

Казахский Национальный медицинский университет имени С.Д. Асфендиярова

УДК 616.34-006.6-073.75

На правах рукописи

АМАНКУЛОВ ЖАНДОС МУКТАРОВИЧ

**Оптимизация современных лучевых методов исследования в диагностике
колоректального рака**

6D110100 – Медицина

Диссертация на соискание степени
доктора философии (PhD)

Научные консультанты:
академик НАН РК, д.м.н. Кайдарова Д.Р.
д.м.н., профессор Жолдыбай Ж.Ж.
MD, PhD, Professor Pickhardt P.J.

Республика Казахстан
Алматы, 2022

СОДЕРЖАНИЕ

НОРМАТИВНЫЕ ССЫЛКИ	4
ОПРЕДЕЛЕНИЯ	5
ОБОЗНАЧЕНИЯ И СОКРАЩЕНИЯ	6
ВВЕДЕНИЕ	8
1 АКТУАЛЬНОСТЬ ПРОБЛЕМЫ ДИАГНОСТИКИ КОЛОРЕКТАЛЬНОГО РАКА (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)	14
1.1 Эпидемиология колоректального рака	14
1.2 Феномен последовательности «аденома-карцинома».....	16
1.3 Факторы риска развития колоректального рака.....	18
1.4 Скрининг колоректального рака.....	21
1.5 Методы ранней диагностики колоректального рака.....	23
1.6 Радиологические методы исследования толстой кишки.....	25
1.7 Предоперационное стадирование рака прямой кишки.....	28
2 МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ	30
2.1 Дизайн исследования.....	30
2.2 Материалы исследования.....	30
2.3 Методы исследования.....	36
2.3.1 Процедура приглашения на исследование.....	37
2.3.2 Подписание листа информированного согласия.....	37
2.3.3 Подготовка к КТ колонографии.....	38
2.3.4 Установка ректальной трубки.....	39
2.3.5 Инсуффляция толстой кишки.....	39
2.3.6 Проведение КТ колонографии.....	40
2.3.7 Интерпретация результатов КТ колонографии.....	41
2.3.8 Эндоскопическая колоноскопия.....	43
2.3.9 Сбор образцов крови и анализ активности НК клеток.....	44
2.3.10 Протокол МР-сканирования.....	45
2.3.11 Анализ МР-изображений и стадирование рака прямой кишки.....	46
2.3.12 Патоморфологическое исследование.....	47
2.3.13 Статистический метод обработки данных.....	47
2.4 Оценка комиссии по этике.....	48
3 РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ	49
3.1 Эпидемиологические аспекты заболеваемости и смертности от КРР в Казахстане.....	49
3.2 Результаты КТ колонографии в ранней диагностике КРР.....	59
3.2.1 Общая характеристика выявленных патологий.....	59
3.2.2 Интерпретация КТ колонографии по системе C-RADS.....	61
3.2.3 Сравнительный анализ результатов КТ колонографии в сравнении с данными эндоскопического и патоморфологического исследований.....	66
3.2.4 Частота выявления КРР и прогрессирующих аденом в зависимости от различных медико-демографических факторов.....	68

3.3	Изучение активности НК клеток у бессимптомного населения в зависимости от результатов КТ колонографии	71
3.4	Результаты проведения сверхвысокопольной магнитно-резонансной томографии в оценке рака прямой кишки.....	75
4	ОБСУЖДЕНИЕ ПОЛУЧЕННЫХ ДАННЫХ.....	81
	ЗАКЛЮЧЕНИЕ.....	98
	СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННЫХ ИСТОЧНИКОВ.....	102
	ПРИЛОЖЕНИЯ.....	121

НОРМАТИВНЫЕ ССЫЛКИ

В настоящей диссертации использованы ссылки на следующие стандарты:

Приказ Министра здравоохранения Республики Казахстан от 16 марта 2011 года № 145 «О внесении изменений в приказ исполняющего обязанности Министра здравоохранения Республики Казахстан от 10 ноября 2009 года № 685 «Об утверждении Правил проведения профилактических медицинских осмотров целевых групп населения».

Приказ исполняющего обязанности Министра здравоохранения Республики Казахстан от 26 декабря 2012 года № 887 «О внесении изменений в приказ Министра здравоохранения Республики Казахстан от 10 ноября 2009 года № 685 «Об утверждении Правил проведения профилактических медицинских осмотров целевых групп населения».

Приказ Министра здравоохранения Республики Казахстан от 15 декабря 2020 года № ҚР ДСМ-264/2020 «Об утверждении правил, объема и периодичности проведения профилактических медицинских осмотров целевых групп населения, включая детей дошкольного, школьного возрастов, а также учащихся организаций технического и профессионального, послесреднего и высшего образования».

Приказ и. о. Министра здравоохранения Республики Казахстан от 6 ноября 2009 года № 666 «Об утверждении Номенклатуры, Правил заготовки, переработки, контроля качества, хранения, реализации крови, ее компонентов, а также Правил хранения, переливания крови, ее компонентов и препаратов».

Приказ и.о. Министра здравоохранения Республики Казахстан от 12 августа 2011 года № 540 «Об утверждении Положения о деятельности организаций здравоохранения, оказывающих онкологическую помощь населению Республики Казахстан».

ОПРЕДЕЛЕНИЯ

В настоящей диссертации были применены следующие термины с соответствующими определениями:

Бессимптомное население – лица, не имеющие клинических признаков патологического процесса.

Инсуффляция – процесс вдувания газа или порошка в полостные органы организма, применяющийся в ходе диагностики или лечения.

ИФА – метод лабораторной диагностики, основанный на реакции «антиген-антитело», позволяющий выявить вещества белковой природы.

Классификация C-RADS – система интерпретации результатов КТ колонографии с целью стандартизации оценки полученных данных и последующей маршрутизации пациентов.

Классификация TNM – международная система описания распространения опухолевого процесса по трем компонентам: T (tumor) – местное распространение первичного опухолевого процесса; N (nodus) – распространение опухолевого процесса на региональные лимфатические узлы; M (metastasis) – наличие/отсутствие отдаленных метастазов.

КТ колонография – компьютерно-томографическое сканирование толстой кишки после предварительной очистки и инсуффляции углекислым газом.

Малигнизация – процесс трансформации доброкачественных клеток в злокачественные.

Прогрессирующая аденома – аденомы размерами ≥ 10 мм и/или имеющие в структуре более 25% ворсинчатого строения и/или содержащие интраэпителиальную неоплазию.

Скрининг – комплекс обследования бессимптомного населения с целью выявления лиц с более высоким риском заболевания.

Стадирование – определение степени распространения патологического процесса в организме пациента на основе результатов различных методов исследования.

Стандартизация по возрасту – процедура коррекции показателей (заболеваемости, смертности, и других) с целью минимизировать влияние возрастных различий при сравнении различных популяций.

Тесла – единица индукции магнитного поля в Международной системе единиц.

Томография – способ получения послойного изображения внутренней структуры объекта.

Фактор риска – обстоятельства, отрицательно влияющие на здоровье человека и создающие благоприятную среду для возникновения заболеваний.

GLOBOCAN – совместный проект Всемирной организации здравоохранения и международного агентства по изучению рака, по сбору и анализу данных об онкологических заболеваниях в мире.

ОБОЗНАЧЕНИЯ И СОКРАЩЕНИЯ

МАИР	международное агентство по изучению рака
2D	двухмерные
3T	3 Тесла
3D	трехмерные
АКСК	анализ кала на скрытую кровь
ВЗК	воспалительные заболевания кишечника
ВКИ	внекишечные изменения
ВКО	Восточно-Казахстанская область
ВОЗ	Всемирная организация здравоохранения
ДВИ	диффузионно-взвешенное изображение
ДИ	доверительный интервал
ДНК	дезоксирибонуклеиновая кислота
ЗКО	Западно-Казахстанская область
ИИН	индивидуальный идентификационный номер
ИКД	измеряемый коэффициент диффузии
ИМТ	индекс массы тела
ИО	истинно-отрицательный
ИП	истинно-положительный
ИРК	индивидуальная регистрационная карта
ИФА	иммуноферментный анализ
КазНИИОР	Казахский научно-исследовательский институт онкологии и радиологии
КазНМУ	Казахский национальный медицинский университет имени С.Д. Асфендиярова
КРР	колоректальный рак
КТ	компьютерная томография
ЛО	ложно-отрицательный
ЛП	ложно-положительный
ЛУ	лимфатические узлы
ЛЭК	локальная этическая комиссия
МКБ	международная классификация болезней
МРТ	магнитно-резонансная томография
МРФ	мезоректальная фасция
НК	натуральные киллеры
НПЗ	негативное предиктивное значение
ОП	отношение правдоподобия
ОШ	отношение шансов
ПА	прогрессирующая аденома
ПМИ	патоморфологическое исследование
ППЗ	позитивное предиктивное значение
ПЭГ	полиэтиленгликоль
РК	Республика Казахстан

РКИ	рандомизированное клиническое исследование
РПК	рак прямой кишки
СГПИ	среднегодовое процентное изменение
СКДО	специализированные консультативно-диагностические отделения
СКО	Северо-Казахстанская область
СНГ	Содружество Независимых Государств
СО	стандартное отклонение
США	Соединенные Штаты Америки
фДНКТ	фекальный ДНК тест
ФИТ	фекальный иммунохимический тест
ЭК	эндоскопическая колоноскопия
ЭМСИ	экстрамуральная сосудистая инвазия
ЮКО	Южно-Казахстанская область
CUI	clinical utility index
ESGAR	Европейское общество гастро-абдоминальной радиологии
ESGE	Европейское общество гастроинтестинальной эндоскопии
FOV	field of view
FSE	fast spin echo
G	grade
is	in situ
N	количество
SEER	Surveillance, Epidemiology and End Results
SPSS	статистический пакет для социальных наук
TE	echo time
TR	repetition time
USPSTF	Американская рабочая группа по профилактическим мероприятиям

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность проблемы

Колоректальный рак (КРР) является третьим наиболее часто диагностируемым злокачественным новообразованием в мире и четвертой ведущей причиной смерти онкологических больных, что составляет около 1,4 миллиона новых случаев в год и около 700 000 летальных исходов [1]. По данным Международного агентства по изучению рака (МАИР) во всем мире наблюдается рост показателей заболеваемости и смертности от КРР и ожидается, что к 2030 году глобальное бремя КРР увеличится на 60%. Самые высокие показатели заболеваемости и смертности зарегистрированы в Австралии, Соединенных Штатах Америки (США) и в некоторых странах Западной Европы, тогда как низкие показатели были отмечены в странах Южной Африки, Восточной Европы и некоторых странах Азии [1–3].

За последние 10 лет показатели заболеваемости и смертности стабилизировались или снижаются в США, Австралии, Новой Зеландии и западноевропейских странах, что вероятнее всего связано с массовым обследованием населения на раннее выявление КРР в рамках реализуемых в этих странах скрининговых программ [1, 4, 5]. В странах Азиатско-Тихоокеанского региона, наоборот, наблюдается резкий рост заболеваемости КРР [6]. К тому же, соотношение смертности и заболеваемости в странах Азиатского региона выше, чем в странах Европы [1, 7].

По данным GLOBOCAN 2018 Республика Казахстан (РК) имеет самые высокие показатели заболеваемости и смертности от КРР среди стран Центральной Азии и находится в десятке стран Азии с наиболее высокой заболеваемостью [1]. В Казахстане, КРР занимает четвертое ранговое место в структуре злокачественных заболеваний и является третьей наиболее частой причиной онкологической смерти. Показатели заболеваемости КРР в стране за последние 10 лет неуклонно растут, при этом показатели смертности от КРР остаются на высоком уровне с регистрацией более 1600 летальных случаев в год [8].

КРР, в большинстве случаев, развивается из медленно растущих доброкачественных образований толстой кишки – полипов. Полипы толстой кишки прогрессируют и трансформируются в КРР в процессе воздействия различных генетических и эпигенетических альтераций [9, 10]. Процесс малигнизации колоректального полипа в злокачественное новообразование продолжается около 10 лет. Частота возникновения колоректального рака значительно увеличивается с увеличением возраста, особенно после 50 лет. Выявление полипов толстой кишки до того, как они малигнизировались и последующее их удаление может снизить заболеваемость и смертность от КРР [11, 12].

Несмотря на организованный скрининг КРР в Казахстане с 2011 года с применением анализа кала на скрытую кровь (АКСК) или фекальным иммунохимическим тестом (ФИТ), отмечается низкий уровень выполнения

скрининга и низкий охват эндоскопическим исследованием лиц с положительным результатом теста. Основной причиной низкого охвата является отказ ФИТ положительных обследуемых от углубленной диагностики с помощью эндоскопической колоноскопии [13]. При этом эндоскопическая колоноскопия является золотым стандартом в диагностике новообразований толстой кишки и проведение скрининга данным методом снижает смертность от КРР на 68% [14]. Недостатком эндоскопической колоноскопии является инвазивность метода и риск осложнений, основными из которых являются кровоизлияние с частотой возникновения около 0,3-3,2 случаев на 1000 исследований и перфорация кишки с частотой возникновения 0,1-2 случая на 1000 исследований. К тому же, эндоскопическое исследование является одним из дорогостоящих методов скрининга, имеет ограниченную пропускную способность ввиду необходимости длительной обработки инструмента после каждой процедуры.

Альтернативой эндоскопическому исследованию толстой кишки является компьютерно-томографическая колонография (КТ колонография) или виртуальная колоноскопия. Проведенные рандомизированные, многоцентровые исследования и мета-анализы показали, что КТ колонография диагностирует КРР и полипы толстой кишки с такой же высокой точностью как эндоскопическая колоноскопия [15–17]. КТ колонография легче переносится пациентами и имеет низкую дозовую нагрузку на пациента [18, 19].

Эффективность применения КТ колонографии в скрининге КРР зависит от многих факторов, таких как добровольное участие населения, частота выявления аденом, низкая вероятность развития тяжелых осложнений. Поведение бессимптомного населения в отношении профилактических обследований и скрининговых методов имеют выраженное географическое различие. На сегодняшний день отсутствуют научные данные об информативности применения КТ колонографии у бессимптомного населения в Центральном-Азиатском регионе.

В последние годы широко обсуждается важность применения инструментов оценки риска при проведении скрининга КРР. Особенно большой интерес представляет тест по определению активности натуральных киллеров (НК) в определении риска возникновения КРР [20–22]. В зарубежной и отечественной литературе до настоящего времени нет опубликованных данных о диагностической ценности теста по определению активности натуральных киллеров в диагностике КРР у бессимптомного населения среднего риска.

В отличие от рака ободочной кишки, в диагностике рака прямой кишки (РПК) более информативным методом является магнитно-резонансная томография (МРТ). Важным компонентом лечения РПК, помимо хирургического вмешательства, является неоадьювантная химио-, лучевая терапия [23]. Выбор наиболее эффективной тактики лечения основывается на результатах предоперационной радиологической визуализации РПК. За последнее десятилетие было доказано, что МРТ – наиболее точный метод определения стадии первичного РПК [24]. Предоперационная МРТ позволяет

оценить локализацию, T и N стадии опухоли, вовлеченность циркулярного края резекции и поражение сосудов малого таза. Большинство проведенных исследований по оценке диагностической точности МРТ в определении стадии РПК, были проведены на высокопольных МРТ аппаратах, с напряженностью магнитного поля до 1,5 Тесла (Т). МРТ при более высокой напряженности магнитного поля (3 Т и выше) может улучшить диагностические возможности МРТ в определении T стадии РПК, так как 3Т МРТ, теоретически, имеет не менее чем двукратное увеличение отношения сигнал/шум по сравнению с аппаратами МРТ с более низкой напряженностью магнитного поля [25]. Это может обеспечить лучшее разрешение и более высокое качество изображения, что приведет к более точному определению опухолей T2 и опухолей T3. Из вышесказанного следует, что проведение исследования по изучению сверхвысокопольной МРТ в определении местной распространенности опухоли прямой кишки даст новые результаты, позволяющие создать научно-обоснованную модель стадирования РПК.

Таким образом, в связи с ростом показателей смертности от КРР и выявленными проблемами в ходе реализации программы скрининга в Казахстане возникает необходимость поиска альтернативных методов ранней диагностики новообразований толстой кишки, позволяющих оптимизировать государственную программу скрининга КРР.

Цель исследования - улучшение диагностики колоректального рака с применением современных лучевых методов исследования.

Задачи исследования:

1. Изучить показатели заболеваемости и смертности от рака толстой кишки в Казахстане за десятилетний период, охватывающий 5 лет до и 5 лет после внедрения государственной программы скрининга колоректального рака с определением географических регионов и возрастных групп с высокими показателями заболеваемости и смертности.

2. Оценить возможности компьютерно-томографической колонографии в ранней диагностике колоректального рака у бессимптомного населения географической области Казахстана с высокими показателями заболеваемости и смертности от рака толстой кишки.

3. Определить диагностическую ценность теста по определению активности натуральных киллеров в качестве инструмента формирования группы высокого риска развития колоректального рака у бессимптомного населения.

4. Изучить информативность сверхвысокопольной магнитно-резонансной томографии в оценке местной распространенности рака прямой кишки и предиктивные возможности метода в определении гистологического типа опухоли.

Научная новизна

Впервые изучены показатели заболеваемости и смертности от колоректального рака в Казахстане за период, охватывающий 5 лет до и 5 лет

после внедрения государственной программы скрининга рака толстой кишки в сравнительном аспекте.

Впервые проведен скрининг бессимптомного населения на раннюю диагностику колоректального рака с применением компьютерно-томографической колонографии в географической области Казахстана с высокими показателями заболеваемости и смертности от рака толстой кишки.

Впервые изучена ассоциация между активностью натуральных киллеров периферической крови и риском развития колоректального рака и прогрессирующих аденом толстой кишки у бессимптомного населения.

Определена диагностическая значимость сверхвысокопольной магнитно-резонансной томографии в оценке местной распространенности рака прямой кишки и предиктивная возможность метода в определении гистологического типа опухоли.

Практическая значимость работы

Применение КТ колонографии в качестве первичного метода ранней диагностики рака толстой кишки улучшает диагностику колоректального рака и прогрессирующих аденом толстой кишки.

Определение активности натуральных киллеров позволяет сформировать группу высокого риска возникновения колоректального рака и прогрессирующих аденом у бессимптомного населения.

Сверхвысокопольная магнитно-резонансная томография позволяет определить местную распространенность рака прямой кишки с высокой диагностической точностью с определением гистологического типа опухоли, что имеет важное значение в выборе тактики лечения.

Основные положения, выносимые на защиту

Стандартизированные показатели заболеваемости колоректальным раком за период 2006-2015 годы увеличились при снижении показателей смертности, с наиболее высокими показателями в Северных регионах Казахстана и г. Алматы с превалированием в возрастной группе старше 50 лет.

Компьютерно-томографическая колонография – высокоинформативный метод ранней и уточняющей диагностики колоректального рака с высокой диагностической точностью в выявлении колоректальных неоплазий, с высокими показателями добровольного участия бессимптомного населения в скрининге и этапах углубленной диагностики.

Активность натуральных киллеров имеет высокое предиктивное значение при колоректальных неоплазиях с возможностью формирования группы высокого риска развития колоректального рака у бессимптомного населения.

Сверхвысокопольная магнитно-резонансная томография – высокоинформативный метод оценки местной распространенности рака прямой кишки с возможностью определения гистологического типа опухоли.

Апробация диссертации

Основные положения и результаты диссертации доложены на:

1. VI-ом Съезде онкологов и радиологов Казахстана. Алматы, Казахстан, 27-28 апреля, 2017 г.

2. XV-ой Конференции молодых ученых-медиков стран СНГ «Современные проблемы теоретической и клинической медицины». Алматы, Казахстан, 19 мая, 2017 г.

3. XII Scientific and Annual Meeting of the European Society of Coloproctology. Berlin, Germany, 20-22 сентября, 2017 г.

4. 101-ом Конгрессе Российского общества рентгенологов и радиологов. Москва, Россия, 8-10 ноября 2017 г.

5. XIV-ой Международной научно-практической конференции студентов, магистрантов, аспирантов, докторантов и молодых ученых «Молодежь, наука и инновации», в рамках программы главы государства Н.А. Назарбаева «Взгляд в будущее: модернизация общественного сознания», Актобе, Казахстан, 2018 г.

6. V-ой международной научно-практической конференции молодых ученых «Наука и медицина: современный взгляд молодежи» в рамках международной конференции «Акановские чтения: актуальные вопросы медицины и здравоохранения». Алматы, Казахстан, 19 апреля 2018 г.

7. X-ом Съезде онкологов и радиологов стран СНГ и Евразии. Сочи, Россия, 23 апреля 2018 г.

8. II-ой научно-практической конференции специалистов компьютерной и магнитно-резонансной томографии: «Роль КТ и МРТ исследований в онкологии и педиатрии». Алматы, Казахстан, 23-24 июня 2018 г.

9. XI-ом Всероссийском национальном конгрессе лучевых диагностов и терапевтов «Радиология – 2017». Москва, Россия, 23-25 мая, 2017 г.

10. Korean Congress of Radiology. Seoul, Korea, September 12-15, 2018.

11. European Congress of Radiology. Vienna, Austria. 27 февраля - 3 марта, 2019 г.

12. II-ом Международном научном съезде российских и зарубежных ученых «Современные исследования в гуманитарных и естественнонаучных отраслях». Таганрог, Россия, 18 октября 2019 г.

13. Международной научно-практической конференция «Онкология Казахстана: вчера, сегодня, завтра», Алматы, Казахстан, 10-11 декабря, 2020 г.

14. Внеочередной Съезд онкологов и радиологов стран СНГ и Евразии им. Н.Н. Трапезникова, посвященный 25-летию АДИОР. Москва, Россия, 6-9 апреля 2021 г.

15. VIII Съезд онкологов и радиологов Казахстана с международным участием. Туркестан, Казахстан, 14-16 октября 2021 г.

16. Расширенном заседании кафедры «Визуальная диагностика» Казахского национального медицинского университета имени С.Д. Асфендиярова. Протокол №2 от 7 сентября 2021 года.

Сведения о внедрении

Методы виртуальной колоноскопии с использованием низкодозного протокола, сверхвысокопольной магнитно-резонансной томографии внедрены в практику отделения «Радиологии и ядерной медицины» Казахского научно-исследовательского института онкологии и радиологии (акт внедрения №55-

2017 от 10 апреля 2017 г. и №22-2018 от 1 февраля 2018 г.), Жамбылском областном онкологическом диспансере (акт внедрения №01-200 от 10 мая 2017 г.) и Атырауском областном онкологическом диспансере (акт внедрения №7-2019 от 12 апреля 2019 г.) (приложение А).

Публикации

Автором опубликованы всего 27 научных статей, из них по теме диссертации 16 научных работ:

- в изданиях, рекомендованных Комитетом по обеспечению качества в сфере образования и науки Министерства образования и науки Республики Казахстан – 4;

- в международных рецензируемых научных журналах, имеющих импакт-фактор по данным Journal Citation Reports или индексируемом в базе данных Web of Science Core Collection, Science Citation Index Expanded или показатель процентиля по CiteScore не менее 25-ти в базе данных Scopus – 3;

- в материалах международных конференций – 7;

- в других научных изданиях – 2.

Получен патент на инновационное изобретение: Номер инновационного патента: 30740 от 25.12.2015 г. «Способ диагностики рака толстой кишки» (приложение Б).

Разработаны и опубликованы методические рекомендации: «Виртуальная колоноскопия», ISBN 978-601-7606-16-9, Алматы, 2020 г. (приложение В)

Структура и объем диссертационной работы

Диссертационная работа изложена на 138 страницах компьютерного текста, состоит из введения, обзора литературы, описания материалов и методов исследования, собственных результатов исследования, обсуждения, заключения, списка литературы из 253 источников, приложений. Работа иллюстрирована 25 рисунками и 21 таблицей.

1 АКТУАЛЬНОСТЬ ПРОБЛЕМЫ РАННЕЙ ДИАГНОСТИКИ КОЛОРЕКТАЛЬНОГО РАКА (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)

1.1 Эпидемиология колоректального рака

Злокачественные новообразования ободочной кишки и прямой кишки (C18-19 и C20 по Международной классификации болезней 10-го пересмотра (МКБ-10) принято объединять в понятие колоректальный рак (КРР). Колоректальный рак является одним из широко распространенных форм злокачественных новообразований с 5% кумулятивным риском развития до 75 лет [26]. КРР одна из ведущих причин онкологической смерти во всем мире. По данным Международного агентства по изучению рака (МАИР) во всем мире наблюдается рост заболеваемости и смертности от КРР. В глобальном масштабе КРР является третьим наиболее распространенным видом злокачественных новообразований с регистрацией более 1,4 миллиона новых случаев в 2018 году, что составляет почти 9% всех онкологических заболеваний, и четвертой по частоте причиной онкологической смертности с регистрацией более 700 000 летальных исходов ежегодно [1, 27]. КРР занимает второе место в структуре онкологических заболеваний среди женщин после рака молочной железы и третье место среди мужчин после рака легких и рака предстательной железы [27].

Имеется 20-кратное различие между высокими стандартизованными по возрасту показателями заболеваемости в развитых и развивающихся странах. Самые высокие показатели заболеваемости и смертности зарегистрированы в Австралии, Новой Зеландии, США и в некоторых странах западной Европы (свыше 40 случаев на 100 000 население), тогда как низкие показатели были отмечены в странах Южной Африки и некоторых странах Азии (до 6 случаев на 100 000 население). КРР традиционно считался заболеванием населения «Западных» стран, однако за последние несколько десятилетий произошли заметные изменения в его географическом распространении. На сегодняшний день, свыше 60% случаев заболеваний приходится на развивающиеся страны. Развивающиеся страны Азии, Южной Америки и Восточной Европы сталкиваются с быстрым ростом заболеваемости и демонстрируют высокую смертность от КРР. По прогнозам МАИР, ожидается неуклонное увеличение глобального бремени КРР: к 2030 году число новых случаев достигнет 2,2 миллиона, а количество смертей от КРР до 1,1 миллиона [2].

Тем не менее, по последним литературным данным, показатели заболеваемости и смертности стабилизировались или снижаются в таких странах как США, Австралия, Новая Зеландия, а также в западноевропейских странах. Это, вероятно всего, является результатом проведения регулярного популяционного скрининга населения на раннюю диагностику КРР [28–30]. Противоположено вышесказанному, в некоторых странах Азии наблюдается резкий рост заболеваемости КРР [31–33].

Как было отмечено выше, возраст является фактором, повышающим риск развития КРР. Однако следует отметить, что возраст – фактор риска для спорадической формы рака толстой кишки. Значительный рост заболеваемости

КРР отмечается в возрасте от 40 до 50 лет и возрастает каждые последующие 10 лет. Недавний анализ базы данных США по эпидемиологическому надзору за течением, распространенности и исходам онкологических заболеваний (Surveillance, Epidemiology and End Results, SEER) и других Западных онкологических регистров показал рост заболеваемости КРР в возрастной группе моложе 50 лет, тогда как в более старших возрастных группах данный показатель снижается [34–36], при этом с 1995 по 2016 гг. заболеваемость КРР у мужчин и женщин в возрасте до 50 лет ежегодно росла на 2% [37]. В результатах этих исследований было сказано о росте заболеваемости КРР даже среди молодых людей в возрасте от 20 до 39 лет. Также за период с 1991 по 2014 гг. отмечался двукратный рост заболеваемости раком прямой кишки с 2,6 случаев до 5,2 случая на 100 000 населения у лиц в возрасте от 20 до 49 лет [38]. Хотя имеются научные работы, посвященные изучению данной тенденции, точная причина этих изменений достоверно не установлена.

Ранее проведенное крупное исследование Topdaği Ö. с соавторами показало сдвиг частоты выявления КРР различной локализации в сторону правостороннего или проксимального рака толстой кишки [39]. В данном исследовании выявлено, что наиболее часто встречающиеся локализации опухолей толстой кишки были: прямая кишка (55%) и сигмовидная кишка (18%). В целом, опухоли локализовались в левых отделах кишки у 83,9%, тогда как в правых отделах толстой кишки только у 16,1% случаев. Однако, при анализе частоты локализации опухолей, было замечено, что количество правосторонних опухолей кишки увеличилось более чем в два раза за анализируемый за 18-летний период. Согласно результатам предыдущих публикаций, опухоли толстой кишки, локализованные проксимальных отделах, имеют III и IV стадии на момент первичного выявления по сравнению с дистальными опухолями [40, 41]. Эти изменения в анатомическом распределении рака толстой кишки могут быть частично связаны с проведением скрининга КРР и удалением аденом в дистальном отделе толстой кишки, так как основные методы скрининга КРР имеют высокую чувствительность в выявлении новообразований в проксимальных отделах кишки [42, 43].

Эндоскопическая колоноскопия более эффективна для предотвращения левостороннего КРР, что также способствует сдвигу в анатомическом распространении рака в толстой кишке [42, 44]. Важно учесть морфологические особенности, характерные для опухолей правого и левого отделов толстой кишки: зубчатые аденомы труднее визуализировать эндоскопически, так как они чаще имеют более плоскую форму роста и больше встречаются в правой половине ободочной кишки [45].

Одним из основных показателей эффективности лечения злокачественных заболеваний является общая выживаемость онкологических больных после завершения специализированного лечения. Пятилетняя выживаемость пациентов КРР составляет около 60% в странах с развитой экономикой и менее 40% в развивающихся странах [46, 47]. Поздняя диагностика является одним из основных факторов, снижающих показатели выживаемости

больных КРР [48, 49]. Прогноз лечения рака толстой кишки в значительной степени зависит от его стадии на момент первичной постановки диагноза. Пятилетняя выживаемость КРР, выявленный на ранней стадии, составляет 94%, тогда как КРР, диагностированный на поздней стадии имеет 5-летнюю выживаемость всего в 7% случаев [50–56]. Эти данные предполагают, что ранняя диагностика заболевания может улучшить показатели выживаемости пациентов КРР.

По данным GLOBOCAN 2018, Казахстан имеет самые высокие показатели заболеваемости и смертности от КРР среди стран Центральной Азии и находится в десятке стран Азии с наиболее высокой заболеваемостью КРР. В структуре злокачественных новообразований КРР занимает четвертое место и является третьей наиболее частой причиной онкологической смерти в РК. Заболеваемость КРР за последние 10 лет увеличилась, при этом показатели смертности от КРР остаются на высоком уровне с ежегодной летальностью около 1500 человек, что стало основанием внедрения государственной программы скрининга КРР в Казахстане в 2011 году [13].

При анализе возрастных показателей заболеваемости КРР отмечается, что 75% всех случаев рака толстой кишки развивается у людей старше 60 лет. Больные в возрасте от 40 до 59 лет составили около 23% всех случаев КРР. Как и другие злокачественные новообразования КРР редко возникает в молодом возрасте, и доля КРР в возрасте до 39 лет не достигает 2%.

Хотя МАИР предоставляет данные о показателях заболеваемости и смертности от КРР, на сегодняшний день отсутствуют всеобъемлющие эпидемиологические исследования по изучению распространенности КРР в Казахстане, особенно с использованием комплексных статистических методов. К тому же, в ранее опубликованной статье авторами было отмечено, что данные GLOBOCAN не всегда могут быть полными и корректными для сравнительного анализа [26].

Изучение тенденций в эпидемиологии КРР играет решающую роль в разработке комплексных мер по совершенствованию стратегии ранней диагностики и профилактики. Таким образом крайне высока необходимость проведения всеобъемлющего исследования современной эпидемиологической ситуации по КРР с анализом ее динамических изменений за период проведения скрининга колоректального рака. В рамках выполнения первой задачи нашего исследования мы нацелены на изучение тенденций эпидемиологических показателей заболеваемости и смертности от КРР в Казахстане в течение одного десятилетия, охватывающего два пятилетних периода до и после внедрения государственной программы скрининга КРР.

1.2 Феномен последовательности «аденома-карцинома»

Согласно общеизвестной гипотезе канцерогенеза КРР, большинство случаев рака толстой кишки развивается из доброкачественных образований – полипов. Полип или аденома толстой кишки – это доброкачественное эпителиальное новообразование, состоящее из аномальных железистых клеток

слизистой стенки толстой кишки. В результате воздействия на них приобретенных генетических и эпигенетических альтераций, полипы прогрессируют и проходят этапы озлокачествления. Этапы трансформации нормального эпителия в доброкачественную аденому (полип), а затем в инвазивную карциному впервые были описаны в работе Vogelstein В. с соавторами в 1988 году [57]. Данная последовательность перехода от аденомы к карциноме обычно занимает около 10 лет и подразумевает существование бессимптомного периода, в течение которого полипы могут быть обнаружены и удалены до момента развития злокачественной опухоли и дальнейшего прогрессирования в виде отдаленного метастазирования. Благодаря пониманию последовательности аденома-карцинома мы имеем возможность предотвратить не только летальность от КРР, но также развитие рака толстой кишки.

В зависимости от типа возникновения различают три вида КРР:

а) спорадическая форма, термин используется для описания КРР, который развивается у людей, не имеющих КРР ассоциированных мутаций в генах. Спорадическая форма рака толстой кишки составляет от 60 до 80% всех случаев КРР [58, 59];

б) «семейная» форма – те случаи КРР, которые не связаны с мутациями в определенных генах, но развиваются у людей, имеющих близких родственников-больных раком толстой кишки. У данной категории людей вероятность возникновения рака толстой кишки увеличивается в 2-3 раза в сравнении с общей популяцией [60];

в) наследственная форма, которая развивается у носителей некоторых мутации генов. Выделяется два основных вида наследственной формы КРР: семейный аденоматозный полипоз и наследственный неполипозный колоректальный рак [61–63].

В зависимости от типа роста желез (ворсинчатые или трубчатые), аденомы можно разделить на три типа: тубулярные аденомы (от 0 до 25% желез являются ворсинчатыми); тубуловорсинчатые, когда (от 25 до 75% клеток являются ворсинчатыми) и ворсинчатые или villous (если от 75 до 100% желез – ворсинчатые). Тубулярные аденомы составляют 75% всех неопластических полипов, ворсинчатые аденомы 10% и тубуловорсинчатые аденомы 15%. В зависимости от размеров колоректальных аденом, их можно классифицировать как мельчайшие (≤ 5 мм), маленькие (6-9 мм), субсантиметровые (< 10 мм) и крупные (≥ 10 мм).

Степень атипичности клеток полипов толстой кишки определяет уровень дисплазии аденом, которая может быть низкой (легкой), средней или высокой (тяжелой) степени. Клетки, демонстрирующие дисплазию высокой степени, гистологически схожи с опухолевыми клетками, но ограничены эпителием. Частота дисплазии высокой степени коррелирует с размером аденомы: более крупные аденомы имеют более высокий уровень дисплазии [64, 65].

Частота распространенности аденом сильно варьирует: от 30% до 50%, увеличиваясь с возрастом [66–68] и в зависимости от географических регионов [69, 70]. Однако всего около 1% случаев, аденомы могут прогрессировать до

размера 1 см или более и иметь преимущественно ворсинчатый тип роста и дисплазию высокой степени. К аденомам с такой морфологической структурой применяется термин «advanced adenoma». В русскоязычной литературе применяются различные варианты перевода для обозначения данной категории колоректальных аденом, например, «развитая» или «продвинутая» аденома. Эта категория аденом является более достоверным биологическим маркером риска развития рака толстой кишки, так как имеет больший потенциал прогрессирования и трансформации в КРР. Поэтому, в нашей работе термин «advanced adenoma» был переведен как «прогрессирующая аденома» (ПА). Морфологическое строение ПА объединяет признаки доброкачественных и злокачественных образований и включает в себя ворсинчатые особенности роста (>25%), дисплазию средней или высокой степени. По литературным данным, главной особенностью прогрессирующих аденом является размер – более 1 см [71]. Хотя во многих исследованиях частота аденомы является индикатором качества скрининга КРР, в последнее время, прогрессирующие аденомы все чаще используются в качестве более достоверного конечного параметра.

Согласно исследованию, опубликованному Atkin W. с соавторами, наличие единичной колоректальной аденомы, особенно с тубулярным типом строения и отсутствием дисплазии высокой степени, не является предиктором повышенного риска развития рака толстой кишки [72]. В проспективном когортном исследовании Click B. с соавторами, включающее 15935 участников, прошедших колоноскопию и со средним периодом наблюдения 13 лет, частота КРР на 10000 человеко-лет составила 20,0 случаев [95% ДИ 15,3-24,7] у лиц с прогрессирующей аденомой, тогда как для аденом маленьких размеров частота развития КРР составила 9,1 случаев [95% ДИ 6,7-11,5], а у лиц без колоректальных аденом – 7,5 случаев [95% ДИ 5,8-9,7] [73]. Однако, следует подчеркнуть, что наличие множественных аденом толстой кишки, независимо от размера и гистологического строения, означает повышенный риск развития КРР [72, 74]. Следовательно, одним из основных индикаторов качества при проведении массового обследования населения на раннюю диагностику КРР в рамках данной диссертационной работы, мы выбрали частоту выявления множественных полипов толстой кишки и/или прогрессирующих аденом.

1.3 Факторы риска развития колоректального рака

Понимание влияния различных факторов на процесс канцерогенеза является основной целью многих биомедицинских исследований. Влияния различных факторов на развитие КРР достаточно хорошо изучено, по результатам которых уже проведены множественные мета-анализы. Обзор научной литературы позволил нам выделить некоторые значимые факторы, к которым относятся злоупотребление алкоголем [75–77], диета с низким потреблением фруктов, овощей и высоким содержанием переработанного мяса [78-80], ожирение [81, 82], отсутствие или недостаток физической активности [82, 83], курение [84, 85] и другие.

Однако, в последнее время наблюдается повышенный научный интерес к генетическим и иммунологическим факторам риска возникновения рака толстой кишки. Исторически, во многих исследованиях акцент делался на роли соматических мутаций, как причины возникновения рака, предполагая, что накопление этих мутаций на протяжении всей жизни приводит к развитию злокачественных новообразований. Для многих типов рака характерен рост частоты заболеваемости с увеличением возраста, что подтверждает идею о возникновении рака в связи с постепенным накоплением дефектных генов. Необходимо отметить, что раковые клетки возникают в организме постоянно, но сразу уничтожаются благодаря работе иммунной системы организма. Результаты последних проведенных исследований дают возможность оспорить эту точку зрения и предположить, что повышение риска развития рака с возрастом больше коррелирует со снижением иммунной системы, а не с накоплением мутаций, и по этой же причине онкологические заболевания, возможно, являются возрастной патологией [86–88].

В последние годы все большее число исследователей пришли к единому мнению, что иммунные факторы играют более важную роль в процессе физической дегенерации, что позволило улучшить диагностику и лечение у пожилых пациентов с опухолями [89, 90]. Старение характеризуется потерей физиологической целостности, приводящей к нарушению функций органов и систем. Для лучшего понимания процесса возникновения рака у пожилых, необходимо изучить взаимосвязь между старением, раком и иммунитетом.

Иммунное старение – это термин, обозначающий возрастные нарушения иммунной системы, влияющие на процесс генерации специфических ответов на чужеродные и собственные антигены. Из существующих теорий, объясняющих старение иммунитета можно выделить иммунодефицит и иммунодисрегуляцию [91]. С возрастом иммунная система теряет способность защищать организм от антигенов, что приводит к развитию заболевания. Также, в иммунной системе происходят множественные нарушения взаимосвязи между компонентами иммунного процесса, что подразумевает прогрессирующее разрушение клеток организма. Снижение иммунной системы с возрастом отражается в повышенной восприимчивости к инфекционным заболеваниям, ухудшении реакции на вакцинацию, увеличении заболеваемости онкологическими, аутоиммунными и другими хроническими заболеваниями [89, 92]. Тем не менее, причинная связь между возрастным иммунным старением и повышенной заболеваемостью раком остается спорной [93–95].

Хотя иммунная система чрезвычайно сложна, ее можно разделить на две основные подсистемы: врожденную иммунную систему и адаптивную (или приобретенную) иммунную систему. Врожденный ответ включает как анатомические, так и биохимические барьеры, а также неспецифический клеточный ответ, представленный моноцитами, клетками естественных киллеров и дендритными клетками. Ключевыми эффекторами обоих этих ответов являются лейкоциты. Лейкоциты подразделяются на клетки, происходящих из миелоидных клеток-предшественников (нейтрофилы,

эозинофилы, базофилы, моноциты) и лимфоидных клеток-предшественников (Т-лимфоциты, В-лимфоциты, клетки естественные или натуральные киллеры (НК)).

НК клетки составляют около 5–15% циркулирующих лимфоцитов и участвуют в функционировании врожденной иммунной системы, в частности, благодаря своим инвариантным рецепторам антигена. В отличие от «маленьких лимфоцитов», морфологически большинство из них, как правило, представляют собой крупные лимфоциты, содержащие азурофильные гранулы, характеризующиеся высоким соотношением цитоплазма:ядро [96]. Первоначально они назывались k или нулевыми лимфоцитами (не-В и не-Т клетками) с самой высокой цитотоксической способностью, потому что у них нет обычных маркеров Т-клеточной мембраны и поверхностных иммуноглобулинов. Хотя НК клетки играют важную роль во врожденном иммунитете, на сегодняшний день признано, что НК клетки обладают «памятью» и играют важную роль также в адаптивном иммунитете [97, 98]. НК клетки обеспечивают устойчивость к внутриклеточным патогенам, в основном к клеткам, инфицированным вирусами, бактериями, а также обладают потенциалом тормозить развитие и прогрессирование рака [99].

Изучение активности НК клеток на здоровых пожилых людях показало, что с возрастом снижается пролиферация самих НК клеток и их способность продуцировать интерферон гамма (interferon gamma, IFN- γ). При этом, у пожилых людей, цитокиновая стимуляция НК клеток может быть не нарушена, однако способность «убивать» резистентные к НК клеткам агенты снижается [94].

В исследованиях Imai С. с соавторами была выявлена связь между низкой активностью НК клеток и высоким риском развития рака [100]. Другие исследования продемонстрировали сильную корреляцию между высокой цитотоксичностью НК клеток со снижением риска КРР [101, 102]. Исследование Jung Y.S. с соавторами показало, что уровень активности НК клеток постепенно снижается по мере того, как аденома толстой кишки трансформируется в КРР [103]. Другое исследование, проведенное в клинике Maisonneuve-Rosemont в Монреале (Канада), оценило связь между активностью НК клеток и КРР у лиц с высоким риском развития рака толстой кишки [104]. Авторами этой работы была отмечена необходимость дальнейших исследований по изучению активности НК клеток у лиц со средним риском КРР, так как, на сегодняшний день, данный вопрос не изучен. К населению со средним риском возникновения КРР относятся лица не имеющие факторы риска возникновения КРР, такие как персональный/семейный анамнез колоректальных неоплазий и/или воспалительного заболевания кишечника, наследственные синдромы, связанные с раком толстой кишки, диабет II типа и другие.

Таким образом, определение значимости активности НК клеток в диагностике КРР у бессимптомного населения со средним риском возникновения рака толстой кишки очень актуальна, в связи с чем данная работа была выполнена в рамках нашего исследования. Мы также изучили ассоциацию

некоторых вышеперечисленных факторов риска развития КРР с частотой выявления колоректальных неоплазий у бессимптомного населения в рамках нашей диссертационной работы.

1.4 Скрининг колоректального рака

За последние два десятилетия скрининг КРР позволил существенно снизить заболеваемость и смертности от рака толстой кишки [52, 105]. Считается, что большинство КРР развиваются из аденоматозных полипов – доброкачественных, но имеющих потенциал к озлокачествлению, предраковых новообразований. Процесс прогрессирования аденом в КРР происходит медленно, в среднем занимает около 10 лет. Следовательно, существует достаточное время для выявления и удаления колоректальных аденом, что позволяет предотвратить развитие карциномы. Из вышесказанного следует, что клиническая ценность скрининга заключается в его способности снизить заболеваемость и смертность от КРР путем удаления предраковых новообразований толстой кишки.

Как и в большинстве случаев различных видов рака, прогноз КРР зависит от стадии заболевания в момент первичного выявления. Диагностика рака на ранней стадии может существенно снизить смертность от КРР. Пятилетняя выживаемость пациентов с локализованным КРР (стадии I и II) составляет около 90%, тогда как при поздних стадиях КРР, выживаемость пациентов составляет около 13,1% [42, 48].

В большинстве случаев, колоректальные аденомы и КРР развивается без специфических факторов риска, т.е. спорадически. В связи с этим, согласно международным рекомендациям, скрининг КРР проводится бессимптомному населению группы среднего риска. Населению среднего риска относится популяция лиц в возрасте старше 50 лет без дополнительных факторов риска развития колоректального рака. Клинические руководства дают различные рекомендации о предпочтительных методах скрининга, интервалах проведения обследования и возрасте для прекращения скрининга. Скрининг населения группы среднего риска проводится одним из следующих способов: иммунохимический анализ кала каждые два года или ежегодно, ректороманоскопия каждые 5 лет, колоноскопия каждые 10 лет или КТ колонография каждые 5-10 лет [106, 107].

В большинстве клинических руководств, не рекомендуется проводить скрининг бессимптомных лиц в возрасте младше 50 лет. Однако, рост показателей заболеваемости КРР у молодых, особенно среди лиц в возрастной группе от 40 до 49 лет, заставила задуматься о снижении скринингового возраста для КРР. В 2018 году Американское онкологическое общество опубликовало статью, в которой было рекомендовано проведение скрининга лицам группы среднего риска в возрасте с 45 лет [108]. Рабочая группа по профилактическим мероприятиям (USPSTF) США так же рекомендует начать регулярный скрининг КРР в возрасте 45 лет [109]. Другие медицинские сообщества еще не изменили свои рекомендации касательно включения в скрининг лиц моложе 50 лет

несмотря на то, что в последней упомянутой публикации была доказана польза проведения скрининга группе 45-49 лет.

Учитывая тенденции изменений показателей заболеваемости и смертности от КРР среди населения до 50 лет, программы скрининга КРР должны быть адаптированы к каждой группе. Если скрининговая группа не относится к группе среднего риска, необходимо увеличить частоту скрининга или оптимизировать методы исследования толстой кишки для достижения экономической эффективности программы [110, 111]. Однако, в настоящее время, скрининговое обследование предлагается лишь небольшой части населения с риском ниже среднего.

