На правах рукописи

Пикунов Дмитрий Юрьевич

АДЕНОМАТОЗНЫЙ ПОЛИПОЗНЫЙ СИНДРОМ: ПЕРСОНИФИЦИРОВАННЫЙ ПОДХОД К ДИАГНОСТИКЕ И ЛЕЧЕНИЮ

3.1.9. Хирургия

1.5.7. Генетика

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание ученой степени

доктора медицинских наук

Москва – 2026

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

Научные консультанты:
член-корреспондент РАН, профессор, доктор медицинских наук **Ачкасов Сергей Иванович**
профессор РАН, доктор медицинских наук **Цуканов Алексей Сергеевич**

Официальные оппоненты:

Стойко Юрий Михайлович, доктор медицинских наук, профессор, институт усовершенствования врачей федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медико-хирургический Центр им. Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, заведующий кафедрой хирургии с курсом хирургической эндокринологии

Сажин Александр Вячеславович, доктор медицинских наук, профессор, член-корреспондент РАН, заведующий кафедрой факультетской хирургии № 1 лечебного факультета, директор НИИ клинической хирургии ФГАОУ ВО «РНИМУ имени Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Акуленко Лариса Вениаминовна, доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой медицинской генетики ФГБОУ «Российский университет медицины» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Ведущая организация:
Государственное бюджетное учреждение здравоохранения города Москвы «Московский Клинический Научно-практический Центр имени А.С. Логинова» Департамента здравоохранения города Москвы.

Защита диссертации состоится «21» января 2027 года в «___» часов на заседании диссертационного совета 21.1.030.01 на базе федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр колопроктологии имени А.Н. Рыжих» Министерства здравоохранения Российской Федерации по адресу: 123423, Москва, ул. Саляма Адиля, дом 2

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

Автореферат разослан «__»_____2026 г.

Ученый секретарь диссертационного совета
кандидат медицинских наук Суровегин Евгений Сергеевич

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы исследования

Аденоматозный полипозный синдром (АПС) – это собирательное понятие, объединяющее несколько генетически-детерминированных нозологических форм, характеризующихся развитием у пациента в молодом возрасте множественных (более 20) аденом толстой кишки с крайне высоким риском их злокачественной трансформации в случае несвоевременного хирургического лечения (Федоров В.Д. с соавт., 1985; Mitchem J.B. et al., 2016). К этой группе заболеваний относят семейный аденоматоз толстой кишки (классическая и ослабленная формы), *MUTYH*-ассоциированный полипоз, *NTHL1*-ассоциированный полипоз. Кроме того, согласно мнению некоторых исследователей, к указанной группе можно также отнести так называемый «смешанный» полипоз, при котором одновременно в толстой кишке можно обнаружить как аденоматозные, так и гамартомные полипы (Cao X. et al., 2006; Cheah P.Y. et al., 2009; O'Riordan J.M. et al., 2010).

Злокачественные опухоли толстой кишки, обусловленные наличием аденоматозного полипозного синдрома, составляют до 2-3% в общей статистике колоректального рака (Цуканов А.С. с соавт., 2020). Наиболее часто встречающимся и в большей степени изученным в этой группе заболеваний является семейный аденоматоз толстой кишки (САТК) – синдром с аутосомно-доминантным типом наследования, обусловленный наличием герминального патогенного варианта в гене *APC* и характеризующийся появлением множественных (от нескольких десятков до нескольких тысяч) аденоматозных полипов в толстой кишке. Согласно общепринятым данным, риск развития колоректального рака при САТК достигает 70-100% (Цуканов А.С. с соавт., 2017; Шелыгин Ю.А. с соавт., 2022; Yen T. et al., 2022), выводя таким образом семейный аденоматоз толстой кишки в статус облигатно предракового заболевания. В настоящее время в клинической картине САТК выделяют 2 формы течения заболевания – *классическую*, характеризующуюся б***о***льшим количеством полипов в толстой кишке, более ранним развитием симптоматики и меньшим возрастом возникновения колоректального рака, и *ослабленную,* для которой более характерно поздняя манифестация заболевания и «стертая» клиническая картина. Однако, четких критериев для установки того или другого диагноза в современной литературе не обозначено (Yen T. et al., 2022). Также, нет однозначного мнения и о наличии клинико-генетической корреляции в симптоматике САТК, несмотря на данные об уже более чем 2500 известных патогенных вариантах в гене *APC*, приводящих к развитию заболевания (Mitchem J.B. et al., 2016).

