозирования эффективности подготовки толстой кишки к эндоскопическому исследованию. Созданный способ прогнозирования осуществлялся с учетом ранее выявленных факторов. Затем рассчитывается прогностический коэффициент – «Эффективность подготовки толстой кишки», как классификационное значение уравнения регрессии по математической формуле.

Решение выверенного уравнения для конкретного пациента и получение соответствующего классификационного значения, которое сопоставляется с точкой отсечения, 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 учитываемые факторы, 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 прекращения колоноскопии, связанной с неадекватным очищением толстой кишки, было рекомендовано продолжать подготовку в тот же день. 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. Такое тактическое решение обусловлено особенностями течения сахарного диабета, при котором происходит снижение скорости желудочно-кишечного транзита, а продолжение подготовки с диетическими ограничениями может привести к гипогликемическим осложнениям у пациента. В результате при проведении повторной колоноскопии не было установлено ни одного случая неэффективного очищения ТК.

Общая разрешающая способность этапа инициации при использовании такого подхода увеличилась на 25%. Это позволяет успешно перейти к следующему этапу алгоритма обследования пациентов – первичной эндоскопической диагностики.

Результатом **третьего этапа** 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. 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 плоским типом роста. Следовательно, 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. Было установлено, что наибольшая площадь под кривой составила 0,95 при применении методики УКС (Таблица 3).

Таблица 3 - 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 ($p < 0,05$).

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 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 для оптимизации выявления ЭОТК 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 (Рисунок 3а и 3б).

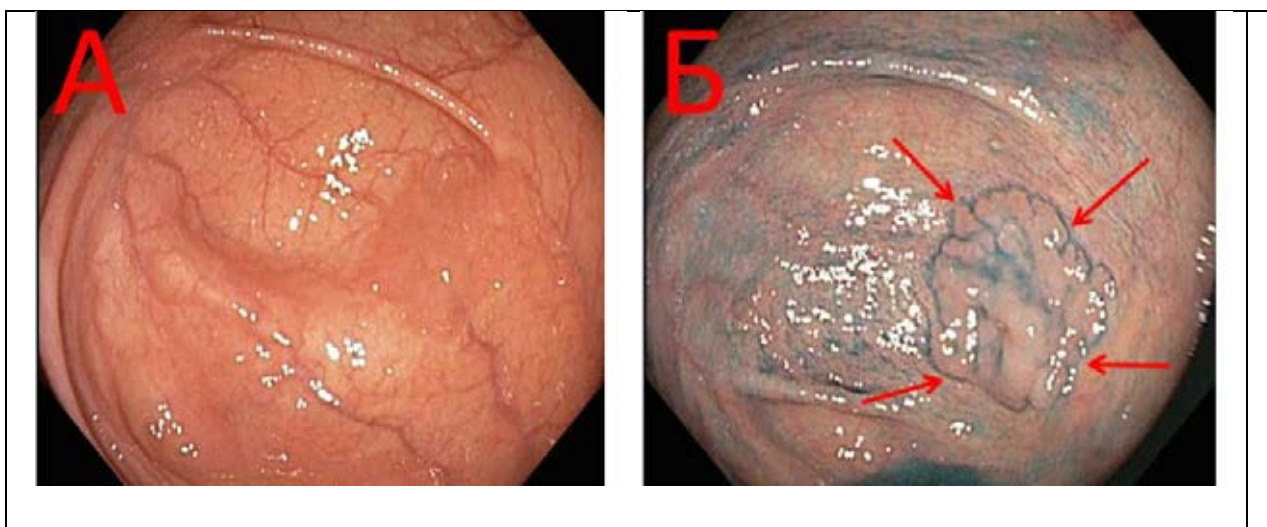


Рисунок 3 - Эндоскопическое изображение аденомы слепой кишки. А - изображение до выполнения хромокопии. Б - изображение после выполнения хромокопии (аденома выделена красными стрелками)

Однако при близких результатах обеих методик контрастирования, в группе ХКС доля ЭО с плоским типом роста была выше, 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 колоноскопией 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.

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 СО приводит к повышению диагностической эффективности и позволяет эффективно перейти к следующему этапу алгоритма оказания помощи пациентам.