В Казахстане также организована и реализуется программа скрининга КРР с 2011 года. Обследование проводится группе среднего риска – бессимптомному населению в возрасте 50-70 лет. В качестве первичного метода скрининга применялся тест – анализ кала на скрытую кровь (АКСК) до 2013 года, а с 2013 года по сегодняшний день применяется фекальный иммунохимический тест (ФИТ). В качестве углубленной диагностики проводится тотальная эндоскопическая колоноскопия. Радиологические методы исследования толстой кишки не были учтены в ходе разработки программы скрининга КРР в Казахстане, ввиду материально-технических проблем медицинских организаций, участвующих в скрининге, дороговизны исследования и наличия лучевой нагрузки на обследуемого.

Анализ эффективности программы скрининга КРР в Казахстане за первые 10 лет выявил ряд проблем, таких как низкий уровень положительных результатов ФИТ, низкой частоты предраковых заболеваний, выявленных у обследуемого населения и высокая частота отказа населения с положительным результатом ФИТ от прохождения углубленного обследования, которая достигает 25-30% [13]. Одним из основных причин отказа является болевой синдром при проведении тотальной колоноскопии. Только 35% обследуемого населения проходят колоноскопию с применением седации из-за отсутствия финансирования по данной статье расходов. Объем и качество тотальной колоноскопии было невозможно контролировать, так как эндоскопическое исследование не записывается и не хранится в цифровом формате. К тому же, кабинеты эндоскопии оснащены хирургическими инструментами на 69%, что также является причиной недостаточного выполнения эндоскопических лечебно-диагностических манипуляций [13].

В результатах данного анализа эффективности программы скрининга, авторами было отмечено, что уровень обнаружения предраковых образований толстой кишки при скрининге КРР не достигает рекомендуемого международными сообществами уровня, т.е. 20%. Так, в 2017 году частота выявления полипов у населения, проходившей скрининг КРР в Казахстане составил всего около 13%. Эти проблемы безусловно требуют модернизации программы скрининга путем оптимизации методов исследования толстой кишки и стратификации целевого населения. Применение более современных методов диагностики колоректальных неоплазий позволит увеличить выявляемость

предраковых образований и ранних стадии КРР, а также уменьшит необоснованное проведение колоноскопии за счет снижения ложноположительных результатов первичных скрининговых тестов.

1.5 Методы ранней диагностики колоректального рака

При скрининге КРР можно использовать две распространенные стратегии: визуальная эндюлюминальная оценка слизистой толстой кишки с помощью эндоскопического или радиологических методов, либо второй подход – исследование стула на наличие вторичных признаков новообразований, таких как элементы крови или опухолевой дезоксирибонуклеиновой кислоты (ДНК).

Разнообразие тестов, доступных для скрининга КРР, возможно, подчеркивает тот факт, что ни один из них не является идеальным. У каждого метода имеются сильные и слабые стороны, и это породило разногласие как среди врачей, так и среди организаторов здравоохранения в отношении того, какую стратегию следует применять. Соответственно, разные страны придерживались различных стратегий, не имея прочного международного консенсуса относительно оптимального метода скрининга КРР.

Ранее проведенные исследования продемонстрировали, что тесты различаются в отношении эффективности и потенциальных осложнений. В рекомендациях профессиональных сообществ, подчеркивается важность личных предпочтений обследуемого населения при выборе скринингового метода, так как было обнаружено, что предложение нескольких альтернативных методов диагностики влияет на показатели участия населения в программе скрининга КРР. Более того, доказательств эффективности назначения только одного определенного скринингового теста недостаточно [112].

Наиболее подробно изученный и широко применяемый подход в ранней диагностике КРР – проведение скрининга с использованием гваякового анализа кала на скрытую кровь (гАКСК) для выявления скрытой кровопотери из желудочно-кишечного тракта. Повреждение поверхности опухоли кишки твердыми каловыми массами часто приводит к кровотечению, соответственно, к выделению элементов крови в каловые массы. Однако, такое кровотечение зачастую носит прерывистый характер. К тому же, большинство аденом может прогрессировать без кровотечения. Таким образом, фекальные тесты в основном выявляют случаи КРР и могут быть отрицательными у лиц с полипами толстой кишки.

Результат теста основан на процессе окисления гваяковой кислоты в результате контакта с компонентами гемоглобина в кале, что приводит к изменению цвета тест полоски. Необходимо подчеркнуть, что существуют различные продукты (красное мясо, некоторые сырые овощи и другие), которые также катализируют данную реакцию и приводят к ложноположительным результатам теста. И наоборот, витамин С и некоторые цитрусовые могут ингибировать окислительную реакцию и привести к ложноотрицательным результатам. В связи с этим, чувствительность гАКСК в выявлении КРР относительно низкая и варьирует в пределах от 30% до 80% [113, 114].

Несмотря на низкую чувствительность, гАКСК имеет несколько ключевых преимуществ: тест относительно недорогой, прост в использовании, широко доступен, абсолютно безопасен при правильном использовании, вызывает минимальный дискомфорт. Более того, рандомизированные исследования подтвердили эффективность данной стратегии в снижении смертности от КРР [115, 116]. Мета-анализ данных 327043 обследуемых лиц показал снижение смертности от КРР на 16% [117]. В данном вопросе важно понять, что заявленное снижение смертности при скрининге с АКСК обусловлено применением комплекса обследований, регулярным динамическим наблюдением и проведением эффективного лечения.

Одной из альтернатив гАКСК является ФИТ, который основывается на обнаружении глобина с помощью иммунохимических методов, а не химической реакции, катализируемой гемом, как при гАКСК. Исследования показали, что ФИТ имеет большую чувствительность в выявлении прогрессирующих аденом и КРР, чем гАКСК. В мета анализе Stonestreet J. с соавторами было показано, что чувствительность и специфичность ФИТ в выявлении КРР составили 0,90 [95% ДИ 0,87-0,92] и 0,87 [95% ДИ 0,83-0,90], соответственно [118].

В последнее время наибольший интерес среди фекальных тестов был сосредоточен на фекальном ДНК-тесте (фДНКТ), позволяющим выявлять ДНК основных генетических aberrаций из отслоившихся колоноцитов в стуле. Многоцентровое исследование показало, что фДНКТ имеет более высокую чувствительность, чем ФИТ в диагностике КРР – 92% против 74%, соответственно [119]. Однако, фДНКТ может обнаружить всего 42% всех прогрессирующих аденом, что ограничивает его профилактическую роль. Более того, специфичность фДНКТ было ниже, чем ФИТ (87-90% по сравнению с 95-96%). Из работы Ladabaum U. С соавторами следует, что стратегия «ФИТ + колоноскопия» является более эффективным и менее затратным, чем фДНКТ [120].

Считаем необходимым отметить, что фекальные тесты не дают визуальную картину полипов или опухоли толстой кишки, а положительный результат является косвенным признаком кишечного кровотечения. Поэтому, положительный результат фекальных тестов требуют проведения дополнительных методов исследования для подтверждения или исключения диагноза. А это дорогостоящее дополнение, так как большинство случаев последующие инструментальные обследования не выявляют патологии толстой кишки. Более того, проведение углубленной диагностики с применением инвазивных инструментальных методов подвергает обследуемых риску возможных осложнений, такие как кровотечение, перфорация кишки и инфицирование [121].

В отличие от анализов кала, эндоскопическая колоноскопия позволяет оценить непосредственно слизистую оболочку толстой кишки, что делает возможным обнаружение даже аденомы маленьких размеров, не говоря о прогрессирующих аденомах и КРР. Колоноскопия является золотым стандартом в диагностике КРР и рекомендуется проводить каждые 10 лет лицам группы

среднего риска [42, 43]. Метод позволяет обнаруживать и удалять предраковые образования и может эффективно предотвращать до 90% случаев колоректального рака. Чувствительность эндоскопии в диагностике КРР превышает 95%, а чувствительность к прогрессирующим аденомам составляет около 98% [42]. Ранее проведенные исследования продемонстрировали снижение заболеваемости КРР на 53-72%, и снижение связанной с КРР смертности на 31% при проведении колоноскопического скрининга [72, 122]. Первые результаты исследования «Инициатива Североевропейских стран по колоректальному раку» (The Nordic-European Initiative on Colorectal Cancer, NordICC) показали высокие показатели выявляемости колоректальных неоплазий при колоноскопическом скрининге [67].

Однако, при эндоскопической колоноскопии требуется очистка кишечника и седация, при этом сама процедура технически сложная, занимает много времени и увеличивает риск перфорации кишки. Также имеется риск постколоноскопического кровотечения, особенно после полипэктомии [121]. К тому же, средний медицинский персонал не имеет допуска к проведению колоноскопии, как при скрининге с фекальными тестами. При эндоскопическом исследовании сложно диагностировать аденомы правых отделов ободочной кишки из-за трудности очистки кишечника.

Эти ограничения способствуют низкой приверженности к скринингу КРР с помощью колоноскопии. Кроме того, плоские полипы или полипы на широком основании могут быть трудными для обнаружения и требуют большого опыта от специалиста, проводящего исследование. Имеются факты развития так называемого «интервального рака» толстой кишки, то есть случаев КРР, возникающего в десятилетнем интервале между скрининговыми колоноскопиями. В литературе сообщается, что частота таких случаев достигает до 9% [123, 124].

Результаты исследования показали, что скрининг с помощью эндоскопической колоноскопии обеспечивает защиту больше от левостороннего КРР, чем от правостороннего [12]. К тому же, на сегодняшний день нет рандомизированных исследований, в которых было показано, что колоноскопический скрининг снижает заболеваемость и/или смертность от КРР больше, чем скрининг с применением гАКСК или ФИТ.

Тем не менее, в поддержку своей позиции, сторонники колоноскопии приводят убедительные доказательства из обсервационных исследований, указывая на то, что колоноскопический скрининг предотвращает развитие КРР [125, 126]. Однако, это не означает, что скрининг населения с помощью колоноскопии гарантирует эффективность, так как низкая приверженность населения скринингу с помощью инвазивного метода, может свести на нет все возможные положительные эффекты программы.

1.6 Радиологические методы исследования толстой кишки

Традиционным радиологическим исследованием толстой кишки является ирригоскопия с двойным контрастированием, которая считалась самым

информативным лучевым методом в диагностике новообразований толстой кишки. Исследование проводится путем ведения в просвет толстой кишки раствора сульфата бария в жидком виде, после чего проводится серия рентгенограмм в разных положениях обследуемого [112]. Ирригоскопия была использована в качестве метода скрининга КРР с 1997 года, хотя опубликованных данных, подтверждающих эффективность этого теста не было [127]. Потенциальная польза применения данного метода в скрининге КРР ограничена множеством факторов, таких как сложность выполнения процедуры, времязатратность, дискомфорт. Более того, рандомизированные исследования показали, что данный метод упускает много случаев рака и аденом толстой кишки. Чувствительность и специфичность ирригоскопии для полипов составили 38% и 86%, соответственно [128]. Также в проведенном мета-анализе было показано, что чувствительность метода для образований больше 6 мм составляет около 40%, тогда как чувствительность и специфичность теста в выявлении полипов толстой кишки размерами больше 10 мм составили 48% и 90% соответственно [129]. В связи с этим, многие организации отказываются от рентгенологического исследования кишки с бариевым контрастированием в пользу более современных лучевых методов.

Из современных радиологических методов исследования толстой кишки наиболее перспективным является компьютерно-томографическая колонография (*КТ колонография или виртуальная колоноскопия*), которая показала свою эффективность в диагностике КРР. В мета-анализе, сравнивающем эффективность ирригоскопии и КТ колонографии было показано, что КТ колонография является более чувствительным и более специфичным в диагностике прогрессирующих аденом и полипов маленьких размеров [130].

Многоцентровое исследование с участием 845 пациентов, прошедших скрининг с помощью КТ колонографии, показало, что метод имеет около 70% чувствительность и 90% специфичность в диагностике колоректальных полипов размерами больше 6 мм [131]. Мета-анализы продемонстрировали, что чувствительность метода в диагностике КРР составляет 95%, тогда как чувствительность для полипов больших размеров (≥ 10 мм) составляет около 90% [132–134]. Кроме того, было обнаружено, что частота выявления прогрессирующих аденом при КТ колонографии была аналогичной по сравнению с эндоскопией [107].

Однако, нужно отметить, что чувствительность КТ колонографии в диагностике полипов маленьких размеров, а также частота обнаружения плоских полипов (не выступающих над слизистой кишки) относительно невысокая [135]. Другим важным недостатком КТ колонографии является то, что метод имеет радиационную нагрузку на обследуемого. Также, существует риск перфорации кишки, хотя его частота намного меньше, чем при эндоскопической колоноскопии [136, 137]. Высокая частота обнаружения случайных внекишечных патологий, требующих дополнительного обследования и лечения, также является недостатком данного метода, так как, считается, что это приводит к увеличению расходов здравоохранения. Важно отметить, что на сегодняшний

день не проведены рандомизированные исследования по оценке влияния КТ колонографии на частоту заболеваемости или смертности от КРР.

Несмотря на вышеперечисленные недостатки, КТ колонография может занять свою нишу в качестве эффективного инструмента скрининга КРР, особенно среди категории населения с повышенным риском развития осложнений, связанных с эндоскопическим исследованием. В настоящее время рабочая группа с участием многих международных сообществ рекомендует 5-летний интервал скрининга КРР с использованием КТ колонографии [43]. Однако, имеются аспекты, требующие дальнейшего изучения: 1) нет стандартизированного протокола проведения КТ колонографии в ранней диагностике КРР; 2) нет единого мнения относительно группы риска, в которой показано исследование; 3) не достаточно изучено влияние частоты внекишечной патологии на реализацию программ скрининга.

Европейское общество гастроинтестинальной эндоскопии (European Society of Gastrointestinal Endoscopy, ESGE) и Европейское общество гастро-абдоминальной радиологии (European Society of Abdominal Radiology, ESGAR) не рекомендуют применение КТ колонографии как метод первичного скрининга КРР, ссылаясь на весьма слабую доказательную базу, что диктует необходимость проведения дальнейших исследований в этом направлении для увеличения достоверности научной информации [138]. Американская рабочая группа по профилактическим мероприятиям (USPSTF) также подчеркивает недостаточность проведенных исследований по изучению потенциального вреда внекишечных патологий, выявленных при КТ колонографии [43].

При этом следует отметить, что в результате множественных обсервационных исследований и мета-анализов КТ колонография была включена в список основных методов скрининга КРР в США [43]. Однако, отсутствуют рандомизированные клинические исследования, доказывающие влияние КТ колонографического скрининга на показатели смертности от рака толстой кишки. Для включения того или иного метода в список разрешенных тестов для скрининга КРР, организаторы здравоохранения, участвующие в разработке скрининговых программ, в большей степени опираются на результаты рандомизированных исследований и могут прямо потребовать данные РКИ, показывающих снижение смертности или заболеваемости КРР.

Вышесказанное еще раз доказывает, что продолжение текущих и продолжение научных исследований по изучению более эффективных методов скрининга КРР могут улучшить и приумножить знания в этой области, что создаст прочную и достаточную базу данных для обоснованного принятия консенсуса по скринингу КРР, в том числе в странах Азиатско-Тихоокеанского региона. Крайне важно поощрять и поддерживать научные исследования из разных регионов и континентов, поскольку эффективность использования КТ колонографии может сильно отличаться в зависимости от географических, экономических и социально-демографических факторов, а также культурных особенностей населения.

Таким образом, проведение исследования по изучению возможностей КТ колонографии в ранней диагностике КРР в рамках данной диссертационной работы, даст новые результаты, которые будут использованы для модернизации и совершенствовании программы скрининга и оптимизации ранней диагностики КРР.

1.7 Предоперационное стадирование рака прямой кишки

КТ колонография имеет ограниченную чувствительность в диагностике и стадировании рака прямой кишки. Наиболее распространенным и информативным методом предоперационного локорегионального стадирования рака прямой кишки (РПК) является магнитно-резонансная томография (МРТ). МРТ высокого разрешения обеспечивает превосходное контрастное разрешение мягких тканей, возможность функциональной визуализации и получение многоплоскостного изображения. Все это позволяет произвести тщательную предоперационную оценку рака прямой кишки [25]. Благодаря своей способности точно оценивать состояние мезоректальной фасции, анального сфинктера, а также мезоректальных и тазовых лимфатических узлов, МРТ стала методом выбора для определения стадии РПК [139]. МРТ высокого разрешения с использованием катушек с фазированной решеткой, как было показано, более надежна, чем эндоректальное ультразвуковое исследование в диагностике запущенного (стадия \geq II) рака прямой кишки [140, 141].

Выбор оптимальной тактики терапии РПК зависит от разнообразных факторов, а точное предоперационное стадирование является важным шагом для принятия правильного решения в лечении РПК, включая хирургическое вмешательство или неoadьювантную химиолучевую терапию [142, 143]. Как правило, тип патологии, степень дифференцировки, глубина инфильтрации и наличие или отсутствие метастазов в регионарные лимфатические узлы отражают степень инвазивности опухоли и предсказывают прогноз заболевания [144]. Следовательно, более глубокое понимание патоморфологических особенностей опухоли имеет решающее значение при выборе адекватной тактики лечения и прогнозировании исхода заболевания. МРТ с высоким разрешением играет ключевую роль в оценке местной распространенности рака прямой кишки, поскольку T2-взвешенные изображения с высоким разрешением обеспечивают лучшую диагностическую эффективность при стадировании рака прямой кишки.

Мультипараметрическая МРТ прямой кишки включает методы диффузионно-взвешенного изображения (в англоязычной литературе – diffusion-weighted imaging, DWI, ДВИ) и перфузии в дополнение к стандартным последовательностям. ДВИ позволяет изучить физиологические процессы в опухолевой ткани и является относительно новой методикой [145–147]. ДВИ основывается на термически управляемом случайном движении молекул воды в тканях. В опухолевой ткани, которая, как правило, имеет повышенную плотность клеток и изменение целостности клеточной мембраны, происходит ограничение диффузии, что может быть определено с помощью метода ДВИ. ДВИ можно

использовать как для оценки первичного РПК, так и для оценки ответа опухоли на лечение [145, 146].

В 2016 году, согласно результатам консенсусного совещания Европейского общества желудочно-кишечной и абдоминальной радиологии (ESGAR), метод ДВИ позволил улучшить точность МРТ в оценке эффективности проведенного лечения. С другой стороны, авторы пришли к выводу, что следует оценивать качественные параметры ДВИ, поскольку не был достигнут консенсус касательно применения количественного показателя ДВИ – измеряемого коэффициента диффузии (ИКД), в англоязычной литературе известный как apparent diffusion coefficient (ADC) [146, 147].

Первое исследование, в котором сравнивали 3Т с 1,5Т МРТ для Т стадирования рака прямой кишки у одних и тех же пациентов, не было выявлено различий между МРТ аппаратами различной мощности магнитного поля в дифференциации опухолей Т1-2 стадии и пограничных опухолей Т3 [148]. Более того, 3Т МРТ с высоким разрешением не оказалась эффективной в дифференциации десмопластической реакции от опухолевой инфильтрации. Однако, ограничением этого исследования была малая выборка (всего 13 пациентов), а для подтверждения этих результатов необходимы были дальнейшие исследования с большим размером выборки. В исследовании Xu L. с соавторами, общая диагностическая точность 3Т МРТ составила 78,2% и 56,8% для стадий Т1-4 и N0-2 [149]. В другом исследовании было показано, что у пациентов, которым выполняли МРТ до и после лучевой терапии, диагностическая точность 3Т МРТ составила 88% для Т2, 94% для Т3 и 88% для опухолей Т4. У пациентов, прошедших хирургическое лечение без предоперационной лучевой терапии, диагностическая точность составила 90% для стадии Т2, 87% для Т3 и 87% для опухоли стадии Т4 [150]. То есть, высокое отношение сигнал/шум в сочетании с большим полем обзора позволяет проводить 3Т МРТ визуализацию для достижения высокого уровня диагностической точности при оценке местной распространенности рака прямой кишки и, в частности, при оценке инфильтрации мезоректума и мезоректальной фасции. Однако, в этих исследованиях не была проведена комплексная оценка роли мультипараметрического 3Т МРТ в диагностике местной распространенности опухоли прямой кишки и его возможности в прогнозировании гистологического типа РПК.

Таким образом, на сегодняшний день, роль и место высокопольного МРТ в диагностике РПК всесторонне изучена. Однако появление в клинической практике сверхвысокопольного МРТ аппарата требует детального изучения его диагностической ценности в оценке местной распространенности РПК и в предсказывании гистологического типа опухоли прямой кишки.

2 МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

2.1 Дизайн исследования

2.1.1 Дизайн

Для реализации первой задачи нашей диссертационной работы мы изучили показатели заболеваемости и смертности от КРР в Казахстане и их динамику за десятилетний период, с выявлением половозрастных и географических особенностей (описательная эпидемиология).

Для выполнения последующих двух задач исследования было проведено проспективное комбинированное обсервационное поперечное клиническое исследование с целью оценки результативности применения КТ колонографии в ранней диагностике КРР и определению распространенности колоректальных неоплазий у бессимптомного населения в зависимости от медико-демографических факторов.

Последняя задача нашей диссертационной работы состояла в изучении диагностической значимости сверхвысокопольной магнитно-резонансной томографии в определении местной распространенности рака прямой кишки и его гистологического типа путем анализа результатов МРТ исследования пациентов с раком прямой кишки и сравнения с данными патоморфологического исследования.

2.1.2 Расчет объема выборки

Для расчета размера выборки для проспективного исследования в рамках нашей диссертационной работы было использовано программное обеспечение Power Analysis and Sample Size с учетом ошибки I рода и желаемой мощности [151]. Важным индикатором скрининга КРР является частота выявления предраковых образований толстой кишки – прогрессирующих аденом, верифицированных патоморфологическим исследованием. По данным результатов анализа государственной программы скрининга КРР в Казахстане было обнаружено, что распространенность прогрессирующих аденом среди населения скринингового возраста (50-75 лет) варьирует в пределах 11,5-20,3%. С помощью программного обеспечения мы посчитали, что в условиях распространенности прогрессирующих аденом более 10%, нам необходим размер выборки не менее 384 человека для достижения минимальной мощности 95% с доверительным интервалом 95% и уровня значимости $p < 0,05$.

2.2 Материалы исследования

2.2.1 Характеристика материала работы по первой задаче

Для изучения показателей заболеваемости и смертности от КРР за период 2006-2015 гг. (5 лет до и 5 лет после внедрения скрининга) нами использованы данные Электронного регистра онкологических больных Республики Казахстан и Комитета по статистике Министерства Национальной экономики Республики Казахстан.

В анализ мы включили все впервые диагностированные случаи КРР, который включает рак толстой кишки (C18.0-C18.9), рак ректосигмоидного

соединения и прямой кишки (С19.9 и С20.9), а также рак анального канала (С21) согласно МКБ-10.

Всего за анализируемый период было зарегистрировано 26422 случая КРР, из них 12449 (47,1%) мужчин, 13973 (52,9%) женщин и 15835 летальных исходов из них 7601 (48%) мужчин и 8234 (52%) женщин.

В таблице 1 представлено распределение впервые выявленных случаев КРР в Казахстане за период 2006-2015 гг., стратифицированные по годам и по пятилетним возрастным группам.

Таблица 1 – Распределение впервые выявленных случаев колоректального рака в Казахстане по возрастным группам за период 2006-2015 гг.

Возрастные группы (лет)	Годы									
	2006	2007	2008	2009	2010	2011	2012	2013	2014	2015
≤ 4	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0
5-9	0	1	0	3	0	0	0	0	0	0
10-14	0	1	0	0	0	0	1	0	0	1
15-19	2	6	1	3	2	2	1	0	0	4
20-24	8	10	4	9	6	6	14	5	3	6
25-29	9	11	9	9	11	13	16	15	15	14
30-34	26	43	18	24	18	28	32	25	35	23
35-39	29	57	41	38	40	45	53	45	51	46
40-44	75	90	86	73	81	88	93	76	80	70
45-49	143	173	145	146	126	121	149	143	140	140
50-54	195	250	206	195	265	253	263	291	266	284
55-59	277	307	271	321	333	311	348	389	431	459
60-64	230	231	250	310	367	369	442	508	526	513
65-69	508	432	396	322	319	304	302	371	489	574
70-74	346	366	408	463	526	539	544	464	380	353
75-79	312	233	254	244	262	286	316	392	455	463
≥ 80	168	154	196	204	212	198	192	224	215	198
Всего	2328	2365	2286	2364	2568	2563	2766	2948	3086	3148

Из представленной в таблице 1 данных видно, что отмечается рост абсолютного количества зарегистрированных случаев КРР за период 2006-2015 гг. Во всех пятилетних возрастных группах до 49 лет не было установлено увеличения количества КРР или выявленный рост был не значительным, тогда как во всех пятилетних возрастных группах после 50 лет наблюдался рост абсолютного количества случаев КРР.

В таблице 2 представлено распределение летальных случаев от КРР по годам и в зависимости от возраста. Так же, как и в таблице 1, все летальные случаи от КРР распределены по пятилетнему периоду.

Таблица 2 – Распределение летальных случаев от колоректального рака в Казахстане по возрастным группам за период 2006-2015 гг.

Возрастные группы (лет)	Годы									
	2006	2007	2008	2009	2010	2011	2012	2013	2014	2015
≤ 4	2	0	0	0	0	0	0	0	0	0
5-9	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
10-14	0	0	0	0	0	0	0	1	0	1
15-19	2	1	1	0	2	2	0	1	0	1
20-24	3	1	2	4	2	2	4	4	3	5
25-29	7	7	7	5	5	7	7	6	9	9
30-34	12	12	14	8	15	6	14	15	13	13
35-39	18	19	28	23	20	16	18	25	27	18
40-44	33	35	41	34	40	47	36	31	35	35
45-49	89	64	72	77	58	58	67	75	57	81
50-54	120	110	115	114	128	127	130	145	118	116
55-59	172	160	163	166	181	149	188	173	188	192
60-64	117	154	177	180	222	230	233	225	254	234
65-69	324	325	268	215	215	183	174	175	193	240
70-74	338	321	401	420	461	426	405	455	442	423
75-79	330	350	334	301	315	290	299	288	204	227
Всего	1567	1559	1623	1547	1664	1543	1575	1619	1543	1595

Как видно из таблицы 2, за весь анализируемый период отмечено увеличение абсолютного количества летальных случаев от КРР в общей выборке, тогда как в пятилетних возрастных группах до 54 лет не наблюдался рост количества случаев смертей от КРР.

2.2.2 Характеристика материала работы по второй и третьей задачам

Для реализации второй и третьей задач исследования проведено проспективное наблюдательное исследование с оценкой диагностической значимости КТ колонографии и иммуноферментного анализа (ИФА) на активность натуральных киллеров крови. Для проведения КТ колонографии были приглашены 1200 бессимптомных жителей города Алматы и прилегающих районов в возрасте от 45 до 75 лет, из которых 612 (51%) женщин и 588 (49%) мужчин.

Выбор региона сделан с учетом показателей заболеваемости и смертности от КРР за период 2006-2015 гг., также доступности КТ колонографии и методов последующей углубленной диагностики. Возрастная категория определена в соответствии с показателями заболеваемости и смертности от КРР и с учетом рекомендаций Американского онкологического общества [108].

Отбор участников проведен согласно критериям включения и невключения. Критерии включения: бессимптомные мужчины и женщины в возрасте от 45 до 75 лет. Критерии невключения: пациенты, состоящие на

диспансерном учете по поводу заболеваний толстой кишки (КРР, полипы, болезнь Крона, неспецифический язвенный колит, острый дивертикулит); беременность; наличие в анамнезе проведение эндоскопической колоноскопии или КТ колонографии за последние 5 лет. Дополнительные критерии невключения при отборе участников для определения активности естественных киллеров крови: наличие внекишечных острых и хронических воспалительных заболеваний, злокачественных опухолей; прием иммуносупрессивных препаратов.

Таким образом, 678 человек из 1200 приглашенных добровольно согласились принять участие в исследовании, что составило 56,5% (рисунок 1).



Рисунок 1 – Алгоритм набора клинического материала исследования

Из 678 участников исследования 22 (3,2%) отказались от дальнейшего продолжения участия в исследовании из-за сложности подготовки к КТ колонографии, 5 (0,7%) участников отказались из-за боли в животе при проведении КТ колонографии и 58 (8,6%) участников не явились на назначенное

эндоскопическое исследование и были исключены. В итоге для анализа включены данные 593 участников (таблица 3).

Таблица 3 – Медико-демографическая характеристика участников исследования по второй задаче (N=593)

ГРУППЫ	N	(%)
<i>Возраст, лет</i>		
45-55	264	(44,5)
56-65	200	(33,7)
66-75	129	(21,8)
<i>Пол</i>		
Мужчины	205	(34,6)
Женщины	388	(65,4)
<i>Этническая принадлежность</i>		
Казахи и другие азиаты	453	(76,4)
Славяне	140	(23,6)
<i>Индекс массы тела (ИМТ, кг/м²)</i>		
Ниже нормального, нормальный вес (меньше 18,4-24,9)	259	(43,7)
Избыточный вес (25,0–29,9)	199	(33,6)
Ожирение (30,0 и больше)	135	(22,7)
<i>Физическая активность (час занятия в неделю)</i>		
0-3	390	(65,8)
3 и больше	203	(34,2)
<i>Вредные привычки</i>		
Нет	442	(74,5)
Курение	96	(16,2)
Употребление алкоголя	55	(9,3)
<i>Семейный анамнез рака / вид рака</i>		
Родственники первой и второй степени / КРР	38	(6,4)
Родственники первой и второй степени / другие виды рака	195	(32,9)
Нет	360	(60,7)
<i>Результат ФИТ</i>		
ФИТ положительный	71	(12,0)
ФИТ отрицательный	61	(10,3)
Не участвовали в скрининге КРР с ФИТ	461	(77,7)
Примечания: КРР – колоректальный рак, ФИТ – фекальный иммунохимический тест, N – количество.		

В соответствии расчетам объема выборки, основанные на коэффициенте участия населения в скрининге КРР с применением КТ колонографии (25-34%) [152], необходимое минимальное количество участников для достижения

мощности исследования более 95% составил 384 человек. Таким образом, данные 593 участников являются достаточными для статистического анализа.

Всем 593 участникам была проведена КТ колонография с применением стандартных протоколов и оптимизированной нами методики, с последующей эндоскопической колоноскопией и патоморфологическим исследованием. Средний возраст 593 участников составил $58,0 \pm 8,4$ лет, у мужчин $58,3 \pm 8,6$ и у женщин $57,9 \pm 8,2$ года.

Показатель добровольного участия в исследовании был выше среди участников-женщин, 63,4% (388 из 612) в сравнении с 34,9% у мужчин (205 из 588). Показатель участия снижался с увеличением возраста участников ($r = -0,6138$, $p < 0,05$), с высоким показателем участия в возрастной группе 50-60 лет (38% всех участников).

354 (59,7%) участника из 593 сдали анализ крови для проведения ИФА теста на определение активности НК клеток. Медико-демографическая характеристика 354 участников приводится в таблице 4.

Таблица 4 – Медико-демографическая характеристика участников исследования по третьей задаче (N=354)

ГРУППЫ	N	(%)
<i>Возраст, лет</i>		
от 45 до 55	135	(38,1)
от 56 до 65	124	(35,0)
от 66 до 75	95	(26,8)
<i>Пол</i>		
Мужчина	128	(36,2)
Женщина	226	(63,8)
<i>Этническая принадлежность</i>		
Казахи и другие азиаты	252	(71,2)
Славяне	102	(28,8)
<i>Физическая активность (час в неделю)</i>		
0-3	250	(70,6)
больше 3	104	(29,4)
<i>Вредные привычки</i>		
Нет	265	(74,9)
Курение	60	(16,9)
Употребление алкоголя	29	(8,2)
Примечание - N – количество.		

ИФА тест на определение активности НК клеток прошли всего 354 человек, среди которых 128 (36,2%) мужчин и 226 (63,8%) женщин, средний возраст составил $58,5 \pm 8,3$ лет. В группе преобладали лица, относящиеся к

азиатской этнической группе (71,2%) и физически неактивные участники (70,6%).

2.2.3 Характеристика материала работы по четвертой задаче

Нами изучены данные магнитно-резонансной томографии органов малого таза пациентов с РПК за период с 2015-2018 гг. с целью оценки диагностической значимости сверхвысокопольной МРТ в оценке местной распространенности и предиктивной возможности метода в отношении гистологического типа опухоли. Все МРТ исследования проведены в отделении лучевой диагностики Казахского научно-исследовательского института онкологии и радиологии на сверхвысокопольном аппарате.

Проанализированы результаты МРТ исследований 86 пациентов с РПК, из них 46 (53,5%) мужчин и 40 (46,5%) женщин. Возраст пациентов составил от 49 до 75 лет, средний возраст $61,7 \pm 12,9$ лет. Критериями включения являлись: впервые диагностированные случаи рака прямой кишки, подтвержденный патоморфологическим исследованием, без ограничения по полу и возрасту. Пациенты, которые не подвергались хирургическому вмешательству и/или не прошедшие патоморфологическую оценку или не получившие оптимальную МР-визуализацию были исключены из исследования.

2.3 Методы исследования

Для изучения диагностической ценности КТ колонографии в ранней диагностике КРР среди бессимптомного населения и сверхвысокопольной МРТ в оценке местной распространенности рака прямой кишки был проведен комплекс неинвазивных, малоинвазивных и инвазивных инструментальных методов исследования, лабораторное исследование, патоморфологическое исследование и статистический анализ полученных данных (таблица 5).

Таблица 5 – Комплекс примененных методов исследования

№	Методы исследования	Количество
1	Радиологический (КТ колонография)	593 исследований
2	Эндоскопический (колоноскопия)	521 исследований
3	Лабораторный (ИФА на активность НК клеток)	354 исследований
4	Радиологический (сверхвысокопольная магнитно-резонансная томография)	86 исследований
5	Морфологический (гистологическое исследование)	138 образцов
6	Статистический анализ	Все участники, все случаи КРР и ПА

Диссертантом лично проведены радиологические методы исследования, включающие низкодозную КТ колонографию, сверхвысокопольную магнитно-резонансную томографию, а также статистический анализ полученных данных.

Эндоскопические, патоморфологические и лабораторные исследования были проведены в соответствующих отделениях Казахского научно-исследовательского института онкологии и радиологии.

2.3.1 Процедура приглашения на исследование

К сотрудничеству в проведении научного исследования были приглашены 5 сотрудников специализированных консультативно-диагностических отделений (СКДО) онкологических центров г. Алматы и Алматинской области, участвующих в проведении государственных скрининговых программ. Специалисты были ознакомлены с протоколом нашего исследования, в том числе с критериями включения и невключения, получили заранее пронумерованные направления на бесплатное обследование (КТ колонография и тест на определение активности НК клеток).

Врачи, участвовавшие в нашем исследовании, отобрали 3000 человек, соответствующих критериям включения, на основе анализа их медицинских записей и отправили их сгенерированные идентификационные номера исследователям. Критериями включения были бессимптомные мужчины и женщины в возрасте 45-75 лет, не имевшие в анамнезе КРР и прогрессирующих аденом толстой кишки.

Выбранным потенциальным участникам были присвоены кодировки четырехзначным числом (арабские цифры от 1 до 3000). Закодированные и обезличенные данные использовались нами для отбора 1200 человек из всего количества подходящих кандидатов случайным компьютерным методом, с соблюдением гендерного и этнического баланса, средний возраст приглашенных составил $58,4 \pm 4,1$ (от 45 до 75 лет).

Отобранные участники были приглашены на исследование в период с 1 июня 2016 года по 24 июля 2019 года, проводившееся на базе Казахского научно-исследовательского института онкологии и радиологии, являющимся ведущим онкологическим центром страны. Приглашенные участники получили направление на бесплатное исследование и буклеты с информацией о предстоящем обследовании. В буклетах были указаны также контактные данные для дополнительной информации о КТ колонографии и/или теста на активность НК клеток. Специалисты предоставляли участникам нашего исследования информацию об особенностях КТ колонографии, а также положительных и отрицательных последствиях участия в данном исследовании.

Участников, добровольно согласившихся принять участие в исследовании, просили принести заранее пронумерованные направления. Пронумерованные направления были использованы для расчета частоты участия в исследовании, а те, кто не явился на исследование, были опрошены по телефону для выяснения причины.

После собеседования и объяснения сути планируемых исследований, возможных рисков и осложнений во время процедур, приглашенные соглашались, либо отказывались от участия в исследовании. Те, кто проявил готовность принять участие в исследовании после беседы со специалистами СКДО, были записаны на КТ колонографию.

2.3.2 Подписание листа информированного согласия

Все участники ознакомились с информационным листком для участника. Мы отвечали на все интересующиеся их вопросы касательно планируемых методов исследования. Приглашенные могли отказаться от участия в исследовании без каких-либо негативных для них последствий. После получения полной информации об исследовании, приглашенные, принявшие решение участвовать в исследовании, подписывали форму письменного согласия (приложение Г), после чего были записаны на КТ колонографию и тест на сдачу крови для анализа активности НК клеток. Паспортные данные участников и первичные данные проведенных методов исследования записывались в индивидуальную регистрационную карту участника (приложение Д).

2.3.3 Подготовка к КТ колонографии

Все участники проходили подготовку кишечника, которая состояла из тщательной очистки кишечника с помощью слабительных препаратов и перорального приема йодсодержащего контрастного вещества.

Мы назначали однодневную подготовку для очищения толстой кишки с приемом полиэтиленгликоля (ПЭГ), из расчета 1 литр раствора ПЭГ (Fortrans®, Beaufour Ipsen Industrie, Франция) на каждые 20 кг массы тела участника, но общим объемом не более четырех литров в интервале времени от 16.00 до 20.00 накануне проведения КТ колонографии (приложение Е). Диета для участников в дни до проведения КТ колонографии была обычная.

ПЭГ раствор – относится к группе растворов линейного полимера, удерживающий молекулы воды, посредством водородного соединения, что приводит к увеличению осмотического давления и объема жидкостного содержимого в кишке. Препарат содержит электролиты, что способствует сохранению водно-электролитного равновесия. При применении ПЭГ растворов, в кишке скапливается большое количество жидкости.

Смена положения тела пациента во время сканирования, позволяет перераспределить остаточную жидкость в кишке и провести полную визуализацию поверхности слизистой кишки [153]. Остаточная жидкость и стул были помечены йодсодержащим контрастным веществом (Ультравист® 300, Bayer, Германия), путем перорального приема 20 мл контрастного вещества всеми участниками в 22.00 за день до обследования при отсутствии каких-либо медицинских противопоказаний. Качество подготовки кишечника по каждому отдельно взятому сегменту толстой кишки оценивались нами как *неинформативное, удовлетворительное, хорошее* или *отличное*.

В рамках нашего исследования внутривенное введение контрастного вещества при КТ колонографии не применялось. В случае выявления новообразований толстой кишки мы проводили КТ исследование с внутривенным болюсным контрастированием с помощью автоматизированного инжектора и применением оптимизированного нами протокола (приложение Б).

При внутривенном контрастировании, безконтрастное сканирование КТ, а также сканирование в артериальной и венозной фазах проводились в положении участников «на спине» с применением полнодозного

(диагностического) протокола сканирования, а КТ сканирование в поздней фазе контрастирования – в положении пациента «на правом боку».

2.3.4 Установка ректальной трубки

При установке ректальной трубки мы руководствовались внутренним протоколом стандартных операционных процедур Казахского научно-исследовательского института онкологии и радиологии. В качестве ректальной трубки использована гибкая пластиковая трубка маленького калибра с надувным баллоном на дистальном конце (рисунок 2).

Ректальная трубка устанавливается после того, как пациента укладывают на стол аппарата КТ на правый бок. Трубка устанавливается осторожным нажатием, смазанного заранее лубрикантами конец трубки в анальный канал. Затем баллон трубки раздувается 10 мл комнатного воздуха для фиксации ее в прямой кишке, после чего ректальная трубка подсоединяется к трубке инсуффлятора.



Рисунок 2 – Пластиковая ректальная трубка

2.3.5 Инсуффляция толстой кишки

Необходимым условием для получения хорошего качества изображения и точной оценки состояния слизистой стенок кишки является достижение оптимального пневмоколона. Для инсуффляции углекислого газа (CO₂) в просвет кишки применялся автоматизированный инсуффлятор – CO 2flow,

Ulrich Medical. Объем инсuffлируемого газа должен быть не менее 2,0 л. При этом, давление в просвете кишки должно превышать 16 мм ртутного столба. В случае возникновения трудностей с удержанием газа у пациентов со слабым анальным сфинктером или слабостью илеоцекального клапана, объем вводимого газа и скорость инсuffляции увеличиваются. Критерии оценки качества растяжения кишечника были те же, что и при оценке очищения толстой кишки.

Мы наблюдали за самочувствием обследуемыми во время всей процедуры. При достижении объема вводимого газа более 1,5 л или при возникновении чувств распираания или дискомфорта в животе, инсuffляция останавливалась, участник менял положение тела на столе КТ – с правого бока на спину. В положении обследуемого на спине инсuffляция продолжалась до объема газа 1,8-2,0 л, затем проводилась топограмма (КТ сканирование), которая позволяет оценить качество и полноту раздувания кишки. Визуализация всех отделов толстой кишки на топограмме является показанием для начала КТ сканирования в положении тела пациента «на спине». После завершения первого КТ сканирования, мы оценивали полученные снимки на качество инсuffляции. После этого обследуемые укладывались на правый бок, повторно снимались топограмма и КТ сканирование (рисунок 3).

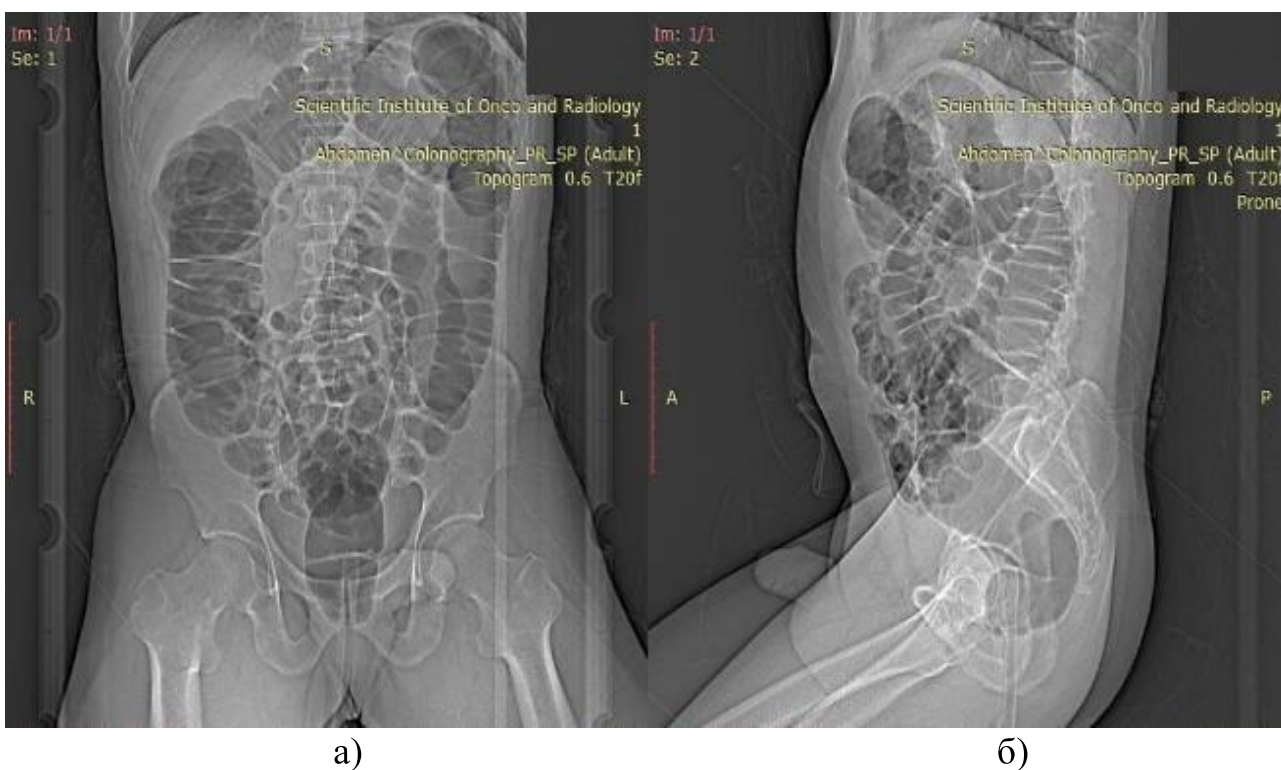


Рисунок 3 – КТ топограммы брюшной полости и малого таза: а) в положении на спине и б) на правом боку

2.3.6 Проведение КТ колонографии

КТ колонография выполнялась на 64-срезовом КТ (Somatom Definition AS, Siemens) отделения радиологии и ядерной медицины Казахского научно-исследовательского института онкологии и радиологии с применением

стандартного двухпозиционного метода сканирования: в положении лежа на спине и на правом боку (Рисунок 4).



а)

б)

Рисунок 4 – Этапы проведения КТ колонографии: а) сканирование в положении пациента на спине и б) на правом боку

Двухпозиционный метод сканирования позволяет перераспределить остаточное кишечное жидкостное содержимое и газ для лучшей визуализации за счет возможности оценки большей поверхности слизистой кишки после гравитационного смещения жидкости в кишке. Сканирование проводилось с использованием протокола низких доз (коллимация 3,2x0,6, шаг 1,4, время вращения 0,5 сек, 120 kVp, 50 мА) в положениях пациентов «лежа на спине» и «лежа на правом боку». После оценки качества и при достаточной информативности изображений в вышеназванных позициях, по необходимости назначалось дополнительное, третье сканирование.