Основной концепцией хирургического лечения САТК с целью предотвращения развития колоректального рака (КРР) является удаление органа-мишени – толстой кишки. Однако,

необходимо принимать во внимание тот факт, что операция по удалению толстой кишки – весьма травматичное вмешательство, сопровождаемое достаточно высоким риском послеоперационных осложнений и вероятностью формирования постоянной илеостомы. Кроме того, примерно у 10-30% пациентов с САТК после хирургического вмешательства развиваются десмоидные опухоли в брюшной полости или в брюшной стенке — медленно пролиферирующие неметастазирующие доброкачественные новообразования, которые гистопатологически представляют собой плотные образования с нечеткими границами, исходящие из соединительнотканных элементов, инфильтрирующие окружающие структуры (Aelvoet A.S. et al., 2024). Таким образом, выбор времени выполнения профилактической операции у пациентов с САТК является поиском баланса между стремлением свести к минимуму риск возникновения колоректального рака и желанием отдалить необходимость столкнуться с функциональными изменениями работы кишечника и/или нарушением образа тела и/или образованием десмоидных опухолей. К сожалению, в настоящее время нет четко определенных критериев для назначения профилактической операции при классической форме САТК – некоторые авторы ориентируются на возраст выявления заболевания, другие – на эндоскопическую картину (Syngal S. et al., 2015; Vasen H.F.A. et al., 2019].

В современной научной литературе встречается очень мало работ, посвященных изучению течения колоректального рака (КРР) на фоне САТК. У ряда авторов бытует мнение, что онкологический процесс на фоне наследственного полипозного синдрома носит характер особенно агрессивного процесса, а средняя продолжительность жизни у больных с выявленным КРР при САТК составляет около 2 лет (Syngal S. et al., 2015). Альтернативная точка зрения свидетельствует о том, что значимых различий в течении спорадического и наследственного рака толстой кишки (на фоне САТК) не отмечается.

Важным инструментом наблюдения за уже выявленными и получившими необходимое лечение пациентами с АПС, а также их родственниками из группы повышенного риска является регистр больных (Акуленко Л.В., 1995; Пикунов Д.Ю. с соавт., 2018; Aelvoet A.S. et al., 2024; Gliklich R.E. et al., 2007). Весьма богатый накопленный опыт ведения полипозных регистров в странах Европы и Америки свидетельствует о связанном с ними значительном улучшении результатов лечения больных с аденоматозным полипозным синдромом – в связи с ранним выявлением пациентов с носительством наследственной патологии выросла частота выполнения профилактической операции, снизив, таким образом, риск развития КРР (Bülow S., 2003). К сожалению, в отечественной литературе не встретилось сообщений о наличии в нашей стране регистров больных с полипозными синдромами, в связи с этим невозможно адекватно оценить состояние помощи этой группе пациентов, а также саму возможность функционирования подобных регистров в условиях отечественного здравоохранения (Пикунов Д.Ю. с соавт., 2018).

Таким образом, учитывая целый ряд нерешенных вопросов и обозначенных проблем, актуальным представляется комплексное исследование, системно обобщающее накопленный опыт лечения больных с аденоматозным полипозным синдромом.

Степень разработанности темы исследования

Проблема диагностики и лечения аденоматозного полипозного синдрома в отечественной практике стоит особенно остро. В медицинской литературе встречаются лишь единичные публикации по данной теме. По данным поискового запроса в российской базе научных публикаций eLibrary по ключевым словам «аденоматозный полипозный синдром» было найдено всего 20 источников, большая часть которых носит обзорный характер или представляет собой описание клинических случаев.

Цель исследования

Улучшение результатов диагностики и лечения больных с аденоматозным полипозным синдромом за счет персонифицированного подхода.

Задачи исследования

1. Определить частоту диагностики различных нозологических форм в рамках АПС, а также спектр и частоту выявления патогенных вариантов в изучаемых генах.
2. Изучить клинико-морфологические корреляции у больных с АПС.
3. Оценить наличие генотип-фенотипической корреляции у больных с АПС.
4. Провести сравнительный анализ результатов применения различных методик хирургического лечения пациентов с АПС.
5. Провести анализ факторов, влияющих на качество жизни пациентов с АПС, перенесших оперативно лечение.
6. Оценить результаты внедрения в клиническую практику Реестра больных с наследственными полипозными синдромами.
7. Определить частоту диагностики колоректального рака у российских больных с АПС.
8. Установить факторы прогноза выявления колоректального рака у больных с различными формами АПС.
9. Разработать алгоритм персонифицированного подхода к диагностике и лечению больных с АПС.