На четвертом этапе исследования оценены результаты применения компьютерной программы для анализа эндоскопических изображений на основе методов искусственного интеллекта у 76 пациентов. Глубина инвазии опухоли оценена при морфологическом исследовании операционного материала после удаления опухоли при помощи хирургической операции или методикой эндоскопического удаления. 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 (Таблица 4).

Таблица 4 - 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*	0,78	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

Примечание: * - самые лучшие показатели метрик при тестировании алгоритма

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 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. 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 установленную 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 программой для ЭВМ «ColonoscopyVideoAnalysis» (Рисунок 4А и 4Б).

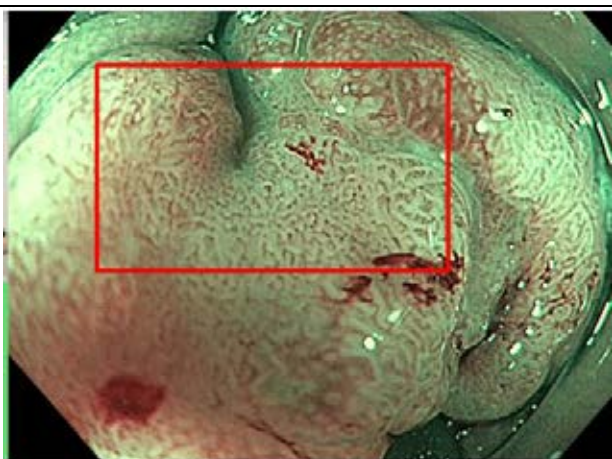


Рисунок 4А - Изображение поверхности злокачественной опухоли размерами 25х20 мм с инвазией <1000 мкм

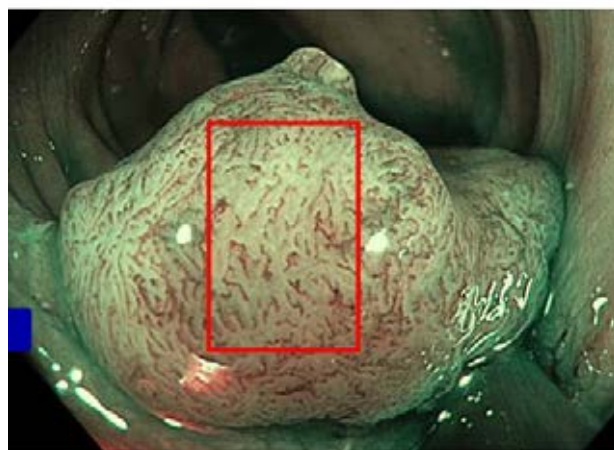


Рисунок 5Б - Изображение поверхности злокачественной опухоли размерами 25х20 мм с инвазией ≥ 1000 мкм

При оценке полученных результатов следует отметить разнородность результатов по показателю чувствительности и отрицательному прогностическому значению (минимальное значение у эксперта 2 – 88% и 58% соответственно). Однако уровень специфичности и положительного прогностического значения имеет близкие показатели (95%, 94% и 96%, 98%), что демонстрирует 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 демонстрируют 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. Он может являться 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, 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 алгоритма.

На **пятом этапе** исследования полученные результаты, которые 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 (Таблица 5).

Таблица 5 - Анализ зависимости статистически значимых учитываемых факторов и риска локального рецидива опухоли после ПЭРСО

Пара сравниваемых переменных	Корреляция Kendall Tau			
	N	Kendall Tau u	Z	p-value
Пол пациента & рецидив	166	-0,105	-2,020	0,043*
Размер опухоли более 4 см & рецидив	166	0,129	2,485	0,012*
Полный лифтинг при удалении опухоли & рецидив	166	-0,137	-2,637	0,008*
Наличие интраоперационного кровотечения & рецидив	166	0,128	2,462	0,013*

Примечание* - достоверная связь учитываемого признака и риска локального рецидива

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 аргонплазменной 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%) женщин и 68 (46,3%) мужчин 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 (Таблица 6).

Таблица 6 - Анализ зависимости статистически значимых учитываемых факторов и риска локального рецидива ЗЭОПИ после эндоскопического оперативного лечения

Пара сравниваемых переменных	Корреляция Kendall Tau			
	N	Kendall Tau	Z	p-value
Рецидив & Полиповидный тип опухолевого роста	127	0,136	2,348	0,018*
Рецидив & Неполиповидный тип опухолевого роста	127	-0,138	-2,396	0,016*

Примечание* - достоверная связь учитываемого признака и риска локального рецидива

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 методик 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 патологией 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 тестировании 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.

