

ОТЗЫВ

Официального оппонента - доктора медицинских наук, профессора, заведующего кафедрой хирургии с курсами травматологии, ортопедии и хирургической эндокринологии Федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медико-хирургический Центр им. Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Стойко Юрия Михайловича на диссертацию Завьялова Дмитрия Вячеславовича на тему: «Возможности ранней диагностики и лечения полипов и эпителиальных опухолей толстой кишки», представленную на соискание ученой степени доктора медицинских наук по специальностям: 3.1.9. Хирургия и 3.1.6. Онкология, лучевая терапия

Актуальность избранной темы

Актуальность данной проблемы очевидна. За последнее время заболеваемость данной патологией и смертность от нее имеет тенденцию к росту во всем мире.

Несомненно, что реализация скрининговых программ в отношении опухолевой патологии толстой кишки демонстрирует положительные результаты в виде снижения заболеваемости - за счет обнаружения доброкачественных опухолей с риском предраковой трансформации, и смертности - за счет выявления карциномы на ранней стадии. Однако нет единого решения относительно того, с какого возраста необходимо начинать вовлекать население в программу скрининга, а возраст на уровне 50 лет, установленный первоначально всемирной гастроэнтерологической ассоциацией, во многих странах достаточно сильно различается. При этом в РФ в настоящее время пока не выработано единой скрининговой программы, фокусированной на выявлении КРР.

На фоне сложностей с ранней диагностики патологии толстой кишки, существуют нерешенные вопросы в маршрутизации пациентов и интеграции их на последующие этапы дообследования и наблюдения. Последствия несоблюдения всех этапных компонентов такой маршрутизации или возможный недостаточно квалифицированный подход может привести к снижению

результативности. Поэтому доля пациентов, поступающих в хирургический стационар, с уже развившимися осложнениями все еще остается высокой. За последние 10 лет частота заболеваемости раком ободочной кишки увеличилась на 31,4% (Каприн А.Д. с соавт., 2020).

Изложенные моменты свидетельствуют о необходимости дальнейших исследований в данном направлении.

Научная новизна исследования

Диссертантом 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. 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, что в результате позволило увеличить разрешающую способность такого подхода на 11,5%.

Практическая значимость полученных результатов

На основании комплексных исследований получены результаты, которые позволяют повысить результативность применения теста кала на скрытую кровь. Установить клиническую значимость прогнозирования эффективности подготовки к эндоскопическому исследованию толстой кишки и повысить разрешающую способность диагностики объемных образований. Выявить уточняющие эндоскопические методики контрастирования поверхности

слизистой, позволяющие улучшить уровень диагностики при колоноскопии и оценить глубину опухолевой инвазии. Уточнить показания и противопоказания для радикальных операций на толстой кишке с учетом эндоскопических возможностей.

Был 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.

Обоснованность и достоверность выводов диссертации

Работа выполнена на высоком научно-методическом уровне. Все методы исследования, использованные в диссертационной работе, соответствуют принципам доказательной медицины и современным требованиям к проведению научных исследований. Для реализации задач исследования проведена комплексная оценка большого клинического материала. Все полученные результаты исследования подвергнуты полноценному анализу с правильным выбором методов медицинской статистики.

Оценка содержания работы

Диссертационная работа изложена на 300 страницах компьютерной печати, состоит из введения, обзора литературы, 5 глав собственных исследований, заключения, выводов, практических рекомендаций, списка литературы и двух приложений. Работа иллюстрирована 69 рисунками и 82 таблицами. Список литературы включает 324 источника, из которых 150 отечественных и 174 зарубежных.

В введении автор обосновывает актуальность проблемы, ее клиническую значимость, приводит цель и задачи исследования, научную новизну, научно-практическую значимость и основные положения, выносимые на защиту. Целью исследования явилось улучшение результатов лечения больных с полипами и эпителиальными опухолями толстой кишки на основе разработки новых подходов

для их раннего выявления. Поставленные задачи свидетельствуют о комплексном подходе к данной проблеме и позволяют реализовать поставленную цель.

Первая глава (обзор литературы) изложена на 39 страницах компьютерной печати, состоит из пяти разделов, в которых последовательно отражено современное состояние проблемы оказания помощи больным с эпителиальными опухолями толстой кишки. Последовательно и логично отражены возможности скрининга эпителиальных опухолей толстой кишки, подготовка к эндоскопическому исследованию, проблематика диагностики эпителиальных опухолей толстой кишки, оценка глубины инвазии злокачественных эпителиальных опухолей толстой кишки, проблематика эндоскопического оперативного лечения. Такая комплексная оценка изучаемого вопроса свидетельствует о компетентности диссертанта и его эрудиции в этой области хирургии и онкологии. Следует подчеркнуть, что в литературном обзоре в основном использованы литературные источники последних пяти лет, что еще раз подтверждает современный подход при изучении данной проблемы.

