

ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ  
«НАЦИОНАЛЬНЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ ЦЕНТР  
КОЛОПРОКТОЛОГИИ ИМЕНИ А.Н. РЫЖИХ» МИНИСТЕРСТВА  
ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

*На правах рукописи*

**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

Диссертация

на соискание ученой степени

кандидата медицинских наук

Научные руководители:

Академик РАН, д.м.н., профессор, Ю.А. Шельгин

Академик РАН, д.м.н., профессор, В.И. Стародубов

Москва – 2025

## СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

БП – без патологии

ВОЗ – Всемирная организация здравоохранения

ДИ – доверительный интервал

ДН – доброкачественные новообразования

ЖКТ – желудочно-кишечный тракт

ЗНО – злокачественные новообразования

КРР – колоректальный рак

КСГ – клинико-статистическая группа

КТ – компьютерная томография

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

ОШ – отношение шансов

ПЦОР – прогностическая ценность отрицательного результата

ПЦПР – прогностическая ценность положительного результата

РФ – Российская Федерация

СКРР – скрининг колоректального рака

СМИ – средства массовой информации

СС – сигмоскопия

США – Соединенные Штаты Америки

ТЭМ – трансанальная эндоскопическая микрохирургия

ФИТ – фекальный иммунохимический тест

ADR – англ. – adenoma detection rate, частота обнаружения аденом

ССЕ – англ. – colon capsule endoscopy, видеокапсульная эндоскопия

ССЕ-1 – англ. – colon capsule endoscopy 1, видеокапсульная эндоскопия первого поколения

ССЕ-2 – англ. – colon capsule endoscopy 2, видеокапсульная эндоскопия второго поколения

gFOBT – англ. – guaiac fecal occult-blood test, гваяковая (квяковая) проба

ROC – англ. – receiver operating characteristic, анализ обнаружения новообразований толстой кишки

## ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ.....	5
Глава 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ.....	16
1.1 Эпидемиология колоректального рака.....	16
1.2 Методы стратификации при проведении скрининга КРР.....	18
1.3 Методы визуализации при проведении скрининга КРР.....	22
1.4 Факторы риска при проведении скрининга КРР.....	31
1.5 Опросники при проведении скрининга КРР.....	34
Глава 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ.....	37
2.1. Методы исследования.....	37
2.2. Дизайн исследования.....	37
2.3 Создание и валидация опросника.....	38
2.4 Сравнение эффективности методов стратификации.....	39
2.5 Апробация опросника на общей популяции в рамках пилотных проектов.....	40
2.6 Методы обследования.....	44
Глава 3. СОЗДАНИЕ И ВАЛИДАЦИЯ ОПРОСНИКА ДЛЯ СКРИНИНГА КОЛОРЕКТАЛЬНОГО РАКА.....	52
3.1 Разработка опросника.....	52
3.2 Предварительная сравнительная оценка эффективности анкетирования и фекального иммунохимического теста.....	62
Глава 4. АПРОБАЦИЯ СКРИНИНГОВОЙ ПРОГРАММЫ НА ОБЩЕЙ ПОПУЛЯЦИИ В РАМКАХ ПИЛОТНЫХ ПРОЕКТОВ.....	66
4.1 Подготовительный этап.....	67
4.2 Результаты.....	71
Глава 5. ХИРУРГИЧЕСКОЕ ЛЕЧЕНИЕ.....	91
5.1 Хирургическое лечение выявленных доброкачественных новообразований толстой кишки.....	91
5.2 Хирургическое лечение выявленных злокачественных новообразований толстой кишки.....	105
Глава 6. ОЦЕНКА МЕДИЦИНСКОЙ, СОЦИАЛЬНОЙ И ЭКОНОМИЧЕСКОЙ ЭФФЕКТИВНОСТИ РИСК-АССОЦИИРОВАННОЙ МОДЕЛИ СКРИНИНГА КРР.....	119

ЗАКЛЮЧЕНИЕ .....	132
ВЫВОДЫ.....	144
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ.....	145
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ.....	147

## **ВВЕДЕНИЕ**

### **Актуальность темы исследования и степень ее разработанности**

Злокачественные новообразования (ЗНО) занимают лидирующую позицию среди причин смертности, являясь серьезным барьером на пути увеличения продолжительности жизни.

Бремя заболеваемости и смертности от рака быстро растет во всем мире: это отражает как старение и рост населения, так и изменения в распространенности основных факторов риска онкологических заболеваний, некоторые из которых связаны с социально-экономическими и демографическими процессами. Исследования показывают, что на разные виды ЗНО, в том числе на колоректальный рак (КРР), значительное влияние оказывают факторы риска, среди которых в наиболее заметной степени влияют поведенческие, такие как курение, алкоголь, низкая физическая активность, возраст, пол и наследственные факторы.

По данным Глобальной обсерватории рака (GCO) [74], в 2020 году в 185 странах среди 19,3 млн новых случаев по 36 видам рака, колоректальный рак был на 3-ем месте (10,0%) после рака молочной железы (11,7%) и рака легкого (11,4%). Среди женщин КРР в мире занимает 2-ю позицию (9,4%) после рака молочной железы (24,5%), у мужчин КРР на 3-ей позиции (10,6%) после рака легкого (14,3%) и рака простаты (14,1%).

По данным о заболеваемости и смертности в 2023 году в Российской Федерации колоректальный рак сохраняет лидирующие позиции. В структуре заболеваемости злокачественными новообразованиями удельный вес КРР составляет 12%, после рака кожи (13,6%) и молочной железы (12,3%). В структуре смертности КРР находится на 2 месте (13,6%), уступая раку трахеи, бронхов, легкого (17,6%) [6].

Смертность от рака в 2020 г. в мире составила 9,9 млн человек, в том числе от рака легкого (18,0%) и КРР (9,4%). Среди женщин смертность от КРР (9,5%) следует после рака молочной железы (15,5%) и рака легкого (13,7%). Среди

мужчин смертность от КРР также на 3-ей позиции (9,3%) после рака легкого (21,5%) и рака печени (10,5%).

С 2017 года Всемирная организация здравоохранения (ВОЗ) провозгласила снижение преждевременной смертности от рака как неотложную цель в своем Глобальном плане действий по предотвращению и контролю за неинфекционными заболеваниями [137]. В то же время Международное агентство по исследованию рака (IARC) подсчитало, что смертность от рака увеличится на 62% к 2040 г. в глобальном масштабе и на 30% в Европе [29]. Этот прогноз обусловлен исключительно ростом и старением населения и может в дальнейшем усугубляться растущей распространенностью факторов риска во многих частях мира.

В Российской Федерации, благодаря реализации национальных проектов и программ в сфере системы здравоохранения и активному внедрению современных технологий, направленных на лечение ЗНО, отмечается стойкая тенденция к снижению смертности у пациентов с КРР. Так, за последнее десятилетие, с 2011 по 2021 год летальность в течение года с момента установления диагноза (одногодичная летальность) при раке ободочной кишки снизилась на 7,4% (с 30,5% до 23,1%), а при раке прямой кишки, ректосигмоидного соединения и ануса – на 8,5% (с 27,7% до 19,2%) [5,116].

Тем не менее, несмотря на положительную динамику показателей однодичной летальности, важным вопросом для здравоохранения остается снижение заболеваемости. КРР относится к потенциально предотвратимым ЗНО, основная мера профилактики которого заключается в своевременном обнаружении новообразований толстой кишки с их последующим удалением (скрининг КРР). Несмотря на признанную «золотым стандартом» в диагностике кишечных неоплазий колоноскопию, в мировой практике в силу экономических причин и возможности наибольшего охвата населения чаще всего предпочтение отдается программам скрининга КРР, состоящим из нескольких этапов.

В подавляющем большинстве скрининговых программ используется двухэтапная методика, где в качестве первого этапа используются различные стратификационные тесты.

Наиболее часто в качестве стратификационной методики применяется фекальный иммунохимический тест (ФИТ). Однако, данный тест не лишен недостатков, к которым относятся низкая чувствительность к полипам, наличие как ложноположительных, так и ложноотрицательных результатов, низкая приверженность населения к прохождению теста и экономические затраты [18, 22, 40, 51, 112, 116]. В связи с этим, актуальным направлением при организации скрининга КРР является выделение групп риска среди относительно здоровых лиц, что позволит, с одной стороны, снизить экономические затраты на его проведение, а с другой – повысит охват населения и эффективность программы. В Китае, например, для предварительного отбора целевой группы населения, используется сочетание инструмента оценки риска на основе вопросника и анализа кала на скрытую кровь [49]. В Российской Федерации в рамках диспансеризации предусмотрен скрининг онкологических заболеваний, в том числе колоректального рака, а также анкетирование по двум видам анкет, но ни одна из них не является специфической для КРР [20]. Более того, в программе диспансеризации в Российской Федерации отсутствует единый подход в организации скрининга. При этом важной составляющей является выбор метода, позволяющего повысить приверженность населения к прохождению скрининга, обладающего высокой чувствительностью и специфичностью и, в то же время, не требующего значительных экономических затрат. Таким образом, представляется необходимой организация единой риск-ассоциированной модели скрининга колоректального рака в Российской Федерации.

## **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 в отечественной практике определены и систематизированы основные предикторы, с присвоением им индивидуального уровня значимости для оценки риска обнаружения новообразований толстой кишки. В соответствии с полученными данными разработан оригинальный опросник.

Проведенное исследование показало, что предложенный 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.

Впервые в отечественной практике разработана риск-ассоциированная модель скрининга КРР: 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, 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.

### **Теоретическая и практическая значимость работы**

Разработан уникальный, простой в применении опросник, позволяющий определить наличие и 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 новообразований в амбулаторных условиях позволит снизить экономические затраты за счет исключения необходимости направления пациентов с полипами менее 10 мм в диаметре на стационарное лечение. Также повысится частота обнаружения доброкачественных новообразований и злокачественных новообразований на ранних стадиях.

Доказана эффективность разработанной риск-ассоциированной модели при проведении скрининга КРР.

### **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 30.01.2020 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.

## **Основные положения диссертационной работы доложены на:**

1. Научно-практическая конференция «Альянс гастроэнтеролога, колопроктолога и эндоскописта в диагностике и лечении заболеваний желудочно - кишечного тракта», 17-18 сентября 2021 г., Хабаровск.
2. Круглый стол «Популяционный скрининг – путь к решению проблемы колоректального рака», 30 ноября 2021 г., Екатеринбург.
3. Научно-практическая конференция «Актуализация проблемы скрининга колоректального рака», 14 февраля 2022 г., Южно-Сахалинск.
4. Круглый стол «Популяционный скрининг – путь к решению проблемы колоректального рака», 30 марта 2022 г., Оренбург.
5. Межрегиональная научно-практическая конференция с международным участием «Современные эндоскопические технологии в колопроктологии», 7 июня 2022 г., Москва.

6. Всероссийская научно-практическая конференция с международным участием «Первый Байкальский колопроктологический форум молодых ученых», 28-30 июля 2022 г., Иркутск.
7. V юбилейный международный форум онкологии и радиотерапии, 19-23 сентября 2022 г., Москва.
8. Всероссийская научно-практическая конференция с международным участием «Съезд колопроктологов России», 6-8 октября 2022 г., Москва.
9. Неделя профилактики рака толстой кишки, 07-11 ноября 2022 г., Москва.
10. Научно-практическая конференция «Остановим КРР. Практика», 09 декабря 2022 г., Рязань.
11. Научно-практическая конференция «Скрининг колоректального рака. Остановим КРР. Практика» 26 января 2023 г., Новосибирск.
12. XXX Российский национальный конгресс «Человек и лекарство», 10 апреля 2023 г., Москва.
13. Региональная научно-практическая конференция «Скрининг колоректального рака», 29 мая 2023 г., Когалым.
14. Всероссийская научно-практическая конференция с международным участием «Съезд колопроктологов России», 12-13 октября 2023 г., Москва.
15. Круглый стол «Популяционный скрининг – путь к решению проблемы колоректального рака», 23 октября 2023 г., Мурманск.
16. Научно-практическая конференция специалистов Сибирского федерального округа «Актуальные вопросы в практике колопроктолога и гастроэнтеролога», 15-16 февраля 2024 г., Иркутск.
17. XII международный конгресс «ОргЗдрав – 2024. Эффективное управление в здравоохранении», 10-11 июня 2024 г., Москва.
18. Всероссийская научно-практическая конференция с международным участием «Съезд колопроктологов России», 03-05 октября 2024 года, г. Москва.

### **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, а также Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Астраханский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации. 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 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 Высшей аттестационной комиссией при Министерстве науки и высшего образования Российской Федерации для размещения докторских и кандидатских диссертаций.

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>

### **Структура и объем диссертации**

Диссертационная работа изложена на 166 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.

## Глава 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

### 1.1 Эпидемиология колоректального рака

Согласно оценке ВОЗ, злокачественные новообразования в 112 из 183 стран мира занимают первые две лидирующие позиции среди всех причин смерти у населения в возрасте до 70 лет, и третье или четвертое место еще в 23 странах мира [3]. По данным систематического анализа, посвященного изучению глобального бремени заболеваний с 1990–2019 гг., ЗНО стали причиной потери 7,5 млн лет жизни с поправкой на инвалидность (disability-adjusted life years, DALY) [135].

Колоректальный рак (КРР) относится к одному из наиболее часто диагностируемых видов ЗНО и занимает второе место среди всех причин смертности от рака в мире. Так, по данным GLOBOCAN в 2020 году было зарегистрировано более 1,8 миллиона новых случаев КРР и порядка 0,9 миллиона летальных исходов от данного заболевания [74].

ВОЗ прогнозирует дальнейшее увеличение заболеваемости и смертности от колоректального рака во всем мире в ближайшие десятилетия. Так, КРР по заболеваемости занимает третье место среди онкологических заболеваний в США как у мужчин, так и у женщин (после рака легкого и рака предстательной железы у мужчин, рака молочной железы и рака легкого у женщин) [131]. Наиболее высокие показатели заболеваемости раком толстой кишки отмечаются в Европе, Австралии и Новой Зеландии, а также в ряде стран Восточной Азии [41, 141].

Такой показатель как пятилетняя выживаемость с момента установки диагноза КРР варьирует от 90% при локализованной форме и до 14% при распространенных стадиях заболевания [124]. Так, после хирургического лечения, показатель пятилетней выживаемости составляет до 99% при I стадии, 68–83% при II стадии и 45–65% при III стадии заболевания [46]. Одногодичная летальность при установленном диагнозе КРР, по данным ряда исследований, во всем мире превышает 13% [63, 74].

В Российской Федерации КРР занимает одну из лидирующих позиций в общей структуре онкологической заболеваемости (12,2%), а смертность от данного заболевания в 2021 году среди злокачественных нозологий занимала второе место у мужчин (12,4%), и разделяла первую позицию с раком молочной железы у женщин (15,8%). Одногодичная летальность в РФ в том же году составляла 23,1% для ободочной кишки, а для прямой кишки, ректосигмоидного соединения и ануса – 19,2% [5].

Высокие показатели смертности от КРР обусловлены поздним выявлением заболевания. В настоящее время около 60-70% диагностированных случаев КРР у симптомных больных выявляются в запущенной стадии [98].

Несмотря на тенденцию к увеличению заболеваемости и смертности от КРР, это одна из немногих локализаций онкологического процесса, при которой проведение профилактических мероприятий может оказать существенное влияние на выживаемость пациентов [91, 103].

Ведущую роль в развитии рака толстой кишки играют предопухолевые заболевания, среди которых первое место занимают аденоматозные полипы. Полипы обычно имеют длительный период роста до их перерождения в злокачественную опухоль, что позволяет проводить раннее выявление и профилактику КРР путем их удаления.

Наиболее часто в толстой кишке встречается аденокарцинома, которая развивается из доброкачественных образований (аденом) [48, 66]. Таким образом, благодаря ранней диагностике полипов толстой кишки и своевременному их удалению, возможно снизить как заболеваемость, так и смертность от КРР [58]. Внедрение в 90-х годах протоколов, направленных на раннюю диагностику (скрининга) колоректального рака в сочетании с разработкой более эффективных методов лечения, в ряде зарубежных стран привели к существенному снижению смертности от данного заболевания [64].

В связи с этим, скрининг КРР рассматривается большинством исследователей как наиболее мощный инструмент, направленный на профилактику данного заболевания [91].

Во многих странах уже реализуются программы скрининга КРР, однако методы и стратегия их проведения различаются как по наполнению методами обследования, так и по временным интервалам их выполнения [72, 119].

Общепризнанным и наиболее эффективным методом выявления заболеваний толстой кишки является колоноскопия [82].

Однако, проведение эндоскопического обследования толстой кишки тотально всему населению, подлежащему скринингу колоректального рака, неосуществимо даже в развитых странах с небольшой численностью населения. Это связано не только со значительными экономическими затратами на его проведение, которые включают расходы на дорогостоящее оборудование и подготовку высококвалифицированных кадров, но и с инвазивностью самой процедуры, нередко вызывающей негативное отношение респондентов. Поэтому в подавляющем большинстве скрининговых программ используется двухэтапная методика, где колоноскопия выполняется вторым этапом, а в качестве первого этапа используются различные стратификационные тесты [19, 112].

## **1.2 Методы стратификации при проведении скрининга КРР**

Наиболее распространенными методами стратификации при скрининге колоректального рака являются различные фекальные тесты (гваяковая проба (gFOBT), фекальный иммунохимический тест (ФИТ) и т.д.).

Гваяковая (кваяковая) проба (проба Вебера, Вебера–Ван Деена, Альмена–Ван Деена или гемоккульт-тест (англ. guaiac fecal occult-blood test, gFOBT) — первый лабораторный метод, позволяющий определять наличие скрытой крови в кале. Механизм действия основан на взаимодействии пероксида водорода с гемом. Однако, данная методика имеет ряд недостатков, таких как обязательное соблюдение диеты (это связано с тем, что пероксид водорода может взаимодействовать с гемом, который содержится в различных продуктах), во время исследования не рекомендовано принимать

нестероидные противовоспалительные препараты и витамин С. Более того, к недостаткам можно отнести особенности сбора материала: анализ необходимо выполнять на 3 пробах в течение 3 разных дней. Наличие в пище миоглобина и растений с пероксидазой могут привести к ложноположительному результату. В то время как прием витамина С приводит к ложноотрицательному результату.

Также одним из существенных недостатков gFOBТ является отсутствие возможности интерпретировать источник кровотечения (верхние или нижние отделы ЖКТ) [110].

Несмотря на имеющиеся недостатки гваяковая проба все же принесла свои положительные результаты. По данным ряда исследований применение gFOBТ в качестве скрининга КРР один раз в два года, снижает смертность от данного заболевания на 9–22% [61, 90, 94, 96, 117]. В проведенном D. Fitzpatrick-Lewis (2016) мета-анализе снижение смертности от КРР при использовании теста gFOBТ составило 18% (ОШ 0,82; 95% ДИ: 0,73–0,92) [28, 65].

В другом исследовании, в которое вошло 45 551 человек, сравнивали применение gFOBТ (1 раз в год и 1 раз в 2 года) с группой контроля. По результатам исследования через 30 лет смертность от КРР в группе с ежегодным контролем gFOBТ была 1,8%, в группе с контролем 1 раз в 2 года – 2,2%, а в группе без применения анализа кала на скрытую кровь – 2,7%. Авторами установлено, что скрининг с применением gFOBТ снижает смертность от колоректального рака (относительный риск при ежегодном скрининге 0,68; 95% ДИ: 0,56–0,82; относительный риск при двухгодичном скрининге 0,78; 95% ДИ: 0,65–0,93) в течение 30 лет наблюдения. Однако, стоит отметить, что по данным исследования не наблюдалось снижения смертности от всех причин (относительный риск при ежегодном скрининге 1,00; 95% ДИ: 0,99 - 1,01; относительный риск при двухгодичном скрининге

0,99; 95% ДИ: 0,98 - 1,01). Это, вероятнее всего, связано с недостаточным набором пациентов [122].

По данным других авторов, ежегодное использование gFOBТ снижает заболеваемость КРР на 20%, тогда как использование один раз в два года на 17% [28, 100].

Также, по данным трех систематических обзоров применение gFOBТ позволяет снизить смертность от КРР на 14 - 16% [75, 76, 87].

Дальнейшее совершенствование методов выявления скрытой крови в кале привело к созданию фекального иммунохимического теста (ФИТ). Принцип действия данного теста основан на использовании антител к человеческому гемоглобину [91]. Благодаря этому, перед его проведением отсутствует необходимость соблюдения специальной диеты, а при заборе биологического материала необходимо меньшее количество образца кишечного содержимого [92, 113].

Более того, безусловным преимуществом ФИТ является выявление признаков кровотечения из нижних отделов ЖКТ [92]. По данным ряда авторов, ФИТ имеет ряд преимуществ перед gFOBТ [91, 134].

Так, по сравнению с gFOBТ, ФИТ обладает большей чувствительностью для обнаружения доброкачественных образований толстой кишки (11-20% против 20-50%, соответственно) и КРР (20-50% против 79%, соответственно) [92].

В Италии (2015) было проведено исследование, в котором оценивалась эффективность ФИТ при скрининге колоректального рака. Тест проводили один раз в два года. Результатом использования теста явилось снижение смертности от КРР на 22% [146]. В другом исследовании, за счет применения ФИТ один раз в два года удалось снизить заболеваемость КРР на 27%, а смертность на 10% [115]. По данным ряда обсервационных исследований, было показано, что применение ФИТ снижает заболеваемость КРР на 21%

(0,79; 95% ДИ: 0,69–0,92), а смертность - на 59% (0,41; 95% ДИ: 0,29–0,59) [28, 145].

В Китае в 2015 году в скрининговой программе приняли участие более 1 миллиона человек в возрасте от 50 до 69 лет. Данная программа включала в себя выполнение ФИТ один раз в два года. В результате внедрения скрининговой программы смертность от КРР была снижена на 10% (относительно группы, не прошедшей скрининг). Однако, необходимо отметить, что максимальный период наблюдения в данном исследовании составил всего лишь 6 лет [51].

В 2014 году был проведен мета-анализ, который показал, что в диагностике колоректального рака чувствительность ФИТ-теста составляет 79%, а специфичность - 94% [92].

В другом мета-анализе, проведенном в 2017 году, средняя специфичность ФИТ для КРР составила 91%, тогда как средняя чувствительность – 93%. Чувствительность теста для аденом (размером 10 мм и более) с наличием ворсинчатого компонента (25% и более) составила 48% (95% ДИ: 39%-57%), а специфичность - 93% (95% ДИ: 91%-94%) [86].

Еще одним методом стратификации при проведении программ скрининга колоректального рака является анализ кала на содержание опухолевой ДНК. Как известно, клетки опухолей могут попадать в просвет толстой кишки, и их измененная ДНК может быть обнаружена. Не так давно был разработан новый метод их выявления - тест ДНК, который сочетает в себе фекальный иммунохимический анализ с выявлением ДНК опухоли [81].

Было проведено исследование, в котором сравнивали тест ДНК и ФИТ. В исследовании приняли участие 9989 человек старше 18 лет, которым в качестве контроля была выполнена колоноскопия. Чувствительность ДНК теста по отношению к выявлению КРР и крупных аденом составила 92,3%, а для ФИТ – 73,8% ( $p=0,002$ ). Однако, стоит отметить, что специфичность ДНК теста, которая составила 86,6%, была ниже по сравнению с ФИТ - 94,9%

( $p < 0,01$ ). Чувствительность выявления полипов (размером 10 мм и более) для ДНК теста составила 42,4%, а чувствительность для ФИТ – 5,1% ( $p < 0,001$ ) [81].

Однако, главным недостатком использования ДНК теста в скрининговых программах является его высокая стоимость, которая в 10 раз превышает затраты на проведение ФИТ [98].

Таким образом к преимуществам используемых в скрининговых программах тестов для определения скрытой крови в кале можно отнести простоту их применения, неинвазивность процедуры, а также невысокую стоимость, а к недостаткам - низкую специфичность и чувствительность.

### **1.3 Методы визуализации при проведении скрининга КРР**

Наиболее информативным методом диагностики как колоректального рака, так и предраковых заболеваний толстой кишки является эндоскопическое исследование. Эффективность эндоскопического обследования толстой кишки в скрининговых программах достаточно широко обсуждается в литературе. Этот факт связан не только со значимостью данного метода исследования, но и с его инвазивностью, высокой стоимостью и не всегда позитивным отношением обследуемого контингента.

Одним из методов выявления образований толстой кишки является сигмоскопия (СС). При помощи данного исследования возможно осмотреть дистальную часть толстой кишки и, при необходимости, осуществить забор материала для морфологического исследования и выполнить удаление доброкачественных образований из прямой и левых отделов ободочной кишки.

По результатам рандомизированных исследований было показано, что применение сигмоскопии в скрининговых программах позволяет снизить как заболеваемость, так и смертность от колоректального рака [78, 120].

По результатам ряда проведенных исследований выполнение скрининговой сигмоскопии приводит к снижению смертности от КРР на 38-43%, а заболеваемости - на 31-33% [36, 120].

При этом, следует отметить, что снижение смертности и заболеваемости при использовании сигмоскопии происходит в основном за счет выявления новообразований дистальных отделов толстой кишки. Учитывая тот факт, что коэффициент частоты расположения ЗНО в дистальных отделах составляет 0,63 (95% ДИ: 0,49–0,84), а в проксимальных - 0,90 (95% ДИ: 0,77–1,04), данный метод диагностики имеет существенные ограничения [94].

В 2012 году был проведен мета-анализ, который включал 416 159 человек. Всем участникам была выполнена сигмоскопия (СС). В результате исследования было установлено, что при помощи СС возможно снизить относительный риск заболеваемости КРР на 18% (0,82, 95% ДИ: 0,73-0,91,  $p < 0,001$ ), а смертности - на 28% (0,72, 95% ДИ: 0,65–0,80,  $p < 0,001$ ) [60].

В другой систематический обзор было включено 4 рандомизированных и 10 наблюдательных исследований. По результатам проведенного анализа, сигмоскопия способствует снижению заболеваемости и смертности от КРР, поражающего дистальные отделы толстой кишки на 31% (95% ДИ: 26% - 37%) и 46% (95% ДИ: 33% - 57%), соответственно, при намеренном скрининговом анализе. При этом, в протоколах рандомизированных контролируемых исследований данные показатели составили 42% (95% ДИ: 29% - 53%) и 61% (95% ДИ: 27% - 79%), а в наблюдательных исследованиях - 64% (95% ДИ: 50% - 74%) и 66% (95% ДИ: 38% - 81%), соответственно [45].

По данным А.В. Knudsen и соавт. (2021) чувствительность СС в пределах досягаемости сигмоидоскопа к большим аденомам и КРР оценивается в 95%, а специфичность - в 87% [88].

Широко обсуждается и временной интервал выполнения сигмоскопии. Так по данным Atkin W.S. и соавт. (2019), риск образования множественных полипов (размером 10 мм и более) увеличивается с возрастом, и достигает плато к 60

годам. Таким образом, скрининг с однократной сигмоскопией, выполненной в возрасте 55-60 лет может предотвратить 70% КРР дистальных отделов толстой кишки у лиц к 58-74 годам и на 50% - достигших возраста 75-79 лет [35].

По результатам исследования, выполненного Ladabaum U. и соавт. (2019) оптимальными сроками выполнения сигмоскопии является интервал один раз в 5 лет [91].

К несомненным преимуществам сигмоскопии при скрининге КРР относятся простота подготовки к исследованию и отсутствие необходимости в седации. Однако, существенным недостатком является невозможность оценки состояния проксимальных отделов толстой кишки.

«Золотым стандартом» для проведения скрининга КРР является колоноскопия [25, 112]. Клиническая значимость данного исследования, несмотря на его инвазивность и необходимость специальной подготовки, не вызывает сомнений. Так, результаты проспективного когортного исследования, длившегося 22 года и включавшего 89 000 медицинских работников, показали, что среди лиц, прошедших колоноскопию отмечалось снижение уровня смертности от КРР на 68% (95% ДИ: 55–76%) [108].

Данный факт отмечается и в других когортных исследованиях. Так, у лиц, которым была проведена колоноскопия в сравнении с основной популяцией, заболеваемость КРР ниже на 46-69%, а смертность - на 68-88% [32, 38, 42, 44, 45, 57, 59, 84, 93, 101, 104, 108, 109, 111, 144].

По результатам проведенного мета-анализа, основанного на 6 обсервационных исследованиях, выполнение колоноскопии позволяет снизить заболеваемость КРР на 40–60% [45].

Несколько проспективных когортных исследований и исследований случай-контроль показали, что выполнение скрининговой колоноскопии способствует снижению заболеваемости и смертности от КРР на 40 - 85% [108, 38, 42, 44, 57].

В рандомизированное исследование, проведенное Quintero E. и соавт. (2012) было включено 53302 респондента в возрасте от 50 до 69 лет, у которых отсутствовали симптомы КРР. Исследование было направлено на изучение различных подходов к скринингу КРР и делило участников на 2 группы. Респондентам первой группы выполнялась однократная колоноскопия, во второй группе проводилось исследование кала на скрытую кровь иммунохимическим методом (ФИТ) один раз в два года. Уровень участия был выше в группе ФИТ, чем в группе колоноскопии (34,2% против 24,6%,  $P < 0,001$ ). КРР был обнаружен у 30 человек (0,1%) в группе колоноскопии и у 33 человек (0,1%) в группе ФИТ (ОШ 0,99; 95% ДИ: 0,61–1,64). Ворсинчатые аденомы и полипы размером более 10 мм диагностированы у 514 участников (1,9%) в группе колоноскопии и у 231 (0,9%) - в группе ФИТ (ОШ 2,30; 95% ДИ: 1,97–2,69). Полипы небольшого размера были обнаружены в 1109 случаях (4,2%) в группе колоноскопии и лишь в 119 (0,4%) - в группе ФИТ (ОШ 9,80; 95% ДИ: 8,10 - 11,85) [109].

Результаты проведенного исследования свидетельствуют о том, что при практически равной частоте выявления злокачественных новообразований толстой кишки, колоноскопия имеет существенные преимущества над ФИТ-тестом в диагностике доброкачественных новообразований и, особенно, при их небольших размерах.

При проведении колоноскопии важным является количественный показатель частоты обнаружения аденом (ADR). Данный показатель зависит не только от квалификации специалиста, при которой частота полного осмотра толстой кишки должна достигать 95% и выше для скрининговых колоноскопий, время вывода колоноскопа должно составлять более 6 минут, но конечно же качество подготовки пациентов к исследованию должно быть не менее 6 баллов по Бостонской шкале [2, 10, 111]. Считается что ADR должен быть более 25% ( $\geq 30\%$  для мужского пола и  $\geq 20\%$  для женщин) при качественно выполненной скрининговой колоноскопии [32]. Однако, в реальной клинической практике

данный показатель варьируется от 7% до 44%, что негативно отражается на проведении скрининга КРР [89].

Учитывая, что колоноскопия является инвазивной процедурой, к основным ее недостаткам можно отнести риск развития осложнений. Так, в систематическом обзоре, проведенном в 2015 году, сообщалось о риске перфорации толстой кишки и возникновения кровотечения в 4 и 8 случаях на 10 000 скрининговых колоноскопий, соответственно [94].

Существенное значение при проведении скрининга имеют и временные интервалы выполнения колоноскопии. Согласно данным ESMO оптимальным сроком проведения повторного эндоскопического обследования толстой кишки при нормальных показателях предыдущей колоноскопии является 10 лет. Для лиц, отказавшихся проходить колоноскопию рекомендовано выполнять сигмоскопию с интервалом в 5-10 лет [34].

По данным других авторов, интервал эндоскопического исследования зависит от количества выявленных при скрининговой колоноскопии новообразований. Так, при обнаружении 1-2 небольших аденом размером менее 10 мм, интервал последующего обследования должен составлять 5-10 лет, при обнаружении одной аденомы от 10 мм до 20 мм или 3-4 аденом до 10 мм – 3 года [99].

Эмухвари Г.Н. в своей работе пришел к выводу, что оптимальные сроки повторного эндоскопического исследования составляют от 12 до 18 месяцев, объясняя это быстрыми темпами роста злокачественных опухолей толстой кишки. Кроме того, автор считает, что пятилетний срок наблюдения является недостаточным и динамическое наблюдение должно быть продолжено на протяжении всей жизни. Важно отметить, что в данной работе были оценены отдаленные результаты лечения пациентов, которым была выполнена эндоскопическая полипэктомия. Динамическое наблюдение в течение 10 лет показало, что раковые опухоли чаще возникают там, где каких-либо изменений слизистой оболочки выявлено не было, тогда как в местах удаления полипов, КРР не обнаруживался [26].

Таким образом, наличие полипов толстой кишки является показанием к их удалению, и, в настоящее время, существует тенденция к одномоментному удалению доброкачественных новообразований, обнаруженных при скрининговой колоноскопии [70]. Однако единого подхода для определения возможности выполнения малоинвазивного эндоскопического вмешательства в амбулаторных условиях не существует. При этом, ряд авторов рекомендуют эндоскопическое удаление доброкачественных колоректальных новообразований в рамках одной скрининговой колоноскопии, где основным критерием выбора является размер новообразований до 10 мм [4].

В связи с внедрением скрининга, целью которого является раннее выявление рака и аденом, был предложен термин «прогрессирующая аденома» для определения клинически значимых аденом, которые с большой вероятностью могут озлокачиваться. Согласно этим представлениям, аденомы размером 10 мм и более должны быть удалены [8].

