

Куловская Дарья Павловна

Риск-ассоциированная модель скрининга колоректального рака

3.1.9 – Хирургия

**3.2.3. – Общественное здоровье, организация и социология здравоохранения,
медико-социальная экспертиза**

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание ученой степени

кандидата медицинских наук

Москва – 2025

Работа выполнена в федеральном государственном бюджетном учреждении «Национальный медицинский исследовательский центр колопроктологии имени А.Н. Рыжих» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Научные руководители:

Шелыгин Юрий Анатольевич - д.м.н., профессор, академик РАН

Стародубов Владимир Иванович - д.м.н., профессор, академик РАН

Официальные оппоненты:

Фёдоров Евгений Дмитриевич – доктор медицинских наук, профессор, главный научный сотрудник научно-исследовательской лаборатории хирургической гастроэнтерологии и эндоскопии НИИ клинической хирургии ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Минздрава России

Руголь Людмила Валентиновна – доктор медицинских наук, главный научный сотрудник отдела научных основ организации здравоохранения Федерального государственного бюджетного учреждения «Центральный научно-исследовательский институт организации и информатизации здравоохранения» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Ведущая организация:

Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр хирургии им. А.В. Вишневского» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Защита диссертации состоится «11» сентября 2025 г. в ____ часов на заседании диссертационного совета 21.1.030.01 на базе федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр колопроктологии имени А.Н. Рыжих» Министерства здравоохранения Российской Федерации по адресу: 123423, Москва, ул. Саляма Адиля, дом 2.

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке ФГБУ «НМИЦ колопроктологии имени А.Н. Рыжих» Минздрава России (123423, Москва, ул. Саляма Адиля, дом 2) и на сайте <http://www.new.gnck.ru/>

Автореферат разослан « ____ » _____ 2025 г.

Ученый секретарь диссертационного совета

кандидат медицинских наук

Суровегин Евгений Сергеевич

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы исследования и степень ее разработанности

Колоректальный рак (КРР) неизменно остается на лидирующих позициях в структуре онкологической заболеваемости и смертности как в мировом масштабе, так и в Российской Федерации в частности. Так, по данным Международного агентства по изучению рака (GLOBOCAN) за 2020 год, КРР занимал третье место (10,0%), уступая лишь раку легкого (11,4%) и раку молочной железы (11,7%). Количество смертей по причине онкологических заболеваний в том же году превысило 9,9 млн человек, из них от КРР - 9,4%. (Halloran С. et al., 2022). Аналогичная ситуация прослеживается и в Российской Федерации. В соответствии со статистическими данными за 2023 год, заболеваемость и смертность от КРР находится на 3-м (12,0%) и 2-м (13,6%) местах, соответственно (Каприн А.Д. и соавт., 2024).

В связи с этим, работа, направленная на снижение смертности от КРР является одной из приоритетных задач в сфере здравоохранения. Колоректальный рак относится к тем видам злокачественных новообразований (ЗНО), для которых возможно проведение профилактики и предотвращение развития заболевания. Для таких видов рака, ВОЗ рекомендует проведение скрининга (WHO, Global Health Estimates, 2020).

В связи с этим, в последние десятилетия во многих странах мира для снижения смертности внедрены программы скрининга КРР. Чаще всего, основным критерием начала скрининговых обследований для населения является возраст, при этом не учитываются возможные индивидуальные факторы риска. Наиболее распространенными методами обследования являются фекальный иммунохимический тест (ФИТ) в качестве первого этапа и колоноскопия, где колоноскопия является основным методом, так называемым «золотым стандартом», а ФИТ выступает в роли стратификационного инструмента (Schreuders E.H. et al., 2015; Shaukat A. et

al., 2022). Стратификационные методы при реализации скрининговых программ обусловлены в первую очередь экономическими причинами и возможностью наибольшего охвата населения (Issa I.A. et al., 2017; Rex D.K. et al., 2017). Но тем не менее затраты на проведение скрининга КРР даже при использовании двухэтапной схемы обследования с применением ФИТ, остаются значительными. Более того, данный тест не обладает 100% чувствительностью и специфичностью, что сопряжено со значительным числом ложноположительных и ложноотрицательных результатов, требующих двух, а то и трехкратного выполнения исследования. К недостаткам теста также можно отнести экономические затраты для его проведения и низкую чувствительность по отношению к доброкачественным новообразованиям толстой кишки, а приверженность населения к выполнению теста составляет 61,5% (Hoffman R.M. et al., 2010). Таким образом, вопрос разработки оптимального алгоритма проведения скрининга колоректального рака и поиска новых методов стратификации остается на сегодняшний день актуальным.

С учетом ограниченных ресурсов в системе здравоохранения и необходимостью охвата большой численности населения, использование моделей прогнозирования риска для стратификации целевой популяции и внедрения соответствующего скрининга, адаптированного к риску, может оказаться более эффективным и рентабельным чем традиционные стратегии.

Так, в Китае применяется персонифицированный подход, основанный на выявлении лиц с наличием факторов риска для дальнейшего углубленного обследования. К таким факторам относятся: отягощенный наследственный анамнез, наличие аденом и/или воспалительных заболеваний кишечника и положительные результаты ФИТ (He Jie et al., 2021). В сравнении с традиционной моделью скрининга, включающим ФИТ на первом этапе, такой подход, согласно проведенному рандомизированному клиническому исследованию, показал лучшие результаты диагностической эффективности.

Необходимо отметить, что персонализированный подход при осуществлении скрининга, повышает мотивацию населения к прохождению обследований (Chen, H. et al., 2020). Индивидуальный подход основан на применении метода анкетирования. По многим медицинским направлениям успешно применяются различные виды опросников. Для предварительной оценки возможности обнаружения КРР, наиболее часто встречаются вопросы относительно отягощенной наследственности, курения и употребления алкоголя, а также сведения о возрасте и гендерной принадлежности.

Цель исследования

Разработать модель скрининга, направленную на снижение заболеваемости и повышение показателей выживаемости при колоректальном раке.

Задачи исследования

1. Определить основные предикторы риска обнаружения новообразований толстой кишки и оценить их значимость.
2. Разработать оригинальный опросник (анкету) для стратификации риска обнаружения новообразований толстой кишки.
3. Разработать алгоритм хирургического лечения новообразований толстой кишки, выявленных в процессе скрининга КРР.
4. Разработать риск-ассоциированную модель скрининга колоректального рака.
5. Оценить эффективность предложенной модели скрининга колоректального рака.

Научная новизна

В рамках научно-исследовательской работы впервые разработан и валидирован оригинальный опросник по оценке степени риска обнаружения КРР. Проведена оценка значимости каждого вопроса в анкете как отдельного фактора риска обнаружения новообразований толстой кишки.

На основании полученной итоговой модели, построена номограмма для определения вероятности обнаружения новообразований толстой кишки.

Данная номограмма может быть использована для практического применения, как инструмент прогнозирования вероятности обнаружения новообразований толстой кишки при использовании риск-ассоциированной модели скрининга КРР.

В ходе пилотных проектов, реализованных в 6 субъектах РФ, проведена апробация риск-ассоциированной модели скрининга КРР с использованием оригинального опросника. Определена стратегия организации скрининга, этапность его проведения, оптимальная организация дальнейшего лечения пациентов с выявленными новообразованиями.

Имитационное моделирование скрининга колоректального рака, построенное по данным пилотных проектов в нескольких регионах РФ, показало, что применение риск-ассоциированной модели в сравнении с традиционной, практически в 2 раза уменьшит долю пропущенных новообразований толстой кишки (15,3% против 28,8%, соответственно). Обнаружение большего количества новообразований при использовании риск-ассоциированной модели влечет за собой увеличение общих расходов на проведение скрининга, но, в конечном итоге, удельные затраты на 1 случай выявленных новообразований в данной модели на 43% ниже, чем при традиционном скрининге.

Анализ пилотных проектов показал, что результаты скрининга в значительной степени зависят от организации многоэтапного процесса, а также от качества выполнения медицинских исследований. Как показывает опыт целого ряда регионов, пилотные проекты скрининга КРР дают более высокие результаты по сравнению с популяционным скринингом. Так, в данной работе, процент одномоментных удалений доброкачественных новообразований составил 83,2%. Таким образом, при увеличении доли одномоментных полипэктомий, итоговые затраты значительно снижаются.