2.3.7 Интерпретация результатов КТ колонографии

Для интерпретации использовались сканы, полученные при компьютерной томографии и смоделированные специальным программным обеспечением двухмерные (2D) и трехмерные (3D) изображения. Для обработки изображений, анализа и клинической отчетности использовалась рабочая станция Syngo VIA (Siemens), которая позволяет анализировать двухмерные и трехмерные КТ-изображения кишечника.

При анализе применялся метод первичного анализа трехмерных изображений с детальной оценкой патологических/подозрительных находок на двухмерных сканах. Данная последовательность интерпретации начиналась с оценки слизистой кишки в режиме «полета в просвете кишки» начиная от анального канала в ретроградном направлении в сторону слепой кишки, затем обратно в антеградном направлении. «Полет в просвете кишки» в антеградном направлении позволяет визуализировать «слепые зоны», необследованные при «полете» в ретроградном направлении.

При 2D-визуализации оценивалась толщина стенки кишки посегментно, начиная от прямой кишки по направлению к слепой кишке. КТ изображения «на

спине» и «на правом боку» визуализируются на экране рабочей станции радиолога с синхронным «прокручиванием» каждой серии, что позволяет оценить ту или иную часть кишки в двух разных позициях одновременно. Двухмерные изображения анализировались в «костном» режиме окна рабочей станции (W 1400-1700 и C 120-220). «Мягкотканый» режим окна (W 400, C 40) применялся для оценки структуры образований (плотность, однородность, маркировка и подвижность остаточного кишечного содержимого, накопление контрастного вещества) и прилежащей клетчатки.

Выявленные патологические изменения при КТ колонографии были классифицированы по системе интерпретации и протоколирования КТ колонографии (Computed Tomography Colonography Reporting and Data System, C-RADS) [154], разработанной Американским колледжем радиологии и используемой при описании КТ колонографии (таблица 6).

Таблица 6 – Система интерпретации и протоколирования результатов КТ колонографии (C-RADS)

КАТЕГОРИИ	ОПИСАНИЕ ВЫЯВЛЕННЫХ ИЗМЕНЕНИЙ
Изменения толстой кишки (C0-C4)	
C0	состояние не позволяет провести виртуальную колоноскопию или интерпретировать полученные данные
C1	патологических изменений не выявлено либо выявленные изменения, не являются КРР или полипом (например: дивертикулез, долихоколон, липомы и другие изменения).
C2	выявление 1-2 полипов размерами 6-9 мм
C3	обнаружение 3 и более полипов размерами 6-9 мм, либо 1 и более полипов размерами больше 10 мм
C4	признаки опухолевого поражения толстой кишки
Внекишечные изменения (E0-E4)	
E0	состояние не позволяет провести исследование или интерпретировать полученные результаты
E1	патологические изменения не обнаружены либо выявлены изменения, относящиеся к вариантам развития
E2	патологии, не требующие дополнительных исследований (простые кисты, гемангиомы, конкременты желчного пузыря без признаков острого холецистита и другие)
E3	вероятно клинические незначимые изменения, однако требующие дообследования/углубленной диагностики (осложненные кисты)
E4	Клинически значимые патологии, требующие дальнейшего дообследования и/или лечения (мягкотканые образования, аневризма аорты, лимфаденопатия и другие)

Результат КТ колонографии был оценен как «положительный» при обнаружении КРР или полипов размером более 5 мм. Участники с положительным результатом КТ колонографии были приглашены по телефону для прохождения эндоскопической колоноскопии.

Локальное, полуциркулярное или циркулярное неравномерное утолщение стенок толстой кишки, без/с сужением просвета и инфильтрацией прилежащей околокишечной клетчатки расценивались как радиологические признаки КРР. Все выявленные колоректальные новообразования были описаны в протоколе, включавшем в себя описание: локализации пораженного участка кишки, расстояния от аноректального соединения, количества и морфологии новообразования, размеров выявленных образований в не менее двух проекциях, выраженных в сантиметрах. Для получения более точного размера пораженных участков были оценены средние показатели как на 2D, так и 3D измерениях.

Радиологическая семиотика полипов зависела от их количества, размеров, локализации, наличия или отсутствия «ножки». Морфологически оценка полипов означала такие виды описания образований как «на широком основании», «на ножке» или «плоские». Во всех случаях КРР и полипов более 5 мм была проведена эндоскопическая колоноскопия.

Помимо кишечной патологии, в протоколе были описаны внекишечные находки, так же классифицированные по системе C-RADS. Все внекишечные патологические состояния были описаны нами, а их клиническая значимость была определена совместно с клиницистами.

2.3.8 Эндоскопическая колоноскопия

Эндоскопия была выполнена двумя врачами-эндоскопистами, которые имели 6-летний и 11-летний опыт работы. Исследование проводилось после подготовки кишечника обследуемых путем соблюдения диеты с низким содержанием клетчатки и с использованием двух литров раствора ПЭГ (Fortrans®, Beaufour Ipsen Industrie, Франция) за день до эндоскопии, с последующим применением одного литра раствора как минимум за 3 часа до обследования.

Колоноскопия считалась завершенной при условии визуализации поверхности всех сегментов толстой кишки, в том числе в сегментах, где была описана патология при предыдущей КТ колонографии. Для лучшего соответствия данных при сравнении, протокол описания эндоскопии содержал те же пункты данных что и протокол КТ колонографии, при этом врачам-эндоскопистам не был предоставлен протокол описания КТ. В случае незавершенной колоноскопии вследствие плохой подготовки или болевых ощущений, пациентам было назначено повторное обследование.

Все обнаруженные крупные полипы удалялись эндоскопически и направлялись на патоморфологическое исследование. В случае невозможности/необоснованности полипэктомии проводилась только биопсия. Пациенты с гистологически подтвержденными случаями КРР направлялись к онкологу в онкологический диспансер.

2.3.9 Сбор образцов крови и анализ активности НК клеток

Иммуноферментный анализ для определения активности НК клеток проводился 354 участникам. Этапы проведения теста на определение активности НК клеток более наглядно продемонстрировано на рисунке 5.

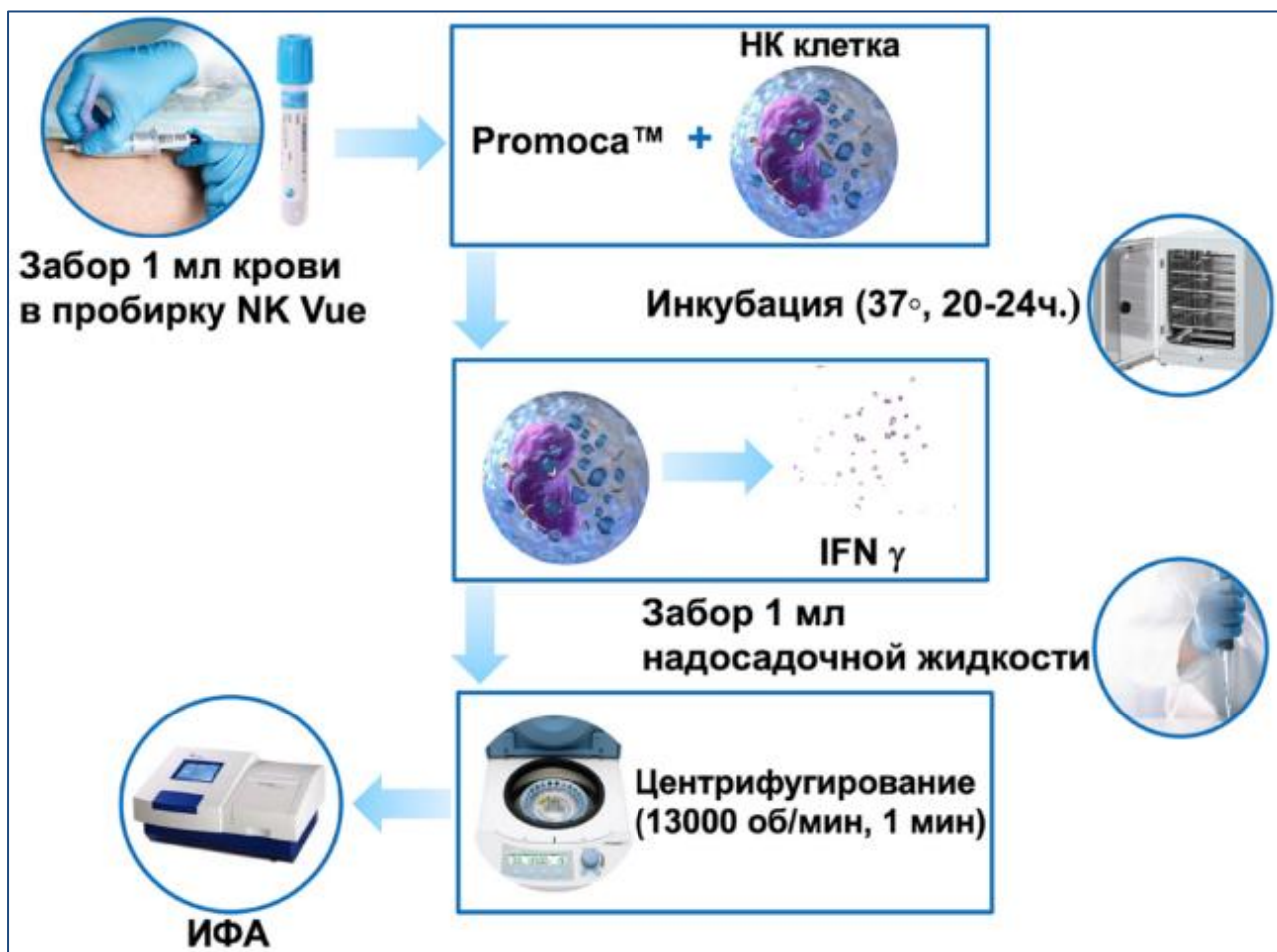


Рисунок 5 – Этапы проведения анализа по определению активности НК клеток

В день проведения КТ колонографии, до начала КТ исследования, у всех участников проведен забор 1 мл цельной венозной крови в пробирку NK Vue (ATGen, Seongnam-si, Южная Корея), которая содержит стабилизированный иммуномодулирующий цитокин (Promosa™), стимулирующий НК клетки в цельной крови. После указания на пробирке данных участника и время сбора крови, пробирки инкубировались в инкубаторе с CO₂ при 37°C в течение 20-24 часов. После окончания инкубации 1 мл надосадочной жидкости из пробирки центрифугировался при 13000 обороте в минуту в течение 1 минуты в условиях комнатной температуры. Далее центрифугированная надосадочная жидкость (образец для NK Vue® Gold) использовалась для проведения ИФА для определения функционирования НК клеток. Допускалось хранение образцов до 3 дней при 2-8 °C для проведения анализа в другой день.

Активность НК клеток определялась по количеству интерферона гамма (IFN- γ), продуцированного НК клетками после их активации цитокином Promosa™. Концентрацию IFN- γ в образцах оценивали количественно методом ИФА с использованием 96-луночного планшета. Динамический диапазон ИФА составлял 6-2000 пг/мл. Образцы, не входящие в стандартную кривую, повторно анализировали в разведении 1:10 в промывном растворе для образцов. В случаях, когда показатели все еще выходили за стандартную кривую, т.е. превышали верхнюю границу, их регистрировали как 2000 пг/мл.

2.3.10 Протокол МР-сканирования

Сверхвысокопольная МРТ выполнялась на предоперационном этапе на сверхвысокопольном 3Т МРТ-аппарате Discovery MR750w (General Electric, США) с использованием поверхностной катушки с фазированной решеткой в области таза (Gem body coil 8ch). Примененные МР-последовательности и их параметры представлены в таблице 7.

Таблица 7 – МР-последовательности, использованные в исследовании

МР-последовательности	T2 FSE изображения			ДВИ	T1 FSE Axial
	Sagittal	Axial	Coronal		
TR (мс)	7 300	5 500	8 700	6 000	650
TE (мс)	90	120	100	90	9,4
Пропускная способность (кГц)	83,3	41,7	41,7	250	50
FOV (мм)	260	260	260	260	260
Толщина среза (мм)	4	4	4	4	4
Матрица	320x320	320x320	320x320	128x128	320x320
Время получения изображения (мин)	2:45	2:35	2:15	4:36	2:12
Примечания: ДВИ – диффузионно-взвешенные изображения (b значения: 0, 1000, 2000), FSE – fast spin-echo, FOV – field of view, TE – echo time, TR – repetition time.					

С целью создания основы визуализации для окончательного МР-стадирования использовались двумерные T2-взвешенные последовательности быстрого спинного эха (FSE) с высоким разрешением в сагиттальной, аксиальной и корональной плоскостях.

Сканирование начиналось с сагиттальной плоскости, с целью планирования аксиальных изображений, перпендикулярных стенке прямой кишки на уровне опухоли (во избежание эффекта усреднения объема). Корональные изображения планировались параллельно стенке прямой кишки, кроме низко расположенных опухолей, при которых планируемые срезы были параллельны анальному каналу для оценки вовлечения его в опухолевый процесс.

В соответствии с международными рекомендациями усиление с применением контрастных средств на основе гадолиния не было использовано в нашем протоколе, поскольку ранее не сообщалось о дополнительной диагностической ценности данной методики [155, 156].

T1-взвешенные изображения в аксиальной плоскости использовали для оценки сопутствующих изменений в лимфоузлах и костях таза. Диффузионно-взвешенные изображения использовались для улучшения точности визуализации опухоли и поражения лимфатических узлов малого таза.

2.3.11 Анализ МР-изображений и стадирование рака прямой кишки

Визуально опухоль расценивалась как полиповидная, эндофитно-изъязвленная, экзофитно-циркулярная или диффузно-инфильтративная. Проводилась оценка распространенности опухоли путем определения длины (выраженной в сантиметрах) и локализации опухоли путем определения расстояния между нижней границей опухоли и аноректального перехода (в сантиметрах). Исходя из последнего, локализация опухоли расценивалась как низкорасположенная, среднерасположенная или верхнерасположенная и соответствовала следующим показателям расстояния от аноректального перехода: 0-5 см, 5-10 см или 10-15 см соответственно.

Мезоректальная фасция (МРФ) являлась границей круговой резекции. МРФ считалась интактной если расстояние до края опухоли или метастатических лимфатических узлов более 2 мм; возможная инвазия подозревалась при расстоянии 1-2 мм и считалась вовлеченной в процесс при расстоянии менее 1 мм [157, 158]. Экстрамуральная сосудистая инвазия (ЭМСИ) оценивалась как часть стандартного МР-протокола.

Критерии определения T и N стадий опухоли прямой кишки по МРТ были описаны в ранее упомянутых источниках [157, 158]. Опухоль, ограниченная только подслизистой оболочкой, рассматривается как T1 стадия; с вовлечением мышечного слоя, но интактной периректальной жировой клетчаткой как T2; с инвазией в мезоректальную жировую клетчатку как T3; а с распространением на другие органы малого таза или брюшину как T4.

Согласно 8 изданию TNM классификации, лимфатические узлы (ЛУ) считаются метастатическими при размере по короткой оси более 5 мм, при наличии признаков злокачественности, таких как неоднородность структуры, аномальная форма и плохо определяемые или неровные контуры [159, 160]. N0 выставлялась, если не было обнаружено подозрительных ЛУ, а N1 – при поражении 1-3 ЛУ, и N2, когда были поражены 4 или более ЛУ.

Оценивались следующие группы ЛУ: мезоректальные, экстрамезоректальные (сигмовидно-брыжеечные, нижние брыжеечные, латерально-крестцовые, пресакральные, внутренние подвздошные, мыса крестца, верхние, средние или нижние ректальные). Вовлечение других групп тазовых ЛУ и паховых ЛУ расценивается как отдаленные метастазы рака прямой кишки.

Ограничение диффузии ($b=1000$), выраженное измеряемым коэффициентом диффузии (ИКД), оценивали отдельно для каждой

гистологической формы РПК: аденокарциномы, муцинозной карциномы, плоскоклеточной карциномы и перстневидноклеточной карциномы прямой кишки [161–163].

2.3.12 Патоморфологическое исследование

Все случаи КРР и крупных аденом толстой кишки были гистологически верифицированы. Выявленные образования были сгруппированы по своим гистологическим категориям согласно Международной гистологической классификации Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), принятой в 2019 г.: аденоматозные (с классификацией степени дисплазии и оценкой ворсинчатости), гиперпластические, гамартомы или карциномы [164].

Размеры образований были определены в трех измерениях (в миллиметрах), а для представления размера инфильтративного поражения кишки использовалась наибольшая величина измерения. Врачи-патоморфологи измеряли полипы при помощи миллиметровой линейки перед рассечением материала. Патоморфологи не имели доступа к протоколам описания КТ колонографии и эндоскопии, т.е. при оценке были ослеплены.

Всем 86 пациентам, прошедшим предоперационное МР-стадирование, произведена операция, 71 (82,6%) из них прошли предоперационную неoadьювантную терапию, состоящую из лучевой и/или химиотерапии. У всех 86 пациентов было проведено патоморфологическое стадирование послеоперационного материала. Патоморфологическое стадирование проводилось по критериям TNM [144]. Образцы изучали патоморфологи с 20-летним стажем в онкологической службе. Результаты предоперационных МР-исследований были маскированы для патоморфологов.

2.3.13 Статистический метод обработки данных

Все полученные при исследовании данные прошли статистическую обработку. Статистическая обработка данных проводилась с помощью программного обеспечения SPSS версии 21.0 и Microsoft Office Excel 2018.

При описании эпидемиологических показателей, показатели заболеваемости и смертности стандартизированы прямым методом, с использованием Стандартного мирового населения по ВОЗ и Европейского стандартного населения [165]. Мы стратифицировали возрастные группы с интервалом в 5 лет. Стандартизированные по возрасту и полу показатели заболеваемости и смертности были рассчитаны для каждого региона РК. Динамика изменения эпидемиологических показателей представлен в виде среднегодового процентного изменения с помощью программного обеспечения Joinpoint Regression Program версии 4.2.02.

Для описательной статистики выборки использовали такие показатели как средняя арифметическая, медиана, стандартное отклонение, дисперсия. При сравнении данных в двух или более независимых групп была проведена проверка нормальности выборок с помощью критерия Шапиро-Уилка (W) или теста Жарка-Бера (JB).

Для оценки достоверности различий между показателями использованы критерий Манна-Уитни (U-тест) и Краскела-Уоллиса (H-тест), а также критерий

Стьюдента (t-критерия) для непарных выборок с нормальным распределением. Критерий корреляции Пирсона применен для изучения силы связи между признаками при определении взаимосвязи между частотой выявления КРР или прогрессирующего аденом с множеством количественных и качественных признаков участников. При оценке динамики показателей заболеваемости и смертности от КРР использован коэффициент корреляции Спирмена (Spearman's rho).

Для определения порогового значения активности НК клеток была построена ROC (receiver operating characteristic) кривая с использованием всех возможных точек отсечения. Максимальное расстояние по вертикали между 45° диагональной линией вероятности и ROC-кривой (максимальное значение индекса Юдена) было выбрана как оптимальная точка отсечения.

Проведен корреляционный анализ результатов МРТ и данных патоморфологического исследования. Осуществлен расчет чувствительности, специфичности, положительного и отрицательного предиктивных значений, а также отношения правдоподобия и точность для методов КТ колонографии, МРТ и теста на активность НК клеток.

Мы использовали веб-калькулятор (<https://www.psychoncology.info/cui.html>) для расчета индекса клинической полезности (CUI) ИФА теста на активность НК клеток в диагностике КРР и прогрессирующего аденом. Вычисляли отношение шансов (ОШ) выявления КРР и прогрессирующего аденом в различных медико-демографических группах.

Коэффициент Каппа Коэна (Cohen's Kappa) использовался для изучения степени согласия между радиологами, эндоскопистами и патоморфологами по обнаружению и описанию образований толстой кишки.

Согласно международным требованиям, статистическая значимость полученных результатов была проверена значением p и доверительным интервалом. Относительный риск указывался с 95% доверительным интервалом (ДИ). Результаты статистической обработки считали статистически значимыми при $p < 0,05$, полученные с помощью метода Монте-Карло.

2.4 Оценка комиссии по этике

В соответствии с Хельсинской декларацией, для проведения диссертационного исследования получено одобрение локального этического комитета при Казахском национальном медицинском университете имени С.Д. Асфендиярова, номер протокола заседания № 7 (71) от 11.06.2018г. (приложение Ж). Форма добровольного информированного согласия была подписана всеми участниками.

Диссертационное исследование проведено в рамках выполнения научного проекта Министерства здравоохранения Республики Казахстан «*Новые молекулярно-генетические способы досимптомной диагностики и методы лечения ряда значимых заболеваний*», индивидуальный регистрационный номер 55110/ПЦФ-МЗ РК-ОТ-19, номер государственной регистрации 0117РК00036.

3 РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ

3.1 Эпидемиологические аспекты заболеваемости и смертности от КРР в Казахстане

Для изучения динамики показателей заболеваемости и смертности от КРР в Казахстане выбран период с 2006 по 2015 гг., что охватывает два пятилетних периода до и после внедрения популяционного скрининга КРР. Скрининг КРР введен в 2011 году в соответствии с Приказом и.о. Министра здравоохранения Республики Казахстан от 10 ноября 2009 года №685 «Об утверждении Правил проведения профилактических медицинских осмотров целевых групп населения» с дополнениями и изменениями от 16 марта 2011 года №145, предусматривающее обследование мужчин и женщин в возрасте 50-70 лет, не состоящих на динамическом наблюдении с доброкачественными и злокачественными новообразованиями толстой кишки.

Всего за анализируемый период зарегистрировано 26422 случая КРР, из которых 12449 (47,1%) мужчин и 13973 (52,9%) женщин, а также 15835 летальных исходов от КРР, из которых 7601 (48%) мужчин и 8234 (52%) женщин.

В период с 2006 по 2011 год КРР занимал пятое место в структуре злокачественных новообразований у обоих полов, что составило 8,3% от всех случаев онкологических заболеваний. Внедрение программы скрининга КРР в 2011 г., привело к увеличению показателей заболеваемости рака толстой кишки, с наибольшим увеличением во второй половине наблюдаемого периода ($t=4,882$, $p<0,01$), что визуально продемонстрировано на рисунке 6. В результате роста показателей заболеваемости, в 2012 году общая доля КРР составила 8,7% и рак толстой кишки занял четвертое место в структуре онкологических заболеваний.

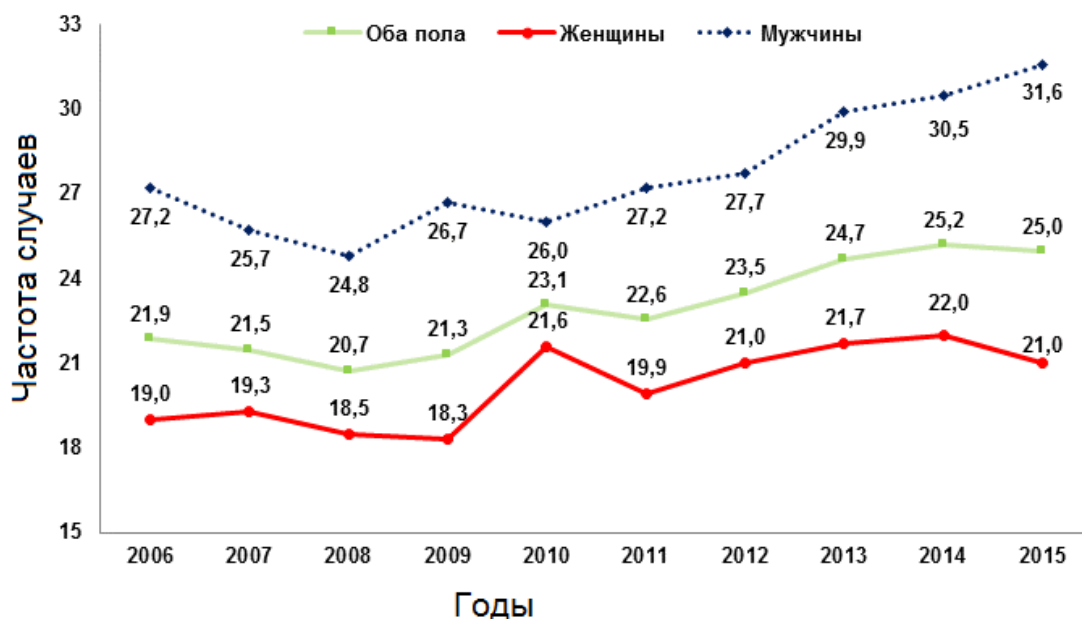


Рисунок 6 – Стандартизированные показатели заболеваемости КРР за период 2006-2015 гг. с распределением по полу, на 100000 населения (стандартизированы по возрастной структуре Европейского населения)

Как видно из рисунка 6, за период исследования количество новых случаев КРР увеличился в 1,4 раза (35,2%) с 2328 новых случаев КРР в 2006 г. до 3148 случаев в 2015 г., а стандартизированные показатели заболеваемости КРР увеличились с 21,9 до 25,0 случаев на 100000 населения ($r_s=0,86667$, $p=0,001$).

При сравнении стандартизированных по возрасту показателей заболеваемости КРР за весь изучаемый период было выявлено, что прирост показателей заболеваемости за период 2011-2015 гг. был в два раза выше по сравнению с аналогичным показателем за период 2006-2010 гг. (с 22,6 до 25,0 случаев на 100000 населения и с 21,9 до 23,1 случаев на 100000 населения, соответственно).

Стандартизированные показатели заболеваемости КРР с 2006 по 2015 гг. увеличились как у мужчин, так и у женщин (среднегодовое процентное изменение (СГПИ) 1,2%, $r_s=0,82675$, $p=0,003$ и 1,7%, $r_s=0,74164$, $p=0,01$ у мужчин и женщин соответственно). При этом, в период до внедрения скрининга КРР в Казахстане, т.е. за период 2006-2010 гг., рост показателей заболеваемости был за счет женского населения (+13,7%, с 19,0 до 21,6 случаев на 100000 населения), тогда как у мужчин за этот период отмечалось незначительное снижение заболеваемости (-4,4%, с 27,2 до 26,0 случаев на 100000 населения). После внедрения программы скрининга, за период 2011-2015 гг., отмечается заметный рост показателей заболеваемости у мужчин (16,2%, с 27,2 до 31,6 случаев на 100000 населения), почти в три раза превышающий аналогичный показатель у женщин.

При анализе динамики показателей заболеваемости КРР за изученный период, в целом, была тенденция к увеличению у лиц обоего пола (рисунок 7).

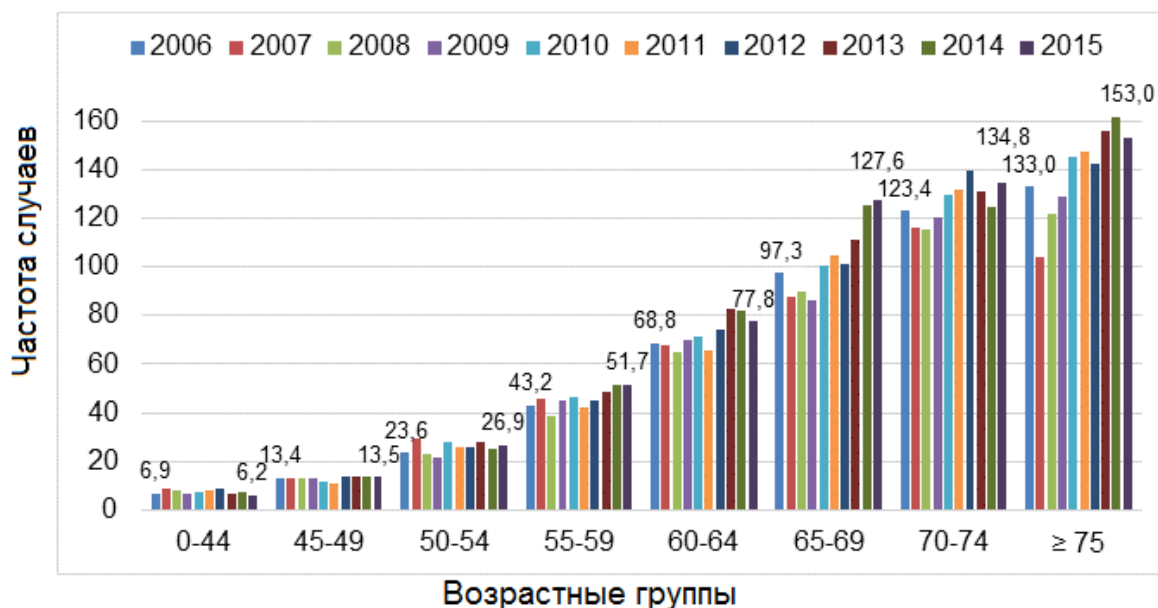


Рисунок 7 – Интенсивные показатели заболеваемости КРР в различных возрастных группах за период 2006-2015 гг., на 100000 населения

Как видно из рисунка 7, в возрастной группе до 44 лет тенденции к увеличению показателей заболеваемости КРР не отмечено ($r_s = -0,34546$), во всех остальных возрастных группах наблюдается рост показателей заболеваемости КРР ($r_s = 0,85454$, $p = 0,002$). Рост показателей общей заболеваемости наиболее выражен в возрастной группе 65-69 и в группы старше 75 лет.

Нами изучены стандартизированные показатели заболеваемости КРР в зависимости от пола и возраста (рисунок 8).

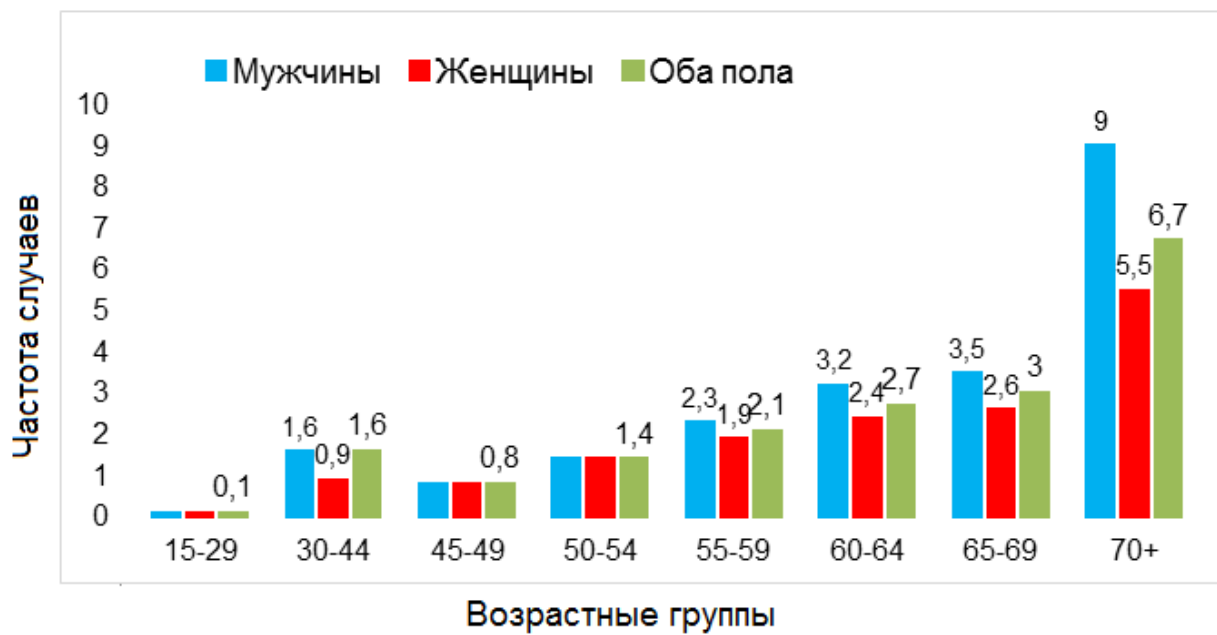


Рисунок 8 – Повозрастные показатели заболеваемости КРР в Казахстане в зависимости от пола, на 100000 населения

Анализ показал, что за исследуемый период показатели заболеваемости КРР варьировали от 0,1 случая до 6,7 случаев на 100000 населения в возрасте от 15 лет у лиц обоего пола. Определяется увеличение показателей заболеваемости КРР в зависимости от возраста как у мужчин, так и женщин. В целом, группа мужчин моложе 50 лет продемонстрировала плато или небольшое увеличение показателей заболеваемости КРР за анализируемое десятилетие (от 0 до 0,4% СГПИ). Напротив, младшая возрастная группа женщин показала постепенное снижение показателей заболеваемости КРР за указанный период (от -1,9% до -2% СГПИ). Средний возраст пациентов с КРР составил $61,4 \pm 2,8$ лет. 88% всех случаев КРР были выявлены у лиц старше 50 лет у лиц обоего пола, тогда как 12,1% случаев – в возрасте от 25 до 49 лет. Доля случаев КРР у населения в возрасте до 24 лет не превысила 1%.

При сравнительном анализе стандартизированных по возрасту показателей заболеваемости КРР, наблюдались низкие показатели у мужчин и женщин в возрастных группах 15-29 (0,1), 45-49 (0,8) и 50-54 (1,4) лет. В остальных 5 возрастных группах определяется тенденция к увеличению показателей заболеваемости у мужчин по сравнению с показателями

заболеваемости у женщин. Разница между показателями заболеваемости КРР у мужчин и женщин увеличивается с увеличением возрастной группы. Так, у пожилых мужчин старше 70 лет показатели заболеваемости были выше на 39%, чем данный показатель у пожилых женщин (8,98 случаев на 100000 населения у мужчин в сравнении с 5,5 случаев на 100000 населения у женщин).

Нами изучен кумулятивный риск возникновения КРР у мужчин и женщин в возрасте до 75 лет за 2006-2015 гг. (рисунок 9).

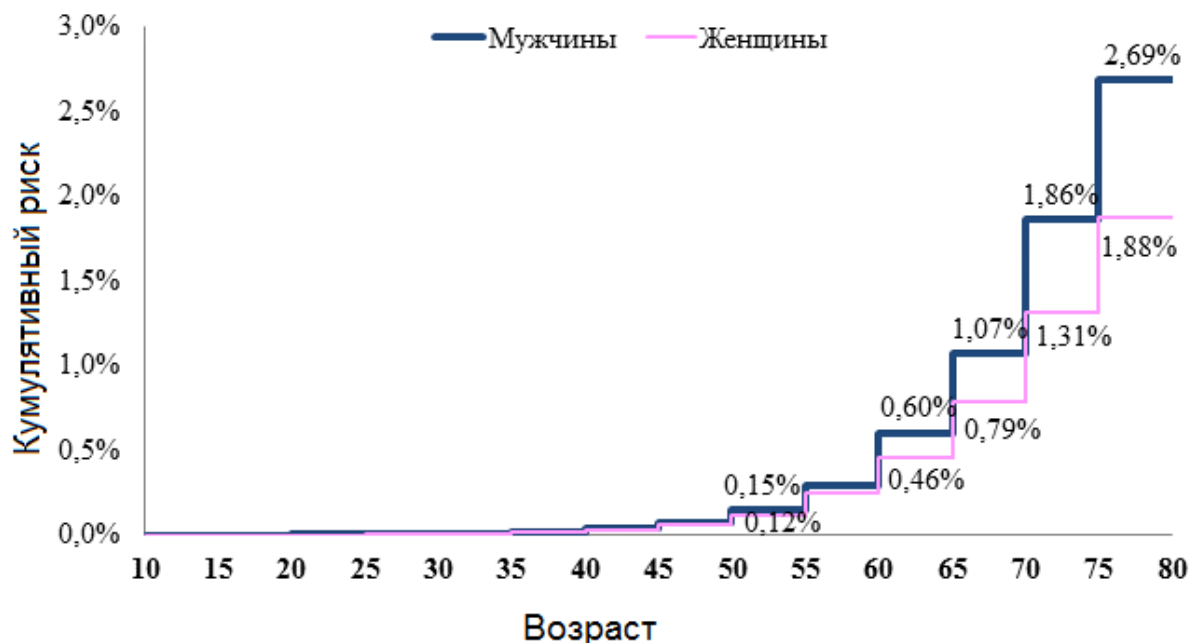


Рисунок 9 – Кумулятивный риск возникновения КРР до 75 лет у мужчин и женщин за 2006-2015 гг.

Как видно из рисунка 9, кумулятивный риск развития КРР у мужчин до 75 лет составил 2,69%, у женщин – 1,88%, т.е. риск возникновения КРР у мужчин превышает аналогичный показатель у женщин. Различие показателей кумулятивного риска развития КРР возрастает с увеличением возраста населения. После 65 лет у мужчин кумулятивный риск развития КРР был в среднем на 1,4 раза выше, чем у женщин.

Важным фактором снижения показателей смертности от КРР является ранняя диагностика заболевания, т.е. диагностика на КРР на I-II стадиях, что позволяет увеличить эффективность лечения. Нами изучено распределение стадий КРР на момент первичного выявления за период 2006-2015 гг. (рисунок 10).

Так, за изучаемое десятилетие в Казахстане наблюдается увеличение доли лиц с впервые диагностированным КРР I-II стадии с 32% в 2006 году до 55% в 2015 году. В период с 2006 по 2010 гг. удельный вес КРР I-II стадий составлял в среднем 39% всех зарегистрированных случаев рака толстой кишки, тогда как в 2011-2015 гг. доля ранних стадий КРР достигла 50,8%.

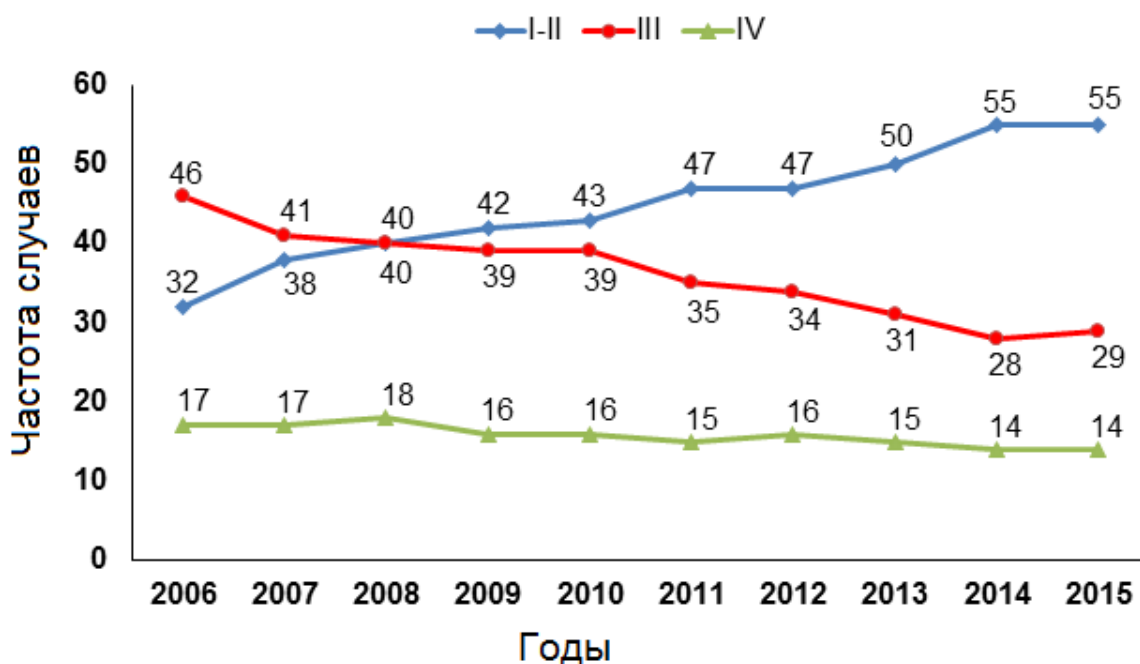


Рисунок 10 – Распределение впервые выявленного КРР по стадиям злокачественного процесса за период 2006-2015 гг.

Также, отмечается снижение количества пациентов с III стадией заболевания с 46% в 2006 году до 29% в 2015 году. Доля IV стадии КРР за весь период изучения имеет тенденцию к снижению от 17% в 2006 году до 14% в 2015 году. В 2006 г. доля пациентов с неустановленной стадией КРР составила 5%, а в 2015 г. этот показатель снизился до 2%.

Нами проанализированы показатели заболеваемости и смертности от КРР различной локализации в зависимости от пола и возрастных групп (Таблица 8).

Таблица 8 – Показатели заболеваемости и смертности от КРР различной локализации поражения кишки в зависимости от пола и возрастных групп, на 100000 населения

Вид	Возрастная группа, лет	Заболеваемость			Смертность		
		Оба пола	Муж.	Жен.	Оба пола	Муж.	Жен.
Рак ободочной кишки	до 49	1,21	1,25	1,2	0,52	0,52	0,52
	50-64	23,31	24,4	22,41	11,01	12,16	10,34
	65 и старше	62,38	75,66	55,33	38,91	47,59	33,72
Рак прямой кишки	до 49	1,18	1,2	1,16	0,62	0,64	0,61
	50-64	22,26	25,92	19,41	13,14	15,62	11,64
	65 и старше	55,07	76,82	43,55	43,29	61,4	32,81

Примечания: Жен. – женщины, Муж. – мужчины

Из представленных на таблице 8 данных видно, что различия в уровне заболеваемости раком ободочной кишки и РПК в возрастной группе до 49 лет не выявлено. Заболеваемость раком ободочной кишки и РПК составляет 1,2 случая на 100000 населения как у мужчин, так и у женщин. А в старших возрастных группах заболеваемость РПК превалирует у мужчин (25,92 и 76,82 против 24,4 и 75,66 случаев на 100000 населения), тогда как у женщин чаще диагностируется рак ободочной кишки (22,41 и 55,33 против 19,41 и 43,55 случаев на 100000 населения). Показатели смертности от РПК также были выше по сравнению с аналогичными показателями для рака ободочной кишки в общей популяции и у мужчин, тогда как среди женщин показатели смертности от рака ободочной кишки были выше.

При анализе показателей смертности от КРР и их динамики за период 2006-2015 гг. было выявлено, что в Казахстане было зарегистрировано 15835 случаев летальных исходов от КРР, из них 7601 (48%) мужчин и 8234 (52%) женщин. В структуре смертности от онкологических заболеваний, КРР занимает третье место, после рака легкого и рака желудка.

При анализе стандартизированных по возрасту показателей смертности от КРР за период 2006-2015 гг. отмечается снижение показателей на 12,2%, с 14,8 до 13 случаев на 100000 населения ($r_s = -0,82675$, $p = 0,003$), что соответствовало $-0,9\%$ СГПИ у мужчин и $-1,7\%$ СГПИ у женщин (рисунок 11).

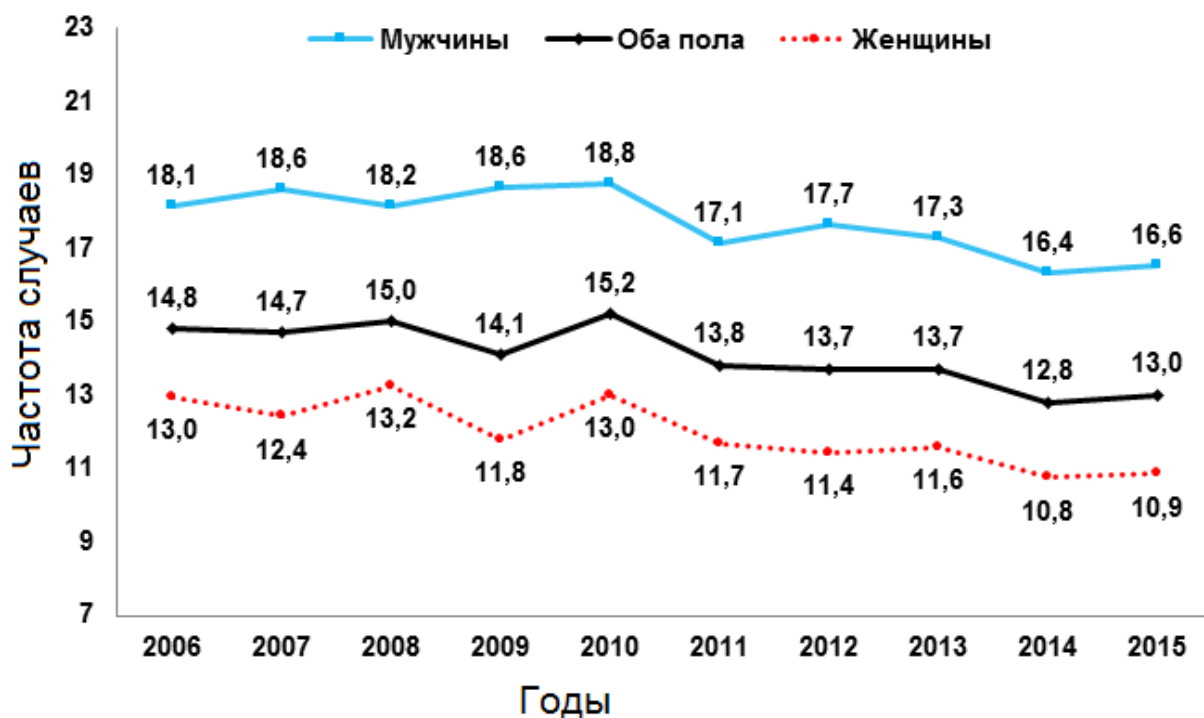


Рисунок 11 – Стандартизированные показатели смертности от КРР за период 2006-2015 гг., на 100000 населения (стандартизованы по возрастной структуре Европейского населения)

Как видно из рисунка 11, за весь период изучения отмечается снижение показателей смертности от КРР. Динамика снижения показателей смертности от КРР была более значительной в период после внедрения скрининга КРР (с 13,8 до 13 случаев на 100000 населения), тогда как в период до внедрения скрининга, отмечался незначительный рост стандартизированных показателей смертности от КРР (с 14,8 до 15,2 случаев на 100000 населения).