Во **второй** главе представлена характеристика клинических наблюдений и методов исследования. Работа логично разделена на пять последовательных этапов, каждый из которых, с одной стороны, является самостоятельным фрагментом, а с другой, элементом комплексного подхода решения поставленной цели. Подробно описан дизайн исследования с учетом решаемых задач.

Клиническую основу работы составили 1663 пациента, которые проходили обследование или лечение по поводу опухолевой патологии толстой кишки. Оперативное эндоскопическое удаление полипов и злокачественных опухолей толстой кишки выполнено у 527 больных. Из них 380 пациентов с полипами и 147 пациентов со злокачественными эпителиальными опухолями толстой кишки с поверхностной инвазией. Методы исследования, использованные в ходе работы, современны, объективны и весьма доказательны. Спектр эндоскопических операций у пациентов с полипами сводился к выполнению холодной петлевой резекции (8,8%), эндоскопической полипэктомии (5,5%), эндоскопической резекции слизистой оболочки (10,6%), пофрагментарной эндоскопической

резекции слизистой оболочки (47,2%). У пациентов со злокачественными опухолями выполнены эндоскопические резекции (16,3%) и эндоскопические диссекции в подслизистом слое (11,6%). Полученные данные обработаны с использованием современных методов статистики.

В **третьей** главе отражены результаты скринингового выявления лиц, с высокой вероятностью наличия полипов и опухолей толстой кишки. Клиническим материалом явились данные обследования 588 человек. В исследование включены результаты, полученные при помощи иммунохимического теста для определения в образцах кала гемоглобина человека (Hb) и комплекса гемоглобин/гаптоглобин (Hb/Hp). 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 гемоглобина и средней при определении комплекса гемоглобин/гаптоглобин. Для решения этой проблемы необходимо использовалась более оптимальная точка отсечения. Автором статистически установлено что при уровне точки отсечения 60 мкг/л и выше показатели чувствительности и специфичности были оптимальными. Выбор показателя в 60 мкг/л позволил, с одной стороны, обеспечить приемлемую долю истинных положительных случаев, которые были правильно идентифицированы тестом. С другой стороны, высокий показатель специфичности дал возможность исключить большую долю случаев с ложноположительными результатами и соответственно исключить лиц с такими результатами из продолжения диагностического поиска. Глава завершается кратким резюме, в котором отражены основные положения проведенного исследования.

В **четвертной** главе определены аспекты прогнозирования степени подготовки толстой кишки к колоноскопии и определить ее влияние на своевременность диагностики объемных образований. Объектом второго этапа исследования стали лица с вероятностью наличия образований толстой кишки, нуждающиеся в проведении эндоскопическому исследованию. Выполнен анализ

факторов, отличающий группы с эффективной и неэффективной подготовкой кишечника. Это позволило автору разработать способ прогнозирования эффективности подготовки толстой кишки к эндоскопическому исследованию. Созданный способ прогнозирования осуществлялся с учетом выявленных факторов, а затем рассчитывается прогностический коэффициент — «Эффективность подготовки толстой кишки», как классификационное значение уравнения регрессии по математической формуле. По результатам исследования получен патент на изобретение, зарегистрированный Федеральной службой по интеллектуальной собственности.

Пятая глава посвящена определению клинической значимости уточняющих эндоскопических методик контрастирования поверхности слизистой на этапе первичного диагностического поиска эпителиальных опухолей с высоким потенциалом злокачественной трансформации. Для реализации поставленной задачи проведена оценка вариационных различий при различных эндоскопических методиках контрастирования. Автором использована методика тотальной хромокопии и технология осмотра в режиме узкоспектрального изображения в сравнении с конвенциональной колоноскопией. Применение обеих методик контрастирования для выявления полипов толстой кишки показало более высокую диагностическую эффективность по сравнению со стандартным осмотром в белом свете. 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%.

Шестая глава посвящена подготовке и оценке системы дифференциации глубины инвазии злокачественных эпителиальных опухолей толстой кишки на основе методов искусственного интеллекта обработки эндоскопических изображений опухоли. Автор установил, что для дифференциации глубины инвазии поверхностных злокачественных опухолей необходимо применять системный автоматизированный подход на основе нейросетевой архитектуры. Полученные результаты позволили создать и внедрить в клиническую практику

алгоритм ведения больных с поверхностными злокачественными эпителиальными опухолями в зависимости от прогноза глубины инвазии, базирующийся на системе поддержки принятия решения на основе методов искусственного интеллекта. По результатам проведенного исследования создана программа для ЭВМ, зарегистрированная Федеральной службой по интеллектуальной собственности.