Проведенное моделирование позволяет сделать вывод, что при планировании скрининга важно учитывать параметры, которые оказывают влияние на его конечную стоимость.

Теоретическая и практическая значимость работы

Разработан уникальный, простой в применении опросник, позволяющий определить степень риска возможного обнаружения новообразований толстой кишки.

Доказана эффективность опросника.

На основании полученных данных разработана риск-ассоциированная модель скрининга КРР, при которой реализован следующий подход к прохождению скрининга:

- анкетирование участников;
- стратификация участников на группы риска: высокий риск, низкий риск;
- группа высокого риска направляется сразу на колоноскопию, минуя лабораторный тест;
- группа низкого риска проходит ФИТ и направляется на колоноскопию с учетом результатов теста и уровня индивидуального риска.

На основании результатов проведенных пилотных проектов, доказано, что открытие специализированных эндоскопических центров с возможностью одномоментного эндоскопического удаления выявленных доброкачественных новообразований в амбулаторных условиях позволит снизить экономические затраты за счет исключения расходов на стационарный этап лечения. Также повысится частота обнаружения крупных доброкачественных новообразований и колоректального рака на ранних стадиях.

Положения, выносимые на защиту

1. Алгоритм хирургического лечения новообразований толстой кишки, выявленных при проведении скрининга КРР, включающий одномоментное удаление полипов размерами до 10 мм, повышает эффективность риск-ассоциированной модели и сопряжен с минимальным риском развития осложнений.
2. Разработанный опросник является надежным и достоверным инструментом с высокой валидностью для стратификации риска обнаружения новообразований толстой кишки.
3. Разработанная риск-ассоциированная модель является эффективной при проведении скрининга КРР.

Соответствие диссертации паспорту научной специальности

Научные положения диссертации соответствуют пунктам 1, 2, 5 паспорта научной специальности 3.1.9. Хирургия, и пунктам 3, 5, 17 паспорта научной специальности 3.2.3. Общественное здоровье, организация и социология здравоохранения, медико-социальная экспертиза.

Степень достоверности и апробация результатов

Результаты проведенного исследования достоверны, что подтверждается достаточным для анализа количеством пациентов, включенных в него. Статистически значимыми признавались различия при $p < 0,05$. Результаты исследования отражены в выводах и практических рекомендациях и подтверждают положения, выносимые на защиту.

Диссертационное исследование одобрено локальным независимым этическим комитетом ФГБУ «НМИЦ колопроктологии имени А.Н. Рыжих» Минздрава России 27.02.2020 г. №3/20.

Диссертационная работа апробирована 28 апреля 2025 года на совместной научно-практической конференции сотрудников ФГБУ «НМИЦ колопроктологии имени А.Н. Рыжих» Минздрава России и ФГБУ ЦНИИОИЗ Минздрава России.

Внедрение результатов исследования в практику

Результаты диссертационной работы внедрены в клиническую практику Федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр колопроктологии имени А. Н. Рыжих» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Астраханский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации и Государственного автономного учреждения здравоохранения «Оренбургский областной клинический онкологический диспансер».

По результатам проведённого пилотного проекта в Оренбургской области реализован популяционный скрининг колоректального рака, регламентируемый распоряжением министерства здравоохранения Оренбургской области от 30.06.2022 № 1673 «Об организации популяционного скрининга на выявление колоректального рака в Оренбургской области».

Личный вклад автора

Соискатель принял личное участие в разработке дизайна исследования, создании, валидации, апробации и оценке эффективности оригинального опросника по оценке степени риска обнаружения новообразований толстой кишки и разработке риск-ассоциированной модели скрининга КРР. Автор принял непосредственное участие в организации, координации и реализации всех пилотных проектов скрининга КРР в субъектах Российской Федерации.

Диссертант осуществлял сбор, анализ и статистическую обработку данных, полученных в результате исследования.

Публикации

По теме диссертации опубликовано 6 печатных работ в периодических изданиях, в том числе рекомендуемых ВАК для размещения докторских и кандидатских диссертаций.

Структура и объем диссертации

Диссертационная работа изложена на 162 страницах машинописного текста и состоит из введения, шести глав, заключения и списка литературы. Работа иллюстрирована 31 рисунком и 35 таблицами. Список литературы содержит 146 источников, среди которых 26 отечественных источников литературы.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

В период с ноября 2020 г. по февраль 2024 г. с целью разработки модели скрининга, направленной на снижение заболеваемости и повышение показателей выживаемости при колоректальном раке, в Федеральном государственном бюджетном учреждении «НМИЦ колопроктологии имени А. Н. Рыжих» (далее НМИЦ колопроктологии) Минздрава России проведено проспективное, нерандомизированное, популяционное исследование, представляющее собой совокупность нескольких этапов.

Создание и валидация опросника для скрининга колоректального рака

Разработка опросника

Первая часть исследования представляла собой разработку оригинального опросника (анкеты) для стратификации рисков выявления новообразований толстой кишки, основанного на наиболее значимых прогнозируемых переменных. Выбор вопросов, включенных в анкету, и определение их

значимости, основывались на анализе литературы, а также определялись в соответствии с экспертным мнением и опытом, накопленным в НМИЦ колопроктологии. В моделях прогнозирования риска обнаружения КРР наиболее часто используются такие переменные как возраст, пол, изменение характера стула, выделения крови с калом, похудание без видимых причин, наследственный фактор и наличие доброкачественных образований в анамнезе и т. д. (Hull M.A., 2020; Mauri G., 2018).

При составлении опросника отдельное внимание уделялось простоте и доступности к восприятию каждого вопроса для обеспечения возможности самостоятельного заполнения респондентами. Опросник представлен двумя разделами: первый раздел включает идентификационные поля и данные по возрасту и полу, второй раздел состоит из 14 вопросов, включающих анамнестические данные, наследственный фактор, симптоматические показатели, приверженность к вредным привычкам. С целью определения значимости включенных в опросник факторов риска была изучена их встречаемость при различных колоректальных заболеваниях. Для этого проведено анкетирование 697 пациентов, впервые обратившихся в консультативную поликлинику НМИЦ колопроктологии и не имевших ранее установленного диагноза колоректального рака. Данные, полученные по итогам анкетирования, сравнивались с результатами проведенной колоноскопии. Была применена бинарная классификация результатов эндоскопического исследования на две категории:

- колоректальный рак и заболевания, влияющие на риск его развития (положительный результат);
- отсутствие патологии или заболевания, не влияющие на риск развития колоректального рака (отрицательный результат).

Для оценки значимости каждого вопроса в анкете, как отдельного фактора риска обнаружения новообразований толстой кишки, было проведено статистическое моделирование при помощи регрессионного анализа (Табл.1).

Таблица 1. Регрессионный анализ

Факторы	Доброкачественные новообразования		Колоректальный рак	
	Многофакторная регрессия	Однофакторная регрессия	Многофакторная регрессия	Однофакторная регрессия
Возрастной интервал	1.660***	1.749***	1.637***	1.516***
<i>Доверительный интервал</i>	(1.435 - 1.919)	(1.537 - 1.990)	(1.214 - 2.205)	(1.153 - 1.994)
Общепроктологические заболевания в анамнезе	1.353	1.201	0.310***	0.441**
<i>Доверительный интервал</i>	(0.931 - 1.966)	(0.887 - 1.627)	(0.140 - 0.688)	(0.216 - 0.901)
Воспалительные заболевания кишечника	0.445***	0.277***	0.335*	0.569
<i>Доверительный интервал</i>	(0.253 - 0.781)	(0.168 - 0.457)	(0.0968 - 1.159)	(0.198 - 1.634)
Анемия в анамнезе	0.914	0.566**	2.606**	2.990***
<i>Доверительный интервал</i>	(0.478 - 1.747)	(0.329 - 0.976)	(1.031 - 6.591)	(1.356 - 6.593)
Полипы в анамнезе	3.331***	3.944***	0.955	1.298
<i>Доверительный интервал</i>	(2.264 - 4.901)	(2.785 - 5.585)	(0.444 - 2.055)	(0.653 - 2.580)
Наследственный анамнез	0.853	0.977	0.918	1.252
<i>Доверительный интервал</i>	(0.591 - 1.233)	(0.713 - 1.339)	(0.437 - 1.927)	(0.649 - 2.417)