Анализ динамики стандартизированных показателей смертности от КРР в Казахстане позволяет сделать вывод, что СГПИ показателей смертности имело положительное значение за период 2006-2010 гг. и составил +0,8 у лиц обоего пола (+0,9 у мужчин и +0,5 у женщин), тогда как за период 2011-2015 гг. СГПИ составило -3,0 у общей популяции (-2,4 СГПИ у мужчин и -3,5 СГПИ у женщин). У женщин стандартизированные показатели смертности от КРР за период 2006-2015 гг. снизились на 16,2% (с 13 до 10,9 случаев на 100000 населения, $r_s = -0,8693$, $p = 0,001$), тогда как у мужчин за тот же период отмечается менее выраженное снижение (8,3%, с 18,1 до 16,6 случаев на 100000 населения, $r_s = -0,73557$, $p = 0,015$). Во всех пятилетних возрастных группах стандартизированные показатели смертности от КРР преобладали у мужчин.

При изучении показателей заболеваемости КРР в городах и областях Казахстана была обнаружена корреляционная связь между показателями заболеваемости КРР и удельным весом проживающих в них лиц славянской национальности ($R = 0,8101$; $p < 0,05$). Аналогичная связь была выявлена при сравнении стандартизированных показателей смертности от КРР и долей представителей славянской этнической группы ($R = 0,7357$; $p < 0,05$).

На рисунке 12 показан удельный вес населения славянской этнической группы в каждом из географических регионов Казахстана.

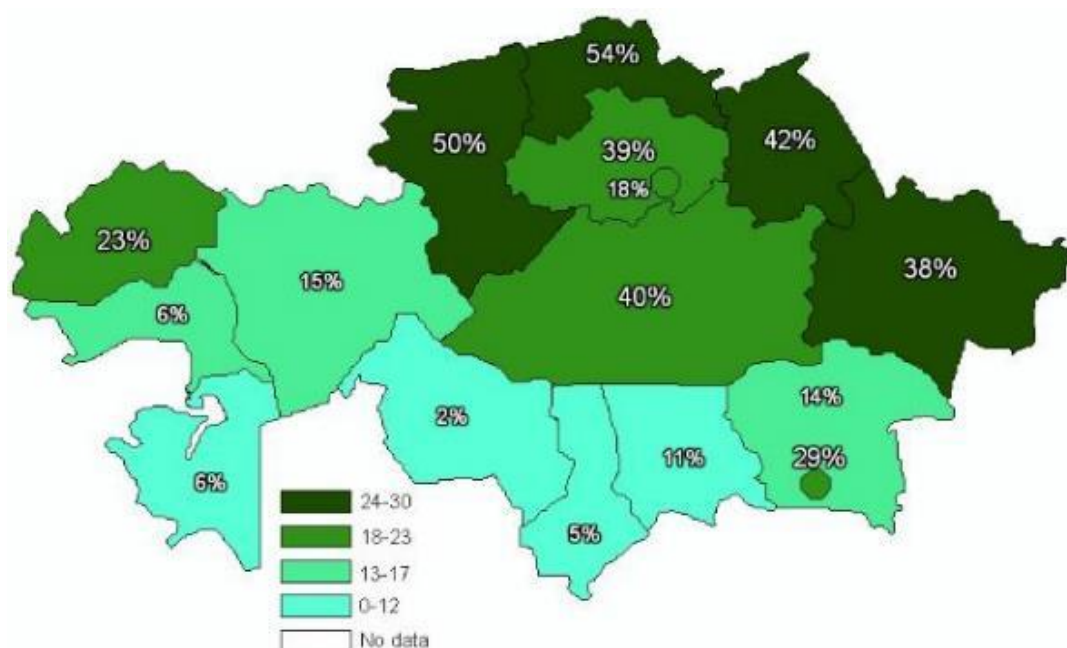


Рисунок 12 – Доля лиц славянской этнической группы от общего числа населения в различных регионах Казахстана

Данный вопрос требует дальнейшего детального изучения, так как принадлежность к определенной этнической группе может не являться фактором риска возникновения КРР и выявленная нами взаимосвязь, вероятнее всего, имеет многофакторную причину.

В рамках данной диссертационной работы, нами изучены показатели заболеваемости и смертности от КРР в каждом географическом регионе РК. Наше исследование было проведено в период, когда в Казахстане было 14 областей и два города со статусом административных единиц: г. Астана и г. Алматы. Анализ стандартизированных по возрасту показателей заболеваемости и смертности от КРР в регионах Казахстана выявил, что изучаемые показатели имеют значительную географическую вариабельность как для общей популяции, так и для каждого пола отдельно (таблица 9).

Таблица 9 – Стандартизированные показатели заболеваемости и смертности от колоректального рака в Казахстане, на 100000 населения (стандартизирован по возрастной структуре ВОЗ)

Регионы	Заболеваемость			Смертность		
	Оба пола	Муж.	Жен.	Оба пола	Муж.	Жен.
Казахстан	17,73	21,3	15,68	10,94	13,67	9,35
Акмолинская область	17,63	22,85	14,14	11,67	15	9,63
Актюбинская область	15,22	19,66	12,82	10,13	13,65	8,07
Алматинская область	11,58	14,08	10,33	7,3	8,98	6,33
Атырауская область	12,68	16,12	11,45	8,92	11,75	7,72
ЗКО	18,88	24,43	15,88	11,46	14,88	9,66
Жамбылская область	10,45	11,41	9,09	8,69	10,83	7,14
Карагандинская область	20,91	24,84	19	12,29	15,51	10,36
Костанайская область	22,97	27,33	20,67	10,98	13,46	9,4
Кызылординская область	9,14	10,25	8,12	6,33	7,8	5,24
Мангыстауская область	15,12	13,39	12,09	10,8	11,92	8,16
ЮКО	8,71	10,35	7,69	5,27	5,97	4,43
Павлодарская область	26	33,05	22,73	14,69	18,61	11,9
СКО	22,43	28,67	18,91	13,41	19	10,94
ВКО	21,12	25,77	18,76	13,24	16,55	11,71
г. Астана	23,71	27,77	20,93	12,34	15,35	10,27
г. Алматы	22,25	27,61	19,3	14,7	18,7	12,7
Примечания: ВКО – Восточно-Казахстанская область, Жен. – женщины, ЗКО – Западно-Казахстанская область, Муж. – мужчины, СКО – Северо-Казахстанская область, ЮКО – Южно-Казахстанская область.						

При анализе показателей таблицы 9, отмечаются высокие показатели заболеваемости КРР в Павлодарской области, г. Астана, Костанайской и Северо-Казахстанской областях и г. Алматы. При анализе стандартизированных показателей заболеваемости КРР в регионах в зависимости от пола,

Павлодарская область была на первом месте по заболеваемости как среди мужчин, так и среди женщин с показателями 33,05 и 22,73 случаев на 100000 мужского и женского населения, соответственно.

Самый низкий стандартизированный показатель заболеваемости КРР был отмечен в Южно-Казахстанской области – 8,71 случаев на 100000 населения. В целом, к регионам со стандартизированным показателем заболеваемости КРР ниже среднереспубликанского значения относились: Акмолинская, Актюбинская, Алматинская, Атырауская, Жамбылская, Кызылординская, Мангыстауская и Южно-Казахстанская области, где показатели заболеваемости КРР варьировались в пределах от 8,71 до 17,63 случаев на 100000 населения (рисунок 13).



Применена стандартная возрастная структура населения, используемая ВОЗ

Рисунок 13 – Стандартизированные показатели заболеваемости КРР на 100000 населения по регионам Казахстана

Как видно из рисунка 13, стандартизированные показатели заболеваемости КРР в целом были наиболее низкими в южных регионах страны: в Южно-Казахстанской, Кызылординской, Жамбылской и Алматинской областях (до 11,58 случаев на 100000 населения), за исключением города Алматы. Показатель заболеваемости КРР в г. Алматы был высоким и превышал среднереспубликанский показатель на 26% (22,25 случая на 100000 населения).

При сравнительной оценке стандартизированных показателей смертности от КРР в различных географических регионах РК, мы также наблюдали выраженный разброс в показателях. Уровень смертности от КРР был самый низкий в Южно-Казахстанской области (5,27 случая на 100000 населения), а самый высокий был отмечен в г. Алматы (14,7 случаев на 100000 населения).

населения), который превышает среднереспубликанский показатель смертности на 25,9%. По показателям смертности от КРР Павлодарская область находилась на одном уровне с г. Алматы, с выявлением 14,69 летальных случаев в расчете на 100000 общего населения (рисунок 14).



Применена стандартная возрастная структура населения, используемая ВОЗ

Рисунок 14 – Стандартизированные показатели смертности от КРР на 100000 населения по регионам Казахстана

В целом, наименее благополучно ситуация по смертности от КРР складывалась в 9 регионах Казахстана, где стандартизированные показатели смертности от рака толстой кишки были выше среднереспубликанского уровня (>10,94 случаев на 100000 населения).

Высокие стандартизированные показатели смертности от КРР были отмечены в тех регионах, где стандартизированные показатели заболеваемости КРР были высокими, за исключением Акмолинской области, где показатель смертности от КРР был выше среднереспубликанского уровня, хотя показатель заболеваемости в этой области был незначительно ниже среднереспубликанского значения.

Так же, как и стандартизированные показатели заболеваемости, показатели смертности от КРР в южных регионах Казахстана имели самые низкие значения, почти в два раза ниже среднереспубликанского показателя смертности от КРР. Во всех регионах с низкими показателями смертности от КРР

общего населения, были выявлены аналогичные результаты при анализе показателей в зависимости от пола.

Таким образом, анализ заболеваемости и смертности от КРР показал увеличение показателей заболеваемости КРР на 14,2% и снижение показателей смертности от рака толстой кишки на 12,2% за период 2006-2015 гг. Выявленная динамика показателей заболеваемости и смертности от КРР была более выраженной за период после внедрения государственной программы скрининга КРР в Казахстане. Повозрастной анализ заболеваемости КРР выявил рост изучаемых нами показателей КРР с увеличением возраста с регистрацией 88% от всех случаев КРР в возрасте старше 50 лет. Показатели заболеваемости и смертности были высокими у мужчин по сравнению с показателями у женщин за весь период изучения. Удельный вес ранних стадий КРР за изучаемый период увеличился с 32% до 55%, преимущественно, за счет снижения III стадии. При анализе показателей заболеваемости и смертности от КРР было выявлено, что изучаемые показатели были высокими преимущественно в северных регионах Казахстана, тогда как в южной части страны заболеваемость и смертность от рака толстой кишки были ниже среднереспубликанского значения, кроме г. Алматы, где заболеваемость и смертность превышала среднереспубликанский показатель и составила 22,25 и 14,7 случаев на 100000 население, соответственно. Несмотря на введенную программу скрининга, показатели смертности от КРР и удельный вес выявления рака толстой кишки в поздней стадии остаются высокими, что определяет необходимость улучшения ранней диагностики колоректального рака.

3.2 Результаты КТ колонографии в ранней диагностике КРР

3.2.1 Общая характеристика выявленных патологий

КТ колонография проводилась по стандартной методике с применением оптимизированного нами протокола исследования 593 участникам. Проведение КТ колонографии выявило у обследуемых различные патологические изменения толстой кишки и внекишечные патологические процессы.

Патологические изменения толстой кишки были представлены доброкачественными изменениями или аномалиями/вариантами развития: липомы, дивертикулез, долихоколон, полипы. Также были выявлены изменения, характерные для злокачественного новообразования кишки. Всем пациентам проведена эндоскопическая колоноскопия после КТ колонографии. Все образования, выявленные при эндоскопическом исследовании, подвергались биопсии или хирургическому вмешательству с последующим патоморфологическим исследованием.

При проведении КТ колонографии у 31 (5,2%) участника из 593 была выявлена патология толстой кишки, подозрительная на злокачественный процесс, у 37 (6,2%) участников выявлены крупные (больше 1,0см) полипы толстой кишки. По данным патоморфологического исследования, у 18 (3,0%) пациентов подтвержден КРР, у 42 (7,1%) участников выявлены прогрессирующие аденомы. Распределение морфологически верифицированных

случаев КРР и прогрессирующих аденом по анатомическим сегментам толстой кишки представлено в таблице 10.

Таблица 10 – Распределение случаев колоректального рака и прогрессирующих аденом по отделам толстой кишки

Локализация	Количество абсолютное (%)	
	КРР	ПА
Прямая кишка	3 (16,7%)	6 (14,3%)
Сигмовидный отдел ободочной кишки	5 (27,8%)	14 (33,3%)
Нисходящий отдел ободочной кишки	2 (11,1%)	9 (21,4%)
Поперечный отдел ободочной кишки	3 (16,7%)	7 (16,7%)
Восходящий отдел ободочной кишки	3 (16,7%)	4 (9,5%)
Слепая кишка	2 (11,1)	2 (4,8%)
Всего	18 (100%)	42 (100%)

Как видно из таблицы 10, КРР наиболее часто локализовался в левых отделах толстой кишки (66,7%), тогда как только 33,3% всех опухолей толстой кишки выявлены в правых отделах ободочной кишки.

Распределение прогрессирующих аденом в левой половине ободочной кишки было в 2,5 раза чаще по сравнению с поражением правого отдела ободочной кишки (76,2% против 23,8%). Из общего количества выявленных прогрессирующих аденом 33,3% локализовались в сигмовидной кишке.

Наиболее распространенным типом прогрессирующих аденом были полипы на широком основании (76,2%), далее следовали полипы «на ножке» и плоские полипы с удельным весом 16,7% и 7,1%, соответственно (рисунок 15).

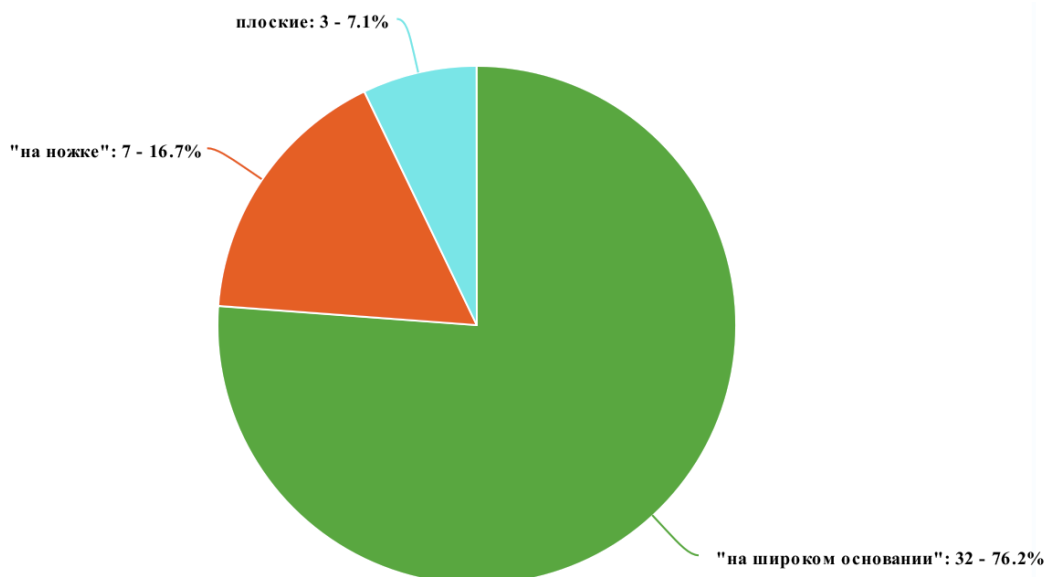


Рисунок 15 – Удельный вес различных форм полипов толстой кишки, выявленных при КТ колонографии

3.2.2 Интерпретация КТ колонографии по системе C-RADS

Результаты КТ колонографии были классифицированы по системе C-RADS (категории C0-C4). В нашем исследовании не учтена категория C0, включающая неадекватную подготовку кишки и/или недостаточную инсуффляцию, так как эти случаи относились к критериям исключения.

У 389 (65,6%) из 593 обследуемых выявлены изменения категории C1, которая включает отсутствие патологических изменений, аномалии развития или доброкачественные изменения толстой кишки.

Наиболее часто диагностированные изменения категории C1 по системе C-RADS представлены липомами толстой кишки (рисунок 16) у 1,3% (8/593) обследуемых, дивертикулезом толстой кишки (рисунок 17) у 22,9% (136/593) участников и долихоколоном у 35,6% (211/593) участников.

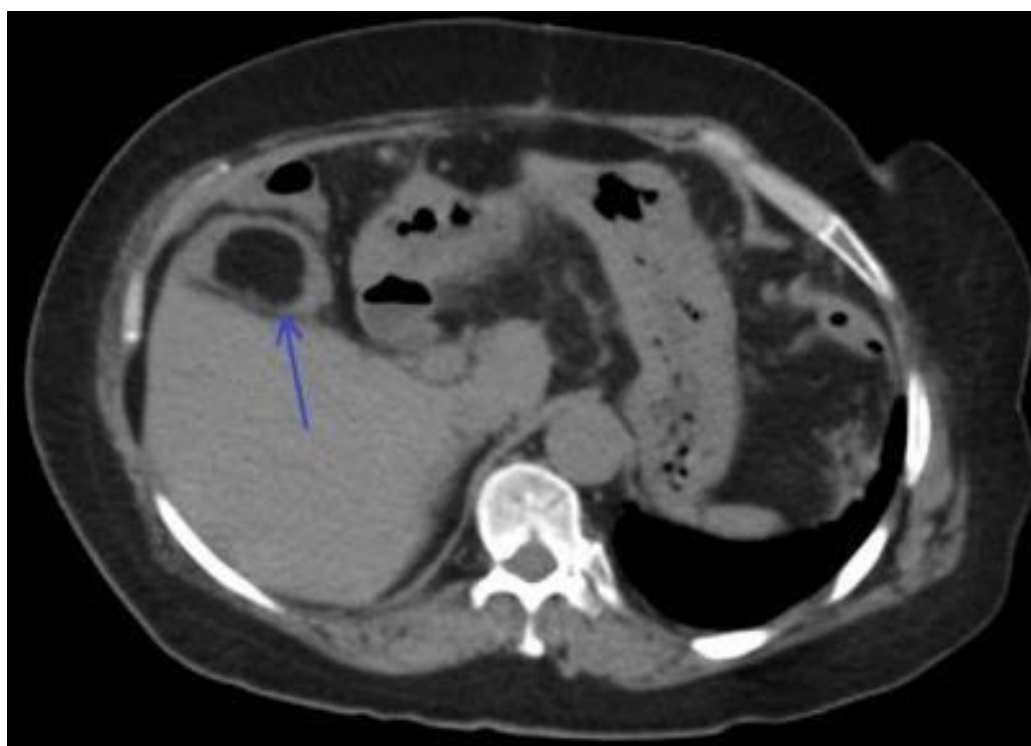


Рисунок 16 – Аксиальный КТ скан органов брюшной полости: в просвете печеночного изгиба толстой кишки определяется липома (стрелка), категория C1

У 24 (4,0%) и 39 (6,6%) обследуемых обнаружены изменения категорий C2 и C3 (соответственно) по системе C-RADS, которые включают полипы. У 7,1% (42/593) всех участников патоморфологическое исследование выявило прогрессирующую аденому. Средний размер обнаруженных прогрессирующих аденом толстой кишки составил $10 \pm 3,3$ мм. На рисунках 18 и 19 приведены клинические примеры случаев из категории C2 и C3.

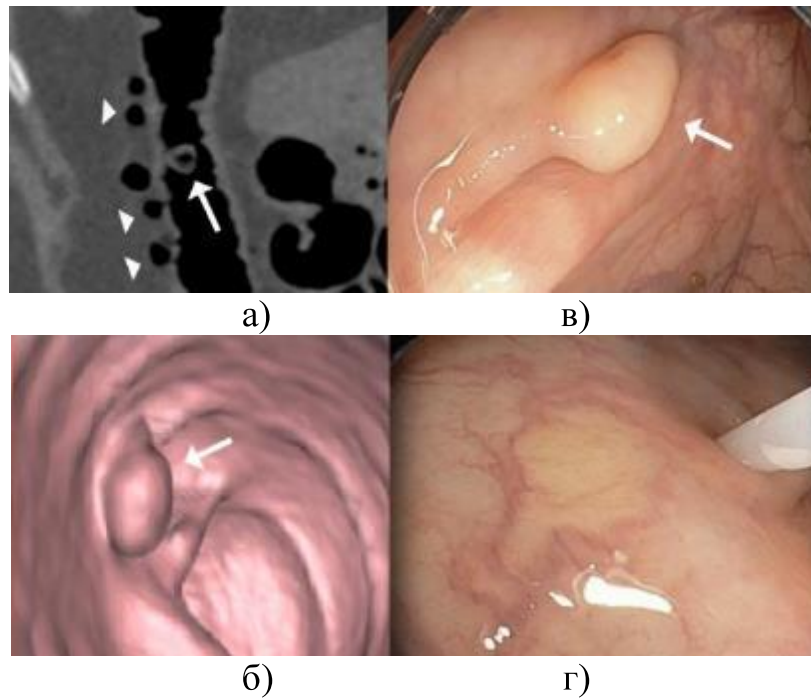


Рисунок 17 – Дивертикулез (треугольные стрелки) и инвертированный дивертикул (стрелки) толстой кишки, категория С1:
 а) двухмерное и б) трехмерное КТ изображения, в) эндоскопическая картина, г) осторожное нажатие закрытыми щипцами эндоскопа возвращает дивертикул к типичному виду

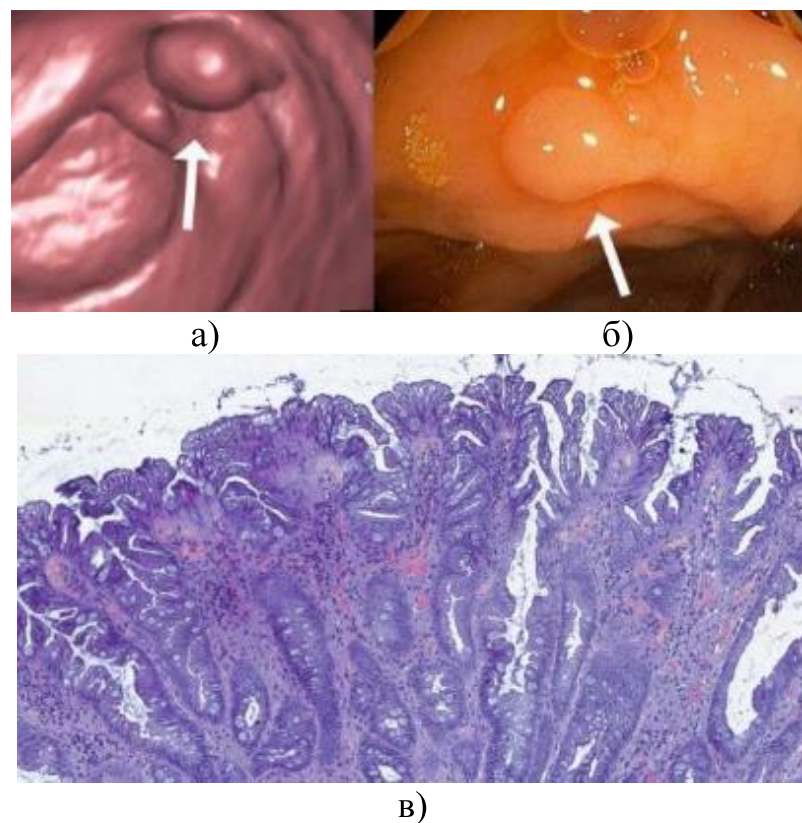


Рисунок 18 – Единичная 8мм аденома толстой кишки (стрелки), категория С2:
 а) трехмерное КТ изображение, б) эндоскопическая картина и в) гистологическая картина зубчатого полипа

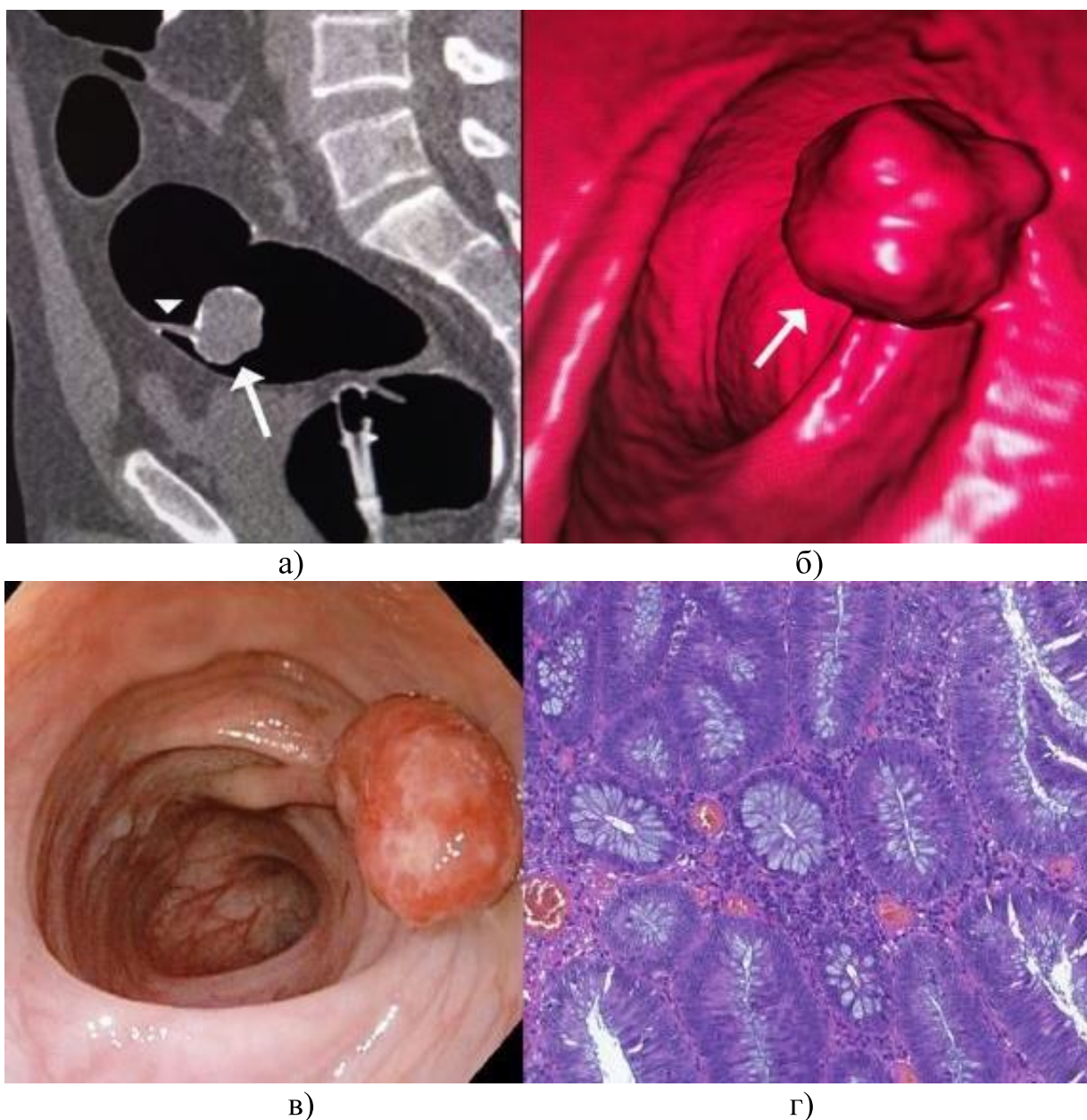


Рисунок 19 – Аденома толстой кишки 26 мм (стрелки) с признаками тяжелой дисплазии, с наличием узкой ножки (треугольная стрелка), категория С3:
 а) двухмерное и б) трехмерное КТ изображения, в) эндоскопическая картина,
 г) гистологическая картина

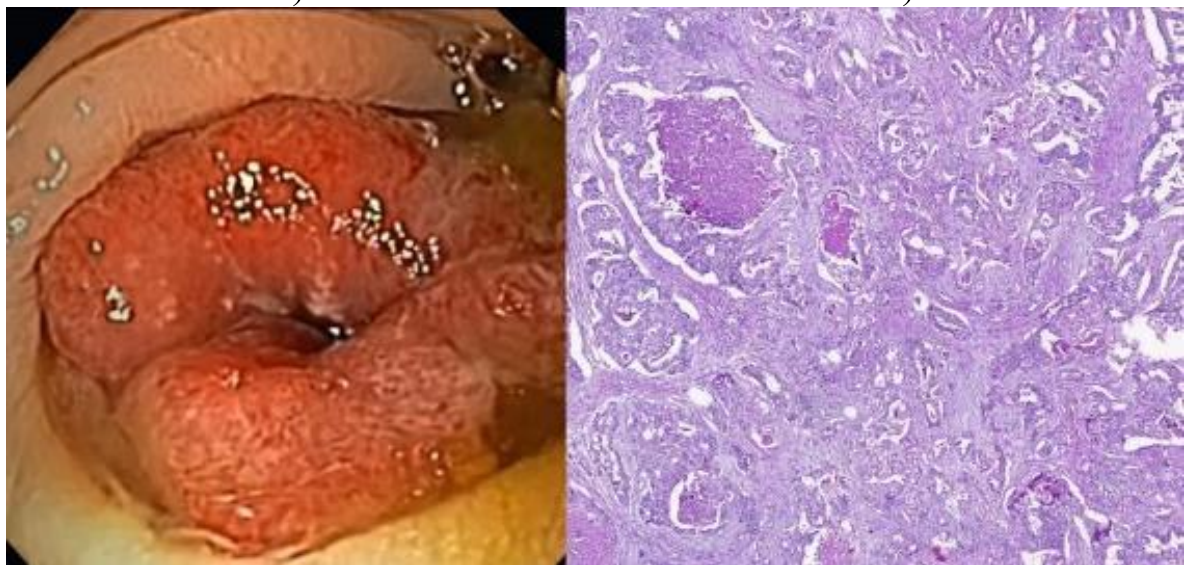
У 16 (2,7%) пациентов из 593 обследованного нами участников выявлены изменения категории С4 по системе C-RADS, включающая злокачественные образования толстой кишки (рисунок 20), однако при патоморфологическом исследовании КРР был выявлен у 3,0% (18/593) пациентов.

Средний размер КРР составил $6,1 \pm 2,4$ см. Средний возраст пациентов категории С4 был выше ($62,4 \pm 10,0$ лет) по сравнению с возрастом участников категорий С1-С3 ($57,9 \pm 8,3$ лет). Разница в возрасте была менее выражена в случаях с прогрессирующими аденомами ($59,7 \pm 9,7$ лет) по сравнению с контрольной группой ($57,9 \pm 2,1$ лет).



а)

б)



в)

г)

Рисунок 20 – Опухоль сигмовидной кишки (стрелки), категория С4:
 а) трехмерное и б) двухмерное КТ изображения, в) эндоскопическая картина,
 г) гистологическая картина аденокарциномы

Таким образом, нами было выявлено, что при проведении КТ колонографии с целью ранней диагностики КРР у бессимптомного населения географического региона Казахстана с высокими показателями заболеваемости и смертности от рака толстой кишки, наиболее часто выявленной находкой являются изменения категории С1 по классификации C-RADS.

Удельный вес категорий С2 и С3 составили 10,6%, тогда как изменения категории С4, включающие злокачественные новообразования толстой кишки составили 3% (рисунок 21)

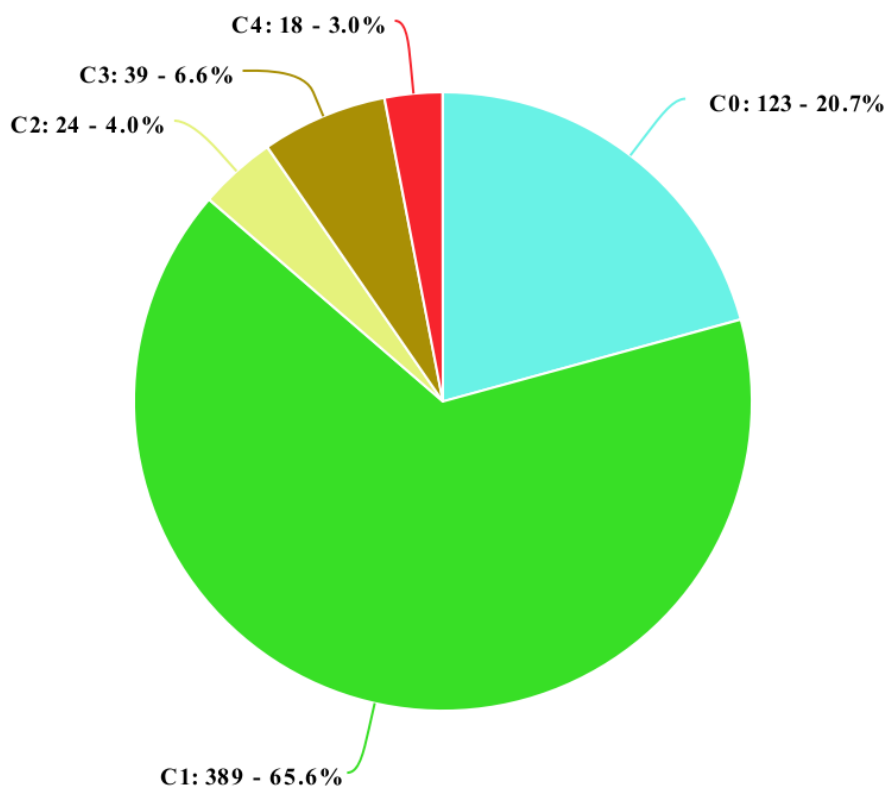


Рисунок 21 – Удельный вес различных категории изменений толстой кишки по классификации C-RADS

При проведении линейного регрессионного анализа ассоциации между возрастом и частотой выявления категории С4 выявлена умеренная положительная связь как у участников обоего пола ($r=0,799$; $p\leq 0,05$), так и для каждого из полов отдельно ($r=0,615$ у мужчин и $r=0,012$ у женщин, $p\leq 0,05$).

Расчет взаимосвязи между возрастом и частотой обнаружения крупных аденом продемонстрировал положительную линейную зависимость в общей популяции участников и у женщин ($r=0,521$ и $r=0,395$, соответственно), но слабую отрицательную связь между вышеперечисленными переменными для мужчин ($r=-0,296$). Однако, результаты данного анализа в группе ПА не имеют статистической значимости ($p>0,05$).

КТ колонография, помимо патологий толстой кишки, позволяла выявить внекишечные изменения в брюшной полости, забрюшинном пространстве и малом тазу (рисунок 22), которые так же классифицируются по системе C-RADS (категории E0-E4).

Распределение выявленных внекишечных изменений (ВКИ) при КТ колонографии показало следующее: изменения категории E1 были выявлены у

58,9% (349/593) участников, E2 у 28,2% (167/593) участников, E3 у 11,5% (68/593) участников, доля E4 категории составила 1,5% (9/593).



Рисунок 22 – КТ изображение брюшной полости в сагиттальной проекции: визуализируется тубулярная аденома ободочной кишки (зеленая стрелка) на длинной ножке (*), так же, выявлен полип желудка на ножке (черная стрелка).

Средний возраст участников с ВКИ составил $59,4 \pm 8,8$ лет. Переменные «возраст» и «частота выявления ВКИ» были обнаружены как умеренно положительно коррелирующие в отношении категории E4 ($r=0,461$; $p<0,01$), с самым высоким уровнем обнаружения клинически значимых ВКИ в возрастной группе 65-69 лет (37,5% всех случаев ВКИ). Не было обнаружено связи между возрастом и частотой выявления категорий E2 и E3.

Изменения категории E4 на 82,4% чаще выявлялись у мужчин (2,4%), чем у женщин (1,0%), в то время как частота категорий E3 диагностировалась на 21,8% больше у женщин (13,2%) в сравнении с мужчинами (10,6%). Наиболее частыми патологиями в категории E4 были новообразования с подозрением на злокачественный процесс и аневризмы аорты, которые составили 1,5% и 0,2% от количества всех участников.

3.2.3 Сравнительный анализ результатов КТ колонографии с данными эндоскопического и патоморфологического исследований

При сравнении показателей продолжительности выполнения КТ колонографии и эндоскопической колоноскопии было выявлено, что КТ колонография проводится в среднем за $19,2 \pm 1,9$ минуты, а среднее время, затраченное нами на интерпретацию исследования, составило $13,9 \pm 5,9$ минут. В

нашем исследовании проведение эндоскопической колоноскопии занимало больше времени, чем проведение КТ колонографии (45±4,1 минуты). Здесь следует отметить, что колоноскопия проводится без назначения седативных препаратов, что могло привести к увеличению общей продолжительности процедуры. Среднее время ожидания колоноскопии составило 1,8 дня (от 0 до 5 дней). В нашем исследовании никаких осложнений, при проведении КТ колонографии или эндоскопической колоноскопии не было зарегистрировано.

Результат анализа диагностической ценности КТ колонографии в диагностике КРР и ПА детально представлен в таблице 11.

Таблица 11 – Диагностическая ценность КТ колонографии (N=593)

	КРР		ПА		КРР и ПА	
	Значение 95% ДИ		Значение 95% ДИ		Значение 95% ДИ	
Чувствительность	88,9%	[62,3-98,6]	71,4%	[55,4-84,3]	63,1%	[50,9-74,0]
Специфичность	97,4%	[95,7-98,5]	98,7%	[97,4-99,5]	95,8%	[93,7-97,3]
Позитивное ОП	34,1	[20,2-57,6]	56,2	[26,3-120]	14,9	[9,5-23,2]
Негативное ОП	0,1	[0,03-0,4]	0,3	[0,2-0,5]	0,4	[0,3-0,5]
ППЗ	51,3%	[38,4-64,1]	81,6%	[67,4-90,5]	62,6%	[51,7-72,3]
НПЗ	99,7%	[98,7-99,9]	97,8%	[96,5-98,6]	95,8%	[94,5-96,9]
Точность	97,1%	[95,5-98,3]	96,7%	[95,0-98,0]	92,5%	[90,0-94,5]
Распространенность	3,0%		7,1%		10,1%	
Примечания: ДИ – доверительный интервал, НПЗ – негативное предиктивное значение, КРР – колоректальный рак, ОП – отношение правдоподобия, ПА – прогрессирующая аденома, ППЗ – позитивное предиктивное значение, N – количество.						

Наиболее достоверным показателем, исключающим наличие заболевания, является «специфичность» метода, которая соответствует высокому негативному предиктивному значению. Как видно из таблицы 11, в нашем исследовании, чувствительность КТ колонографии в диагностике КРР и ПА составляла 88,9% и 71,4% соответственно; а специфичность – 97,4% и 98,7%, соответственно. При этом точность метода составил 97,1% и 96,7% в диагностике КРР и прогрессирующих аденом соответственно.

При выборе одного из конкурирующих диагностических тестов в клиническом применении рекомендуется использовать положительные и отрицательные отношения правдоподобия, а не только значения чувствительности и специфичности. Данный показатель обладает рядом преимуществ, в том числе тем фактом, что не варьируют в зависимости от выборки или условий и не зависит от распространенности заболевания. Высокие значения позитивного ОП и низкие значения негативного ОП указывают на большую диагностическую способность теста. В нашем исследовании было выявлено, что КТ колонография имеет очень низкое негативное ОП в

диагностике КРР и прогрессирующих аденом (0,1 и 0,3, соответственно). Таким образом, КТ колонография является наиболее надежным методом для исключения колоректальных неоплазий у бессимптомных обследуемых.

Для оценки уровня согласия результатов КТ колонографии, эндоскопического и патоморфологического исследований был проведен статистический анализ по изучению коэффициента Каппа. Результаты анализа свидетельствуют о том, что между радиологами, эндоскопистами и патоморфологами имеется существенное согласие при диагностике КРР (значение Каппа составило (k) 0,61). Наиболее значительной была степень согласия между радиологами и эндоскопистами ($k=0,68$), в то время как степень согласия между радиологами и патоморфологами была меньше ($k=0,43$). Степень согласия между всеми тремя группами экспертов была слабой в диагностике ПА ($k=0,39$), при этом между радиологами и эндоскопистами было достигнуто несколько лучшее согласие ($k=0,47$), чем между радиологами и патоморфологами ($k=0,40$).

3.2.4 Частота выявления КРР и прогрессирующих аденом в зависимости от различных медико-демографических факторов

Мы провели анализ частоты выявления колоректального рака и прогрессирующих аденом при проведении скрининга КРР с применением КТ колонографии у бессимптомного населения в зависимости от возраста, пола, этнической принадлежности участников, а также в ассоциации с медицинскими факторами, такими как индекс массы тела (ИМТ), отягощенный анамнез, результат ФИТ, вовлеченность в физическую активность и наличие вредных привычек (таблица 12).

Частота выявления КРР превалирует более чем в 12 раз у обследуемых старше 66 лет (ОШ 12,11; 95% ДИ 4,45-32,92; $p=0,01$), а в случае прогрессирующих аденом различие было относительно небольшим, но статистически значимым (ОШ 1,89; 95% ДИ 0,67-3,71; $p=0,05$).

Распространенность КРР и крупных аденом у лиц казахской национальности и остального азиатского населения была ниже, чем у представителей славянской этнической группы (ОШ 0,61; 95% ДИ 0,22-1,65; $p=0,05$ и ОШ 0,43; 95% ДИ 0,22-0,83; $p=0,01$ соответственно). Следует отметить, что этнические казахи составляли подавляющее большинство всех участников азиатского происхождения – 92%, в то время как другие азиатские национальности были представлены уйгурами, корейцами и татарами с общей долей 3,7%, 3,0% и 1,4%, соответственно.

У обследуемых, утверждавших при анкетировании, что они вели физически активный образ жизни, риск выявления КРР и ПА был ниже в четыре и в два раза соответственно, по сравнению с теми участниками, которые были менее физически активными ($p\leq 0,05$). В группу «физически активных» были распределены участники, которые более 3 часов в неделю занимающиеся различными видами физической активности, как быстрая ходьба, бег, езда на велосипеде, тренировки в тренажерном зале, аэробика, игра в футбол или большой теннис и т.д.

Таблица 12 – Частота выявления КРР и прогрессирующих аденом в зависимости от медико-демографических характеристик участников (N=593)

ГРУППЫ	N (%)	КРР		ПА	
		ОШ [95% ДИ]	p	ОШ [95% ДИ]	p
<i>Возраст, лет</i>					
45-55	264 (44,5)	0,51 [0,18-1,46]	0,01	0,84 [0,44-1,59]	0,05
56-65	200 (33,7)	0,81 [0,28-2,34]		0,68 [0,33-1,38]	
66-75	129 (21,8)	12,11 [4,45-32,9]		1,89 [0,67-3,71]	
<i>Пол</i>					
Мужчина	205 (34,6)	1,54 [0,60-3,95]	0,37	0,74 [0,37-1,18]	0,39
Женщина	388 (65,4)	0,65 [0,25-1,68]		1,35 [0,67-2,69]	
<i>Этническая принадлежность</i>					
Казахи и другие азиаты	453 (76,4)	0,61 [0,22-1,65]	0,05	0,43 [0,22-0,83]	0,01
Славяне	140 (23,6)	1,65 [0,61-4,47]		2,33 [1,21-4,47]	
<i>Индекс массы тела (ИМТ) (кг/м²)</i>					
ИМТ 18,4-24,9	259 (43,7)	1,64 [0,64-4,21]	0,09	0,96 [0,51-1,82]	0,86
ИМТ 25,0-29,9	199 (33,6)	0,56 [0,18-1,71]		0,99 [0,51-1,92]	
ИМТ больше 30,0	135 (22,7)	0,97 [0,31-2,99]		1,07 [0,51-2,23]	
<i>Физическая активность (часы активной тренировки в неделю)</i>					
до 3	390 (65,8)	4,30 [0,98-18,9]	0,05	2,33 [1,06-5,13]	0,03
больше 3	203 (34,2)	0,16 [0,04-0,68]		0,43 [0,20-0,95]	
<i>Вредные привычки</i>					
Нет	442 (74,5)	0,88 [0,31-2,53]	0,58	0,81 [0,36-1,81]	0,13
Курение сигарет	96 (16,2)	1,50 [0,48-4,66]		1,24 [0,55-2,76]	
Злоупотребление алкоголем	55 (9,3)	0,57 [0,07-4,34]		0,11 [0,01-1,88]	
<i>Семейный онкологический анамнез</i>					
Родственники первой и второй степени / КРР	38 (6,4)	0,86 [0,11-6,61]	0,08	0,72 [0,17-3,08]	0,62
Родственники первой и второй степени / не КРР	195 (32,9)	1,02 [0,38-2,76]		0,63 [0,32-1,24]	
Не отягощён	360 (60,7)	1,02 [0,39-2,66]		1,18 [0,61-2,27]	
<i>Результаты скрининга КРР с применением ФИТ</i>					
Положительный	71 (12,0)	1,49 [0,42-5,27]	0,04	4,16 [2,03-13,12]	0,01
Отрицательный	61 (10,3)	0,50 [0,07-0,85]		0,21 [0,03-1,61]	
Не участвовал	461 (77,7)	1,01 [0,33-3,10]	0,99	1,01 [0,33-3,10]	0,99
Примечания: ДИ – доверительный интервал, КРР – колоректальный рак, ОШ – отношение шансов, ПА – прогрессирующая аденома, ФИТ – фекальный иммунохимический тест, p – значение вероятности, N – количество.					

22,3% (132/593) участников, до их включения в наше исследование, проходили скрининг КРР с ФИТ в рамках государственной программы скрининга. 71 (53,8%) из 132 участников имели положительные результаты ФИТ. Средний возраст участников с положительным и отрицательным результатами ФИТ составил $59,1 \pm 7,0$ и $59,4 \pm 8,3$ лет, соответственно. Доля женщин преобладала в обеих ФИТ группах (соотношение мужчин и женщин – 0,73 у ФИТ-положительных и 0,45 у ФИТ-отрицательных).

24 из 71 (33,8%) ФИТ положительных лиц отказались от прохождения углубленной диагностики с помощью эндоскопической колоноскопии в рамках государственной программы скрининга КРР, однако все эти участники согласились пройти КТ колонографию в качестве уточняющего диагностического инструмента в рамках нашего исследования. Кроме того, все эти участники прошли эндоскопическую колоноскопию, в случае, когда при КТ колонографии были диагностированы КРР или ПА.