В ряде европейских стран опубликованы рекомендации по обследованию толстой кишки (после эндоскопической полипэктомии) в соответствии со степенью риска. Пациенты с аденомами размером более 1 см или с множественными аденомами должны проходить колоноскопию каждые 3 года, а обследование пациентов с одним или двумя тубулярными аденоматозными полипами до 1 см может быть отложено и проводиться через 5 лет или реже [33, 80].

Согласно рекомендациям, принятым в США, у пациентов с зубчатыми аденомами размером, не превышающим 10 мм и без признаков дисплазии следует выполнять колоноскопию один раз в пять лет, в то время как наличие зубчатых аденом размером более 10 мм и/или с наличием признаков дисплазии является показанием к прохождению колоноскопии один раз в три года [112]. Таким образом, к преимуществам скрининговой колоноскопии можно отнести визуализацию всех отделов толстой кишки, возможность одномоментного удаления аденом и/или взятия материала для гистологической верификации, а также более длительные интервалы между повторными обследованиями.

Более того, колоноскопия обладает более высокой чувствительностью и специфичностью для выявления КРР и аденоматозных полипов в сравнении с другими методами скрининга.

К недостаткам эндоскопического исследования можно отнести необходимость подготовки кишечника, что достаточно часто вызывает негативное восприятие у населения, высокую его стоимость, а также необходимость наличия специального оборудования и высококвалифицированных специалистов [54, 85, 112]. Помимо этого, при проведении исследования возможны серьезные осложнения, такие как перфорация толстой кишки и кровотечение.

Еще одним из методов визуализации толстой кишки является капсульная эндоскопия. Видеокапсульная эндоскопия (ССЕ) это относительно новый не инвазивный инструмент скрининга КРР. Он заключается в проглатывании беспроводной камеры небольших размеров, которая во время прохождения по желудочно-кишечному тракту передает изображения на расположенное снаружи специальное устройство.

Впервые в клинической практике видеокапсулы были применены в 2001 году. В отличие от колоноскопии данный метод является не инвазивным, и не сопровождается физическим и психологическим дискомфортом у пациентов, обеспечивая при этом визуализацию толстой кишки. В мета-анализах, опубликованных в 2010 году, приведены результаты изучения возможностей капсулы первого поколения (ССЕ-1). По данным исследований, чувствительность метода варьирует от 71% до 73%, а специфичность - от 75% до 89% для полипов любых размеров. Для полипов размерами от 10 мм и более, чувствительность составила 68-69%, а специфичность – 82-86% [68, 114, 118, 126, 127, 133].

Дальнейшее совершенствование системы для видеокапсульной эндоскопии второго поколения (ССЕ-2) позволило существенно увеличить чувствительность для обнаружения как небольших новообразований (до 10

мм), так и для полипов размерами от 10 мм и более. Так, в четырнадцати исследованиях приняли участие 2420 пациентов (ССЕ-1 - 1128, ССЕ-2 - 1292), всем в последующем была выполнена колоноскопия. Для ССЕ-1 чувствительность обнаружения небольших полипов составила 58% (95% ДИ: 44%–70%), для ССЕ-2 - 86% (95% ДИ: 82%–89%). Специфичность для ССЕ-1 составила 85,7% (95% ДИ: 80,2–90,0%), для ССЕ-2 - 88,1% (95% ДИ: 74,2–95,0%).

При выявлении полипов размерами от 10 мм и более чувствительность ССЕ-1 составила 54 % (95 % ДИ: 29–77 %), для ССЕ-2 - 87 % (95 % ДИ: 81–91 %), специфичность 97,4% (95% ДИ: 96,0%–98,3%) и 95,3 % (95% ДИ: 91,5%–97,5%), соответственно [128].

К преимуществам метода ССЕ можно отнести его не инвазивность, отсутствие серьезных осложнений, потенциальную привлекательность для пациентов по сравнению с эндоскопическими методами визуализации толстой кишки. Однако видеокапсульная эндоскопия не лишена недостатков, таких как: особенности подготовки к исследованию, отсутствие возможности одномоментного вмешательства при выявлении новообразований, длительность проведения исследования, высокая стоимость, необходимость наличия высококвалифицированного специалиста для интерпретации полученных данных [83, 128].

Еще одним альтернативным не инвазивным методом визуализации толстой кишки является виртуальная колоноскопия (КТ-колонография) – не инвазивный метод исследования толстой кишки в основе которого лежит рентгенологическое излучение с последующим формированием трехмерного изображения. Данная методика требует специальной подготовки кишечника и перорального введения контрастного вещества. КТ-колонография оценивает наличие полипов и рака толстой кишки с помощью компьютерной томографии. Впервые данный метод был описан в 1994 году как рентгенографический метод, при котором полученные снимки могут быть реконструированы с помощью сложного программного обеспечения в 2- и 3-

мерные изображения высокого разрешения. По мере технического усовершенствования КТ-аппаратов и улучшения качества изображений, метод быстро набирал популярность среди исследователей.

В 2005 году был проведен систематический анализ, в который было включено 33 исследования (n=6393). По данным анализа, чувствительность КТ-колонографии зависела от размера выявленного новообразования, то есть чем больше был размер новообразования, тем выше становилась чувствительность. Так, для полипов размером менее 6 мм чувствительность составила 48% (95% ДИ: 25% - 70%), для новообразований размерами от 6 до 9 мм - 70% (95% ДИ: 55% - 84%), а при размерах более 9 мм - 85% (95% ДИ: 79% - 91%). По предположению авторов статьи, возможной причиной такой неоднородности могли являться разные технические характеристики используемых компьютерных томографов. Напротив, специфичность не зависела от размеров выявленных новообразований, для обнаружения полипов размером менее 6 мм она составила 92% (95% ДИ: 89% - 96%), для полипов размером от 6 до 9 мм - 93% (95% ДИ: 91% - 95%), и 97% (95% ДИ - 96% - 97%) для полипов более 9 мм [105]. Необходимо отметить, что лишь в ограниченном количестве исследований изучалась новейшая на тот момент технология КТ-колонографии. По мере совершенствования технологии увеличивалась, и частота ее использования в клинической практике.

Так в мета-анализе, опубликованном уже в 2021 году, проводили оценку различных методик, применяемых при скрининге КРР. Как показали данные 17 исследований, включавших 89 073 респондента, риск серьезных осложнений при проведении скрининговой КТ-колонографии практически отсутствует. В том же мета-анализе, на основании данных 7 исследований (n = 5328), чувствительность обнаружения аденом размером от 10 мм и более варьировала от 0,67 (95% ДИ: 0,45-0,84) до 0,94 (95% ДИ: 0,84–0,98), а специфичность - от 0,86 (95% ДИ: 0,85–0,87) до 0,98 (95% ДИ: 0,96–0,99). Аналогично, чувствительность обнаружения аденом размером 6 мм и более колебалась от 0,73 (95% ДИ: 0,58–0,84) до 0,98 (95% ДИ: 0,91–0,99), а

специфичность — от 0,80 (95% ДИ: 0,77–0,82) до 0,93 (95% ДИ: 0,90–0,96) [55].

Таким образом, виртуальная колоноскопия может быть альтернативой для пациентов, которые по разным причинам не могут выполнить колоноскопию. Более того, в рандомизированном исследовании, проведенном в Нидерландах, сравнивали виртуальную колоноскопию и стандартную колоноскопию. Для группы виртуальной колоноскопии доля участия в исследовании составила 34%, а для группы стандартной колоноскопии - 22%. Частота выявления КРР в обеих группах была 0,5%, доброкачественные новообразования (полипы) толстой кишки выявлены в 5,6% и 8,2% в группах с виртуальной и стандартной колоноскопией, соответственно. Проведенное исследование свидетельствует о том, что приверженность пациентов к выполнению данного исследования выше, чем к стандартной колоноскопии [129].

К основному недостатку виртуальной колоноскопии можно отнести необходимость, в последующем, выполнения инвазивных методов диагностики (колоноскопии) при выявленных новообразованиях. Кроме того, как и к стандартной колоноскопии, к данному исследованию необходима специальная подготовка, которую приходится проходить дважды при последующем удалении выявленных новообразований.

#### **1.4 Факторы риска при проведении скрининга КРР**

Помимо лабораторных и инструментальных методов диагностики КРР, многие исследователи проводят анализ факторов риска, являющихся прогностическим признаком обнаружения колоректального рака.

Так, возраст, генетические и экологические факторы играют важную роль в развитии колоректального рака. Рост заболеваемости колоректальным раком отмечается у лиц в возрасте от 50 до 54 лет и к 65 годам достигает 50-70% от всех случаев КРР, а к 80 годам этот показатель составляет 80% [124].

КРР редко встречается в возрасте до 40 лет, однако по данным различных регистров отмечается рост заболеваемости в возрасте 40-44 лет [56]. Помимо возраста, в настоящее время известны и другие факторы риска, которые могут повлиять на развитие КРР: афроамериканская этническая принадлежность, мужской пол, воспалительные заболевания кишечника (риск развития КРР при язвенном колите выше, чем при болезни Крона), ожирение, малоподвижный образ жизни, употребление мяса и мясных полуфабрикатов, курение, употребление алкоголя, наличие в анамнезе лучевой терапии, акромегалия, трансплантация почки с применением иммунодепрессантов, сахарный диабет и инсулинорезистентность, андрогенная депривация, перенесенная холецистэктомия [16, 53]. Мета-анализ проспективных исследований показал положительную связь между употреблением алкоголя в больших количествах (>50 г/день) и смертностью, связанной с колоректальным раком [47].

Было высказано предположение, что ацетальдегид, метаболит этанола, обладает канцерогенным действием, и, влияя на синтез ДНК, приводит к изменению структуры и функции глутатиона и к неконтролируемому делению эпителиальных клеток слизистой оболочки толстой кишки. Однако, известны не только факторы риска развития КРР, но и факторы, снижающие вероятность появления этого заболевания. К таким факторам относятся: активный образ жизни, употребление в пищу рыбы, чеснока, молочных продуктов, продуктов с высоким содержанием клетчатки, фолиевой кислоты, кальция, омега-3, омега-6, ниацина, витаминов А, В1, В2, В6, В12, С, D, Е, цинка, магния, селена, бета-каротинов, а также прием ацетилсалициловой кислоты и других нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП) [131].

Риск развития КРР в течение жизни практически одинаков у женщин и мужчин, 4,1% и 4,4%, соответственно, хотя увеличение с возрастом заболеваемости и смертности у женщин происходит позже, чем у мужчин [71].

Рандомизированное исследование, проведенное A.P. Thrif, показало, что риск развития КРР при наличии ожирения у женщин выше, чем у мужчин [132]. По результатам немецкой национальной программы скрининга КРР было установлено, что вероятность ежегодного появления полипов толстой кишки у мужчин и женщин в возрасте от 55 до 79 лет составляет 1,8–2,4% и 1,2–1,6%, соответственно [43].

Повышение уровня витамина D на 10 нг было связано со снижением риска развития колоректального рака на 26% [97]. Выполненный Aune D. в 2011 году мета-анализ показал, что значимую роль в снижении риска развития КРР, играет употребление в пищу большого количества клетчатки [37]. Также употребление большого количества клетчатки было связано со снижением как общей, так канцерспецифической смертности [125].

Ранее было описано множество модифицированных факторов риска развития КРР. Но не стоит забывать и о не модифицированных факторах, к которым относятся наследственные заболевания, приводящие к развитию КРР (Синдром Линча, синдром Пейца-Егерса, семейный аденоматоз толстой кишки, MutYH-ассоциированный полипоз). Риск развития рака толстой кишки от 2 до 4 раз выше у лиц, имеющих родственников, относящихся к первой линии родства, с подтвержденным диагнозом КРР [30].

Среди факторов риска возникновения КРР выделяют «западный» образ жизни, подразумевающий под собой чрезмерное употребление животных жиров, недостаточное количество растительной пищи в рационе, низкую физическую активность и курение [27]. Однако, по данным проведенного мета-анализа, в который были включены 1070 пациентов с КРР, установлено отсутствие значимой связи между развитием рака толстой кишки и излишним употреблением животных жиров [31].

По данным другого исследования было выявлено, что систематическое злоупотребление алкоголем повышает заболеваемость колоректальным раком [136].

В объединённый анализ исследований, проведенных в 5 странах (Северная Америка и Европа), было включено 489 979 мужчин и женщин, не имевших в анамнезе КРР. По результатам анализа была выявлена очевидная взаимосвязь между постоянным употреблением алкоголя и развитием рака толстой кишки в последующем [52].

Анализ факторов риска позволяет сформировать анкеты, позволяющие предположить возможность развития КРР.

### **1.5 Опросники при проведении скрининга КРР**

В последнее время в некоторых странах применяют подход, получивший название «скрининг, адаптированный к риску» [50].

Для стратификации населения на группы возможного риска обнаружения КРР большое значение имеет верифицированная анкета. Использование опросников позволяет выстроить оптимальную очередность для прохождения углубленного обследования. Ряд авторов в своих работах использовали анкеты, которые, как правило, содержали сведения о возрасте, гендерной принадлежности, семейном онкологическом анамнезе, отношении к курению.

Некоторые исследования дополнительно включали в опросник 8 клинических факторов риска КРР. К этим факторам риска были отнесены следующие пункты:

- 1) наличие кишечных полипов в анамнезе;
- 2) семейный анамнез КРР у родственников первой степени родства;
- 3) хроническая диарея;
- 4) хронический запор;
- 5) перенесенный стресс;
- 6) стул с примесью слизи или крови;
- 7) хронический аппендицит или аппендэктомия в анамнезе;

8) хронический холецистит или холецистэктомия в анамнезе.

В итоге было показано, что анкетирование по такому опроснику позволило изменить чувствительность ФИТ-теста с 75,49% до 86,56%, специфичность - с 81,37% до 90,36% [130, 140, 142, 143].

В Китае в программе скрининга колоректального рака широко используется анкетирование. Первым этапом для стратификации населения на группы высокого и низкого риска проводится анкетирование. Респонденты с высокой степенью риска возникновения колоректального рака сразу направляются на колоноскопию, а представители группы низкого риска – на ФИТ-тест. В дальнейшем все обследуемые с положительным результатом лабораторного теста подвергаются эндоскопическому обследованию толстой кишки.

По данным рандомизированного клинического исследования скрининг с оценкой риска развития КРР методом анкетирования (риск-адаптированная схема) превосходит традиционную ФИТ – модель по уровню диагностической эффективности: частота обнаружения распространенных новообразований (Advanced neoplasm) при традиционной схеме была 1,13%, при риск-адаптированной – 1,66%. Также исследование показало значимые различия между группами высокого и низкого риска. Частота обнаружения развитых аденом (Advanced adenoma) в группе высокого риска составляла 5,03%, в группе низкого риска – 0,67%, аналогичные показатели были получены по КРР: 0,27% и 0,14% по группам риска, соответственно. При этом, внутри когорты лиц риск-адаптированного скрининга группа высокого риска составила 10,9% [49].

В Российской Федерации в рамках диспансеризации предусмотрено анкетирование по двум видам анкет, которые рекомендованы Минздравом России. Первая анкета предназначена для лиц до 65 лет и содержит 27 вопросов, из которых 4 можно отнести к скринингу КРР и 2 вопроса о наличии ЗНО и наследственного анамнеза. Вторая анкета предназначена для лиц старше 65 лет, содержит 30 вопросов, из которых всего лишь 2 вопроса можно

отнести к скринингу КРР (потеря веса и наличие выделения крови при дефекации) [3, 20].

Таким образом, на текущий момент в Российской Федерации отсутствует специфический общепринятый опросник, направленный на выявление рисков развития колоректального рака.

Задача скрининга КРР - среди бессимптомных групп населения выявить лиц с эпителиальными образованиями, диагностировать их, принять меры к лечению и обеспечить дальнейший мониторинг за людьми, участвующими в скрининге. С учетом того, что скрининг колоректального рака является экономически затратным процессом, а целевые аудитории для его проведения большими, разработка высоко эффективной модели обследования населения является крайне актуальной. Для оценки эффективности стратегии скрининга часто используют критерии и принципы, изложенные в работах Уилсона и Юнгнера. В частности, условия для проведения скрининга должны отвечать следующим требованиям:

- должна быть распознаваема латентная или ранняя симптоматическая стадия заболевания;
- должен быть проведен соответствующий тест или обследование;
- тест должен быть приемлемым и доступным для населения;
- должна быть согласованная политика относительно того, кого следует рассматривать как пациентов;
- для пациентов с признанным заболеванием должно быть общепринятое лечение [138].

За весь период внедрения скрининговых программ, направленных на раннее выявление и предотвращение колоректального рака было предложено большое число методик их проведения, однако общепринятая стратегия скрининга КРР до настоящего времени отсутствует. В связи с этим актуальным является вопрос разработки методики для построения оптимальной модели проведения скрининга колоректального рака.

## **Глава 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ**

### **2.1. Методы исследования**

**Объект исследования** – модель скрининга колоректального рака.

**Предмет исследования** – влияние модели скрининга на обнаружение новообразований толстой кишки.

**Единицы наблюдения** – респонденты, принявшие участие в исследовании.

**В работе использованы методы:** аналитический, статистический, экономический, методы математического и организационного моделирования. Были изучены действующие в РФ приказы, регламентирующие применение Порядков и Стандартов медицинской помощи, клинические рекомендации. Было проанализировано содержание Порядков оказания медицинской помощи населению с заболеваниями колопроктологического профиля, в том числе относительно ЗНО ободочной, прямой кишки и ректосигмоидного отдела.

### **2.2. Дизайн исследования**

Научная работа представляет собой совокупность нескольких этапов исследования, включающих разработку и оценку эффективности метода анкетирования с помощью оригинального опросника при проведении скрининга колоректального рака. Данные по каждому этапу диссертационной работы представлены в отдельных подпунктах данной главы.

Диссертационная работа выполнена на базе ФГБУ «НМИЦ колопроктологии имени А. Н. Рыжих» Минздрава России (НМИЦ колопроктологии), а также на базе государственных медицинских организаций третьего уровня субъектов Российской Федерации в период с ноября 2020 по февраль 2024 гг. Исследование носило характер проспективного, нерандомизированного, популяционного. Исследование включало результаты обследования 10 582 человек из 6 субъектов Российской Федерации и состояло из трех этапов:

- Подготовительный этап (просветительская работа)

- I этап (анкетирование и фекальный иммунохимический тест)
- II этап (колоноскопия).

#### **Критерии включения:**

- Возраст респондентов 18 лет и старше.

#### **Критерии невключения:**

- Тяжелые сопутствующие заболевания в стадии декомпенсации
- Наличие ранее установленного диагноза рак толстой кишки
- Наличие выраженных психических расстройств.

#### **Критерии исключения:**

- Отказ респондента от участия в исследовании на любом этапе, в том числе невыполнение рекомендаций.

### **2.3 Создание и валидация опросника**

На основании анализа литературных данных и экспертного мнения сотрудников НМИЦ колопроктологии для стратификации рисков выявления новообразований толстой кишки был разработан оригинальный опросник (анкета), основанный на наиболее значимых прогнозируемых переменных.

С целью определения значимости включенных в опросник параметров 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 (таб.1).

Таблица 1. Распределение пациентов по полу и возрасту (n=697)

<b>Показатель</b>	<b>Мужчины, n (%)</b>	<b>Женщины, n (%)</b>
Пол	321(46,1%)	376 (53,9%)
Средний возраст	58,2 (28 - 81)	49,4 (19 – 86)

Медиана возраста	51	53
------------------	----	----

Из 697 пациентов было: 321(46,1%) мужчина и 376 (53,9%) женщин в возрасте от 19 до 86 лет. Средний возраст мужчин составил 58,2 года, а у женщин- 49,4 года. После предварительного анкетирования всем 697 пациентам была выполнена колоноскопия.

Данные, полученные по итогам анкетирования, сравнивались с результатами проведенной колоноскопии. Оценка результатов анкетирования проводилась в группе с колоректальным раком и заболеваниями, оказывающими непосредственное влияние на риск его возникновения. Данные о пациентах вносились в специально разработанную электронную базу данных в программе Excel (Microsoft Office для Windows).

В дальнейшем на основании полученных данных были определены наиболее значимые переменные в оригинальном опроснике и составлен оценочный лист.

#### **2.4 Сравнение эффективности методов стратификации**

Следующим шагом исследования была проведена предварительная сравнительная оценка эффективности разработанного оригинального опросника с результатами анализа кала на скрытую кровь фекальным иммунохимическим тестом (ФИТ) в качестве стратификационных методов при скрининге колоректального рака.

В исследование было включено 250 человек, проходивших обследование в рамках реализации пилотных проектов скрининга КРР в двух регионах Российской Федерации, граничащих друг с другом и не отличающихся по этническим, демографическим и экологическим характеристикам.

Из 250 респондентов 128 (51,2 %) проведено анкетирование с последующей колоноскопией, а у 122 (48,8%) выполнен анализ кала на скрытую кровь иммунохимическим тестом, также с последующим эндоскопическим обследованием толстой кишки. Таким образом, нами получены две

относительно сопоставимые группы по базовым характеристикам (пол, возраст). Характеристика групп представлена в таблице 2.

Таблица 2. Распределение респондентов по полу и возрасту (n=250)

Показатель	Группа 1 (анкетирование и колоноскопия), n (%)	Группа 2 (ФИТ и колоноскопия), n (%)
Число респондентов	128 (51,2 %)	122 (48,8%)
Мужчины	39 (30,5%)	49 (40,2%)
Женщины	89 (69,5%)	73 (59,8%)
Средний возраст	55,7 (34 – 67)	56,4 (28 - 67)
Медиана возраста	61	60

Расчет чувствительности и специфичности проводился применимо ко всем выявленным новообразованиям толстой кишки (колоректальному раку и доброкачественным новообразованиям), референтным значением являлось эндоскопическое исследование.

## **2.5 Апробация опросника на общей популяции в рамках пилотных проектов**

Следующим этапом была проведена апробация на популяции метода анкетирования при помощи разработанного оригинального опросника в рамках проведения пилотных проектов скрининга КРР. Пилотные проекты скрининга КРР реализовывались среди сотрудников крупных предприятий различных субъектов Российской Федерации. Со стороны региональных органов исполнительной власти субъектов и руководителей предприятий было оказано активное содействие. Критериями включения были возраст респондентов 18 лет и старше, критериями невключения являлись: респонденты с тяжелыми сопутствующими заболеваниями в стадии декомпенсации, респонденты с ранее установленным диагнозом рака толстой кишки, респонденты с выраженными психическими расстройствами.

Критерии исключения: отказ респондента от участия в исследовании на любом этапе, в том числе невыполнение рекомендаций.

Принять участие в программе скрининга колоректального рака (СКРР) было предложено 15 250 сотрудникам различных предприятий. Из них на подготовительный этап программы согласилось прийти 11 732 человека. В дальнейшем еще 726 сотрудников отказались от прохождения 1 этапа – среди них 668 человек были готовы пройти только анкетирование без дальнейшего выполнения ФИТ, а 58 отказались от всех методов обследования. Еще 424 участника были исключены из исследования на этапе проведения сравнительного анализа, по причине некорректного заполнения опросника.

Таким образом, в исследование было включено 10 582 (69,4%) респондента из 6 субъектов РФ в возрасте от 21 до 88 лет, средний возраст составил 51,6, а медиана возраста 51 год. Из них 4366 (41,3%) мужчин и 6216 (58,7%) женщин (таб. 3), которые считали себя относительно здоровыми и не видели причин для обращения за медицинской помощью. На первом этапе пилотного проекта все участники прошли анкетирование для определения риска возможного обнаружения новообразований толстой кишки и выполнили фекальный иммунохимический тест количественным методом. В данном исследовании ФИТ считался основным стратификационным методом, опросник самостоятельным методом не являлся. В последующем, формировался перечень участников, которым необходимо пройти 2 этап СКРР (выполнение эндоскопического исследования – колоноскопии). В перечень были включены, в первую очередь, респонденты с положительным результатом ФИТ, а также все участники, которые изъявили желание выполнить колоноскопию.

Таким образом, было запланировано выполнение колоноскопии 1534 респондентам. Фактически согласились и прошли эндоскопическое исследование 1193 (78,0%) участника. Необходимо отметить, что

характеристика участников в разных субъектах была относительно сопоставима (таб. 3).

Результаты всех этапов пилотного проекта заносились в базу для последующего проведения сравнительного анализа методов стратификации, где референтным методом являлось эндоскопическое исследование.

Таблица 3. Сводные данные по пилотному проекту СКРР (все субъекты)

Субъект РФ	Число респондентов	Мужчины	Женщины	Средний возраст	Медиана возраста	Количество колоноскопий
Все субъекты	10 582	4 366 (41,3%)	6 216 (58,7%)	51,6	51	1 193 (11,3%)
Сахалинская область	761	333 (43,8%)	428 (56,2%)	51,5	51	172 (22,6%)
Мурманская область	2 338	960 (41,1%)	1 378 (58,9%)	51,1	50	349 (15,1%)
Новосибирская область	1 115	458 (41,1%)	657 (58,9%)	52,1	52	71 (6,4%)
Оренбургская область	3 293	1 354 (41,1%)	1 938 (58,9%)	51,4	51	277 (8,5%)
Хабаровский край	2 324	959 (41,3%)	1 366 (58,7%)	51,7	51	167 (7,2%)
ХМАО-Югра	751	302 (40,2%)	449 (59,8%)	51,5	51	157 (20,9%)

## 2.6 Методы обследования

Первый этап включал в себя анкетирование и исследование кала на скрытую кровь (ФИТ).

### Анкетирование.

Всем участникам проекта были розданы оригинальные анкеты (рис. 1). Было дано подробное разъяснение о правильности заполнения опросника. Опросник выдавался всем участникам проекта на бумажном носителе. При проведении валидации, опросник заполнялся собственноручно во время консультативного приема, то есть под контролем медицинского сотрудника. Перед анкетированием врач консультативной поликлиники давал разъяснения по корректному заполнению опросника. Пациенты при необходимости могли задавать уточняющие вопросы в процессе анкетирования врачу консультативной поликлиники НМИЦ колопроктологии. В остальных случаях, перед анкетированием, были даны подробные разъяснения о правильности его прохождения. В дальнейшем опросник заполнялся участниками самостоятельно.

Корректно заполненным считался опросник, в котором на все вопросы был указан ответ. Интерпретация и оценка полученных при анкетировании данных проводилась в НМИЦ колопроктологии.

№	ОПРОСНИК ПО ОЦЕНКЕ СТЕПЕНИ РИСКА ОБНАРУЖЕНИЯ НОВООБРАЗОВАНИЙ ТОЛСТОЙ КИШКИ		
1.	Ваш возраст более 45 лет?	Да	Нет
2.	Говорил ли Вам врач когда-либо, что у Вас имеются общепроктологические заболевания: геморрой, анальная трещина и др.?	Да	Нет
3.	Говорил ли Вам врач когда-либо, что у Вас имеются воспалительные заболевания кишечника – болезнь Крона, язвенный колит?	Да	Нет
4.	Говорил ли Вам врач когда-либо, что у Вас имеются доброкачественные новообразования толстой кишки (полипы)?	Да	Нет
5.	Говорил ли Вам врач когда-либо, что у Вас снижение концентрации гемоглобина в крови неизвестного происхождения (Анемия неясного генеза)?	Да	Нет

6.	<p>Были ли у Ваших кровных родственников следующие заболевания (хотя бы одно из перечисленных):</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• злокачественные новообразования желудка;</li> <li>• злокачественные новообразования толстой кишки;</li> <li>• злокачественные новообразования предстательной железы;</li> <li>• злокачественные новообразования молочной железы, матки;</li> <li>• полипоз желудка, кишечника;</li> <li>• семейный аденоматоз.</li> </ul>	Да	Нет
7.	<p>Беспокоят ли Вас (хотя бы один вариант из перечисленных):</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• боли в животе, в области таза;</li> <li>• тошнота;</li> <li>• рвота;</li> <li>• ухудшение или отсутствие аппетита;</li> <li>• общая слабость.</li> </ul>	Да (хотя бы 1 жалоба)	Нет
8.	<p>Бывает ли у Вас (хотя бы один вариант из перечисленных):</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• неустойчивый стул;</li> <li>• ложные позывы к дефекации;</li> <li>• чувство неполного опорожнения кишечника при дефекации;</li> <li>• хронические запоры.</li> </ul>	Да (хотя бы 1)	Нет
9.	<p>Похудели ли Вы за последнее время без видимых причин (т.е. без соблюдения диеты или увеличения физической активности и пр.)?</p>	Да	Нет
10.	<p>Бывает ли у Вас боль в области заднепроходного отверстия?</p>	Да	Нет
11.	<p>Бывают ли у Вас выделения крови с калом, помарки крови на салфетке после дефекации?</p>	Да	Нет
12.	<p>Отмечали ли Вы изменение формы кала (лентовидный кал, овечий кал и др.)?</p>	Да	Нет
13.	<p>Употребляете ли Вы алкогольные напитки?</p>	Да (2-4 раза в месяц и более)	Нет (Никогда или 1 раз в месяц)
14.	<p>Курите ли Вы? (Курение одной и более сигарет в день)</p>	Да	Нет

Рисунок 1. Опросник по оценке степени риска обнаружения КРР

### Фекальный иммунохимический тест (ФИТ).

Перед проведением анализа всем участникам исследования в доступной форме были даны разъяснения сотрудниками НМИЦ колопроктологии о правильном сборе биологического материала для проведения теста, условиях хранения, а также была предоставлена демонстрация обучающего видеоролика. Выполнение ФИТ предполагало раздаточный материал в виде обучающей брошюры по сбору биоматериала и специальной пробирки. Все участники в домашних условиях выполняли забор кишечного содержимого в пробирку с дальнейшей транспортировкой в лабораторию.

Все ФИТ проводились количественным методом, в специализированных лабораториях, на базе государственной медицинской организации третьего уровня с использованием иммунохроматографических экспресс анализаторов: Easy reader+; Vedalab; Sentifob; Sentinel; FOB GOLD. Положительным результатом анализа (ФИТ (+)) являлся показатель  $\geq 100$ нг/мл.

#### **Эндоскопическое исследование – видеокOLONOSКОПИЯ.**

Перед проведением колоноскопии каждого пациента приглашали на консультацию к врачу-эндоскописту. В ходе визита пациент получал информацию о методике проведения исследования, цели проведения колоноскопии, а также подробную информацию об особенностях подготовки к исследованию. За 2-3 дня до запланированной даты проведения колоноскопии, было рекомендовано соблюдение рациона питания с ограничением растительной клетчатки, выдавались подробные информационные материалы какие продукты питания необходимо исключить для корректного соблюдения указанной диеты. Антеградный лаваж кишечника осуществляли препаратами на основе полиэтиленгликоля и пикосульфата натрия. Необходимый объем раствора полиэтиленгликоля рассчитывался в зависимости от массы тела пациента, составляя от 2 до 4 литров. Объем раствора пикосульфата натрия составлял 2 литра. Во всех случаях при оценке качества подготовленности толстой кишки к колоноскопии этот показатель соответствовал 7-9 баллам по Бостонской шкале,

что считается достаточным для выполнения колоноскопии. Колоноскопия выполнялась в соответствии с международными стандартами со 100% фотофиксацией выявленных образований толстой кишки.

Кроме того, пациентам проводились лабораторные и инструментальные исследования:

- Взятие крови из периферической вены;
- Общий (клинический) анализ крови, развернутый;
- Анализ крови биохимический общетерапевтический, коагулограмма;
- Проведение электрокардиографии.

После проведения всех дополнительных исследований, пациент направлялся на первичный прием (осмотр, консультация) врача-анестезиолога, который определял возможность проведения видеокколоноскопии под тотальной внутривенной анестезией с сохранением спонтанного дыхания.

Эндоскопическое исследование выполнялось в специализированных эндоскопических подразделениях, оснащенных видеокколоноскопическим оборудованием, с высокой разрешающей способностью, соответствующим международным стандартам проведения скрининговой колоноскопии на базе государственных медицинских организаций третьего уровня, в том числе с привлечением выездных бригад врачей-эндоскопистов НМИЦ колопроктологии. Обязательным условием было проведение обучающих мероприятий для врачей-эндоскопистов в субъектах РФ, принимающих участие в пилотных проектах.

Перед колоноскопией врач-эндоскопист информировал пациента о возможности и необходимости удаления выявленных полипов непосредственно в ходе колоноскопии, и получал письменное информированное добровольное согласие пациента.

Был разработан алгоритм проведения амбулаторной одномоментной полипэктомии при скрининговой колоноскопии:

1. При обнаружении доброкачественных эпителиальных образований рекомендовано их удаление с последующей отправкой биоматериала на гистологическое исследование.
2. Плановое эндоскопическое удаление эпителиальных и неэпителиальных образований толстой кишки проводится в объеме:
  - эндоскопическая полипэктомия;
  - эндоскопическая резекция слизистой оболочки;
  - эндоскопическая резекция слизистой оболочки с диссекцией в подслизистом слое.
3. Плановое эндоскопическое удаление доброкачественных эпителиальных образований толстой кишки может быть проведено одновременно в амбулаторных условиях во время проведения скрининговой колоноскопии.
4. Отсроченное эндоскопическое плановое лечение проводится в условиях круглосуточного стационара.
5. При выявлении у пациентов новообразований в ободочной и прямой кишке при фиброколоноскопии, на основании макроскопических признаков врач-эндоскопист определяет возможность их эндоскопического удаления. Проводится оценка каждого выявленного эпителиального образования с указанием:
  - локализации каждого патологического образования;
  - размеров (оценка самим врачом-эндоскопистом);
  - типа роста (по Парижской классификации);
  - оценки ямочного и капиллярного рисунка.
6. При наличии данных, свидетельствующих о доброкачественной природе выявленного эпителиального образования, врач-эндоскопист производит фото (или видео) фиксацию, принимает решение о проведении одномоментного амбулаторного или отсроченного (в условиях круглосуточного стационара) удаления.
7. Отсроченное удаление в условиях круглосуточного стационара должно быть проведено в медицинской организации, в которой проводится

скрининговая колоноскопия при наличии навыков, условий и соответствующего инструментария для проведения эндоскопического лечения.