Нарушение дефекации	0.852	0.775*	0.992	1.76
<i>Доверительный интервал</i>	(0.577 - 1.258)	(0.572 - 1.049)	(0.425 - 2.314)	(0.889 - 3.485)
Ухудшение самочувствия	1.059	0.827	1.419	1.769*
<i>Доверительный интервал</i>	(0.722 - 1.552)	(0.609 - 1.123)	(0.649 - 3.098)	(0.922 - 3.394)
Похудание	0.523**	0.522**	3.001***	4.780***
<i>Доверительный интервал</i>	(0.290 - 0.943)	(0.314 - 0.866)	(1.355 - 6.646)	(2.373 - 9.628)
Боль в области заднего прохода	0.661**	0.609***	0.851	1.203
<i>Доверительный интервал</i>	(0.439 - 0.996)	(0.439 - 0.843)	(0.367 - 1.976)	(0.619 - 2.339)
Кровянистые выделения с калом	0.761	0.542***	3.642***	2.585***
<i>Доверительный интервал</i>	(0.521 - 1.110)	(0.398 - 0.739)	(1.603 - 8.273)	(1.305 - 5.120)
Изменение формы стула	0.751	0.583***	1.807	2.816***
<i>Доверительный интервал</i>	(0.482 - 1.170)	(0.408 - 0.832)	(0.796 - 4.104)	(1.467 - 5.405)
Злоупотребление алкоголем	1.193	1.118	1.001	0.845
<i>Доверительный интервал</i>	(0.826 - 1.724)	(0.820 - 1.524)	(0.482 - 2.079)	(0.440 - 1.623)
Курение	2.253***	1.606**	0.95	0.802
<i>Доверительный интервал</i>	(1.380 - 3.678)	(1.062 - 2.429)	(0.339 - 2.664)	(0.306 - 2.098)

*** $p < 0.01$, ** $p < 0.05$, * $p < 0.1$

Регрессионный анализ позволил установить следующие закономерности:

Возрастной интервал (в регрессии рассматривалось 6 интервалов: менее 30 лет, 30-39, 40-49, 50-59, 60-74, 75 лет и более): шансы обнаружения таких значимых патологий как доброкачественное новообразование толстой кишки и колоректальный рак растут с возрастом (1,749 и 1,516 соответственно, $p < 0.01$).

Анемия в анамнезе является предиктором колоректального рака (2,990, $p < 0.01$), но, скорее, не характерна при многофакторном регрессионном анализе при прочих равных для доброкачественных опухолей (0,914, $p > 0.5$).

Полипы толстой кишки в анамнезе характерны для выявления доброкачественных образований толстой кишки (3.944, $p < 0.01$).

Боли в области заднего прохода не характерны для выявления значимых заболеваний.

Кровянистые выделения с калом характерны для КРР (2.585, $p < 0.01$).

Изменение формы стула увеличивает вероятность обнаружения КРР.

Курение является предиктором выявления доброкачественных образований кишечника (1.606, $p < 0.05$).

В результате проведенной статистической оценки значимости предлагаемых вопросов сформирован опросник, состоящий из 14 вопросов для определения степени риска обнаружения новообразований толстой кишки.

После оценки значимости включенных в анкету вопросов и создания оценочного листа для определения чувствительности и специфичности предложенной анкеты был произведен их расчет на всей группе пациентов, обратившихся в консультативную поликлинику центра.

Из 697 обследованных пациентов в группу с высоким риском вошли 529 респондентов, что составило 75,9%, а в группу с низким риском - 168 (24,1%).

При сопоставлении результатов опроса и эндоскопического исследования было установлено, что из 39 диагностированных случаев колоректального рака 38 (97,4%) находились в группе высокого риска развития заболевания и лишь в 1 (2,6%) наблюдении КРР был диагностирован в группе с низким риском. Доброкачественные новообразования преимущественно диагностировались в группе с высоким риском 262 (92,6%) из 283 наблюдений, при низком риске - в 21 (7,4%) случае.

В группе без значимой патологии также выявлено большое число пациентов, отнесенных к высокому риску 229 (61,1%) из 375 пациентов.

Группа с положительным результатом (выявленными новообразованиями) по итогам колоноскопии составила 322 (46,2%) случая, из которых КРР - 39 (12,1%), а доброкачественные новообразования - 283 (87,9%) наблюдения.

Таким образом, мы наблюдаем существенное смещение в частоте выявления значимых заболеваний, а также относительно небольшого процента респондентов, распределившихся в низком уроне риска развития КРР по итогам анкетирования, так как все пациенты, которые первично обращаются на консультацию в НМИЦ колопроктологии изначально имеют определенные жалобы, заставившие обратиться их в специализированное учреждение.

Как показал проведенный ROC-анализ опросник имеет хорошую прогностическую значимость (площадь под кривой составила 0,724). Точка отсечки в 23 балла делит аудиторию на группы с высоким и низким риском обнаружения новообразований толстой кишки с чувствительностью 92,8% и специфичностью 39,2% (Рис. 1).

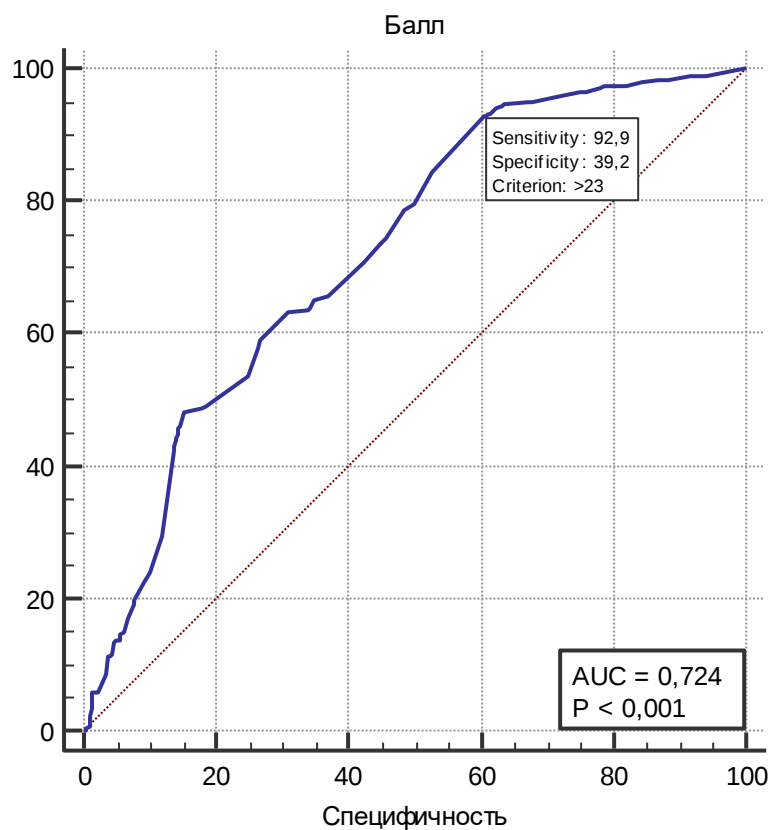


Рисунок 1. ROC- анализ обнаружения новообразований толстой кишки

Полученные нами данные, а также низкие экономические затраты на проведение анкетирования, определяют возможность включения разработанного опросника в модель скрининговой программы. Однако, до рекомендации по внедрению опросника в скрининговую программу, для более объективной оценки эффективности, необходимо было проведение апробации разработанной анкеты на популяции относительно здорового населения.

Предварительная сравнительная оценка эффективности анкетирования и фекального иммунохимического теста

Следующим этапом работы была проведена сравнительная оценка эффективности разработанного оригинального опросника с оценочным листом, как первого этапа стратификации при проведении пилотных проектов скрининга КРР в двух регионах Российской Федерации. Методом

сравнения был фекальный иммунохимический тест кала на скрытую кровь (количественный метод).

Сравнительная оценка эффективности разработанной анкеты и фекального иммунохимического теста проведена в процессе реализации пилотных проектов в двух регионах Российской Федерации, граничащих друг с другом и не отличающихся по этническим, демографическим и экологическим характеристикам. В обоих случаях скрининговая программа включала в себя два этапа, анкетирование или тест кала на скрытую кровь (иммунохимическим количественным методом) и последующую колоноскопию.

