

КУВАЕВ РОМАН ОЛЕГОВИЧ

**ПУТИ ОПТИМИЗАЦИИ МЕТОДОВ ДИАГНОСТИКИ И НАБЛЮДЕНИЯ
БОЛЬНЫХ С HELICOBACTER PYLORI-АССОЦИИРОВАННЫМ
ГАСТРИТОМ**

14.01.04 – ВНУТРЕННИЕ БОЛЕЗНИ

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание ученой степени

кандидата медицинских наук

Москва – 2017

Работа выполнена в Федеральном государственном бюджетном образовательном учреждении высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н. И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Научный руководитель:

доктор медицинских наук, профессор

Никонов Евгений Леонидович

Официальные оппоненты:

доктор медицинских наук, доцент

Бордин Дмитрий Станиславович

руководитель отдела патологии поджелудочной железы, желчных путей и верхних отделов пищеварительного тракта государственного бюджетного учреждения здравоохранения «Московский клинический научно-практический центр» Департамента здравоохранения города Москвы

доктор медицинских наук, профессор

Павлов Чавдар Савов

заведующий научно-исследовательским отделом инновационной терапии научно-исследовательского центра Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Ведущая организация:

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Московский государственный медико-стоматологический университет имени А.И. Евдокимова» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Защита диссертации состоится «26» июня 2017 года в 14:00 часов на заседании диссертационного совета Д 208.072.01 на базе ФГБОУ ВО РНИМУ имени Н.И. Пирогова Минздрава России по адресу: 117997, г. Москва, ул. Островитянова, д. 1.

С диссертацией можно ознакомиться в Научной библиотеке ФГБОУ ВО РНИМУ имени Н.И. Пирогова Минздрава России по адресу 117997, г. Москва, ул. Островитянова, д. 1 и на сайте <http://rsmu.ru>

Автореферат разослан «___» _____ 2017 года.

Ученый секретарь Диссертационного совета:

доктор медицинских наук, профессор

Духанин Александр Сергеевич

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность исследования. Инфекция *Helicobacter pylori* имеет очень широкое распространение как в мире в целом, так и в Российской Федерации в частности: ей подвержено около 60-80% населения (В.Т. Ивашкин, 2002; С. De Martel, 2012, Е.Л. Никонов, 2004). Хроническое воспаление слизистой оболочки желудка, вызванное *Helicobacter pylori*, составляет приблизительно 80% среди всех форм гастритов (С.И. Раппопорт, 2010). Длительное персистирование этой инфекции в ряде случаев приводит к развитию целого каскада изменений слизистой оболочки желудка, именуемого каскадом Корреа: хронический неатрофический гастрит, атрофия слизистой оболочки желудка (СОЖ), кишечная метаплазия, дисплазия и рак желудка (Р. Correa, 1990, 2013; R.M.Genta, 1998; M. Rugge, 1994, 2016; M. Dinis-Ribeiro, 2004, Л.И. Аруин, 2002, И.В. Маев, 2006). В этой связи ведение пациентов с хроническим *H. pylori*-ассоциированным гастритом является важной задачей врача-клинициста, целью которой является профилактика рака желудка (В. Т. Ивашкин, 2012; M. Dinis-Ribeiro, 2012; P. Malfertheiner, 2012). Эндоскопическое исследование с выполнением биопсии является ведущим методом диагностики патологических процессов слизистой оболочки желудка при хроническом гастрите (В. Т. Ивашкин, 2014, M. Rugge, 2005, К. Sugano, 2015, Bisschops, 2016, P. Malfertheiner, 2012). Однако рутинное эндоскопическое исследование в белом свете имеет ограниченные возможности диагностики *H. pylori*-ассоциированного гастрита, а также предраковых состояний и изменений, развивающихся на его фоне (А. Bah, 1995, С. Calabrese, 1999, Н. А. Carpenter, 1995, M. Dinis-Ribeiro, 2012). Новые эндоскопические оптические технологии, такие как увеличительная и узкоспектральная эндоскопия, оценивающие рисунок поверхности эпителия и микрососудистый рисунок, позволяют существенно повысить эффективность дифференциальной диагностики структурных изменений слизистой оболочки желудка, прогнозировать их гистологическое строение, а также наиболее точно определить зоны для выполнения прицельной биопсии (Н. Tajiri, 2005; К. Yao, 2013, 2016; Y. Ezoe, 2011, С.В. Кашин, 2012, Б.К. Поддубный, 2011, P. Pimentel-Nunes, 2012). Использование этих эндоскопических методик может в значительной степени повлиять на выбор терапии и дальнейшего наблюдения пациентов с хроническим *H. pylori*-ассоциированным гастритом (М.

Dinis-Ribeiro, 2012, Pimentel-Nunes, 2016). Тем не менее, широкое использование увеличительной и узкоспектральной эндоскопии в клинической практике имеет ограничения вследствие сложности структуры слизистой оболочки желудка, многообразия ее изменений (J.-F. Rey, 2011), а также низкой формализованности критериев современных классификационных систем, затрудняющих интерпретацию эндоскопической картины (P. Pimentel-Nunes, 2012). Эффективное применение увеличительной и узкоспектральной эндоскопии требует от специалиста не только знаний в области гастроэнтерологии, онкологии и морфологии, но и достаточного опыта использования этих методик (К. Yao, 2013). В настоящее время автоматизированные системы, позволяющие анализировать эндоскопические изображения, могут помочь специалистам в интерпретации полученных данных, прогнозировании гистологических изменений и принятии правильного клинического решения (К. Doi, 2007; C.L. Leggett, 2016, J. J. W. Tischendorf, 2010, M. Hafner, 2009, R. Miyaki, 2013). В связи с этим актуальной является разработка эффективного подхода к диагностике и наблюдению больных с *H. pylori*-ассоциированным гастритом с использованием возможностей современных эндоскопических методик и технологий.

Цель работы:

Совершенствование методов диагностики и наблюдения больных с *H.pylori*-ассоциированным гастритом на основе применения современных методик узкоспектральной и увеличительной эндоскопии с использованием автоматизированной системы поддержки принятия решения.

Задачи исследования:

1. Изучить эффективность и переносимость эрадикационной терапии инфекции *H. pylori* с помощью стандартных схем лечения у пациентов с хроническим *H. pylori*-ассоциированным гастритом.
2. Оценить характер и динамику патологических изменений СОЖ при хроническом *H. pylori*-ассоциированном гастрите до и после проведения эрадикационной терапии инфекции *H. pylori*.

3. Разработать клинико-диагностический алгоритм принятия клинического решения при обследовании пациентов с *H.pylori*-ассоциированным гастритом с помощью увеличительной и узкоспектральной эндоскопии.

