

ОТЗЫВ

официального оппонента – главного научного сотрудника научно-исследовательской лаборатории хирургической гастроэнтерологии и эндоскопии Института хирургии Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» (Пироговский Университет) Министерства здравоохранения Российской Федерации, доктора медицинских наук, профессора Федорова Евгения Дмитриевича о диссертационной работе Куловской Дарьи Павловны на тему: «Риск-ассоциированная модель скрининга колоректального рака», представленной на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальностям 3.1.9. «Хирургия», 3.2.3. «Общественное здоровье, организация и социология здравоохранения, медико-социальная экспертиза».

Актуальность темы исследования

Колоректальный рак (КРР) является третьим по распространенности и вторым по летальности онкологическим заболеванием в мире. В большинстве случаев рак ободочной и прямой кишки развивается из аденоматозных полипов, либо из зубчатых новообразований на широком основании, малигнизация которых продолжается в среднем от 5 до 10 лет. Очевидно, что успех в снижении заболеваемости КРР, во многом обусловлен своевременным выявлением и удалением доброкачественных полипов. Скрининг и ранняя диагностика КРР и предраковых состояний – эффективный подход к снижению смертности онкологических пациентов. При ранней диагностике пятилетняя выживаемость пациентов достигает 91%, тогда как при метастатических формах не превышает 14%. Чувствительность колоноскопии в выявлении полипов ≥ 6 мм составляет 84%, а специфичность — 64%. По литературным данным частота незавершенных традиционных колоноскопий составляет от 9,7 до 30%. Частота возникновения нежелательных явлений после колоноскопии при выполнении скрининга составляет примерно 2%. Кроме того, участие в программах скрининга колоректального рака по-прежнему разочаровывающе низко, в частности, до 37% пациентов отказываются от выполнения традиционной колоноскопии. Этот факт повышает значимость неинвазивных способов диагностики, среди которых важное место занимает целенаправленное анкетирование пациентов и иммуно-молекулярные методы исследования. Чувствительность КТ-колонографии для выявления полипов

диаметром менее 5 мм составляет 55%, для полипов диаметром более 5 мм – 85%. КТ-колонография обладает низкой чувствительностью для обнаружения плоских образований, а также высокой частотой ложноположительных результатов. Чувствительность видеокапсульной колоноскопии к выявлению образований ≥ 6 мм в среднем составляет 86% и сопоставима или превосходит показатели других неинвазивных инструментальных скрининговых тестов. Несмотря на то, что ВКК достаточно давно используется в практике, число исследований, демонстрирующих её эффективность в диагностике эпителиальных образований недостаточно, что наряду с высокой стоимостью и сложностями расшифровки видеозаписи, является ограничивающим фактором включения ВКК в программу скрининга КРР.

Ранняя диагностика КРР является приоритетной задачей системы здравоохранения как в Российской Федерации, так и во всем мире. Скрининг - один из наиболее эффективных инструментов снижения заболеваемости и смертности от рака толстой кишки, а удаление выявленных при его проведении доброкачественных новообразований служит вторичной профилактикой КРР. Таким образом, задача выстраивания наиболее оптимальной модели скрининга рака толстой кишки по-прежнему крайне актуальна и до конца не решена ни в одной из стран мира.

Научная новизна исследования и полученных результатов

Исследование, проведенное Д.П.Куловской демонстрирует оригинальный подход к проведению скрининга колоректального рака, предлагая модель его организации с учетом риска возникновения КРР у каждого отдельного человека. В работе впервые осуществлена комплексная систематизация ключевых параметров риска обнаружения новообразований толстой кишки с количественной оценкой их диагностической значимости, что позволило разработать уникальный опросник и номограмму для стратификации участников скрининга. Существенной отличительной особенностью разработанной модели является охват всех этапов ранней диагностики в совокупности с дальнейшим хирургическим лечением. Определены показания к возможности одномоментного эндоскопического удаления при проведении скрининговой колоноскопии в амбулаторных условиях, и отсроченного удаления в круглосуточном стационаре для своевременной коррекции возможных нежелательных явлений. Особую ценность научному исследованию

придаёт то, что апробация риск-ассоциированной модели скрининга КРР с использованием оригинального опросника проведена в ходе пилотных проектов в 6 субъектах Российской Федерации. Неоспоримо доказано, что результаты скрининга в значительной степени зависят от организации процесса и от качества выполнения медицинских исследований. Предложенная и проведенная автором риск-ассоциированная модель скрининга КРР даёт более высокие результаты по сравнению с популяционным скринингом. Впервые в отечественной литературе опубликованы результаты имитационного моделирования скрининга колоректального рака, построенного по данным пилотных проектов. Имитационное моделирование скрининга колоректального рака показало, что применение риск-ассоциированной модели в сравнении с традиционной, практически в 2 раза уменьшает долю пропущенных новообразований толстой кишки (15,3% против 28,8%, соответственно). Особый акцент сделан на экономической эффективности предлагаемого автором подхода: внедрение персонализированного скрининга обеспечивает не только раннюю диагностику и вторичную профилактику КРР, но и снижает нагрузку на систему здравоохранения, в частности, удельные затраты на 1 случай выявленных новообразований в данной модели на 43% ниже, чем при традиционном скрининге.