В первой группе методом стратификации был оригинальный опросник, во второй - фекальный иммунохимический тест (ФИТ). Всем участникам исследования, включенным в первую и вторую группы на втором этапе скрининга выполнялась колоноскопия. Всего в исследование было включено 250 респондентов, в группу опросника 128, в группу ФИТ 122.

При проведении анкетирования из 128 респондентов высокий риск возникновения колоректального рака был выявлен у 91 (71,1%), а у 37 (28,9%) - низкий.

Из 91 респондента, отнесенного к группе высокого риска, колоректальный рак выявлен в 4 (4,4%) случаях, полипы обнаружены в 52 (57,1%) наблюдениях, у остальных 35 (38,5%) обследованных, значимых изменений в толстой кишке не выявлено. Из 37 респондентов в группе с низким риском ни в одном случае не обнаружен КРР, полипы диагностированы в 9 (24,3%) наблюдениях (Табл. 2).

Таблица 2. Результаты анкетирования

	Высокий риск (n=91; 71,1%)	Низкий риск (n=37; 28,9%)	Итого (n=128)
КРР	4 (4,4%)	0	4 (3,1%)
Доброкачественные новообразования	52 (57,1%)	9 (24,3%)	61 (47,7%)
Без значимой патологии	35 (38,5%)	28 (75,7%)	63 (49,2%)

При проведении программы скрининга, которая включала в себя ФИТ с последующей колоноскопией были получены следующие результаты. Из 122 респондентов в 102 (83,6%) случаях был ФИТ (+), а в 20 (16,4%) - ФИТ (-).

Из 102 пациентов с ФИТ (+), КРР выявлен в 2 (1,9%) случаях, полипы обнаружены в 63 (61,8%) наблюдениях, у остальных 37 (36,3%) респондентов значимой патологии выявлено не было. Из 20 участников скрининговой программы с ФИТ (-) в 10 (50,0%) случаях были выявлены полипы (Табл. 3).

Таблица 3. Результаты ФИТ

	ФИТ (+) (n=102; 83,6%)	ФИТ (-) (n=20; 16,4%)	Итого (n=122)
КРР	2 (1,9%)	0 (0,0%)	2 (1,7%)
Доброкачественные новообразования	63 (61,8%)	10 (50,0%)	73 (59,8%)
Без значимой патологии	37 (36,3%)	10 (50,0%)	47 (38,5%)

Расчет чувствительности и специфичности проводился применимо ко всем новообразованиям толстой кишки (колоректальному раку и доброкачественным новообразованиям).

Чувствительность опросника составила 86,2% (95% ДИ: 75,3 – 93,5%), а специфичность - 44,4% (95% ДИ: 31,9 – 57,5%), прогностическая ценность

положительного результата 61,5% (95% ДИ: 50,7 – 71,6%), прогностическая ценность отрицательного результата 75,7% (95% ДИ: 58,8 – 88,2%). Чувствительность ФИТ составила 86,7% (95% ДИ: 76,8 – 93,4%), специфичность – 21,3% (95% ДИ: 10,7 – 35,7%), прогностическая ценность положительного результата составила 63,7% (95% ДИ: 53,6 – 73,0%), прогностическая ценность отрицательного результата - 50,0% (95% ДИ: 27,2 – 72,8%).

Таким образом, предварительный сравнительный анализ показал, что метод анкетирования в модели скрининга КРР сопоставим по чувствительности и специфичности с аналогичными показателями для ФИТ.

Апробация скрининговой программы на общей популяции в рамках пилотных проектов

Апробация метода анкетирования проводилась в 6 субъектах Российской Федерации и включала в себя результаты обследования 10 582 человек, прошедших анкетирование и анализ кала на скрытую кровь количественным методом (Табл. 4).

Таблица 4. Респонденты, включенные в исследование

Субъект РФ	Запланировано участников	Согласились прийти на лекции	Отказались от дальнейшего участия	Исключены из исследования	Приняли участие в исследовании
Все субъекты	15 250	11732 (100,0%)	726 (6,2%)	424 (3,6%)	10582 (90,2%)
Сахалинская область	1100	902 (100,0%)	79 (8,8%)	62 (6,8%)	761 (84,4%)
Мурманская область	3350	2623 (100,0%)	182 (6,9%)	103 (3,9%)	2338 (89,2%)
Новосибирская область	2400	1197 (100,0%)	51 (4,3%)	31 (2,6%)	1115 (93,1%)
Оренбургская область	4200	3714 (100,0%)	269 (7,2%)	152 (4,1%)	3293 (88,7%)

Хабаровский край	3000	2478 (100,0%)	89 (3,6%)	65 (2,6%)	2324 (93,8%)
ХМАО-Югра	1200	818 (100,0%)	56 (6,8%)	11 (1,3%)	751 (91,9%)

Наиболее трудоемким разделом скрининговой программы являлось выполнение колоноскопии. К моменту проведения анализа, эндоскопическое исследование толстой кишки было выполнено у 1193 (11,3%) человек и дальнейшая оценка результатов проводилась у пациентов, прошедших все три метода скринингового обследования.

При анализе результатов анкетирования были определены наиболее статистически значимые предикторы, ассоциированные с наличием новообразований толстой кишки (доброкачественные и КРР). Так, вероятность обнаружения доброкачественных новообразований и КРР при колоноскопии статистически значимо увеличивалась при наличии полипов в анамнезе (ОШ = 3,69 (95% ДИ: 2,55 – 5,42); при злоупотреблении курением (ОШ = 2,49 (95% ДИ: 1,81 – 3,44); у лиц мужского пола (ОШ = 2,31 (95% ДИ: 1,74 – 3,07) и у лиц старше 45 лет (ОШ = 1,06 (95% ДИ: 1,04 – 1,07).

Вероятность обнаружения доброкачественных новообразований при колоноскопии статистически значимо снижалась при болях в области заднего прохода (ОШ = 0,48 (95% ДИ: 0,35 – 0,65); ухудшении самочувствия (ОШ = 0,50; 95% ДИ: 0,38 – 0,67); наличии общепроктологических заболеваний в анамнезе (ОШ = 0,54 (95% ДИ: 0,40 – 0,72); нарушении дефекации (ОШ = 0,67 (95% ДИ: 0,51 – 0,89).

На основании полученной итоговой модели, была построена номограмма, которая использовалась как инструмент прогнозирования вероятности обнаружения новообразований толстой кишки (оценочный лист). Оценка

эффективности метода анкетирования показала следующие результаты (рис. 2).