4. Создать и протестировать программный комплекс поддержки принятия клинического решения при проведении увеличительной и узкоспектральной эндоскопии у пациентов с хроническим *H.pylori*-ассоциированным гастритом.

Научная новизна исследования

Впервые проведен детальный анализ типов рисунка поверхности эпителия и микрососудистого рисунка патологических изменений СОЖ у пациентов с *H.pylori*-ассоциированным гастритом до и после эрадикационной терапии инфекции *H.pylori*. Впервые разработан клинико-диагностический алгоритм принятия клинического решения при проведении диагностической увеличительной и узкоспектральной эндоскопии у пациентов с *H.pylori*-ассоциированным гастритом. Впервые создана автоматизированная система поддержки принятия клинического решения при проведении увеличительной и узкоспектральной эндоскопии, выполнено экспериментальное тестирование разработанной системы, а также показана возможность ее использования при динамическом эндоскопическом наблюдении больных с *H.pylori*-ассоциированным гастритом.

Практическая значимость

Результаты исследований позволяют повысить эффективность обследования и наблюдения больных с *H. pylori*-ассоциированным гастритом с помощью увеличительной и узкоспектральной эндоскопии по сравнению с традиционными методами. Выделены три комбинированных типа рисунка СОЖ, которые имеют клиническое значение в прогнозировании трех основных гистологических категорий с разным подходом к дальнейшему ведению (отсутствие кишечной метаплазии/неоплазии, наличие кишечной метаплазии, наличие неоплазии). На основании полученных результатов разработан клинико-диагностический алгоритм, который позволяет определять план дальнейшего ведения пациента на основе анализа типов рисунка поверхности эпителия и микрососудистого рисунка патологически измененных участков СОЖ в различных отделах желудка. Созданная автоматизированная система поддержки принятия клинического решения позволяет непосредственно во время проведения эндоскопического

исследования в узком спектре света с увеличением эффективно проводить дифференциальную диагностику патологически измененных участков СОЖ, прогнозировать их гистологическое строение, а также осуществлять поддержку принятия клинического решения.

Основные положения, выносимые на защиту:

1. Эрадикационная терапия инфекции *H. pylori* с помощью стандартных схем лечения является эффективной, а также удовлетворительно переносится больными с хроническим *H.pylori*-ассоциированным гастритом.
2. При динамическом наблюдении пациентов с хроническим *H.pylori*-ассоциированным гастритом большинство случаев неопластических изменений СОЖ диагностируется у больных с распространенной атрофией и кишечной метаплазией СОЖ.
3. Использование разработанного клинико-диагностического алгоритма принятия клинического решения при обследовании больных с *H.pylori*-ассоциированным гастритом позволяет эффективно определять группы пациентов с различной тактикой терапии и динамического наблюдения (пациенты без распространенной кишечной метаплазии/атрофии СОЖ, пациенты с наличием кишечной метаплазии/атрофии СОЖ, пациенты с наличием неопластических изменений СОЖ).
4. Применение автоматизированной системы поддержки принятия клинического решения позволяет повысить эффективность диагностики с использованием увеличительной и узкоспектральной эндоскопии у пациентов с хроническим *H.pylori*-ассоциированным гастритом.

Реализация и внедрение полученных результатов работы

Результаты исследования внедрены в клиническую практику эндоскопического отделения ГБУЗ Ярославской области «Клиническая онкологическая больница», ФГБУ «Поликлиника №1» Управления Делами Президента Российской Федерации, используются в учебно-педагогическом процессе на кафедре гастроэнтерологии ФПДО Российского национального исследовательского медицинского университета имени Н. И. Пирогова Минздрава России, а также на цикле повышения квалификации по эндоскопии, проходящем на

базе эндоскопического учебного центра Ярославского государственного медицинского университета.

Апробация работы

Основные положения и материалы диссертации были представлены в форме стендовых докладов и обсуждены на: 20-й Объединенной Европейской гастроэнтерологической неделе «UEG Week 2012» (г. Амстердам, Нидерланды, 2012 г.), 21-й Объединенной Европейской гастроэнтерологической неделе «UEG Week 2013» (г. Берлин, Германия, 2013 г., награда «Лучший доклад» - «Top Poster»), Международном конгрессе Европейского общества гастроинтестинальной эндоскопии «Качество в эндоскопии. Верхние отделы ЖКТ и неоплазия» - «Quality in Endoscopy. Upper GI Endoscopy & Neoplasia» (г. Лиссабон, Португалия, 2013 г., награда «Лучший доклад» - «Top Poster»), Американской гастроэнтерологической неделе «DDW 2013» (г. Орlando, США, 2013 г.), Американской гастроэнтерологической неделе «DDW 2014» (г. Чикаго, США, 2014 г.), 22-й Объединенной Европейской гастроэнтерологической неделе UEG Week 2014 (г. Вена, Австрия, 2014 г., награда «Лучший доклад» - «Top Poster»), Американской гастроэнтерологической неделе «DDW 2015» (г. Вашингтон, США, 2015 г.), Международном конгрессе Европейского общества гастроинтестинальной эндоскопии «Качество в эндоскопии. Верхние отделы ЖКТ и неоплазия» - «Quality in Endoscopy. Upper GI Endoscopy & Neoplasia» (г. Берлин, Германия, 2016 г., награда «Лучший доклад» - «Top Poster»), а также в форме устных докладов на IX международном Клиническом конгрессе «Расцвет гастроэнтерологии» 74 Весенней Сессии Национальной Школы гастроэнтерологов, гепатологов Российской гастроэнтерологической ассоциации (г. Москва, 2013 г.), 2-м Кансаиском курсе «живой» эндоскопии пищеварительного тракта (г. Осака, Япония, 2012 г.), Международной конференции «Высокие эндоскопические технологии – основа для создания рекомендаций по скринингу рака пищеварительной системы» (г. Ярославль, 2013 г.), 8-й международной конференции «N.O.T.E.S.-W.I.D.E.R-Barcelona» (г. Барселона, Испания, 2014 г.), 88-м ежегодном конгрессе Японского эндоскопического гастроэнтерологического общества в рамках Японской гастроэнтерологической недели JDDW 2014 (г. Кобе, Япония, 2014 г.), Международной конференции «Японские эндоскопические

технологии диагностики и лечения в практическом здравоохранении России» (г. Ярославль, 2014 г.), Международной конференции по диагностической и лечебной эндоскопии «EndoSwiss 2015-Live» (г. Цюрих, Швейцария, 2015 г.), 13-м всемирном конгрессе всемирной организации по специализированным исследованиям болезней пищевода (OESO) «The Esophagome» (Монако, 2015 г., награда «Лучший доклад»), 23-й Объединенной Европейской гастроэнтерологической неделе «UEG Week 2015» (г. Барселона, Испания, 2015 г., награда «Национальная научная награда» Европейского Гастроэнтерологического Союза - United European Gastroenterology National Scholar Award), 93-й международной весенней сессии национальной школы гастроэнтерологии, гепатологии РГА (г. Москва, 2016 г.), выездной Сессии Национальной Школы гастроэнтерологов, гепатологов РГА, 5-й Международной Сессии «Канцерпревенция в гастроэнтерологии реальна» с интернет-участием (г. Ярославль, 2016 г.). Аprobация диссертации состоялась на заседании кафедры гастроэнтерологии ФПДО ФГБОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России 2 марта 2017 года (протокол заседания №2).