КРР был диагностирован у 3 (4,2%) участников, а ПА у 7 (9,9%) участников из 71 ФИТ положительных участников. Что касается ФИТ-отрицательных лиц (N=61), то КТ колонография выявила в этой группе 1 (1,6%) случай КРР и 5 (8,2%) случаев прогрессирующих аденом.

При сравнении частоты выявления колоректальных неоплазий у обследуемых с положительными и отрицательными результатами ФИТ, было выявлено статистически значимое снижение вероятности КРР и ПА у участников с отрицательным результатом ФИТ (ОШ 0,5; 95% ДИ 0,07-0,85; $p=0,04$). Данный анализ, проведенный в каждой гендерной группе, показал более чем двукратно низкую вероятность КРР (ОШ 0,65; 95% ДИ 0,25-1,68; $p=0,67$) и вероятность обнаружения ПА у женщин (ОШ 1,35; 95% ДИ 0,67-2,69; $p=0,39$); однако, эти различия не были статистически значимыми. Что касается других категорий участников, то, хотя и были отмечены различные показатели вероятности обнаружения КРР и ПА в этих группах, но все различия не были статистически значимы.

Таким образом, КТ колонография имеет 88,9% чувствительность и 97,4% специфичность в диагностике КРР, а в диагностике прогрессирующих аденом – 71,4% чувствительность и 98,7% специфичность. Метод позволил получить высокие показатели частоты выявления КРР и прогрессирующих аденом (3,0% и 7,1% соответственно). Частота выявления КРР и ПА при проведении КТ колонографии была высокой в старших возрастных группах (старше 66 лет), у лиц славянской этнической группы, физически неактивных участников и у лиц с положительным результатом ФИТ. Уровень участия населения выбранных регионов в скрининге КРР с применением КТ колонографии был высоким (56,5%).

Время проведения КТ колонографии была короче, чем проведение тотальной эндоскопической колоноскопии, что указывает на относительно высокую пропускную способность КТ колонографии. Серьезных осложнений (перфорация кишки, кровотечение и другие) при проведении КТ колонографии и/или эндоскопической колоноскопии в нашем исследовании не было.

3.3 Изучение активности НК клеток у бессимптомного населения в зависимости от результатов КТ колонографии

Из 593 участников исследования, тест на определение активности НК клеток прошли 354 (59,7%) человека. По результатам КТ колонографии, эндоскопической колоноскопии и патоморфологического исследования, 354 участников были разделены на четыре группы: контрольная группа (86,4%, 306/354), прогрессирующие аденомы (9%, 32/354), воспалительные заболевания кишечника (1,7%, 6/354) и КРР (2,8%, 10/354). В контрольную группу (категория С1 по системе С-RADS) включены участники, у которых не была обнаружена неопластическая патология толстой кишки по результатам КТ колонографии, колоноскопии и/или патоморфологического исследования.

В таблице 13 приведены результаты изучения активности НК клеток во всех 4 группах участников.

Таблица 13 – Сравнительный анализ активности НК клеток в различных группах участников (N=354)

Группы	N (%)	Min	Медиана	Max	Среднее	СО	<i>p</i>
Контрольная	306 (86,5)	5,9	544,8	2516	679,3	613	
ПА	32 (9,0)	6	392	1009,7	424,8	257,3	0,04
ВЗК	6 (1,7)	75,5	234,1	572,7	515,1	731,9	0,14
КРР	10 (2,8)	25,5	140,4	422	171	147,4	0,05

Примечания: ВЗК – воспалительные заболевания кишечника, НК – натуральные киллеры, КРР – колоректальный рак, ПА – прогрессирующая аденома, СО – стандартное отклонение, Max – наибольшее значение, Min – наименьшее значение, *p* – значение вероятности, N – количество.

Как видно из таблицы 13, медиана активности НК клеток у пациентов с КРР была самой низкой и составила 140,4 пг/мл (среднее значение 171 пг/мл, СО=147,4 пг/мл). У пациентов с ВЗК также был снижен уровень активности НК клеток (медиана – 234,1 пг/мл, среднее значение – 515,1 пг/мл; СО=731,9 пг/мл). Медиана уровня активности НК клеток у лиц с прогрессирующими аденомами толстой кишки составил 392 пг/мл (средний показатель – 424,8 пг/мл; СО=257,3 пг/мл). В контрольной группе активность НК клеток была выше по сравнению с показателями в других группах – медиана 544,8 пг/мл (среднее значение – 679,3 пг/мл, СО=613 пг/мл), у мужчин контрольной группы медиана активности НК клеток была выше и составила 548,5 пг/мл по сравнению с аналогичным показателем у женщин – 500,0 пг/мл. Разница уровня активности НК клеток в группах была статистически значимой, $p < 0,05$ (рисунок 23).

Анализ корреляции Пирсона показал слабую отрицательную линейную связь между возрастом и активностью НК клеток у мужчин и у лиц обоего пола

в контрольной группе ($r = -0,232$ и $r = -0,185$, соответственно, $p < 0,05$), что означает снижение активности НК клеток в увеличением возраста, в то время как у женщин данная связь имела слабое положительное значение, которая, однако, не была статистически значимой ($p = 0,84$).

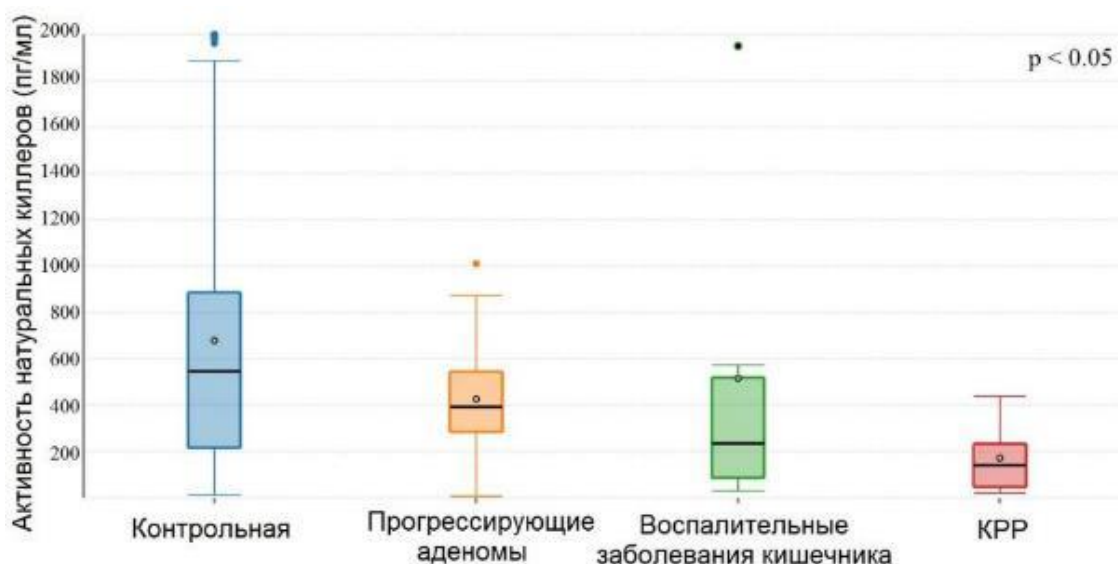


Рисунок 23 – Активность НК клеток у пациентов с воспалительными заболеваниями кишечника, колоректальным раком, прогрессирующими аденомами и условно здоровых лиц контрольной группы

Нами также были изучены показатели активности НК клеток в зависимости от некоторых демографических характеристик и факторов здоровья участников. Так медиана уровня активности НК клеток была выше у некурящих (544 пг/мл в сравнении с 412 пг/мл у курильщиков, $p = 0,03$) и у физически активных участников (653,5 пг/мл в сравнении с 413 пг/мл у физически неактивных, $p = 0,02$). У участников, употребляющих алкоголь медиана активности НК клеток составила 389 пг/мл, у непьющих – 476 пг/мл, $p = 0,12$). Медиана активности НК клеток была выше у лиц славянской этнической группы (514 пг/мл) по сравнению с азиатской когортой, включающая коренных казахов (446 пг/мл, $p = 0,04$).

При расчете индекса Юдена на основе ROC анализа нами было определено оптимальное пороговое значение активности НК клеток. В нашем исследовании максимальный индекс Юдена (0,693) был достигнут на уровне активности НК клеток – 200 пг/мл. Частота ложноотрицательных результатов теста при диагностике КРР в этой точке отсечения составляла 13%.

Мы проанализировали риски выявления КРР в зависимости от показателей активности НК клеток у 354 участников при проведении скрининга с помощью КТ колонографии (таблица 14).

У лиц с низким уровнем активности НК клеток было в 6,84 раза больше риска развития КРР при, чем у лиц с более высокой активностью НК клеток

($p < 0,001$). Наиболее выраженные различия распространенности КРР в ассоциации с активностью НК клеток были обнаружены у женщин, у которых риск КРР был в 22,9 раза выше, чем у мужчин (2,9). Более того, результаты были статистически значимы только у женщин ($p = 0,004$).

Таблица 14 – Частота выявления КРР в зависимости от уровня активности НК клеток (N=354)

	Активность НК клеток ≤ 199 пг/мл			Активность НК клеток ≥ 200 пг/мл		
	N	ОШ для КРР [95% ДИ]	<i>p</i>	N	ОШ для КРР [95% ДИ]	<i>p</i>
Мужчины	35	2,87 [0,68-12,18]	0,15	93	0,35 [0,08-1,48]	0,15
Женщины	58	22,92 [2,76-190,7]	0,004	168	0,04 [0,01-0,36]	0,21
Оба пола	93	6,84 [2,31-20,27]	$< 0,001$	261	0,15 [0,05-0,43]	0,06

Примечания: ДИ – доверительный интервал, ОШ – отношение шансов, КРР – колоректальный рак, НК – натуральные киллеры, *p* – значение вероятности, N – количество.

Мы также изучили риски развития ПА в зависимости от показателей активности НК клеток. Однако не было обнаружено статистически значимой связи между уровнем активности НК клеток и частотой выявления прогрессирующих аденом (ОШ 0,62; 95% ДИ 0,25-1,57; $p = 0,314$). Результаты анализа диагностической точности ИФА теста на активность НК клеток обобщены в таблице 15.

Таблица 15 – Диагностическая ценность теста на активность НК клеток в диагностике колоректальных неоплазий (N=354)

	КРР		ПА		КРР и ПА	
	Значение	95% ДИ	Значение	95% ДИ	Значение	95% ДИ
Чувствительность	71,4%	[41,9-91,6]	20,7%	[8,0-39,7]	35,7%	[21,6-52,0]
Специфичность	75,6%	[70,7-80,1]	73,2%	[68,1-78,0]	75,1%	[69,9-79,8]
Позитивное ОП	2,9	[2,0-4,3]	1,1	[0,4-1,6]	1,4	[0,9-2,3]
Негативное ОП	0,4	[0,2-0,9]	1,1	[0,9-1,3]	0,9	[0,7-1,1]
ППЗ	7,8%	[5,5-11,0]	1,3%	[0,6-2,7]	5,91%	[3,9-9,0]
НПЗ	98,9%	[97,6-99,5]	98,2%	[97,8-98,5]	96,4%	[95,5-97,1]
Точность	75,5%	[70,7-79,9]	72,3%	[67,4-76,9]	73,4%	[68,5-78,0]
Распространенность	2,8%		1,7%		4,5%	

Примечания: ДИ – доверительный интервал, КРР – колоректальный рак, НПЗ – негативное предиктивное значение, ОП – отношение правдоподобия, ПА – прогрессирующая аденома, ППЗ – позитивное предиктивное значение.

Как видно из таблицы 15, негативное ОП теста на определение активности НК клеток составил 0,4 и 1,1 в диагностике КРР и прогрессирующих аденом соответственно, тогда как позитивное ОП – 2,9 и 1,1 соответственно. Значение позитивного отношения правдоподобия >5 считается значимым, более достоверно указывающее на высокую вероятность наличия заболевания, тогда как значение ОП <5 указывает на небольшую значимость результата на определение вероятности заболевания.

При негативном отношении правдоподобия $<0,3$ можно с высокой точностью подтвердить отсутствие заболевания, в то время как негативного ОП $>0,3$ указывает на слабую достоверность метода в исключении заболевания. Полученные нами результаты означают, что тест на определение активности НК клеток не имеет высокую надежность в диагностике КРР и прогрессирующих аденом.

Тест на активность НК клеток продемонстрировал хорошие показатели чувствительности и специфичности в диагностике КРР (71,4% и 75,6% соответственно) и высокое отрицательное предиктивное значение (98,9%). При анализе диагностических возможностей теста в выявлении прогрессирующих аденом оказалось, что чувствительность метода низкая (20,7%). Тем не менее, метод имеет 73,2% специфичность и 98,2% негативное предиктивное значение в диагностике прогрессирующих аденом толстой кишки. Как ранее было отмечено, хорошая специфичность и высокое негативное предиктивное значение диагностического теста позволяют с большой вероятностью исключить наличие патологий у обследуемого.

Тест на активность НК клеток показал хорошую клиническую полезность в исключении у обследуемых прогрессирующих аденом и КРР с отрицательным индексом клинической полезности (CUI –) 0,741 [при 95% ДИ 0,7-0,8] и 0,664 [95% ДИ 0,6-0,7], соответственно, в то время как положительный индекс клинической полезности (CUI +) был очень низким – 0,053 [95% ДИ 0,02-0,1] и 0,011 [95% ДИ 0-0,1] для ПА и КРР, соответственно. Также, следует отметить, что вероятность того, что у участников с низким уровнем активности НК клеток будут выявлены КРР или ПА, очень низкая (ППЗ – 7,8% и 1,3%, соответственно).

Таким образом, медиана показателя активности НК клеток была выше в контрольной группе (545,1 пг/мл), чем у лиц с КРР (140 пг/мл), с прогрессирующими аденомами (392,0 пг/мл) и с ВЗК (234 пг/мл). Анализ показал, что с увеличением возраста человека снижается активность НК клеток ($r = -0,232$, $p < 0,05$). Некурящие участники имели высокие показатели активности НК клеток по сравнению с курящими (544 пг/мл и 412 пг/мл соответственно, $p = 0,03$). Аналогично активность НК клеток была выше у физически активных участников (654 пг/мл против 413 пг/мл, $p = 0,02$), непьющих (476 пг/мл против 389 пг/мл, $p = 0,12$), у лиц славянской этнической группы (514 пг/мл против 446 пг/мл, $p = 0,04$).

Тест на определение активности НК клеток имеет 73,4% диагностическую точность наряду с высоким негативным предиктивным

значением в диагностике КРР и прогрессирующих аденом (98,9% и 98,2%, соответственно).

3.4 Результаты проведения сверхвысокопольной магнитно-резонансной томографии в оценке рака прямой кишки

Нами проанализированы результаты МРТ исследования органов малого таза 86 пациентов с РПК для оценки местной распространенности опухолевого процесса. При МРТ исследовании были выявлены изменения прямой кишки, характерные для злокачественного процесса, которые имели различный характер роста. Частота различных форм роста РПК представлена в таблице 16.

Таблица 16 – Распределение рака прямой кишки в зависимости от формы роста опухоли, выявленных при МРТ-исследовании

№	Форма роста	Количество абсолютное (%)
1	Экзофитная	55 (64,0%)
2	Диффузно-инфильтративная полуциркулярная	16 (18,6%)
3	Полиповидная	10 (11,6%)
4	Эндофитно-язвенная	5 (5,8%)

Как видно из таблицы 16, при анализе результатов МРТ исследования наиболее часто выявлена экзофитная форма роста опухоли прямой кишки (N=55, 64,0%); тогда как диффузно-инфильтративный полуциркулярный рост был выявлен у 16 (18,6%) участников; полиповидный рост с/без вовлечения фибромышечной ножки у 10 (11,6%) и эндофитно-язвенный характер роста с инфильтрацией стенки с формированием преимущественно эндофитного компонента у 5 (5,8%) пациентов.

При изучении локализации опухолевого процесса по отделам прямой кишки было выявлено, что РПК чаще всего локализовался в нижней трети прямой кишки (N=46, 53,5%). Поражение было преимущественно ограничено нижне-ампулярным отделом прямой кишки только в 19 (22,1%) случаях. В других случаях было выявлено поражение остальных отделов прямой кишки в различных сочетаниях: с вовлечением анального канала, с инвазией сфинктера, а также с распространением на средне-ампулярный отдел (N=27, 31,4%).

РПК локализовался в средне-ампулярном отделе прямой кишки у 34 (39,5%) пациентов, при этом только в 10 (11,6%) случаях опухоль была ограничена границами средней трети прямой кишки. В остальных случаях опухоль распространялась на смежные отделы верхней или нижней трети прямой кишки. Верхне-ампулярный отдел был поражен у 22 (25,6%) пациентов, при этом опухоль локализовалась исключительно в верхне-ампулярном отделе только у 12 (13,9%) пациентов. Распространенный процесс РПК с поражением всех отделов прямой кишки на момент первичной диагностики наблюдался в 7 (8,1%) случаях.

МРТ исследование позволяет изучить состояние сосудов малого таза и определить инвазию сосудов. При проведении анализа данных МРТ исследований, экстрамуральная сосудистая инвазия (ЭМСИ) была выявлена в 14 (16,2%) случаях (рисунок 24). Диагностическая точность сверхвысокопольной МРТ в определении сосудистой опухолевой эмболии при сравнении с результатами патоморфологического исследования составила 95%.

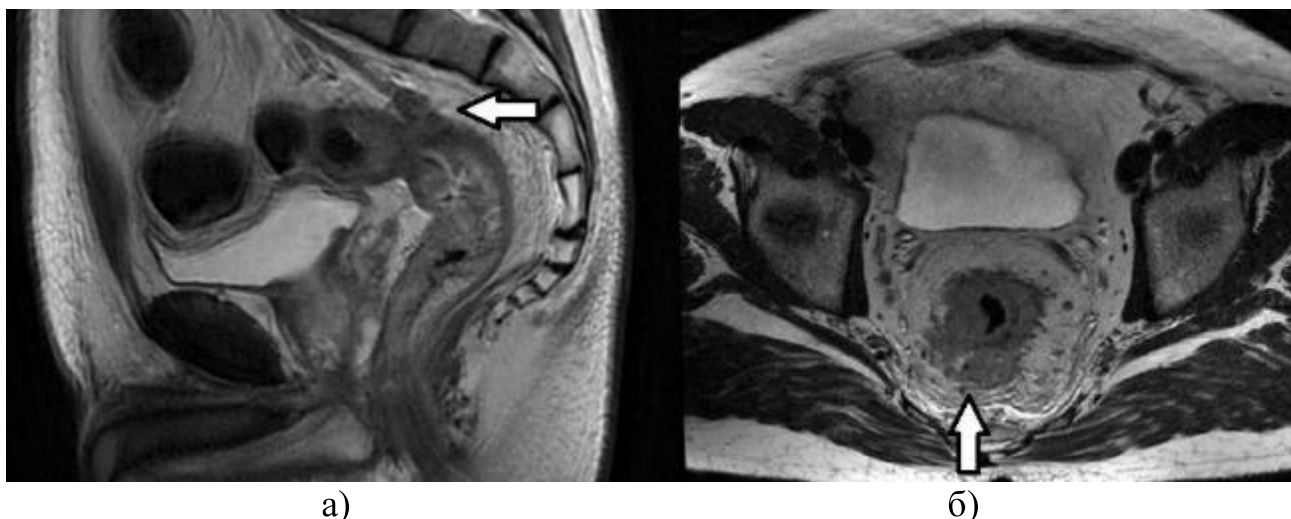


Рисунок 24 – Экстрамуральная сосудистая инвазия (стрелки):
а) сагиттальный и б) аксиальный T2 FSE MR-сканы

У 51 (59,3%) пациента с РПК, патоморфологическое исследование выявило умеренно дифференцированную (G2) аденокарциному, тогда как наиболее редким гистологическим типом была перстневидноклеточная карцинома (N=4, 4,65%). Муцинозная аденокарцинома была гистологически подтверждена в 13 (15,1%) случаях (рисунок 25).

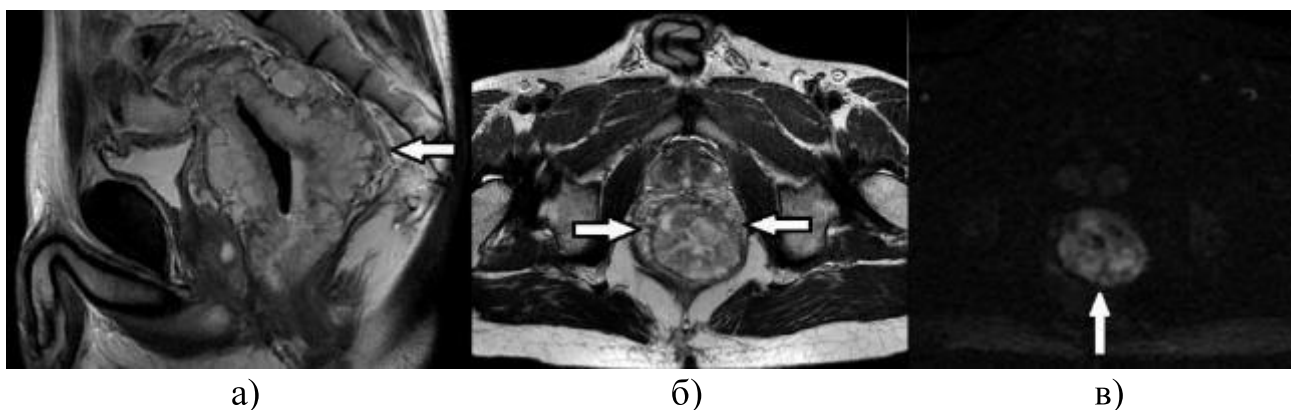


Рисунок 25 – Муцинозная аденокарцинома прямой кишки (стрелки):
а) сагиттальное и б) аксиальное T2 FSE MR-сканы и в) диффузионно-
взвешенное изображение

В нашем исследовании 8/13 (61,5%) пациентам с гистологически подтвержденной муцинозной аденокарциномой была выставлена стадия T3, 4

(30,8%) из 13 пациентов имели стадию Т4 и только 1 (7,7%) пациент – стадию Т2 на момент первичной постановки диагноза.

МРТ исследование позволяет изучить анатомо-структурные изменения органов малого таза, определить признаки органического поражения и оценить протяженность поражения стенки кишки. Но, наряду с этим, важное значение имеют функциональные методики МРТ, позволяющие определить ограничение диффузии в ткани. Так, нами был проведен анализ показателей диффузии в тканях опухоли зафиксированных при диффузионно-взвешенной МРТ. В таблице 17 представлены показатели диффузии в опухолевой ткани РПК в сопоставлении с результатами патоморфологического исследования.

Таблица 17 – Сравнительная характеристика МРТ-признаков рака прямой кишки и данных патоморфологического исследования (N=86)

Гистологический тип	Аденокарцинома			Муцинозная аденокарцинома	Плоскоклеточная карцинома	Перстневидноклеточная карцинома
	G1	G2	G3			
(N=86) (100%)	3 (3,5%)	51 (59,3%)	7 (8,1%)	13 (15,1%)	8 (9,3%)	4 (4,7%)
ИКД b=1000 (*10 ⁻³ мм ² /сек)	0,846±0,17			1,17±0,08	0,91±0,11	0,796±0,21
Размер опухоли (см)	3,95±2	5,7±2,5	6,7±1	7,2±2,7	4,26±1,7	8,1±1,6
Примечания: ДВИ – диффузионно-взвешенные изображения, ИКД – измеряемый коэффициент диффузии, G – степень злокачественности.						

Согласно таблице 17, значительное ограничение диффузии в опухолевой ткани было выявлено в случаях с муцинозной аденокарциномой, когда измеряемый коэффициент диффузии (ИКД) составил $1,17 \pm 0,08 \times 10^{-3}$ мм²/с, в то время как диффузия в тканях при всех остальных гистологических типах опухоли ИКД был меньше $0,9 \times 10^{-3}$ мм²/с ($p \leq 0,05$).

В выборе адекватной тактики лечения РПК имеет значение не только локализация, но и протяженность опухолевого процесса. В нашем исследовании, общая протяженность опухоли прямой кишки в среднем составляла $5,7 \pm 2,4$ см (от 2,2 до 15,6 см). При анализе протяженности опухолевого поражения было выявлено, что перстневидноклеточная карцинома прямой кишки имела наибольшие размеры ($8,1 \pm 1,6$ см) по сравнению с другими гистологическими типами РПК. Короткая протяженность поражения стенок кишки была обнаружена при аденокарциноме G1 ($3,95 \pm 2$ см).

МРТ исследование позволяет изучить местную распространенность опухоли прямой кишки с определением Т и N стадий по TNM классификации.

Результаты сверхвысокопольной МРТ по определению Т стадии опухоли представлены в Таблице 18.

Таблица 18 – Т стадирование: сравнительная характеристика данных сверхвысокопольной МРТ и патоморфологического исследования

ПМИ	3Т МРТ						Общее
	Tis	T1	T2	T3	T4	ЛО	
Tis	-	-	1	-	-	1	1
T1	-	3	-	-	-	-	3
T2	-	2	13	1	-	3	16
T3	-	-	3	34	5	8	42
T4	-	-	-	4	20	4	24
ЛП	-	2	4	5	5	16	
ИО		81	69	47	61	-	
Общее	-	5	17	39	25	-	86

Примечания: ИО – истинно отрицательный результат, ЛО – ложноотрицательный результат, ЛП – ложноположительный результат, ПМИ – патоморфологическое исследование, Tis – внутриэпителиальный рак или рак 0 стадии.

Как показал анализ, несоответствие между данными 3Т МРТ и патоморфологического исследования в определении стадии Т было отмечено в 16/86 (18,6%) случаях. В 1 (1,2%) случае была выявлена стадии Tis (ворсинчатая аденома с внутрислизистыми очагами аденокарциномы), тогда как по данным 3Т МРТ поражение было интерпретировано как полиповидное образование прямой кишки стадии T2.

Стадия T1 РПК без поражения мышечного слоя стенки прямой кишки по данным 3Т МРТ была выявлена у 5 (5,8%) пациентов, а стадия T2 с поражением мышечного слоя – у 17 (19,8%) пациентов. Большинство первичных случаев РПК были стадированы как T3 в 39 (45,3%) случаях, в том числе 27 (31,4%) случаев без вовлечения мезоректальной фасции (МРФ–) и у 12 (14%) случаев с вероятной инвазией мезоректальной фасции (МЗФ+).

В 2 (2,3%) случаях РПК была выставлена стадия T1 по данным 3Т МРТ, в то время как патоморфологическое исследование выявило очаги инвазии в мышечный слой, соответственно, была выставлена стадия T2. В 3 (3,5%) случаях T2 стадия по 3Т МРТ была изменена на стадию T3а после патоморфологического исследования. В 4 (4,7%) случаях T3 стадия РПК, выставленная по данным 3Т МРТ была изменена на T4 у пациентов, которые прошли неоадьювантную химиолучевую терапию.

В 5 (5,8%) случаях по данным 3Т МРТ степень поражения была переоценена и были описаны образования, распространяющиеся на соседние органы малого таза с фиброзными изменениями у пациентов после неоадьювантной терапии, т.е. выставлена стадия T4. Однако,

патоморфологическое исследование исключила инвазию соседних органов и стадия Т4 была скорректирована как стадия Т3.

Локально распространенные опухоли прямой кишки с поражением тазовой брюшины (Т4а) или органов малого таза (Т4с) были отмечены в 25 (29,1%) случаях.

Сверхвысокопольная МРТ позволяет оценить состояние локо-региональных лимфатических узлов малого таза. Результаты 3Т МРТ по оценке состояния лимфатических узлов малого таза (N стадия) в сопоставлении с данными патоморфологического исследования детально представлены в таблице 19.

Таблица 19 – N стадирование: сравнительная характеристика данных сверхвысокопольной МРТ и патоморфологического исследования

ПМИ	3Т МРТ			
	N ₀	N ₁₋₂₋₃	ЛО	Общее
N ₀	10	6	6	16
N ₁₋₂₋₃	4	66	4	70
ЛП	4	6	10	-
ИО	64	12	-	-
Общее	14	72	-	86

Примечания: ИО – истинно отрицательный результат, ЛО – ложноотрицательный результат, ЛП – ложноположительный результат, ПМИ – патоморфологическое исследование.

Согласно таблице 19, у 10 (11,6%) пациентов из 86 было обнаружено расхождение между данными 3Т МРТ и патоморфологического исследования в определении стадии N у пациентов с РПК. Степень согласия между экспертами 3Т МРТ и патоморфологического исследования была определена как существенная в определении стадии T ($k=0,78$) и в диагностике экстрамуральной сосудистой инвазии ($k=0,63$), но была умеренной в определении стадии N ($k=0,57$).

Сопоставляя данные 3Т МРТ и патоморфологического исследования была проанализирована диагностическая ценность МРТ. Данные по оценке диагностической точности 3Т МРТ в определении T стадии РПК, полученные в нашей диссертационной работе, представлены в таблице 20.

Чувствительность и специфичность 3Т МРТ в определении стадии T1 составила 100% и 97,5%, соответственно. Чувствительность и специфичность в определении стадии T2 составила 81,3% и 94,5%, а для стадии T3 РПК – 87,1% и 92,1%, соответственно.

3Т МРТ имеет 83,3% чувствительность и 92,4% специфичность в определении стадии T4 РПК. Точность сверхвысокопольной МРТ составила 92,2% в определении T стадии опухоли прямой кишки.

Таблица 20 – Диагностическая ценность сверхвысокопольной МРТ в T стадировании рака прямой кишки

Стадия	Чувствительность	Специфичность	ППЗ	НПЗ	Точность
T1	100%	97,5%	100%	71,9%	97,6%
T2	81,3%	94,5%	95,3%	78,5%	92,1%
T3	87,1%	92,1%	85,1%	87,5%	89,0%
T4	83,3%	92,4%	93,1%	81,9%	90,0%
Среднее	87,9%	94,1%	93,4%	80,0%	92,2%
Примечания: НПЗ – негативное предиктивное значение, ППЗ – позитивное предиктивное значение.					

Более подробные результаты анализа по изучению диагностической значимости 3Т МРТ в определении стадии N представлены в таблице 21.

Таблица 21 – Диагностическая точность сверхвысокопольной МРТ в N стадировании рака прямой кишки

Стадия	Чувствительность	Специфичность	ППЗ	НПЗ	Точность
N ₀	72,5%	94,1%	70,8%	91,7%	88,2%
N _{1,2,3}	94,3%	66,7%	92,5%	72,7%	89,2%
Среднее	83,4%	80,4%	81,7%	82,2%	88,7%
Примечания: ППЗ – положительное предиктивное значение, НПЗ – негативное предиктивное значение					

Как видно из таблицы 21, при оценке метастатических лимфатических узлов мы получили 83,4% чувствительность и 80,4% специфичность. При этом была отмечена относительно более низкая чувствительность МРТ для стадии N₀ (72,5%), при достаточно высокой специфичности (94,1%), что указывает на возможность гипердиагностики метастатических лимфатических узлов по МРТ. Однако, при наличии метастатических лимфоузлов узлов (N₁₋₂₋₃) была получена обратная картина – высокая чувствительность (94,3%) и относительно низкая специфичность 66,7%.

Таким образом, сверхвысокопольная МРТ обеспечивает высокий уровень диагностической точности в определении T и N стадии (92,2% и 88,7% соответственно), включая оценку инфильтрации мезоректальной фасции и инвазии сосудов. РПК наиболее чаще была локализована в ниже-ампулярном отделе прямой кишки. При оценке формы роста опухоли РПК превалировал экзофитный тип роста (64%). Анализ показателей диффузии в тканях опухоли прямой кишки показал, что наиболее значимое ограничение диффузии обнаружена у пациентов с муцинозной аденокарциномой.

4 ОБСУЖДЕНИЕ ПОЛУЧЕННЫХ ДАННЫХ

Колоректальный рак является актуальной проблемой как в Казахстане, так и во всем мире. Актуальность проблемы связана с высокими показателями заболеваемости и смертности от КРР. Согласно прогнозам, к 2035 году число новых случаев заболевания раком толстой кишки, что вызывает серьезную озабоченность. В нашей работе проведен сравнительный анализ показателей заболеваемости и смертности от КРР в Казахстане за два пятилетних периода до и после внедрения государственной программы скрининга КРР. При анализе использованы комплексные статистические методы, которые позволяют сопоставить полученные нами результаты с аналогичными данными по всему миру.

Анализ статистических данных показал, что средний стандартизированный по возрасту показатель заболеваемости КРР в Казахстане был ниже, чем в некоторых развитых странах. Например, в Австралии, США, Северной и Западной Европе уровень заболеваемости КРР составляет 44,8 на 100000 мужчин и 32,2 на 100000 женщин. Однако, есть страны с более низкой заболеваемостью КРР в Азии и Африке к югу от Сахары, где уровень заболеваемости составлял 4,5 на 100000 мужчин и 3,8 на 100 000 женщин. Наши результаты показывают, что стандартизированный по возрасту показатель заболеваемости КРР в Казахстане является самым высоким в Центральной Азии, за которым следуют Иран и Туркменистан (11,1 и 9,1 случаев на 100000 населения, соответственно) [6, 166].

За весь период исследования количество новых случаев КРР увеличилось в 1,4 раза. Рост показателей был заметно выражен во второй пятилетний период исследования, что совпадает с внедрением и реализацией государственной программы скрининга КРР [167]. СГПИ составил +2,3 за период 2011-2015 гг. и был выше по сравнению с СГПИ за период 2006-2010 гг. (+0,7). С внедрением программы скрининга было проведено массовое обследование бессимптомных лиц в возрасте 50-70 лет и привело к повышению информированности населения, соответственно, к увеличению показателей заболеваемости КРР. Положительная тенденция увеличения показателей заболеваемости после внедрения скрининга КРР – это ожидаемый эффект от проведения скрининга, который в последующем, как обычно, стабилизируется или снижается. Например, показатели заболеваемости и смертности от КРР стабилизировались или снижаются в ряде стран с высоким индексом человеческого развития: США, Австралии, Новой Зеландии и ряде стран Западной Европы [27].

Показатели заболеваемости КРР в Казахстане были выше у мужчин, чем у женщин, что сопоставим с аналогичными показателями в других странах. Различие в показателях заболеваемости КРР в зависимости от пола было наиболее выражено в возрасте старше 70 лет. В частности, отношение мужчин и женщин с КРР, в Казахстане было примерно таким же, как в странах Северной Европы (менее 1,35), но не столь значительным, как в странах Центральной или Западной Европы, где отношение достигает 2,1 [2]. В мире КРР более чем в два раза чаще

диагностируется у мужчин по сравнению с женщинами [47, 168]. Хотя причины данного явления активно изучаются по сей день, результаты исследований не выявили единого достоверного утверждения. Некоторые авторы связывают это явление с тем, что мужчины более подвержены вредным привычкам, в том числе частому употреблению нездоровой пищи, реже обращаются за медицинской помощью, чем женщины при отсутствии симптомов заболевания и менее активно участвуют в программах скрининга КРР [169, 170]. Также, имеется гипотеза о том, что женщинам в постменопаузальном периоде назначается заместительная гормональная терапия, что имеет защитный эффект против КРР [171, 172].

За период 2006-2010 гг. рост показателей заболеваемости был за счет женского населения страны, тогда как после внедрения скрининга отмечался быстрый рост показателей заболеваемости КРР у мужчин, превышающий аналогичный показатель у женщин в три раза. Такая тенденция, более вероятно связана с тем, что мужчины менее активно обращаются за медицинской помощью, как было показано в проведенном систематическом обзоре [173]. Авторы данного исследования утверждают, что мужчины в целом менее склонны к посещению медицинских осмотров и не принимают участие в программах скрининга, особенно мужчины низкой социально-экономической группы, без высшего образования, не состоящие в браке и курильщики. А внедрение программы скрининга предусматривало обследование всего целевого населения, как мужчин, так и женщин, что привело к увеличению случаев колоректальных неоплазии среди мужского населения страны.

Наше исследование показало, что у населения старше 50 лет заболеваемость намного выше, чем у молодых. В группе лиц до 44 лет существенного роста заболеваемости КРР не было отмечено за весь изучаемый период, тогда как в более старших возрастных группах был отмечен рост показателей заболеваемости КРР. Необходимо отметить, что тенденции заболеваемости КРР в молодых возрастных группах, полученные в нашем исследовании, отличаются от ранее опубликованных данных, показывающих значительное увеличение заболеваемости КРР у людей в возрасте до 50 лет в некоторых странах, как среди мужчин, так и у женщин [174, 175].

В исследовании Vuik F. и соавторов были проанализированы данные около 144 миллионов человек в возрасте 20–49 лет из 20 европейских стран и было выявлено, что заболеваемость КРР в среднем увеличилась на 8% у лиц в возрасте 20-29 лет с 2004 по 2016 г. [176]. Тогда как, в возрастной группе 30-39 лет рост показателей составил 5%, а в возрастной группе 40-49 лет – 2%. Хотя в большинстве Европейских стран показатели заболеваемости КРР увеличились, между странами была обнаружена неоднородность данных. Аналогично, за последнее десятилетие, распространенность КРР среди молодых людей также возросла в некоторых странах Азии [31, 46]. Эти и другие опубликованные результаты заложили основу для решения о снижении возраста скрининга КРР с 50 до 45 лет. За изученный нами период выраженного роста показателей заболеваемости КРР в возрасте до 50 лет в Казахстане не наблюдалось. Однако,

тенденция показателей заболеваемости КРР у молодых людей в стране должна быть изучена за более продолжительный период времени, так как в задачу нашего исследования входило определение показателей заболеваемости и смертности от КРР за два пятилетних периода до и после внедрения государственной программы скрининга КРР.

Географическая вариация показателей заболеваемости КРР в Казахстане более вероятно связана с большой долей славянского населения, проживающих в Северных регионах Казахстана. Также нами было выявлено, что различие показателей заболеваемости КРР в некоторых регионах Казахстана объясняется более высокой медианой возраста жителей этих регионов. Поэтому, вышеприведенная связь больше связана с возрастом, культурой поведения, приверженностью к вредным привычкам и другими факторами, неизученными нами в рамках этой диссертационной работы.

Тенденции увеличения показателей ранней диагностики КРР на момент первичного выставления диагноза возможно, частично связаны с программой скрининга КРР в стране. В целом за изученные нами 10 лет частота I-II стадий КРР значительно увеличилась (55% всех случаев КРР), в то время как КРР III стадии снизилось. Число пациентов с IV стадией КРР оставалось высоким, но с некоторой тенденцией к снижению. Однако, однозначно ассоциировать факт улучшения ранней диагностики КРР с внедрением государственной программы скрининга сложно ввиду того, что значимого различия в приросте показателей выявления КРР за периоды до и после внедрения скрининга не было обнаружено. Так, прирост КРР ранних стадий за период 2006-2010 гг. был намного больше, чем за период 2011-2015 гг. (34,4% и 17,0%, соответственно). За период 2006-2010 гг. было отмечено снижение доли III стадии КРР с темпом прироста -15,2%, тогда как за период после внедрения скрининга КРР этот показатель составил -17,1%. Соответственно, мы не нашли достоверно значимого влияния проводимого скрининга КРР на показатели ранней диагностики.

При проведении анализа мы выявили корреляцию между этнической принадлежностью обследуемых и показателями заболеваемости и смертности от КРР. Для получения более достоверных данных, необходимо провести анализ показателей, стандартизовав данные с учетом количества этнических групп, поскольку в наших расчетах могут иметь место непропорционального распределения этнических групп.

Рандомизированные исследования показали, что скрининг снижает показатели смертности от КРР благодаря раннему выявлению новообразований толстой кишки и раннему началу терапии [177]. Результаты нашего исследования выявили, что снижение показателей смертности от КРР в течение анализируемого десятилетнего периода была незначительной: с 14,8 до 13,0 случаев на 100000 населения. СГПИ смертности от КРР был более выраженным во второй из сравниваемых двух пятилетних периодов (+0,8 и -3,0 соответственно). Данное снижение показателей смертности от КРР, возможно, было связано с внедрением государственной программы скрининга КРР. Однако, необходимо учитывать другие факторы, повлиявшие на данную тенденцию,

например, улучшение системы здравоохранения страны в целом в течение изучаемого периода и с внедрением новейших технологий диагностики и специализированного лечения. К тому же, программы скрининга КРР могут снизить показатели смертности от рака толстой кишки при их эффективной реализации. Ранее описанные проблемы реализации государственной программы скрининга, такие как отсутствие необходимого эндоскопического оборудования во всех медицинских организациях, низкая осведомленность населения, отказ ФИТ-положительных обследуемых от углубленной диагностики указывают на необходимость модернизации программы скринингового обследования населения.

Таким образом, по результатам нашего исследования, показатели заболеваемости КРР в Казахстане не превысили пиковых показателей, наблюдаемых в развитых странах, но имеют тенденцию к росту за период 2006-2015 гг., тогда как показатели смертности несколько снизились. Изменения показателей заболеваемости и смертности от КРР в стране были более высокими с 2011 года, что связано с началом реализации государственной программы скрининга.

Выполнение выборочного скрининга населения на основе данных заболеваемости и смертности от КРР в определенных регионах может быть более эффективным, чем проведение массового обследования населения без учета показателей заболеваемости. Проведение скрининга с ФИТ в Южных регионах Казахстана, где показатели заболеваемости КРР низкие, программа скрининга КРР с ФИТ может оказаться менее эффективной и экономически необоснованной. А в тех регионах страны, где показатели заболеваемости превышают среднереспубликанские, необходимо использовать более информативные методы исследования толстой кишки. Применение более дорогостоящих инструментальных методов в скрининге КРР будет экономически эффективным в регионах, где показатели заболеваемости высокие [178]. Возможно, имеется необходимость в усовершенствовании и стратификации программы скрининга КРР по показателям заболеваемости в регионах, с включением современных методов обследования толстой кишки.

Одним из возможных методов улучшения эффективности ранней диагностики КРР является радиологический метод исследования – КТ колонография. В рамках нашего исследования мы применили КТ колонографию в качестве первичного метода обследования толстой кишки у бессимптомного населения для ранней диагностики колоректальных неоплазий. Нужно отметить, что это первое исследование, оценивающее результаты скрининга КРР с применением КТ колонографии в группе бессимптомного населения Казахстана.

В нашем исследовании был определен высокий уровень участия населения в программе скрининга и показатель составил 56,5%. Уровень участия был более высоким у женщин (63,4%), чем у мужчин (34,9%). При сравнении показателей участия в различных возрастных группах, мы выявили, что высокий уровень был отмечен в возрастной группе 50-60 лет (38% всех участников). Полученные нами данные отличаются от ранее опубликованных результатов, где

общий уровень участия в скрининге КРР с применением КТ колонографии варьировал в диапазоне 25,2-35% [152]. Однако следует отметить, что социально-демографические и медицинские характеристики участников, а также методы подготовки кишечника в этих исследованиях отличаются от тех, которые использовались в нашем исследовании.

Успех программ онкологического скрининга рака зависит от активного вовлечения целевого населения, высокого уровня участия в последующих этапах углубленной диагностики, своевременного выполнения медицинских рекомендаций и назначенных интервенций. Полученные нами данные свидетельствуют о том, что КТ колонография позитивно воспринимается населением в качестве скринингового метода. Статьи, опубликованные с результатами других программ скрининга рака в Казахстане, также свидетельствуют о высоком охвате населения [179, 180]. Однако, необходимо отметить, что мы не анализировали другие возможные факторы, влияющие на принятие решения при приглашении на скрининг. Следовательно, нельзя исключить другие причины, которые могли бы привести к такому высокому уровню участия населения в скрининге.

В рамках нашего исследования, мы не можем оценить регулярность участия в скрининге КРР с применением КТ колонографии, так как наше исследование краткосрочное (трехлетнее) и изучение данного вопроса будет возможным в будущих научных исследованиях, с использованием данных нашего исследования.

Что касается случаев отказа, то 12,5% участников отказались продолжить обследования. Основными причинами послужили нежелание пройти процедуру подготовки кишечника к КТ колонографии, необходимость прохождения обязательной эндоскопической колоноскопии. Показатели охвата эндоскопической колоноскопией составили 86,1% (105 из 122 участников). В рамках государственной программы скрининга КРР общий уровень выполнения эндоскопической колоноскопии у ФИТ позитивных участников колебался от 59,3-76,2%. Данные были схожи с теми, что было получено при исследованиях из Европейских стран. McNamara D. с соавторами было сообщено о самом высоком показателе выполнения колоноскопии у ФИТ положительных лиц, что составило 97% [181]. Данные о выполнении эндоскопического исследования толстой кишки из других исследований варьируют в диапазоне 52-92,5% [182].

Все ФИТ положительные участники нашего исследования прошли КТ колонографию, в то время как 33,8% (24 из 71) из них отказались от углубленной диагностики с помощью эндоскопической колоноскопии в рамках государственной программы скрининга КРР. Это приводит к выводу о том, что применение КТ колонографии в качестве инструмента дообследования в дополнение к эндоскопической колоноскопии для ФИТ положительных может способствовать увеличению общего охвата углубленной диагностикой. Кроме того, наше исследование показало, что КТ колонография, включая КТ сканирование и интерпретацию исследования, занимает около 33,1 минут. Это гораздо меньше по времени по сравнению с временем проведения тотальной

колоноскопии в рамках программы скрининга, которая составляла около 62,7 минут.

Как было упомянуто ранее, популяционный скрининг бессимптомного населения на КРР в Казахстане проводится с 2011 года. Целью скрининговой программы является раннее обнаружение предопухолевых и злокачественных новообразований толстой кишки, снижение смертности от КРР. С 2011 года по 2012 год скрининг проводился на основе гАКСК. Начиная с 2013 г., скрининг включает ФИТ. ФИТ проводится в медицинских организациях первичной медико-санитарной помощи. При положительном результате ФИТ, обследуемые направляются в организации ПМСП либо в другие медицинские учреждения на углубленную диагностику с помощью эндоскопического исследования.