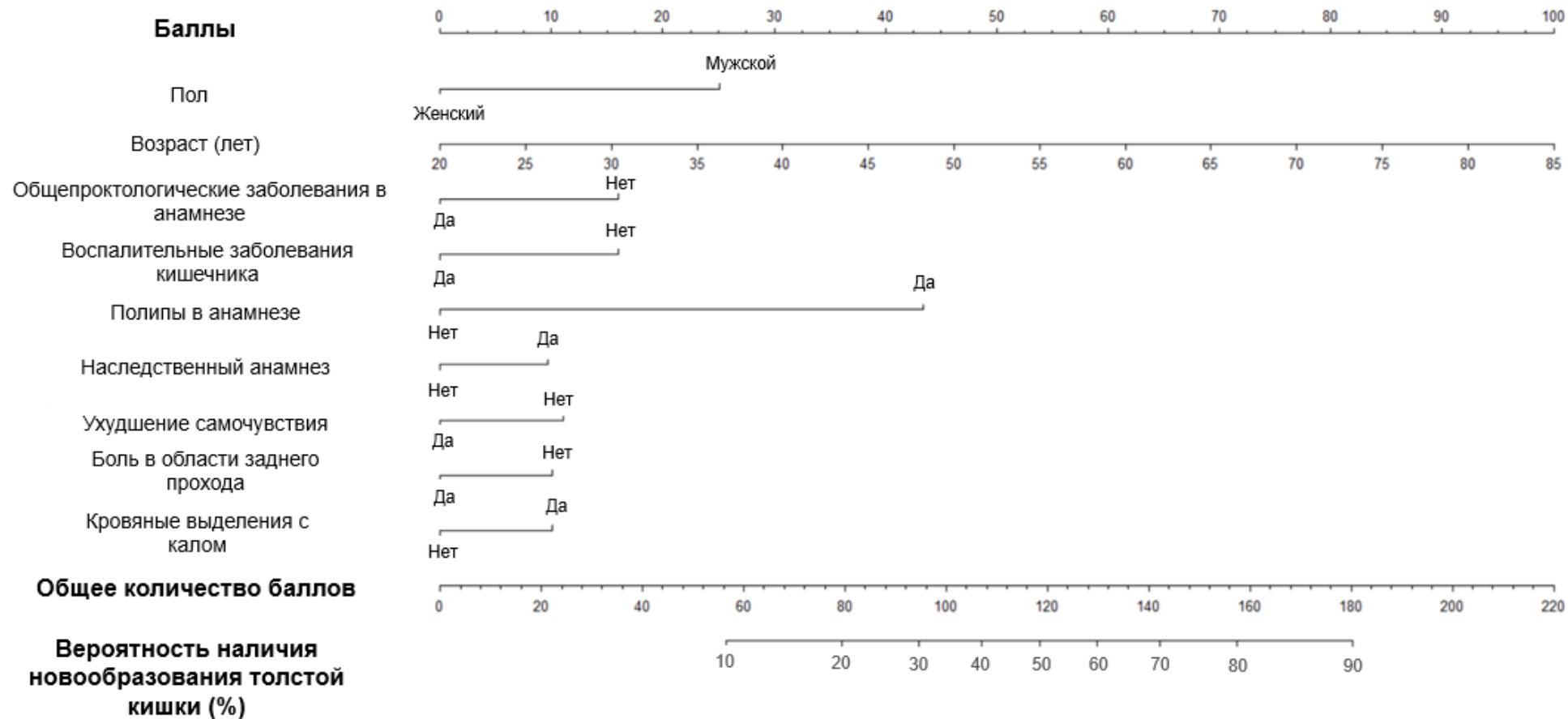


Рисунок 2. Номограмма по оценке вероятности наличия новообразования в толстой кишке

ROC-анализ по оценке производительности полученной модели показал удовлетворительные результаты, площадь под ROC-кривой составила $0,73 \pm 0,03$ (95% ДИ: 0,68 - 0,78) (рис.3).

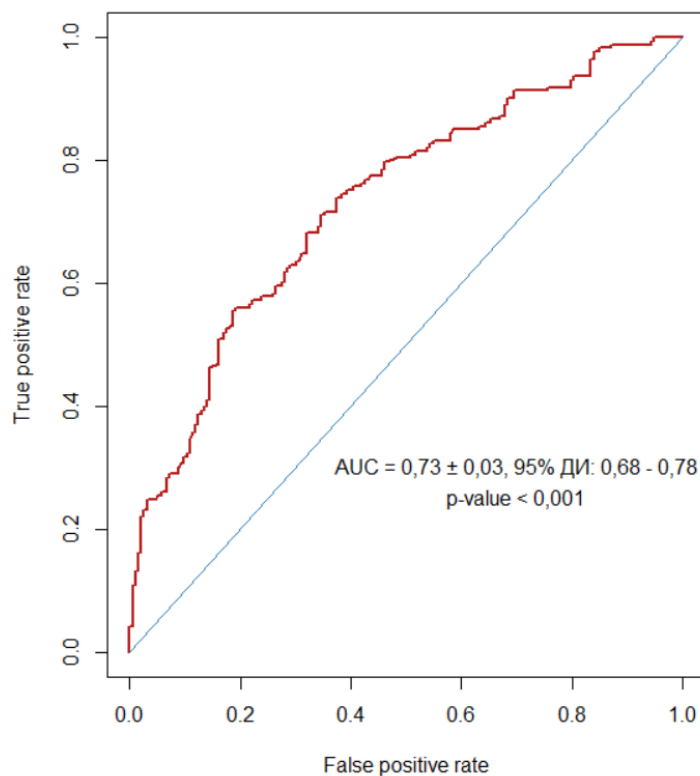


Рисунок 3. ROC-анализ по оценке производительности полученной модели на тестовой выборке

Отрезная точка, найденная критерием Юдена, по значению функции логистической регрессии составила 0,54.

Была составлена матрица классификации для полученной отрезной точки, где значение 0,53 и менее считалось отрицательным результатом, а 0,54 и более – положительным результатом, и, согласно полученной модели значение вероятности обнаружения от 0 до 53% условно принято за низкий риск, а 54% и более – высокий риск.

Таким образом, среди лиц, выполнивших колоноскопию, в группу низкого риска по результатам анкетирования вошло 759 (63,6%) участников, а в группу высокого - 434 (36,4%) участника. В группе с высоким риском (n=434) новообразования были обнаружены у 309 (71,2%) участников, из них у 292 (94,5%) доброкачественные, а у 17 (5,5%) - КРР. В группе с низким риском (n=759) новообразования были выявлены у 244 (32,1%) респондентов, из них у 239 (97,9%) доброкачественные, а у 5 (2,1%) - КРР.

Таким образом проведенный анализ результатов анкетирования показал следующие результаты:

чувствительность метода = 56,1% (95% ДИ: 48,3 – 63,6);

специфичность = 80,8% (95% ДИ: 74,6 – 86,1).

Прогностическая ценность положительного результата (ПЦПР) = 72,4% (95% ДИ: 64,0 – 79,8).

Прогностическая ценность отрицательного результата (ПЦОР) = 67,5% (95% ДИ: 61,1 – 73,5).

При оценке результатов фекального иммунохимического теста в той же группе респондентов получены следующие результаты.

Среди лиц с положительным результатом ФИТ (n=693) в 394 (56,9%) случаях были выявлены новообразования толстой кишки: 375 (54,2%) были доброкачественными и 19 (2,7%) злокачественными, в остальных 299 (43,1%) случаях значимой патологии толстой кишки выявлено не было. Среди лиц с отрицательным результатом ФИТ (n=500) в 159 (31,8%) случаях были выявлены новообразования толстой кишки: 156 (31,2%) были доброкачественными и 3 (0,6 %) злокачественными, в остальных 341 (68,2%) случаях значимой патологии толстой кишки выявлено не было.

Таким образом, среди лиц с высоким риском по данным анкетирования количество ложноположительных результатов составило 28,8%,

ложноотрицательных – 32,1%. Количество ложноположительных результатов по итогам проведения ФИТ составило 43,1%, ложноотрицательные – 31,8%

Таким образом чувствительность и специфичность стратификационного метода ФИТ составила:

чувствительность = 69,4% (95% ДИ: 61,9 – 76,1);

специфичность = 57,0% (95% ДИ: 49,7 – 64,1).

Прогностическая ценность положительного результата (ПЦПР) = 59,1% (95% ДИ: 52,0 – 65,9).

Прогностическая ценность отрицательного результата (ПЦОР) = 67,5% (95% ДИ: 59,7 – 74,6).

Таким образом, наиболее высокой специфичностью обладает анкетирование, а наибольшей чувствительностью обладает ФИТ. Следовательно, можно предположить, что применение данных стратификационных методик в совокупности при проведении скрининга КРР приведут к его наиболее высокой эффективности.

На основании этого разработана риск-ассоциированная модель скрининга колоректального рака, при которой реализован следующий подход:

- анкетирование участников;
- стратификация участников на группы риска: высокий риск, низкий риск;
- группа высокого риска направляется сразу на колоноскопию, минуя лабораторный тест;
- группа низкого риска проходит ФИТ. При положительном результате теста пациент направляется на колоноскопию, а с отрицательным общую группу диспансерного наблюдения (рис. 3).



Рисунок 4. Схема риск-ассоциированной модели скрининга КРР

Выстраивание оптимального алгоритма с использованием риск-ассоциированного подхода в национальных масштабах позволит улучшить результаты скрининга КРР.

Хирургическое лечение

Одной из задач исследования являлось определение оптимального алгоритма хирургического лечения выявленных новообразований толстой кишки.

При определении тактики мы руководствовались результатами проведенных в НМИЦ колопроктологии исследований, и в случае выявления полипов менее 10 мм в диаметре при выполнении скрининговой колоноскопии производили их удаление. Всего у 531 участника было выявлено 1112 доброкачественных новообразований, среди них 925/1112 (83,2%) не превышали 10 мм в диаметре, все они были удалены одномоментно при проведении скрининговой колоноскопии. Эндоскопическое удаление полипов, размерами от 10 до 20 мм - 181/1112 (16,3%), произведено в условиях круглосуточного стационара.