Публикации

По теме диссертации опубликовано 25 печатных работ, в том числе 8 в журналах, рекомендуемых ВАК.

Личное участие

Автором проведен анализ литературы по теме работы, выработана концепция и дизайн исследования, сформулированы его цели и задачи. Автором выполнен анализ данных исследований по историям болезни пациентов, сформирована база данных эндоскопических изображений, которая использовалась в автоматизированной системе принятия клинического решения. Автором лично осуществлялась курация больных, проведение диагностических эндоскопических исследований (в том числе с использованием методик увеличительной и узкоспектральной эндоскопии) с выполнением биопсии, назначение медикаментозной терапии и анализ результатов лечения. Автором были выполнены статистическая обработка полученных в работе данных, написание статей, тезисов, текста диссертации, разработка практических рекомендаций.

ОБЪЕМ И СТРУКТУРА ДИССЕРТАЦИИ

Диссертационная работа изложена на 181 странице машинописного текста, состоит из введения, 3 глав, заключения, выводов, практических рекомендаций. Диссертация иллюстрирована 27 рисунками, 27 таблицами, 4 клиническими примерами. Библиографический указатель содержит 202 источника литературы, включая 23 отечественных и 179 иностранных.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

С целью анализа типов микрососудистого рисунка и рисунка поверхности эпителия патологических участков СОЖ при хроническом гастрите, ассоциированном с инфекцией *H. pylori*, было обследовано 96 пациентов (из них мужчин – 54 (56,2 %), женщин – 42 (43,8 %) , средний возраст $51,3 \pm 12,1$ лет), имеющих диагноз хронический *H. pylori*-ассоциированный гастрит, проходивших обследование и лечение в ГБУЗ Ярославской области «Клиническая онкологическая больница». Всем больным было проведено эндоскопическое исследование с применением методики осмотра в узком спектре света и увеличением, а также выполнением биопсии слизистой оболочки и последующим гистологическим исследованием.

Для создания автоматизированной системы поддержки принятия клинического решения были отобраны 90 эндоскопических изображений, которые были охарактеризованы и внесены в специально разработанную базу данных эндоскопических изображений (свидетельство о государственной регистрации баз данных в Реестре баз данных Федеральной службы по интеллектуальной собственности №2013620423), содержащую информацию о данных пациента, эндоскопическом исследовании, гистологическом заключении, а также эндоскопические изображения (в формате BMP, JPEG, PNG). В базу данных помещено 90 эндоскопических изображений различных патологических участков слизистой оболочки желудка, из них 25 имели регулярный овальный тип рисунка слизистой оболочки (16 - нормальная слизистая оболочка, 9 - хронический гастрит), 31 – регулярный тубулярный тип (31 - кишечная метаплазия), 34 - нерегулярный/нечеткий тип (8 - дисплазия высокой степени, 26 - аденокарцинома).

Для анализа клинической картины заболевания, результатов обследования, лечения и наблюдения были проанализированы данные 73 пациентов (из них мужчин – 32 (43,8%), женщин – 41 (56,2%), средний возраст $63,7 \pm 9,3$ года) с хроническим *H. pylori*-ассоциированным гастритом, которые наблюдались в Ярославской областной клинической онкологической больнице. У больных производилась оценка жалоб, собран анамнез заболевания, проведены общеклинические, лабораторные и инструментальные исследования, включая рутинное эндоскопическое исследование СОЖ в белом свете, а также эндоскопическое исследование СОЖ в узком спектре света с оптическим увеличением и выполнением прицельной биопсии слизистой оболочки для гистологического исследования. Эндоскопические увеличительные узкоспектральные изображения патологических изменений СОЖ, подвергнутых биопсии и последующему гистологическому исследованию, в дальнейшем анализировались с помощью разработанной системы поддержки принятия решения. Всем пациентам проведена эрадикационная терапия инфекции *H. pylori* в соответствии с современными рекомендациями (В. Т. Ивашкин, 2012; Р. Malfertheiner, 2012). Период наблюдения пациентов, включенных в исследование, составил от 6 до 63 месяцев.

Эндоскопические исследования проводились с использованием эндоскопических систем, поддерживающих функцию осмотра в узком спектре света и оптического увеличения (видеоэндоскоп Olympus GIF-Q160Z, эндоскопическая система Olympus EVIS Exera II, видеоэндоскоп Olympus GIF-Q260Z, эндоскопическая система Olympus EVIS Lucera Spectrum, видеоэндоскоп GIF-H190, эндоскопическая система Olympus EVIS Exera III). Оценка типа микрососудистого рисунка и рисунка поверхности эпителия проводилась в соответствии с классификацией К. Yao (Yao, 2007). Микрососудистый рисунок подразделялся на регулярный, нерегулярный и нечеткий. Рисунок микроструктуры поверхности классифицировался на регулярный (овальный, тубулярный), нерегулярный, нечеткий. Термин «нерегулярность» для микрососудистого рисунка предполагал наличие одного из четырех основных типов изменений микрососудов (M. Kaise, 2009): дилатация, резкие изменения калибра, извилистость, различие по

форме. Термин «нерегулярность» для рисунка поверхности эпителия предполагал наличие структур, имеющих резко отличающиеся форму и размер (К. Yao, 2007).

Для гистологического подтверждения образований выполнялась щипцовая биопсия или эндоскопическая резекция слизистой оболочки с патологическим участком с последующим гистологическим исследованием (M. Ruge, 2007). Для эндоскопического удаления патологических участков СОЖ, содержащих предраковые изменения или ранний рак, применялась эндоскопическая резекция слизистой оболочки и эндоскопическая подслизистая диссекция в соответствии с современными рекомендациями (P. Pimentel-Nunes et al., 2015). Биоптаты слизистой оболочки и пострезекционные препараты фиксировались в 10% нейтральном формалине и заливались в парафин, гистологические срезы окрашивали гематоксилином и эозином или альциановым синим. Характер гистологических изменений СОЖ оценивали в соответствии с положениями Сиднейской системы в Хьюстонской модификации (Л.И. Аруин, Л.Л. Капуллер, 1998), также проводилась гистологическая оценка неопластических изменений (по R.L. Schlemper., 2000).