В настоящее время уровень обнаружения полипов является основным показателем качества колоноскопии и рекомендуемый международными сообществами уровень выявления аденомы составляет 25% (30% и более для мужчин и более 20% для женщин). Этот показатель включен в качественные показатели государственной программы скрининга и планируется увеличить до 23% к 2022 году. Часть всех полипов, обнаруженных во время эндоскопической колоноскопии, классифицируются как ПА после патоморфологического исследования. Распространенность ПА колеблется в пределах 2-18,3% [183]. Частота выявления ПА (7,1%) в нашем исследовании были идентичны с другими опубликованными показателями [184–186].

Как уже ранее упоминалось, наиболее значимым фактором, влияющий на увеличение риска развития КРР упоминается возраст человека. Тенденция резкого роста заболеваемости у пожилых отмечается как в странах Запада, так и в странах Азии. В работах авторов из стран Азии, посвященных изучению по возрастной заболеваемости, была уже доказана связь между риском развития КРР и преклонным возрастом [46, 168].

В предыдущих исследованиях была обнаружена сильная положительная корреляционная связь между частотой обнаружения ПА и возрастом. В исследовании Karsenti D. и соавторов с аналогичной возрастной группой участников как в нашем исследовании, было выявлено увеличение частоты обнаружения ПА в возрасте 40-44 лет по сравнению с участниками возрастной группы 45-49 лет более чем в два раза, однако без значительной разницы при сравнении с пациентами в возрасте 50-54 [184].

В нашем исследовании частота обнаружения ПА для возрастных групп 45-55 и 56-65 были почти одинаковыми, но более чем в 1,5 раза ниже, чем у участников старше 66 лет. Уровень выявления аденом не был индикатором качества в государственной программе скрининга КРР до 2018 года, следовательно, не было опубликованных данных по частоте выявления аденом и ПА для сравнения с данными, полученными в нашем исследовании.

Частота выявления КРР составила 3% в нашем исследовании, с низким показателем частоты выявления КРР у участников в возрасте до 50 лет (0,5%). Данные нашего исследования показали, что возраст был предиктором обнаружения КРР во время проведения КТ колонографии. Стоит подчеркнуть,

что мы достигли 2,5% показателя обнаружения КРР у населения в возрасте 50-70 лет с использованием КТ колонографии, в то время как сопоставимые показатели из государственной программы скрининга КРР с применением ФИТ варьировал от 0,02% до 0,04% [187]. Частота выявления КРР при скрининге растет ежегодно, в 2017-2018 гг. составил 0,04% от всего обследованного населения. Доля выявленных случаев КРР I стадии при скрининге с ФИТ, увеличилась с 7% в 2011 году до 23,6% в 2018 году [187].

Классификация C-RADS не используется в нашей рутинной клинической практике, но мы использовали эту классификацию в нашем исследовании, чтобы можно было сравнить с данными, опубликованными из других исследований, проведенных с применением КТ колонографии.

КТ колонография достигла конкурентоспособности в отношении эндоскопии с точки зрения чувствительности метода в обнаружении КРР и ПА. Наши данные показали 88,9% чувствительности и 97,4% специфичности КТ колонографии в диагностике КРР. Аналогичные показатели КТ колонографии для диагностики ПА составили 71,4% и 98,7%, соответственно.

На сегодняшний день, КТ колонография прошла через годы обширных испытаний и была предложена в качестве безопасной и информативной альтернативы эндоскопии. В диагностике КРР и аденомы толстой кишки размером более 10 мм КТ колонография показала такую же точность, как эндоскопическое исследование.

Несколько Европейских рандомизированных исследований подтвердили высокую диагностическую точность и клиническую значимость скрининга КТ колонографии, и в целом, подкрепили более ранние наблюдения. Несмотря на это, рабочая группа по проведению скрининга КРР в Азиатско-Тихоокеанском регионе не рекомендуют КТ колонографию в качестве первичного метода скрининга, ссылаясь на отсутствие имеющихся доказательств его эффективности в странах Азии. Тем не менее, в Европейских руководящих принципах по обеспечению качества скрининга КРР, КТ колонография рассматривается в качестве нового метода скрининга. Кроме того, следует отметить, что проведение множественных исследований по изучению возможностей КТ колонографии привела к принятию данного метода в качестве рекомендуемого инструмента скрининга КРР в США. Аналогичным образом, продолжение научных исследований по КТ колонографии в Азиатских странах позволит улучшить знания для разработки прочной основы для будущего консенсуса по скринингу КРР. Чрезвычайно важно поощрять и поддерживать научные исследования в различных регионах Азии, поскольку результаты применения КТ колонографии могут значительно отличаться в зависимости от географических, экономических и социально-демографических факторов, а также культурных особенностей населения разных стран.

Использование инструментальных методов в качестве первичного метода скрининга КРР является экономически обоснованным только в тех странах, где заболеваемость КРР очень высокая [188]. Эндоскопическая колоноскопия остается золотым стандартом в диагностике новообразований толстой кишки и

проведение скрининга данным методом снижает смертность от КРР на 68% [189]. Однако эндоскопическая колоноскопия является инвазивным методом и может быть причиной различных осложнений, таких как кровоизлияния (около 0,3-3,2 случаев на 1000 исследований), перфорация кишки (0,1-2 на 1000 исследований) и других осложнений [185]. К тому же, эндоскопическое исследование является одним из дорогостоящих методов скрининга КРР.

Наши исследования показали, что КРР и аденома толстой кишки более распространены среди славянского населения Казахстана, по сравнению с азиатским. В предыдущих исследованиях авторы также отмечали более высокую заболеваемость КРР среди этнических русских, проживающих в Казахстане [190]. Исследование географического изменения КРР показало более высокую заболеваемость в регионах Казахстана с большой долей славянских жителей. В ранее опубликованных данных сообщалось, что распространенность КРР является более низкой в Азии, по сравнению с распространенностью его в Европе. Тем не менее, в Китае, Японии и Корее были обнаружены самые высокие показатели обнаружения КРР с более чем 3-кратной разницей распространенности КРР в сравнении с другими Азиатскими странами.

Азиатско-тихоокеанская рабочая группа по проведению скрининга КРР выявила, что некоторые азиатские этнические группы более подвержены риску развития КРР. В сравнительном исследовании было показано, что малазийцы китайского происхождения имеют высокий риск развития КРР, чем коренные малайцы [191]. В США, к примеру, афроамериканцы имеют наиболее высокий уровень заболеваемости КРР [192, 193]. Различия в уровне риска развития КРР в зависимости этнической принадлежности были также обнаружены среди населения других стран [194–197]. Данные изменения более вероятно связаны не с генетической предрасположенностью того или иного этноса к КРР, а в значительной степени отражают различия в социально-экономическом статусе, поведенческих и индивидуальных факторах, неравенством в доступе к качественной медицинской помощи.

По результатам нашего исследования, было выявлено, что у ФИТ положительных участников риск диагностики КРР в 1,49 раза выше, а вероятность обнаружения ПА в 4,16 раза выше. Таким образом, положительный результат ФИТ должен сигнализировать о необходимости своевременного проведения последующей колоноскопии. Тем не менее, распространенность КРР и ПА является высокой у ФИТ положительных пациентов, даже если их предыдущая колоноскопия была отрицательной, согласно исследованиям, проведенным Kim N.H. с соавторами [198]. Результаты их исследования показали, что распространенность КРР и ПА у ФИТ положительных лиц составила 5,0% и 20,0%, соответственно, что свидетельствует о том, что ФИТ скрининг позволяет обнаружить поражения толстой кишки, незамеченные во время проведения колоноскопии. Этот высокий уровень обнаружения можно отнести к более высокой чувствительности ФИТ по сравнению с неинвазивной диагностикой КРР. Однако соответствующие показатели по ФИТ-отрицательным субъектам составили 1,9% и 10,3%, что свидетельствует о

значительном уровне ложноположительных результатов скрининга ФИТ. В исследовании Kim N.H. с соавторами, данные по распространенности ПА были намного выше показателей, полученных в нашем исследовании (10,9-12,6% против 7,1%), в то время как показатели распространенности КРР были немного ниже (1,2-2% против 3%).

В самом деле, наши результаты показали защитный эффект физической активности против КРР и аденомы толстой кишки. Более сильная защитная роль физической активности от КРР и других злокачественных новообразований была продемонстрирована в предыдущих исследованиях. В мета-анализе Xiao-Yi Zhou и соавторов физически активная когорта населения имела меньший риск развития КРР [199]. Кроме того, результаты мета-анализа показали, что физическая активность была связана с лучшим прогнозом КРР и снижением показателей смертности. В другом мета-анализе, проведенном Des Guetz G. с коллегами, авторы также пришли к выводу, что более высокая физическая активность улучшает общую и специфическую выживаемость у пациентов с КРР [200].

Частота обнаружения внекишечных изменений является большой проблемой скрининга с КТ колонографией, что приводит к увеличению стоимости обследования и повышению тревожности пациента. Предыдущее исследование выявило до 70% распространенности внекишечных поражений во время КТ колонографии. Тем не менее, Pooler D. и соавторы опровергли это утверждение и заявили, что большинство из этих выводов действительно не имеют клинического значения и не нуждаются в дальнейшей разработке [201]. Другие данные, приведенные в публикациях, подтверждают этот факт и свидетельствуют о том, что распространенность E4 колеблется от 2,1% до 16% [152, 202]. В нашем исследовании распространенность категории E4 была даже ниже, чем данные, полученные ранее, и составила 1,5%. Мы связываем такой низкий показатель с более молодым пороговым возрастом участников нашего исследования (45 лет).

Позитивная линейная связь между возрастом и частотой обнаружения клинически важных внекишечных патологий, выявленных в нашем исследовании, была ожидаемой. Хорошо известно, что возраст является одним из наиболее изученных факторов риска не только для рака, но и для широкого спектра инфекционных и неинфекционных заболеваний [203].

Наличие родственников первой линии с КРР или полипозом толстой кишки повышает у человека риск возникновения рака толстой кишки. Кумулятивный риск возникновения опухоли толстой кишки значительно увеличивается у лиц с семейным анамнезом КРР или наследственными раковыми синдромами. Как показали мета-анализы, у людей с семейным анамнезом КРР риск развития рака в 2-4 раза выше [204–207]. Наследственный неполипозный колоректальный рак в анамнезе увеличивает риск развития КРР на 60%, тогда как этот показатель достигает 100% при семейном аденоматозном полипозе [208, 209]. Ранее было упомянуто, что процесс озлокачествления доброкачественных образований толстой кишки у населения без

вышеприведенных синдромов занимает около 10 лет. При наличии вышеперечисленных синдромов малигнизация полипов наступает намного раньше и часто приводят к более агрессивным формам КРР, имеющим неблагоприятный прогноз [210–213]. В нашем исследовании не было обнаружено связи между частотой выявления КРР и онкологической отягощённостью персонального или семейного анамнеза.

Мы также не получили статистически значимого различия частоты выявления КРР и прогрессирующих аденом у лиц с избыточной массой тела. Избыточный вес также является фактором повышенного риска КРР [214, 215]. При этом, риск развития рака увеличивается в зависимости от степени ожирения. Опубликованные ранее данные показывают, что ожирение связано с повышением риска рака толстой кишки на 30-70% у мужчин, тогда как у женщин эта связь менее последовательна [216–218].

Однако, необходимо отметить, что определение влияния онкологической отягощённости или повышенного индекса массы тела на риск развития КРР не были основной задачей исследования и при расчете размера выборки мы, в основном, сосредоточились на доступных коэффициентах участия населения в скрининге и частоты выявления КРР и ПА. Следовательно, размер выборки был недостаточно большим для проведения соответствующего статистического анализа во всех медико-демографических группах участников.

Всем участникам исследования было предложено пройти ИФА анализ на определение активности НК клеток. Натуральные киллеры, представленные врожденными иммунными клетками, играют важную роль в регулировании канцерогенеза в организме [219]. Противораковая активность НК клеток впервые описана Kiessling R. и соавторами [220]. Сегодня НК клетки хорошо известны своей цитолитической функцией во врожденной иммунной системе, выступающие в качестве защитника организма от инфекции или злокачественных клеток [221]. Несколько ингибирующих рецепторов, экспрессированных на поверхности НК клеток, позволяют им различать здоровые и пораженные ткани [222–224] и увеличивают их цитотоксичность по отношению к клеткам-мишеням [225, 226], что делает НК клетки эффективными в борьбе с ростом и распространением рака. НК клетки высвобождают цитотоксические гранулы при обнаружении целевых клеток и производят интерферон-гамма [226]. Несколько исследований показали более высокий риск возникновения карциномы у людей с низкой активностью НК клеток [227, 228].

В нашем исследовании было показано, что если активность НК клеток выше 200 пг/мл у бессимптомных лиц группы среднего риска, то вероятность выявления КРР была очень низкой. Высокий НПЗ теста подтверждает его существенно важную клиническую ценность, поскольку с высокой вероятностью позволяет исключить как КРР, так и ПА. Способность теста исключить злокачественные новообразования у пациентов с полипами толстой кишки была бы чрезвычайно полезна в выборе дальнейшей тактики ведения пациента, способствуя выявлению доброкачественных образований с низким потенциалом злокачественности, которые можно оставить под наблюдением и

не подвергать необоснованному хирургическому вмешательству. Тем не менее, чувствительность и специфичность теста на активность НК клеток в диагностике ПА были ниже, чем аналогичные показатели, полученные для КРР.

При изучении другими исследователями возможностей теста в группе высокого риска обнаружена более высокая чувствительность и специфичность по сравнению с результатами, полученными в нашей работе. Так, в Канадском исследовании, тест на активность НК клеток показал 87,0% чувствительность и 60,8% специфичность в диагностике КРР, тогда как положительное и отрицательное прогностические значения составили 7% и 99,4%, соответственно [104]. В том же исследовании было показано, что у участников с низкой активностью НК клеток риск обнаружения КРР был в 10 раз выше, чем у лиц контрольной группы.

Наше исследование продемонстрировало, что у пациентов с КРР снижена секреция интерферон-гамма НК клетками. Уязвимость КРР для НК клеток была проанализирована в предыдущих исследованиях. Tallero R. с соавторами выяснили, что дифференцированные клетки КРР обладают высокой устойчивостью к НК клеткам [229]. В литературе есть отдельные указания на низкую плотность инфильтрирующих НК клеток в опухолевой ткани рака толстой кишки, выявленной при иммуногистохимическом исследовании [230]. Однако, в клетках аденомы толстой кишки имелась повышенная плотность инфильтрирующих НК клеток по сравнению с окружающей нормальной слизистой оболочки. Наши результаты показали, что пациенты с ПА имели более низкий уровень активности НК клеток, чем участники контрольной группы. Следовательно, мы предполагаем, что аденомы толстой кишки не полностью ускользают от опосредованного НК клетками иммунного надзора, поскольку НК клетки все еще могут мигрировать в ткань аденомы толстой кишки, как показали исследования Halama N. с соавторами [230], но функция НК клеток явно нарушена. Однако, на сегодняшний день нет исчерпывающих данных, позволяющих сделать вывод о том, что высокий уровень активности НК клеток в крови или высокая плотность инфильтрирующих НК клеток в ткани аденомы может предотвратить трансформацию аденомы в КРР или замедлить этот процесс. Следовательно, исследования воздействия НК клеток на прогрессирующие аденомы важны для поиска путей создания противораковых препаратов.

Мы также обнаружили более высокий уровень активности НК клеток у физически активных участников по сравнению с физически неактивными. Роль физической активности в снижении риска КРР приводятся в результатах большого числа наблюдений. В работе ученых из Японии была выявлена значительная обратная связь между физической активностью и риском развития КРР, особенно рака толстой кишки у мужчин (относительный риск (ОР) 0,69; 95% ДИ 0,49-0,97) [231]. В мета-анализе 21 исследования было отмечено снижение риска рака проксимального отдела толстой кишки на 27% у физически активных лиц (ОР 0,73; 95% ДИ 0,66-0,81) и 26% снижение при раке дистального отдела толстой кишки (ОР 0,74; 95% ДИ 0,68-0,80) [232].

Вероятно, низкая частота выявления КРР и ПА у физически активных людей имеет иммунологический механизм, связанной с усилением защитного эффекта циркулирующих иммунных клеток при посредничестве регулярной физической активности. В исследовании Bigley A.V. с соавторами механизм усиления противоракового иммунитета при физической активности детально описан [233]. Механизм, лежащий в основе защитной роли физической активности, изучается с большим интересом, но не было проведено исследований по применению физической активности для профилактики КРР.

В нашей работе, мы обнаружили, что активность НК клеток также была высокой у некурящих. Эти факты получают особое внимание, поскольку позволяют предполагать, что курение и физическая неактивность могут быть причиной снижения иммунитета, а, следовательно, повышенного риска возникновения рака. Однако, эта гипотеза должна быть подкреплена дальнейшими исследованиями, которые четко определили бы влияние курения на активность НК клеток.

Мета-анализ 106 обсервационных исследований показал, что курение увеличивает риск развития КРР на 10,8 случаев [95% ДИ 7,9-13,6] на 100000 население и имеет связь с увеличением смертности на 6,0 случаев [95% ДИ 4,2-7,6] на 100000 население [234]. Как по заболеваемости, так и по смертности связь была сильнее при раке прямой кишки, чем при раке ободочной кишки. Азиатско-Тихоокеанская рабочая группа по скринингу КРР разработала балльную систему стратификации риска, в которой возраст, пол, семейный анамнез и курение обозначены как основные прогностические факторы риска КРР [235].

Изучение частоты риска возникновения КРР в ассоциации со всеми вышеперечисленными факторами имеет исключительно важное значение, так как могут быть использованы в качестве инструмента оценки риска у бессимптомного населения, что позволит увеличить частоту выявления КРР и ПА, тем самым повысить эффективность мероприятий по ранней диагностике. Применение инструментов оценки риска крайне необходимы при проведении скрининга в группе невысокого риска, например, у людей моложе 50 лет или в регионах с низкими показателями заболеваемости и смертности. Результаты проведенного исследования в Южной Корее показали, что у лиц молодых возрастных групп, риск прогрессирующей колоректальной аденомы увеличился в 5,8 раза (95% ДИ 3,4-9,8) у лиц, отобранной с помощью модели стратификации риска [188]. Применение такой модели позволит снизить количество необоснованных интервенций.

Проведение рандомизированных контролируемых исследований считается более предпочтительным для оценки эффективности применения диагностических методов [236, 237]. Хотя мы провели обсервационное исследование, мы сравнили полученные нами данные с результатами государственной программы скрининга КРР, в тех случаях, когда это было возможным. Кроме того, совпадение доверительных интервалов обсервационных и рандомизированных исследований имеет важное значение, поскольку делает результаты более убедительными [238, 239].

Таким образом, в нашем исследовании мы выяснили, что скрининг с применением КТ колонографии имеет высокий уровень участия в избранных регионах Казахстана. Частота выявления КРР был высоким, по сравнению с аналогичными данными из государственной программы скрининга КРР. КТ колонография продемонстрирована как точный диагностический инструмент в выявлении поражений толстой кишки. Возраст участников, положительный результат ФИТ и принадлежность к мужскому полу ассоциировались с высоким уровнем распространенности КРР и ПА. Между тем, физическая активность и высокий уровень функции НК клеток показали потенциальный защитный эффект от КРР. Высокий НПЗ теста на активность НК клеток позволяет исключить наличие КРР с высокой чувствительностью, поэтому возможно его эффективное применение в группе высокого риска или для лиц, отказывающихся от других методов обследования толстой кишки.

КТ колонография является основным радиологическим методом диагностики рака ободочной кишки, в то время как для определения местной распространенности рака прямой кишки методом выбора является МРТ. При изучении возможности МРТ в диагностике местной распространенности РПК наши результаты показали некоторые закономерности роста опухоли. Больше половины всех случаев РПК (55/86, 64,0%) имели экзофитный характер роста. Согласно ранее опубликованным данным, частота экзофитных опухолей прямой кишки варьирует от 13,5 до 50% для разных стадий КРР [240].

В нашем исследовании наиболее частой локализацией РПК была нижняя треть прямой кишки, что составило 53,5% всех случаев РПК. Согласно ранее опубликованным данным, частота локализации поражения в верхней и средней трети прямой кишки была высокой [157, 158]. Аналогично, в работе Brown G. с соавторами также сообщалось о преимущественном поражении верхней и средней трети кишки у 34% и 36% пациентов, соответственно, тогда как поражение нижней трети прямой кишки было выявлено только у 20% пациентов [241].

В нашем исследовании, мы наблюдали высокий процент (8,1%) распространенного процесса РПК с поражением на более двух отделов прямой кишки, с преимущественной локализацией опухоли в нижней трети. Средняя протяженность опухоли прямой кишки в нашем исследовании составила $5,7 \pm 2,4$ см, что превышает условные границы одной ампулярной части. При увеличении протяженности РПК, опухоль также распространялась на прилежащую клетчатку, с вовлечением в процесс мезоректальной фасции, сосудов, париетальной брюшины и/или органов малого таза.

Известно, что распространение опухолевого процесса в сосуды малого таза является фактором риска раннего рецидивирования РПК, агрессивности опухоли и низкой чувствительности к неoadьювантной химиолучевой терапии [242, 243]. ЭМСИ также связана с неблагоприятным прогнозом течения заболевания и низкой общей выживаемостью [244].

Чувствительность и специфичность МРТ в диагностике ЭМСИ составил 76,2% и 79,8% соответственно в исследовании Lee E.S. с соавторами [244]. Таким

образом, МР-ЭМСИ используется в качестве потенциального биомаркера, облегчающего выбор метода лечения. Sohn В. и соавторами предложили использовать выявленную при МРТ ЭМСИ в качестве независимого фактора риска для отдаленных синхронных метастазов, при этом вовлечение крупных сосудов (диаметром более 3 мм) связано с более высоким риском по сравнению с поражением сосудов с менее 3 мм в диаметре [161]. Также, Barbaro В. с соавторами выявили взаимосвязь ЭМСИ и риска синхронных метастазов у пациентов с немущинозной формой аденокарциномы [162].

Помимо сосудов малого таза, при распространении опухоли за пределы стенки кишки, наиболее часто поражается мезоректальная фасция. При МРТ исследовании, мезоректальная фасция считается вовлеченной в процесс, если расстояние между мезоректальной фасцией и краем опухоли или метастатического лимфатического узла менее 2 мм. В ранее опубликованных исследованиях стадия Т3 (распространение опухоли в параректальную клетчатку) была доминирующей группой и составила от 45 до 80% [154, 156]. В многоцентровом исследовании MERCURY, Т3-стадия РПК составила 45%, а стадий Т2, Т1, Т4 составили 18%, 8% и 6% соответственно. В исследованиях Sani F. с соавторами и Chatterjee Р. с соавторами доля пациентов с Т3 стадией РПК составила 67% и 80%, соответственно [150, 158].

В нашем исследовании, в 1 (1,2%) случае РПК была установлена стадия Тis (ворсинчатая аденома с внутрислизистыми очагами аденокарциномы) при патоморфологическом исследовании, тогда как на МРТ данное поражение описано как полиповидное образование нижне-ампулярного отдела прямой кишки (стадия Т2). Этот случай можно рассматривать как казуистику, редко наблюдаемую в повседневной практике. Распознавание стадии Тis находится за пределами диагностических возможностей МРТ, даже сверхвысокопольных МРТ. При визуализации полиповидного образования на МРТ трудно судить о гистологической природе опухоли. Скорее, этот случай иллюстрирует, что все крупные полиповидные образования прямой кишки следует рассматривать как потенциально злокачественные.

В 5 (5,8%) случаях РПК МРТ переоценила Т стадию опухоли, так как визуально было выявлено вовлечение в процесс органов малого таза на фоне постлучевых фиброзных изменений. Патоморфологическое исследование в свою очередь не подтвердило инвазию в соседние органы, таким образом стадия Т4 была снижена до Т3. Эта проблема часто упоминается в ранее опубликованных исследованиях [245, 246]. Пострадиационный фиброз, как правило, присутствует у всех пациентов с первично верифицированной стадией Т3 РПК после получения радиационной терапии, что затрудняет определение точных границ опухоли. Возможным решением этой проблемы является использование ДВИ с достаточно высоким b-фактором, применение дополнительных серий МРТ после контрастирования, а также использование дополнительно к стандартному протоколу тонкосрезовой (1-2 мм) трехмерной серии Т2.

Трудности в распознавании стадии Т1-Т2 часто упоминаются в литературе, особенно в ранних исследованиях, основанных на результатах 1,5Т

МРТ [150, 246]. Хотя многие исследователи не отмечают значительных различий в чувствительности и специфичности между 1,5Т МРТ и 3Т МРТ в стадировании рака прямой кишки, для 3Т МРТ была установлена более высокая чувствительность в дифференцировке подслизистого слоя и мышечной оболочки стенки кишки, следовательно, в дифференциации стадий Т1 и Т2.

Ошибки в дифференциации стадий Т2 и Т3а из-за десмопластической реакции и пострадиационного фиброза также часто упоминаются в публикациях, являясь одной из основных причин снижения чувствительности и специфичности МРТ для стадирования [246, 247]. Чувствительность МРТ для стадии Т3 РПК в этих источниках варьирует от 71% до 83%, а специфичность составляет 20-76%.

В вышеупомянутом исследовании MERCURY было продемонстрировано, что на Т2 взвешенных изображениях глубина инвазии в мезоректальную ткань может быть визуализирована с точностью до 0,5 мм. Но, несмотря на такие высокие показатели, стандартные протоколы МРТ имеют свои собственные диагностические ограничения в оценке эффективности терапии и диагностике локорегиональных рецидивов. Для преодоления этих ограничений рекомендуется включать в протокол ДВИ с достаточно высоким b-фактором и трехмерное Т2 изображение высокого разрешения в дополнение к стандартному двумерному [248]. Разграничение стадий Т2 и Т3а имеет большую клиническую значимость, так как терапевтический подход к лечению этих стадий отличается.

В нашем исследовании муцинозная аденокарцинома РПК была гистологически подтверждена в 13 (15,1%) случаях. Опухоль считается муцинозной, если содержит не менее 50% муцинозного компонента. Слизистые компоненты при РПК чаще располагаются в подслизистом или мышечном слоях стенки кишки, что вызывает сложность обнаружения при эндоскопической колоноскопии. Статистические данные показывают, что муцинозная аденокарцинома, так же, как и другие гистологические формы РПК, встречается реже в странах Азии, чем в странах Запада [249].

Муцинозная аденокарцинома выявляется на более поздних стадиях, имеет неблагоприятный прогноз и более низкую чувствительность к химиотерапии [160, 162]. В нашем исследовании 8 (61,5%) пациентам с гистологически подтвержденными случаями муцинозной аденокарциномы была выставлена стадия Т3, у 4 (30,8%) была выставлена стадия Т4, только у 1 (7,7%) пациента – стадия Т2. Интенсивность МР-сигнала опухолевых тканей на Т2-FSE варьировала от однородного изоинтенсивного до неоднородного гиперинтенсивного сигналов. Диффузное или гетерогенное усиление МР-сигнала опухоли на Т2 изображениях определялась как муцинозная опухоль.

Обнаружение муцинозной опухоли прямой кишки на 3Т МРТ имеет клиническую важную значимость. Авторами ранее сообщалось о том, что при гистологическом исследовании допускаются определенные ошибки в определении муцинозного компонента из-за наличия компонентов различных гистологических типов РПК в биоптате. Поэтому, корреляция данных

патоморфологического исследования с результатами МРТ играет важную роль в постановке гистологического диагноза.

Дифференциация муцинозной опухоли от других форм при МРТ исследовании основывалась на повышении T2-сигнала в опухоли, а также на основании значения ИКД [162]. Было показано, что коэффициент диффузии является наиболее надежным фактором для дифференциации, тогда как чувствительность и специфичность T2 взвешенных изображений были значительно ниже.

В нашем исследовании значительная разница в ИКД была получена для муцинозной аденокарциномы ($1,17 \pm 0,08 \times 10^{-3}$ мм²/с), в то время как для всех других гистологических форм ИКД составил менее $0,9 \times 10^{-3}$ мм²/с ($p \leq 0,05$). Согласно ранее опубликованным данным, до сих пор нет единого мнения о роли ДВИ в дифференциальной диагностике различных гистологических форм опухолей. Диагностическую сложность представляют другие патологии и состояния, которые могут привести к ограничению диффузии и усилению сигнала. Например, воспалительный процесс в подслизистом слое стенки прямой кишки приводит к ограниченной диффузии и ложноположительным результатам ДВИ МРТ [149, 157].

Существуют несколько исследований, поддерживающих использование диффузионно-взвешенного режима для улучшения диагностических возможностей МРТ при оценке локальной распространенности рака прямой кишки. Согласно результатам исследования, использование ДВИ позволяет повысить показатели специфичности МРТ в диагностике РПК, особенно у пациентов, получающих неoadъювантную терапию [248]. Barbaro V. с соавторами сообщили о значительных различиях в значениях ИКД в выявлении муцинозных и немучинозных форм ректальной аденокарциномы [162]. Çolakoğlu Er N. с соавторами также обнаружили статистически значимые различия ИКД для выявления слизистой и неслизистой аденокарциномы [163].

Согласно данным исследования с применением позитронно-эмиссионной томографии в диагностике РПК было выявлено, что значительных различий в стандартизированном уровне накопления радиофармпрепарата в ткани опухоли различных гистологических форм не было [162]. Есть также данные о том, что оценка РПК с ДВИ и расчет ИКД позволяют с 90% специфичностью прогнозировать эффективность планируемой лучевой и химиотерапии [249].

Результаты исследования Lambregts D. и соавторов выявили, что методы ДВИ не улучшают чувствительность и специфичность [245]. В ряде публикаций ИКД показан как потенциальный перспективный биомаркер, определяющий агрессивность опухоли [250, 251].

При МРТ стадировании РПК важным является также определение метастатических лимфатических узлов. Определение метастатических лимфатических узлов на основе данных МРТ остается сложной проблемой из-за многофакторных детерминант (размер, края, структура, ограничение диффузии) [149, 160]. При РПК могут быть поражены лимфатические узлы малого таза

меньше 1,0 см (0,3-0,5 см), в которых невозможно оценить вышеупомянутые МР-критерии метастатического поражения.

Определенную помощь в дифференцировке метастатических лимфатических узлов оказывает метод ДВИ, который включен большинством специалистов в стандартный протокол радиологического исследования. Однако данные о чувствительности и специфичности МРТ для N стадирования остаются неоднородными. Так, в исследовании Chatterjee Н. с соавторами чувствительность МРТ составила 100%, специфичность – 78% [158]. В исследованиях отмечена относительно низкая чувствительность МРТ к стадии N0, но высокая специфичность (94%), что указывает на гиперстадирование метастатически пораженных лимфатических узлов при МРТ. Winter L. и соавторами сообщили о 95% и 91% точности МР в T и N стадировании, соответственно [252]. Kim S.H. с соавторами выявили аналогичные результаты в группе из 42 пациентов (диагностическая точность 84-90% для N стадирования) [253].

Таким образом, используя достаточно большую выборку, мы оценили диагностическую ценность 3Т МРТ в T и N стадировании и результаты показали высокую диагностическую ценность. Согласно нашему исследованию, точность диагностики 3Т МРТ составляет 92,2% для T стадирования и 88,5% для N стадирования. Роль диффузионно-взвешенной визуализации в предоперационной оценке первичной опухоли РПК была значительной, поскольку позволяет определить группу пациентов с более агрессивными гистологическими подтипами. В целом, 3Т МРТ обеспечивает точную неинвазивную диагностику рака прямой кишки.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В обзоре литературы освещена современная эпидемиологическая ситуация по заболеваемости и смертности от КРР в развитых и развивающихся странах мира с выявлением особенности тенденции этих показателей. Описана последовательность «аденома-карцинома», современная классификация КРР и полипов и их частота возникновения. Приведены различные факторы риска, включая роль активности натуральных киллеров крови, увеличивающие возникновение КРР на основе последних литературных данных. Раскрыты преимущества и недостатки основных методов скрининга КРР. Подробно описаны возможности КТ колонографии в диагностике КРР и полипов толстой кишки, также возможности МРТ в оценке местной распространенности РПК с перечислением недостаточно изученных аспектов обоих методов.

Анализ 26422 случая КРР и 15835 летальных исходов было проанализировано с целью изучения показателей заболеваемости и смертности от КРР за период 2006-2015 гг. с определением возрастных групп и географических регионов с высокими показателями. Далее, проведен скрининг КРР с применением КТ колонографии бессимптомному населению региона с высокими показателями заболеваемости и смертности от КРР. 593 человек прошли КТ колонографию в рамках нашего научного исследования, 354 из них сдали анализ крови на определение активности НК клеток. Для изучения диагностической ценности сверхвысокопольной МРТ проведен анализ результатов МРТ исследования 86 пациентов с раком прямой кишки.

Эпидемиологическое исследование выявил рост показателей заболеваемости с 21,9 на 25 случаев КРР на 100000 население и снижение смертности от КРР с 14,8 до 13 случаев на 100000 население за период 2006-2015 гг. Изменение показателей было более выраженным за период 2011-2015 гг., совпадающий с периодом внедрения в стране программы популяционного скрининга КРР. Анализ показал рост показателей заболеваемости и смертности от КРР в зависимости от увеличения возраста и 88,0% всех случаев КРР были выявлены у лиц старше 50 лет. У мужчин показатели заболеваемости и смертности от КРР были выше с кумулятивным риском возникновения КРР в возрасте до 75 лет 2,69% по сравнению с аналогичным показателем у женщин (1,88%).

За весь анализируемый период, доля ранних стадий КРР увеличилась с 32% до 55%, за счет снижения стадии КРР III стадии с 46% до 29% и IV стадии с 17% до 14%. Был выявлен трехкратный географический разброс стандартизированных показателей заболеваемости и смертности от КРР с высокими показателями в северных регионах и более низкими в южной части страны за исключением г. Алматы, где заболеваемость и смертность превышала среднереспубликанские показатели и составила 22,25 и 14,7 случаев на 100000 население, соответственно.

При анализе данных КТ колонографии, результаты показали, что метод имеет высокую чувствительность и специфичность в диагностике КРР и прогрессирующих аденом толстой кишки. Применение КТ колонографии позволяет увеличить частоту выявления КРР и прогрессирующих аденом (3,0% и 7,1% соответственно). КРР наиболее часто был выявлен в левых отделах толстой кишки (66,7%). Прогрессирующие аденомы также преобладали в левой половине ободочной кишки (71,2%).

При анализе были выявлены факторы, увеличивающие частоты выявления КРР у бессимптомного населения при проведении КТ колонографии, такие как возраст старше 66 лет (ОШ 12,11; 95% ДИ 4,45-32,92; $p=0,01$), принадлежность к славянской этнической группе (ОШ 1,65; 95% ДИ 0,61-4,47; $p=0,05$), малоподвижный образ жизни (ОШ 4,3; 95% ДИ 0,98-18,9; $p=0,05$), положительный результат фекального иммунохимического теста (ОШ 1,49; 95% ДИ 0,42-5,27; $p=0,04$).

При изучении активности НК клеток у 354 участников исследования, мы выявили, что тест на определение активности НК клеток имеет 75,5% и 72,3% диагностическую точность в выявлении КРР и прогрессирующих аденом, наряду с высоким негативным предиктивным значением (98,9% и 98,2%, соответственно).

Условно здоровые участники контрольной группы имеют высокий уровень активности НК клеток (медиана 545,1 пг/мл) по сравнению с пациентами с КРР (медиана 140,4 пг/мл), прогрессирующими аденомами толстой кишки (медиана 392 пг/мл) и воспалительными заболеваниями кишечника (медиана 234,1 пг/мл). Активность НК клеток снижается с увеличением возраста участников ($r=-0,232$, $p<0,05$). Была выявлена низкая активность НК клеток у курящих и употребляющих алкоголь участников, а также у физически неактивных лиц и в азиатской когорте участников ($p<0,05$).

Анализ сверхвысокопольной МРТ 86 пациентов показал, что 3Т МРТ имеет высокую диагностическую ценность в определении Т стадии рака прямой кишки (чувствительность – 87,9%, специфичность – 94,1%, позитивное предиктивное значение – 93,4%, негативное предиктивное значение – 80,0, диагностическая точность – 92,2%), с более точной оценкой состояния мезоректальной фасции и сосудов.

В оценке поражения лимфатических узлов малого таза 3Т МРТ имеет 83,4% чувствительность, 80,4% специфичность, 81,7% позитивное и 82,2% негативное предиктивное значения и 88,7% точность. Сверхвысокопольная МРТ позволяет прогнозировать гистологическую форму опухоли (муцинозную аденокарциному) с высокой точностью при использовании диффузионно-взвешенной визуализации с ИКД $1,17\pm 0,08\times 10^{-3}$ мм²/с ($p<0,05$).

Таким образом, проведение эпидемиологического исследования способствовало выявлению возрастной группы и регионов с высокими показателями заболеваемости и смертности от КРР, а также определить половые различия этих показателей за период 2006-2015 гг., охватывающий два пятилетних периода до и после внедрения программы скрининга КРР.

Применение КТ колонографии позволило получить высокие показатели выявления КРР и прогрессирующих аденом толстой кишки у бессимптомного населения в регионе с высокими показателями заболеваемости и смертности от КРР. Проведение участникам анализа крови на определение активности НК клеток бессимптомному населению способствует формированию группы высокого риска возникновения колоректальных неоплазий. Сверхвысокопольная МРТ имеет высокую диагностическую значимость в определении местной распространенности РПК, вовлеченности экстрамуральной сосудистой инвазии и прогнозировании гистологического типа опухоли.

Таким образом, проведенное нами исследование позволило сделать следующие **выводы:**

1. С 2006 г. по 2015 г. заболеваемость КРР в Казахстане увеличилась на 14,2%, при снижении показателей смертности на 12,2% ($p=0,001$) с тенденцией к улучшению показателей после внедрения государственной программы скрининга колоректального рака, с выявлением высоких показателей в Северных регионах Казахстана и в г. Алматы и превалированием заболеваемости в возрасте старше 50 лет (88% всех зарегистрированных случаев КРР).

2. КТ колонография обладает высокой специфичностью (97,4%), негативным предиктивным значением (99,7%) и точностью (97,1%) в диагностике колоректального рака. Применение КТ колонографии позволяет улучшить диагностику колоректального рака (3,0%, 18/593) и прогрессирующих аденом (7,1%, 42/593) у бессимптомного населения географического региона с высокими показателями заболеваемости и смертности от рака толстой кишки.

3. Активность натуральных киллеров статистически достоверно ниже у пациентов КРР (140 пг/мл, $p<0,05$) и прогрессирующими аденомами (392,0 пг/мл), с высоким негативным предиктивным значением (96,4%) и 73,4% диагностической точностью теста в диагностике колоректальных неоплазий, что позволяет использовать метод для формирования группы высокого риска развития колоректального рака для последующей углубленной диагностики.

4. Сверхвысокопольная мультипараметрическая магнитно-резонансная томография – высокоинформативный метод оценки местной распространенности рака прямой кишки с высокой специфичностью (94,1%) и чувствительностью (87,9%) в оценке T стадии опухоли прямой кишки, высокой чувствительностью (83,4%) и специфичностью (80,4%) в оценке N стадии при раке прямой кишки и возможностью определения гистологических типов опухоли ($p\leq 0,05$).

На основании всего вышесказанного мы предлагаем следующие научно-обоснованные **практические рекомендации:**

1. КТ колонографию необходимо применять в качестве первичного метода ранней диагностики колоректального рака у бессимптомного населения в регионах с высокими показателями заболеваемости и смертности от КРР, также, в качестве альтернативного метода углубленной диагностики у лиц с положительным результатом фекального иммунохимического теста.

2. Активность натуральных киллеров рекомендуется определять у бессимптомного населения старше 45 лет в регионе с высокими показателями заболеваемости и смертности от КРР для формирования группы высокого риска возникновения колоректального рака.

3. Пациентам раком прямой кишки рекомендуется проводить сверхвысокопольную мультипараметрическую магнитно-резонансную томографию для определения местной распространенности опухоли, что имеет важное значение в выборе оптимальной тактики лечения.

СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННЫХ ИСТОЧНИКОВ

1. Bray F., Ferlay J., Soerjomataram I., Siegel R.L., Torre L.A., Jemal A. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries // *CA Cancer J Clin.* – 2018. – Vol. 68, № 6. – P. 394-424.
2. Ferlay J., Steliarova-Foucher E., Lortet-Tieulent J., Rosso S., Coebergh J.W., Comber H., et al. Cancer incidence and mortality patterns in Europe: Estimates for 40 countries in 2012 // *Eur J Cancer.* – 2013. – Vol. 49, № 6. – P. 1374-1403.
3. Pourhoseingholi M.A. Increased burden of colorectal cancer in Asia // *World J Gastrointest Oncol.* – 2012 – № 4 (4). – P. 68.
4. Williams R., White P., Nieto J., Vieira D., Francois F., Hamilton F. Colorectal Cancer in African Americans: An Update // *Clin Transl Gastroenterol.* – 2016. – № 7 (7). – P. e185
5. Zauber A.G. The Impact of Screening on Colorectal Cancer Mortality and Incidence: Has It Really Made a Difference? // *Digestive Diseases and Sciences.* – 2015. – Vol. 60. – P. 681-91.
6. Onyoh E.F., Hsu W.F., Chang L.C., Lee Y.C., Wu M.S., Chiu H.M. The Rise of Colorectal Cancer in Asia: Epidemiology, Screening, and Management // *Current Gastroenterology Reports.* – 2019. – Vol. 21. – P. 36.
7. Bailey C.E., Hu C.Y., You Y.N., Bednarski B.K., Rodriguez-Bigas M.A., Skibber J.M., et al. Increasing disparities in the age-related incidences of colon and rectal cancers in the United States, 1975-2010 // *JAMA Surg.* – 2015. – № 150 (1). – P. 17-22.
8. Жолдыбай Ж.Ж., Аманкулов Ж.М., Абдрасилова Ж.С., Каримбаева А.М., Исаматов Б., Садибекова А.К. Қазақстандағы колоректалды рак эпидемиологиясы // *Вестник КазНМУ.* – 2017. – № 1. – С. 162-168.
9. Takayama T., Miyanishi K., Hayashi T., Sato Y., Niitsu Y. Colorectal cancer: genetics of development and metastasis // *Journal of gastroenterology.* – 2006. – Vol. 41. – P. 185-92
10. Yamane L., Scapulatempo-Neto C., Reis R.M., Guimarães D.P. Serrated pathway in colorectal carcinogenesis // *World Journal of Gastroenterology.* – 2014. – Vol. 20. – P. 2634-40.
11. Baxter N.N., Goldwasser M.A., Paszat L.F., Saskin R., Urbach D.R., Rabeneck L. Association of colonoscopy and death from colorectal cancer // *Ann Intern Med.* – 2009. – № 150 (1). – P. 1-8.
12. Lin O.S., Kozarek R.A., Cha J.M. Impact of Sigmoidoscopy and Colonoscopy on Colorectal Cancer Incidence and Mortality: An Evidence-Based Review of Published Prospective and Retrospective Studies // *Intest Res.* – 2014. – № 12 (4). – P. 268.
13. Zhylkaidarova A., Kaidarova D., Batyrbekov K., Shatkovskaya O., Begimbetova D. Trends of Colorectal Cancer Prevalence in Kazakhstan Related to Screening // *Clin Endosc.* – 2020. – № 54 (1). – P. 32-37.

14. Brenner H., Stock C., Hoffmeister M. 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*. – 2014. – № 348. – P. g2467.
15. De Haan M.C., Van Gelder R.E., Graser A., Bipat S., Stoker J. Diagnostic value of CT-colonography as compared to colonoscopy in an asymptomatic screening population: A meta-analysis // *Eur Radiol*. – 2011. – Vol. 21, № 8. – P. 1747-1763.
16. Graser A., Stieber P., Nagel D., et al. Comparison of CT colonography, colonoscopy, sigmoidoscopy, and fecal occult blood tests for the detection of advanced adenomas in an average risk population // *Gut*. – 2009. – № 58. – P. 241-248.
17. Pickhardt P.J. Strong evidence in support of CT colonography screening // *The Lancet Oncology*. – 2012. – Vol. 13. – P. 6-7.
18. Neri E., Faggioni L., Cerri F., Turini F., Angeli S., Cini L., et al. CT colonography versus double-contrast barium enema for screening of colorectal cancer: Comparison of radiation burden // *Abdom Imaging*. – 2010. – № 35 (5). – P. 596-601.
19. Shirley L., Nightingale J.M. Establishing the role of CT colonography within the Bowel Cancer Screening Programme // *Radiography*. – 2013. – Vol. 19. – P. 246-250.
20. Sconocchia G, Eppenberger S, Spagnoli GC, Tornillo L, Drosier R, Caratelli S, Ferrelli F, Coppola A, Arriga R, Lauro D, Iezzi G, Terracciano L, Ferrone S. NK cells and T cells cooperate during the clinical course of colorectal cancer. *Oncoimmunology*. 2014 Aug 3;3(8):e952197. doi: 10.4161/21624011.2014.952197. PMID: 25610741; PMCID: PMC4292408.
21. Coppola A, Arriga R, Lauro D, Del Principe MI, Buccisano F, Maurillo L, Palomba P, Venditti A, Sconocchia G. NK Cell Inflammation in the Clinical Outcome of Colorectal Carcinoma. *Front Med (Lausanne)*. 2015 May 26;2:33. doi: 10.3389/fmed.2015.00033. PMID: 26131447; PMCID: PMC4469113.
22. Tang YP, Xie MZ, Li KZ, Li JL, Cai ZM, Hu BL. Prognostic value of peripheral blood natural killer cells in colorectal cancer. *BMC Gastroenterol*. 2020 Feb 7;20(1):31. doi: 10.1186/s12876-020-1177-8. PMID: 32028908; PMCID: PMC7006176.
23. São Julião G.P., Habr-Gama A., Vailati B., Araujo S.A., Fernandez L.M., Perez R.O. New Strategies in Rectal Cancer // *Surgical Clinics of North America*. – 2017. – Vol. 97. – P. 587-604.
24. Valentini V., Aristei C., Glimelius B., Minsky B.D., Beets-Tan R., Borrás J.M., et al. Multidisciplinary Rectal Cancer Management: 2nd European Rectal Cancer Consensus Conference (EURECA-CC2) // *Radiother Oncol*. – 2009. – № 92 (2). – P. 148-163.
25. Merkle E.M., Dale B.M., Paulson E.K. Abdominal MR imaging at 3T // *Magnetic Resonance Imaging Clinics of North America*. – 2006. – Vol. 14. – P. 17-26.
26. Ferlay J., Soerjomataram I., Dikshit R., Eser S., Mathers C., Rebelo M., et al. Cancer incidence and mortality worldwide: Sources, methods and major patterns in GLOBOCAN 2012 // *Int J Cancer*. – 2015. – № 136 (5). – P. E359-386.