Обоснованность и достоверность результатов исследования

Научные положения, выносимые на защиту, имеют полноценное научное обоснование, подтвержденное многочисленными клиническими наблюдениями и современными методами исследования: социологическим, аналитическим, статистическим, методом экспертных оценок и имитационного моделирования. Достоверность полученных результатов обеспечивается достаточным объемом клинического материала, применением современных инструментальных методов диагностики и строгим перекрёстным контролем на всех этапах исследования. Использованные в работе методики соответствуют актуальным научным стандартам и демонстрируют высокую степень надежности. Выводы и практические рекомендации, сделанные по итогам проведенного диссертационного исследования, научно обоснованы, всесторонне раскрывают исследуемую проблему и полностью соответствуют поставленным цели и задачам.

Структура и содержание работы

Диссертационное исследование оформлено в соответствии с требованиями ВАК (ГОСТ Р 7.0.11-2011), изложено на 162 страницах машинописного текста, содержит введение, шесть глав, заключение и библиографический указатель (146 источников, включая 26 отечественных и 120 зарубежных работ). Работа включает в себя 35 таблиц и 31 рисунок.

Во введении автор обосновывает актуальность исследования, формулирует его цель и задачи, научную новизну и практическую значимость.

В первой главе представлен обзор литературы, в котором изложены сведения о современном состоянии проблемы, эпидемиологических характеристиках колоректального рака, а также мероприятиях, направленных на его раннее выявление. Описан мировой и отечественный опыт внедрения различных скрининговых программ, их положительные и отрицательные стороны. На основании изученных данных определены ключевые направления, требующие дальнейшего углубленного изучения.

Во второй главе подробно описаны методы исследования и приведена характеристика респондентов, включенных в работу, приведен дизайн исследования, описаны использованные статистические методики. Всем пациентам выполнялось анкетирование с применением разработанного оригинального опросника и исследование кала на скрытую кровь количественным методом. Всем участникам с высоким риском обнаружения новообразований толстой кишки по результатам анкетирования, положительным ФИТ, а также всем, изъявившим желание была выполнена колоноскопия. Предложенные автором методы обеспечивают воспроизводимость представленного в диссертации исследования.

В третьей главе подробно описан алгоритм разработки и валидации опросника для скрининга колоректального рака. Вопросы, включенные в анкету, основаны на данных проанализированной литературы, а также на экспертном мнении и грандиозном опыте, накопленном в НМИЦ колопроктологии. На основании регрессионного анализа оценена значимость каждого вопроса в анкете, как отдельного фактора риска обнаружения новообразований толстой кишки. Далее автор проводит сравнение эффективности двух стратификационных методик,

использованных в программах скрининга колоректального рака и демонстрирует их сопоставимость и равноценную клиническую значимость.

В четвёртой главе приведены данные апробации скрининговой программы на общей популяции в рамках пилотных проектов среди здорового населения. Это дало возможность более объективно оценить эффективность разработанной анкеты. В главе подробно описана этапность реализации пилотных проектов и его организационная структура. Приведен анализ полученных результатов, на основании которых разработана риск-ассоциированная модель скрининга колоректального рака. На основании полученной итоговой модели, была построена номограмма (оценочный лист), которая использовалась как инструмент прогнозирования вероятности обнаружения новообразований толстой кишки.

В пятой главе изложены сведения о хирургических вмешательствах, выполненных по итогам проведенного скрининга. При выявлении во время колоноскопии доброкачественных новообразований дальнейшая тактика определялась в соответствии с разработанным алгоритмом и показаниями к одномоментной полипэктомии в амбулаторных условиях, либо к отсроченному удалению в круглосуточном стационаре. Также, с клиническими примерами, проанализировано хирургическое лечение выявленных злокачественных новообразований толстой кишки.

В шестой главе проведена оценка медицинской, социальной и экономической эффективности риск-ассоциированной модели скрининга КРР и представлено имитационное моделирование. Полученные результаты свидетельствуют о высокой эффективности разработанной методики. Показано, что включение в программу скрининга КРР риск-ассоциированной модели снижает затраты на выявление одного новообразования, повышает его эффективность и приверженность населения к участию в скрининговых обследованиях. Работа демонстрирует не только экономическую, но и медицинскую и социальную эффективность.

Выводы отражают результаты работы и согласуются с целью и поставленными задачами. Содержание автореферата отражает основные положения диссертации, а в опубликованных научных работах полностью отражены основные материалы исследования.