Диагностика инфекции *H. pylori* осуществлялась с помощью гистологического и цитологического метода. Для гистологического исследования биоптаты слизистой оболочки фиксировались в 10% нейтральном формалине и заливались в парафин, гистологические срезы окрашивали гематоксилином и эозином или альциановым синим. Для цитологического исследования мазков-отпечатков биоптатов СОЖ окрашивались по Гимзе и Граму (Л.И. Аруин, 1997).

Автоматизированная система поддержки принятия клинического решения

Совместно с сотрудниками международной научно-исследовательской лаборатории «Дискретная и вычислительная геометрия» им. Б. Н. Делоне Ярославского государственного университета им. П.Г. Демидова (руководитель – профессор Херберт Эдельсбруннер) врачами эндоскопического отделения Ярославской областной клинической онкологической больницы разработан программный комплекс автоматизированной обработки и анализа эндоскопических изображений (работа выполнена при поддержке гранта 11.G34.31.0053 правительства Российской Федерации). Автоматизированный анализ эндоскопического изображения включал в себя выделение областей однородной

структуры (сегментация) и присвоение каждой такой области метки, определяющей тип рисунка слизистой оболочки (аннотирование). Для классификации эндоскопических изображений использовалась установленная комбинация геометрических и топологических признаков: компактность и периметр для рисунка поверхности эпителия, эксцесс (третий момент) гистограммы для диаграммы персистентности для компонент, средняя площадь, посчитанная по сосудистому рисунку, среднее значение диаграммы персистентности, посчитанной для функции расстояния. Для реализации разработанных алгоритмов сегментирования и аннотирования эндоскопических изображений были созданы специализированные программы для ЭВМ (государственная регистрация программы для ЭВМ «Программный комплекс сегментации и аннотирования эндоскопических изображений», свидетельство № 2014610971, государственная регистрация программы для ЭВМ «Программный модуль построения диаграмм персистентности изображения», свидетельство № 2014610972), которые в дальнейшем использовались для обработки и автоматической классификации эндоскопических изображений. Для обучения программы-классификатора и тестирования разработанного алгоритма классификации использовались два метода генерации повторных выборок (В. Efron, 1982):

1. Перекрестная проверка с исключением (leave-one-out cross-validation – LOO-CV): на основе выборки из 90 эндоскопических изображений при перекрестной проверке с исключением только одно изображение использовалось в качестве тестового, а остальные 89 из исходного набора – в качестве обучающей выборки, при этом цикл повторялся, пока каждое изображение не будет использовано один раз в качестве тестового.
2. Бутстреп (bootstrap)-процедура: данные делились 10 раз на обучающую выборку из 75 изображений и тестовую выборку из 15 изображений.

Методики статистической обработки материала

Результаты исследования подвергнуты статистической обработке, которая включала традиционные методики вычисления относительных (Р) и средних величин (М) с определением их ошибок ($\pm m$). Оценка достоверности различий показателей и средних величин осуществлялась с использованием

параметрических (критерий Стьюдента (t), достоверными считались различия при $p < 0,05$) и непараметрических критериев (критерий согласия χ^2). Для определения наличия связи между признаками использовался коэффициент парной корреляции Пирсона (А.Н. Герасимов, 2007).

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЙ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

На основании анализа 182 патологических участков слизистой оболочки желудка у 96 пациентов выявлено пять основных комбинаций микрососудистого рисунка и рисунка поверхности эпителия:

1. Регулярный микрососудистый рисунок и регулярный рисунок поверхности эпителия выявлен в 109 (59,89%) случаях. Из них в 57 (31,32%) случаях верифицирован хронический гастрит, в 14 (7,69%) - фовеолярная гиперплазия, в 35 (19,23%) – кишечная метаплазия, в 3 (1,65%) – интраэпителиальной неоплазии (ИЭН) низкой степени;
2. Нечеткий микрососудистый рисунок и регулярный рисунок поверхности эпителия выявлен в 13 (7,14%) случаях. Из них в 7 (3,84%) случаях верифицирована кишечная метаплазия, в 6 (3,3%) – ИЭН низкой степени;
3. Нерегулярный микрососудистый рисунок и нерегулярный рисунок поверхности эпителия выявлен в 11 (6,04%) случаях. Из них в 2 (1,1%) случаях верифицирована ИЭН низкой степени, в 4 (2,2%) – ИЭН высокой степени, в 5 (2,74%) – высококодифференцированная аденокарцинома;
4. Нечеткий микрососудистый рисунок и нерегулярный рисунок поверхности эпителия выявлен в 8 (4,4%) случаях. Из них в 2 (1,1%) случаях верифицирована ИЭН высокой степени, в 6 (3,3%) – высококодифференцированная аденокарцинома;
5. Нерегулярный микрососудистый рисунок и нечеткий рисунок поверхности эпителия выявлен в 41 (22,53%) случае. Из них в 3 (1,65%) случаях верифицирован хронический гастрит, в 4 (2,2%) – ИЭН высокой степени, в 24 (13,19%) - высококодифференцированная аденокарцинома, в 10 (5,49%) - низкокодифференцированная аденокарцинома.

Патологические участки с регулярным рисунком микрососудов и поверхности эпителия (n=109) дополнительно подразделялись на два типа: овальный (25,69% (n=28)) и тубуло-виллезный (74,31% (n=81)). Овальный тип рисунка выявлен только в патологических участках СОЖ тела желудка. Ни в одном из

патологических участков СОЖ, имеющих овальный тип, не выявлено кишечной метаплазии и неопластических изменений. Таким образом, овальный тип рисунка характеризует изменения СОЖ тела желудка доброкачественного характера без кишечной метаплазии. Тубуло-виллезный тип регулярного рисунка (n=81) встречался как в теле желудка, так и в антральном отделе желудка и характеризовал (в 96,29% случаях) доброкачественные патологические участки СОЖ. Однако в теле желудка из 24 патологических участков СОЖ, имеющих тубуло-виллезный рисунок, кишечная метаплазия верифицирована в подавляющем большинстве случаев (87,5% (n=21)). Таким образом, выявление тубуло-виллезного рисунка в СОЖ тела желудка с большой долей вероятности может говорить о наличии кишечной метаплазии.