8. Показания для проведения амбулаторной одномоментной полипэктомии:

- количество образований (до 5 штук);
- размер образования до 10 мм;
- размер образования от 10 мм до 20 мм - амбулаторное удаление возможно исключительно при строгом соблюдении двух основным правил: тщательный интраоперационный профилактический контроль ложа удаленного полипа, и, возможность срочной госпитализации в стационар в случае развития осложнения.

9. Противопоказания для проведения амбулаторной одномоментной полипэктомии:

- стелящиеся эпителиальные образования (LST – латерально распространяющиеся образования);
- образования с признаками дисплазии или малигнизации;
- множественные образования (более 5 штук)
- пациенты с нарушениями свертываемости крови;
- пациенты с сахарным диабетом;
- пациенты, принимающие антикоагулянтные препараты;
- пациенты с выраженной сопутствующей патологией, требующие наблюдения в круглосуточном стационаре.

10. При выявлении эпителиальных образований размером более 20 мм рекомендовано завершить скрининговую колоноскопию, госпитализировать пациента в хирургический стационар с обязательным предоставлением видеоматериалов проведенного исследования, в целях исключения повторных колоноскопий для оценки возможностей эндоскопического удаления выявленного новообразования.

## Методы статистического анализа.

Данные о пациентах вносились в специально разработанную электронную базу данных в программе Excel (Microsoft Office для Windows).

Анализ факторов риска, влияющих на обнаружение КРР и доброкачественных новообразований толстой кишки проводили путем логистической регрессии, а результаты представляли отношением шансов (ОШ) и 95% доверительным интервалом (95% ДИ). ДИ рассчитан методом Клоппера-Пирсона в R-Studio версии 4.3.2 с использованием библиотеки GenBinomApps.

Определение точек отсечки (Cut-off point) для количественных параметров проводили при помощи ROC-анализа (Receiver Operating Characteristic) с построением ROC-кривой и определением критерия Йодена. Результаты представлены отношением рисков и 95% ДИ. Различия считали статистически значимыми при  $p < 0,05$ .

Статистический анализ данных выполнен в RStudio (R v. 4.3.2 (R Core Team, Vienna, Austria)) с применением библиотек base, gtsummary, rms, MASS, pROC, ROCR, GenBinomApps. Непрерывные величины представлены в виде медианы, нижнего и верхнего квартилей, а также размахом (Me (Q1; Q3), Min — Max); качественные — абсолютными и относительными частотами (n (%)). Сравнение количественных величин проводили при помощи критерия Краскела-Уоллиса и критерия суммы рангов Уилкоксона; качественные — критерием  $\chi^2$  Пирсона при ожидаемых значениях  $>5$  для многопольных таблиц и  $>10$  для таблиц 2x2; в других случаях использовали двусторонний точный критерий Фишера. Различия считали статистически значимыми при  $p < 0,05$ . При попарных сравнениях использовали поправку Бенджамини-Хохберга.

Для поиска связи между бинарным откликом и количественными/качественными предикторами применяли уни- и мультивариантный логистический регрессионный анализ. Выборка при этом разбивалась на обучающую и тестовую в соотношении 7:3. Отбор предикторов в множественную модель на обучающей выборке проводили методом пошагового

исключения. Качество модели оценивали критерием Хосмера-Лемешева (при  $p > 0,05$  она считалась приемлемой). Вероятность наступления исхода находили путем вычисления отношения шансов (ОШ) и его 95% доверительного интервала (95% ДИ). Для полученной модели была построена номограмма. Оценку производительности модели осуществляли на тестовой выборке посредством ROC-анализа: высчитывали AUC (площади под кривой), её стандартное отклонение и 95% ДИ. Отрезную точку находили методом Юдена; для неё высчитывали чувствительность, специфичность, прогностические ценности положительного (ПЦПР) и отрицательного (ПЦОР) результатов, их 95% ДИ (рассчитывали методом Клоппера-Пирсона).

## **Глава 3. СОЗДАНИЕ И ВАЛИДАЦИЯ ОПРОСНИКА ДЛЯ СКРИНИНГА КОЛОРЕКТАЛЬНОГО РАКА**

### **3.1 Разработка опросника**

Возникновение любого заболевания связано не только с сиюминутным патологическим воздействием на организм, но и с наличием предрасполагающих факторов, связанных с конституциональными, генетическими, анатомическими особенностями человека, его образом жизни и средой обитания. Для выявления и систематизации данных факторов создаются различные опросники и анкеты для каждого конкретного заболевания. Оценка риска развития заболеваний с помощью анкетирования населения позволяет спланировать профилактические мероприятия, направленные на предупреждение возникновения данных болезней. Определенные положительные успехи достигнуты при оценке рисков развития сердечно-сосудистых, эндокринологических и других заболеваний. В ряде зарубежных стран с помощью опросников проводится оценка риска возникновения колоректального рака. В Российской Федерации в настоящее время отсутствует специализированный опросник, направленный на оценку рисков возникновения данного заболевания. Два опросника, заполняемых в процессе диспансеризации, содержат лишь несколько вопросов, которые могут быть отнесены к скринингу колоректального рака.

В связи с этим, был проведен анализ литературы, на основании которого выделены основные факторы риска, определяющие возможность обнаружения колоректального рака. 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. 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.

При составлении опросника отдельное внимание уделялось простоте и доступности к восприятию каждого вопроса для обеспечения возможности самостоятельного заполнения респондентами.

Таким образом, по итогам экспертного отбора, полученный опросник был представлен двумя разделами: первый раздел включал идентификационные поля и данные по возрасту и полу, второй раздел состоял из 14 вопросов, включающих анамнестические данные, наследственный фактор, симптоматические показатели, приверженность к вредным привычкам.

Для оценки эффективности анкеты произведен опрос 697 пациентов, впервые обратившихся в консультативную поликлинику НМИЦ колопроктологии. Среди прошедших анкетирование пациентов были: 321(46,1%) мужчина и 376 (53,9%) женщин в возрасте от 19 до 86 лет. Средний возраст мужчин составил 58,2 года, а у женщин – 49,4 года. После предварительного анкетирования всем пациентам была выполнена колоноскопия [11, 13].

В рамках консультативного приема у всех пациентов, впервые обратившихся в консультативную поликлинику НМИЦ колопроктологии проводился сбор жалоб, анамнеза жизни, данных о наличии сопутствующих заболеваний. В исследование не включались пациенты с ранее установленным диагнозом, проходящие контрольные обследования, а также первичные пациенты с подтвержденным диагнозом КРР. Всем остальным было предложено пройти анкетирование путем заполнения оригинального опросника. Всем пациентам, прошедшим анкетирование, была выполнена колоноскопия в рамках диагностического обследования.

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).

При проведении анализа положительными считались следующие заболевания, выявленные при колоноскопии: злокачественные и доброкачественные новообразования толстой кишки.

Такие заболевания, как геморрой, хроническая анальная трещина, синдром раздраженного кишечника, дивертикулярная болезнь, были отнесены к группе отрицательного результата, как заболевания, не оказывающие влияния на риск развития КРР.

Группа с положительным результатом по итогам колоноскопии составила 322 (46,2%) респондента, группа с отрицательным результатом – 375 (53,8%). Дальнейшая оценка значимости включенных в анкету вопросов для прогноза возможности возникновения колоректального рака и заболеваний, оказывающих непосредственное влияние на риск его возникновения проводилась в группе, включающей 322 респондента (таб.4).

Таблица 4. Группа с выявленными новообразованиями

<b>Выявленная патология</b>	<b>Количество</b>
Колоректальный рак	39 (12,1%)
Полипы	283 (87,9%)
Всего	322 (100%)

Для оценки значимости каждого вопроса в анкете, как отдельного фактора риска обнаружения КРР, было проведено статистическое моделирование при помощи регрессионного анализа. На основании данного анализа каждому вопросу был присвоен соответствующий балл, отражающий его значимость в оценке риска выявления КРР и заболеваний, оказывающих влияние на его развитие.

Статистическая обработка данных проводилась в несколько этапов. На первом этапе получены коэффициенты логистической регрессии всех факторов и уровни

их значимости. Коэффициенты регрессии были рассчитаны для каждого значимого заболевания в отдельности и в совокупности.

Данные регрессионного анализа приведены в таблице 5 в виде отношений шансов и доверительных интервалов. В таблице указаны отношения шансов при включении в регрессионное уравнение всех объясняющих переменных одновременно (многофакторная регрессия), а также – при включении последовательно каждой из объясняющих переменных отдельно (однофакторная регрессия).

Таблица 5. Регрессионный анализ

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

\*\*\* p<0.01, \*\* p<0.05, \* p<0.1

<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	<b>0.523**</b>	<b>0.522**</b>	<b>3.001***</b>	<b>4.780***</b>
<i>Доверительный интервал</i>	<b>(0.290 - 0.943)</b>	<b>(0.314 - 0.866)</b>	<b>(1.355 - 6.646)</b>	<b>(2.373 - 9.628)</b>
Боль в области заднего прохода	<b>0.661**</b>	<b>0.609***</b>	0.851	1.203
<i>Доверительный интервал</i>	<b>(0.439 - 0.996)</b>	<b>(0.439 - 0.843)</b>	(0.367 - 1.976)	(0.619 - 2.339)
Кровянистые выделения с калом	0.761	0.542***	<b>3.642***</b>	<b>2.585***</b>
<i>Доверительный интервал</i>	(0.521 - 1.110)	(0.398 - 0.739)	<b>(1.603 - 8.273)</b>	<b>(1.305 - 5.120)</b>
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	<b>2.253***</b>	<b>1.606**</b>	0.95	0.802
<i>Доверительный интервал</i>	<b>(1.380 - 3.678)</b>	<b>(1.062 - 2.429)</b>	(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 прочих равных для доброкачественных опухолей (0,566,  $p < 0.05$ );

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,  $p < 0.05$ ).

На втором этапе была разработана оценочная шкала. Каждому из факторов, доказавших свою значимость в модели логистической регрессии, были присвоены соответствующие коэффициенты. Сама шкала при этом была переведена в 100 балльную систему для более удобной оценки возможности выявления как доброкачественных, так и злокачественных образований толстой кишки. При этом показатель возраста был заменен с интервального на дихотомический (моложе 45 лет/45 лет и старше) в соответствии с ROC анализом и расчётом индекса Юдена ( $J\text{-index} = 0,3625$ ).

Баллы оценочного листа были расставлены в соответствии с коэффициентами, полученными в уравнениях логистической регрессии (таб. 6).

**Таблица 6. Оценочный лист**

<b>Факторы риска</b>		<b>Оценка значимости вопроса (баллы)</b>
Возраст > 45 лет		25
Общепроктологические заболевания в анамнезе		1
Воспалительные заболевания кишечника в анамнезе		2
Анемия в анамнезе		11
Полипы в анамнезе		28
Боль в области заднего прохода		10
Кровянистые выделения с калом		5
Курение		15
Похудание		3
<b>Стратификация риска</b>		
<b>Уровень риска</b>	<b>Значение в совокупности набранных баллов</b>	
Низкий	0-22	
Высокий	23-100	

При ROC анализе установлено, что точка отсечки в 23 балла делит группу больных на респондентов с высоким и низким риском наличия новообразований толстой кишки с чувствительностью 92,8% и специфичностью 39,2% (рис.2). Площадь под кривой составила 0,724, что соответствует хорошей прогностической значимости модели.

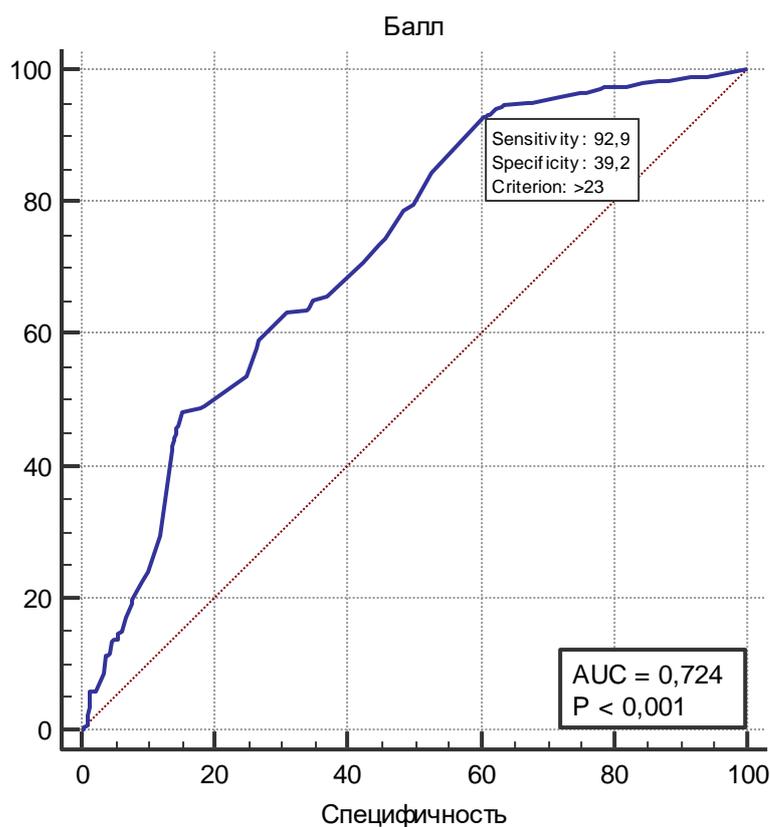


Рисунок 2. ROC- анализ обнаружения новообразований толстой кишки

В результате проведенной статистической оценки значимости предлагаемых вопросов сформирован опросник, состоящий из 14 вопросов и оценочный лист для определения степени риска развития колоректального рака.

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 НМИЦ колопроктологии.

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 (таб. 7).

Таблица 7. Распределение данных по эндоскопическому исследованию

	<b>Высокий риск</b> <b>n=529</b>	<b>Низкий риск</b> <b>n=168</b>	<b>Итого</b> <b>n=697</b>
КРР	38 (97,4%)	1 (2,6%)	39 (100,0%)
Доброкачественные новообразования	262 (92,6%)	21 (7,4%)	283 (100,0%)
Без значимой патологии	229 (61,1%)	146 (38,9%)	375 (100,0%)

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

На наш взгляд, полученные результаты обусловлены особенностью формирования когорты пациентов, включенных в исследование, связанные со спецификой работы учреждения. Она заключается в том, что НМИЦ колопроктологии является организацией, специализирующейся на лечении заболеваний колопроктологического профиля, и все пациенты на момент обращения уже имели те или иные клинические проявления болезни. Так, по результатам проведенного исследования, из общей группы в 697 пациентов колоректальный рак был диагностирован в 5,6% случаев, доброкачественные образования толстой кишки у 40,6%, а также была выявлена большая доля воспалительных заболеваний кишечника, которая составила 11,9%.

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 небольшой процент респондентов, распределившихся в низком уровне 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%. 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, было необходимо проведение апробации разработанной анкеты на популяции относительно здорового населения.

### **3.2 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).

В обоих случаях скрининговая программа включала в себя два этапа, анкетирование или тест кала на скрытую кровь (иммунохимическим количественным методом) и последующую колоноскопию.

При сравнительном анализе результатов двух стратификационных методик скрининга колоректального рака референтным методом считалась колоноскопия. При сравнении учитывались следующие заболевания, выявленные при колоноскопии: доброкачественные и злокачественные новообразования толстой кишки. Общепроктологические заболевания (геморрой, хроническая анальная трещина), а также синдром раздраженного кишечника, дивертикулярная болезнь, были отнесены к группе без значимой патологии, так как данные заболевания не оказывают прямого влияния на риск развития КРР.

В исследование включено 250 человек, проходивших обследование в рамках реализации пилотных проектов скрининга КРР в двух регионах Российской Федерации, граничащих друг с другом и не отличающихся по этническим, демографическим и экологическим характеристикам.

Из 250 респондентов в 128 (51,2%) наблюдениях проведено анкетирование с последующей колоноскопией, а у 122 (48,8%) выполнен анализ кала на скрытую кровь иммунохимическим тестом также с эндоскопическим обследованием толстой кишки.

При проведении анкетирования были получены следующие результаты. Из 128 респондентов высокий риск возникновения колоректального рака был выявлен у 91 (71,1%) человека, 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 (таб.8).

Таблица 8. Результаты анкетирования

	<b>Высокий риск</b>	<b>Низкий риск</b>	<b>Итого</b>
КРР	4 (4,4%)	0 (0,0%)	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%)
Всего	91 (100,0%)	37 (100,0%)	128 (100,0%)

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 (таб.9).

Таблица 9. Результаты ФИТ

	<b>ФИТ (+)</b>	<b>ФИТ (-)</b>	<b>Итого</b>
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%)
Всего	102 (100,0%)	20 (100,0%)	122 (100,0%)

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

Для модели скрининга КРР с использованием опросника чувствительность составила 86,2% (95% ДИ: 75,3 – 93,5%), а специфичность – 44,4% (95% ДИ: 31,9 – 57,5%), прогностическая ценность положительного результата (ПЦПР) – 61,5% (95% ДИ: 50,7 – 71,6%), прогностическая ценность отрицательного результата (ПЦОР) – 75,7% (95% ДИ: 58,8 – 88,2%).

Для модели скрининга КРР с использованием ФИТ чувствительность составила 86,7% (95% ДИ: 76,8 – 93,4%), специфичность – 21,3% (95% ДИ: 10,7 – 35,7%), прогностическая ценность положительного результата (ПЦПР) составила 63,7% (95% ДИ: 53,6 – 73,0%), прогностическая ценность отрицательного результата (ПЦОР) – 50,0% (95% ДИ: 27,2 – 72,8%). 95% ДИ рассчитан методом Клоппера-Пирсона в R-Studio версии 4.3.2 с использованием библиотеки GenBinomApps.

Таким образом, результаты проведенного сравнения эффективности двух стратификационных методик, использованных в программах скрининга колоректального рака показал их сопоставимость и одинаковую клиническую значимость.

## **Глава 4. АПРОБАЦИЯ СКРИНИНГОВОЙ ПРОГРАММЫ НА ОБЩЕЙ ПОПУЛЯЦИИ В РАМКАХ ПИЛОТНЫХ ПРОЕКТОВ**

Для более объективной оценки эффективности разработанной анкеты нами было принято решение о проведении апробации данного метода среди здорового населения. Пилотные проекты скрининга КРР реализовывались среди сотрудников крупных предприятий различных субъектов Российской Федерации. Всего в исследование было включено 6 субъектов Российской Федерации. Важным организационным моментом являлось оказание активного содействия со стороны региональных органов исполнительной власти субъектов и руководителей предприятий. Пилотные проекты проводились с ноября 2020 года по февраль 2024 года. Продолжительность каждого проекта занимала от 5 до 9 месяцев. Были определены этапы скрининга в рамках пилотных проектов:

- подготовительный этап;
- первый этап включал в себя анкетирование и анализ кала на скрытую кровь количественным иммунохимическим методом (ФИТ);
- второй этап - выполнение видеокolonоскопии.

Важным моментом в реализации скринингового проекта является выбор координатора и подбор медицинских организаций, имеющих оборудование для выполнения анализа кала на скрытую кровь количественным иммунохимическим методом и способного справиться с большим потоком данных исследований. Особое внимание уделялось медицинским учреждениям в которых планировалось проведение второго этапа скрининговой программы. Как правило выбор падал на онкологические диспансеры, прошедшие модернизацию по программе борьбы с злокачественными заболеваниями и на медицинские организации третьего уровня, как наиболее технически оснащенные. Критериями при выборе

медицинских организаций для проведения колоноскопии (второго этапа скрининга) были следующие:

- наличие эндоскопического отделения в стационаре, оказывающем круглосуточную помощь и оснащенном современным видеоэндоскопическим оборудованием;
- штат врачей-эндоскопистов, имеющих опыт проведения эндоскопических исследований толстой кишки, владеющих методами эндоскопических внутрисветных операций на толстой кишке (полипэктомии);
- возможность проведения исследования в условиях тотальной внутривенной анестезии;
- современная патоморфологическая служба, выполняющая гистологические исследования экспертного класса (5 категория сложности).

В пилотный проект включались респонденты в возрасте 18 лет и старше давших свое согласие на участие в исследовании.

Критерии невключения:

- Респонденты с тяжелыми сопутствующими заболеваниями в стадии декомпенсации;
- Респонденты с ранее установленным диагнозом рака толстой кишки;
- Респонденты с выраженными психическими расстройствами.

Критерии исключения:

- Отказ респондента от участия в исследовании на любом этапе, в том числе невыполнение рекомендаций.

#### **4.1 Подготовительный этап**

Организационно-методическая работа проводилась на подготовительном этапе, как для сотрудников предприятий, так и для медицинских организаций, участников проекта.

Подготовительный этап для сотрудников предприятий был направлен на популяризацию профилактики КРР среди населения. Среди участников скрининга проводилась активная разъяснительная работа, включающая в себя

цикл просветительских лекций и публикаций в СМИ, где в доступной форме объяснялась важность участия в скрининге. На лекциях, которые проводились сотрудниками НМИЦ колопроктологии, в доступной форме была представлена информация о том, что колоректальный рак занимает одно из лидирующих положений в структуре заболеваемости и смертности от онкологических заболеваний в стране. КРР является профилактируемым заболеванием, так как 90% рака развивается из полипов толстой кишки. Раннее выявление полипов и их последующее удаление – это профилактика колоректального рака. Разъяснялись этапы проведения обследования и их особенности. Были даны подробные рекомендации о том, как необходимо проходить анкетирование, продемонстрирован обучающий видеофильм о технике сбора биоматериала для выполнения ФИТ, а также как правильно подготовиться к колоноскопии. Каждый участник на подготовительном этапе имел возможность задать любой интересующий его вопрос относительно пилотной программы скрининга колоректального рака.

По итогам проведенных лекций каждому участнику выдавался информационный иллюстрированный материал, в котором в доступном виде была отражена полная информация о пилотном проекте, разъяснены этапы участия в скрининге, а также подробная инструкция о сборе биоматериала.

Для каждого пилотного проекта был определен координатор и выделенная телефонная линия для связи с ним участников проекта.

На наш взгляд проведение агитационной и разъяснительной работы среди населения является важным этапом организации скрининга колоректального рака. Результатом данной работы явилось согласие участвовать в проекте 93,8% от изначально пришедших на лекции респондентов (таб. 10). Необходимо отметить, что в дальнейшем 424 (3,6%) участника были исключены из исследования по причине некорректного заполнения опросника.

Таблица 10. Респонденты, включенные в исследование

<b>Субъект РФ</b>	<b>Запланировано участников</b>	<b>Согласились прийти на лекции</b>	<b>Отказались от дальнейшего участия</b>	<b>Исключены из исследования</b>	<b>Приняли участие в исследовании</b>
Все субъекты	15 250	11732 (100,0%)	726 (6,2%)	424 (3,6%)	10 582 (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%)

Одной из основных причин отказа людей от прохождения обследования является неопределенность дальнейших действий при выявлении заболевания. Поэтому важно на подготовительном этапе скрининга объяснить респондентам их судьбу при выявлении тех или иных патологических образований, убедить в том, что они не будут предоставлены самим себе и процесс реализации программы включает лечение диагностированных заболеваний на бюджетной основе.

Еще одним важным моментом реализации проекта было проведение обучающих мероприятий для врачей эндоскопистов субъектов РФ. В регионах, где осуществлялся пилотный проект, были реализованы научно-практические семинары для врачей онкологов, проктологов и эндоскопистов. Для врачей-эндоскопистов были подготовлены и распечатаны методические цветные брошюры с необходимыми в работе классификациями, стандартные протоколы описания образований толстой кишки.

Для координации проекта были выбраны медицинские работники, в задачи которых входило:

- Сбор информации о количестве проведенных тестирований и анкетирований включенного в исследование контингента.
- Оповещение респондентов с высоким риском и положительным фекальным иммунохимическим тестом по телефону и приглашение на консультацию в медицинскую организацию, где планировалось проведение колоноскопии.
- Сбор результатов проведения колоноскопии: количество пациентов с выявленными эпителиальными образованиями толстой кишки, КРР, проведение эндоскопической полипэктомии.
- Взаимодействие с сотрудниками ФГБУ «НМИЦ колопроктологии имени А.Н. Рыжих» Минздрава России и последующее направление полученных данных для внесения в общую базу и проведения анализа.

Сотрудники НМИЦ колопроктологии проводили обработку и анализ данных, полученных в ходе проведения пилотных проектов.

## 4.2 Результаты

Для проведения статистического анализа эффективности рискованной модели скрининга КРР с применением анкетирования как метода стратификации, каждый вопрос был принят за отдельный фактор риска обнаружения новообразований толстой кишки.

В анализ были включены 1193 пациента, прошедших эндоскопическое исследование. Все они были распределены на 3 группы в соответствии с полученными результатами колоноскопии. К группе без патологии были отнесены пациенты с отсутствием каких-либо изменений или с выявленными заболеваниями, не влияющими на риск развития КРР. Следующая группа была представлена выявленными доброкачественными новообразованиями. В третью группу вошли все случаи с выявленными злокачественными новообразованиями толстой кишки (таб. 11).

Таблица 11. Частота выявления новообразований в зависимости от факторов риска

Показатели (факторы риска)	Без патологии (БП) N = 640	Доброкачественные новообразования (ДН) N = 531	Злокачественные новообразования (ЗН) N = 22	p-value
Пол				<0,0001
Мужской	195 (30,5%)	255 (48,0%)	14 (63,6%)	р <sub>БП-р<sub>ДН</sub></sub> <0,0001
Женский	445 (69,5%)	276 (52,0%)	8 (36,4%)	р <sub>БП-р<sub>ЗН</sub></sub> =0,001
Возраст (лет)	49 (44; 54) 23 – 81	54 (47; 60) 27 – 81	57 (52; 59) 43-73	<0,0001
				р <sub>БП-р<sub>ДН</sub></sub> <0,0001
				р <sub>БП-р<sub>ЗН</sub></sub> =0,0004
Общепроктологические заболевания в анамнезе	266 (41,6%)	155 (29,2%)	5 (22,7%)	<0,0001
				р <sub>БП-р<sub>ДН</sub></sub> <0,0001
Воспалительные заболевания кишечника	51 (8,0%)	32 (6,0%)	0	0,2
Анемия в анамнезе	90 (14,1%)	52 (9,8%)	6 (27,3%)	0,010
Полипы в анамнезе	69 (10,8%)	168 (31,6%)	7 (31,8%)	<0,0001
				р <sub>БП-р<sub>ДН</sub></sub> <0,0001
				р <sub>БП-р<sub>ЗН</sub></sub> =0,012
Наследственный анамнез	272 (42,5%)	253 (47,6%)	12 (54,5%)	0,14
Нарушение дефекации	335 (52,3%)	236 (44,4%)	10 (45,5%)	0,025
Ухудшение самочувствия	295 (46,1%)	180 (33,9%)	6 (27,3%)	<0,0001
				р <sub>БП-р<sub>ДН</sub></sub> <0,0001
Похудание (снижение веса)	36 (5,6%)	27 (5,1%)	3 (13,6%)	0,2
Боль в области заднего прохода	237 (37,0%)	127 (23,9%)	1 (4,5%)	<0,0001
				р <sub>БП-р<sub>ДН</sub></sub> <0,0001
				р <sub>БП-р<sub>ЗН</sub></sub> =0,0015
				р <sub>ДН-р<sub>ЗН</sub></sub> =0,037

<b>Показатели (факторы риска)</b>	<b>Без патологии (БП) N = 640</b>	<b>Доброкачественные новообразования (ДН) N = 531</b>	<b>Злокачественные новообразования (ЗН) N = 22</b>	<b>p-value</b>
Выделения крови с калом	268 (41,9%)	200 (37,7%)	13 (59,1%)	0,067
Изменение формы стула	237 (37,0%)	165 (31,1%)	7 (31,8%)	0,10
Употребление алкоголя	427 (66,7%)	354 (66,7%)	17 (77,2%)	0,6
Курение	122 (19,1%)	189 (35,6%)	9 (40,9%)	<0,0001 р <sub>БП-р<sub>ДН</sub></sub> <0,0001 р <sub>БП-р<sub>ЗН</sub></sub> =0,036

Необходимо отметить, что группы с доброкачественными и злокачественными новообразованиями были схожими и имели различия только в отношении фактора «Боль в области заднего прохода». Исходя из этого, было принято решение объединить группы с выявленными доброкачественными и злокачественными новообразованиями в одну. Таким образом, в дальнейшем сравнительный анализ проводился между двумя группами: без патологии и группа с выявленными новообразованиями (доброкачественные и КРР) (таб. 12).

Таблица 12. Группы сравнения (объединенная переменная)

<b>Предикторы (факторы риска)</b>	<b>Без патологии N = 644</b>	<b>Новообразования N = 553</b>	<b>p-value</b>
Пол			<0,0001
Мужской	195 (30,5%)	269 (48,6%)	
Женский	445 (69,5%)	284 (51,4%)	
Возраст (лет)	49 (44; 54) 23 – 81	54 (47; 60) 27 – 81	<0,0001
Общепроктологические заболевания в анамнезе	266 (41,6%)	160 (28,9%)	<0,0001
Воспалительные заболевания кишечника	51 (8,0%)	32 (5,8%)	0,14
Анемия в анамнезе	90 (14,1%)	58 (10,5%)	0,062
Полипы в анамнезе	69 (10,8%)	175 (31,6%)	<0,0001
Наследственный анамнез	272 (42,5%)	265 (47,9%)	0,061
Нарушение дефекации	335 (52,3%)	246 (44,5%)	0,007
Ухудшение самочувствия	295 (46,1%)	186 (33,6%)	<0,0001
Похудание (снижение веса)	36 (5,6%)	30 (5,4%)	0,9
Боль в области заднего прохода	237 (37,0%)	128 (23,1%)	<0,0001
Выделения крови с калом	268 (41,9%)	213 (38,5%)	0,2
Изменение формы стула	237 (37,0%)	172 (31,1%)	0,031
Злоупотребление алкоголем	427 (66,7%)	371 (67,1%)	0,9
Злоупотребление курением	122 (19,1%)	198 (35,8%)	<0,0001

Для выстраивания предсказательной модели степени риска обнаружения новообразований толстой кишки, полученные данные были разбиты на обучающую и тестовую выборки. Обучающая выборка (n=827) использовалась для построения зависимости между переменной-откликом (выявление новообразований) и предикторами (факторами риска). Тестовая выборка (n=366) служила для проведения оценки прогнозных свойств

полученной модели на новых данных, т.е. данных, которые не были использованы для построения предсказательной модели. Характеристика обучающей и тестовой выборок представлена в таблице 13.

Таблица 13. Характеристика обучающей и тестовой выборок

Показатели (факторы риска)	Обучающая N = 827	Тестовая N = 366	p-value
Мужской пол	335 (40,5%)	129 (35,2%)	0,086
Заключение по результатам колоноскопии			0,7
Без патологии	447 (54,1%)	193 (52,7%)	
Новообразования	380 (45,9%)	173 (47,3%)	
Возраст (лет)	51 (45; 57) 23 – 81	51 (46; 57) 26 – 76	0,2
Общепроктологические заболевания в анамнезе	293 (35,4%)	133 (36,3%)	0,8
Воспалительные заболевания кишечника	57 (6,9%)	26 (7,1%)	0,9
Анемия в анамнезе	97 (11,7%)	51 (13,9%)	0,3
Полипы в анамнезе	159 (19,2%)	85 (23,2%)	0,11
Наследственный анамнез	364 (44,0%)	173 (47,3%)	0,3
Нарушение дефекации	401 (48,5%)	180 (49,2%)	0,8
Ухудшение самочувствия	336 (40,6%)	145 (39,6%)	0,7
Похудание (снижение веса)	47 (5,7%)	19 (5,2%)	0,7
Боль в области заднего прохода	260 (31,4%)	105 (28,7%)	0,3
Выделения крови с калом	337 (40,7%)	144 (39,3%)	0,6
Изменение формы стула	293 (35,4%)	116 (31,7%)	0,2
Злоупотребление алкоголем	559 (67,6%)	239 (65,3%)	0,4
Злоупотребление курением	216 (26,1%)	104 (28,4%)	0,4

В дальнейшем был проведен унивариантный анализ, при котором выявлено 8 предикторов, ассоциированных с наличием новообразований толстой кишки (доброкачественные и КРР).

Таким образом, вероятность обнаружения доброкачественных новообразований и КРР при колоноскопии статистически значимо увеличивалась 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 (95% ДИ: 1,04 – 1,07)).

Вероятность обнаружения новообразований при колоноскопии статистически значимо снижалась 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)). Результаты унивариантного анализа приведены в таблице 14.