Общая оценка эффективности алгоритма оказания помощи пациентам

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.

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 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 первичной эндоскопической диагностики 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.

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 течением 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% (Seo G.J. et al., 2010, Sakamoto T. et al., 2012, Belderbos T.D. et al., 2012). Таким образом безрецидивное течение достигается в 82,9%, т.е. 4 баллам. При использовании нашего алгоритма, основанного на дифференцированном отборе 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%, то есть доля случаев без опухолевого рецидива составляет 93,3% (Rönnow C.F. et al., 2012; Milano R.V. et al., 2012; Emmanuel A. et al., 2018). При использовании предложенного нами подхода, основанного на дифференцированном отборе пациентов в зависимости от размеров опухолевого поражения, доля пациентов с безрецидивным течением послеоперационного периода составила 94,5%, что оценено как 5 баллов.

По итогам проведенной оценки, сформирована шкала с минимальным значением 6 баллов, максимальным – 30 баллов (Рисунок 6).

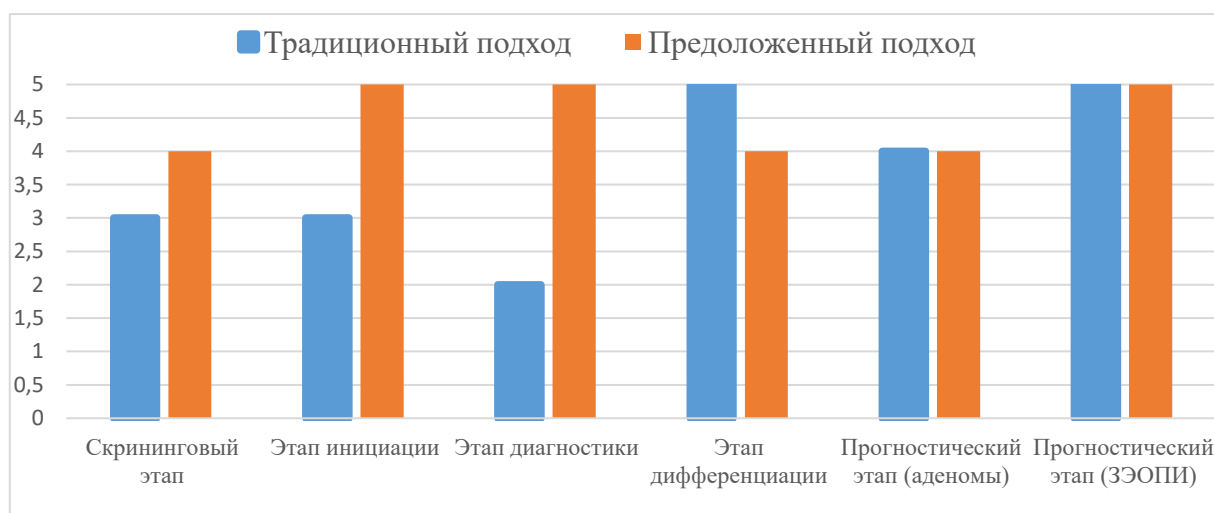


Рисунок 6 – Бальная оценка эффективности алгоритма оказания помощи пациентам с эпителиальными опухолями толстой кишки

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 скромными. Это свидетельствует о наличии наибольших сложностей именно на скрининговом

этапе при оказании помощи пациентам данного профиля. В отношении же четвертного этапа, несомненно необходима 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 нами 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%

Перспективы дальнейшей разработки темы

Проведенное исследование дает основу для дальнейшей разработки методов раннего выявления и лечения пациентов с полипами и опухолями толстой кишки. Целесообразно продолжить разработку и внедрение новых методик тестирования скрининговой группы населения для выявления пациентов с высокой вероятностью наличия опухолевой патологии и полипоза. Необходимо расширять базу данных эндоскопических изображений и развивать нейросетевые алгоритмы для дифференциации глубины инвазии злокачественных эпителиальных опухолей толстой кишки. Требуется совершенствовать методики эндоскопического оперативного удаления поверхностных опухолей с целью обеспечения безрецидивного послеоперационного периода.