На основании результатов нашего исследования мы выбрали три категории клинически значимых комбинаций типов микрососудистого рисунка и рисунка поверхности эпителия патологических участков СОЖ (показатели диагностической эффективности представлены в таблице 1):

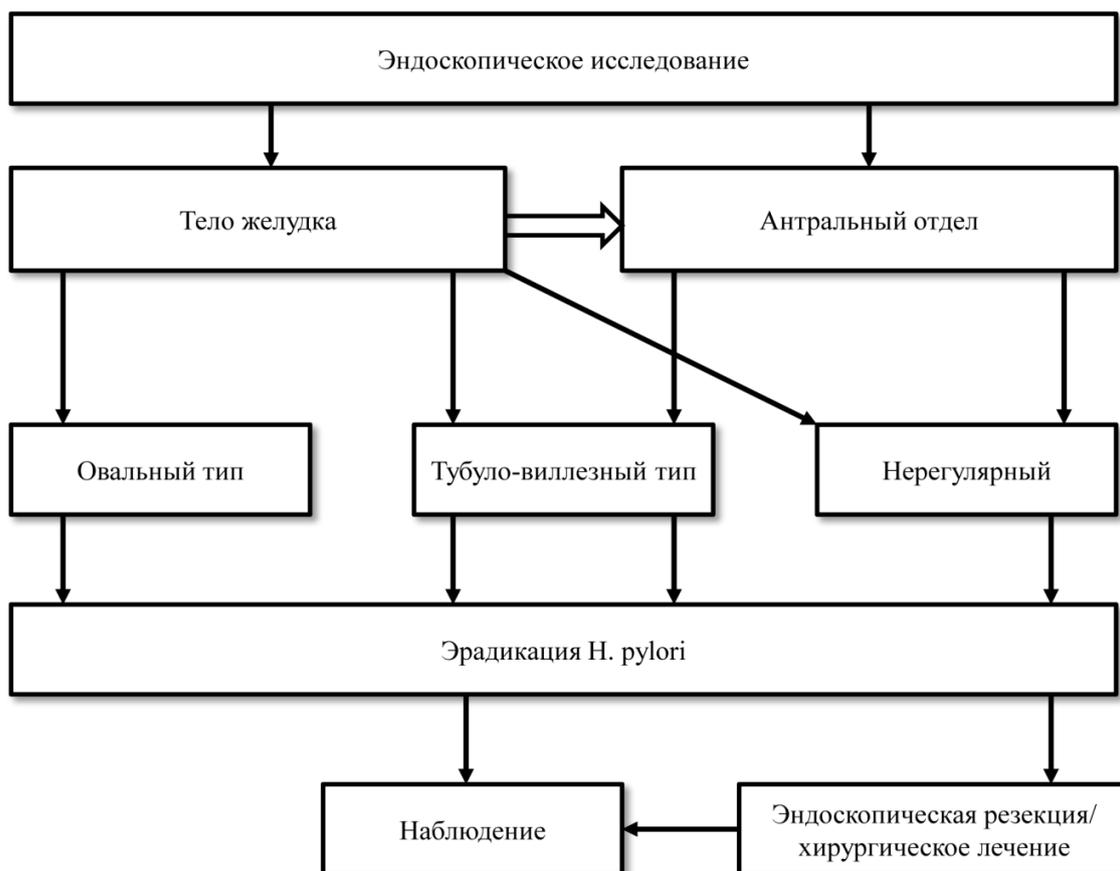
1. «Овальный тип», характеризующийся регулярным микрососудистым рисунком и регулярным рисунком поверхности эпителия овального типа. В соответствии с полученными результатами, этот тип встречается только в теле желудка и соответствует изменениям СОЖ тела желудка доброкачественного характера без кишечной метаплазии, не требующим наблюдения с помощью дополнительных методик.
2. «Тубуло-виллезный тип», характеризующийся регулярным микрососудистым рисунком и регулярным рисунком поверхности эпителия тубуло-виллезного типа. Этот тип соответствует метапластическим изменениям СОЖ тела желудка, нуждающимся в динамическом наблюдении, а также доброкачественным (неметапластическим и метапластическим) изменениям СОЖ антрального отдела желудка, не требующим наблюдения с помощью дополнительных методик.
3. «Нерегулярный тип», характеризующийся нерегулярным микрососудистым рисунком и/или регулярным рисунком поверхности эпителия. Этот тип соответствует предраковым изменениям/раннему раку желудка, нуждающимся в эндоскопической резекции или хирургическом лечении и дальнейшем динамическом наблюдении.

Таблица 1. Показатели диагностической эффективности основных клинически значимых типов рисунка СОЖ

Тип рисунка	Округлый тип (тело желудка)	Тубуло-виллезный тип		Нерегулярный
		Тело желудка	Антральный отдел	
Прогнозируемые гистологические изменения СОЖ	Изменения СОЖ без кишечной метаплазии и неоплазии	Метапластические изменения СОЖ без неоплазии	Изменения СОЖ без неоплазии	Неопластические изменения СОЖ
Клиническое решение (по М. Dinis-Ribeiro, 2012)	Эрадикационная терапия <i>H.pylori</i>	Эрадикационная терапия <i>H.pylori</i> + Динамическое наблюдение	Эрадикационная терапия <i>H.pylori</i>	Эндоскопическая резекция/ хирургическая операция + Эрадикационная терапия <i>H.pylori</i> + Динамическое наблюдение
Чувствительность (95% ДИ)	0,8750 (0,7604-0,9896)	0,8750 (0,7427-1,0073)	0,9000 (0,8241-0,9759)	0,8636 (0,7808-0,9464)
Специфичность (95% ДИ)	1,0000 (1,0000-1,0000)	0,9464 (0,8875-1,0054)	0,9286 (0,8507-1,0065)	0,9741 (0,9453-1,0030)
Положительное предсказывающее значение (95% ДИ)	1,0000 (1,0000-1,0000)	0,8750 (0,7427-1,0073)	0,9474 (0,8894-1,0053)	0,9500 (0,8949-1,0051)
Отрицательное предсказывающее значение (95% ДИ)	0,9231 (0,8506-0,9955)	0,9464 (0,8875-1,0054)	0,8667 (0,7673-0,9660)	0,9262 (0,8798-0,9726)
Общая точность (95% ДИ)	0,9500 (0,9022-0,9978)	0,9250 (0,8673-0,9827)	0,9118 (0,8567-0,9668)	0,9341 (0,8980-0,9701)

На основании выбранных типов рисунка СОЖ предложен клинико-диагностический алгоритм принятия клинического решения при проведении диагностической увеличительной и узкоспектральной эндоскопии у пациентов с *H.pylori*-ассоциированным гастритом (схема 1).

Схема 1. Клинико-диагностический алгоритм принятия клинического решения при проведении диагностической увеличительной и узкоспектральной эндоскопии у пациентов с *H.pylori*-ассоциированным гастритом.