Таблица 14. Унивариантный анализ по поиску факторов, ассоциированных с наличием новообразований толстой кишки

Показатели (факторы риска)	ОШ (95% ДИ)	p-value
Мужской пол	2,31 (1,74 – 3,07)	<0,001
Возраст (лет)	1,06 (1,04 – 1,07)	<0,001
Общепроктологические заболевания в анамнезе	0,54 (0,40 – 0,72)	<0,001
Воспалительные заболевания кишечника	0,62 (0,34 – 1,07)	0,091
Анемия в анамнезе	0,73 (0,47 – 1,12)	0,2
Полипы в анамнезе	3,69 (2,55 – 5,42)	<0,001
Наследственный анамнез	1,08 (0,82 – 1,42)	0,6
Нарушение дефекации	0,67 (0,51 – 0,89)	0,005
Ухудшение самочувствия	0,50 (0,38 – 0,67)	<0,001
Похудание (снижение веса)	0,95 (0,52 – 1,71)	0,9
Боль в области заднего прохода	0,48 (0,35 – 0,65)	<0,001
Выделение крови с калом	0,94 (0,71 – 1,25)	0,7
Изменение формы стула	0,76 (0,57 – 1,02)	0,066
Злоупотребление алкоголем	1,12 (0,84 – 1,50)	0,4
Злоупотребление курением	2,49 (1,81 – 3,44)	<0,001

Следующим этапом было проведение мультивариантного анализа и построением множественной модели с исключением. Таким образом, в итоговую модель было включено 9 предикторов (факторов риска), статистически-значимо ассоциированных с вероятностью обнаружения доброкачественных новообразований и КРР (таб. 15).

Таблица 15. Мультивариантный анализ по поиску факторов, ассоциированных с наличием новообразований толстой кишки

Показатели	$\beta$ (SD)	ОШ (95% ДИ)	p-value
Константа уравнения регрессии	-3,42 (0,50)	0,03 (0,01 – 0,09)	<0,0001
Мужской пол	0,89 (0,16)	2,46 (1,77 – 3,37)	<0,0001
Возраст (лет)	0,06 (0,01)	1,06 (1,04 – 1,08)	<0,0001
Общепроктологические заболевания в анамнезе	-0,57 (0,18)	0,57 (0,39 – 0,81)	0,0019
ВЗК	-0,57 (0,34)	0,57 (0,28 – 1,10)	0,099
Полипы в анамнезе	1,54 (0,22)	4,67 (3,09 – 7,20)	<0,0001
Наследственный анамнез	0,34 (0,16)	1,41 (1,03 – 1,94)	0,034
Ухудшение самочувствия	-0,39 (0,18)	0,68 (0,48 – 0,96)	0,027
Боль в области заднего прохода	-0,36 (0,20)	0,70 (0,47 – 1,03)	0,073
Выделения крови с калом	0,36 (0,18)	1,43 (1,01 – 2,04)	0,045

На основании полученной итоговой модели, была построена номограмма для определения вероятности обнаружения новообразований толстой кишки (рис.3).

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

В представленной номограмме верхняя строка - соответствует количеству баллов, которые можно получить за ответ на каждый из факторов риска, где максимальное количество – 100 баллов, а каждое деление составляет 2,5 балла. Факторы риска состоят из 8 бинарных переменных и одной количественной. Если значение бинарной шкалы расположено в левой части, то этот показатель не приносит баллы. Если в правой – проводится условная перпендикулярная прямая к верхней балльной строке для определения количества баллов. Далее полученные по всем факторам риска баллы суммируются и от строки «общее количество баллов» проводится вертикальная черта вниз, для получения значения вероятности обнаружения новообразований в толстой кишке (%).

Например, у мужчины (25 баллов) в возрасте 64 лет (65 баллов), с полипами в анамнезе (43 балла), с наследственным анамнезом (10 баллов) общая сумма баллов составит  $25+65+43+10 = 143$ . При значении общей суммы 143 балла вероятность обнаружения новообразований толстой кишки составит 73%.

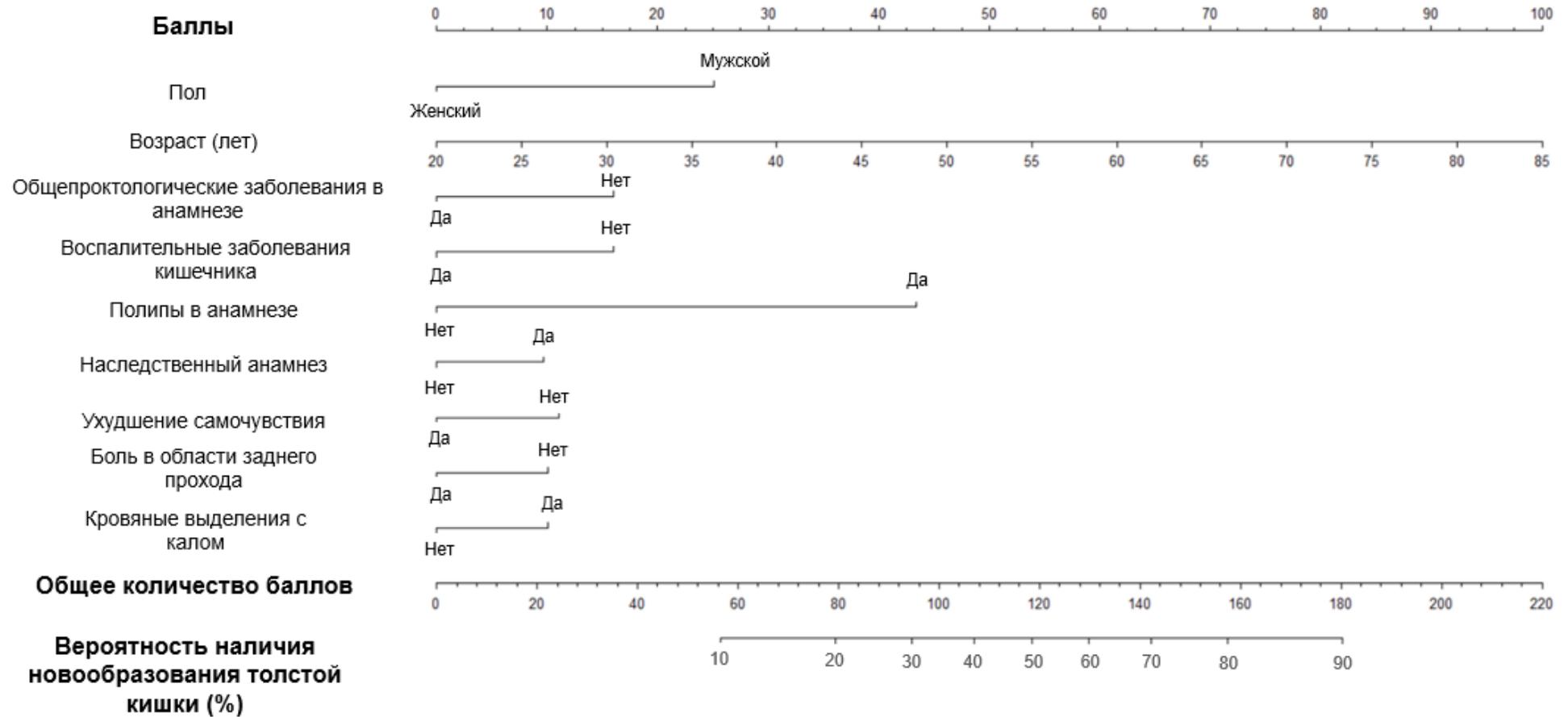


Рисунок 3. Номограмма по оценке вероятности наличия новообразования в толстой кишке

Оценка производительности полученной модели была осуществлена на тестовой выборке. Площадь под ROC-кривой была удовлетворительной и составила  $0,73 \pm 0,03$  (95% ДИ: 0,68 - 0,78) (рис.4).

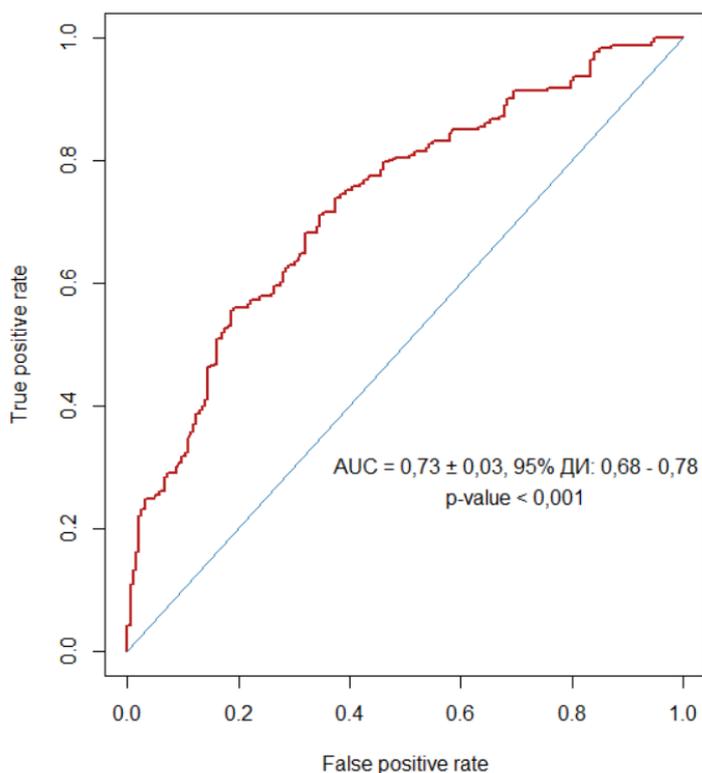


Рисунок 4. ROC-анализ по оценке производительности полученной модели на тестовой выборке

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 (таб. 16).

Таблица 16. Матрица классификации для отрезной точки 0,54 на тестовой выборке

	Наличие новообразований (колоноскопия)	Отсутствие новообразований (колоноскопия)	Всего
Наличие новообразований (рисковая модель)	97	37	134
Отсутствие новообразований (рисковая модель)	76	156	231
Всего	173	193	366

Наихудшей характеристикой оказалась чувствительность, то есть его способность не пропустить заболевание. Наилучшей – специфичность, что говорит о хорошей степени избирательности теста.

Чувствительность = 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)

Для проведения сравнительного анализа была проведена оценка чувствительности и специфичности для стратификационного метода ФИТ на той же тестовой выборке (таб. 17).

Таблица 17. Матрица классификации для ФИТ

	Наличие новообразований (колоноскопия)	Отсутствие новообразований (колоноскопия)	Всего
Наличие новообразований (ФИТ)	120	83	203
Отсутствие новообразований (ФИТ)	53	110	163
Всего	173	193	366

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).

При использовании ФИТ получены противоположные данные – здесь наихудшим показателем оказалась специфичность, а наилучшей – чувствительность.

При сравнении метода ФИТ и метода анкетирования при проведении скрининга КРР выявлено, что наиболее высокой специфичностью обладает анкетирование, а наибольшей чувствительностью обладает ФИТ.

Таким образом, можно предположить, что применение данных стратификационных методик в совокупности при проведении скрининга КРР приведут к его наиболее высокой эффективности.

Необходимо отметить особенности выборки, на которой проводился анализ. Данная выборка охватывает не все возрастные группы в должном объеме (наибольшее количество участников было старше 45 лет), а женщин, принявших участие в исследовании было больше чем мужчин (60,8% и 39,2%, соответственно). Более того, выявленных случаев КРР ожидаемо было значительно меньше чем доброкачественных новообразований, и данные группы были объединены, так как целью данного исследования является не только выявление колоректального рака, но и доброкачественных новообразований как возможных предикторов развития КРР.

Полученная риск-ассоциированная модель ретроспективно была применена для всех участников исследования, прошедших колоноскопию в рамках проведения скрининга КРР, результаты распределения уровней риска представлены в таблице 18.

Таблица 18. Распределение уровней риска при использовании риск-ассоциированной модели

Вероятность обнаружения новообразований толстой кишки (%)	Общее число участников	Заключение после колоноскопии		
		Без патологии	Доброкачественные новообразования	КРР
<10	19	19	0	0
10-20	130	102	28	0
20-30	173	125	46	2
30-40	182	121	60	1
40-50	180	107	72	1
50-53	75	41	33	1
54-60	89	44	42	3
60-70	149	48	97	4
70-80	105	27	73	5
80-90	64	5	59	0
90-100	27	1	21	5

Так как при проведении сравнительного анализа было принято решение объединить группы с выявленными доброкачественными и злокачественными новообразованиями в одну, анализ проводился между двумя группами: без патологии и группа с выявленными новообразованиями (доброкачественные и КРР). Полученные данные с объединенными группами, а также результатами ФИТ представлены в таблице 19.

Таблица 19. Объединённые данные

Вероятность обнаружения новообразований толстой кишки (%)	Результаты ФИТ		Общее число участников	Заключение после колоноскопии	
	ФИТ+ (%)	ФИТ- (%)		Без патологии (%)	Новообразования (%)
<10	47	53	19	100	0
10-20	38	62	130	78	22
20-30	49	51	173	72	28
30-40	53	47	182	66	34

40-50	58	42	180	59	41
50-53	61	39	75	55	45
54-60	73	27	89	49	51
60-70	68	32	149	32	78
70-80	66	34	105	26	74
80-90	72	28	64	8	92
90-100	78	22	27	4	96

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 (рис. 5).

По итогам второго метода стратификации ФИТ, количество положительных тестов составило 693 (58,1%), количество отрицательных - 500 (41,9%) (рис. 6).

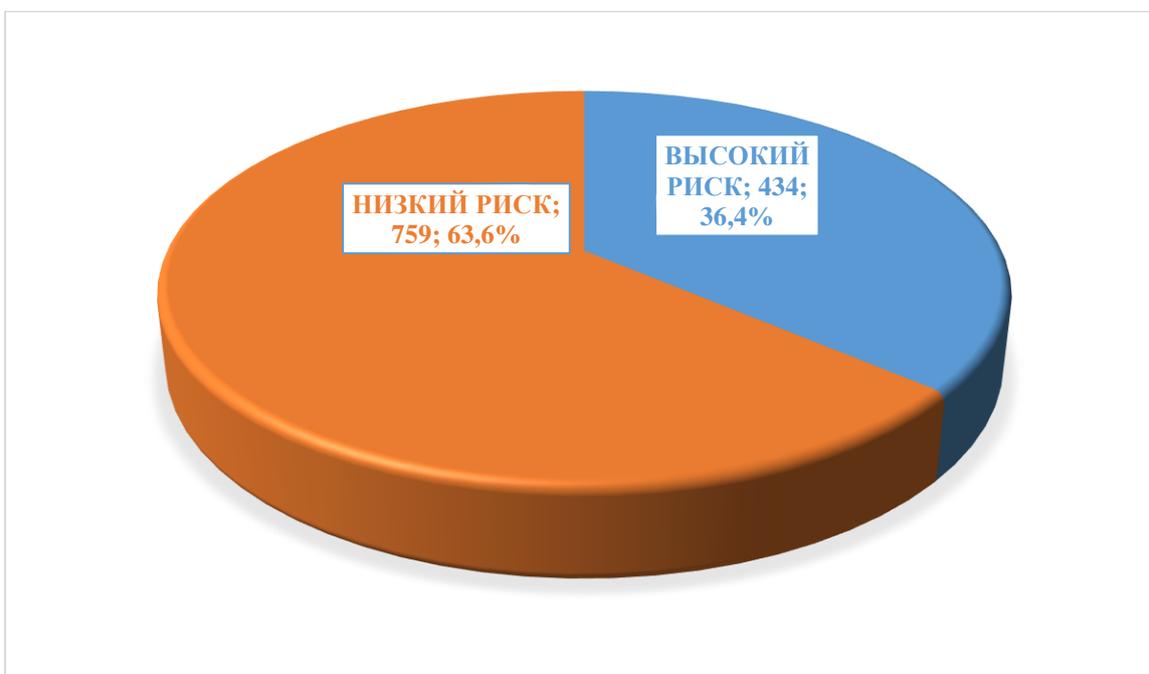


Рисунок 5. Результаты анкетирования (n=1193)

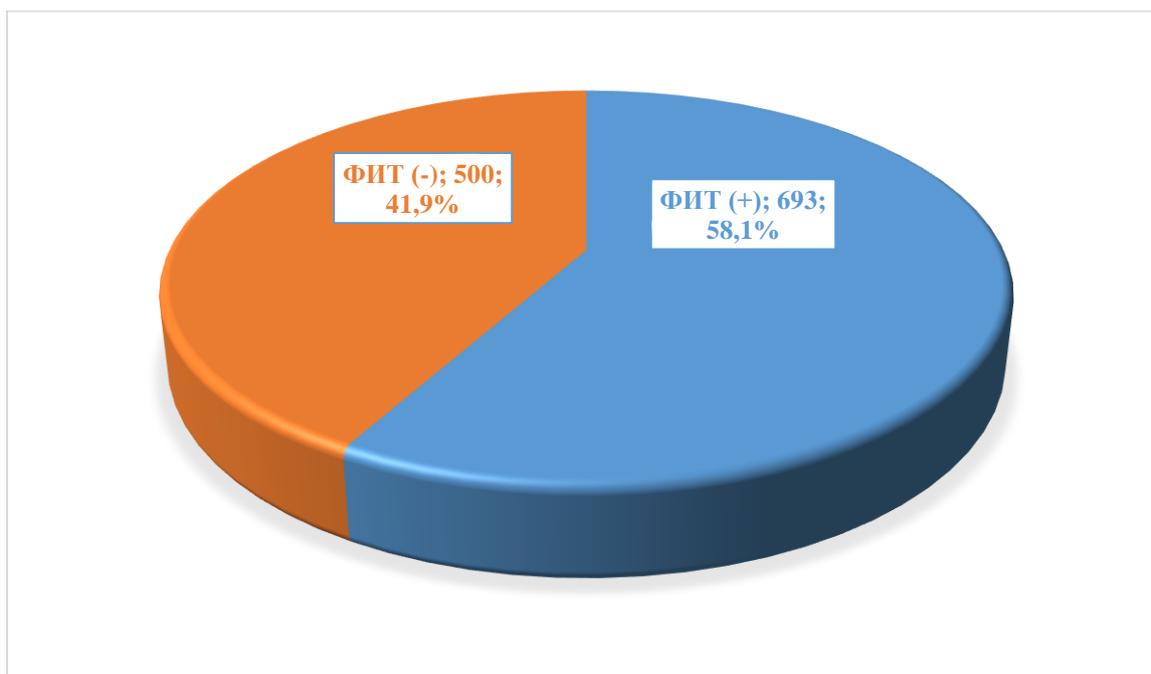


Рисунок 6. Результаты ФИТ (n=1193)

Среди участников группы высокого риска по данным анкетирования, доля лиц с положительным результатом ФИТ составила 69,8% (303), доля лиц с отрицательным результатом ФИТ – 30,2% (131) (рис.7).

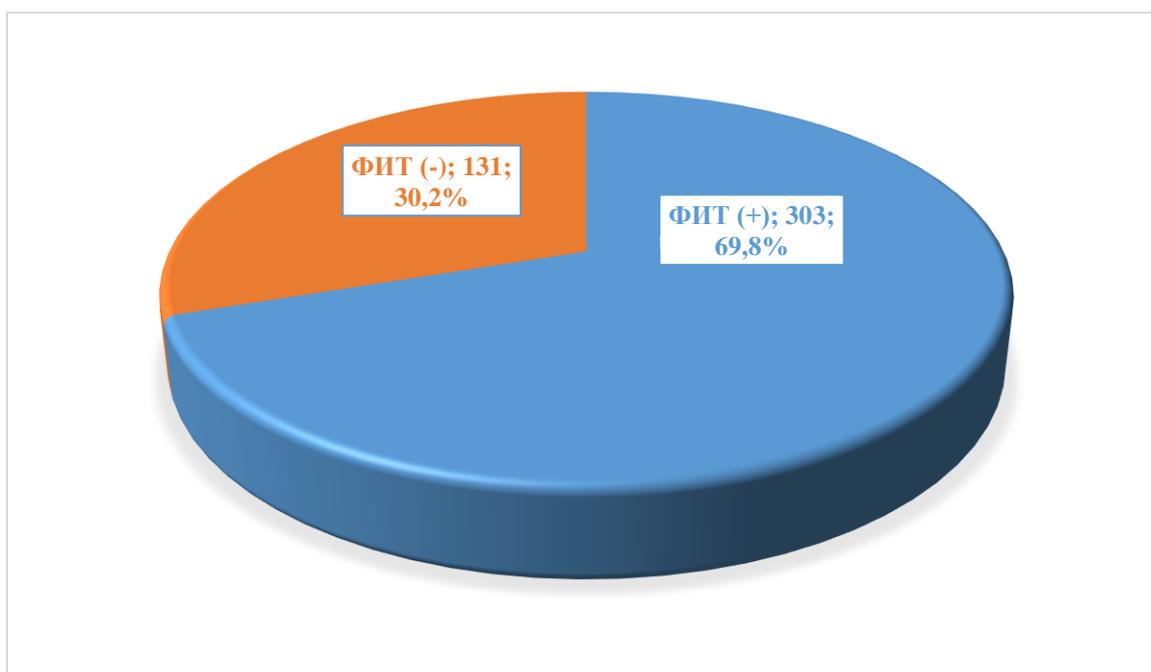


Рисунок 7. Распределение результатов ФИТ в группе с высоким риском по данным анкетирования (n=434)

В низком риске, доля лиц с положительным результатом ФИТ составила 51,4% (390), доля лиц с отрицательным результатом ФИТ – 48,6% (369) (рис.8).

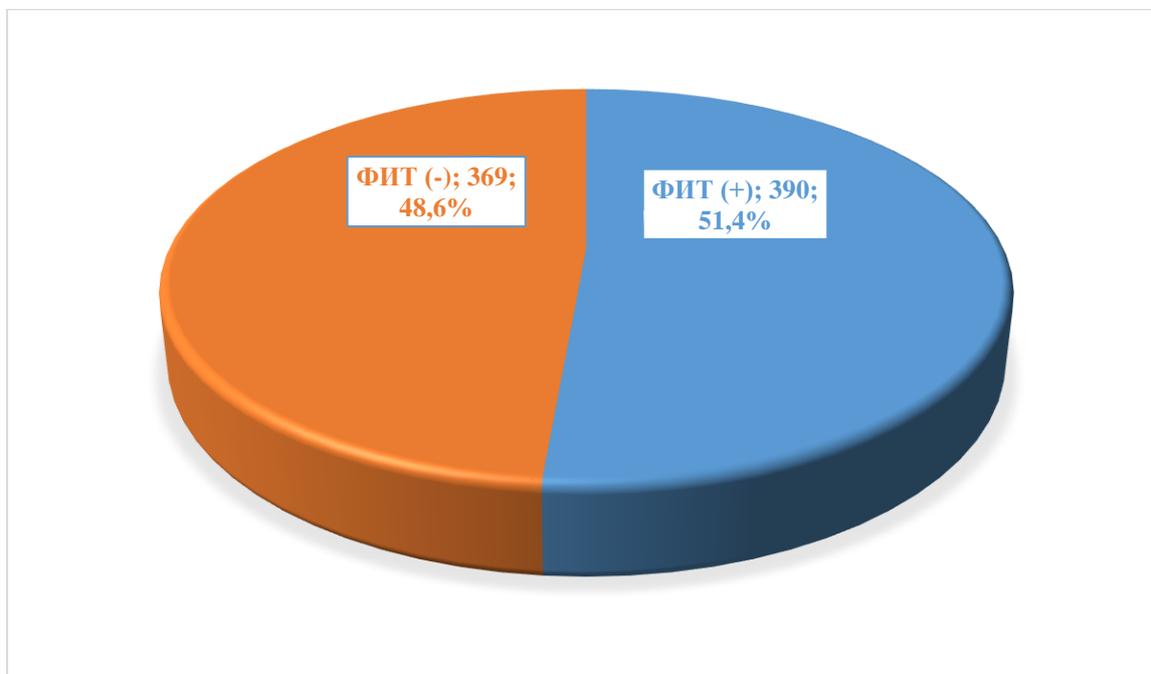


Рисунок 8. Распределение результатов ФИТ в группе с низким риском по данным анкетирования (n=759)

Таким образом, у лиц с высоким уровнем риска обнаружения новообразований толстой кишки по результатам анкетирования, преобладал положительный результат ФИТ. Тогда, как у лиц с низким уровнем риска доля положительных и отрицательных результатов ФИТ имела незначительные различия.

По данным колоноскопии (n=1193) в 640 (53,6%) случаях значимой патологии толстой кишки выявлено не было, новообразования толстой кишки выявлены у 553 (46,4%) обследованных респондентов: у 531 (44,5%) пациента были диагностированы доброкачественные образования и у 22 (1,8%) - КРР (рис. 9).

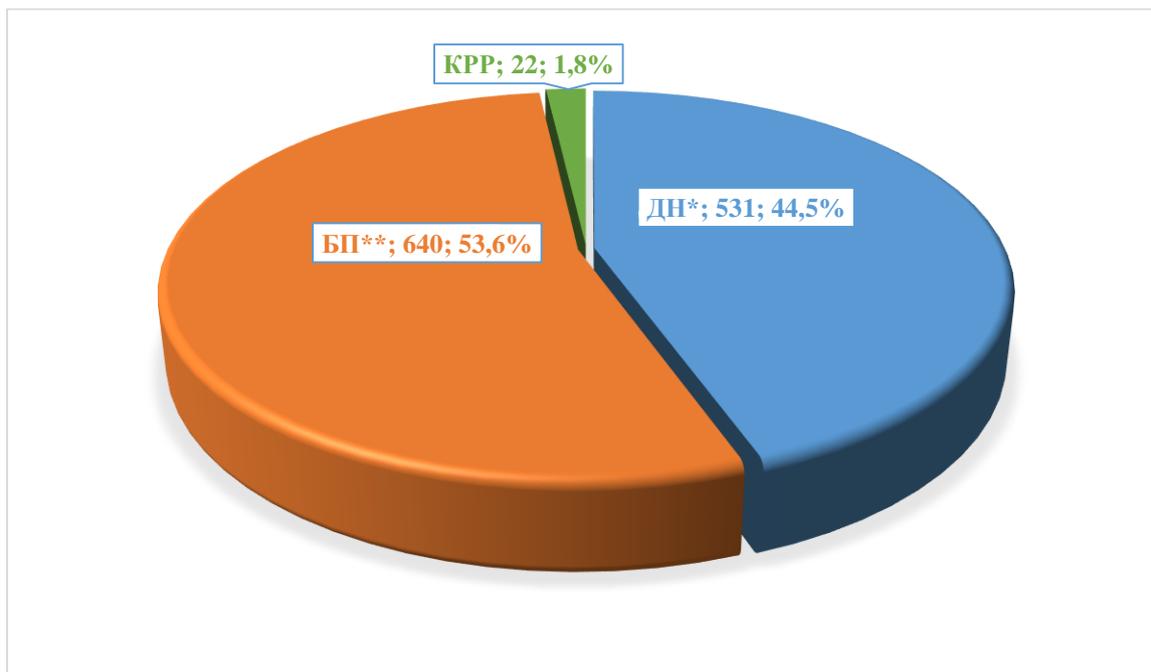


Рисунок 9. Результаты колоноскопии (n=1193)

\*ДН – доброкачественные новообразования

\*\*БП – без патологии

Все выявленные новообразования распределились следующим образом: в группе с высоким риском (n=434) было обнаружено 309 (71,2%) новообразований, из них 292 (94,5%) доброкачественных и 17 (5,5%) КРР; в группе с низким риском (n=759) было выявлено 244 (32,1%) новообразований, из них 239 (97,9%) доброкачественных и 5 (2,1%) КРР (рис.10, 11).

По результатам проведенного эндоскопического исследования, 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 (рис. 12,13).

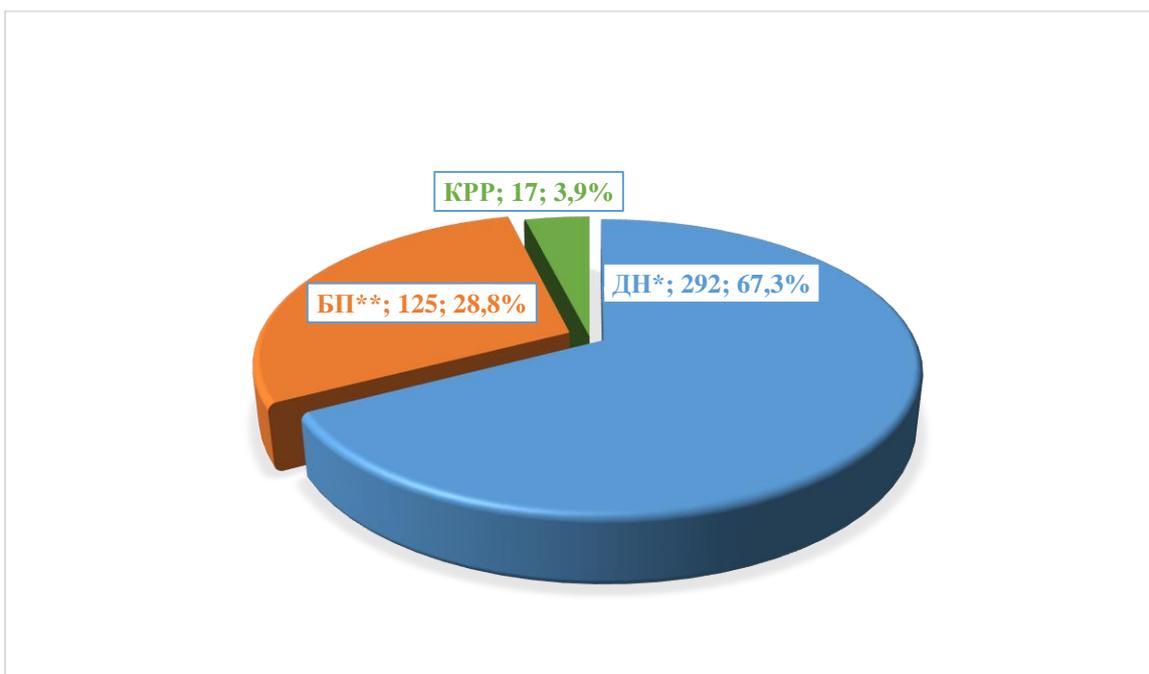


Рисунок 10. Результаты колоноскопии в группе высокого риска по данным анкетирования (n=434)

\*ДН – доброкачественные новообразования

\*\*БП – без патологии

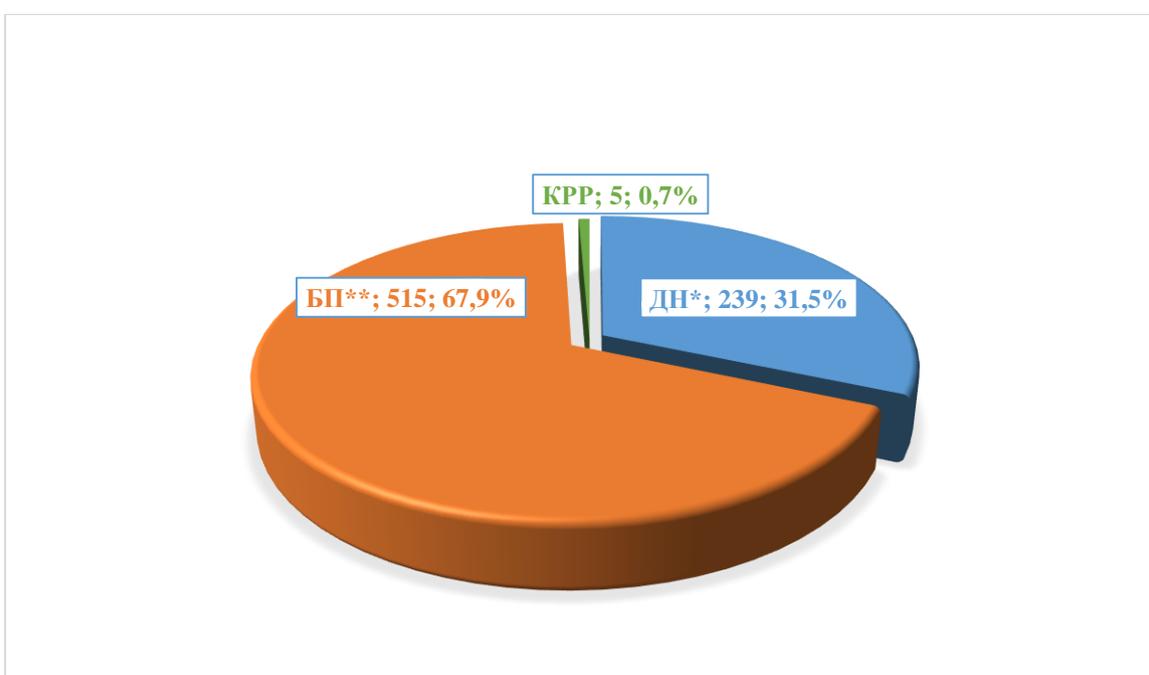


Рисунок 11. Результаты колоноскопии в группе низкого риска по данным анкетирования (n=759)

\*ДН – доброкачественные новообразования

\*\*БП – без патологии

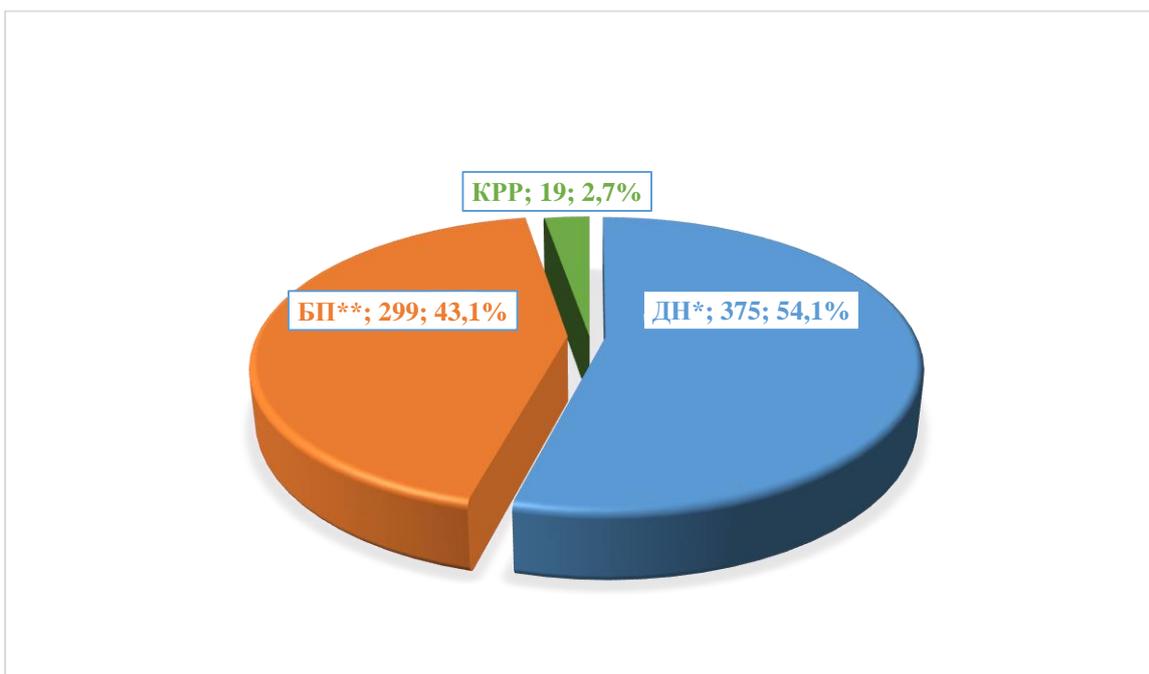


Рисунок 12. Результаты колоноскопии в группе положительного ФИТ, (n=693)

\*ДН – доброкачественные новообразования

\*\*БП – без патологии

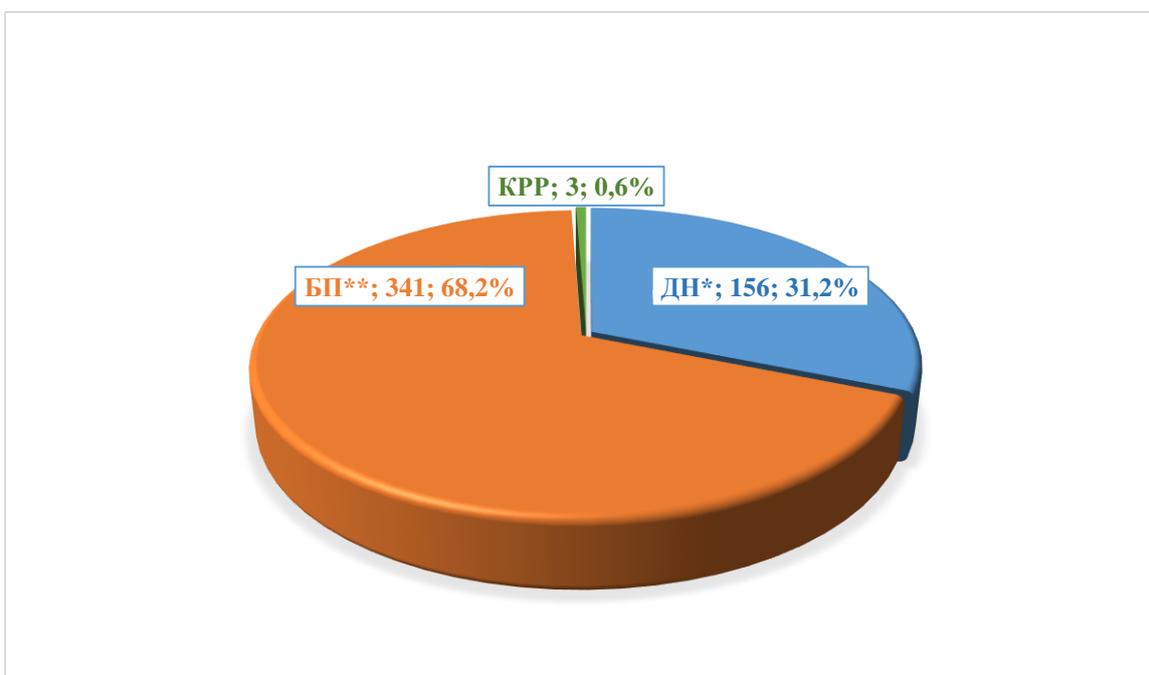


Рисунок 13. Результаты колоноскопии в группе отрицательного ФИТ (n=500)

\*ДН – доброкачественные новообразования

\*\*БП – без патологии

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% (таб. 20).