В **седьмой** главе освещено формирование дифференцированной маршрутизации лечения больных с доброкачественными эпителиальными опухолями толстой кишки, имеющими риск злокачественной трансформации на основании учета факторов развития прогнозируемого рецидива. Объектом являлись больные с полипами и злокачественными опухолями с поверхностной инвазией, подлежащие выполнению эндоскопического оперативного лечения. По результатам проведенного анализа установлены факторы, оказывающие влияние на эффективность проводимых методик эндоскопического удаления. Совокупность данных факторов, позволило повысить число проведенного радикально эндоскопического удаления и повысить долю случаев безрецидивного течения послеоперационного периода. Данная глава имеет четкую клиническую направленность, а ее результаты внедрены в работу хирургических стационаров.

Для клинической оценки эффективности использованного в настоящем исследовании алгоритма была использована балльная система оценки. В рамках исследования на каждом этапе алгоритма были выбраны конечные точки, которые были клинически значимы, хорошо измеримы и четко интерпретируемы. По итогам проведенной оценки установлено, что общая разрешающая способность использованного комплексного подхода по сравнению существующими увеличилась на 11,5%.

Выводы диссертации конкретные, вытекают из содержания и соответствуют цели и задачам исследования. На основании полученных результатов автор решает проблему с ответом на поставленные вопросы. Автореферат отражает основные положения диссертации.

Вместе с тем в работе есть неудачные выражения, отдельные таблицы слишком объемные и трудно воспринимаются. В процессе рецензирования работы возник ряд дискуссионных вопросов, которые принципиально не снижают научно-практической ценности данной работы.

1. Считаете ли Вы, что применяемый в работе тест Biohit (Финляндия) является объективно достаточным для широкого применения (в большой популяции 1-1.5млн человек) ?
2. Выполняете ли Вы гистологическую экспресс-диагностику и какое место отводите этой методике в алгоритме лечебной тактики при подозрении на онкологическую трансформацию полипов толстой кишки? Это с тем учетом, что большое место в диссертационной работе уделено методам эндоскопической диагностики обычной и дополнительным методам диагностики?
3. Рассматриваете ли Вы возможность одномоментной операции по удалению полипов толстой кишки, обнаруженных при диагностической колоноскопии?
4. В диссертационной работе большое внимание уделяется предоперационной диагностике при помощи хромокопии и NBI, достаточно ли этого для установления окончательного диагноза и решения вопроса об операции без морфологической верификации?

Заключение

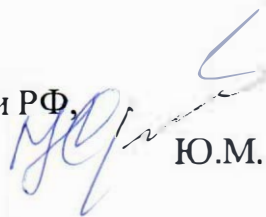
Диссертация Завьялова Дмитрия Вячеславовича на тему «Возможности ранней диагностики и лечения полипов и эпителиальных опухолей толстой кишки» является законченным научным трудом, содержащим решение научной проблемы по улучшению результатов лечения больных с полипами и эпителиальными опухолями толстой кишки на основе разработки новых подходов для их раннего выявления. По своей актуальности, научной новизне, теоретической и практической значимости диссертационная работа Завьялова Дмитрия Вячеславовича полностью соответствует требованиям п.9 Положения о присуждении ученых степеней, утвержденного постановлением Правительства Российской Федерации №842 от 24.09.2013г. (с изменениями в редакции постановлений правительства Российской Федерации №335 от 21.04.2016г., №748 от 02.08.2016г., № 650 от 29.05.2017г., № 1024 от 28.08.2017г., № 1168 от 01.10.2018г.). Завьялов Дмитрий Вячеславович заслуживает присуждения

искомой ученой степени доктора медицинских наук по специальностям: 3.1.9. Хирургия и 3.1.6. Онкология, лучевая терапия.

Даю согласие на сбор, обработку, хранение и размещение персональных данных (в соответствии с требованиями приказа Минобрнауки России №662 от 01.06.2015г.), необходимых для работы диссертационного совета Д21.2.058.08.

Официальный оппонент:

Заведующий кафедрой хирургии, с курсом
травматологии, ортопедии и хирургической
эндокринологии Института усовершенствования
врачей ФГБУ «Национальный медико-
хирургический Центр им. Н.И. Пирогова»
Минздрава России. Заслуженный деятель науки РФ,
д.м.н., профессор 3.1.9.



Ю.М. Стойко

Адрес: 105203 г. Москва, ул. Нижняя Первомайская, д.70
Единый телефон контакт-центра: +7 (499) 464-03-03
Электронная почта: info@pirogov-center.ru

Подпись д.м.н., профессора Ю.М. Стойко заверяю

Ученый секретарь Ректората Института усовершенствования
врачей ФГБУ «Национальный медико-
хирургический Центр им. Н.И. Пирогова»
доктор медицинских наук, профессор



С.А. Матвеев

« 13 » 01 2022 г.