При проведении автоматизированного анализа с помощью разработанной системы поддержки принятия решения большинство изображений имело высокий процент правильно распознанных областей: из 90 включенных в анализ эндоскопических изображения более 90% правильно распознанных областей имели 62 (68,89%), более 80% - 71 (78,89%), более 70% - 81 (90%). Средний показатель правильного распознавания составил $91,8 \pm 4,4\%$ ($92,06 \pm 4,4\%$ для овального типа, $90,13 \pm 3,48\%$ для тубуло-виллезного типа, $85,19 \pm 5,99\%$ для нерегулярного типа). Чувствительность, специфичность, положительное предсказывающее значение, отрицательное предсказывающее значение, показатель каппа составили 0,928,

0,982, 0,97, 0,955, 0,917 соответственно в выявлении овального рисунка СОЖ, 0,928, 0,945, 0,90, 0,961, 0,867 соответственно в определении тубуло-виллезного рисунка СОЖ и 0,893, 0,954, 0,872, 0,962, 0,84 соответственно в диагностике нерегулярного типа рисунка СОЖ. Степень согласия между врачом и автоматизированной системой поддержки принятия решения был определен как «очень хороший» (показатели каппа больше 0,81 при анализе эндоскопических изображений всех трех типов рисунка СОЖ). Таким образом, установленная комбинация геометрических и топологических признаков может быть эффективно использована для описания эндоскопических увеличительных изображений и их автоматической классификации в системе поддержки принятия клинического решения.

Для апробации созданного клинико-диагностического алгоритма и разработанного программного комплекса поддержки принятия решения мы проанализировали данные 73 пациентов, из которых у 12 (16,44%) диагностирован хронический атрофический гастрит с преимущественным поражением антрального отдела желудка, у 22 (30,14%) – хронический мультифокальный атрофический гастрит с поражением тела желудка, у 39 (53,42%) – хронический мультифокальный атрофический пангастрит. Большинство пациентов (75%) с хроническим *H. pylori*-ассоциированным гастритом, включенных в исследование, имели симптомы диспепсии, преимущественно умеренной степени выраженности (средний балл по визуально-аналоговой шкале (ВАШ) находился в пределах от 3,08 до 4,07 баллов). При обследовании 73 пациентов, у 31 (42,5%) диагностированы эрозивно-язвенные поражения СОЖ, а также выявлено и верифицировано 27 (37%) патологических участков СОЖ, имеющих неопластические изменения. У пациентов с хроническим мультифокальным атрофическим пангастритом обнаружено большинство неопластических участков СОЖ ($n=24$ (88,89%), $p<0,001$). Таким образом, пациенты с хроническим мультифокальным атрофическим пангастритом находятся в группе максимально высокого риска обнаружения рака.

Эффективность эрадикационной терапии *H.pylori* с помощью тройной терапии составила 85,1%, с помощью последовательной терапии – 86,4%, что соответствует критериям эффективной терапии и соотносится с результатами

других исследований (P. Malfertheiner, 2012). У 34 (46,6%) пациентов, которым была успешно проведена эрадикация инфекции *H.pylori*, симптомы полностью элиминировались. Большинство пациентов, включенных в исследование, удовлетворительно перенесли эрадикационную терапию инфекции *H.pylori*: при проведении тройной терапии – в 78,7% случаев, при проведении последовательной терапии – в 77,3% случаев (соответствует от 0 до 3 баллов по ВАШ). За период наблюдения после проведения эрадикационной терапии изменения площади кишечной метаплазии в желудке не наблюдалось. При контрольном исследовании после проведения эрадикационной терапии диагностировано 4 (5,5%) случая эрозивных изменений СОЖ и выявлено 6 (8,2%) случаев неопластических изменений СОЖ, которые развились в группе больных с распространенной кишечной метаплазией, в большинстве случаев у тех пациентов, кому было ранее проведено эндоскопическое удаление ИЭН или внутрислизистой карциномы желудка (n=4 (66,67%)).

При анализе полученных 52 эндоскопических изображений участков СОЖ, подозрительных в отношении рака, чувствительность, специфичность, положительное предсказывающее значение, отрицательное предсказывающее значение, общая точность разработанной системы поддержки принятия решения в прогнозировании неопластических изменений составили 0,8360 (0,8293-0,8427 95% ДИ), 0,8456 (0,8381-0,8531 95% ДИ), 0,8769 (0,8708-0,8830 95% ДИ), 0,7967 (0,7886-0,8048 95% ДИ), 0,8401 (0,8351-0,8451 95% ДИ), соответственно. Таким образом, разработанная система поддержки принятия решения позволяет эффективно прогнозировать гистологическое строение патологических изменений СОЖ при анализе эндоскопических изображений, полученных при наблюдении больных с хроническим *H.pylori*-ассоциированным гастритом с помощью узкоспектральной и увеличительной эндоскопии.

ВЫВОДЫ

1. Эрадикация инфекции *H.pylori* у пациентов с хроническим гастритом с помощью тройной терапии была успешной в 85,1% случаев, с помощью последовательной терапии – в 86,4% случаев. Проведение эрадикационной терапии инфекции *H. pylori* привело к элиминации симптомов диспепсии у 46,6% пациентов и позволило снизить количество случаев с эрозивно-язвенными

поражениями СОЖ на 87%. Большинство пациентов (78,7% при проведении тройной терапии, 77,3% при проведении последовательной терапии) удовлетворительно перенесли эрадикационную терапию инфекции *H.pylori* с помощью стандартных схем.

2. При контрольном исследовании в группе локальных метапластических изменений не диагностировано ни одного случая неоплазии, а все выявленные неопластические поражения СОЖ (100%) обнаружены в группе больных с распространенной кишечной метаплазией, при этом в 66,67% случаев подобные изменения были диагностированы у лиц, имеющих в анамнезе эндоскопическое удаление ИЭН или внутрислизистой карциномы желудка.

3. Использование клинико-диагностического алгоритма при выполнении увеличительной и узкоспектральной эндоскопии желудка у пациентов с хроническим *H. pylori*-ассоциированным гастритом позволяет определять наличие распространенной кишечной метаплазии и неоплазии СОЖ с общей точностью 92,5% и 95% соответственно.