Таблица 20. Прогностическая ценность методов стратификации

Метод	Результаты	
	Ложноположительный (%)	Ложноотрицательный (%)
Анкетирование	28,8	32,1
ФИТ	43,1	31,8

В соответствии с полученными данными, можно говорить о том, что при использовании каждого из методов стратификации могут быть получены как ложноположительные, так и ложноотрицательные результаты. В связи с этим разработана риск-ассоциированная модель, 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.

Выстраивание оптимального алгоритма с использованием риск-ассоциированного подхода позволит улучшить результаты скрининга КРР, экономическая эффективность которого представлена в главе 6.

## **Глава 5. ХИРУРГИЧЕСКОЕ ЛЕЧЕНИЕ**

### **5.1 Хирургическое лечение выявленных доброкачественных новообразований толстой кишки**

При подходе к хирургическому лечению выявленных доброкачественных новообразований необходимо было определить показания к возможности одномоментного эндоскопического удаления при проведении скрининговой колоноскопии в амбулаторных условиях, и отсроченного удаления с необходимостью направления пациента в хирургический стационар для предупреждения рисков развития осложнений. По данным ряда авторов частота такого осложнения, как отсроченное постполипэктомическое кровотечение, составляет от 0,2% до 2%, при этом, чем больше размер новообразования, тем выше риск его развития. Так, при удалении полипов менее 10 мм риск развития кровотечения колеблется от 0,05 до 0,43%, в то время как удаление новообразований размерами от 10 до 20 мм увеличивает частоту отсроченных кровотечений до 2-5%, а при размерах новообразований более 20 мм – превышает 11% [39, 62, 67, 73]. Вместе с тем, по данным проведенного в НМИЦ колопроктологии исследования, одномоментное удаление новообразований размерами до 20 мм без госпитализации в хирургический стационар демонстрирует низкую частоту постполипэктомического кровотечения (0,19%) при строгом соблюдении двух основных правил: тщательный интраоперационный профилактический контроль ложа удаленного полипа независимо от размера новообразования, и, возможность срочной госпитализации в стационар в случае развития осложнения [23]. Таким образом все выявленные доброкачественные новообразования при проведении пилотного проекта скрининга колоректального рака были условно разделены на группы в соответствии с их размерами: до 10 мм, от 10 мм до 20 мм и более 20 мм. В связи с этим были разработаны показания для проведения амбулаторной одномоментной полипэктомии при скрининговой колоноскопии:

1. При обнаружении доброкачественных эпителиальных образований рекомендовано их удаление с последующей отправкой биоматериала на гистологическое исследование.
2. Плановое эндоскопическое удаление эпителиальных и неэпителиальных образований толстой кишки проводится в объеме:
  - эндоскопическая полипэктомия;
  - эндоскопическая резекция слизистой оболочки;
  - эндоскопическая резекция слизистой оболочки с диссекцией в подслизистом слое.
3. Плановое эндоскопическое удаление доброкачественных эпителиальных образований толстой кишки может быть проведено одновременно в амбулаторных условиях во время проведения скрининговой колоноскопии.
4. Отсроченное эндоскопическое плановое лечение проводится в условиях круглосуточного стационара.
5. При выявлении у пациентов новообразований в ободочной и прямой кишке при фиброколоноскопии, на основании макроскопических признаков врач-эндоскопист определяет возможность их эндоскопического удаления. Проводится оценка каждого выявленного эпителиального образования с указанием:
  - локализации каждого патологического образования;
  - размеров (оценка самим врачом-эндоскопистом);
  - типа роста (по Парижской классификации);
  - оценки ямочного и капиллярного рисунка.
6. При наличии данных, свидетельствующих о доброкачественной природе выявленного эпителиального образования, врач-эндоскопист производит фото (или видео) фиксацию, принимает решение о проведении одномоментного амбулаторного или отсроченного (в условиях круглосуточного стационара) удаления.

7. Отсроченное удаление в условиях круглосуточного стационара должно быть проведено в медицинской организации, в которой проводится скрининговая колоноскопия при наличии навыков, условий и соответствующего инструментария для проведения эндоскопического лечения.

8. Показания для проведения амбулаторной одномоментной полипэктомии:

- количество образований (до 5 штук);
- размер образования до 10 мм;
- размер образования от 10 мм до 20 мм - амбулаторное удаление возможно исключительно при строгом соблюдении двух основным правил: тщательный интраоперационный профилактический контроль ложа удаленного полипа, и, возможность срочной госпитализации в стационар в случае развития осложнения.

9. Противопоказания для проведения амбулаторной одномоментной полипэктомии:

- стелящиеся эпителиальные образования (LST – латерально распространяющиеся образования);
- образований с признаками дисплазии или малигнизации;
- множественные образования (более 5 штук)
- пациенты с нарушениями свертываемости крови;
- пациенты с сахарным диабетом;
- пациенты, принимающие антикоагулянтные препараты;
- пациенты с выраженной сопутствующей патологией, требующие наблюдения в круглосуточном стационаре.

10. При выявлении эпителиальных образований размером более 20 мм рекомендовано завершить скрининговую колоноскопию, госпитализировать пациента в хирургический стационар с обязательным предоставлением видеоматериалов проведенного исследования, в целях исключения повторных

колоноскопий для оценки возможностей эндоскопического удаления выявленного новообразования.

11. Для предупреждения осложнений при проведении эндоскопической полипэктомии (кровотечение, перфорация) врач-эндоскопист должен быть обеспечен эндоскопическими клипирующими устройствами, инъекторами, электрохирургическими эндоскопическими щипцами для проведения гемостаза.

12. В случае возникновения осложнения во время проведения скрининговой колоноскопии или скрининговой колоноскопии с одномоментной эндоскопической полипэктомией необходимо оказать экстренную хирургическую помощь.

В процессе реализации пилотных проектов, возможность срочной госпитализации в стационар в случае развития осложнения была затруднена в силу особенностей территориального планирования медицинских организаций субъектов РФ, в которых проводилось обследование в рамках скрининговой программы. Таким образом удаление выявленных доброкачественных новообразований размерами от 10 мм до 20 мм проводилось в условиях круглосуточного стационара.

По итогам пилотных проектов, тотальная видеокколоноскопия была выполнена 1193 участникам. Из них 1175 (98,5%) колоноскопий - под внутривенной седацией, 18 (1,5%) – без седации.

По результатам колоноскопии у 531/1193 (44,5%) респондента были обнаружены доброкачественные новообразования, у 22/1193 (1,8%) – колоректальный рак.

Среди лиц, у которых были обнаружены доброкачественные новообразования, число выявленных полипов варьировалось от 1 до 4, и общее их количество составило 1112, среди них 925/1112 (83,2%) не превышали 10 мм в диаметре,

все они были удалены одновременно при проведении скрининговой колоноскопии. Из них 417/925 (45,1%) были удалены используя биопсийные щипцы, 508/925 (54,9%) – методом холодной петлевой эксцизии.

В связи с отсутствием возможности осуществления срочной госпитализации в случае развития осложнения, эндоскопическое удаление полипов, размерами от 10 до 20 мм - 181/1112 (16,3%), произведено в условиях круглосуточного стационара. Среди них, методом холодной петлевой эксцизии удалено 155/181 (85,6%) новообразований, и 26/181 (14,4%) – методом петлевой электроэксцизии.

Новообразований, превышающих 20 мм в диаметре обнаружено 6/1112 (0,5%), они были удалены в условиях круглосуточного стационара методом подслизистой диссекции (рис. 14, 15).

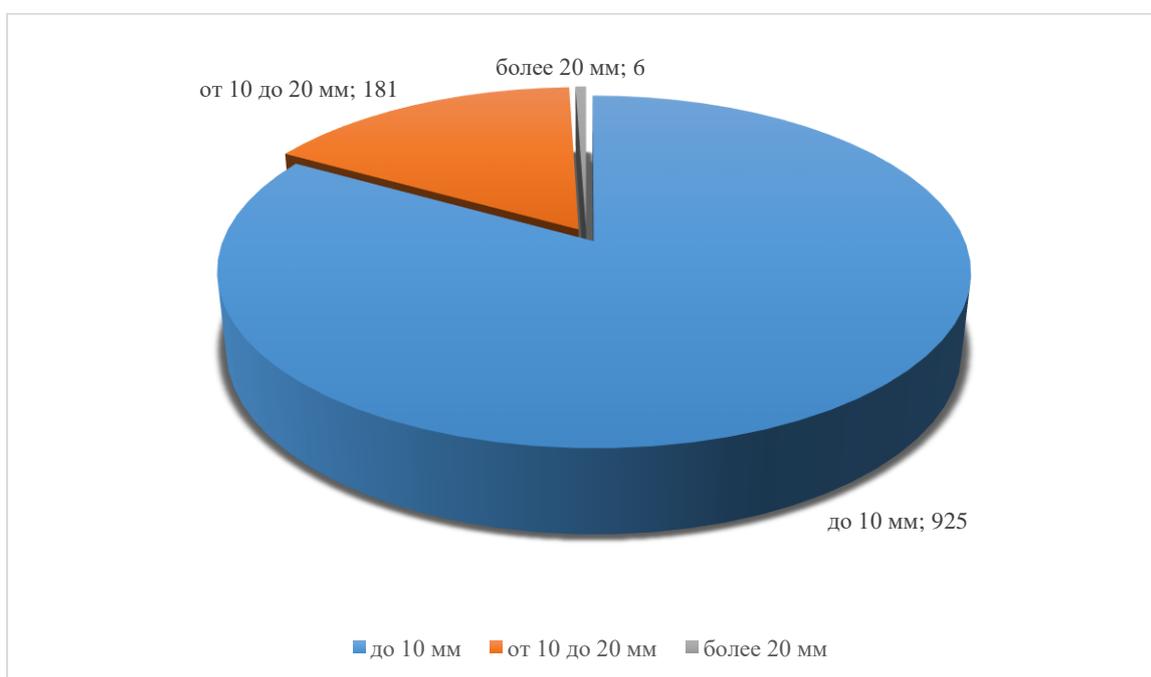


Рисунок 14. Размеры выявленных доброкачественных новообразований

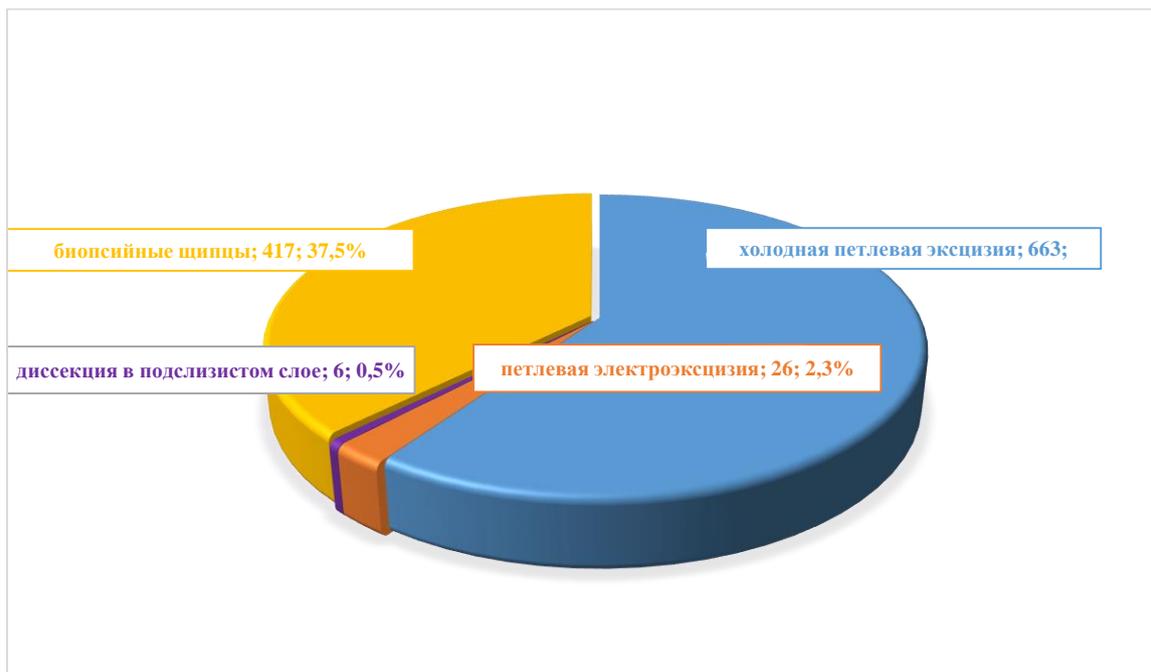


Рисунок 15. Способ удаления выявленных доброкачественных новообразований

Таким образом, среди всех выявленных доброкачественных новообразований толстой кишки в 925/1112 (83,2%) случаях, их удаление проводилось в амбулаторных условиях при скрининговой колоноскопии, что не потребовало дополнительных затрат и повторной подготовки к исследованию (рис. 16).

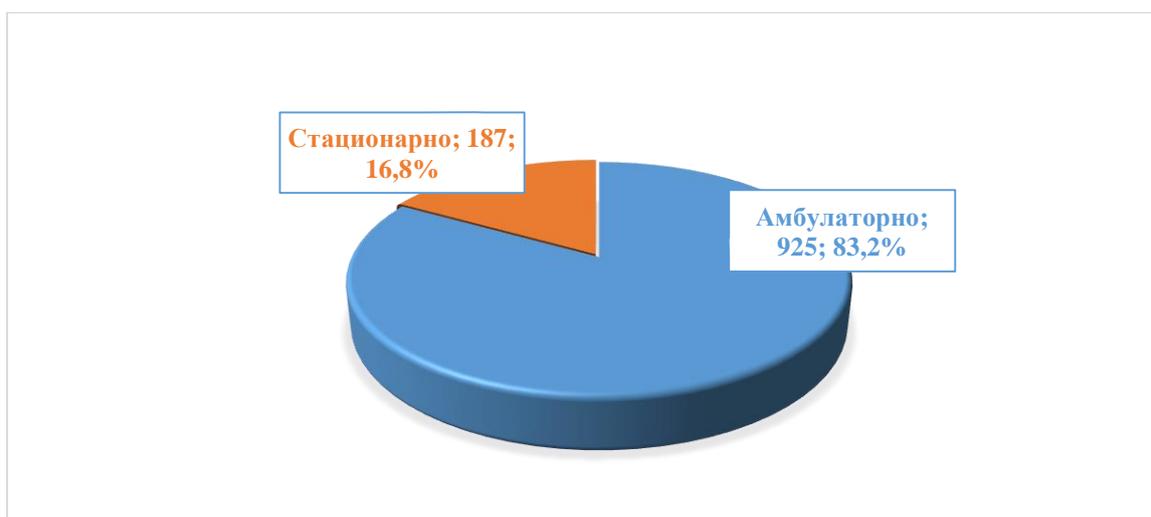


Рисунок 16. Условия удаления выявленных доброкачественных новообразований

Необходимо отметить, что в послеоперационном периоде при удалении полипов в процессе скрининговой колоноскопии каких-либо осложнений отмечено не было. В оставшихся 16,8% потребовалось нахождение пациентов в условиях круглосуточного стационара, осложнений после вмешательств также выявлено не было. Все удаленные новообразования были направлены на патоморфологическое исследование, результаты которых представлены в таблице 21.

Таблица 21. Морфологическая характеристика удаленных эпителиальных образований

<b>Морфологическое заключение</b>	<b>Количество новообразований, N=1112</b>
Гиперпластический полип	434
Воспалительный полип	10
Тубулярная аденома с дисплазией низкой степени	219
Тубулярная аденома с дисплазией высокой степени	178
Тубуло-ворсинчатая аденома	117
Зубчатая аденома	154

При реализации пилотных проектов скрининга колоректального рака, НМИЦ колопроктологии оказывал организационно-методическую поддержку на всех этапах его проведения, в том числе, при отсутствии в субъекте РФ технических и/или кадровых возможностей оказания высокотехнологичной медицинской помощи, осуществлялась маршрутизация участников проекта в НМИЦ колопроктологии посредством дистанционных консультаций с применением телемедицинских технологий. Один из таких случаев своевременного оказания медицинской помощи участнику скрининга колоректального рака с обнаруженным новообразованием толстой кишки целесообразно представить в виде клинического примера.

Пациент П., 65 лет, принял участие в пилотном проекте скрининга колоректального рака. На момент прохождения этапов проекта активно жалоб не предъявлял, считал себя относительно здоровым. На первом этапе

скрининговой программы пациент корректно заполнил оригинальный опросник по оценке степени риска обнаружения новообразований толстой кишки, результаты анкетирования представлены в таблице 22.

Таблица 22. Результат анкетирования пациента П., 65 лет

Вопрос	Ответ
Ваш возраст более 45 лет?	Да
Говорил ли Вам врач когда-либо, что у Вас имеются общепроктологические заболевания: геморрой, анальная трещина и др.?	Нет
Говорил ли Вам врач когда-либо, что у Вас имеются воспалительные заболевания кишечника – болезнь Крона, язвенный колит?	Нет
Говорил ли Вам врач когда-либо, что у Вас имеются доброкачественные новообразования толстой кишки (полипы)?	Нет
Говорил ли Вам врач когда-либо, что у Вас снижение концентрации гемоглобина в крови неизвестного происхождения (анемия неясного генеза)?	Нет
<p>Были ли у Ваших кровных родственников следующие заболевания (хотя бы одно из перечисленных):</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• злокачественные новообразования желудка;</li> <li>• злокачественные новообразования толстой кишки;</li> <li>• злокачественные новообразования предстательной железы;</li> <li>• злокачественные новообразования молочной железы, матки;</li> <li>• полипоз желудка, кишечника;</li> <li>• семейный аденоматоз.</li> </ul>	Да
<p>Беспокоят ли Вас (хотя бы один вариант из перечисленных):</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• боли в животе, в области таза;</li> <li>• тошнота;</li> <li>• рвота;</li> <li>• ухудшение или отсутствие аппетита;</li> <li>• общая слабость.</li> </ul>	Нет
<p>Бывает ли у Вас (хотя бы один вариант из перечисленных):</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• неустойчивый стул;</li> <li>• ложные позывы к дефекации;</li> <li>• чувство неполного опорожнения кишечника при дефекации;</li> <li>• хронические запоры.</li> </ul>	Нет

Похудели ли Вы за последнее время без видимых причин (т.е. без соблюдения диеты или увеличения физической активности и пр.)?	Да
Бывает ли у Вас боль в области заднепроходного отверстия?	Нет
Бывают ли у Вас выделения крови с калом, помарки крови на салфетке после дефекации?	Нет
Отмечали ли Вы изменение формы кала (лентовидный кал, овечий кал и др.)?	Нет
Употребляете ли Вы алкогольные напитки?	Нет
Курите ли Вы? (Курение одной и более сигарет в день)	Да

Полученные результаты анкетирования были интерпретированы в соответствии с разработанной номограммой для определения вероятности обнаружения новообразований толстой кишки. Общая сумма баллов составила 156 (0+0+10+10+11+16+16+25+68), при которой вероятность обнаружения новообразований толстой кишки соответствует 79% (рис.17).

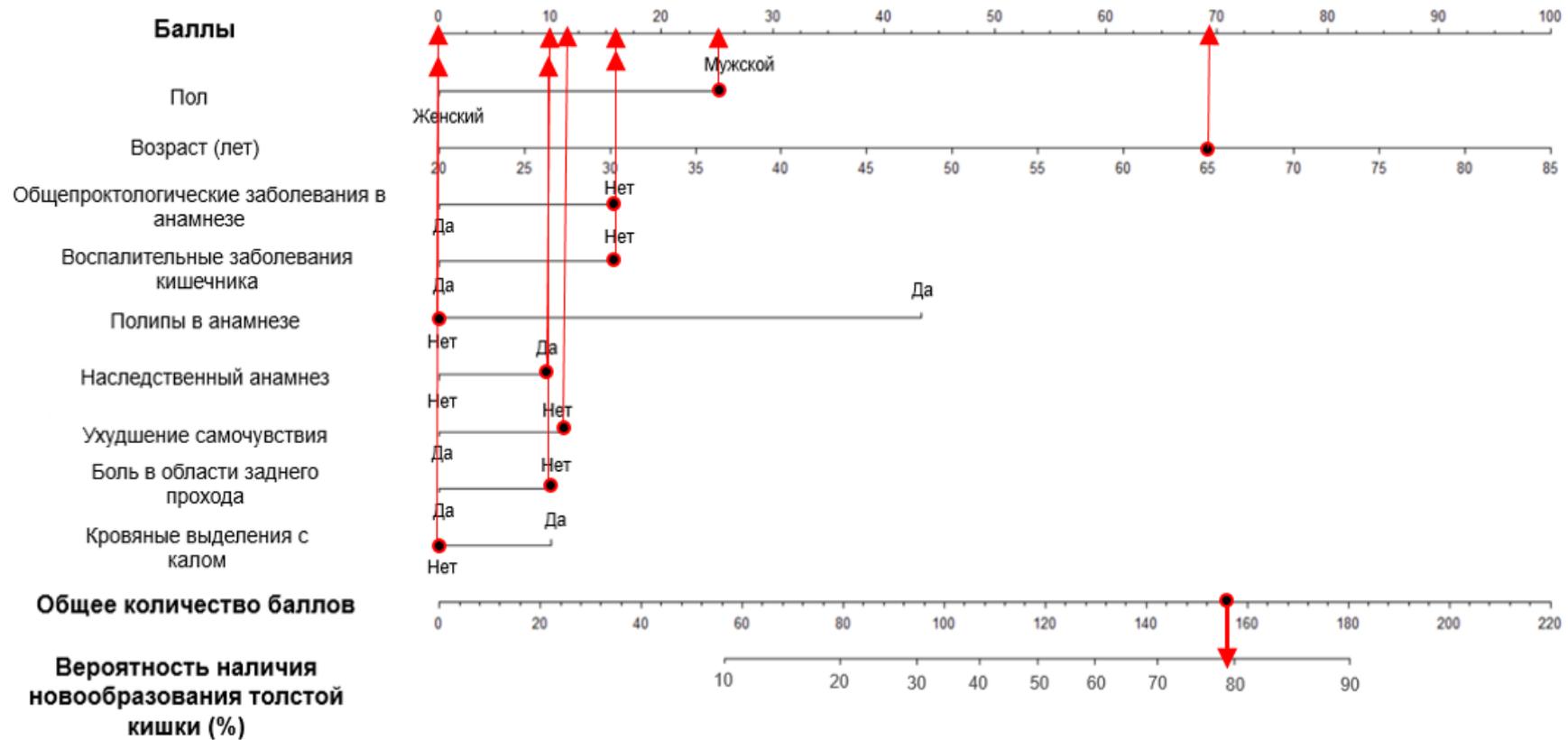


Рисунок 17. Номограмма по оценке вероятности наличия новообразования в толстой кишке, для пациента П., 65 лет

Вторым этапом выполнен фекальный иммунохимический тест, результат теста положительный.

Протокол скрининговой колоноскопии, выполненной на третьем этапе:

видеоколоноскоп проведен в купол слепой кишки и далее в терминальный отдел подвздошной кишки, в просвете которой прозрачное содержимое. Слизистая подвздошной кишки на доступных осмотру участках розовая, бархатистая. Баугиниева заслонка полулунной формы, устье ее сомкнуто, ориентировано в купол слепой кишки. Просвет осмотренных отделов толстой кишки не деформирован, в просвете скудное количество жидкого прозрачного содержимого, складки выражены, полулунной и треугольной формы, хорошо расправляются при инсуффляции, тонус кишки сохранен. Слизистая оболочка толстой кишки на осмотренных участках розовая, блестящая, сосудистый рисунок прослеживается во всех отделах.

В сигмовидной кишке на 30 см определяется 2 эпителиальных образования тип 0-Is по Парижской классификации, размерами 0,4-0,6 см при осмотре в NBI тип 2 по классификации NICE. Полипэктомия «холодной» петлей.

В сигмовидной кишке на 25 см определяется эпителиальное образование, тип 0-Is по Парижской классификации, размером 0,8 см, при осмотре в NBI тип 2 по классификации NICE. Полипэктомия «холодной» петлей.

В дистальной трети сигмовидной кишки определяется плоско-приподнятое эпителиальное новообразование со стелящимся и экзофитным компонентом размером до 2,5 см в Д, розового цвета, 0-IIa+0-Is по Парижской классификации. На поверхности экзофитного компонента определяются виллезные структуры с сосудистыми петлями. Стелящийся компонент представлен гиперпластическим компонентом (рис. 18).

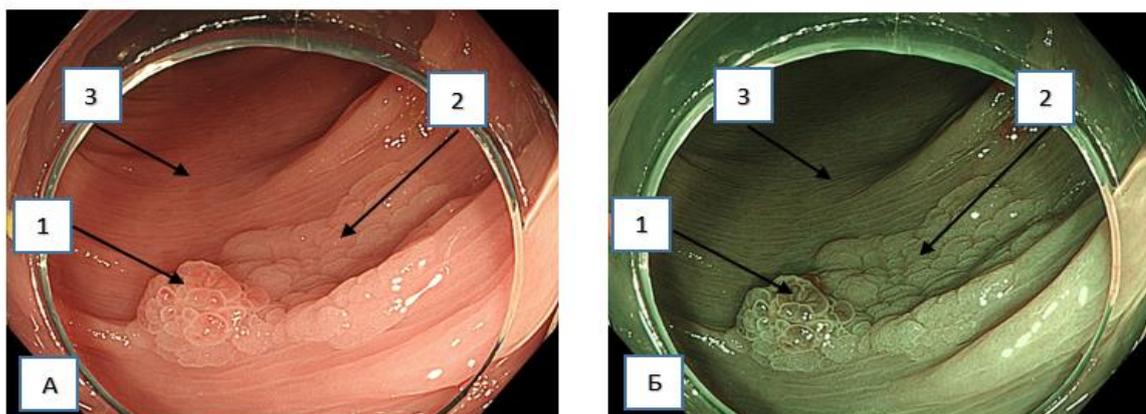


Рисунок 18. Скрининговая колоноскопия. Эндофотография. Пациент П., 65 л. А – новообразование сигмовидной кишки; Б - новообразование сигмовидной кишки при осмотре в NBI; 1 – экзофитная часть новообразования; 2 – стелющийся компонент; 3 – неизменная слизистая оболочка

При гистологическом исследовании удаленных полипов на расстоянии 30 см, одно образование с наличием структур тубулярной аденомы с умеренной дисплазией эпителия, а второе образование имеет структуру гиперпластического полипа. Удаленное новообразование на 25 см имело строение аденомы с фокусами слабовыраженной дисплазии.

Пациенту была выполнена компьютерная томография с внутривенным контрастированием органов брюшной полости и органов малого таза, при которой в отсроченную фазу ретроградно было введено контрастное вещество в толстую кишку и заполнено до уровня левого изгиба. При этом, в области сигмовидной кишки определяется экзофитное образование протяженностью до 2,5 см, локализованное, с невыраженным экзофитным компонентом без признаков инфильтрации стенки сигмовидной кишки, прилежащая клетчатка

также не инфильтрирована, лимфатических узлов в брыжейке и забрюшинно явно не определяется (рис. 19).

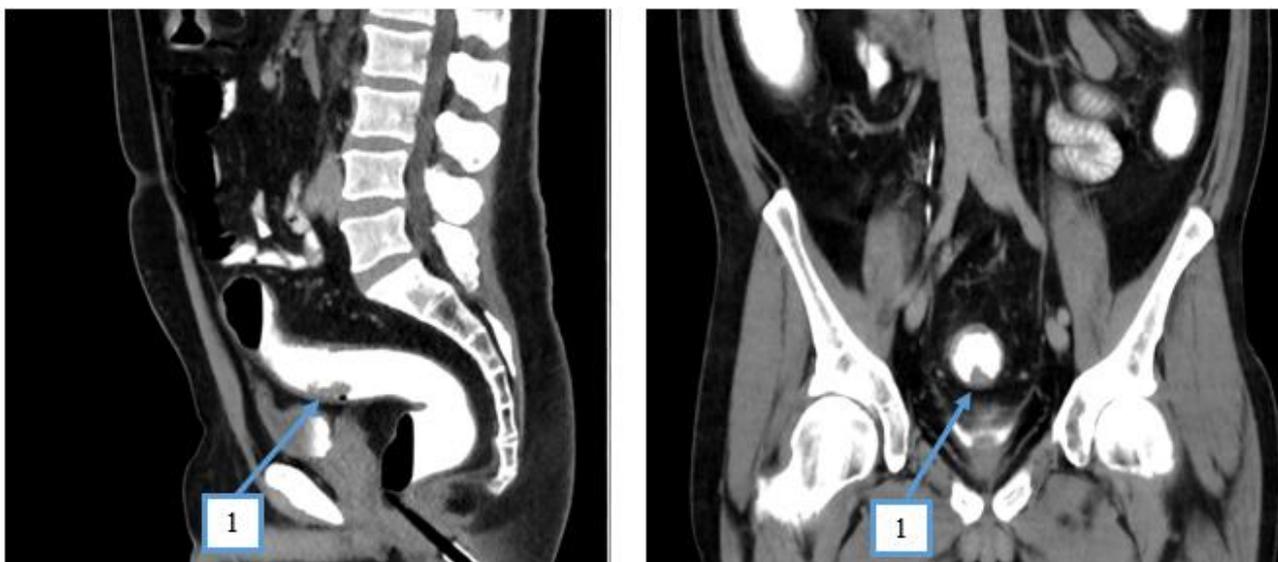


Рисунок 19. Компьютерная томограмма с внутривенным контрастированием органов брюшной полости и органов малого таза. 1 – экзофитное образование сигмовидной кишки

Пациенту проведена дистанционная консультация с применением телемедицинских технологий, и, на основании клинико-инструментального обследования, установлен диагноз: аденома дистальной трети сигмовидной кишки 2,5 см в диаметре. Пациент маршрутизирован в НМИЦ колопроктологии.