Практическая значимость и внедрение результатов диссертационного исследования

Диссертационная работа Д.П. Куловской направлена на реализацию нового подхода к проведению скрининга колоректального рака (КРР), основанного на определении уровня индивидуального риска обнаружения новообразований толстой кишки. В отличие от традиционных программ, предлагаемая модель использует персонифицированный подход, что позволяет не только выявлять опухоли на начальных стадиях, но и прогнозировать вероятность их возникновения у конкретного пациента. Доказана эффективность разработанной риск-ассоциированной модели, в которой реализован последовательный алгоритм проведения скрининга КРР: анкетирование участников; стратификация на группы риска по результатам анкетирования; направление участников группы высокого риска на колоноскопию, без проведения фекального иммунохимического теста; выполнение ФИТ участникам группы низкого риска с направлением на колоноскопию при положительном тесте, а при отрицательном – на очередное диспансерное обследование. Неотъемлемой частью предложенной модели является выстроенный алгоритм удаления выявленных при скрининговой колоноскопии новообразований толстой кишки. На основании результатов проведенных пилотных проектов, доказано, что открытие специализированных эндоскопических центров с возможностью одномоментного эндоскопического удаления выявленных новообразований без госпитализации в круглосуточный хирургический стационар пациентов с полипами менее 10 мм даёт возможность снизить экономические затраты. Процент одномоментных удалений новообразований составил 83,2%. Сформулированные практические рекомендации обладают значительной научно-практической ценностью.

Результаты диссертационной работы внедрены в клиническую практику ФГБУ «НМИЦ колопроктологии имени А.Н. Рыжих» Министерства здравоохранения Российской Федерации, ФГБОУ ВО «Астраханский государственный медицинский университет» Минздрава РФ, ГАУЗ «Оренбургский областной клинический онкологический диспансер». По результатам проведённого пилотного проекта в Оренбургской области реализован популяционный скрининг колоректального рака, регламентируемый распоряжением министерства

здравоохранения Оренбургской области от 30.06.2022 № 1673 «Об организации популяционного скрининга на выявление колоректального рака в Оренбургской области».

Замечания по диссертации

Принципиальных замечаний по представленной на оппонирование диссертации нет. Первой главе – обзору литературы – принято давать самостоятельное название, раскрывающее его суть. Сложно не согласиться с тем, что при организации скрининга КРР целесообразно создание координационного центра, но хотелось бы понять где, на каком уровне должен располагаться этот центр (центры?), какими конкретными механизмами реализации скрининговых программ он должен обладать. Сложно безоговорочно согласиться с практической рекомендацией по проведению скрининговых эндоскопических исследований лишь в медицинских организациях, обладающих круглосуточным стационаром на случай лечения возникших осложнений. Это был бы идеальный вариант, но такой подход резко ограничивает возможности обеспечения скрининга КРР в стране. Если вопрос о хирургическом лечении выявленных новообразований толстой кишки вынесен в отдельную главу, хотелось бы получить более подробную характеристику, в частности, об удалённых доброкачественных новообразованиях. Довольно значительное число выявленных новообразований, а именно 417/925 (45,1%) было удалено биопсийными щипцами; хотелось бы знать образования какого размера и какой структуры были удалены этим методом. Также 508/925 (54,9%) новообразований были удалены методом холодной петлевой эксцизии; какого типа были эти новообразования по Парижской классификации, какова патогистология образований именно в этой группе! Не попали ли в неё пациенты с тяжёлой дисплазией?

Заключение

Диссертационная работа Дарьи Павловны Куловской на тему «Риск-ассоциированная модель скрининга колоректального рака», представленная на соискание ученой степени кандидата медицинских наук, представляет собой самостоятельное, законченное научно-квалификационное исследование, в котором достигнута поставленная цель и решены актуальные для здравоохранения задачи - обоснована и разработана оптимальная система скрининга, направленного на

снижение заболеваемости и повышение показателей выживаемости при колоректальном раке.

Полученные результаты обладают высокой научной и практической значимостью, внося существенный вклад в развитие системы здравоохранения. Проведенное исследование соответствует требованиям п. 9 «Положения о порядке присуждения ученых степеней», утвержденного Постановлением Правительства Российской Федерации №842 от 24 сентября 2013 г. (в редакции постановлений Правительства Российской Федерации от 21 апреля 2016 г. №335, от 02 августа 2016 г. №748, от 29 мая 2017 г. №650, от 28 августа 2017 г. № 1024 и от 01 октября 2018 г. № 1168), предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени кандидата наук, а её автор, Дарья Павловна Куловская, заслуживает присуждения искомой степени кандидата медицинских наук по специальностям 3.1.9. «Хирургия» и 3.2.3. «Общественное здоровье, организация и социология здравоохранения, медико-социальная экспертиза».

Главный научный сотрудник НИЛ хирургической гастроэнтерологии и эндоскопии Института хирургии ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова (Пироговский Университет) Минздрава России, д.м.н., профессор



Е.Д. Федоров

Контакты: телефон +7 (916) 312-9680
e-mail: efedo@mail.ru

Подпись профессора Е.Д. Федорова заверяю.
Ученый секретарь ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России
(Пироговский Университет) К.м.н., доцент



О.М. Демина

Дата «29» 08 2025 г.

Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» (Пироговский Университет) Министерства Здравоохранения Российской Федерации.

Адрес: 117513, г. Москва, ул. Островитянова, д. 1, строение 6.

Телефон: +7 (495) 434-84-64

Электронная почта: uchsovet@rsmu.ru

+7 (916) 312-9680

efedo@mail.ru