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 хромокопией 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 4-х 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 максимальной 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 подготовке 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 развившимся 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. 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 опубликованных работ по теме диссертации

1. Завьялов, Д. В. Эндоскопический скрининг полипов и колоректального рака: современные технологии и условия их эффективного применения в повседневной клинической практике / С. В. Кашин, Д. В. Завьялов, Р. О. Куваев [и др.] // Клиническая эндоскопия. – 2011. – № 1. – С. 27-32.

2. Завьялов, Д. В. Клинический пример удаления раннего рака ободочной кишки методикой диссекции в подслизистом слое / А. Репичи, О.Б. Ткаченко, Д.В. Завьялов [и др.] // **Доказательная гастроэнтерология**. – 2014. – №3 – Том 3 – С. 68-70
3. Завьялов, Д. В. Клинический пример удаления тубулярной аденомы сигмовидной кишки методикой эндоскопической резекции слизистой оболочки / В.В., Веселов, С.В. Кашин, Д.В. Завьялов [и др.] // **Доказательная гастроэнтерология**. – 2014. - №3 – Том 3 – С. 71-72
4. Завьялов, Д. В. Пропущенные неоплазии толстой кишки / Д. В. Завьялов, С. В. Кашин // **Колопроктология** – 2015. – №1 (51). – С. 32-37.
5. Завьялов, Д. В. Условия применения узкоспектральной эндоскопии для дифференциальной диагностики колоректальных неоплазий / В. В. Веселов, Е. В. Иванова, Д. В. Завьялов [и др.] // **Доказательная гастроэнтерология**. – 2016. – Т. 5. – № 2. – С. 30-34.
6. Завьялов, Д. В. Роль колоноскопии в диагностике дисплазии и рака толстой кишки при язвенном колите / Р. О. Куваев, С. В. Кашин, Д. В. Завьялов // **Врач**. – 2016. – № 2. – С. 70-76.
7. Завьялов, Д. В. Актуальные вопросы повышения качества колоноскопии, выполняемой с целью скрининга полипов и колоректального рака / С. В. Кашин, Д. В. Завьялов, Н. В. Нехайкова [и др.] // **Клиническая эндоскопия**. – 2016. – № 1 (47). – С. 3-18.
8. Завьялов, Д. В. Скрининг колоректального рака: общая ситуация в мире и рекомендованные стандарты качества колоноскопии / С. В. Кашин, Н. В. Нехайкова, Д. В. Завьялов [и др.] // **Доказательная гастроэнтерология**. 2017. – Т. 6. – № 4. – С. 32-52.
9. Завьялов, Д. В. Алгоритм первичной диагностики опухолей диагностика толстой кишки / Д. В. Завьялов, С. В. Кашин, Т. В. Крюкова [и др.] // **Доказательная гастроэнтерология**. – 2017. – №2 – Том 6. – С. 23-28.
10. Завьялов, Д. В. Применения фекального теста на скрытую кровь для выявления колоректальной патологии. Опыт в ярославском регионе / Д. В. Завьялов, Ю. В. Реутова, Е. В. Мельникова [и др.] // **Колопроктология**. – 2017. – № 4 (62). – С. 30-33.