18.11.2021 г. пациенту выполнено хирургическое вмешательство в объеме: эндоскопическое электрохирургическое удаление новообразования толстой кишки методом диссекции в подслизистом слое. Первым этапом выполнена инъекция в подслизистый слой в проекции опухоли раствора гелофузина, окрашенного индигокармином для подслизистого “лифтинга” новообразования. Затем, I - образным эндоскопическим ножом выполнен циркулярный разрез вокруг опухоли, отступя от нее на 2 мм. Вторым этапом выполнена инъекция в подслизистый слой при помощи инъекционной иглы раствора гелофузина, окрашенного индигокармином и произведена послойная отсепаровка опухоли единым блоком в подслизистом

слое. Диаметр раневого дефекта составил 3,0 см, по Sydney II, видимые кровоточащие сосуды в дне дефекта обработаны гемостатическими щипцами, дефект закрыт одной эндоскопической клипсой. Достигнут полный гемостаз. Опухоль была удалена единым блоком и извлечена для последующего патоморфологического исследования. Продолжительность вмешательства составила 50 минут.

При патоморфологическом исследовании удаленного препарата, опухоль сигмовидной кишки была представлена тубуло-ворсинчатой аденомой толстой кишки с дисплазией эпителия низкой степени/low grade, R0. Размер удаленного препарата составил 27x20 мм. Минимальная ширина резецированной слизистой по периферии была равна 2 мм (рис.20).

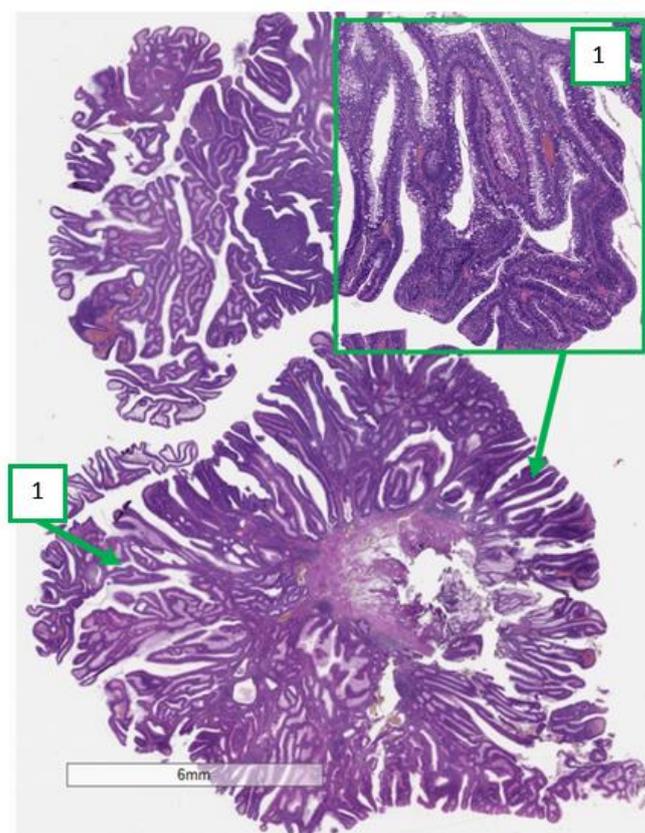


Рисунок 20. Патоморфологическое исследование операционного препарата. Пациент П., 65 л. Микропрепарат. 1 – тубуло-ворсинчатая аденома толстой кишки с дисплазией эпителия низкой степени/low grade. Окраска гематоксилином и эозином. x4, x10

Послеоперационный период протекал без осложнений, пациент в удовлетворительном состоянии был выписан на шестые сутки после оперативного вмешательства. Рекомендована контрольная колоноскопия через 12 месяцев, при которой данных за рецидив нет, новых полипов не обнаружено.

## **5.2 Хирургическое лечение выявленных злокачественных новообразований толстой кишки**

Среди выявленных случаев колоректального рака I стадия заболевания имела у 5/22 (22,7%) пациентов, II стадия – у 12/22 (54,5%), III стадия – у 5/22 (22,7%). Таким образом, преимущественно, КРР при проведении скрининга был выявлен на ранних стадиях – в 17/22 (77,2%) наблюдениях. По данным патоморфологического заключения, злокачественные новообразования были представлены аденокарциномой различной степени дифференцировки (рис.21).

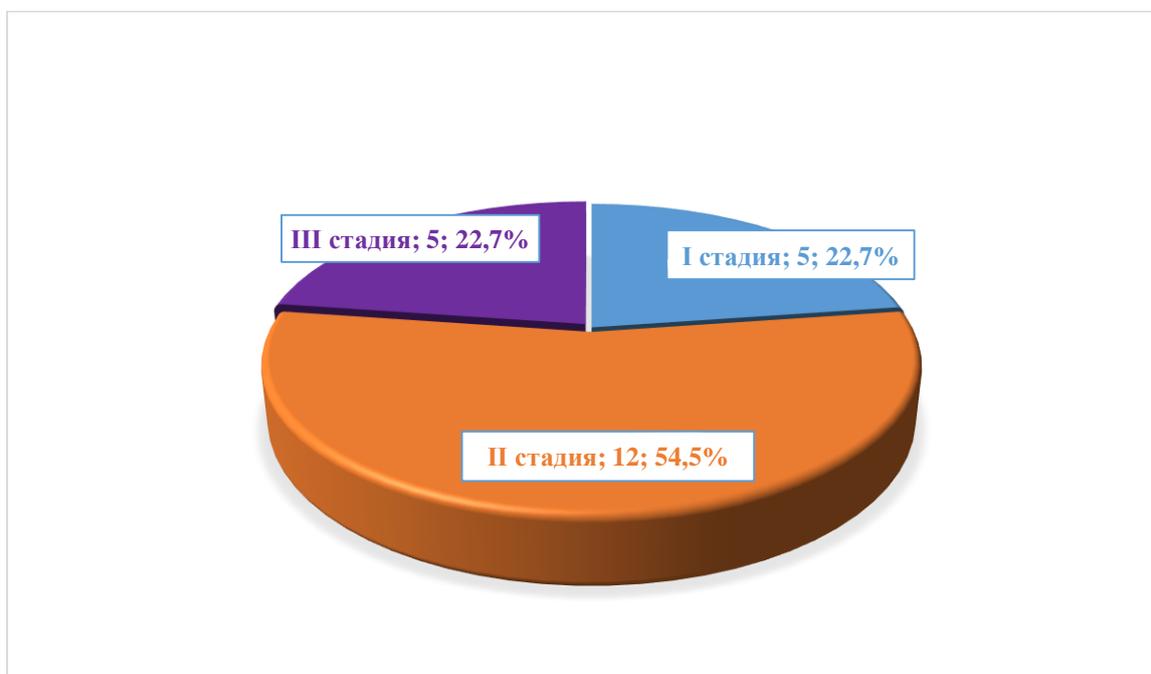


Рисунок 21. Распределение пациентов с колоректальным раком по стадиям

Все пациенты с выявленным КРР были направлены на дообследование в онкодиспансеры и в последующем получили лечение в соответствии со стадиями заболевания. В 4 случаях, ранняя стадия заболевания позволила выполнить органосберегающее хирургическое вмешательство в объеме трансанального эндоскопического микрохирургического (ТЭМ) удаления опухоли. При гистологическом исследовании удаленных препаратов не было выявлено факторов агрессии опухоли, таких как: лимфоваскулярная инвазия, прорастание до мышечного слоя, tumor budding (опухолевое почкование), что позволило ограничиться только местным иссечением опухоли у данной группы больных. У 18 пациентов была выполнена резекция кишки, в том числе 1 низкая передняя резекция, 6 правосторонних гемиколэктомий и 11 резекций в объеме левосторонней гемиколэктомии. Из них, у 11 пациентов (1 с I стадией, 10 – со II стадией) при гистологическом исследовании после радикального хирургического лечения факторов риска выявлено не было, в связи с чем, адъювантная химиотерапия не потребовалась. У 7 пациентов в послеоперационном периоде была проведена адъювантная химиотерапия: 5 пациентов с III стадией заболевания с поражением регионарных лимфатических узлов и у 2 - со II стадией опухолевого процесса, выявлены факторы риска (лимфоваскулярная инвазия) (рис. 22).

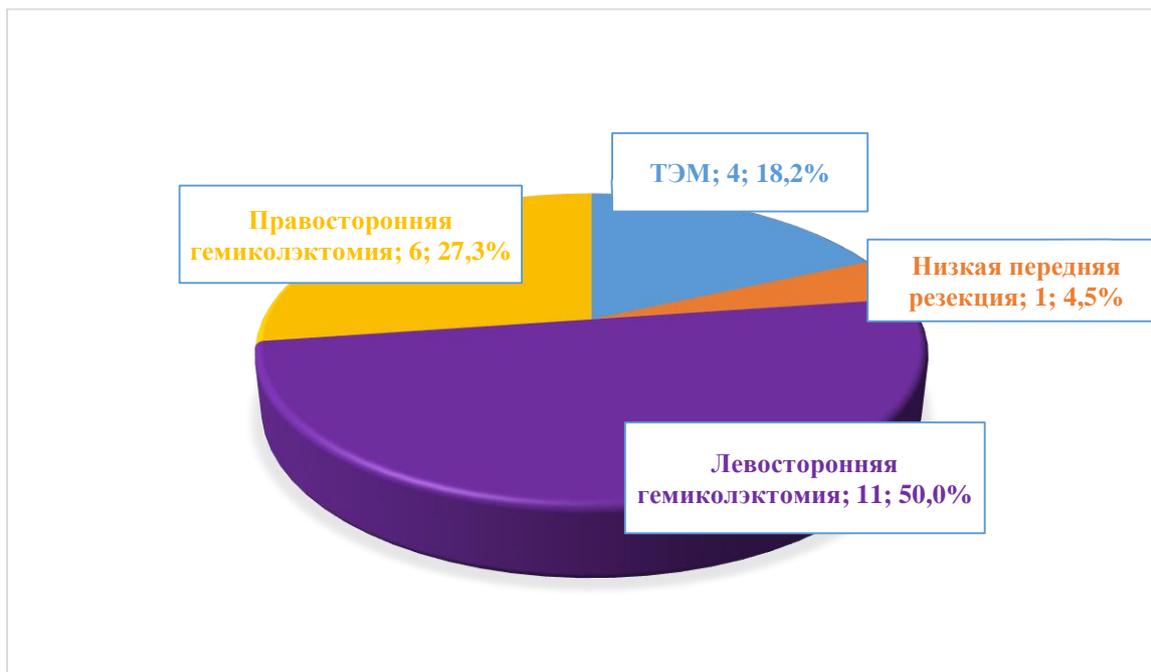


Рисунок 22. Виды выполненных операций при обнаруженном колоректальном раке

Один из случаев ТЭМ удаления опухоли, выполненного в НМИЦ колопроктологии, представим в качестве клинического примера.

Пациент Ф., 48 лет, принял участие в пилотном проекте скрининга колоректального рака. На момент прохождения этапов проекта активно жалоб не предъявлял, считал себя относительно здоровым. На первом этапе скрининговой программы пациент корректно заполнил оригинальный опросник по оценке степени риска обнаружения новообразований толстой кишки, результаты анкетирования представлены в таблице 23. Необходимо отметить, в процессе заполнения опросника пациент обратил внимание, что среди представленных вопросов описаны имеющиеся у него симптомы, которым до участия в скрининге он не придавал значения.

Таблица 23. Результат анкетирования пациента Ф., 48 лет

Вопрос	Ответ
Ваш возраст более 45 лет?	Да
Говорил ли Вам врач когда-либо, что у Вас имеются общепроктологические заболевания: геморрой, анальная трещина и др.?	Нет
Говорил ли Вам врач когда-либо, что у Вас имеются воспалительные заболевания кишечника – болезнь Крона, язвенный колит?	Нет
Говорил ли Вам врач когда-либо, что у Вас имеются доброкачественные новообразования толстой кишки (полипы)?	Да
Говорил ли Вам врач когда-либо, что у Вас снижение концентрации гемоглобина в крови неизвестного происхождения (анемия неясного генеза)?	Нет
<p>Были ли у Ваших кровных родственников следующие заболевания (хотя бы одно из перечисленных):</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• злокачественные новообразования желудка;</li> <li>• злокачественные новообразования толстой кишки;</li> <li>• злокачественные новообразования предстательной железы;</li> <li>• злокачественные новообразования молочной железы, матки;</li> <li>• полипоз желудка, кишечника;</li> <li>• семейный аденоматоз.</li> </ul>	Да
<p>Беспокоят ли Вас (хотя бы один вариант из перечисленных):</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• боли в животе, в области таза;</li> <li>• тошнота;</li> <li>• рвота;</li> <li>• ухудшение или отсутствие аппетита;</li> <li>• общая слабость.</li> </ul>	Нет
<p>Бывает ли у Вас (хотя бы один вариант из перечисленных):</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• неустойчивый стул;</li> <li>• ложные позывы к дефекации;</li> <li>• чувство неполного опорожнения кишечника при дефекации;</li> <li>• хронические запоры.</li> </ul>	Нет
Похудели ли Вы за последнее время без видимых причин (т.е. без соблюдения диеты или увеличения физической активности и пр.)?	Нет
Бывает ли у Вас боль в области заднепроходного отверстия?	Нет
Бывают ли у Вас выделения крови с калом, помарки крови на салфетке после дефекации?	Да

Отмечали ли Вы изменение формы кала (лентовидный кал, овечий кал и др.)?	Нет
Употребляете ли Вы алкогольные напитки?	Да
Курите ли Вы? (Курение одной и более сигарет в день)	Нет

Полученные результаты анкетирования были интерпретированы в соответствии с разработанной номограммой для определения вероятности обнаружения новообразований толстой кишки. Общая сумма баллов составила 186 (10+10+10+11+16+16+25+43+45), при которой вероятность обнаружения новообразований толстой кишки превышает 90% (рис.23).

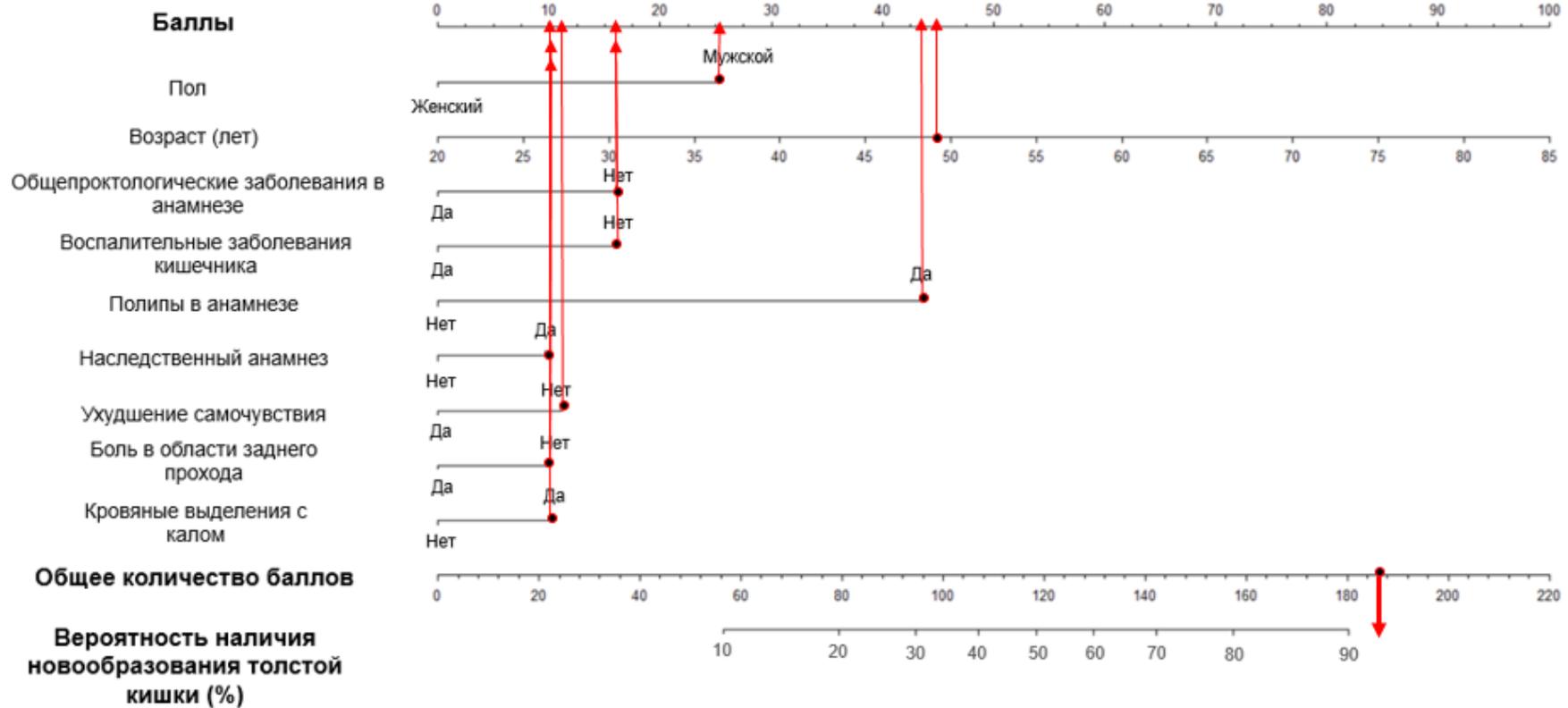


Рисунок 23. Номограмма по оценке вероятности наличия новообразования в толстой кишке, для пациента Ф., 48 лет

Вторым этапом выполнен фекальный иммунохимический тест, результат теста положительный.

Протокол скрининговой колоноскопии, выполненной на третьем этапе:

видеоколоноскоп проведен в купол слепой кишки и далее в терминальный отдел подвздошной кишки, в просвете которой прозрачное содержимое.

Илеоцекальный клапан губовидной формы, сомкнут, проходим. Слизистая терминального отдела подвздошной кишки розового цвета, поверхность бархатистая, сосудистый рисунок не определяется, перистальтика активная.

Гаустры ободочной кишки правильной формы, соответствуют отделам, расправляются хорошо. Тонус кишки в норме, перистальтические волны просматриваются.

Слизистая толстой кишки на всем протяжении бледно розовая, гладкая, ровная, блестящая, сосудистый рисунок сохранен. В дистальной части поперечной ободочной кишки определяется эпителиальное образование 0 Is типа 0,6 см в диаметре. Структура гиперпластическая, удалено "холодной" петлей.

Слизистая прямой кишки бледно розовая, гладкая, ровная, блестящая, сосудистый рисунок сохранен. На расстоянии 8 см от ануса определяется образование 0-Is типа около 1,8 см в диаметре. Структура преимущественно аденоматозная, на верхушке участок депрессии с извитыми сосудами, утратой структуры и налетом фибрина.

Заключение: эпителиальное образование 0 is типа поперечной ободочной кишки (удалено). Аденокарцинома прямой кишки *in situ* (взята биопсия).

По данным гистологического исследования: аденокарцинома *in situ*. По периферии явления лимфостаза.

Пациент обследован. Была проведена магнитно-резонансная томография органов малого таза без внутривенного контрастирования с использованием протоколов высокого разрешения T2-взвешенных изображений, Fov-180. При

исследовании определяется экзофитное образование, локализованное в среднеампулярном отделе прямой кишки. Дистальный полюс образования расположен в 83 мм от наружного края анального канала и на 62 мм от внутреннего края анального канала. Проксимальная граница экзофитного компонента образования в проекции перитонеальной складки, однако основание опухоли локализовано дистальнее на 7 мм. Кранио-каудальная протяженность опухоли 32 мм. Основание образования определяется на 5-7 часах по условному циферблату. Признаков инвазии в мышечный и подслизистый слой не выявлено (более вероятно признаков инвазии не определяется). Мезоректальные, экстрафасциальные и паховые лимфатические узлы не изменены (рис. 24).

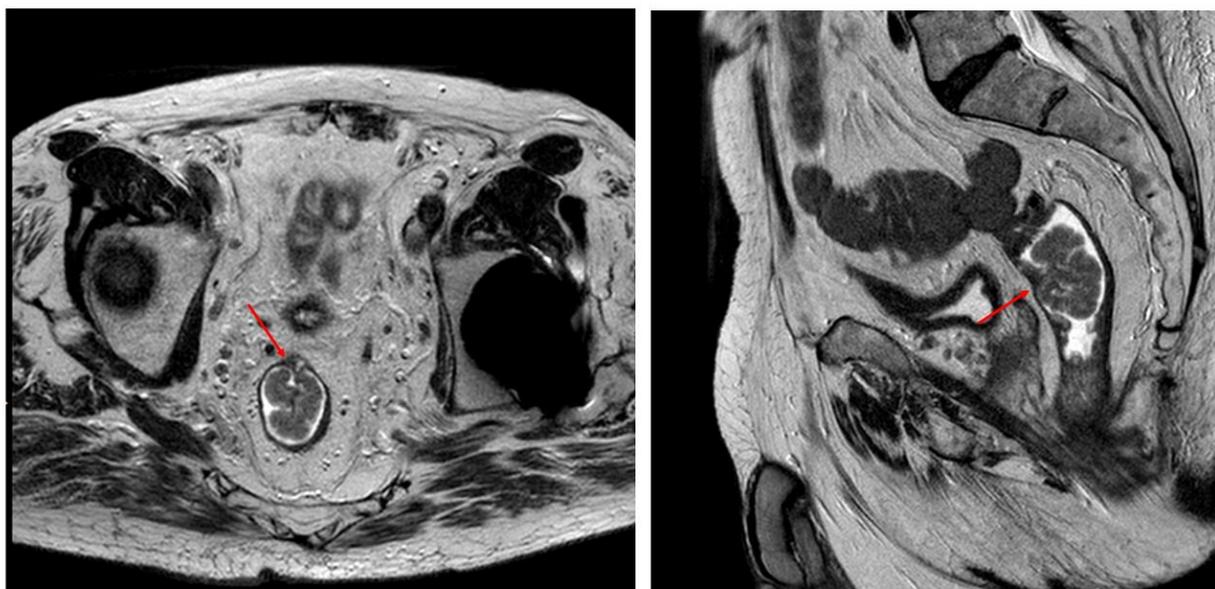


Рисунок 24. Магнитно-резонансная томограмма органов малого таза, сагиттальная и аксиальная проекции, T2 ВИ серии. Опухоль среднеампулярного отдела прямой кишки

КТ органов брюшной полости и органов грудной клетки с внутривенным контрастированием: признаков метастатически измененных лимфатических узлов и метастазов в органах брюшной полости и грудной клетки не выявлено.

Признаков грубых внутрипросветных изменений ободочной кишки не выявлено.

Пациенту было выполнено трансректальное ультразвуковое исследование (ТРУЗИ). По данным ТРУЗИ, на расстоянии 62 мм от внутреннего края анального канала по задней полуокружности определяется опухоль ворсинчатого вида (рис. 25). Расположение нижнего полюса новообразования по отношению к проксимальной границе внутреннего сфинктера 6 мм. Протяженность изменений составляет 18 мм, толщина кишечной стенки на этом уровне – 9-12 мм. Признаки перифокального воспаления не выявлены. Опухоль исходит из слизистого слоя. Структура стенки кишки не нарушена, подслизистый и мышечный слои прослеживаются полностью. Наружный контур кишки ровный. Ангиоархитектоника новообразования при доплерографии на отдельных участках нарушена, в виде разрозненных сосудистых локусов (рис. 26). При компрессионной эластографии окрашивается в синий и локально зеленый цвет, коэффициент жесткости (отношение деформации) по отношению к окружающей клетчатке составляет 6.11 (рис. 27). Лимфатические узлы в мезоректальной клетчатке не определяются. Стенка кишки на остальных участках не утолщена – 2-3 мм, структура не изменена. В параректальной клетчатке патологические образования не определяются.

Хирургическая длина анального канала – 56 мм. Дифференцируется внутренний сфинктер толщиной – 2 мм, наружный – 9 мм. Эпителий-подэпителиальная выстилка не утолщена, до 2 мм, средней эхогенности. Свищевые ходы и затеки не дифференцируются.

Заключение: ворсинчатая опухоль нижеампулярного отдела прямой кишки, с учетом данных доплерографии и компрессионной эластографии нельзя исключить малигнизацию на отдельных ее участках.

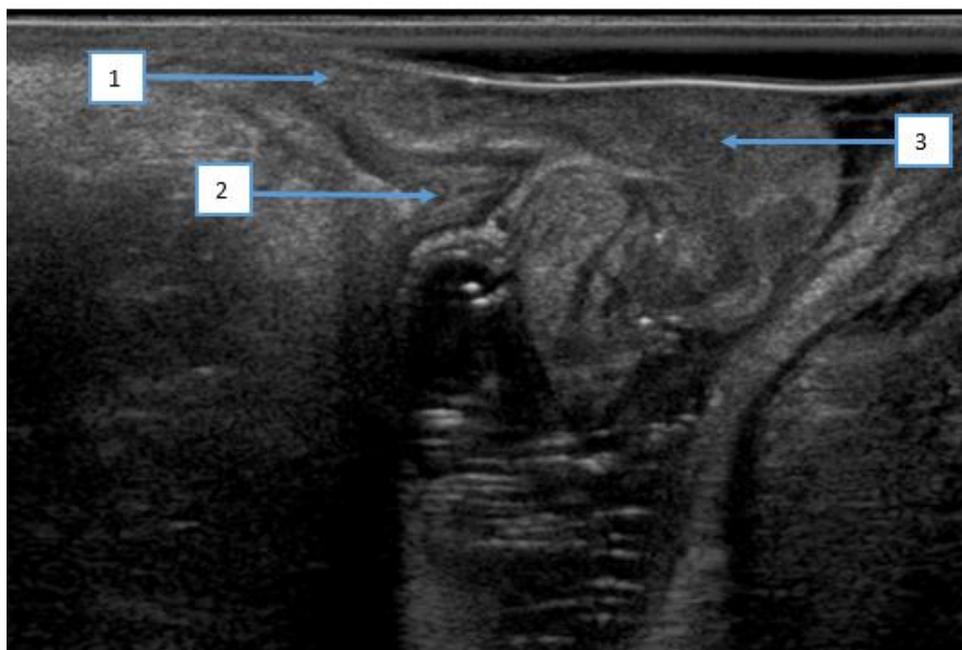


Рисунок 25. Ультрасонограмма опухоли нижеампулярного отдела прямой кишки. 1 – стенка нижеампулярного отдела прямой кишки; 2 – основание ворсинчатой опухоли; 3 – ворсинчатая опухоль

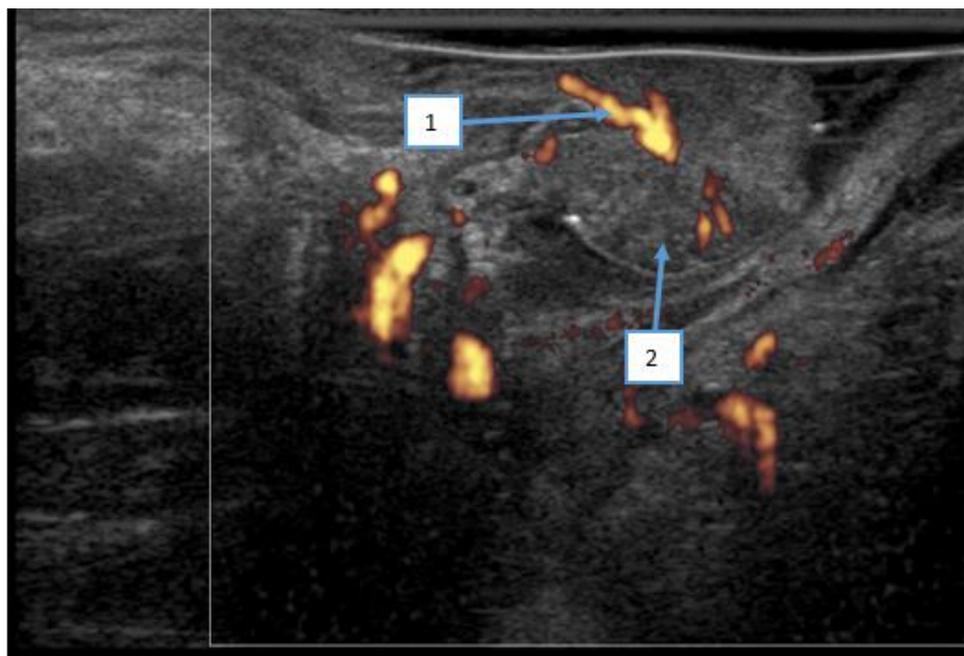


Рисунок 26. Ультрасонограмма опухоли нижеампулярного отдела прямой кишки с доплерографией. 1 – сосудистая ножка; 2 – опухоль

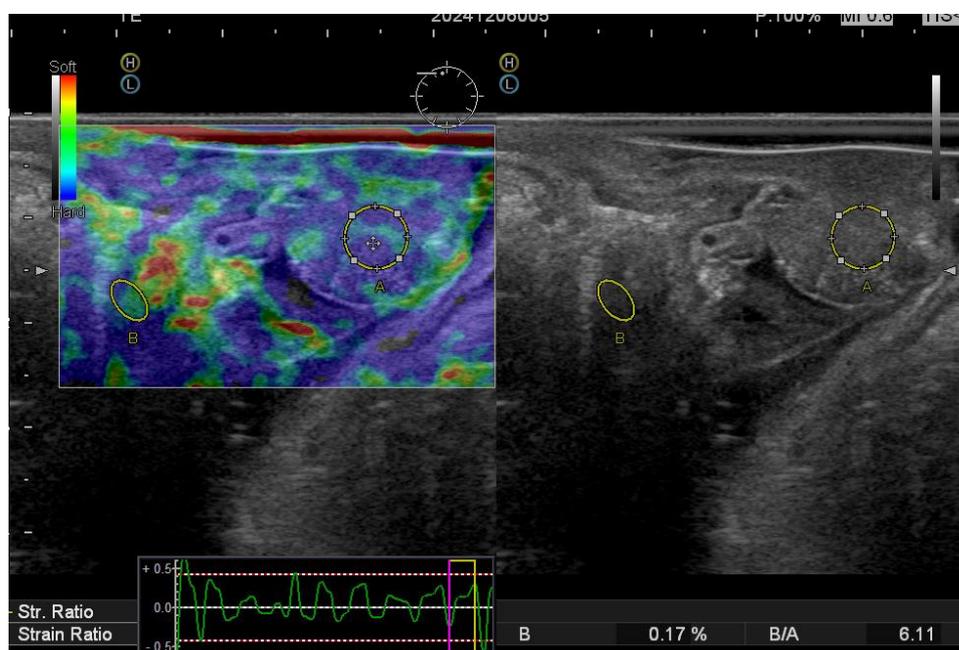


Рисунок 27. Компрессионная эластография опухоли нижеампулярного отдела прямой кишки. А- опухоль; В – окружающая клетчатка

Таким образом, пациенту на основании клинико-инструментального обследования установлен диагноз: рак прямой кишки на 8 см от края ануса по задней левой полуокружности до 2 см в диаметре TisN0M0, Ia кл. группа. Пациент обсужден на мультидисциплинарном онкологическом консилиуме, принято решение о выполнении хирургического лечения в объеме трансанального эндомикрохирургического (ТЭМ) удаления опухоли прямой кишки.

02.09.2022 г. пациенту выполнено хирургическое вмешательство в объеме: ТЭМ-удаление опухоли прямой кишки. При ревизии, на расстоянии 8 см от края ануса по задней полуокружности определяется ворсинчатого вида опухоль с экзофитным компонентом 2 см в диаметре, на узком основании (рис.28). При помощи монополярной электрокоагуляции выполнена разметка. При помощи аппарата Ultra Cision выполнено полностенное удаление стенки кишки с опухолью. Удаленный препарат извлечен через операционный ректоскоп и направлен для патоморфологического исследования. Дефект стенки кишки восстановлен непрерывным швом нитью V-loc.