27. Arnold M., Sierra M.S., Laversanne M., Soerjomataram I., Jemal A., Bray F. Global patterns and trends in colorectal cancer incidence and mortality // *Gut*. – 2017. – Vol. 66, № 4. – P. 683-691.
28. Ansa B., Coughlin S., Alema-Mensah E., Smith S. Evaluation of Colorectal Cancer Incidence Trends in the United States (2000–2014) // *J Clin Med*. – 2018. – Vol. 7, № 2. – P. 22.
29. Rim S.H., Seeff L., Ahmed F., King J.B., Coughlin S.S. Colorectal cancer incidence in the United States, 1999-2004 : an updated analysis of data from the National Program of Cancer Registries and the Surveillance, Epidemiology, and End Results Program // *Cancer*. – 2009. – Vol. 115, № 9. – P. 1967-1976.
30. Murphy C.C., Sandler R.S., Sanoff H.K., Yang Y.C., Lund J.L., Baron J.A. Decrease in Incidence of Colorectal Cancer Among Individuals 50 Years or Older After Recommendations for Population-based Screening // *Clin Gastroenterol Hepatol*. – 2017. – № 15 (6). – P. 903-909.e6.
31. Sung J.J.Y., Lau J.Y.W., Goh K.L., Leung W.K., Chen M.H., Li C.J., et al. Increasing incidence of colorectal cancer in Asia: Implications for screening // *Lancet Oncology*. – 2005. – Vol. 6. – P. 871-876.
32. Jasperson K.W., Tuohy T.M., Neklason D.W., Burt R.W. Hereditary and Familial Colon Cancer // *Gastroenterology*. – 2010. – № 138 (6). – P. 2044-2058.
33. Butterworth A.S., Higgins J.P.T., Pharoah P. Relative and absolute risk of colorectal cancer for individuals with a family history: A meta-analysis // *Eur J Cancer*. – 2006. – № 42 (2). – P. 216-227.
34. Abualkhair W.H., Zhou M., Ahnen D., Yu Q., Wu X.C., Karlitz J.J. Trends in Incidence of Early-Onset Colorectal Cancer in the United States among Those Approaching Screening Age // *JAMA Netw Open*. – 2020. – № 3 (1). – P. e1920407.
35. Brenner D.R., Heer E., Sutherland R.L., Ruan Y., Tinmouth J., Heitman S.J., et al. National Trends in Colorectal Cancer Incidence among Older and Younger Adults in Canada // *JAMA Netw Open*. – 2019. – № 2 (7). – P. e198090.
36. Meester R.G.S., Mannalithara A., Lansdorp-Vogelaar I., Ladabaum U. Trends in Incidence and Stage at Diagnosis of Colorectal Cancer in Adults Aged 40 Through 49 Years, 1975-2015 // *JAMA - J Am Med Assoc*. – 2019. – № 321 (19). – P. 1933-1934.
37. Siegel R.L, Miller K.D., Goding Sauer A., Fedewa S.A., Butterly L.F., Anderson J.C., et al. Colorectal cancer statistics, 2020 // *CA Cancer J Clin*. – 2020. – № 70 (3). – P. 145-164.
38. Duggan M.A., Anderson W.F., Altekruse S., Penberthy L., Sherman M.E. The surveillance, epidemiology, and end results (SEER) program and pathology: Toward strengthening the critical relationship // *Am J Surg Pathol*. – 2016. – № 40 (12). – P. e94–102.
39. Topdaği Ö., Timuroglu A. Eighteen years' retrospective review of colorectal cancer cases in Eastern population // *Eurasian Journal of Medicine*. – 2018. – Vol. 50. – P. 19-22.

40. Yang J., Du X.L., Li S.T., Wang B.Y., Wu Y.Y., Chen Z.L., et al. Characteristics of differently located colorectal cancers support proximal and distal classification: A population-based study of 57,847 patients // PLoS One. – 2016. – № 11 (12). – P. e0167540.
41. Cancer incidence, mortality, survival and prevalence in Norway. – Oslo: Cancer Registry of Norway Institute of Population-based Cancer Research. – 2020. – P. 100-104.
42. Simon K. Colorectal cancer development and advances in screening // Clinical Interventions in Aging. – 2016. – Vol. 11. – P. 967-976.
43. Bibbins-Domingo K., Grossman D.C., Curry S.J., Davidson K.W., Epling J.W., García F.A.R., et al. Screening for colorectal cancer: US preventive services task force recommendation statement // JAMA - J Am Med Assoc. – 2016. – № 315 (23). – P. 2564-2575.
44. Morois S., Cottet V., Racine A., Clavel-Chapelon F., Carbonnel F., Bastide N., et al. Colonoscopy reduced distal colorectal cancer risk and excess cancer risk associated with family history // Cancer Causes Control. – 2014. – № 25 (10). – P. 1329-1336.
45. McCarthy A.J., Serra S., Chetty R. Traditional serrated adenoma: An overview of pathology and emphasis on molecular pathogenesis // BMJ Open Gastroenterology. – 2019. – Vol. 6. – P. e000317.
46. Wong M.C., Ding H., Wang J., Chan P.S., Huang J. Prevalence and risk factors of colorectal cancer in Asia // Intest Res. – 2019. – № 17 (3). – P. 317-329.
47. Tutein Nolthenius C.J., Boellaard T.N., de Haan M.C., Nio C.Y., Thomeer M.G.J., Bipat S., et al. Burden of waiting for surveillance CT colonography in patients with screen-detected 6-9 mm polyps // Eur Radiol. – 2016. – № 26 (11). – P. 4000-4010.
48. Burnett-Hartman A.N., Powers J.D., Chubak J., Corley D.A., Ghai N.R., McMullen C.K., et al. Treatment patterns and survival differ between early-onset and late-onset colorectal cancer patients: the patient outcomes to advance learning network // Cancer Causes Control. – 2019. – № 30 (7). – P. 747-755.
49. Andrew A.S., Parker S., Anderson J.C., Rees J.R., Robinson C., Riddle B., et al. Risk Factors for Diagnosis of Colorectal Cancer at a Late Stage: a Population-Based Study // J Gen Intern Med. – 2018. – № 33 (12). – P. 2100-2105.
50. Haggard FA, Boushey RP. Colorectal cancer epidemiology: Incidence, mortality, survival, and risk factors // Clin Colon Rectal Surg. – 2009. – № 22 (4). – P. 191-197.
51. Costas-Chavarri A., Nandakumar G., Temin S., Lopes G., Cervantes A., Correa M.C., et al. Treatment of patients with early-stage colorectal cancer: ASCO resource-stratified guideline // J Glob Oncol. – 2019. – № 25. – P. 1-19.
52. Lopes G., Stern M.C., Temin S., Sharara A.I., Cervantes A., Costas-Chavarri A., et al. Early detection for colorectal cancer: ASCO resource-stratified guideline // J Glob Oncol. – 2019. – № 2019 (5). – P. 1-22.

53. Garborg K., Holme, Løberg M., Kalager M., Adami H.O., Bretthauer M. Current status of screening for colorectal cancer // *Ann Oncol.* – 2013. – № 24 (8). – P. 1963-1972.
54. Siegel R., DeSantis C., Jemal A. Colorectal cancer statistics, 2014 // *CA Cancer J Clin.* – 2014. – № 64 (2). – P. 104-117.
55. Edwards B.K., Ward E., Kohler B.A., Ehemann C., Zauber A.G., Anderson R.N., et al. 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.* – 2010. – Vol. 116. – P. 544-573.
56. Sargent D., Sobrero A., Grothey A., O'Connell M.J., Buyse M., Andre T., et al. Evidence for cure by adjuvant therapy in colon cancer: Observations based on individual patient data from 20,898 patients on 18 randomized trials // *J Clin Oncol.* – 2009. – № 27 (6). – P. 872-877.
57. Vogelstein B., Fearon E.R., Hamilton S.R., Kern S.E., Preisinger A.C., Leppert M., et al. Genetic Alterations during Colorectal-Tumor Development // *N Engl J Med.* – 1988. – № 319 (9). – P. 525-532.
58. Giardiello F.M., Allen J.I., Axilbund J.E., Boland C.R., Burke C.A., Burt R.W., et al. Guidelines on genetic evaluation and management of lynch syndrome: A consensus statement by the us multi-society task force on colorectal cancer // *Dis Colon Rectum.* – 2014. – № 57 (8). – P. 1025-1048.
59. Watson A.J.M., Collins P.D. Colon cancer: A civilization disorder. In: *Digestive Diseases // Dig Dis.* – 2011. – № 29 (2). – P. 222-228.
60. Lin O.S. Colorectal cancer screening in patients at moderately increased risk due to family history // *World J Gastrointest Oncol.* – 2012. – № 4 (6). – P. 125.
61. de Campos F.G.C.M., De Freitas I.N., Rocco Imperiale A., Edmond Seid V., Oliva Perez R., Carlos Nahas S., et al. Colorectal cancer in familial adenomatous polyposis: Are there clinical predictive factors? // *Cirugía Española.* – 2010. – № 88 (6). – P. 390-397.
62. Hassen S. Molecular signaling mechanisms of apoptosis in hereditary non-polyposis colorectal cancer // *World J Gastrointest Pathophysiol.* – 2012. – № 3 (3). – P. 71.
63. Boyle P., Langman J.S. Epidemiology // *BMJ.* – 2000. – № 321 (7264). – P. 805.
64. Rubio C.A. Updated Histologic Classification of Adenomas and Carcinomas in the Colon of Carcinogen-treated Sprague-Dawley Rats // *Anticancer Res.* – 2017. – № 37. – P. 6667-6670.
65. Salmo E., Haboubi N. Adenoma and Malignant Colorectal Polyp: Pathological Considerations and Clinical Applications // *EMJ Gastroenterol.* – 2018. – № 7 (1). – P. 92-102.
66. Ricci E., Hassan C., Petruzzello L., Bazzoli F., Repici A., Di Giulio E. Inter-centre variability of the adenoma detection rate: A prospective, multicentre study // *Dig Liver Dis.* – 2013. – № 45 (12). – P. 1022-1027.

67. Bretthauer M., Kaminski M.F., Løberg M., Zauber A.G., Regula J., Kuipers E.J., et al. Population-Based colonoscopy screening for colorectal cancer : A randomized clinical trial // *JAMA Intern Med.* – 2016. – № 176 (7). – P. 894-902.
68. Imperiale T.F., Glowinski E.A., Juliar B.E., Azzouz F., Ransohoff D.F. Variation in polyp detection rates at screening colonoscopy // *Gastrointest Endosc.* – 2009. – № 69 (7). – P. 1288-1295.
69. Chung S.J., Kim D., Song J.H., Park M.J., Kim Y.S., Kim J.S., et al. Efficacy of computed virtual chromoendoscopy on colorectal cancer screening: a prospective, randomized, back-to-back trial of Fuji Intelligent Color Enhancement versus conventional colonoscopy to compare adenoma miss rates // *Gastrointest Endosc.* – 2010. – № 72 (1). – P. 136-142.
70. Diamond S.J., Enestvedt B.K., Jiang Z., Holub J.L., Gupta M., Lieberman D.A., et al. Adenoma detection rate increases with each decade of life after 50 years of age // *Gastrointest Endosc.* – 2011. – № 74 (1). – P. 135-140.
71. Patel S.G., Hampel H., Smith D., Gao D., Cockburn M., Kastrinos F. Advanced adenomas may be a red flag for hereditary cancer syndromes // *Hered Cancer Clin Pract.* – 2021. – Vol. 19, № 1. – P. 1-6.
72. Atkin W.S., Edwards R., Kralj-Hans I., Wooldrage K., Hart A.R., Northover J.M., et al. Once-only flexible sigmoidoscopy screening in prevention of colorectal cancer: a multicentre randomised controlled trial // *Lancet.* – 2010. – № 375 (9726). – P. 1624-1633.
73. Click B., Pinsky P.F., Hickey T., Doroudi M., Schoen R.E. Association of colonoscopy adenoma findings with long-term colorectal cancer incidence // *JAMA - J Am Med Assoc.* – 2018. – № 319 (19). – P. 2021-2031.
74. Von Karsa L., Patnick J., Segnan N., Atkin W., Halloran S., Lansdorp-Vogelaar I., et al. European guidelines for quality assurance in colorectal cancer screening and diagnosis: Overview and introduction to the full Supplement publication // *Endoscopy.* – 2013. – Vol. 45. – P. 51-59.
75. Rossi M., Anwar M.J., Usman A., Keshavarzian A., Bishehsari F. Colorectal cancer and alcohol consumption – populations to molecules // *Cancers.* – 2018. – Vol. 10, № 2. – P. 38.
76. Roswall N., Weiderpass E. Alcohol as a risk factor for cancer: Existing evidence in a global perspective // *Journal of Preventive Medicine and Public Health.* – 2015. – Vol. 48. – P. 1-9.
77. Lin T.C., Chien W.C., Hu J.M., Tzeng N.S., Chung C.H., Pu T.W., et al. Risk of colorectal cancer in patients with alcoholism: A nationwide, population-based nested case-control study // *PLoS One.* – 2020. – № 15 (5). – P. e0232740.
78. Baena R., Salinas P. Diet and colorectal cancer // *Maturitas.* – 2015. – Vol. 80. – P. 258-264.
79. Mosley D., Su T., Murff H.J., Smalley W.E., Ness R.M., Zheng W., et al. Meat intake, meat cooking methods, and meat-derived mutagen exposure and risk of sessile serrated lesions // *Am J Clin Nutr.* – 2020. – № 111 (6). – P. 1244-1451.

80. Saliba W., Rennert H.S., Gronich N., Gruber S.B., Rennert G. Red meat and processed meat intake and risk of colorectal cancer: A population-based case-control study // *Eur J Cancer Prev.* – 2019. – № 28 (4). – P. 287-293.
81. Alsheredah N., Akhtar S. Diet, obesity and colorectal carcinoma risk: Results from a national cancer registry-based middle-eastern study // *BMC Cancer.* – 2018. – № 18 (1). – P. 1227.
82. Rawla P., Sunkara T., Barsouk A. Epidemiology of colorectal cancer: Incidence, mortality, survival, and risk factors // *Przegląd Gastroenterologiczny.* – 2019. – Vol. 14. – P. 89-103.
83. Murphy N., Moreno V., Hughes D.J., Vodicka L., Vodicka P., Aglago E.K., et al. Lifestyle and dietary environmental factors in colorectal cancer susceptibility // *Molecular Aspects of Medicine.* – 2019. – Vol. 69. – P. 2-9.
84. Fagunwa I.O., Loughrey M.B., Coleman H.G. Alcohol, smoking and the risk of premalignant and malignant colorectal neoplasms // *Best Practice and Research: Clinical Gastroenterology.* – 2017. – Vol. 31. – P. 561-568.
85. Brenner H., Chen C. The colorectal cancer epidemic: challenges and opportunities for primary, secondary and tertiary prevention // *British Journal of Cancer.* – 2018. – Vol. 119. – P. 785-792.
86. Michaud D.S., Houseman E.A., Marsit C.J., Nelson H.H., Wiencke J.K., Kelsey K.T. Understanding the role of the immune system in the development of cancer: New opportunities for population-based research // *Cancer Epidemiology Biomarkers and Prevention.* – 2015. – Vol. 24. – P. 1811-1819.
87. Palmer S., Albergante L., Blackburn C.C., Newman T.J. Thymic involution and rising disease incidence with age // *Proc Natl Acad Sci USA.* – 2018. – № 115 (8). – P. 1883-1888.
88. Corthay A. Does the immune system naturally protect against cancer? // *Frontiers in Immunology.* – 2014. – Vol. 5. – P. 24-26.
89. Fulop T., Kotb R., Fortin C.F., Pawelec G., De Angelis F., Larbi A. Potential role of immunosenescence in cancer development // *Ann N Y Acad Sci.* – 2010. – № 1197 (1). – P. 158-165.
90. Schultzel M., Saltzstein S.L., Downs T.M., Shimasaki S., Sanders C., Sadler G.R. Late Age (85 Years or Older) Peak Incidence of Bladder Cancer // *J Urol.* – 2008. – № 179 (4). – P. 1302-1306.
91. Hong H., Wang Q., Li J., Liu H., Meng X., Zhang H. Aging, cancer and immunity // *J Cancer.* – 2019. – № 10 (13). – P. 3021-3027.
92. Hakim F.T., Gress R.E. Immunosenescence: Deficits in adaptive immunity in the elderly // *Tissue Antigens.* – 2007. – Vol. 70. – P. 179-189.
93. Sasaki S., Sullivan M., Narvaez C.F., Holmes T.H., Furman D., Zheng N.Y., et al. Limited efficacy of inactivated influenza vaccine in elderly individuals is associated with decreased production of vaccine-specific antibodies // *J Clin Invest.* – 2011. – № 121 (8). – P. 3109-3119.
94. Camous X., Pera A., Solana R., Larbi A. NK cells in healthy aging and age-associated diseases // *Journal of Biomedicine and Biotechnology.* – 2012. – Vol. 2012. – P. 195956.

95. Grulich A.E., Jin F., Poynten I.M., Vajdic C.M. HIV, cancer, and aging. // *Sex Health*. – 2011. – № 8 (4). – P. 521-525.
96. Diefenbach A. Natural Killer Cells // In: *Antibody Fc: Linking Adaptive and Innate Immunity*. – 2013. – Vol. 2012. – P. 75-93.
97. O’Sullivan T.E., Sun J.C., Lanier L.L. Natural Killer Cell Memory // *Immunity*. – 2015. – Vol. 43. – P. 634-645.
98. Paust S., Gill H.S., Wang B.Z., Flynn M.P., Moseman E.A., Senman B., et al. Critical role for the chemokine receptor CXCR6 in NK cell-mediated antigen-specific memory of haptens and viruses // *Nat Immunol*. – 2010. – № 11 (12). – P. 1127-1135.
99. Pahl J., Cerwenka A. Tricking the balance: NK cells in anti-cancer immunity // *Immunobiology*. – 2017. – Vol. 222. – P. 11-20.
100. Imai K., Matsuyama S., Miyake S., Suga K., Nakachi K. Natural cytotoxic activity of peripheral-blood lymphocytes and cancer incidence: An 11-year follow-up study of a general population // *Lancet*. – 2000. – № 356 (9244). – P. 1795-1799.
101. Hayashi T., Imai K., Morishita Y., Hayashi I., Kusunoki Y., Nakachi K. Identification of the NKG2D haplotypes associated with natural cytotoxic activity of peripheral blood lymphocytes and cancer immunosurveillance // *Cancer Res*. – 2006. – № 66 (1). – P. 563-570.
102. Furue H., Matsuo K., Kumimoto H., Hiraki A., Suzuki T., Yatabe Y., et al. Decreased risk of colorectal cancer with the high natural killer cell activity NKG2D genotype in Japanese // *Carcinogenesis*. – 2008. – № 29 (2). – P. 316-320.
103. Jung Y.S., Kwon M.J., Park D., Sohn C., Park J.H. Association between natural killer cell activity and the risk of colorectal neoplasia // *J Gastroenterol Hepatol*. – 2018. – № 33 (4). – P. 831-836.
104. Jobin G., Rodriguez-Suarez R., Betito K. Association Between Natural Killer Cell Activity and Colorectal Cancer in High-Risk Subjects Undergoing Colonoscopy // *Gastroenterology*. – 2017. – № 153 (4). – P. 980-987.
105. Honein-AbouHaidar G.N., Rabeneck L., Paszat L.F., Sutradhar R., Tinmouth J., Baxter N.N. Evaluating the impact of public health initiatives on trends in fecal occult blood test participation in Ontario // *BMC Cancer*. – 2014. – № 25. – P. 14.
106. Robertson D.J., Lee J.K., Boland C.R., Dominitz J.A., Giardiello F.M., Johnson D.A., et al. Recommendations on Fecal Immunochemical Testing to Screen for Colorectal Neoplasia: A Consensus Statement by the US Multi-Society Task Force on Colorectal Cancer // *Gastroenterology*. – 2017. – № 152 (5). – P. 1217-1237.e3.
107. Kim D.H., Pickhardt P.J., Taylor A.J., Leung W.K., Winter T.C., Hinshaw J.L., et al. CT Colonography versus Colonoscopy for the Detection of Advanced Neoplasia // *N Engl J Med*. – 2007. – № 357 (14). – P. 1403-1412.
108. Wolf A.M.D., Fontham E.T.H., Church T.R., Flowers C.R., Guerra C.E., LaMonte S.J., et al. Colorectal cancer screening for average-risk adults: 2018 guideline update from the American Cancer Society // *CA Cancer J Clin*. – 2018. – № 68 (4). – P. 250-281.

109. Screening for Colorectal Cancer: US Preventive Services Task Force Recommendation Statement // *JAMA*. – 2021. – № 325 (19). – P. 1965-1977.
110. Zhang J., Cheng Z., Ma Y., He C., Lu Y., Zhao Y., et al. Effectiveness of Screening Modalities in Colorectal Cancer: A Network Meta-Analysis // *Clinical Colorectal Cancer*. – 2017. – Vol. 16. – P. 252-263.
111. Levin B., Lieberman D.A., McFarland B., Andrews K.S., Brooks D., Bond J., et al. Screening and Surveillance for the Early Detection of Colorectal Cancer and Adenomatous Polyps, 2008: A Joint Guideline From the American Cancer Society, the US Multi-Society Task Force on Colorectal Cancer, and the American College of Radiology // *Gastroenterology*. – 2008. – № 134 (5). – P. 1570-1595.
112. Hol L., De Bekker-Grob E.W., Van Dam L., Donkers B., Kuipers E.J., Habbema J.D.F., et al. Preferences for colorectal cancer screening strategies: A discrete choice experiment // *Br J Cancer*. – 2010. – № 102 (6). – P. 972-980.
113. Ekelund G., Manjer J., Zackrisson S. Population-based screening for colorectal cancer with faecal occult blood test-do we really have enough evidence? *International Journal of Colorectal Disease* // *Int J Colorectal Dis*. – 2010. – Vol. 25. – P. 1269-1275.
114. Wong C.K.W., Fedorak R.N., Prosser C.I., Stewart M.E., Van Zanten S.V., Sadowski D.C. The sensitivity and specificity of guaiac and immunochemical fecal occult blood tests for the detection of advanced colonic adenomas and cancer // *Int J Colorectal Dis*. – 2012. – № 27 (12). – P. 1657-1664.
115. Steele R.J., McDonald P.J., Digby J., Brownlee L., Strachan J.A., Libby G., et al. Clinical outcomes using a faecal immunochemical test for haemoglobin as a first-line test in a national programme constrained by colonoscopy capacity // *United Eur Gastroenterol J*. – 2013. – №1 (3). – P. 198-205.
116. Maida M., Macaluso F.S., Ianiro G., Mangiola F., Sinagra E., Hold G., Maida C., Cammarota G., Gasbarrini A., Scarpulla G. Screening of colorectal cancer: present and future // *Expert Rev Anticancer Ther*. – 2017. – № 17 (12). – P. 1131-1146.
117. Hewitson P., Glasziou P., Watson E., Towler B., Irwig L. Cochrane systematic review of colorectal cancer screening using the fecal occult blood test (Hemoccult): An update // *American Journal of Gastroenterology*. – 2008. – Vol. 103. – P. 1541-1559.
118. Stonestreet J., Chandrapalan S., Woolley D., Uthman O., Arasaradnam R.P. Systematic review and meta-analysis: diagnostic accuracy of faecal immunochemical testing for haemoglobin (FIT) in detecting colorectal cancer for both symptomatic and screening population // *Acta Gastroenterol Belg*. – 2019. – № 82 (2). – P. 291-299.
119. Souverijn J.H.M. Multitarget stool DNA testing for colorectal-cancer screening // *N Engl J Med*. – 2014. – № 371 (2). – P. 187.
120. Ladabaum U., Mannalithara A. Comparative Effectiveness and Cost Effectiveness of a Multitarget Stool DNA Test to Screen for Colorectal Neoplasia // *Gastroenterology*. – 2016. – № 151 (3). – P. 427-439 e6.

121. Rutter M.D., Nickerson C., Rees C.J., Patnick J., Blanks R.G. Risk factors for adverse events related to polypectomy in the english bowel cancer screening programme // *Endoscopy*. – 2014. – № 46 (2). – P. 90-97.
122. Hancock K.S., Mascarenhas R., Lieberman D. What Can We Do to Optimize Colonoscopy and How Effective Can We Be? // *Current Gastroenterology Reports*. – 2016. – Vol. 18. – P. 27.
123. Corley D.A., Jensen C.D., Marks A.R., Zhao W.K., Lee J.K., Doubeni C.A., et al. Adenoma detection rate and risk of colorectal cancer and death // *N Engl J Med*. – 2014. – № 370 (14). – P. 1298-1306.
124. Patel S.G., Ahnen D.J. Prevention of interval colorectal cancers: What every clinician needs to know // *Clin Gastroenterol Hepatol*. – 2014. – № 12 (1). – P. 7-15.
125. Kirkoen B., Berstad P., Botteri E., Dalén E., Nilsen J.A., Hoff G., et al. Acceptability of two colorectal cancer screening tests: Pain as a key determinant in sigmoidoscopy // *Endoscopy*. – 2017. – № 49 (11). – P. 1075-1086.
126. Nishihara R., Wu K., Lochhead P., Morikawa T., Liao X., Qian Z.R., et al. Long-term colorectal-cancer incidence and mortality after lower endoscopy // *N Engl J Med*. – 2013. – № 369 (12). – P. 1095-1105.
127. Walsh J.M.E, Terdiman J.P. Colorectal Cancer Screening: Scientific Review // *Journal of the American Medical Association*. – 2003. – № 289. – P. 1288-1296.
128. Winawer S.J., Stewart E.T., Zauber A.G., Bond J.H., Ansel H., Waye J.D., et al. A comparison of colonoscopy and double-contrast barium enema for surveillance after polypectomy // *N Engl J Med*. – 2000. – № 342 (24). – P. 1766-1772.
129. Rockey D.C., Paulson E., Niedzwiecki D., al. et. Analysis of air contrast barium enema, computed tomographic colonography, and colonoscopy: prospective comparison // *Lancet*. – 2005. – № 365. – P. 305-311.
130. Burling D., Halligan S., Slater A., Noakes M.J., Taylor S.A. Potentially serious adverse events at CT colonography in symptomatic patients: National survey of the United Kingdom // *Radiology*. *Radiology*. – 2006. – Vol. 239. – P. 464-471.
131. Heresbach D., Djabbari M., Riou F., Marcus C., Le Sidaner A., Pierredon-Foulogne M.A., et al. Accuracy of computed tomographic colonography in a nationwide multicentre trial, and its relation to radiologist expertise // *Gut*. – 2011. – № 60 (5). – P. 658-665.
132. Khalid-De Bakker C., Jonkers D., Smits K., Mesters I., Masclee A., Stockbrgger R. Participation in colorectal cancer screening trials after first-time invitation: A systematic review // *Endoscopy*. – 2011. – № 43 (12). – P. 1059-1069.
133. Rosman A.S., Korsten M.A. Meta-analysis Comparing CT Colonography, Air Contrast Barium Enema, and Colonoscopy // *American Journal of Medicine*. – 2007. – Vol. 120. – P. 203-210.e4.
134. Plumb A.A., Halligan S., Pendsé D.A., Taylor S.A., Mallett S. Sensitivity and specificity of CT colonography for the detection of colonic neoplasia after positive faecal occult blood testing: Systematic review and meta-analysis // *Eur Radiol*. – 2014. – № 24 (5). – P. 1049-1058.

135. Ijspeert J.E.G., Tutein Nolthenius C.J., Kuipers E., Van Leerdam M.E., Nio C.Y., Thomeer M.G.J., et al. CT-Colonography vs. colonoscopy for detection of high-risk sessile serrated polyps // *Am J Gastroenterol.* – 2016. – № 111 (4). – P. 516-522.
136. Bellini D., Rengo M., De Cecco C.N., Iafrate F., Hassan C., Laghi A. Perforation rate in CT colonography: A systematic review of the literature and meta-analysis // *Eur Radiol.* – 2014. – № 24 (7). – P. 1487-1496.
137. Nagata K., Fujiwara M., Kanazawa H., Mogi T., Iida N., Mitsushima T., et al. Evaluation of dose reduction and image quality in CT colonography: Comparison of low-dose CT with iterative reconstruction and routine-dose CT with filtered back projection // *Eur Radiol.* – 2015. – № 25 (1). – P. 221-229.
138. Spada C., Stoker J., Alarcon O., Barbaro F., Bellini D., Bretthauer M., et al. Clinical indications for computed tomographic colonography: European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE) and European Society of Gastrointestinal and Abdominal Radiology (ESGAR) Guideline // *Eur Radiol.* – 2015. – № 25 (2). – P. 331-345.
139. Bellows C.F. Clinical significance of magnetic resonance imaging findings in rectal cancer // *World J Radiol.* – 2011. – № 3 (4). – P. 92.
140. Delli Pizzi A., Basilico R., Cianci R., Seccia B., Timpani M., Tavoletta A., et al. Rectal cancer MRI: protocols, signs and future perspectives radiologists should consider in everyday clinical practice // *Insights into Imaging.* – 2018. – Vol. 9. – P. 405-412.
141. Xu Q., Xu Y., Sun H., Jiang T., Xie S., Ooi B.Y., et al. MRI evaluation of complete response of locally advanced rectal cancer after neoadjuvant therapy: Current status and future trends // *Cancer Management and Research.* – 2021. – Vol. 13. – P. 4317-4328.
142. Lee Y.C., Hsieh C.C., Chuang J.P. Prognostic significance of partial tumor regression after preoperative chemoradiotherapy for rectal cancer: A meta-analysis // *Dis Colon Rectum.* – 2013. – № 56 (9). – P. 1093-1101.
143. Gillies R.J., Kinahan P.E., Hricak H. Radiomics: Images are more than pictures, they are data // *Radiology.* – 2016. – № 278 (2). – P. 563-577.
144. Benson A.B., Venook A.P., Al-Hawary M.M., Cederquist L., Chen Y.J., Ciombor K.K., et al. Rectal cancer, version 2.2018 clinical practice guidelines in Oncology // *JNCCN Journal of the National Comprehensive Cancer Network.* – 2018. – Vol. 16. – P. 874-901.
145. Attenberger U.I., Pilz L.R., Morelli J.N., Hausmann D., Doyon F., Hofheinz R., et al. Multi-parametric MRI of rectal cancer - Do quantitative functional MR measurements correlate with radiologic and pathologic tumor stages? // *Eur J Radiol.* – 2014. – № 83 (7). – P. 10361043.
146. Hötter A.M., Garcia-Aguilar J., Gollub M.J. Multiparametric MRI of rectal cancer in the assessment of response to therapy: A systematic review // *Diseases of the Colon and Rectum.* – 2014. – Vol. 57. – P. 790-799.
147. Delli Pizzi A., Cianci R., Genovesi D., Esposito G., Timpani M., Tavoletta A., et al. Performance of diffusion-weighted magnetic resonance imaging at

3.0T for early assessment of tumor response in locally advanced rectal cancer treated with preoperative chemoradiation therapy // *Abdom Radiol.* – 2018. – № 43 (9). – P. 2221-2230.

148. Maas M., Lambregts D.M.J., Lahaye M.J., Beets G.L., Backes W., Vliegen R.F.A, et al. T-staging of rectal cancer: Accuracy of 3.0 Tesla MRI compared with 1.5 Tesla // *Abdom Imaging.* – 2012. – № 37 (3). – P. 475-481.

149. Xu L., Zhang Z., Qin Q., Zhang C., Sun X. Assessment of T and N staging with MRI3T in lower and middle rectal cancer and impact on clinical strategy // *J Int Med Res.* – 2020. – № 48 (6). – P. 300060520928685.

150. Sani F., Foresti M., Parmiggiani A., D'Andrea V., Manenti A., Amorotti C., et al. RM a 3 T con bobina phased array nella stadiazione loco-regionale del carcinoma rettale // *Radiol Medica.* – 2011. – № 116 (3). – P. 375-588.

151. Bujang M.A., Adnan T.H. Requirements for minimum sample size for sensitivity and specificity analysis // *Journal of Clinical and Diagnostic Research.* – 2016. – Vol. 10. – P. YE01-6.

152. Sali L., Regge D. CT colonography for population screening of colorectal cancer: Hints from European trials // *British Journal of Radiology.* – 2016. – Vol. 89. – P. 20160517.

153. Жолдыбай Ж.Ж., Исаматов Б.К., Аманкулов Ж.М., Жакенова Ж.К. Виртуальная колоноскопия в ранней диагностике новообразований толстой кишки // *Онкология и радиология Казахстана.* – 2016. – № 39 (1). – P. 38-39.

154. Pooler B.D., Kim D.H., Lam V.P., Burnside E.S., Pickhardt P.J. CT Colonography Reporting and Data System (C-RADS): Benchmark values from a clinical screening program // *Am J Roentgenol.* – 2014. – № 202 (6). – P. 1232-1237.

155. Tapan Ü., Özbayrak M., Tatlı S. MRI in local staging of rectal cancer: an update // *Diagnostic Interv Radiol.* – 2014. – № 20 (5). – P. 390.

156. Taylor F.G.M., Swift R.I., Blomqvist L., Brown G. A systematic approach to the interpretation of preoperative staging MRI for rectal cancer // *Am J Roentgenol.* – 2008. – № 191 (6). – P. 1827-1835.

157. Jhaveri K.S., Hosseini-Nik H. MRI of Rectal Cancer: An Overview and Update on Recent Advances // *AJR Am J Roentgenol.* – 2015. – № 205 (1). – P. W42-55.

158. Chatterjee P., Eapen A., Perakath B., Singh A. Radiologic and pathological correlation of staging of rectal cancer with 3 Tesla magnetic resonance imaging // *Can Assoc Radiol J.* – 2011. – № 62 (3). – P. 215-222.

159. Wang C., Zhou Z., Wang Z., Zheng Y., Zhao G., Yu Y., Cheng Z., Chen D., Liu W. Patterns of neoplastic foci and lymph node micrometastasis within the mesorectum // *Langenbeck's Arch Surg.* – 2005. – № 390 (4). – P. 312-318.

160. Kim J.H., Beets G.L., Kim M.J., Kessels A.G., Beets-Tan R.G. High-resolution MR imaging for nodal staging in rectal cancer: are there any criteria in addition to the size? // *Eur J Radiol.* – 2004. – № 52 (1). – P. 78-83.

161. Sohn B., Lim J.S., Kim H., Myoung S., Choi J., Kim N.K., Kim M.J. MRI-detected extramural vascular invasion is an independent prognostic factor for

synchronous metastasis in patients with rectal cancer // *Eur Radiol.* – 2015. – № 25 (5). – P. 1347-1355.

162. Barbaro B., Leccisotti L., Vecchio F.M., Matteo M. Di, Serra T., Salsano M., et al. The potential predictive value of MRI and PET-CT in mucinous and nonmucinous rectal cancer to identify patients at high risk of metastatic disease // *Br J Radiol.* – 2017. – № 90 (1069). – P. 20150836.

163. Çolakoğlu Er H., Erden A. Mean ADC values discriminate rectal mucinous carcinoma from rectal nonmucinous adenocarcinoma // *Turk J Med Sci.* – 2017. – № 47 (5). – P. 1520-1525.

164. Nagtegaal I.D., Odze R.D., Klimstra D., Paradis V., Rugge M., Schirmacher P., et al. The 2019 WHO classification of tumours of the digestive system // *Histopathology.* – 2020. – Vol. 76. – P. 182-188.

165. Ahmad O.B., Boschi-Pinto C., Lopez Christopher A.D., Murray J.L., Lozano R., Inoue M. Age standardization of rates: a new WHO standard. – World Health Organization. – 2001.

166. Navarro M., Nicolas A., Ferrandez A., Lanas A. Colorectal cancer population screening programs worldwide in 2016: An update // *World Journal of Gastroenterology.* – 2017. – Vol. 23. – P. 3632-3642.

167. Абдуллаев М.Ш., Нургазиев К.Ш., Жылкайдарова А.Ж., Мансурова А.Б. Эпидемиологические аспекты колоректального рака в Казахстане // *Новости хирургии.* – 2017. – Т. 25, № 4. – С. 394-403.

168. Jung K.W., Won Y.J., Kong H.J., Lee E.S., Kim C.H., Yoo C.I., et al. Cancer statistics in Korea: Incidence, mortality, survival, and prevalence in 2015 // *Cancer Res Treat.* – 2018. – Vol. 50, № 2. – P. 303-316.

169. Chen H., Li N., Ren J., Feng X., Lyu Z., Wei L., et al. Participation and yield of a population-based colorectal cancer screening programme in China // *Gut.* – 2019. – № 68 (8). – P. 1450-1457.

170. Carey R.N., El-Zaemey S. Lifestyle and occupational factors associated with participation in colorectal cancer screening among men and women in Australia // *Prev Med (Baltim).* – 2019. – № 126. – P. 105777.

171. Wu H., Xu L., Chen J., Hu J., Yu S., Hu G., et al. Association of estrogen receptor beta variants and serum levels of estradiol with risk of colorectal cancer: A case control study // *BMC Cancer.* – 2012. – № 12. – P. 276.

172. Foster P.A. Oestrogen and colorectal cancer: Mechanisms and controversies // *International Journal of Colorectal Disease.* – 2013. – Vol. 28. – P. 737-749.

173. Teo C.H., Ng C.J., Booth A., White A. Barriers and facilitators to health screening in men: A systematic review // *Soc Sci Med.* – 2016. – № 165. – P. 168-176.

174. Troeung L., Sodhi-Berry N., Martini A., Malacova E., Ee H., O’Leary P., et al. Increasing Incidence of Colorectal Cancer in Adolescents and Young Adults Aged 15–39 Years in Western Australia 1982–2007: Examination of Colonoscopy History // *Front Public Heal.* – 2017. – № 5. – P. 179.

175. Siegel R.L., Jemal A., Ward E.M. Increase in incidence of colorectal cancer among young men and women in the United States // *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* – 2009. – № 18 (6). – P. 1695-1698.
176. Vuik F.E., Nieuwenburg S.A., Bardou M., Lansdorp-Vogelaar I., Dinis-Ribeiro M., Bento M.J., et al. Increasing incidence of colorectal cancer in young adults in Europe over the last 25 years // *Gut.* – 2019. – № 68 (10). – P. 1820-1826.
177. Fitzpatrick-Lewis D., Ali M.U., Warren R., Kenny M., Sherifali D., Raina P. Screening for Colorectal Cancer: A Systematic Review and Meta-Analysis // *Clinical Colorectal Cancer.* – 2016. – Vol. 15. – P. 298-313.
178. Dan Y.Y., Chuah B.Y., Koh D.C., Yeoh K.G. Screening based on risk for colorectal cancer is the most cost-effective approach // *Clin Gastroenterol Hepatol.* – 2012. – № 10 (3). – P. 266-271.e1-6.
179. Ishkinin Y., Zhylkaidarova A., Nurgaliyev N., Auyezova E., Oshibayeva A., Gorbunova N. Population-based prostate cancer screening in Kazakhstan // *Iran J Public Health.* – 2017. – № 46 (7). – P. 917-922.
180. Kaidarova D., Zhylkaidarova A., Dushimova Z., Bolatbekova R. Screening for Cervical Cancer in Kazakhstan // *J Glob Oncol.* – 2018. – № 4 (Supplement 2). – P. 50s-50s.
181. McNamara D., Qasim A., Lee N., Condon C., O'Morain C. Round one of the Adelaide and Meath Hospital/Trinity College Colorectal Cancer Screening Programme: Programme report and analysis based on established international key performance indices // *Ir J Med Sci.* – 2011. – № 180 (2). – P. 549-552.
182. Van der Meulen M.P., Lansdorp-Vogelaar I., Lucas Goede S., Kuipers E.J., Dekker E., Stoker J., et al. Colorectal cancer: Cost-effectiveness of colonoscopy versus CT colonography screening with participation rates and costs // *Radiology.* – 2018. – Vol. 287. – P. 901-911.
183. Greenspan M., Rajan K.B., Baig A., Beck T., Mobarhan S., Melson J. Advanced adenoma detection rate is independent of nonadvanced adenoma detection rate // *Am J Gastroenterol.* – 2013. – № 108 (8). – P. 1286-1292.
184. Karsenti D., Tharsis G., Burtin P., Venezia F., Tordjman G., Gillet A., et al. Adenoma and advanced neoplasia detection rates increase from 45 years of age // *World J Gastroenterol.* – 2019. – № 25 (4). – P. 447-456.
185. Regula J., Rupinski M., Kraszewska E., Polkowski M., Pachlewski J., Orłowska J., et al. Colonoscopy in colorectal-cancer screening for detection of advanced neoplasia // *N Engl J Med.* – 2006. – № 355 (18). – P. 1863-1872.
186. Ferreira A.O., Fidalgo C., Palmela C., Santos M.P.C., Torres J., Nunes J., et al. Adenoma detection rate: I will show you mine if you show me yours // *GE Port J Gastroenterol.* – 2016. – № 24 (2). – P. 61-67.
187. Kaidarova D., Zhylkaidarova A., Jumanov A., Shatkovskaya O., Mukhametbek B. Colorectal screening in Kazakhstan: analysis of accessibility, problems, and prospects for further improvement // *Clin Endosc.* – 2021. – № 54 (1). – P. 32-37.
188. Kim J.Y., Choi S., Park T., Kim S.K., Jung Y.S., Park J.H., Kim H.J., Cho Y.K., Sohn C.I., Jeon W.K., Kim B.I., Choi K.Y., Park D.I. Development and

validation of a scoring system for advanced colorectal neoplasm in young Korean subjects less than age 50 years // *Intest Res.* – 2019. – № 17 (2). – P. 253-264.

189. Elmunzer B.J., Singal A.G., Sussman J.B., Deshpande A.R., Sussman D.A., Conte M.L., et al. Comparing the effectiveness of competing tests for reducing colorectal cancer mortality: a network meta-analysis // *Gastrointest Endosc.* – 2015. – № 81 (3). – P. 700.

190. Турбекова М.Н., Камхен В.Б. Региональные особенности эпидемиологии колоректального рака в Казахстане // *Международный журнал экспериментального образования.* – 2015. – № 11 (1). – С. 52-53.

191. Abu Hassan M.R., Ismail I., Mohd Suan M.A., Ahmad F., Wan Khazim W.K., Othman Z., et al. Incidence and mortality rates of colorectal cancer in Malaysia // *Epidemiol Health.* – 2016. – № 38. – P. e2016007.

192. Augustus G.J., Ellis N.A. Colorectal Cancer Disparity in African Americans: Risk Factors and Carcinogenic Mechanisms // *American Journal of Pathology.* – 2018. – Vol. 188. – P. 291-303.

193. Harmon B.E., Wirth M.D., Boushey C.J., Wilkens L.R., Draluck E., Shivappa N., et al. The Dietary Inflammatory Index Is Associated with Colorectal Cancer Risk in the Multiethnic Cohort // *J Nutr.* – 2017. – № 147 (3). – P. 430-438.

194. Moore S.P., Green A.C., Bray F., Coory M., Garvey G., Sabesan S., et al. Colorectal cancer among Indigenous and non-Indigenous people in Queensland, Australia: Toward survival equality // *Asia Pac J Clin Oncol.* – 2016. – № 12 (2). – P. e209-214.

195. Ladabaum U., Clarke C.A., Press D.J., Mannalithara A., Myer P.A., Cheng I., et al. Colorectal cancer incidence in asian populations in california: Effect of nativity and neighborhood-level factors // *Am J Gastroenterol.* – 2014. – № 109 (4). – P. 579-588.

196. Padmanabhan H., Widlak M., Nevill A., McKaig B., Brookes M., Veitch A. Ethnic variation in colorectal cancer risk following a positive faecal occult blood test in an English bowel cancer screening programme centre // *Eur J Gastroenterol Hepatol.* – 2015. – № 27 (11). – P. 1281-1285.

197. Fedewa S.A., Flanders W.D., Ward K.C., Lin C.C., Jemal A., Sauer A.G., et al. Racial and ethnic disparities in interval colorectal cancer incidence a population-based cohort study // *Ann Intern Med.* – 2017. – № 166 (12). – P. 857-866.

198. Kim N.H., Jung Y.S., Lim J.W., Park J.H., Park D.I., Sohn C.I. Yield of repeat colonoscopy in asymptomatic individuals with a positive fecal immunochemical test and recent colonoscopy // *Gastrointest Endosc.* – 2019. – № 89. – P. 1037-1043.

199. Zhou X.Y., Yan L., Wang L.L., Wang J. Association between physical activity and colorectal cancer risk and prognosis: A meta-analysis // *Cancer Treat Res Commun.* – 2016. – № 9. – P. 62-69.

200. Des Guetz G., Uzzan B., Bouillet T., Nicolas P., Chouahnia K., Zelek L., et al. Impact of physical activity on cancer-specific and overall survival of patients with colorectal cancer // *Gastroenterol Res Pract.* – 2013. – № 2013. – P. 340851.

201. Dustin Pooler B., Kim D.H., Pickhardt P.J. Indeterminate but likely unimportant extracolonic findings at screening CT colonography (C-RADS Category

E3): Incidence and outcomes data from a clinical screening program // *Am J Roentgenol.* – 2016. – Vol. 207, № 5. – P. 996-1001.

202. Tutein Nolthenius C.J., Boellaard T.N., de Haan M.C., Nio C.Y., Thomeer M.G.J., Bipat S., et al. Computer tomography colonography participation and yield in patients under surveillance for 6-9 mm polyps in a population-based screening trial // *Eur Radiol.* – 2016. – № 26 (8). – P. 2762-2770.