11. Завьялов, Д. В. Пути реализации системы контроля качества эндоскопических исследований / Д. В. Завьялов, С. В. Кашин, С. А. Сорогин [и др.] // **Доказательная гастроэнтерология.** – 2018. – Т. 7. – № 4. – С. 81-86.
12. Завьялов, Д. В. Эндоскопическая диагностика глубины инвазии ранних форм колоректального рака / С. В. Кашин, U. Saito, Д. В. Завьялов [и др.] // **Доказательная гастроэнтерология.** – 2018. – Т. 7. – № 3. – С. 60-64.
13. Завьялов, Д. В. Применение узкоспектральной эндоскопии при оценке колоректальных эпителиальных опухолей малых размеров / Д. В. Завьялов, С. В. Кашин, Н. С. Видяева [и др.] // **Доктор.Ру.** – 2018. – № 3 (147). – С. 33-36.
14. Завьялов, Д. В. Подготовка к колоноскопии и путь решения проблемы ее неадекватности / Д. В. Завьялов, С. В. Кашин, Н. С. Видяева [и др.] // **Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология.** – 2018. – № 5 (153). – С. 93-97. (Scopus)
15. Завьялов, Д. В. Колоректальный рак у лиц молодого возраста. эпидемиологическая ситуация в Ярославской области / Ю. А. Маметьева, Д. В. Завьялов, Г. В. Камкина [и др.] // **Доказательная гастроэнтерология.** – 2019. – Т. 8. – № 4-5. – С. 68-75.
16. Завьялов, Д. В. Оценка выбора тактики эндоскопического удаления колоректальных эпителиальных образований в Российской Федерации: результаты фокусного интервьюирования / Д. В. Завьялов, С. В. Кашин, А. А. Борисова // **Доказательная гастроэнтерология.** – 2019. – Т. 8. – № 4-5. – С. 28-35.
17. Завьялов, Д. В. Оценка эффективности и безопасности фрагментарной эндоскопической резекции крупных колоректальных образований. Ретроспективное многоцентровое исследование / Д. В. Завьялов, С. В. Кашин, Е. Р. Олевская [и др.] // **Уральский медицинский журнал.** – 2019. – № 11 (179). – С. 80-86.
18. Завьялов, Д. В. 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, Д. В. Завьялов [и др.] // **Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии.** – 2019. – Т. 29. № 2. – С. 60-75.
19. Завьялов, Д. В. Результаты лечения доброкачественных эпителиальных опухолей толстой кишки / А. А. Борисова, М. С. Попов, Д. В. Завьялов // **Материалы 73-ей Всероссийской научно-практической конференции студентов и молодых ученых с**

международным участием, посвященной 75-летию Ярославского государственного медицинского университета. – Ярославль. – 2019. – С. 126.

20. Способ прогнозирования эффективности подготовки толстой кишки к колоноскопии: **Патент РФ на изобретение №2686958** от 06.05.2019 / Д. В. Завьялов, С.В. Кашин, Л. Б. Шубин.

21. Завьялов, Д. В. Фрагментарная резекция крупных доброкачественных колоректальных опухолей: результаты российского многоцентрового исследования / Д. В. Завьялов, С. В. Кашин, Е. Р. Олевская [и др.] // **Колопроктология**. – 2020. – Т. 19. – № 1 (71). – С. 73-79.

22. Завьялов, Д. В. Современный опыт применения трисульфата при подготовке к колоноскопии с позиции клинической безопасности / Д. В. Завьялов, С. В. Кашин // **Колопроктология**. – 2020. – Т. 19. – № 4 (74). – С. 93-99. (№1213)

23. Завьялов, Д. В. Чемпионат по колоноскопии. Инновационный элемент в профессиональной подготовке врача-эндоскописта / С. В. Кашин, Д. В. Завьялов, З. З. Балкизов // **Доказательная гастроэнтерология**. – 2020. – Т. 9. – № 4. – С. 100-101.

24. **Программа для ЭВМ «AL.ColonoscopySolution 1.0** – программа для анализа колоноскопических изображений на основе технологий машинного обучения», свидетельство о государственной регистрации №2020218382 от 24.07.2020г. Авторы: А.А. Лебедев, В.В. Хрящев, Д.В. Завьялов [и др.].

25. **Программа для ЭВМ «ColonoscopyVideoAnalysis** - программа для дифференциации глубины инвазии опухоли в онкологической диагностике на основе методов искусственного интеллекта», свидетельство о государственной регистрации №2020666086 от 04.12.2020. Авторы: Хрящев В.В., Завьялов Д.В., Кашин С.В. [и др.].

26. Завьялов, Д. В. Аугментация базы эндоскопических изображений для системы поддержки принятия решений в колоноскопии / А. А. Лебедев, Д. В. Завьялов, Е. М. Казина [и др.] // В сборнике: Информационные технологии в электротехнике и электроэнергетике. Материалы XII Всероссийской научно-технической конференции. – Чебоксары. – 2020. – С. 36-39.

27. Завьялов, Д. В. Алгоритм уточняющей диагностики и внутрипросветного эндоскопического удаления эпителиальных новообразований толстой кишки / Д. В. Завьялов, В. В. Рыбачков, В. Н. Малащенко [и др.] // **Колопроктология**. – 2021. – Т. 20. – № 1. – С. 17-22.