Новообразования, превышающие 20 мм в диаметре обнаружены у 6/1112 (0,5%), они были удалены в условиях круглосуточного стационара методом подслизистой диссекции (рис. 5, 6) Ни в одном случае эндоскопического хирургического лечения, как в амбулаторных, так и в стационарных условиях, осложнений зарегистрировано не было.

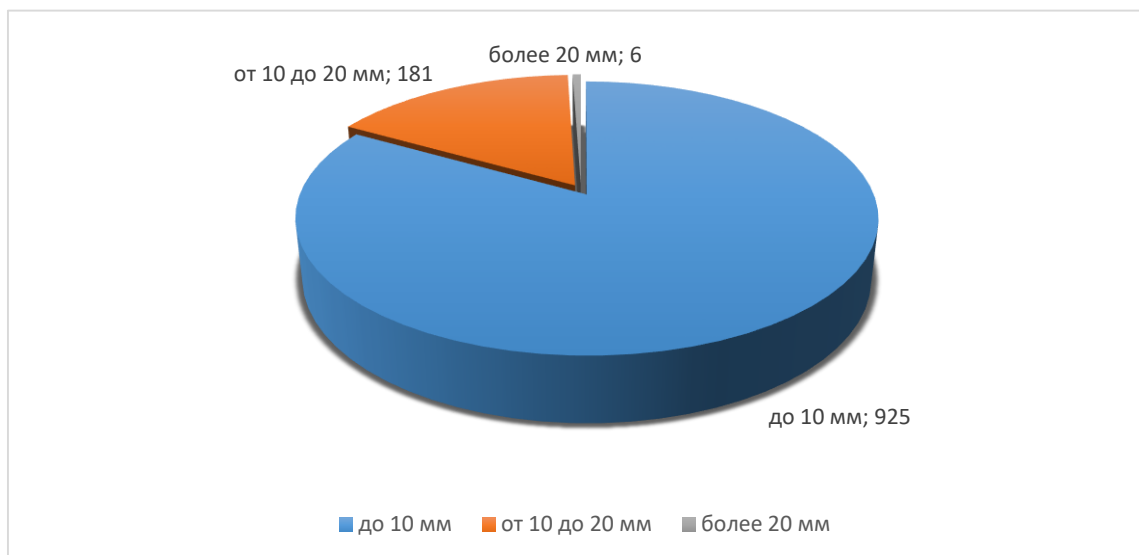


Рисунок 5. Размеры выявленных доброкачественных новообразований

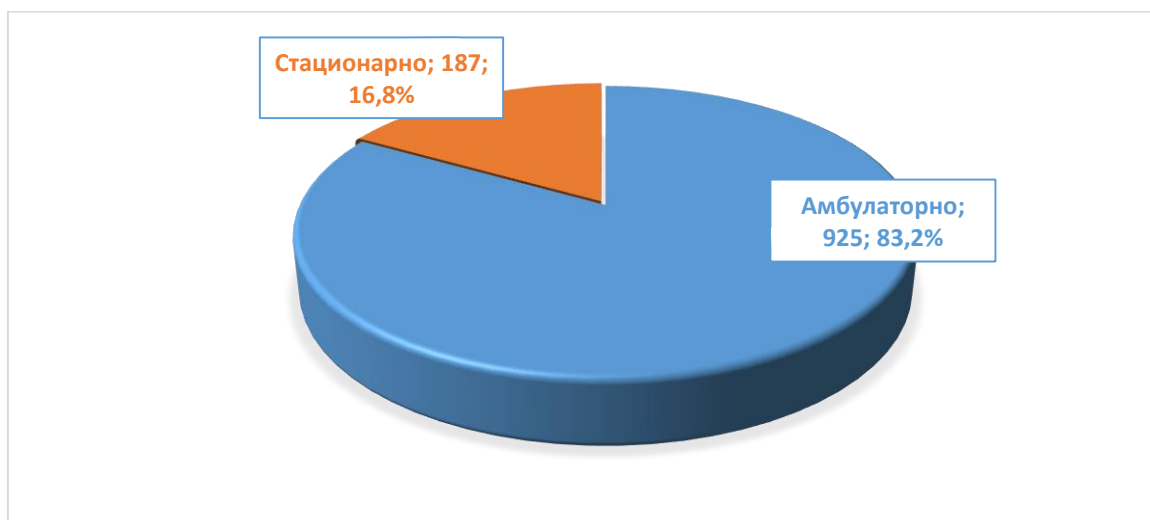


Рисунок 6. Условия удаления выявленных доброкачественных новообразований

Среди выявленных случаев колоректального рака I стадия заболевания обнаружена в 5/22 (22,7%) наблюдениях, II стадия – в 12/22 (54,5%), III стадия – в 5/22 (22,7%). Таким образом, преимущественно КРР при проведении скрининга был выявлен на ранних стадиях – 17/22 (77,2%) (рис. 7). Все пациенты с выявленным КРР были направлены на дообследование в онкодиспансеры и в последующем получили лечение в соответствии со стадиями заболевания. Из них у 4/22 (18,2%) пациентов с образованиями прямой кишки, ограниченными пределами слизистой оболочки, выполнено органосберегающее хирургическое вмешательство в объеме трансанального микрохирургического удаления опухоли.

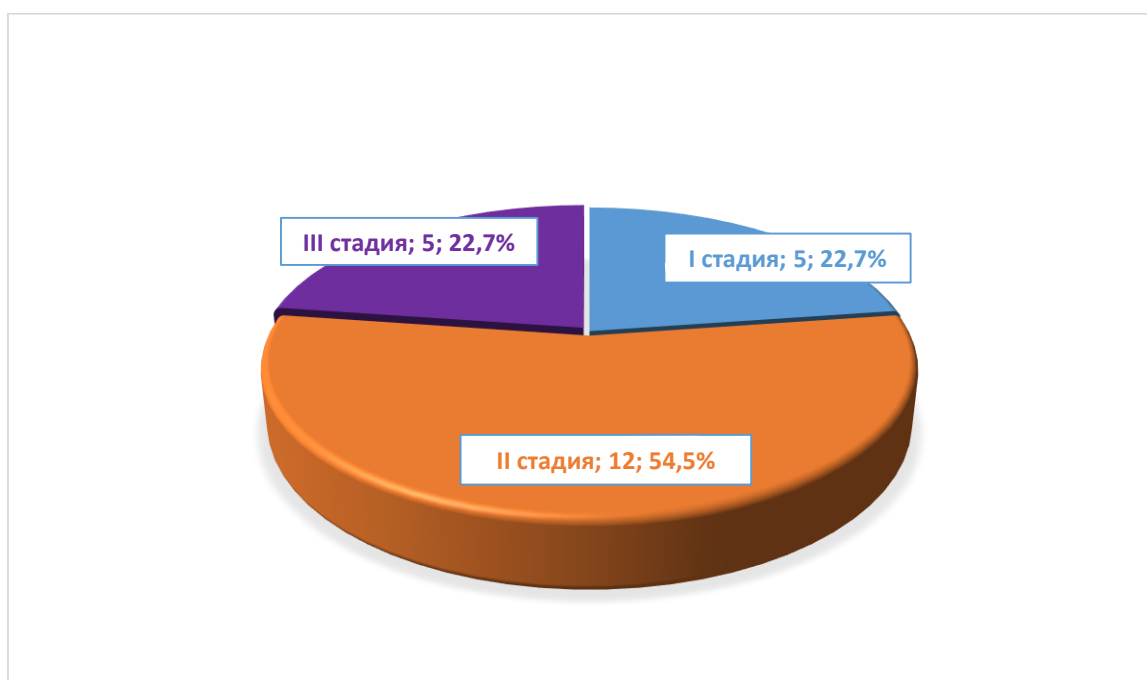


Рисунок 7. Распределение пациентов с колоректальным раком по стадиям

Важно отметить, что в Российской Федерации доля КРР, выявленного на ранних стадиях (I и II стадии) составляет 48,8% (Каприн А.Д. и соавт., 2024). Проведенное исследование показало, что при организованном скрининге КРР, в 77,2% случаев злокачественные новообразования были обнаружены на I и II стадиях, что позволило более широко применить органосберегающие методы лечения.