203. Johnston B.C., Zeraatkar D., Han M.A., Vernooij R.W.M., Valli C., El Dib R., et al. Unprocessed red meat and processed meat consumption: Dietary guideline recommendations from the nutritional recommendations (NUTRIRECS) consortium // *Ann Intern Med.* – 2019. – № 171 (10). – P. 756-764.

204. Lowery J.T., Ahnen D.J., Schroy P.C., Hampel H., Baxter N., Boland C.R., et al. Understanding the contribution of family history to colorectal cancer risk and its clinical implications: A state-of-the-science review // *Cancer.* – 2016. – № 122. – P. 2633-2645.

205. Tsai M.H., Xirasagar S., Li Y.J., De Groen P.C. Colonoscopy screening among US adults aged 40 or older with a family history of colorectal cancer // *Prev Chronic Dis.* – 2015. – № 12 (5). – P. E80.

206. Mai P.L., Wideroff L., Greene M.H., Graubard B.I. Prevalence of family history of breast, colorectal, prostate, and lung cancer in a population-based study // *Public Health Genomics.* – 2010. – № 13 (7-8). – P. 495-503.

207. Henrikson N.B., Webber E.M., Goddard K.A., Scrol A., Piper M., Williams M.S., et al. Family history and the natural history of colorectal cancer: Systematic review // *Genetics in Medicine.* – 2015. – Vol. 17. – P. 702-712.

208. Burt R., Neklason D.W. Genetic testing for inherited colon cancer // *Gastroenterology.* – 2005. – № 128 (6). – P. 1696-1716.

209. Brosens L.A.A., Offerhaus G.J.A., Giardiello F.M. Hereditary Colorectal Cancer: Genetics and Screening // *Surgical Clinics of North America.* – 2015. – Vol. 95. – P. 1067-1080.

210. Boland P.M., Yurgelun M.B., Boland C.R. Recent progress in Lynch syndrome and other familial colorectal cancer syndromes // *CA Cancer J Clin.* – 2018. – № 68 (3). – P. 217-231.

211. Sinicrope F.A. Lynch syndrome-associated colorectal cancer // *N Engl J Med.* – 2018. – № 379 (8). – P. 764-773.

212. Schwitalle Y., Kloor M., Eiermann S., Linnebacher M., Kienle P., Knaebel H.P., et al. Immune Response Against Frameshift-Induced Neopeptides in HNPCC Patients and Healthy HNPCC Mutation Carriers // *Gastroenterology.* – 2008. – № 134 (4). – P. 988-997.

213. Muzny D.M., Bainbridge M.N., Chang K., Dinh H.H., Drummond J.A., Fowler G., et al. Comprehensive molecular characterization of human colon and rectal cancer // *Nature.* – 2012. – № 487 (7407). – P. 330-337.

214. Liu P.H., Wu K., Ng K., Zauber A.G., Nguyen L.H., Song M., et al. Association of Obesity with Risk of Early-Onset Colorectal Cancer among Women // *JAMA Oncol.* – 2019. – № 5 (1). – P. 37-44.

215. Whitlock K., Gill R.S., Birch D.W., Karmali S. The association between obesity and colorectal cancer // *Gastroenterology Research and Practice*. – 2012. – № 2012. – P. 768247.
216. Bardou M., Barkun A.N., Martel M. Obesity and colorectal cancer // *Gut*. – 2013. – № 62 (6). – P. 933-947.
217. Dong Y., Zhou J., Zhu Y., Luo L., He T., Hu H., et al. Abdominal obesity and colorectal cancer risk: Systematic review and meta-analysis of prospective studies // *Bioscience Reports*. – 2017. – Vol. 37, № 6. – P. BSR20170945.
218. Soltani G., Poursheikhani A., Yassi M., Hayatbakhsh A., Kerachian M., Kerachian M.A. Obesity, diabetes and the risk of colorectal adenoma and cancer // *BMC Endocr Disord*. – 2019. – Vol. 19, № 1. – P. 113.
219. O'Brien K.L., Finlay D.K. Immunometabolism and natural killer cell responses // *Nature Reviews Immunology*. – 2019. – Vol. 19. – P. 282-90.
220. Kiessling R., Klein E., Wigzell H. "Natural" killer cells in the mouse. I. Cytotoxic cells with specificity for mouse Moloney leukemia cells. Specificity and distribution according to genotype // *Eur J Immunol*. – 1975. – Vol. 5, № 2. – P. 112-117.
221. Baginska J., Viry E., Paggetti J., Medves S., Berchem G., Moussay E., et al. The critical role of the tumor microenvironment in shaping natural killer cell-mediated anti-tumor immunity // *Frontiers in Immunology*. – 2013. – № 4. – P. 490.
222. Bessoles S., Grandclément C., Alari-Pahissa E., Gehrig J., Jeevan-Raj B., Held W. Adaptations of natural killer cells to self-MHC class I // *Front Immunol*. – 2014. – № 5. – P. 349.
223. Gill S., Olson J.A., Negrin R.S. Natural Killer Cells in Allogeneic Transplantation: Effect on Engraftment, Graft-versus-Tumor, and Graft-versus-Host Responses // *Biology of Blood and Marrow Transplantation*. – 2009. – Vol. 15. – P. 765-776.
224. Kim S., Poursine-Laurent J., Truscott S.M., Lybarger L., Song Y.J., Yang L., et al. Licensing of natural killer cells by host major histocompatibility complex class I molecules // *Nature*. – 2005. – № 436 (7051). – P. 709-713.
225. Tu M.M., Mahmoud A.B., Makrigiannis A.P. Licensed and unlicensed NK cells: Differential roles in cancer and viral control // *Frontiers in Immunology*. – 2016. – Vol. 7. – P. 1.
226. Thomas L.M., Peterson M.E., Long E.O. Cutting Edge: NK Cell Licensing Modulates Adhesion to Target Cells // *J Immunol*. – 2013. – № 191 (8). – P. 3981-3985.
227. Bodduluru L.N., Kasala E.R., Madhana R.M.R, Sriram C.S. Natural killer cells: The journey from puzzles in biology to treatment of cancer // *Cancer Letters*. – 2015. – Vol. 357. – P. 454-467.
228. Vidal A.C., Howard L.E., Wiggins E., De Hoedt A.M., Shiao S.L., Knott S., et al. Natural killer cell activity and prostate cancer risk in veteran men undergoing prostate biopsy // *Cancer Epidemiol*. – 2019. – № 62. – P. 101578.
229. Talerico R., Todaro M., Di Franco S., Maccalli C., Garofalo C., Sottile R., Palmieri C., Tirinato L., Pangigadde P.N., La Rocca R., Mandelboim O., Stassi G.,

Di Fabrizio E., Parmiani G., Moretta A., Dieli F., Kärre K., Carbone E. Human NK cells selective targeting of colon cancer-initiating cells: a role for natural cytotoxicity receptors and MHC class I molecules // *J Immunol.* – 2013. – № 190 (5). – P. 2381-2390.

230. Halama N., Braun M., Kahlert C., Spille A., Quack C., Rahbari N., Koch M., Weitz J., Kloor M., Zoernig I., Schirmacher P., Brand K., Grabe N., Falk C.S. Natural killer cells are scarce in colorectal carcinoma tissue despite high levels of chemokines and cytokines // *Clin Cancer Res.* – 2011. – № 17 (4). – P. 678-689.

231. Lee K.J., Inoue M., Otani T., Iwasaki M., Sasazuki S., Tsugane S. Physical activity and risk of colorectal cancer in Japanese men and women: The Japan Public Health Center-based prospective study // *Cancer Causes Control.* – 2007. – № 18 (2). – P. 199-209.

232. Golshiri P., Rasooli S., Emami M., Najimi A. Effects of physical activity on risk of colorectal cancer: A case-control study // *Int J Prev Med.* – 2016. – № 7. – P. 32.

233. Bigley A.B., Spielmann G., Lavoy E.C.P., Simpson R.J. Can exercise-related improvements in immunity influence cancer prevention and prognosis in the elderly? // *Maturitas.* – 2013. – Vol. 76. – P. 51-56.

234. Botteri E., Iodice S., Bagnardi V., Raimondi S., Lowenfels A.B., Maisonneuve P. Smoking and colorectal cancer: A meta-analysis // *JAMA - Journal of the American Medical Association.* – 2008. – Vol. 300. – P. 2765-2778.

235. Yeoh K.G., Ho K.Y., Chiu H.M., Zhu F., Ching J.Y.L., Wu D.C., et al. The Asia-Pacific Colorectal Screening score: A validated tool that stratifies risk for colorectal advanced neoplasia in asymptomatic Asian subjects // *Gut.* – 2011. – № 60 (9). – P. 1236-1241.

236. Vandenbroucke J.P. Why do the results of randomised and observational studies differ? Statistical theory conflicts with empirical findings in several areas of research // *BMJ.* – 2011. – Vol. 343. – P. 1128.

237. Vandenbroucke J.P. Observational research, randomised trials, and two views of medical science // *PLoS Medicine.* – 2008. – № 5. – P. 339-343.

238. Papanikolaou P.N., Christidi G.D., Ioannidis J.P.A. Comparison of evidence on harms of medical interventions in randomized and nonrandomized studies // *CMAJ.* – 2006. – № 174 (5). – P. 635-641.

239. Golder S., Loke Y.K., Bland M. Meta-analyses of Adverse Effects Data Derived from Randomised Controlled Trials as Compared to Observational Studies: Methodological Overview // *PLoS Med.* – 2011. – № 8 (5). – P. e1001026.

240. Papagiorgis P.C., Zizi A.E., Tseleni S., Oikonomakis I.N., Nikiteas N.I. Clinicopathological differences of colorectal cancers according to tumor origin: Identification of possibly de novo lesions // *Biomed Rep.* – 2013. – № 1 (1). – P. 97-104.

241. Brown G., Richards C.J., Bourne M.W., Newcombe R.G., Radcliffe A.G., Dallimore N.S., Williams G.T. Morphologic predictors of lymph node status in rectal cancer with use of high-spatial-resolution MR imaging with histopathologic comparison // *Radiology.* – 2003. – № 227 (2). – P. 371-377.

242. Bhoday J., Balyasnikova S., Wale A., Brown G. New Horizons in Rectal Cancer Management: How Should Imaging Direct/Orient Management of Rectal Cancer? // *Clin Colon Rectal Surg.* – 2017. – № 30 (5). – P. 297.
243. Chand M., Evans J., Swift R.I., Tekkis P.P., West N.P., Stamp G., Heald R.J., Brown G. The prognostic significance of postchemoradiotherapy high-resolution MRI and histopathology detected extramural venous invasion in rectal cancer // *Ann Surg.* – 2015. – № 261 (3). – P. 473-479.
244. Lee E.S., Kim M.J., Park S.C., Hur B.Y., Hyun J.H., Chang H.J., Baek J.Y., Kim S.Y., Kim D.Y., Oh J.H. Magnetic Resonance Imaging-Detected Extramural Venous Invasion in Rectal Cancer before and after Preoperative Chemoradiotherapy: Diagnostic Performance and Prognostic Significance // *Eur Radiol.* – 2018. – № 28 (2). – P. 496-505.
245. Lambregts D.M.J., Cappendijk V.C., Maas M., Beets G.L., Beets-Tan R.G.H. Value of MRI and diffusion-weighted MRI for the diagnosis of locally recurrent rectal cancer // *Eur Radiol.* – 2011. – № 21 (6). – P. 1250.
246. Halappa V.G., Villalobos C.P.C., Bonekamp S., Gearhart S.L., Efron J., Herman J., et al. Rectal imaging: Part 1, high-resolution MRI of carcinoma of the rectum at 3T // *Am J Roentgenol.* – 2012. – № 199 (1). – P. W35-42.
247. Lauenstein T.C., Kinner S., Ladd S.C. MR-kolonographie: Technik, indikationen und befunde // *Radiologe.* – 2008. – Vol. 48. – P. 156-165.
248. Bates D.D.B., Golia Pernicka J.S., Fuqua J.L. 3rd, Paroder V., Petkovska I., Zheng J., Capanu M., Schilsky J., Gollub M.J. Diagnostic accuracy of b800 and b1500 DWI-MRI of the pelvis to detect residual rectal adenocarcinoma: a multi-reader study // *Abdom Radiol.* – 2020. – № 45 (2). – P. 293-300.
249. Hugen N., van Beek J.J., de Wilt J.H., Nagtegaal I.D. Insight into mucinous colorectal carcinoma: clues from etiology // *Ann Surg Oncol.* – 2014. – № 21 (9). – P. 2963-2970.
250. Petrillo A., Fusco R., Granata V., Filice S., Sansone M., Rega D., Delrio P., Bianco F., Romano G.M., Tatangelo F., Avallone A., Pecori B. Assessing response to neo-adjuvant therapy in locally advanced rectal cancer using Intra-voxel Incoherent Motion modelling by DWI data and Standardized Index of Shape from DCE-MRI // *Ther Adv Med Oncol.* – 2018. – № 10. – P. 1758835918809875.
251. Monguzzi L., Ippolito D., Bernasconi D.P., Trattenero C., Galimberti S., Sironi S. Locally advanced rectal cancer: value of ADC mapping in prediction of tumor response to radiochemotherapy // *Eur J Radiol.* – 2013. – № 82 (2). – P. 234-240.
252. Winter L., Bruhn H., Langrehr J., Neuhaus P., Felix R., Hänninen L.E. Magnetic resonance imaging in suspected rectal cancer: determining tumor localization, stage, and sphincter-saving resectability at 3-Tesla-sustained high resolution // *Acta Radiol.* – 2007. – № 48 (4). – P. 379-387.
253. Kim S.H., Lee J.M., Lee M.W., Kim G.H., Han J.K., Choi B.I. Diagnostic accuracy of 3.0-Tesla rectal magnetic resonance imaging in preoperative local staging of primary rectal cancer // *Invest Radiol.* – 2008. – № 43 (8). – P. 587-593.

ПРИЛОЖЕНИЕ А

АКТ

внедрения «Возможности виртуальной колоноскопии
в ранней диагностике колоректального рака»
в Казахском НИИ онкологии и радиологии

Наименование предложения: «Возможности виртуальной колоноскопии в ранней диагностике колоректального рака» - применение компьютерной томографии в диагностике злокачественных и доброкачественных образований толстой кишки.

Форма внедрения: Практические занятия по проведению виртуальной колоноскопии условно здоровым лицам и пациентам с патологиями толстой кишки.

Эффективность внедрения: Проведение исследования толстой кишки с помощью Виртуальной колоноскопии позволит диагностировать доброкачественные и злокачественные новообразования толстой кишки с высокой диагностической точностью неизвазивным путем, с низким риском перфорирования стенки толстой кишки.

Виртуальная колоноскопия является наилучшей альтернативой эндоскопическому исследованию, легче переносится пациентами и дает возможность оценить состояние других органов брюшной полости, забрюшинного пространства и малого таза.

Практические занятия позволят повысить уровень знаний и навыков специалистов в области лучевой диагностики.

Ответственные за внедрения: д.м.н., профессор Жолдыбай Ж.Ж., докторант PhD Аманкулов Ж.М., Мангитова Л.А., Садибекова А.К.

Срок внедрения: 10.04.2017 г.

Ответственные за внедрение:

Зам. директора по научной работе

КРДС «Казах онкология
және радиология
ғылыми-зерттеу
институты» ШЖБ РК
N55-2017



Жолдыбай Ж.Ж.
Аманкулов Ж.М.
Мангитова Л.А.
Садибекова А.К.

Адилбай Д.Г.

АКТ

внедрения результатов мастер класса «Современные возможности магнитно-резонансной томографии»
в Казахском НИИ онкологии и радиологии

Наименование предложения: Диффузионно-взвешенная визуализация в онкологии.

Форма внедрения: лекции и практические занятия к.м.п., доцента Цориева А.Э.

Эффективность внедрения: Магнитно-резонансная томография является важным и информативным методом диагностики в онкологии. Использование новых методик магнитно-резонансной томографии имеет важное значение в диагностике и дифференциальной диагностике опухолей различных органов и систем.

Диффузионно-взвешенная визуализация является информативной методикой, позволяющей проводить дифференциальную диагностику патологий органов и систем.

Внедрение методики диффузионно-взвешенной визуализации в онкологии позволит повысить возможности магнитно-резонансной томографии в соответствии с мировыми стандартами.

На основании признаков доброкачественности и злокачественности образований органов при диффузионно-взвешенной визуализации имеется возможность более уточняющей дифференциальной диагностики.

Внедрение методики диффузионно-взвешенной визуализации при магнитно-резонансной томографии позволит улучшить диагностику опухолей органов и систем, что имеет важное значение в выработке своевременного адекватного метода лечения.

Охраноспособность объекта научно-инновационного внедрения:
Не охраноспособный.

Срок внедрения: 1 февраля 2018г.



Ответственные за внедрение:

д.м.н., профессор Жолдыбай Ж.Ж.

к.м.н. Ахметова Г.Р.

Толешбаев Д.К.

Аманкулов Ж.М.

Айнакулова А.С.

Аманкулова Ж.Б.



Зам.директора по научной работе

к.м.н.



Адилбай Д.Г.

ҚР Ғылым Академиясы
- Деген университеті
Түркістан облысы
Балықшы ауданы ШҚА, 1900

№22 - 2018





АКТ

внедрения метода «Виртуальная колоноскопия (КТ колонография)» в Атырауский областной онкологический диспансер

Наименование предложения: Виртуальная колоноскопия (КТ колонография) в ранней диагностике колоректального рака

Форма внедрения: практические занятия на рабочем месте

Эффективность внедрения: В последние годы отмечается широкое внедрение мультиспиральной компьютерной томографии (МСКТ) для исследования различных органов и систем. Одной из новых МСКТ-методик исследования толстой кишки является виртуальная колоноскопия (ВКС), позволяющая получать трехмерные изображения толстой кишки с возможностью осмотра поверхности слизистой кишки.

Наибольшее значение данная методика имеет в диагностике новообразований толстой кишки, аномалий развития, дивертикулов и воспалительных поражений толстой кишки, ее приоритетное направление – выявление неопластических изменений толстой кишки в связи с высокими показателями заболеваемости раком толстой кишки как в Казахстане (3–4-е место в структуре онкологических заболеваний), так и в мире (2–3-е место в структуре смертности от онкологических заболеваний).

Выбор данного метода исследования для раннего выявления колоректального рака предполагает не только убедительные показатели достоверности результатов, но и доверие к методу у пациентов, их расположение к подготовке и проведению исследования.

С 2017г. в Казахском НИИ онкологии и радиологии начали применять виртуальную колоноскопию в ранней диагностике патологии толстой кишки.

Охраноспособность объекта научно-инновационного внедрения: не охраноспособный

Срок внедрения: 8-12 апреля 2019 г.

Ответственные за внедрение:

д.м.н., профессор Жолдыбай Ж.Ж. *Жолдыбай*

Аманкулов Ж.М. *Аманкулов*

Мангитова Л.А. *Мангитова*

Әлішеров Ғ.Т. *Әлішеров*

Тасболатов Ж.М. *Тасболатов*

/ Директор Атырауского ООД



Оразалин Б.Ж.



№7-2019 *Мәуіт*

ЖАМБЫЛ ОБЛАСЫНЫҢ АҚПАРАТТЫқ ДІЯРЛАУ БІЛІМ
САҚТАУ БАСҚАРМАСЫ ЖАМБЫЛ ОБЛАСЫНЫҢ
ОНКОЛОГИЯЛЫқ ЖАМБЫЛ ОБЛАСЫНЫҢ
ЦЕНТРАЛДЫқ ДИСПАНСЕРІ
ЦЕНТРАЛДЫқ ДИСПАНСЕРІ
МЕМЛЕКЕТТІК ҚОНТРОЛДЫқ ҚИЛДЫРМА

АКТ

внедрения результатов проведения мастер-класса «Современные технологии эндоскопической диагностики и лечения образований пищевода и желудка»

в Жамбылском областном онкологическом диспансере

Наименование предложения: «Современные технологии эндоскопической диагностики и лечения образований пищевода и желудка»

Мастер-класс проводили: к.м.н., Калиева Ж.Ж., к.м.н. Жылкайдарова А.Ж., Смирнов А.А. – к.м.н. руководитель отдела эндоскопии НИИ хирургии и неотложной медицины СПбГМУ им.акад. И.П.Павлова, г.Санкт-Петербург.
Гринкова Т.А. - к.м.н., ведущий научный сотрудник ФБУН Московского НИИ эпидемиологии и микробиологии им. Г.Н. Габричевского, г.Москва
Батырбеков К. У. - председатель Казахского эндоскопического общества, г.Астана
Аманкулов Ж. М., PhD докторант Казахского НМУ им.С.Д.Асфендиярова

Форма внедрения: Лекции, практические занятия, повышение качества эндоскопических исследований.

Ответственные за внедрение: к.м.н., Калиева Ж.Ж., к.м.н. Жылкайдарова А.Ж.

Эффективность внедрения: Практическое использование полученных навыков и знани, что способствует повышению результативности эндоскопических исследований, выявлению злокачественных новообразований на ранних, I-II стадиях и снижению смертности от злокачественных новообразований пищевода и желудка.

Срок внедрения: 2017 год.

Ответственные за внедрение:

Главный врач



Нуржанов А.К.

ҚРДС «Қазақ онкология және радиология ғылыми-зерттеу институты» ШЖҚ РМК

ПРИЛОЖЕНИЕ Б



(19) **МИНИСТЕРСТВО ЮСТИЦИИ РЕСПУБЛИКИ КАЗАХСТАН**

(12) **ИННОВАЦИОННЫЙ ПАТЕНТ**

(11) **№ 30740**

НА ИЗОБРЕТЕНИЕ

(54) **НАЗВАНИЕ:** Способ диагностики рака толстой кишки

(73) **ПАТЕНТООБЛАДАТЕЛЬ:** Республиканское государственное предприятие на праве хозяйственного ведения "Казахский научно-исследовательский институт онкологии и радиологии" Министерства здравоохранения Республики Казахстан

(72) **АВТОР (АВТОРЫ):** Жолдыбай Жамиля Жолдыбаевна; Ахметова Галия Сабуровна; Жакенова Жанара Кабдуалиевна; Бекбосынов Нуртас Нурдилдаевич; Аманкулов Жандос Муктарович

(21) Заявка № 2015/0250.1

(22) Дата подачи заявки 23.02.2015

Зарегистрировано в Государственном реестре изобретений Республики Казахстан 24.12.2015г.

Действие инновационного патента распространяется на всю территорию Республики Казахстан при условии своевременной оплаты поддержания инновационного патента в силе.

Заместитель министра юстиции
Республики Казахстан

Э. Азимова

Сведения о внесении изменений приводятся на отдельном листе в виде приложения к настоящему инновационному патенту

ПРИЛОЖЕНИЕ В

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
РЕСПУБЛИКИ КАЗАХСТАН

КАЗАХСКИЙ НАУЧНО-ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ ИНСТИТУТ
ОНКОЛОГИИ И РАДИОЛОГИИ

Ж.М. Аманкулов, Ж.Ж. Жолдыбай, Д. Редже

ВИРТУАЛЬНАЯ КОЛОНОСКОПИЯ

Методические рекомендации



Алматы
2020

УДК: 616.351–072.1 + 616.348–006.6 + 616–006.5

ББК: 55.6

А 61

Рецензенты

д.м.н., профессор Балтабеков Н.Т.

д.м.н., профессор Кузикеев М.А.

Разработчики

Аманкулов Ж.М. – научный сотрудник, врач отделения лучевой диагностики Казахского научно-исследовательского института онкологии и радиологии

Жолдыбай Ж.Ж. – доктор медицинских наук, профессор, заведующая отделением лучевой диагностики Казахского научно-исследовательского института онкологии и радиологии; заведующая кафедрой «Визуальная диагностика» КазНМУ имени С.Д. Асфендиярова

Редже Д. – профессор, заведующий отделом радиологии Института рака в Кандиоло

Ж.М. Аманкулов, Ж.Ж. Жолдыбай, Д. Редже. Виртуальная колоноскопия: Методические рекомендации // Алматы: АО «Казахский научно-исследовательский институт онкологии и радиологии», 2020. – 48с»

ISBN 978-601-7606-16-9

Резюме

С каждым годом мы становимся свидетелями колоссальных достижений в медицинской науке благодаря применению высоких технологий. Одним из современных методов диагностики рака толстой кишки является виртуальная колоноскопия. В наших методических рекомендациях освещены вопросы применения виртуальной колоноскопии в ранней и дифференциальной диагностике колоректального рака.

Методические рекомендации предназначены для врачей лучевой диагностики, онкологов и специалистам, принимающих участие в скрининговой программе по раннему выявлению колоректального рака, а также резидентам и студентам высших медицинских учебных заведений.

Утверждено и разрешено к изданию типографским способом РГП «Республиканский центр развития здравоохранения» (протокол заседания Департамента развития медицинской науки и образования РГП РЦРЗ» № 227 от «21» мая 2020 года)

ISBN 978-601-7606-16-9

© Ж.М. Аманкулов, Ж.Ж. Жолдыбай, Д. Редже, 2020

ПРИЛОЖЕНИЕ Г

Зерттеу хаттамасына қосымша

Қосымша 2

ЗЕРТТЕУГЕ ҚАТЫСУҒА АҚПАРАТТАНДЫРЫЛҒАН ЕРІКТІ КЕЛІСІМ

Мен _____, _____ жылы туылған,
(тегі, аты, әкесінің аты толығымен)
_____ мекен-жайы бойынша тұрамын

- Маған менің денсаулығымның (ұсынылушының денсаулығы) сипаты, ауырлық дәрежесі және мүмкін болатын асқынулар жайлы толық және жан-жақты түсіндірді _____
- Өз еркіммен зерттеуді жүргізуге рұқсатымды беремін _____
- Мен медициналық көмектің мақсаттары мен әдістері, оларға байланысты қауіп, мүмкін болатын медициналық араласулар, сонымен қатар медициналық көмек көрсетудің болжамдалған нәтижелері жайында ақпараттандырылды. Маған медициналық араласулардың қауіп дәрежесі жайлы сауал қоюға мүмкіндік берілді және дәрігер маған нақ түсінікті жауап берді. Мен диагностикалық және емдік шаралардың сипаты және жағымсыз әсерлері, денсаулыққа қасақана емес зиян келтіру мүмкіндігі, сонымен қатар, осы жағдайда маған не істеу керектігі жайында ақпараттандырылды _____
- Маған тағайындалған дәрілерді уақытылы қабылдауым, жағдайымның кез келген нашарлауы болған жағдайда тағайындалмаған дәрілерді қабылдамас бұрын дәрігермен ақылдасуым керектігі ескерілді _____
- Маған емнен бас тарту, емдік-қорғау режимін, медицина қызметкерінің тағайындауын, препарат қабылдау режимін сақтамау, бақылаусыз өзіндік ем жасаудың ем шараның барысын асқындыруы және денсаулығымға кері әсерін тигізуі мүмкін екендігі жайлы ескерілді _____
- Маған денсаулығымға байланысты барлық мәселелер жайлы, оның ішінде аллергиялық көріністер немесе дәрілік препараттарды жеке көтере алмаушылық, маған белгілі менің барлық өткерген жарақаттарым, операциялар, аурулар, өмір с.ру барысында маған әсер еткен экологиялық және өндірістік физика, химия және биологиялық факторлар, қабылдап жүрген дәрілік заттар жайлы дәрігерді ақпараттандыру керектігі жайлы ескерілді. Тұқымқуалаушылық жайлы, алкогольдік, наркотикалық және токсикалық заттарды қолдану жайлы дұрыс ақпарат беруге ескерілдім _____
- Мен медициналық, ғылыми және оқыту мақсатында ғана, дәрігерлік құпия түрінде сақталған жағдайда басқа да медициналық қызметкерлердің, медицина ЖОО мен колледж студенттерінің қарауына келісемін _____
- Мен берілген құжаттың қосымшалары маған түсіндірілген барлық тармақтарымен таныстым және келісемін, толығымен түсіндім және ерікті түрде ұсынылған көлемде зерттеуге және емдеуге келісімді беремін _____
- Қажет болған жағдайда менің диагнозым, ауруымның ауырлық дәрежесі және сипаты жайлы туыстарыма, заңды тарапшы, азаматтарға ақпарат беруге рұқсатымды беремін: _____

«__» _____ 20__ жыл. Науқастың/тарапшысының қолы

[_____
_____]

Менің қатысуыммен қолы қойылды:

Дәрігер _____ (қолы)
(Аты-жөні)

[_____
_____]

«__» _____ 20__ жыл

ПРИЛОЖЕНИЕ Д

Зерттеу хаттамасына қосымша

Қосымша 3

ЖЕКЕ ТІРКЕУ КАРТАСЫ (зерттеу жүргізгенге дейін)

№ зерттелуші	
Аты-жөні	
Туған күні	
Жынысы	
Ұлты	
Дене массасы	Бойы
Байланыс телефоны	
Зерттелушінің мекен-жайы	
Сықатнама нөмері (ҚазОРҒЗИ науқастары үшін)	
Клиникалық диагноз (ҚазОРҒЗИ науқастары үшін)	
Тоқ ішек ауруларына (биопсия, полипэктомия, операция) бұрындары көрсетілген емдік диагностикалық шаралар	

Анамнез (керектісінің астын сызыңыз):

Шағымдары: іш қату, іш өту, нәжісте қанның болуы, үлкен дәрет кезінде ауыру сезімі, шаршағыштық, салмақ төмендеуі, тәбеттің жоғалуы, басқа _____

Дәрілік заттарға аллергиялық реакциялары: жоқ / бар (йод, тағы басқа _____)

Бұрын өткерген аурулары _____

Жанұялық анамнез (тоқ ішек рагы): жоқ / бар (қандай туысқаныңда _____)

Жанұялық анамнез (басқа рак түрлері): жоқ / бар (қандай туысқаныңда _____)

Жанұялық анамнез (егер бар болса рақтың қай түрі): _____

Нәжісте жасырын қан тест (iFOBT) нәтижесі: оң / теріс / тапсырмаған

Зиянды әдеттер: темекі шегу, (ия/жоқ), алкоголь ішу (ия/жоқ)

Физикалық белсенділік: жаттығу жасау (аптасына неше рет) _____

Жүктілік (әйелдерге қатысты): бар / жоқ

Зерттелушіні зерттеуге жіберу жайлы дәрігердің қорытындысы _____

Зерттеуші-дәрігердің қолы _____

Күні _____

ЖЕКЕ ТІРКЕУ КАРТАСЫ
(зерттеу жүргізгеннен кейін)

Қатысушының идентификациясы: Аты-жөні _____	
NK Vue тест	
Қан алынған күн	
Тест жүргізілген күн	
Көк тамырлық пункциядан кейінгі шағымдары	
Пульс жиілігі	
АКҚ	
Тест нәтижесі	
КТ-колонография (виртуалды колоноскопия)	
Зерттеу жүргізілген күн	
КТ-колонография барысындағы шағымдары	
КТ-колонографиядан кейінгі шағымдары	
Ішектің зерттеуге дайындығына баға беру	
Зерттеу нәтижесі	Қалыпты
	Полип (локализациясы, өлшемі, формасы)
	Рак (локализациясы, өлшемі, формасы)
	Басқа
Асқыну белгілері	
Эндоскопиялық зерттеу	
Зерттеу күні	
Зерттеу жүргізу барысындағы шағымдары	

Зерттеуден кейінгі шағымдары	
Зерттеу нәтижесі	Қалыпты
	Полип (локализациясы, өлшемі, формасы)
	Рак (локализациясы, өлшемі, формасы)
	Басқа
Патоморфологиялық зерттеу	
Зерттеу күні	
Нәтижесі	
Микробиологиялық зерттеу	
Сынама алынған күн	
Зерттеу жүргізілген күн	

Дәрігер _____ (Қолы) Күні _____
 (НК Vue)

Дәрігер _____ (Қолы) Күні _____
 (КТ-колонография)

Дәрігер _____ (Қолы) Күні _____
 (Эндоскопия)

Дәрігер _____ (Қолы) Күні _____
 (Патоморфология)

Дәрігер _____ (Қолы) Күні _____
 (Микробиологиялық зерттеу)

ПРИЛОЖЕНИЕ Е

Зерттеуге қатысушыға арналған ақпарат

Қосымша 4

Науқасты виртуалды колоноскопия жүргізуге дайындау

Зерттеу нәтижелерін дұрыс интерпретация жасау үшін зерттеу басталмас бұрын дәрігерге барлық клиникалық ақпараттарды, жолдаманы, көшірмелер және алдыңғы жүргізілген зерттеулердің нәтижелерін көрсету қажет. Міндетті түрде дәрігерге қабылдап жүрген дәрілеріңіз, медпрепараттарға аллергияларыңыз (болған жағдайда), бар ауруларыңыз (АИТВ-инфекциясы, вирусты гепатит, және т.б. қоса) жайлы айтыңыз. Шараны орындау үшін ішекті тазалау қажет.

Зерттеуден 1-2 күн бұрын:

Тамақ рационьнан шектеу: балғын жемістер, көктер, жидектер, саңырауқұлақтар, ас бұршақ, бұршақ, кара нан, күнбағыс дәні, жаңғақтар, газдалған сусындар, сүт, ет, тұздықтағы балық еті, шұжық.

Белсендірілген көмір және құрамында темірі бар препараттарды қабылдамау!

Әдетте іш айдағыш препараттарды қабылдап жүрген болсаңыз, әрі қарай жалғастыра беріңіз.

Зерттеуден бір күн бұрынтөк сұйық тағам (сорпа, кисель, езіндісіз шырын), газдалмаған сусын қабылдауға рұқсат етіледі.

Зерттеуден бір күн бұрын	_____ күні	Зерттеу күні	_____ күні
13:00 – соңғы тамақтану уақыты		Өзіңізбен пеленка (немесе жаймалық мата) алып келіңіз	
16:00-20:00 – _____ л Фортранс ерітіндісін қабылдау		Зерттеу жүргізілетін уақыт: 9:00	
23:00 – 20мл контрастты затты қабылдау		10:00	
		11:00	
		12:00	

Тазалаудың сапалы болуы үшін дене салмағының әр 15-20 кг-на 1 литр суға ерітілген Фортранстың 1 пакетін қабылдау қажет. Пропорцияны өзгертуге (сұйықтық көлемін азайтуға) болмайды. Ерітіндіні ақырындап 1 сағатта 1 литрді, әр 15 минут ішінде 1 стаканнан жеке жұтыммен қабылдау керек.

Қабылдаудан шамамен 1 сағаттан кейін ауырсынусыз сұйық үлкен дәрет жүреді. Фортранстың соңғы дозасын қабылдаған соң 2-3 сағаттан кейін үлкен дәрет мәлдір немесе аздап боялған сұйықтық бөлінуімен аяқталады.

Фортранс ерітіндісінің аздап тәтті дәмі болады. Дәмін жақсарту үшін Фортранс ерітіндісін салқындатып және цитрусты жеміс шырынын қосып ішсеңіз болады.

Виртуалды колоноскопия жүргізіп болғаннан соң берілетін ұсыныстар

Тамақтануды зерттеу аяқталғаннан 2 сағаттан кейін бастау керек. Шағын үлестермен тамақтану (200-300 г.). Зерттеу жүргізілген күні шикі тағамдарды шектеу және тамақ рационьнан: балғын жемістер, көктер, жидектер, саңырауқұлақ, асбұршақ, бұршақ, кара нан, газдалған сусынды алып тастау керек.

Сұрақтар туындаған жағдайда мына телефон бойынша зерттеуші-дәрігерге хабарласыңыз _____

ПРИЛОЖЕНИЕ Ж

С.Ж. АСФЕНДИЯРОВ АТЫНДАҒЫ
ҚАЗАҚ ҰЛТТЫҚ МЕДИЦИНА УНИВЕРСИТЕТІ



КАЗАХСКИЙ НАЦИОНАЛЬНЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ
УНИВЕРСИТЕТ ИМЕНИ С.Д.АСФЕНДИЯРОВА
ASFENDIYAROV KAZAKH NATIONAL
MEDICAL UNIVERSITY

ВЫПИСКА ИЗ ПРОТОКОЛА

Заседания № 7 (71)

Локальная этическая комиссия (ЛЭК)

Казахского национального медицинского университета им. С.Д. Асфендиярова.

Дата заседания: 11 июня 2018 года.

Присутствовали:

Председатель: Алтынбеков С.А. – д.м.н., профессор, заведующий кафедрой «Психиатрии, и наркологии»

Заместитель председателя: Жусупов Б.С. - проректор по исследовательской деятельности

Секретарь: Тажиева А.Е.

Члены Локальной Этической Комиссии (ЛЭК):

1. **Балмуханова А.В.** - д.м.н., профессор, руководитель департамента науки и инноваций
2. **Айтхожин Г.К.** – д.м.н., профессор кафедры хирургических болезней №3;
3. **Супиев Т. К.** - д.м.н., профессор кафедры «Стоматология детского возраста»;
4. **Ералиева Л.Т.** - д.м.н., профессор кафедры «Детские инфекционные болезни»;
5. **Устенова Г.О.** – д. фарм.н., доцент кафедры «Технология лекарств и инженерных дисциплин», директор учебного департамента фармации;
6. **Аймаханова А.Ш.** - канд. физ.-мат. наук, и.о. заведующего кафедрой «Биостатистика и основы научного исследования»;
7. **Батырбаева Д. Ж.** - к.м.н., заведующая научной клинико-диагностической лабораторией НИИФМ им. Б.Атчабарова;
8. **Сатбаева Э. М.** - к.м.н., ассоциированный профессор, заведующая кафедрой «Фармакология», директор центра экспериментальной фармакологии НИИ ФМ им. Б. Атчабарова;
9. **Нысанова Б.Ж.** – к.м.н., доцент кафедры ортопедической стоматологии;
10. **Касенов Б. Ж.** - к.м.н., доцент кафедры «Патологическая физиология»;
11. **Кызаева А.Д.** - MD, PhD, доцент кафедры «Общественного здоровья»;
12. **Фахрадиев И. Р.** - заведующий лабораторией экспериментальной медицины Научно-исследовательского института фундаментальной медицины им. Б. А. Атчабарова, онколог, общий хирург, эндовидеохирург, магистрант кафедры "Клиническая анатомия и оперативная хирургия";
13. **Сейталиева А.М.** – доцент кафедры фармакологии
14. **Жансеитова А.М.** – юрист;
15. **Жарымбеков Н.М.** – молла, теолог, преподаватель «Египетский университет исламской культуры Нурмубарак» (неаффилированное лицо)

Число голосов, принадлежащим членам ЛЭК, принявшим участие в заседании по вопросам повестки дня - «10». Кворум для проведения заседания Комиссии имеется. Из 17 членов ЛЭК присутствуют 10. Заседание Комиссии признано правомочным принимать решения по всем вопросам повестки дня.



ПОВЕСТКА ДНЯ

Дата: 11.06.2018г.

Рассмотрение материалов исследования: №618. Планируемую к выполнению в рамках диссертационного исследования на соискание степени PhD: **«Оптимизация современных лучевых методов исследования в диагностике колоректального рака»**. Главный исследователь: Аманкулов Ж.М., докторант PhD. Научный руководитель: Кайдарова Д.Р. д.м.н. академик НАН РК, директор Казахского НИИ онкологии и радиологии. Научный консультант: Жолдыбай Ж.Ж. д.м.н., профессор, заведующая кафедрой «Визуальная диагностика» КазНМУ имени С.Д. Асфендиярова.

На рассмотрение представляются следующие документы:

1. Заявка с протоколом исследования;
2. Форма «Информированное согласие» (на казахском и русском языках);
3. Форма «Индивидуальная регистрационная карта» (на казахском и русском языках);
4. Форма «Подготовка пациента к проведению виртуальной колоноскопии»
5. Сведения об исследователях (автобиографии).

На заседании ЛЭК от 30 мая 2018 года (Протокол 6 (70)) по рассматриваемой заявке было принято решение: отложить принятие решения до устранения замечаний с последующим рассмотрением материалов исследования на очередном заседании Локальной этической комиссии ввиду следующих замечаний экспертов:

Эксперт №1.:

От заявителя (орфография автора сохранена): Цель исследования: Изучить возможности современных лучевых методов исследования в ранней диагностике и оценке местного распространения колоректального рака. Задачи исследования: 1. Изучить результаты скрининга колоректального рака в мире и в Казахстане (за 2011-2015гг) 2. Усовершенствовать методику проведения КТ-колонографии для скрининга 3. Проведения популяционного скрининга рака толстой кишки с помощью КТ-колонографии в группе нормального и высокого риска развития КРР 4. Оценить частоту выявляемости полипов и рака толстой кишки у лиц скринингового возраста 5. Оценить информативность метода КТ-колонографии в диагностике новообразований толстой кишки 6. Разработать алгоритм лучевой диагностики колоректального рака. **Замечания эксперта:** Европейское общество гастроинтестинальной эндоскопии (ESGE) и Европейское общество гастро-абдоминальной радиологии (ESGAR) не рекомендуют применение КТ-колонографии как метода первичного скрининга КРР, ссылаясь на весьма слабую доказательную базу. Каков будет охват исследований в Казахстане для того чтобы претендовать на высокий уровень доказательности? **Ответ заявителя:** Ранее проведенные исследования – были высокого качества и дали статистически значимые результаты. Однако, вышеперечисленные международные организаций посчитали необходимым проведение дальнейших исследований для увеличения объема научной информации в этой области для сравнения, анализа полученных данных. Мы провели расчет размера выборки с ДВ - 95%, ДИ – 5% (население скринингового возраста в Казахстане - 4 351 290), что позволит получить статистически достоверные данные для оценки степени эффективности метода. **От заявителя (орфография автора сохранена):** Дизайн исследования: Одноцентровое проспективное наблюдательное исследование без ослепления.



Эксперт 2.:

Замечания эксперта: В документе «Заявление», необходимо уточнить планируемые сроки исследования «Планируемые сроки проведения исследования: с 15 июня 2018г. по 15 июня 2018г.» **Ответ заявителя:** Выполнено. **Замечания эксперта:** Имеется одобрение ЛЭК Казахского научно-исследовательского института онкологии и радиологии, в чем необходимость повторной экспертизы данного исследования? **Ответ заявителя:** Сотрудники отдела докторантуры PhD рекомендовали пройти экспертизу исследования в ЛЭК КазНМУ. **Замечания эксперта:** В Протоколе клинического исследования используются сокращения, но, в документе нет списка сокращений – необходимо добавить. **Замечания эксперта:** Необходимо в Протоколе и в Аннотации детализировать критерии включения в исследование. **Вопросы и обсуждение:** **Замечания эксперта:** Обоснование использование КТ колонографии, риск для участников, последствия? **Ответ заявителя:** Польза скрининга КРР превышает риск развития радиация ассоциированного рака в 24-35 раз (1. Berrington de González A, Kim KP, Knudsen AB, et al. Radiation-related cancer risks from CT colonography screening: a risk-benefit analysis. *AJR Am J Roentgenol.* 2011;196(4):816-823 2. Brenner DJ, Georgsson MA. Mass screening with CT colonography: should the radiation exposure be of concern? *Gastroenterology* 2005;129:328–37). **Замечания эксперта:** Указать дозу эффекта **Ответ заявителя:** Доза при низкодозной КТ колонографии - 0,5-3 мЗв (для сравнения: флюорография – 0,1-0,3 мЗв, рентгенологическое исследование толстой кишки – 7-11 мЗв, КТ брюшной полости – 6-10 мЗв) **Замечания эксперта:** Кого конкретно будете включать в исследование, критерий включения и исключения **Ответ заявителя:** Дополнено (см. Протокол исследования и аннотацию)

Заключение эксперта: Рекомендовать к одобрению проведения исследования без повторного обсуждения.

Принятое решение: Одобрить проведение исследования после устранения замечаний, без повторного рассмотрения ЛЭК.

Решение ЛЭК с рекомендациями экспертов по устранению замечаний было своевременно передано заявителю. Замечания устранены, ответы на вопросы экспертов предоставлены в полном объеме.

ПОСТАНОВИЛИ: Локальная этическая комиссия КазНМУ им. С.Д. Асфендиярова считает представленные документы согласно рекомендациям экспертов ЛЭК соответствующими установленным этическим требованиям.

РЕШЕНИЕ ЛЭК: ОДОБРИТЬ проведение исследования: №618. Планируемую к выполнению в рамках диссертационного исследования на соискание степени PhD: «Оптимизация современных лучевых методов исследования в диагностике колоректального рака». Главный исследователь: Аманкулов Ж.М., докторант PhD. Научный руководитель: Кайдарова Д.Р. д.м.н. академик НАН РК, директор Казахского НИИ онкологии и радиологии. Научный консультант: Жолдыбай Ж.Ж. д.м.н., профессор, заведующая кафедрой «Визуальная диагностика» КазНМУ имени С.Д. Асфендиярова.

Заключение об одобрении ЛЭК действует один год, с 11 июня 2018 года по 11 июня 2019 года. По истечении указанного срока необходимо представить в ЛЭК отчет о выполненной работе за год, не позднее 11 июня 2019 года. Ответственность за

С.Ж. АСФЕНДИЯРОВ АТЫНДАҒЫ
ҚАЗАҚ ҰЛТТЫҚ МЕДИЦИНА УНИВЕРСИТЕТИ



КАЗАХСКИЙ НАЦИОНАЛЬНЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ
УНИВЕРСИТЕТ ИМЕНИ С.Д.АСФЕНДИЯРОВА

ASFENDIYAROV KAZAKH NATIONAL
MEDICAL UNIVERSITY

представление в ЛЭК отчета по исследованию возлагается на главного исследователя Ж.М. Аманкулова, докторанта PhD и его научного руководителя Д.Р. Кайдарову д.м.н. академика НАН РК, директора Казахского НИИ онкологии и радиологии и его научного консультанта Ж.Ж. Жолдыбай д.м.н., профессора, зав. кафедрой «Визуальная диагностика» КазНМУ имени С.Д. Асфендиярова.

Председатель ЛЭК



 С. Алтынбеков

Секретарь ЛЭК



А. Тажиева