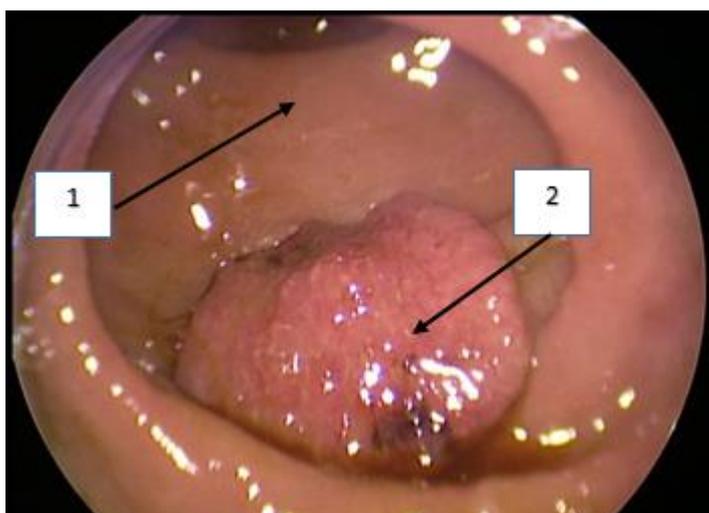


Рисунок 28. Интраоперационная эндософотграфия. Пациент Ф, 48 л. ТЭМ-удаление опухоли: 1 – неизменная слизистая; 2 – новообразование прямой кишки

Макроскопическое описание удаленного препарата: фрагмент стенки кишки размерами 2,4x2,2 см. На расстоянии 0,2 см от ближайшего края опухоль, диаметром до 1,8 см, серо-розового цвета, мягко эластичной консистенции.

При патоморфологическом исследовании удаленного препарата: тубуло-ворсинчатая аденома толстой кишки с дисплазией эпителия низкой степени/low grade и участком высокодифференцированной аденокарциномы (G1), глубина инвазии sm1 (Haggitt1), pT1(sm1) L0 R0 (рис.29).

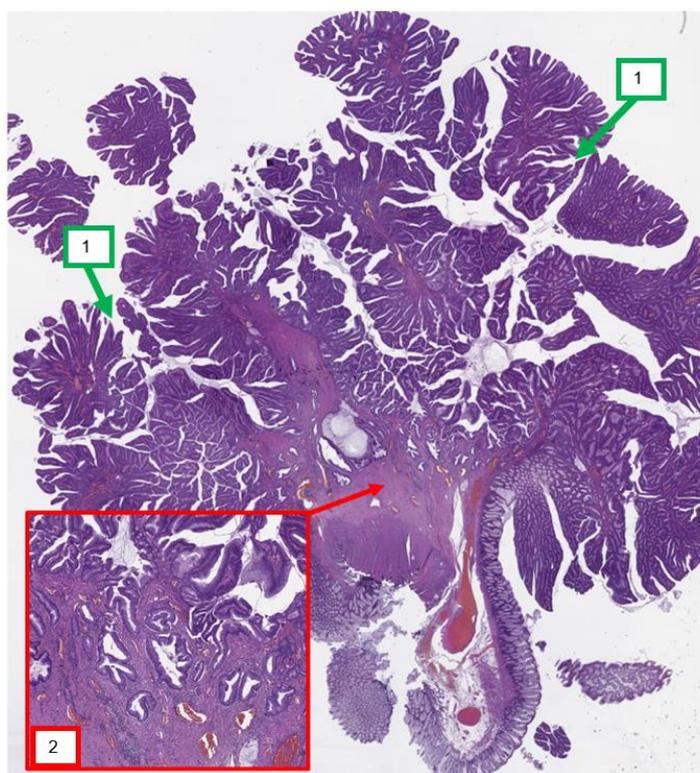


Рисунок 29. Патоморфологическое исследование операционного препарата. Пациент Ф., 48 л. Микропрепарат. 1 – тубуло-ворсинчатая аденома толстой кишки с дисплазией эпителия низкой степени/low grade; 2 – участок высокодифференцированной аденокарциномы (G1), глубина инвазии sm1 (Haggitt1). Окраска гематоксилином и эозином. x4, x10

Послеоперационный период протекал без осложнений, пациент в удовлетворительном состоянии был выписан на седьмые сутки после оперативного вмешательства.

Важно отметить, что в Российской Федерации доля КРР, выявленного на ранних стадиях (I и II стадии) составляет 48,8% [6]. 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.

## Глава 6. 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. Важно подчеркнуть, что в проведенном исследовании колоноскопия выполнялась не только участникам с положительным ФИТ и высоким уровнем риска по итогам анкетирования, но и всем, изъявившим желание пройти обследования в рамках скрининга. В связи с этим, в исходных данных для проведения расчета отмечается относительно большой процент респондентов, распределившихся в группе с положительным результатом ФИТ среди всех выполнивших колоноскопию. Поэтому имитационное моделирование было проведено в несколько этапов, где на первом этапе для предварительной оценки экономической эффективности моделирование строилось исключительно на полученных данных и учитывались только те случаи, в которых участники прошли анкетирование, фекальный иммунохимический тест и колоноскопию (таб. 24-27).

Таблица 24. Распределение результатов анкетирования по степени риска среди лиц, прошедших колоноскопию

Уровень риска	n (%)
Высокий	434 (36,4)
Низкий	759 (63,6)
Всего	1193 (100,0)

Таблица 25. Распределение результатов ФИТ среди лиц, прошедших колоноскопию

Результат теста	n (%)
Положительный	693 (58,1)
Отрицательный	500 (41,9)
Всего	1193 (100,0)

Таблица 26. Соотношение результатов ФИТ и степеней риска по данным анкетирования, среди лиц выполнивших колоноскопию

Анкетирование	ФИТ		
	Отрицательный (n=500)	Положительный (n=693)	Всего
Низкий риск (n=759)	369 (48,6%)	390 (51,4%)	759
Высокий риск (n=434)	131 (30,2%)	303 (69,8%)	434
Всего	500 (41,8%)	693 (58,2%)	1193

Таблица 27. Показатели выявления доброкачественных и злокачественных новообразований при колоноскопии в зависимости от результатов ФИТ и анкетирования

Результат ФИТ	БП*	ДН**	КРР	Всего
Положительный	<b>299</b> (43,2%)	<b>375</b> (54,1%)	<b>19</b> (2,7%)	<b>693</b> (100,0%)
Отрицательный	341 (68,2%)	156 (31,2%)	3 (0,6%)	500 (100,0%)
<b>Результат анкетирования (уровень риска)</b>				
Высокий риск	<b>125</b> (28,8%)	<b>292</b> (67,3%)	<b>17</b> (3,9%)	<b>434</b> (100,0%)
Из них ФИТ (+)	68 (22,4%)	220 (72,6%)	15 (5,0%)	303 (100,0%)
Из них ФИТ (-)	57 (43,5%)	72 (55,0%)	2 (1,5%)	131 (100,0%)
Низкий риск	515 (68,3%)	239 (31,0%)	5 (0,7%)	759 (100,0%)
Из них ФИТ (+)	<b>231</b> (59,2%)	<b>155</b> (39,8%)	<b>4</b> (1,0%)	<b>390</b> (100,0%)
Из них ФИТ (-)	284 (76,9%)	84 (22,8%)	1 (0,3%)	369 (100,0%)
<b>Всего (от всех выполненных колоноскопий)</b>	<b>640</b> (53,7%)	<b>531</b> (44,5%)	<b>22</b> (1,8%)	<b>1193</b> (100,0%)

\*БП – без патологии

\*\*ДН – доброкачественные новообразования

Экономические затраты на проведение скрининга в значительной степени зависят от ряда параметров. Основные факторы, которые оказывают влияние на стоимость скрининга приведены в таблице 28. На их основании была построена экономическая модель для оценки предполагаемых затрат.

Таблица 28. 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%

Размер когорты в модели может быть любым с последующей экстраполяцией на необходимый объем данных. Наличие «норматива» для одномоментного удаления эпителиальных новообразований вызывает сомнения, т.к. решение об удалении или не удалении полипов принимает врач-эндоскопист на основе большого числа факторов. В частности, врач руководствуется принятыми в медицинском сообществе рекомендациями [14], а также техническими возможностями. Играет роль уровень медицинской организации, в которой проводится скрининг. Скрининг, осуществленный в рамках пилотных проектов, был проведен с привлечением медицинских организаций, имеющих современное оборудование и высококвалифицированных специалистов. В данном исследовании частота одномоментных удалений доброкачественных новообразований составила 83,2%.

Для оценки экономической эффективности скрининга колоректального рака с включением в него анкетирования как метода стратификации, в качестве основной группы была принята риск-ассоциированная модель, контрольной – традиционная.

Риск-ассоциированная модель - включает анкетирование в качестве дополнительного метода стратификации, для 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 (ФИТ +) или рекомендуется очередное обследование в рамках диспансеризации (ФИТ -) (рис.30).



Рисунок 30. Схема риск-ассоциированной модели скрининга КРР

За традиционную модель скрининга КРР была принята схема обследований, которая включала в себя следующие этапы: в качестве стратификационного

теста – ФИТ, и в случае положительного результата – выполнение колоноскопии (рис.31).



Рисунок 31. Схема традиционной модели скрининга КРР

С учетом полученных результатов пилотных проектов (таб. 27) были проведены расчеты стоимости на проведение скрининга по риск-ассоциированной и традиционной моделям.

Учитывались затраты на проведение ФИТ, колоноскопии, анестезиологического пособия, одномоментной полипэктомии, а также полипэктомии в круглосуточном стационаре.

Расчет стоимости производится последовательно по этапам проведения скрининга. На первом этапе учитывается цена лабораторного теста исходя из тарифа в 706,08 руб. и количества лиц, принявших участие в тестировании. На втором этапе рассчитываются затраты на колоноскопию, в том числе: с анестезией, без анестезии, с полипэктомией.

Отдельно производится расчет стоимости полипэктомий, осуществленных в условиях стационара. В этом случае использовались коэффициенты затратности по КСГ st14.01 – 0.84 по разделу Колопроктология для круглосуточного стационара.

В итоговой стоимости скрининга КРР не учитывалось лечение выявленных случаев КРР, а цена полипэктомии не зависела от количества удаленных полипов.

В качестве базовых значений для модели были использованы тарифы 2023 г., принятые в Республике Башкортостан (таб. 29) [24].

Таблица 29. 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

Первым этапом было проведено моделирование предполагаемых затрат, на основании процентных соотношений исходных данных, полученных в исследовании (ФИТ, анкетирования и колоноскопии), факторов, оказывающих влияние на стоимость проведения скрининга КРР, а также базовых тарифов. Эти данные были использованы для построения двух сравниваемых моделей – риск-ассоциированной и традиционной (таб.30, 31).

Таблица 30. Риск-ассоциированная модель, построенная на результатах пилотных проектов

Параметр	Число	%	Стоимость (руб.)	Сумма затрат (руб.)
Анкетирование *	1193	100,0%	10	11 930
Высокий риск	434	36,4%		
Низкий риск	759	63,6%	706,08	535 914,72
ФИТ (+)	390	51,4%		
Проведено колоноскопий	824	69,1%		
с седацией	812	98,5%	1 897,51	1 540 095,02
без седации	12	1,5%	1 124,56	13 899,56
в том числе				

с удалением полипов	447	54,2%		
одномоментно	374	83,2%	6 929,03	2 576 933,97
стационар круглосуточный	73	16,8%	33 633,05	2 525 707,52
<b>Затраты на скрининг</b>				<b>7 204 480,79</b>
<b>Стоимость выявления 1 новообразования</b>			<b>15 394,19</b>	
<b>Будет пропущено пациентов с новообразованиями</b>	<b>85</b>	<b>15,4%</b>		
<b>Число пациентов с выявленными новообразованиями</b>	<b>468</b>	<b>84,6%</b>		

\* затраты на анкетирование учтены из расчета 10 рублей на 1 человека

Таблица 31. Традиционная модель, построенная на результатах пилотных проектов

Параметр	Число	%	Стоимость (руб.)	Сумма затрат (руб.)
ФИТ	1193	100,0%	706,08	842 353,44
ФИТ (+)	693	58,1%		
Колоноскопий	693	100,0%		
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
<b>Затраты на скрининг</b>				<b>6 430 032,56</b>
<b>Стоимость выявления 1 новообразования</b>			<b>16 319,88</b>	
<b>Будет пропущено пациентов с новообразованиями</b>	<b>159</b>	<b>28,8%</b>		
<b>Число пациентов с выявленными новообразованиями</b>	<b>394</b>	<b>71,2%</b>		

При предварительной оценке экономической эффективности, общие затраты риск-ассоциированной модели скрининга оказались выше на 10% в сравнении с традиционной моделью. Однако, удельные затраты на 1 случай выявленного новообразования толстой кишки (колоректальный рак, полипы) при модели скрининга с анкетированием меньше на 925,69 руб. или на 5,7%. Кроме того, при использовании риск-ассоциированной модели, частота пропуска новообразований существенно снизится до 85/553 (15,4%) в сравнении с традиционной моделью скрининга КРР – 159/553 (28,8%),  $p < 0,0001$ . Таким образом, вероятность пропустить новообразование снизится в 2,2 раза (ОШ=0,45; 95% ДИ; 0,34 - 0,61). Приведенные расчеты свидетельствуют о более высокой результативности и экономичности модели с включением предварительного анкетирования (таб.32).

Таблица 32. Затраты на скрининг КРР по двум моделям

Показатели	Традиционный скрининг	Скрининг с предварительным анкетированием
Прошли анкетирование, чел	-	1193
ФИТ, всего	1193	759
Колоноскопий, всего	693	824
Выявлено случаев новообразований	394	468
Общие затраты, руб.	<b>6 430 032,56</b>	<b>7 204 480,79</b>
Затраты на выявление 1 новообразования, руб.	<b>16 319,88</b>	<b>15 394,19</b>
Пропущено новообразований /% от выявленных	<b>159 (553) / 28,8%</b>	<b>85 (553)/ 15,4%</b>

Необходимо подчеркнуть, что проведенное моделирование необходимо для предварительной оценки экономической эффективности и последующего построения модели, сопоставимой с популяционным скринингом. Это связано с тем, что эндоскопическому исследованию подвергались лица не только с положительным ФИТ и высоким уровнем риска по итогам анкетирования, но и все, изъявившие желание пройти обследования в рамках скрининга, а в

приведенных расчетах учитывались только те участники, которым была выполнена колоноскопия. В использованной модели доля позитивных тестов составила 58,1%, что не достижимо в общей популяции. Таким образом, полученные расчеты следует рассматривать как экспериментальные.

Зарубежные исследования показали, что различные марки количественных ФИТ, даже с одинаковой пороговой концентрацией гемоглобина, по-разному действуют при массовом скрининге [67, 73]. Разброс значений положительных результатов лабораторных тестов по данным мета-анализа [67] составил от 4,0% до 8,5%. Кроме того, значение показателя в пределах одного региона может меняться в зависимости от длительности скрининговых программ на популяционном уровне. Например, в Голландии с 2017 по 2021 год показатель позитивных ответов теста на скрытую кровь в скрининговых программах уменьшился с 5,7% до 4,8% [39]. Многоцентровое исследование скрининга рака толстой кишки в штатах Орегон и Вашингтон, показало, что частота положительных результатов ФИТ варьировалась от 8% до 21% в зависимости от используемых тестов [107].

Таким образом, при проведении популяционного скрининга КРР, чаще всего возможно получить не более 10% положительных результатов ФИТ.

Исходя из этого, второй этап расчета проводился для определения экономической эффективности скрининга, сопоставимого с популяционным. Для этого было применено имитационное моделирование, где общее количество участников было увеличено в 10 раз (6930), а доля положительных ФИТ в традиционной модели составила 10% (693/6930 (10%)). При проведении расчетов условно предполагался наиболее позитивный сценарий, где все лица с положительным тестом и высоким уровнем риска выполнили в последующем колоноскопию. Соответственно, исходное количество проведенных ФИТ увеличивалось в новом формате традиционной модели как и общее количество участников до 6930, что повысило общие затраты. В модели риск-ассоциированного скрининга исходное число участников

скрининга увеличивалось до того же значения – 6930. Далее в моделях были соблюдены все те же пропорции, что и в рассмотренных ранее. Для проведения расчета, доля положительных результатов ФИТ в группе низкого риска по итогам анкетирования, была также условно принята за 10% (таб. 33-34).

Таблица 33. 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
<b>Затраты на скрининг</b>				<b>30 431 653,10</b>
<b>Число пациентов с выявленными новообразованиями</b>	<b>1999</b>	66,6%		
<b>Стоимость выявления 1 новообразования</b>			<b>15 223,14</b>	

Таблица 34. 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
<b>Затраты на скрининг</b>				<b>10 480 813,52</b>
<b>Число пациентов с выявленными новообразованиями</b>	<b>394</b>	<b>56,8%</b>		
<b>Стоимость выявления 1 новообразования</b>			<b>26 601,05</b>	

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 расход 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.35).

Таблица 35. 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%. Более того, применение данного метода стратификации практически в 2 раза увеличивает долю пропущенных случаев новообразований в сравнении с дополнительным включением анкетирования (28,8% против 15,3%, соответственно,  $p < 0,0001$ ). Риск-ассоциированная модель скрининга КРР позволяет повысить количество обнаружений новообразований, а также, в долгосрочной перспективе, снизить уровень показателей смертности и инвалидности. Вместе с тем, предложенная модель является экономически более выгодной по отношению к традиционной модели. В модели с анкетированием предполагается большее количество выполненных колоноскопий. Из этого следует, что люди, которым были проведены эндоскопические исследования, должны «выпадать» из регулярного (ежегодного) скрининга, т.к. интервал между инструментальными исследованиями формируется индивидуально и колеблется от 3 до 10 лет, что также в долгосрочной перспективе позволит снизить затраты на проведение скрининга.

Необходимо отметить, что максимальной эффективностью для обнаружения новообразований толстой кишки обладает колоноскопия, а задача любой скрининговой программы с использованием методов стратификации лишь выстроить оптимальную очередность прохождения обследования населения, снизить его стоимость, и, таким образом, распределить нагрузку на имеющиеся технические, кадровые и экономические ресурсы здравоохранения. При этом, как показало наше исследование, при использовании традиционной модели, наиболее значительную долю в общих затратах скрининга занимает именно стратификационный метод (ФИТ). Более того, при моделировании рассматривался наиболее позитивный сценарий, где все лица с положительным тестом выполнили в последующем колоноскопию. В реальной практике проведения популяционного скрининга достичь 100% охвата эндоскопическим исследованием среди участников с положительным ФИТ невозможно, и часть потраченных средств на тестирование не принесут никакого эффекта, так как участники не пройдут дальнейшее обследование. Напротив, анкетирование как метод стратификации обладает минимальной себестоимостью в сравнении с тестированием (10 руб., и 706,08 руб., соответственно), и, даже при условии последующего отказа от выполнения колоноскопии не повлечет за собой значительных экономических затрат. Более того, метод анкетирования является не инвазивным, доступным для применения и, тем самым, повышает готовность общества к его прохождению. Таким образом, включение в программу скрининга КРР риск-ассоциированной модели снизит затраты на выявление одного новообразования, повысит его эффективность и приверженность населения к участию в скрининговых обследованиях, что позволит в последующем снизить заболеваемость и смертность населения от рака толстой кишки, и повысит удовлетворенность населения системой оказания медицинской помощи в целом.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Колоректальный рак 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% [74]. Аналогичная ситуация прослеживается и в Российской Федерации. В соответствии со статистическими данными за 2023 год, среди ЗНО заболеваемость и смертность от КРР находится на 3-м (12,0%) и 2-м (13,6%) местах, соответственно [6].

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, для которых возможно проведение профилактики для предотвращения развития заболевания. Для таких видов рака, ВОЗ рекомендует проведение скрининга [69].

Во многих странах мира важнейшим инструментом для снижения смертности является скрининг КРР. Чаще всего, основным критерием начала скрининговых обследований для населения является возраст, при этом не учитываются возможные индивидуальные факторы риска [55, 123, 139].

Наиболее распространенными методами обследования являются фекальный иммунохимический тест (ФИТ) в качестве первого этапа и колоноскопия [72, 121], где колоноскопия является основным методом, так называемым «золотым стандартом», а ФИТ выступает в роли стратификационного инструмента. Стратификационные методы при реализации скрининговых программ обусловлены в первую очередь экономическими причинами и

возможностью наибольшего охвата населения [82, 112]. 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 [112], а приверженность населения к выполнению теста составляет 61,5% [77]. 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 [15, 17, 21].

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 [1, 106]. В сравнении с традиционной моделью скрининга, включающей 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 инструментальных обследований [49].

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 [130, 140, 142, 143].

В период с ноября 2020 по февраль 2024 гг., с целью построения оптимальной организационной стратегии скрининга КРР, в ФГБУ «НМИЦ колопроктологии имени А. Н. Рыжих» Минздрава России проведено проспективное, нерандомизированное, популяционное исследование, представляющее собой совокупность нескольких этапов [12, 14].

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. [53, 79, 102].

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

При анализе полученных результатов из общей группы в 697 пациентов, частота выявления КРР составила 5,6%, доброкачественных новообразований толстой кишки (полипов) - 40,6%, помимо этого у 11,9% обследованных обнаружены воспалительные заболевания кишечника.

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 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.

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.

Однако, учитывая тот факт, что оценка значимости включенных в анкету вопросов проводилась среди пациентов, уже имеющих клинические проявления тех или иных заболеваний желудочно-кишечного тракта, заставивших их обратиться к колопроктологу, полученные результаты частоты диагностики колоректального рака и полипов толстой кишки не могут быть перенесены на общую популяцию респондентов, нуждающихся в

проведении скринингового обследования. На наш взгляд, оценочный лист, сформированный на основании полученных данных не целесообразно экстраполировать на общую популяцию. В связи с этим, принято решение осуществить формирование оценочного листа для интерпретации результатов анкетирования по разработанному опроснику путем апробации на когорте здоровых людей.

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 иммунохимическим методом.

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 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)). 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).

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.

Среди лиц, выполнивших колоноскопию, в группу низкого риска по результатам анкетирования вошло 759 (63,6%) участников, а в группу высокого - 434 (36,4%) участника. По данным колоноскопии ( $n=1193$ ) в 640 (53,6%) случаях значимой патологии толстой кишки выявлено не было, новообразования толстой кишки выявлены у 553 (46,4%) обследованных респондентов: у 531 (44,5%) пациента были диагностированы доброкачественные образования и у 22 - КРР (1,8%).

Все выявленные новообразования распределились следующим образом: в группе с высоким риском ( $n=434$ ) новообразования были обнаружены у 309 (71,2%) человек, из них у 292 (94,5%) – доброкачественные, и у 17 (5,5%) - КРР; в группе с низким риском ( $n=759$ ) новообразования были выявлены у 244 (32,1%) человек, из них у 239 (97,9%) – доброкачественные, и 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: у 375 (54,2%) были доброкачественными и у 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: у 156 (31,2%) человек были доброкачественными и у 3 (0,6 %) - злокачественными, у остальных 341 (68,2%) - 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).

Следовательно, наиболее высокой специфичностью обладает анкетирование, а наибольшей чувствительностью обладает ФИТ. 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 в общую группу диспансерного наблюдения.

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

Необходимо было определить показания к возможности одномоментного эндоскопического удаления при проведении скрининговой колоноскопии в амбулаторных условиях выявленных доброкачественных новообразований. При определении тактики мы руководствовались данными проведенного в НМИЦ колопроктологии исследования, где при выполнении скрининговой колоноскопии, в случае выявления полипов менее 10 мм в диаметре необходимо стремиться к их одномоментному удалению [23].

Количество выявленных новообразований составило 1112, 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. Новообразований, превышающих 20 мм в диаметре обнаружено 6/1112 (0,5%), они были удалены в условиях круглосуточного стационара методом подслизистой диссекции. Осложнений ни в одном случае эндоскопического хирургического лечения зарегистрировано не было.

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 в 17/22 (77,2%) наблюдениях. Все пациенты с выявленным КРР были направлены на дообследование в онкодиспансеры и в последующем получили лечение в соответствии со стадиями заболевания. В 4/22 (18,2%) случаях раннее обнаружение КРР позволило выполнить органосберегающее хирургическое вмешательство в объеме трансанального эндоскопического микрохирургического удаления опухоли.

Важно отметить, что в Российской Федерации доля КРР, выявленного на ранних стадиях (I и II стадии) составляет 48,8% [6]. 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.

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. Общие затраты на проведение скрининга КРР рассчитывались на основании исходных данных, полученных в исследовании (ФИТ, анкетирования и колоноскопии), факторов, оказывающих влияние на стоимость проведения скрининга КРР, а также базовых тарифов при помощи моделирования.

При использовании в качестве стратификации метода анкетирования, направление на колоноскопию всех лиц с высоким уровнем риска влечет за собой увеличение эндоскопических исследований и выявленных новообразований, что, соответственно, повысит общую стоимость скрининга. Однако, в конечном итоге такой подход приведет к снижению стоимости

выявления одного случая. Это демонстрирует сравнительный анализ: общие затраты в риск-ассоциированной модели значительно выше, чем при традиционной, но удельные затраты на 1 случай выявленных новообразований ниже на 43%. При этом, в традиционной модели на этап ФИТ приходится 47% в общих расходах, в модели с анкетированием этот показатель равен всего 10% от всех расходов.

При расчете предполагаемых затрат на проведение скрининговых мероприятий, важно учитывать параметры, которые значительно влияют на итоговую стоимость скрининга. Так, имитационное моделирование, построенное по данным пилотных проектов в субъектах РФ, показало, что одномоментное удаление выявленных доброкачественных новообразований позволяет дополнительно снизить затраты на лечение одного случая в 4,7 раза, в соответствии с установленными тарифами.

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 контроля за ведением 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 населения на скрининг, прохождения ими всех его этапов по принятому алгоритму, до информационного сопровождения пациентов после прохождения скрининга и последующей маршрутизации их в зависимости от выявленных эпителиальных новообразований.

Как показали 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 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 относительно 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 ± 0,03 (95% ДИ: 0,68-0,78)), определяющим группы 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 43,0%.

## **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 ЛИТЕРАТУРЫ

1. 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.)
2. Бакулин И.Г., Жарков А.В., Журавлева М.С. Скрининг колоректального рака: состояние проблемы и перспективы. Профилактическая медицина. 2023;26(12):12–18. Bakulin, I.G. et al. (2023) ‘Colorectal cancer screening: Current status and future prospects’, *Profilakticheskaya meditsina*, 26(12), p. 12. <https://doi.org/10.17116/profmed20232612112>
3. Драпкина О.М. Организация проведения профилактического медицинского осмотра и диспансеризации определенных групп взрослого населения: методические рекомендации / Драпкина О.М., Дроздова Л.Ю., Калинина А.М. и др. Издание 2-е. М.: ФГБУ «НМИЦ ТПМ» Минздрава России; 2020. Organizaciya provedeniya profilakticheskogo medicinskogo osmotra i dispanserizacii opredelenny’x grupp vzroslogo naseleniya. Metodicheskie rekomendacii. O.M. Drapkina, L.Yu. Drozdova, A.M. Kalinina, i dr. Izdanie 2-e. M.: FGBU «NMICh TPM» Minzdrava Rossii; 2020. (In Russ.).
4. Завьялов Д.В., Кашин С.В., Нестеров П.В. Алгоритм уточняющей диагностики и внутрипросветного эндоскопического удаления эпителиальных новообразований толстой кишки. Колопроктология. 2021;20(1):17-22. Zavyalov, D.V. et al. (2021a) ‘Algorithm for clarifying diagnostics and intraluminal endoscopic removal of colorectal epithelial

neoplasms', *Koloproktologia*, 20(1), pp. 17–22. <https://doi.org/10.33878/2073-7556-2021-20-1-17-22>

5. Каприн А.Д. Злокачественные новообразования в России в 2021 году (заболеваемость и смертность) / Каприн А.Д., Старинский, В.В., Шахзадова А.О. – Москва: МНИОИ им. П.А. Герцена — филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России; 2022:252. Zlokachestvenny'e novoobrazovaniya v Rossii v 2021 godu (zabolevaemost' i smertnost'). Pod red. Kaprina AD, Starinskogo VV, Shaxzadovoj AO. M.: MNIOI im. P.A. Gercena — filial FGBU «NMICz radiologii» Minzdrava Rossii; 2022:252. (In Russ.)

6. Каприн А.Д. Состояние онкологической помощи населению России в 2023 году / Каприн А.Д., Старинский, В.В., Шахзадова А.О. – Москва: МНИОИ им. П.А. Герцена — филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России; 2024:252. / Kaprin A.D., Starinsky V.V., Shakhzadova O.A. Malignant neoplasms in Russia in 2023 (morbidity and mortality). Moscow: P. A. Herzen Moscow State Medical Research Institute – Branch of the Federal State Budgetary Institution "NMIC of Radiology" of the Ministry of Health of Russia, 2024, 252 p. (In Russ.)

7. Кашин С.В., Завьялов Д.В., Малихова О.А., Абдрахманов Р.Р. Рекомендации по ведению пациентов с эпителиальными новообразованиями толстой кишки. Основные положения методических рекомендаций в части доброкачественных новообразований. Профилактическая медицина. 2023; 26(3):109-114 Kashin SV, Zav'yalov DV, Malihova OA, Abdrahmanov RR. Guidelines for the management of patients with epithelial neoplasms of the colon: the executive summary for benign neoplasms. The Russian Journal of Preventive Medicine. 2023;26(3):109–114. (In Russ.). <https://doi.org/10.17116/profmed202326031109>

8. Колоноскопия при полипах и раке толстой кишки Емельянов С.И., Урядов С.Е. Ссылка активна на 31.01.25. Colonoscopy for colon polyps and cancer S.I. Emelianov, S.E. Uriadov (Accessed: 31 January 2025) (In Russ.)

<https://www.mediasphera.ru/issues/endoskopicheskaya-khirurgiya/2011/2/downloads/ru/031025-72092011212>

9. Краткое руководство по проведению скрининга на онкологические заболевания. Повышение эффективности, максимальное увеличение пользы и минимизация вреда (1970) World Health Organization. Available at: <https://iris.who.int/handle/10665/376801> (Accessed: 31 January 2025).

10. Куваев Р.О., Кашин С.В., Завьялов Д.В. Роль колоноскопии в диагностике дисплазии и рака толстой кишки при язвенном колите. Врач. 2016;2:70-76. Kuvaev R. et al. (2016) 'Role of colonoscopy in the diagnosis of colonic dysplasia and cancer in ulcerative colitis' Vrach (The Doctor), 2, pp. 70-76 URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/rol-kolonoskopii-v-dagnostike-displazii-i-raka-tolstoy-kishki-pri-yazvennom-kolite> (дата обращения: 16.04.2025).

11. 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>

12. 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. Risk groups model in colorectal cancer screening. Russian Journal of Preventive Medicine. 2024; 27(5):12–22. (In Russ.). <https://doi.org/10.17116/profmed20242705112>

13. 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>

14. 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. Validation of the risk questionnaire for colorectal cancer detection. *Koloproktologia*. 2023;22(3):76- 84. (In Russ.).

<https://doi.org/10.33878/2073-7556-2023-22-3-76-84>

15. Лялюкова Е. А., Аманатидис Л. А., Коновалова Г. М. Скрининг колоректального рака: как решается проблема в России и мире. *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология*. 2022;205(9): 183–189. Lyalyukova, E.A. et al. (2022) ‘Colorectal cancer screening: How the problem is solved in Russia and the world’, *Experimental and Clinical Gastroenterology*, (9), pp. 183–189. <https://doi.org/10.31146/1682-8658-ecg-205-9-183-189>

16. Медведева Е. А., Марьин Г. Г., Лещенко А. А. Глобальное бремя колоректального рака: эпидемиология, факторы риска. *Исследования и практика в медицине*. 2022; 9(4): 134-146. Medvedeva, E.A. et al. (2022) ‘Global burden of colorectal cancer: Epidemiology, risk factors’, *Research and Practical Medicine Journal*, 9(4), pp. 134–146. <https://doi.org/10.17709/2410-1893-2022-9-4-13>

17. Михайлова Е. И., Пиманов С.И., Платошкин Э.Н. Скрининг колоректального рака. *Проблемы здоровья и экологии*. 2005;3(5):77-86. Mikhailova, E.I. et al. (2005) ‘Screening for colorectal cancer (literature review)’, *Health and Ecology Issues*, (3), pp. 77–86. <https://doi.org/10.51523/2708-6011.2005-2-3-16>

18. Нестеров П.В., Ухарский А.В., Кислов Н.В. Региональная клинико-экономическая модель скрининга колоректального рака. Исследования и практика в медицине. 2020; 7(3): 146-159. Nesterov, P.V., Ukharskiy, A.V. and Kislov, N.V. (2020) 'Regional clinical and economic model of colorectal cancer screening', *Research and Practical Medicine Journal*, 7(3), pp. 146–159. <https://doi.org/10.17709/2409-2231-2020-7-3-15>
19. Полянская Е.А., Федянин М.Ю., Трякин А.А. Скрининг рака толстой кишки: достижения и перспективы. Онкологическая колопроктология. 2018;8(4):11–29. Polyanskaya, E.A. et al. (2018a) 'Colorectal cancer, screening: Achievements и opportunities', *Colorectal Oncology*, 8(4), pp. 11–29. <https://doi.org/10.17650/2220-3478-2018-8-4-11-29>
20. Приказ Министерства здравоохранения Российской Федерации от 27 апреля 2021 г. № 404н «Об утверждении Порядка проведения профилактического медицинского осмотра и диспансеризации определенных групп взрослого населения». Ссылка активна на 31.01.25. Prikaz Ministerstva zdavoohraneniya Rossijskoj Federacii ot 27 aprelya 2021 g. №404n «Ob utverzhdanii Poryadka provedeniya profilakticheskogo medicinskogo osmotra i dispanserizacii opredelenny'x grupp vzroslogo naseleniya». (Accessed: 31 January 2025). (In Russ.)  
<http://publication.pravo.gov.ru/Document/View/0001202106300043>
21. Радыгина Л.В., Мочалова Л.В. Проблемы и перспективы скрининга колоректального рака. РМЖ. Медицинское обозрение. 2023;7(6):359-365. Radygina, L.V. and Mochalova, L.V. (2023) 'Challenges and prospects of colorectal cancer screening', *Russian Medical Inquiry*, 7(6). <https://doi.org/10.32364/2587-6821-2023-7-6-4>
22. Северская Н. В., Невольских А. А., Авдеенко В. А. Исследование кала на скрытую кровь в программах скрининга колоректального рака. Исследования и практика в медицине. 2022; 9(3): 145-159. Severskaya, N.V. et al. (2022) 'Fecal occult blood testing in colorectal cancer screening programs',

Research and Practical Medicine Journal, 9(3), pp. 145–159.