Оценка медицинской, социальной и экономической эффективности риск-ассоциированной модели скрининга КРР

Полученные в ходе реализации пилотных проектов результаты, были приняты за исходные данные для моделирования и расчета затрат на проведение скрининга колоректального рака.

Для оценки экономической эффективности скрининга колоректального рака с включением в него разработанного оригинального опросника, в качестве основной группы была принята риск-ассоциированная модель, контрольной – традиционная (рис. 8).

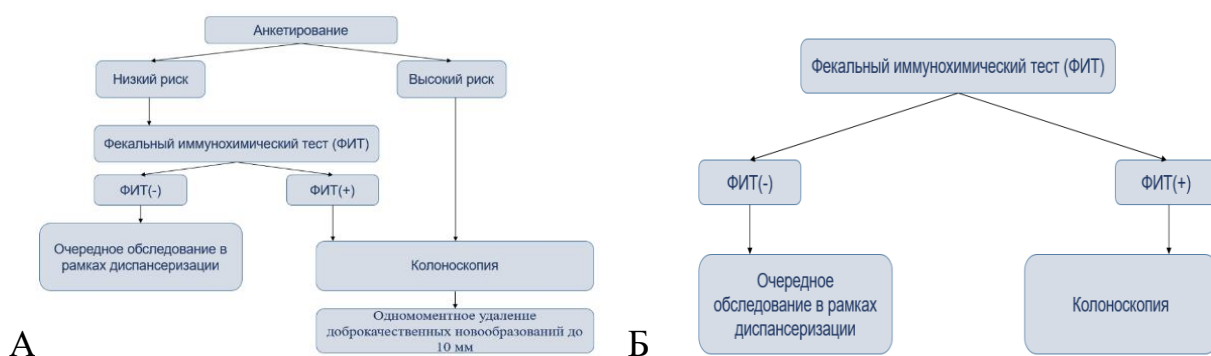


Рисунок 8. Схемы моделей скрининга КРР А. Риск-ассоциированная модель
Б. Традиционная модель

Общие затраты на проведение скрининга КРР рассчитывались на основании исходных данных, полученных в исследовании (ФИТ, анкетирования и колоноскопии) как факторов, оказывающих влияние на стоимость проведения скрининга КРР (таб.5).

Таблица 5. Факторы, оказывающие влияние на стоимость скрининга КРР

№	Наименование параметра для скрининга КРР	Значение
1.	Доля колоноскопий с седацией	98,5%
2.	Доля колоноскопий без седации	1,5%
3.	Доля выявленных эпителиальных образований при колоноскопии	44,5%
4.	Доля выявленных злокачественных образований при колоноскопии	1,8%
5.	Доля одномоментных полипэктомий	83,2%
6.	Доля полипэктомий в условиях стационара	16,8%

В качестве базовых значений для модели были использованы тарифы 2023 г., принятые в Республике Башкортостан (таб. 6).

Таблица 6. Базовые тарифы по этапам скрининга КРР в основной Модели

№	Наименование	Тариф, руб
1	Этап 1. Лабораторный тест (ФИТ)	706,08
2	Этап 2. Колоноскопия	
2.1	Колоноскопия без седации	1124,56
	Колоноскопия с седацией	1897,51
2.2	Колоноскопия с полипэктомией	6929,03
3	Полипэктомия в круглосуточном стационаре:	33633,05

Эти данные были использованы для построения двух сравниваемых моделей – риск-ассоциированной и традиционной (таб.7, 8)

Таблица 7. Расчет экономических затрат при риск-ассоциированной модели

Параметр	Количество	%	Стоимость (руб.)	Сумма затрат (руб.)
Анкетирование	6930	100,0%	10	69 300
Высокий риск	2564	37,0%		
Низкий риск	4366	63,0%	706,08	3 082 716,39
ФИТ (+) (среди низкого риска)	437	10,0%		
Проведено колоноскопий	3001	43,3%		
с седацией	2956	98,5%	1 897,51	5 608 332,31
без седации	45	1,5%	1 124,56	50 615,94
в том числе				
с удалением полипов	1894	63,1%		

одномоментно	1576	83,2%	6 929,03	10 918 871,46
стационар круглосуточный	318	16,8%	33 633,05	10 701 817,00
Затраты на скрининг				30 431 653,10
Число пациентов с выявленными новообразованиями	1999	66,6%		
Стоимость выявления 1 новообразования			15 223,14	

Таблица 8. Расчет экономических затрат при традиционной модели

Параметр	Количество	%	Стоимость (руб.)	Сумма затрат (руб.)
ФИТ	6930	100,0%	706,08	4 893 134,40
ФИТ (+)	693	10,0%		
Колоноскопий	693	10,0%		
с седацией	683	98,5%	1897,51	1 295 249,81
без седации	10	1,5%	1124,56	11 689,80
в том числе				
с удалением полипов	375	54,1%		
одномоментно	312	83,2%	6929,03	2 161 857,36
стационар круглосуточный	63	16,8%	33633,05	2 118 882,15
Затраты на скрининг				10 480 813,52
Число пациентов с выявленными новообразованиями	394	56,8%		
Стоимость выявления 1 новообразования			26 601,05	

Моделирование показало, что при использовании метода анкетирования ожидаемо увеличится в 4,3 раза количество проведенных колоноскопий за счет направления на эндоскопическое исследование всех лиц с высоким уровнем риска, что, соответственно, повлечет за собой повышение общих затрат на проведение скрининга. Обнаружение новообразований у большего числа участников скрининга при использовании риск-ассоциированной

модели также увеличит расходы на проведение полипэктомий, но, в конечном итоге, приведет к снижению стоимости выявления одного случая.

Таким образом, при сравнении экономической эффективности установлено, что общие затраты при риск-ассоциированной модели значительно выше, чем при традиционной (30,4 млн руб. и 10,5 млн руб., соответственно), но удельные затраты на 1 случай выявленных новообразований ниже на 43% (15,2 тыс. руб. и 26,6 тыс. руб., соответственно). При этом общие затраты на ФИТ в модели с анкетированием меньше: для риск-ассоциированной модели стоимость проведенных тестирований составляет 3,1 млн. руб., традиционной модели – 4,9 млн. руб. Если оценивать в долях, то в модели с анкетированием на этап тестирования приходится всего 10% в общих расходах, а в традиционной модели этот показатель равен 47% (таб.9).

Таблица 9. Затраты на скрининг КРР по двум моделям 3 и 4 с учетом отдельного выполнения первого этапа тестирования

Показатели	Традиционный скрининг	Риск-ассоциированный скрининг
Прошли анкетирование, чел	-	6930
Высокий уровень риска	-	2564
ФИТ, всего	6930	4366 (для группы низкого риска)
ФИТ (+)	693	437
Колоноскопий всего	693	3001
Общие затраты, руб.	10 480 813,52	30 431 653,10
В том числе на ФИТ, руб.	4 893 134,40	3 082 716,39
Затраты на выявление 1 новообразования, руб.	26 601,05	15 223,14

При традиционном подходе к скринингу КРР, лабораторный этап является одним из главных инструментов повышения частоты обнаружения новообразований в толстой кишке. Вместе с тем, ФИТ занимает наиболее значительную долю в общих затратах скрининга – 47%.

Возвращаясь к организационной структуре проведения скрининга КРР, актуально рассмотреть вопрос о включении в общую схему проведения диспансеризации взрослого населения двух специализированных структур:

- единый центр амбулаторной эндоскопии (для проведения скрининговой эндоскопии);
- центр мониторинга онкоскрининга (для организации процесса скрининга и маршрутизации пациентов).

В условиях дефицита медицинских кадров, в том числе имеющих специальную подготовку для обнаружения и одномоментного удаления эпителиальных новообразований, а также высокой стоимости оборудования и расходных материалов требуется централизация имеющихся региональных ресурсов.

Результаты настоящего исследования с очевидностью свидетельствуют, что для успешного популяционного скрининга и получения экономического эффекта потребуется высокий уровень организации всего процесса - от привлечения пациентов на скрининг, прохождения ими всех его этапов по принятому алгоритму, до информационного сопровождения пациентов после прохождения скрининга и последующей маршрутизации их в зависимости от характера выявленных эпителиальных новообразований.