4. Применение разработанной автоматизированной системы поддержки принятия клинического решения демонстрирует возможность проведения анализа эндоскопических изображений, полученных у пациентов с хроническим *H. pylori*-ассоциированным гастритом, с долей правильно распознанных областей более 90% и средним показателем правильного распознавания $91,8 \pm 4,4\%$.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОММЕНДАЦИИ

1. Пациентам с хроническим *H. pylori*-ассоциированным гастритом, имеющим симптомы диспепсии, целесообразно проведение эрадикационной терапии инфекции *H.pylori*, поскольку у пациентов, имеющих «*H.pylori*-ассоциированную диспепсию» происходит элиминация симптомов, а в случае персистирования жалоб следует установить диагноз «функциональной диспепсии» и проводить соответствующее лечение.

2. Пациентам с хроническим *H. pylori*-ассоциированным гастритом, имеющим эрозивно-язвенные поражения СОЖ, необходимо проведение эрадикационной терапии инфекции *H.pylori* для достижения устойчивой ремиссии хронического гастрита и профилактики рецидивов заболевания.

3. После проведения эрадикационной терапии пациентам с хроническим *H.pylori*-ассоциированным гастритом рекомендовано динамическое наблюдение с использованием современных эндоскопических методик: в случае локальной кишечной метаплазии антрального отдела желудка - 1 раз в 3-5 лет, в случае с распространенной кишечной метаплазией СОЖ (с поражением антрального отдела желудка и тела желудка) – 1 раз в 3 года, после выполнения радикального эндоскопического удаления ИЭН или внутрислизистой карциномы желудка через 3-6 месяцев после операции и далее ежегодно.

4. Пациентам с хроническим *H.pylori*-ассоциированным гастритом рекомендовано проведение эндоскопического исследования с использованием методик осмотра в узком спектре света с увеличением, как наиболее эффективного метода диагностики патологических изменений СОЖ, с использованием разработанного клинико-диагностического алгоритма: выявление только «овального» типа рисунка слизистой оболочки тела желудка соответствует хроническому гастриту без распространенных метапластических изменений (требуется эрадикационная терапия и наблюдение 1 раз в 3-5 лет), появление патологических участков слизистой оболочки тела желудка с «тубуло-виллезным» рисунком свидетельствует о распространенной кишечной метаплазии СОЖ (требуется эрадикационная терапия и наблюдение 1 раз в 3 года), а наличие локальных поражений СОЖ с «нерегулярным» рисунком характеризует неопластические изменения (требуется эрадикационная терапия, эндоскопическое или хирургическое удаление участка неоплазии и наблюдение через 3-6 месяцев после операции и далее ежегодно).

5. Использование автоматизированной системы принятия клинического решения при выполнении увеличительной и узкоспектральной эндоскопии в рамках обследования пациентов с хроническим *H.pylori*-ассоциированным гастритом целесообразно врачам, не имеющим достаточного опыта диагностики предраковых изменений и раннего рака желудка.

СПИСОК ОПУБЛИКОВАННЫХ РАБОТ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. Kuvaev, R. Analysis Of Color Autofluorescence (AFI) Patterns Of Gastric Lesions By Using Highmagnification (HME) And Narrow-band Imaging (NBI) Endoscopy: Role of AFI in Trimodal Endoscopy (TME) / R. Kuvaev, S. Kashin, I. Ivanikov, E. Zakrevskaya, A. Nadezhin // Endoscopy. – 2011. – 43 (Suppl 1). – A108
2. Куваев, Р.О. Скрининг и тактика ведения больных ранним раком желудка/ С.В. Кашин, Р.О. Куваев, Е.Л. Закревская, Д.В. Завьялов// РЖГГК. - 2011. - Т.21. - №2. - С.43-49.
3. Kuvaev, R. The Role of Trimodal Endoscopy in Detection and Characterization of Gastric Lesions / R. Kuvaev, S. Kashin, I. Ivanikov, A. Nadezhin, A. Gvozdev// Gastrointestinal Endoscopy. – 2012. – Vol. 75. – Issue 4 (Suppl.). – P. AB221
4. Куваев, Р.О. Анализ цветовых типов аутофлуоресцентного изображения образований желудка с помощью узкоспектральной и увеличительной эндоскопии: место аутофлуоресцентного режима в тримодальной эндоскопии /Е.А. Сенча, Н.А. Ведяева, Р.О. Куваев// Сборник научных работ студентов и молодых ученых Всероссийской научно-практической конференции с международным участием «Актуальные вопросы медицинской науки», посвященной 70-летию профессора А.А. Чумакова. – Ярославль: ООО «Издательско-полиграфический комплекс «Индиго», 2012 – С. 200
5. Kuvaev, R. Cancer Risk Assessment System Of Vascular And Surface Patterns In Gastric Lesions Using Narrow Band Imaging (NBI) And High-magnification Endoscopy (HME) / S. Kashin , R. Kuvaev, A. Nadezhin, E. Zakrevskaya , A. Nechipai, I. Ivanikov, V. Kapranov, A. Senin // Endoscopy. – 2012. – 44 (Suppl 1). – A365
6. Kuvaev, R. Cancer Risk Assessment System of Vascular and Surface Patterns in Gastric Lesions for Computer-Aided Pathology Prediction With High-Magnification Endoscopy (HME) and Narrow-Band Imaging (NBI) / S. Kashin, R. Kuvaev, A. Nadezhin, H. Edelsbrunner, V. Kapranov, M. Machin, A. Rusakov// Gastrointestinal Endoscopy – 2013. - Vol. 77(5), (Suppl). – P. AB264
7. Куваев, Р.О. Принципы диагностики, лечения и наблюдения пациентов с предраковыми состояниями и изменениями желудка (Проект Рекомендаций Российского эндоскопического общества для эндоскопистов, гастроэнтерологов, терапевтов, онкологов и хирургов) / М. Динис-Рибейро, И.О. Иваников, В.А.