<https://doi.org/10.17709/2410-1893-2022-9-3-11>

23. Скридлевский С.Н., Ликутов А.А., Назаров И.В., Богданова Е.А., Богормистров И.С. Эндоскопическая полипэктомия в амбулаторных условиях. Колопроктология. 2024; т. 23, № 4, с. 17–23. Skridlevskiy, S.N. et al. (2024) ‘Outpatient endoscopic polypectomy’, Koloproktologia, 23(4), pp. 17–23. (in Russ). <https://doi.org/10.33878/2073-7556-2024-23-4-17-23>

24. Тарифное соглашение на 2023 год (no date) Тарифное соглашение на 2023 год | ТФОМС Республики Башкортостан. Available at: <https://tfoms-rb.ru/ru/node/7165> (Accessed: 14 February 2025).

25. Файзулина Р.Р., Бородкин И.Н., Таранец К.О. Скрининговая колоноскопия – эффективный способ профилактики колоректального рака. Хирургия и онкология 2023;13(3):32–7. Faizulina R.R. et al. (2023) Screening colonoscopy as an effective way to prevent colo-rectal cancer. Hirurgiya i onkologiya (Surgery and Oncology), 13(3) pp. 32–37. <https://doi.org/10.17650/2949-5857-2023-13-3-32-37>

26. Эмухвари, Г.Н. Отдаленные результаты удаления полипов толстой кишки через колоноскоп: дисс. Эмухвари Григория Николаевича канд. мед. наук: 14.00.27/ Эмухвари Григорий Николаевич. – М., 1990. – 158.

27. (1994) Intake of fat, meat, and fiber in relation to risk of colon cancer in MEN1 | cancer research | American Association for Cancer Research. Available at: <https://aacrjournals.org/cancerres/article/54/9/2390/501103/Intake-of-Fat-Meat-and-Fiber-in-Relation-to-Risk> (Accessed: 31 January 2025).

28. (2019) World Health Organization. Available (Accessed: 30 January 2025). <http://publications.iarc.fr/573>

29. (2020) Ferlay, J., Ervik, M., Lam, F., Colombet, M., Mery, L., Pieros, M., et al. (2020) global cancer observatory cancer Today. International Agency for Research on Cancer, Lyon. - references - scientific research publishing. Available

at: <https://www.scirp.org/reference/referencespapers?referenceid=3612830>

(Accessed: 31 January 2025).

30. A Colorectal cancer facts & figures 2020-2022. Available at:

<https://www.cancer.org/content/dam/cancer-org/research/cancer-facts-and-statistics/colorectal-cancer-facts-and-figures/colorectal-cancer-facts-and-figures-2020-2022.pdf> (Accessed: 31 January 2025).

31. Alexander, D.D. et al. (2009) 'Meta-analysis of animal fat or animal protein intake and colorectal cancer', *The American Journal of Clinical Nutrition*, 89(5), pp. 1402–1409. <https://doi.org/10.3945/ajcn.2008.26838>

32. Anderson, J.C. and Butterly, L.F. (2015) 'Colonoscopy: Quality indicators', *Clinical and Translational Gastroenterology*, 6(2). <https://doi.org/10.1038/ctg.2015.5>

33. Arditi, C. et al. (2009) 'Appropriateness of colonoscopy in Europe (EPAGE II) – screening for colorectal cancer', *Endoscopy*, 41(03), pp. 200–208. <https://doi.org/10.1055/s-0028-1119626>

34. Argilés, G. et al. (2020) 'Localised colon cancer: ESMO clinical practice guidelines for diagnosis, treatment and follow-up', *Annals of Oncology*, 31(10), pp. 1291–1305. <https://doi.org/10.1016/j.annonc.2020.06.022>

35. Atkin, W.S. et al. (1993) 'Prevention of colorectal cancer by once-only sigmoidoscopy', *The Lancet*, 341(8847), pp. 736–740 [https://doi.org/10.1016/0140-6736\(93\)90499-7](https://doi.org/10.1016/0140-6736(93)90499-7)

36. Atkin, W.S. et al. (2010) 'Once-only flexible sigmoidoscopy screening in prevention of colorectal cancer: A multicentre randomised controlled trial', *The Lancet*, 375(9726), pp. 1624–1633. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(10\)60551-x](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(10)60551-x)

37. Aune, D. et al. (2011) 'Dietary fibre, whole grains, and risk of colorectal cancer: Systematic review and dose-response meta-analysis of prospective studies', *BMJ*, 343(nov10 1). <https://doi.org/10.1136/bmj.d6617>

38. Baxter, N.N. (2009) 'Association of Colonoscopy and Death from colorectal cancer', *Annals of Internal Medicine*, 150(1), pp. 1–8. <https://doi.org/10.7326/0003-4819-150-1-200901060-00306>
39. Bendall, O. et al. (2021) 'Delayed bleeding after endoscopic resection of colorectal polyps: Identifying high-risk patients', *Clinical and Experimental Gastroenterology*, Volume 14, pp. 477–492. <https://doi.org/10.2147/ceg.s282699>
40. Benton, S.C. et al. (2021) 'Impact of changing from a guaiac faecal occult blood test to a faecal immunochemical test in a national screening programme: Results from a pilot study within the National Bowel Cancer Screening Programme in England', *Journal of Medical Screening*, 28(4), pp. 426–432. <https://doi.org/10.1177/09691413211013376>
41. Bray, F. et al. (2018) 'Global cancer statistics 2018: Globocan estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries', *CA: A Cancer Journal for Clinicians*, 68(6), pp. 394–424. <https://doi.org/10.3322/caac.21492>
42. Brenner, H. et al. (2011) 'Protection from colorectal cancer after colonoscopy', *Annals of Internal Medicine*, 154(1), pp. 22–30. <https://doi.org/10.7326/0003-4819-154-1-201101040-00004>
43. Brenner, H. et al. (2014) 'Incidence of colorectal adenomas: Birth cohort analysis among 4.3 million participants of screening colonoscopy', *Cancer Epidemiology, Biomarkers & Prevention*, 23(9), pp. 1920–1927. <https://doi.org/10.1158/1055-9965.epi-14-0367>
44. Brenner, H. et al. (2014) 'Reduced risk of colorectal cancer up to 10 years after screening, surveillance, or diagnostic colonoscopy', *Gastroenterology*, 146(3), pp. 709–717. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2013.09.001>
45. Brenner, H., Stock, C. and Hoffmeister, M. (2014) 'Effect of screening sigmoidoscopy and screening colonoscopy on colorectal cancer incidence and mortality: Systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials and observational studies', *BMJ*, 348(apr09 1). <https://doi.org/10.1136/bmj.g2467>

46. Brierley JD, Gospodarowicz MK, Wittekind C, eds. *TNM Classification of Malignant Tumours*. 8th edition. Oxford: John Wiley & Sons, Inc.; 2016
47. Cai, S. et al. (2014) 'Alcohol drinking and the risk of colorectal cancer death', *European Journal of Cancer Prevention*, 23(6), pp. 532–539. <https://doi.org/10.1097/cej.0000000000000076>
48. Carvalho, B. et al. (2012) 'Colorectal adenoma to carcinoma progression is accompanied by changes in gene expression associated with ageing, chromosomal instability, and fatty acid metabolism', *Cellular Oncology*, 35(1), pp. 53–63. <https://doi.org/10.1007/s13402-011-0065-1>
49. Chen, H. et al. (2020) 'Comparative evaluation of participation and diagnostic yield of colonoscopy vs fecal immunochemical test vs risk-adapted screening in colorectal cancer screening: Interim analysis of a multicenter randomized controlled trial (target-C)', *American Journal of Gastroenterology*, 115(8), pp. 1264–1274. <https://doi.org/10.14309/ajg.0000000000000624>
50. Chen, H., Lu, B. and Dai, M. (2022) 'Colorectal cancer screening in China: Status, challenges, and prospects — China, 2022', *China CDC Weekly*, 4(15), pp. 322–328. <https://doi.org/10.46234/ccdcw2022.077>
51. Chiu, H. et al. (2015) 'Effectiveness of fecal immunochemical testing in reducing colorectal cancer mortality from the one million taiwanese screening program', *Cancer*, 121(18), pp. 3221–3229. <https://doi.org/10.1002/cncr.29462>
52. Cho, E. (2004) 'Alcohol intake and colorectal cancer: A pooled analysis of 8 cohort studies', *Annals of Internal Medicine*, 140(8), pp. 603–613. <https://doi.org/10.7326/0003-4819-140-8-200404200-00007>
53. *Colorectal cancer: Epidemiology, risk factors, and protective factors*. Finlay, A.; Macrae, R.M.G.; Seres, D.; Savarese, D.M.F. Available at: <https://lifewithnogallbladder.org/article/colorectal-cancer-epidemiology-risk-factors-and-protective-factors/> (Accessed: 31 January 2025).

54. Corley, D.A. et al. (2014) 'Adenoma detection rate and risk of colorectal cancer and death', *New England Journal of Medicine*, 370(14), pp. 1298–1306. <https://doi.org/10.1056/nejmoa1309086>
55. Davidson, K.W. et al. (2021) 'Screening for colorectal cancer', *JAMA*, 325(19), pp. 1965–1977. <https://doi.org/10.1001/jama.2021.6238>
56. Davis, D.M. et al. (2011) 'Is it time to lower the recommended screening age for colorectal cancer?', *Journal of the American College of Surgeons*, 213(3), pp. 352–361. <https://doi.org/10.1016/j.jamcollsurg.2011.04.033>
57. Doubeni, C.A. et al. (2013) 'Screening colonoscopy and risk for incident late-stage colorectal cancer diagnosis in average-risk adults', *Annals of Internal Medicine*, 158(5\_Part\_1), pp. 312–320. <https://doi.org/10.7326/0003-4819-158-5-201303050-00003>
58. Edwards, B.K. et al. (2010) 'Annual report to the nation on the status of Cancer, 1975-2006, featuring colorectal cancer trends and impact of interventions (risk factors, screening, and treatment) to reduce future rates', *Cancer*, 116(3), pp. 544–573. <https://doi.org/10.1002/cncr.24760>
59. Eldridge, R.C. et al. (2013) 'Uncontrolled confounding in studies of screening effectiveness: An example of colonoscopy', *Journal of Medical Screening*, 20(4), pp. 198–207. <https://doi.org/10.1177/0969141313508282>
60. Elmunzer, B.J. et al. (2012) 'Effect of flexible sigmoidoscopy-based screening on incidence and mortality of colorectal cancer: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials', *PLoS Medicine*, 9(12). <https://doi.org/10.1371/journal.pmed.1001352>
61. Faivre, J. et al. (2004) 'Reduction in colorectal cancer mortality by fecal occult blood screening in a French controlled study', *Gastroenterology*, 126(7), pp. 1674–1680. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2004.02.018>
62. Feagins, L.A. et al. (2019) 'Efficacy of prophylactic Hemoclips in prevention of delayed post-polypectomy bleeding in patients with large colonic

- polyps’, *Gastroenterology*, 157(4), pp. 967–976.  
<https://doi.org/10.1053/j.gastro.2019.05.003>
63. Feng, Y. et al. (2021) ‘Causes of death after colorectal cancer diagnosis: A population-based study’, *Frontiers in Oncology*, 11.  
<https://doi.org/10.3389/fonc.2021.647179>
64. Fitzmaurice, C. et al. (2015) ‘The global burden of cancer 2013’, *JAMA Oncology*, 1(4), pp. 505–527. <https://doi.org/10.1001/jamaoncol.2015.0735>
65. Fitzpatrick-Lewis, D. et al. (2016) ‘Screening for colorectal cancer: A systematic review and meta-analysis’, *Clinical Colorectal Cancer*, 15(4), pp. 298–313. <https://doi.org/10.1016/j.clcc.2016.03.003>
66. Fleming M. et al. (2012) ‘Colorectal carcinoma: pathologic aspects’, *Journal of Gastrointestinal Oncology*, 3(3), pp. 153–73. <https://doi.org/10.3978/j.issn.2078-6891.2012.030>
67. Gangwani, M.K. (2021) ‘Role of prophylactic hemoclip placement in prevention of delayed post-polypectomy bleeding for large colon polyps: A meta-analysis of randomized controlled trials’, *Annals of Gastroenterology*, 28(4), pp. 392–398. <https://doi.org/10.20524/aog.2021.0602>
68. Gay, G. et al. (2010) ‘Could the colonic capsule PillCam colon be clinically useful for selecting patients who deserve a complete colonoscopy? results of clinical comparison with colonoscopy in the perspective of colorectal cancer screening’, *American Journal of Gastroenterology*, 105(5), pp. 1076–1086.  
<https://doi.org/10.1038/ajg.2009.624>
69. Global Health Estimates 2020: Deaths by Cause, Age, Sex, by Country and by Region, 2000-2019. WHO; 2020. Accessed December 11, 2020.  
<https://www.who.int/data/gho/data/themes/mortality-and-global-health-estimates/ghe-leading-causes-of-death> (дата обращения 14.02.2025).
70. Grimm, I. et al. (2018) ‘Quality matters: Improving the quality of care for patients with complex colorectal polyps’, *American Journal of Gastroenterology*, 113(3), pp. 317–321. <https://doi.org/10.1038/ajg.2017.409>

71. Gupta, S. (2022) 'Screening for colorectal cancer', *Hematology/Oncology Clinics of North America*, 36(3), pp. 393–414. <https://doi.org/10.1016/j.hoc.2022.02.001>
72. Gupta, S. et al. (2013) 'Comparative effectiveness of fecal immunochemical test outreach, colonoscopy outreach, and usual care for boosting colorectal cancer screening among the underserved', *JAMA Internal Medicine*, 173, pp. 1725–1732. <https://doi.org/10.1001/jamainternmed.2013.9294>
73. Gutta, A. and Gromski, M.A. (2020) 'Endoscopic management of Post-Polypectomy Bleeding', *Clinical Endoscopy*, 53(3), pp. 302–310. <https://doi.org/10.5946/ce.2019.062>
74. Halloran, C. (2022) 'Faculty opinions recommendation of Global Cancer Statistics 2020: Globocan estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries.', Faculty Opinions – Post-Publication Peer Review of the Biomedical Literature [Preprint]. <https://doi.org/10.3410/f.739487650.793592245>
75. Heresbach, D. et al. (2006) 'Review in depth and meta-analysis of controlled trials on colorectal cancer screening by Faecal Occult Blood test', *European Journal of Gastroenterology & Hepatology*, 18(4), pp. 427–433. <https://doi.org/10.1097/00042737-200604000-00018>
76. Hewitson, P. et al. (2008) 'Cochrane systematic review of colorectal cancer screening using the fecal occult blood test (hemocult): An update', *The American Journal of Gastroenterology*, 103(6), pp. 1541–1549. <https://doi.org/10.1111/j.1572-0241.2008.01875.x>
77. Hoffman, R.M. et al. (2010) 'Colorectal cancer screening adherence is higher with fecal immunochemical tests than guaiac-based fecal occult blood tests: A randomized, controlled trial', *Preventive Medicine*, 50(5–6), pp. 297–299. <https://doi.org/10.1016/j.ypmed.2010.03.010>
78. Holme, O. et al. (2018) 'Long-term effectiveness of sigmoidoscopy screening on colorectal cancer incidence and mortality in women and men', *Annals of Internal Medicine*, 168(11), pp. 775–782. <https://doi.org/10.7326/m17-1441>

79. Hull, M.A. et al. (2020) 'A risk-stratified approach to colorectal cancer prevention and diagnosis', *Nature Reviews Gastroenterology & Hepatology*, 17(12), pp. 773–780. <https://doi.org/10.1038/s41575-020-00368-3>
80. Hurlstone, D.P., Karajeh, M.A. and Shorthouse, A.J. (2004) 'Screening for colorectal cancer: Implications for UK and European initiatives', *Techniques in Coloproctology*, 8(3), pp. 139–145. <https://doi.org/10.1007/s10151-004-0077-1>
81. Imperiale, T.F. et al. (2014) 'Multitarget stool DNA testing for colorectal-cancer screening', *New England Journal of Medicine*, 370(14), pp. 1287–1297. <https://doi.org/10.1056/nejmoa1311194>
82. Issa, I.A. and Nouredine, M. (2017) 'Colorectal cancer screening: An updated review of the available options', *World Journal of Gastroenterology*, 23(28), pp. 5086–5096. <https://doi.org/10.3748/wjg.v23.i28.5086>
83. Jain, S. et al. (2022) 'Optimal Strategies for Colorectal Cancer Screening', *Current Treatment Options in Oncology*, 23(4), pp. 474–493. <https://doi.org/10.1007/s11864-022-00962-4>
84. Kahi, C.J. et al. (2009) 'Effect of screening colonoscopy on colorectal cancer incidence and mortality', *Clinical Gastroenterology and Hepatology*, 7(7), pp. 770–775. <https://doi.org/10.1016/j.cgh.2008.12.030>
85. Kaminski, M.F. et al. (2010) 'Quality indicators for colonoscopy and the risk of interval cancer', *New England Journal of Medicine*, 362(19), pp. 1795–1803. <https://doi.org/10.1056/nejmoa0907667>
86. Katsoula, A. et al. (2017) 'Diagnostic accuracy of fecal immunochemical test in patients at increased risk for colorectal cancer', *JAMA Internal Medicine*, 177(8), pp. 1110–1118 <https://doi.org/10.1001/jamainternmed.2017.2309>
87. Kerr, J. et al. (1970) Systematic review of the effectiveness of population screening for colorectal cancer, UC Research Repository. Available (Accessed: 30 January 2025) <https://ir.canterbury.ac.nz/handle/10092/2987>
88. Knudsen, A.B. et al. (2021) 'Colorectal cancer screening', *JAMA*, 325(19), pp. 1998–2011. <https://doi.org/10.1001/jama.2021.5746>

89. Ko, B.M. (2014) 'Colon cancer screening with image-enhanced endoscopy', *Clinical Endoscopy*, 47(6), pp. 504–508. <https://doi.org/10.5946/ce.2014.47.6.504>
90. Kronborg, O. et al. (2004) 'Randomized Study of biennial screening with a faecal occult blood test: Results after nine screening rounds', *Scandinavian Journal of Gastroenterology*, 39(9), pp. 846–851. <https://doi.org/10.1080/00365520410003182>
91. Ladabaum, U. et al. (2020) 'Strategies for colorectal cancer screening', *Gastroenterology*, 158(2), pp. 418–432. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2019.06.043>
92. Lee, J.K. et al. (2014) 'Accuracy of fecal immunochemical tests for colorectal cancer', *Annals of Internal Medicine*, 160(3), p. 171. <https://doi.org/10.7326/m13-1484>
93. Lee, J.K. et al. (2019) 'Long-term risk of colorectal cancer and related deaths after a colonoscopy with normal findings', *JAMA Internal Medicine*, 179(2), pp. 153–160. <https://doi.org/10.1001/jamainternmed.2018.5565>
94. Lin, J.S. et al. (2015) 'Screening for colorectal cancer: U.S. Preventive Services Task Force Recommendation Statement' Evidence synthesis 135, Rockville, Md.: Agency for Healthcare Research and Quality
95. Lin, J.S. et al. (2021) 'Screening for colorectal cancer', *JAMA*, 325(19), pp. 1978–1998. <https://doi.org/10.1001/jama.2021.4417>
96. Lindholm, E., Brevinge, H. and Haglund, E. (2008) 'Survival benefit in a randomized clinical trial of Faecal Occult Blood Screening for Colorectal Cancer', *British Journal of Surgery*, 95(8), pp. 1029–1036. <https://doi.org/10.1002/bjs.6136>
97. Ma, Y. et al. (2011) 'Association between vitamin D and risk of colorectal cancer: A systematic review of prospective studies', *Journal of Clinical Oncology*, 29(28), pp. 3775–3782. <https://doi.org/10.1200/jco.2011.35.7566>
98. Maida, M. et al. (2017) 'Screening of colorectal cancer: Present and future', *Expert Review of Anticancer Therapy*, 17(12), pp. 1131–1146. <https://doi.org/10.1080/14737140.2017.1392243>

99. Maida, M. et al. (2019) 'Quality measures improving endoscopic screening of colorectal cancer: A review of the literature', *Expert Review of Anticancer Therapy*, 19(3), pp. 223–235. <https://doi.org/10.1080/14737140.2019.1565999>
100. Mandel, J.S. et al. (2000) 'The effect of fecal occult-blood screening on the incidence of colorectal cancer', *New England Journal of Medicine*, 343(22), pp. 1603–1607. <https://doi.org/10.1056/nejm200011303432203>
101. Manser, C.N. et al. (2012) 'Colonoscopy screening markedly reduces the occurrence of colon carcinomas and carcinoma-related death: A closed cohort study', *Gastrointestinal Endoscopy*, 76(1), pp. 110–117. <https://doi.org/10.1016/j.gie.2012.02.040>
102. Mauri, G. et al. (2018) 'Early-onset colorectal cancer in young individuals', *Molecular Oncology*, 13(2), pp. 109–131. <https://doi.org/10.1002/1878-0261.12417>
103. Montminy, E.M. et al. (2020) 'Screening for colorectal cancer', *Medical Clinics of North America*, 104(6), pp. 1023–1036. <https://doi.org/10.1016/j.mcna.2020.08.004>
104. Mulder, S.A. et al. (2010) 'Exposure to colorectal examinations before a colorectal cancer diagnosis: A case–control study', *European Journal of Gastroenterology & Hepatology*, 22(4), pp. 437–443. <https://doi.org/10.1097/meg.0b013e328333fc6a>
105. Mulhall, B.P., Veerappan, G.R. and Jackson, J.L. (2005) 'Meta-analysis: Computed Tomographic Colonography', *Annals of Internal Medicine*, 142(8), p. 635. <https://doi.org/10.7326/0003-4819-142-8-200504190-00013>
106. National Cancer Center, China, Expert Group of the Development of China Guideline for the Screening, Early Detection and Early Treatment of Colorectal Cancer. China guideline for the screening, early detection and early treatment of colorectal cancer (2020, Beijing). *Chin J Oncol*. 2021 Jan 23; 43(1):16-38. <https://doi.org/10.3760/cma.j.cn112152-20210105-00010>

107. Nielson, C.M. et al. (2018) 'Positive predictive values of fecal immunochemical tests used in the stop CRC pragmatic trial', *Cancer Medicine*, 7(9), pp. 4781–4790. <https://doi.org/10.1002/cam4.1727>
108. Nishihara, R. et al. (2013) 'Long-term colorectal-cancer incidence and mortality after lower endoscopy', *New England Journal of Medicine*, 369(12), pp. 1095–1105. <https://doi.org/10.1056/nejmoa1301969>
109. Quintero, E. et al. (2012) 'Colonoscopy versus fecal immunochemical testing in colorectal-cancer screening', *New England Journal of Medicine*, 366(8), pp. 697–706. <https://doi.org/10.1056/nejmoa1108895>
110. Ransohoff, D.F. (1997) 'Clinical guideline: Part II: Screening for colorectal cancer with the fecal occult blood test: A background paper', *Annals of Internal Medicine*, 126(10), pp. 811–822. <https://doi.org/10.7326/0003-4819-126-10-199705150-00014>
111. Rembacken, B. et al. (2012) 'Quality in screening colonoscopy: Position statement of the European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE)', *Endoscopy*, 44(10), pp. 957–968. <https://doi.org/10.1055/s-0032-1325686>
112. Rex, D.K. et al. (2017) 'Colorectal cancer screening: Recommendations for physicians and patients from the U.S. Multi-Society Task Force on Colorectal Cancer', *Gastroenterology*, 153(1), pp. 307–323. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2017.05.013>
113. Robertson, D.J. et al. (2017) 'Recommendations on fecal immunochemical testing to screen for colorectal neoplasia: A consensus statement by the US Multi-Society Task Force on Colorectal Cancer', *Gastroenterology*, 152(5). <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2016.08.053>
114. Rokkas, T. et al. (2010) 'A meta-analysis evaluating the accuracy of colon capsule endoscopy in detecting colon polyps', *Gastrointestinal Endoscopy*, 71(4), pp. 792–798. <https://doi.org/10.1016/j.gie.2009.10.050>

115. Rossi, P.G. et al. (2015) 'Impact of screening program on incidence of colorectal cancer: A cohort study in Italy', *American Journal of Gastroenterology*, 110(9), pp. 1359–1366. <https://doi.org/10.1038/ajg.2015.240>
116. Saw, K.S. et al. (2021) 'Faecal immunochemical test to triage patients with possible colorectal cancer symptoms: Meta-analysis', *British Journal of Surgery*, 109(2), pp. 182–190. <https://doi.org/10.1093/bjs/zxab411>
117. Scholefield, J.H. et al. (2011) 'Nottingham trial of Faecal Occult Blood Testing for colorectal cancer: A 20-year follow-up', *Gut*, 61(7), pp. 1036–1040. <https://doi.org/10.1136/gutjnl-2011-300774>
118. Schoofs, N., Devière, J. and Van Gossum, A. (2006) 'PillCam colon capsule endoscopy compared with colonoscopy for colorectal tumor diagnosis: A prospective pilot study', *Endoscopy*, 38(10), pp. 971–977. <https://doi.org/10.1055/s-2006-944835>
119. Schreuders, E.H. et al. (2015) 'Colorectal cancer screening: A global overview of existing programmes', *Gut*, 64(10), pp. 1637–1649. <https://doi.org/10.1136/gutjnl-2014-309086>
120. Segnan, N. et al. (2011) 'Once-only sigmoidoscopy in colorectal cancer screening: Follow-up findings of the Italian randomized controlled trial-score', *JNCI Journal of the National Cancer Institute*, 103(17), pp. 1310–1322. <https://doi.org/10.1093/jnci/djr284>
121. Shaukat, A. and Levin, T.R. (2022) 'Current and future colorectal cancer screening strategies', *Nature Reviews Gastroenterology & Hepatology*, 19(8), pp. 521–531 <https://doi.org/10.1038/s41575-022-00612-y>
122. Shaukat, A. et al. (2013) 'Long-term mortality after screening for colorectal cancer', *New England Journal of Medicine*, 369(12), pp. 1106–1114. <https://doi.org/10.1056/nejmoa1300720>
123. Shaukat, A. et al. (2021) 'ACG clinical guidelines: Colorectal cancer screening 2021', *American Journal of Gastroenterology*, 116(3), pp. 458–479. <https://doi.org/10.14309/ajg.0000000000001122>

124. Siegel, R.L., Miller, K.D. and Jemal, A. (2020) ‘Cancer statistics, 2020’, *CA: A Cancer Journal for Clinicians*, 70(1), pp. 7–30. <https://doi.org/10.3322/caac.21590>
125. Song, M. et al. (2018) ‘Fiber intake and survival after colorectal cancer diagnosis’, *JAMA Oncology*, 4(1), pp. 71–79. <https://doi.org/10.1001/jamaoncol.2017.3684>
126. Spada, C. et al. (2010) ‘Meta-analysis shows colon capsule endoscopy is effective in detecting colorectal polyps’, *Clinical Gastroenterology and Hepatology*, 8(6). <https://doi.org/10.1016/j.cgh.2010.02.018>
127. Spada, C. et al. (2012) ‘Accuracy and safety of second-generation PillCam colon capsule for colorectal polyp detection’, *Therapeutic Advances in Gastroenterology*, 5(3), pp. 173–178. <https://doi.org/10.1177/1756283x12438054>
128. Spada, C. et al. (2016) ‘Accuracy of first- and second-generation colon capsules in endoscopic detection of colorectal polyps: A systematic review and meta-analysis’, *Clinical Gastroenterology and Hepatology*, 14(11), pp. 1533–1543. <https://doi.org/10.1016/j.cgh.2016.04.038>
129. Stoop, E.M. et al. (2012) ‘Participation and yield of colonoscopy versus non-cathartic CT colonography in population-based screening for colorectal cancer: A randomised controlled trial’, *The Lancet Oncology*, 13(1), pp. 55–64. [https://doi.org/10.1016/s1470-2045\(11\)70283-2](https://doi.org/10.1016/s1470-2045(11)70283-2)
130. Sung, J.J. et al. (2017) ‘A modified colorectal screening score for prediction of Advanced neoplasia: A prospective study of 5744 subjects’, *Journal of Gastroenterology and Hepatology*, 33(1), pp. 187–194. <https://doi.org/10.1111/jgh.13835>
131. Thanikachalam, K. and Khan, G. (2019a) ‘Colorectal cancer and nutrition’, *Nutrients*, 11(1), p. 164. <https://doi.org/10.3390/nu11010164>
132. Thrift, A.P. et al. (2015) ‘Mendelian randomization study of Body Mass Index and colorectal cancer risk’, *Cancer Epidemiology, Biomarkers & Prevention*, 24(7), pp. 1024–1031. <https://doi.org/10.1158/1055-9965.epi-14-1309>

133. Van Gossum, A. et al. (2009) ‘Capsule Endoscopy versus colonoscopy for the detection of polyps and cancer’, *New England Journal of Medicine*, 361(3), pp. 264–270. <https://doi.org/10.1056/nejmoa0806347>
134. Vart, G., Banzi, R. and Minozzi, S. (2012) ‘Comparing participation rates between immunochemical and Guaiac faecal occult blood tests: A systematic review and meta-analysis’, *Preventive Medicine*, 55(2), pp. 87–92. <https://doi.org/10.1016/j.ypmed.2012.05.006>
135. Vos, T. et al. (2020) ‘Global burden of 369 diseases and injuries in 204 countries and territories, 1990–2019: A systematic analysis for the global burden of disease study 2019’, *The Lancet*, 396(10258), pp. 1204–1222. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30925-9](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30925-9)
136. Wang, Y. et al. (2015) A pooled analysis of alcohol intake and colorectal cancer, *International journal of clinical and experimental medicine*. Available at: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC4509170/> (Accessed: 31 January 2025).
137. Who discussion paper on the development of an implementation roadmap 2023-2030 for the WHO global action plan for the prevention and control of NCDs 2023-2030 (2021) World Health Organization. Available at: <https://www.who.int/publications/m/item/implementation-roadmap-2023-2030-for-the-who-global-action-plan-for-the-prevention-and-control-of-ncds-2023-2030> (Accessed: 31 January 2025).
138. Wilson JMG, Jungner G. Principles and practice of screening for disease. // Geneva: World Health Organization. - 1968. –Principles and practice of screening for disease (1968) Wilson, James Maxwell Glover, Jungner, Gunnar & World Health Organization. p. 163. Available at: <https://apps.who.int/iris/handle/10665/37650> (Accessed: 31 January 2025).
139. Wolf, A.M.D. et al. (2018) ‘Colorectal cancer screening for average-risk adults: 2018 guideline update from the American Cancer Society’, *CA: A Cancer Journal for Clinicians*, 68(4), pp. 250–281. <https://doi.org/10.3322/caac.21457>

140. Wong, M.C. et al. (2013) 'A validated tool to predict colorectal neoplasia and inform screening choice for asymptomatic subjects', *Gut*, 63(7), pp. 1130–1136. <https://doi.org/10.1136/gutjnl-2013-305639>
141. Wong, M.C. et al. (2019) 'Prevalence and risk factors of colorectal cancer in Asia', *Intestinal Research*, 17(3), pp. 317–329. <https://doi.org/10.5217/ir.2019.00021>
142. Ye, D. et al. (2017) 'Comparative evaluation of preliminary screening methods for colorectal cancer in a mass program', *Digestive Diseases and Sciences*, 62(9), pp. 2532–2541. <https://doi.org/10.1007/s10620-017-4648-1>
143. Yeoh, K.-G. et al. (2011) 'The asia-pacific colorectal screening score: A validated tool that stratifies risk for colorectal advanced neoplasia in Asymptomatic Asian subjects', *Gut*, 60(9), pp. 1236–1241. <https://doi.org/10.1136/gut.2010.221168>
144. Zauber, A.G. et al. (2012) 'Colonoscopic polypectomy and long-term prevention of colorectal-cancer deaths', *New England Journal of Medicine*, 366(8), pp. 687–696. <https://doi.org/10.1056/nejmoa1100370>
145. Zhang, J. et al. (2017) 'Effectiveness of screening modalities in colorectal cancer: A network meta-analysis', *Clinical Colorectal Cancer*, 16(4), pp. 252–263. <https://doi.org/10.1016/j.clcc.2017.03.018>
146. Zorzi, M. et al. (2014) 'Impact on colorectal cancer mortality of screening programmes based on the faecal immunochemical test', *Gut*, 64(5), pp. 784–790. <https://doi.org/10.1136/gutjnl-2014-307508>