Как показали проведенные нами пилотные проекты, хорошие результаты при переходе к популяционному скринингу получили те регионы, где были организованы центры мониторинга скрининга онкологических заболеваний, проведена подготовка врачей-эндоскопистов, созданы специализированные эндоскопические центры.

Таким образом, включение риск-ассоциированной модели в программу скрининга выглядит перспективным направлением в борьбе с колоректальным раком.

Выводы

1. Определены основные предикторы, ассоциированные с наличием новообразований толстой кишки (доброкачественные и КРР).

Вероятность обнаружения доброкачественных новообразований и КРР статистически значимо увеличивается при наличии полипов в анамнезе в 3,69 раз (ОШ = 3,69 (95% ДИ: 2,55 – 5,42); при злоупотреблении курением в 2,49 (ОШ = 2,49 (95% ДИ: 1,81 – 3,44); у лиц мужского пола в 2,31 (ОШ = 2,31 (95% ДИ: 1,74 – 3,07) и у лиц старше 45 лет в 1,06 раза (ОШ = 1,06 (95% ДИ: 1,04 – 1,07).

Вероятность обнаружения доброкачественных новообразований статистически значимо снижается при болях в области заднего прохода в 2,08 раз (ОШ = 0,48 (95% ДИ: 0,35 – 0,65); ухудшении самочувствия в 2,00 (ОШ = 0,50; 95% ДИ: 0,38 – 0,67); наличии общепроктологических заболеваний в анамнезе в 1,85 (ОШ = 0,54 (95% ДИ: 0,40 – 0,72); нарушении дефекации в 1,49 (ОШ = 0,67 (95% ДИ: 0,51 – 0,89).

2. Апробация анкетирования и ФИТ на популяции здорового населения показала, что анкета обладает наиболее высокой специфичностью – 80,8%, при уровне чувствительности – 56,1%, в то время как ФИТ обладает наибольшей чувствительностью – 69,4%, при специфичности – 57,0%, а совместное их использование позволило создать наиболее оптимальную риск-ассоциированную модель скрининга колоректального рака.

Разработанная для опросника номограмма является валидным инструментом стратификации при проведении скрининга КРР, с прогностической значимостью модели (площадь под ROC-кривой = $0,73 \pm 0,03$ (95% ДИ: 0,68-0,78)), определяющим группу риска на уровне отметки в 54%.

3. Использование риск-ассоциированной модели скрининга КРР позволяет в 83,0% случаев выполнить одномоментное удаление выявленных доброкачественных новообразований. Частота диагностики I и II стадии рака толстой кишки составила 77,2%.

4. Риск-ассоциированная модель скрининга КРР, с применением разработанного опросника по оценке степени риска обнаружения новообразований толстой кишки позволяет выявлять колоректальный рак в 1,8% наблюдений, а доброкачественные новообразования толстой кишки - в 44,5%.
5. При использовании риск-ассоциированной модели возрастают общие затраты на проведение популяционного скрининга в 2,9 раза за счет большего числа эндоскопических исследований (в 4,3 раза), но при этом в модели с анкетированием на этап ФИТ приходится всего 10% в общих расходах, в традиционной модели этот показатель равен 47%, а затраты на выявление одного случая заболевания снижаются на 43%.

Практические рекомендации

1. При организации скрининга КРР целесообразно создание координационного центра, в функцию которого входит просветительская работа с населением и мониторинг процесса проведения скрининга.
2. Для проведения скрининговых эндоскопических исследований целесообразно использовать медицинскую организацию, обладающую высокотехнологичным оборудованием и высококвалифицированными кадрами, а также, круглосуточным стационаром на случай лечения возникших осложнений.
3. При выполнении скрининговой колоноскопии в случае выявления доброкачественных новообразований менее 10 мм возможно их одномоментное удаление, с минимальными рисками возникновения осложнений.
4. Разработанная номограмма может быть использована для практического применения, как инструмент прогнозирования вероятности обнаружения новообразований толстой кишки при использовании риск-ассоциированной модели скрининга КРР.

5. При использовании риск-ассоциированной модели скрининга КРР выполняется стратификация участников на группы риска: группа высокого риска направляется сразу на колоноскопию, минуя лабораторный тест, группа низкого риска проходит фекальный иммунохимический тест и направляется на колоноскопию при положительном тесте, а при отрицательном – на очередное диспансерное обследование.

Список сокращений

ДИ – доверительный интервал

ЗНО – злокачественные новообразования

КРР – колоректальный рак

НМИЦ колопроктологии – ФГБУ «НМИЦ колопроктологии имени А. Н. Рыжих» Минздрава России

ОШ – отношение шансов

ПЦПР – прогностические ценности положительного результата

ПЦОР – прогностические ценности отрицательного результата

РФ – Российская Федерация

ФИТ – фекальный иммунохимический тест

СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. Куловская Д.П., Ачкасов С.И., Шельгин Ю.А., и соавт. Сравнительная оценка эффективности анкетирования и теста на скрытую кровь в кале при скрининге колоректального рака. Хирург. 2022;(4):31-40. Kulovskaya, D.P. et al. (2022) 'Comparative assessment of questionnaire and fecal immunochemical test efficacy in colorectal cancer screening', Hirurg (Surgeon), (4), pp. 31–40. <https://doi.org/10.33920/med-15-2204-04>
2. Куловская Д.П., Шельгин Ю.А., Фролов С.А., Ачкасов С.И. Валидация опросника по оценке степени риска обнаружения колоректального рака. Колопроктология. 2023;22(3):76-84. Kulovskaya DP, Shelygin YA, Frolov SA, Achkasov SI. (2023) 'Validation of the risk questionnaire for colorectal cancer detection. Koloproktologia' 22(3), pp. 76-84. (In Russ.). <https://doi.org/10.33878/2073-7556-2023-22-3-76-84>
3. Куловская Д. П., Шельгин Ю. А., Фролов С. А. Анкетирование как метод стратификации при организации скрининга колоректального рака. Хирург. 2024;(1):40-46. Kulovskaya, D.P., Shelygin, Yu.A. and Frolov, S.A. (2024)

- ‘Questionnaire as a stratification method in organizing colorectal cancer screening’, *Hirurg (Surgeon)*, (1), pp. 40–46. (In Russ.)
<https://doi.org/10.33920/med-15-2401-04>
4. Куловская Д.П., Шельгин Ю.А., Стародубов В.И., Ачкасов С.И., Каприн А.Д., Драпкина О.М., Попович Л.Д., Решетов И.В., Фролов С.А. Эффективность модели скрининга колоректального рака с использованием групп риска. *Профилактическая медицина*. 2024; 27(5):12–22. Kulovskaya DP, Shelygin YA, Starodubov VI, Achkasov SI, Kaprin AD, Drapkina OM, Popovich LD, Reshetov IV, Frolov SA. (2024) ‘Risk groups model in colorectal cancer screening’. *Russian Journal of Preventive Medicine* 27(5) pp. 12–22. (In Russ.). <https://doi.org/10.17116/profmed20242705112>
5. Ачкасов С.И., Шельгин Ю.А., Фролов С.А., Назаров И.В., Куловская Д.П. Апробация риск-ассоциированной модели скрининга колоректального рака на популяции. Предварительные результаты. *Корпоративное здоровье и промышленная медицина*. 2024; №1 (1) – С. 31 – 41. УДК: 65.012.21: 616.345-006 S.I. Achkasov, Y.A. Shelygin, S.A. Frolov, I.V. Nazarov, D.P. Kulovskaya. (2024) ‘Approbation of a risk-associated colorectal cancer screening model in a population. Preliminary results’ *Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Moscow, Russia*. 1(1) pp. 31 – 41. (In Russ.)
6. Веселов А.В., Омеляновский В.В., Кашников В.Н., Ташкинов Н.В., Калашников А.А., Адаев А.М., Лапшин Д.Е., Захарова Я.С., Захаров С.В., Косенко П.М., Куловская Д.П. Возможности повышения эффективности диагностики и лечения новообразований ободочной и прямой кишки (на примере работы Хабаровского краевого колопроктологического центра). *Дальневосточный медицинский журнал*. 2020 (2) pp. 28-32 (In Russ.)
<http://dx.doi.org/10.35177/1994-5191-2020-2-28-32>