- Исаков, Т. Ито, С.В. Кашин, М.В. Князев, М.П. Королев, Р.О. Куваев, Ю.П. Кувшинов, Л.В. Кудрявцева, И.В. Маев, А.С. Надежин, А.М. Нечипай, Е.Л. Никонов, А.В. Павлов, Б.К. Поддубный, В.В. Соколов, Е.Д. Федоров, А.В. Филин, П.Л. Щербаков// **Доказательная гастроэнтерология. – 2012. – Т.1, №1. – С. 58-81**
8. Куваев, Р.О. Анализ цветовых типов аутофлуоресцентного изображения образований желудка с помощью узкоспектральной и увеличительной эндоскопии: место аутофлуоресцентного режима в тримодальной эндоскопии /С.В. Кашин, Р.О. Куваев, Е.Л. Закревская, А.Н. Сенин// Сборник научных работ III Всероссийской научно-практической конференции «Актуальные вопросы эндоскопии» по теме «Эндоскопия в диагностике и лечении заболеваний желудка», Санкт-Петербург, 2011 – С. 160-161
9. Kuvaev, R. Endoscopic computer-aided decision support system in patients with H.pylori gastritis /R. Kuvaev , E. Nikonov, S. Kashin , A. Nadezhin , H. Edelsbrunner, M. Machin, O. Dunaeva// *Journal Of Gastroenterology And Hepatology.* – 2013. – Vol. 28. Suppl. 3. - PP. 476
10. Kuvaev, R. High-magnification Endoscopy (HME) For Neoplastic And Non-neoplastic Gastric Lesions: Differentiation, Histology Prediction And Cancer Risk Assessment / R. Kuvaev, S. Kashin, E. Nikonov, A. Nadezhin, V. Kapranov, A. Ushakov, H. Edelsbrunner, M. Machin, O. Dunaeva, N. Akhupkin// *United European Gastroenterology Journal.* – 2013. - 1(1), Suppl A471. - P1260.
11. Куваев, Р.О. Новые компьютерные технологии эндоскопической диагностики в гастроэнтерологии и онкологии / Р.О. Куваев, С.В. Кашин, В.А. Капранов, Kh. Edel'sbrunner, М.Л. Мячин, О.А. Дунаева, А.И. Русаков // **Доказательная гастроэнтерология. – 2013. – № 1. – С. 3-12**
12. Куваев, Р.О. Контроль качества эндоскопических исследований, перспективы автоматизированного анализа эндоскопических изображений/ Р.О. Куваев, Е.Л. Никонов, С.В. Кашин, В.А. Капранов, А.А. Гвоздев // **Кремлевская медицина. Клинический вестник – 2013. – Т.2 – с.51-56**
13. Куваев, Р.О. Ранний рак желудка: методики скрининга, эндоскопической диагностики и малоинвазивного лечения/ Р.О. Куваев, С.В. Кашин, Е.Л. Никонов, Т. Itoh, Т. Gotoda, К. Gono// **Доказательная гастроэнтерология. – 2014. – Т.3, №3. – С. 44-51**

14. Kuvaev, R. Narrow Band Imaging and High-Magnification Endoscopy (NBI-HME) for Gastric Lesions Differentiation and Histology Prediction/ R. Kuvaev, E. Nikonov, S. Kashin, H. Edelsbrunner, V. Kapranov, M. Machin, O. Dunaeva// *Gastrointestinal Endoscopy* – 2014. – Vol. 79, Issue 5, Supplement – P. AB461
15. Kuvaev, R. Novel Endoscopic System With Narrow Band Imaging and Dual Focus Magnification in Detection and Characterization of Gastric Lesions/ S. Kashin, R. Kuvaev, I. Ivanikov, E. Tarasova, A. Nadezhin, Y. Manturova// *Gastrointestinal Endoscopy*. – 2014. – Vol. 79 (5), Suppl. – P. AB475
16. Kuvaev, R. Novel Narrow-Band Imaging System with Dual Focus Magnification in Endoscopic Mapping of The Gastric Mucosa in Patients with Precancerous Conditions and Lesions of the Stomach / R. Kuvaev, S. Kashin, E. Nikonov, A. Nadezhin // *United European Gastroenterology Journal*. – 2014.- 2(1S). - p. A133
17. Kuvaev, R. Computer-Aided Decision Support System in High-Magnification and Narrow-Band Imaging Endoscopy for Differentiation of Gastric Lesions / R. Kuvaev, S. Kashin, H. Edelsbrunner, M. Machin, O. Dunaeva, E. Nikonov, V. Kapranov, A. Rusakov // *United European Gastroenterology Journal* – 2(1S). – P. A133
18. Куваев, Р.О. Эндоскопическая система поддержки принятия решения в диагностике патологии желудка: основные этапы разработки и результаты экспериментального тестирования / Р.О. Куваев, Е.Л. Никонов, С.В. Кашин, О.А. Дунаева, Д.Б. Малкова, Х. Эдельсбруннер, В.А. Капранов, А.Ю. Ушаков // *Сборник научных работ VI Всероссийской научно-практической конференции «Актуальные вопросы эндоскопии»*, Санкт-Петербург, 2015 – С. 88-90
19. Куваев, Р.О. Новая эндоскопическая система с функцией двойного фокуса и усовершенствованным режимом узкого спектра света в диагностике предопухолевой патологии и раннего рака желудка / Р.О. Куваев, С.В. Кашин, Е.Л. Никонов, А.С. Надежин // *Сборник научных работ VI Всероссийской научно-практической конференции «Актуальные вопросы эндоскопии»*, Санкт-Петербург, 2015 – С. 91-93
20. Kuvaev, R. Mo1555 Computer-Aided Decision Support System in Gastric Pathology Assessment: Preliminary Experimental Study /R. Kuvaev, S. Kashin, H. Edelsbrunner, O. Dunaeva, D. Malkova, E. Nikonov, V. Kapranov, A. Rusakov // *Gastrointestinal Endoscopy* – 2015. – Vol. 81, Issue 5. – AB465

21. Kuvaev, R. Computer-Aided Diagnostic System For The Real-Time Pathology Prediction And Clinical Decision Support During Narrow Band Imaging Magnification Endoscopy In Stomach /R. Kuvaev, S. Kashin, E. Nikonov, E. Krainova, H. Edelsbrunner, O. Dunaeva, D. Malkova, A. Lukyanov, V. Kapranov, A. Rusakov // United European Gastroenterology Journal. – 2015. – 2 (Supplement 1) – OP025
22. Куваев, Р.О. Helicobacter pylori-ассоциированный хронический гастрит: новые технологии эндоскопической диагностики /Р.О. Куваев, Е.Л. Никонов, С.В. Кашин // **Доказательная гастроэнтерология.- 2015.- Т. 4. № 1-2.-С. 19-24.**
23. Куваев, Р.О. Современное эндоскопическое исследование желудка с использованием методик узкоспектральной и увеличительной эндоскопии: техника проведения и алгоритмы диагностики /Р.О. Куваев, С.В. Кашин// **Доказательная гастроэнтерология. – 2016. – 2, Т.5 – с. 3-13**
24. Куваев, Р.О. Мультицентричный ранний рак желудка: особенности эндоскопической диагностики и выбор тактики лечения/ Р.О. Куваев, С.В. Кашин, Т. Ито, З.В. Галкова, В.И. Гончаров, Е.А. Крайнова // **Доказательная гастроэнтерология. – 2016. – 2, Т.5 – с. 35-48**
25. Kuvaev, R. The Classification of Endoscopy Images with Persistent Homology /O. Dunaeva, A. Lukyanov, M. Machin, D. Malkova, H. Edelsbrunner, R. Kuvaev, S. Kashin // Pattern Recognition Letters. – 2016. – Vol.83. – P. 13-22