Научная новизна

Впервые в нашей стране на репрезентативном клиническом материале (420 пациентов с АПС) проведен комплексный анализ, позволивший выявить спектр и частоту выявления

патогенных вариантов (ПВ) в изучаемых генах у пациентов с АПС в российской популяции. Доказано, что при выявлении у пациента с САТК патогенного варианта в гене *APC* его локализация оказывает выраженное влияние на клиническую картину заболевания. Впервые определена диагностическая ценность колоноскопии как метода диагностики КРР при АПС: специфичность составила 100%, а чувствительность – 69,44%. При этом положительная предсказательная ценность метода составила 100%, а отрицательная предсказательная ценность – 85,07% при точности метода 88,85%.

Впервые в нашей стране для оценки функциональных результатов проведения хирургического лечения у пациентов с АПС была использована шкала проявлений синдрома низкой передней резекции прямой кишки (СНПР) – единственный валидированный в России опросник для определения качества жизни оперированных пациентов в зависимости от нарушений работы запирательного аппарата прямой кишки. В результате проведенного многофакторного регрессионного анализа 3 фактора доказали свою независимую значимость в отношении негативного влияния на развитие выраженного синдрома низкой передней резекции у оперированных пациентов с АПС.

Изучены характеристики злокачественных опухолей толстой кишки у больных с АПС и оценены отдаленные онкологические результаты лечения. У 124 больных из 330 (37,6%) был диагностирован колоректальный рак на фоне АПС. В рамках данного исследования впервые в России продемонстрированы результаты применения Реестра больных с наследственными полипозными синдромами. Отмечено, что в проспективной группе в рамках Реестра срок выявления десмоидных опухолей (а, соответственно, и время начала их лечения) оказался на 12 месяцев раньше, чем у больных из ретроспективной группы (12 vs. 24 месяца, p=0,007) вследствие соблюдения плана регулярного динамического наблюдения после хирургического лечения. Проведен анализ независимых факторов риска появления десмоидных опухолей у пациентов с АПС.

Впервые на репрезентативном материале проведен анализ факторов риска развития колоректального рака на фоне различных видов АПС. Так, для пациентов с САТК независимыми факторами риска стали возраст диагностики САТК у пациента более 29 лет, наличие семейного онкологического анамнеза, количество полипов в прямой кишке > 22, размер полипа в прямой кишке > 8 мм, а также тяжелая степень дисплазии эпителия при морфологическом исследовании полипов.

На основании результатов проведенного исследования впервые в мире предложена новая классификация АПС, основанная на степени риска развития колоректального рака у пациента. В соответствии с указанной классификацией в рамках персонализированного подхода предложен алгоритм выбора лечебной тактики.

Теоретическая и практическая значимость работы

Внедрение в клиническую практику рутинного проведения молекулярно-генетического исследования у больных с клинической картиной аденоматозного полипозного синдрома позволит достоверно улучшить качество диагностики конкретной нозологической формы и за счет выбора оптимального метода лечения найти баланс между минимизированным риском развития колоректального рака и достойным качеством жизни.

В свою очередь, широкое применение разработанной классификации АПС, основанной на оценке степени риска развития колоректального рака у пациента, позволит персонифицировано определять показания к различным методам хирургического лечения. Внедрение в клиническую практику хирургической техники, основанной на применении малоинвазивных методик и онкологически-ориентированного подхода к мобилизации толстой кишки, даст возможность нивелировать недостатки предоперационной инструментальной диагностики, обусловленные высоким уровнем скрытой малигнизации полипов толстой кишки, а также уменьшить риск развития десмоидных опухолей в послеоперационном периоде.

Концентрация пациентов с АПС в рамках крупных специализированных медицинских центров позволит значительно улучшить качество диагностики и лечения, а также обеспечить дальнейшее длительное динамическое наблюдение пациентов за счет организации Реестров больных с НПС.

Методология и методы исследования

Работа выполнена в виде обсервационного одноцентрового ретроспективно-проспективного исследования с включением достаточного числа клинических наблюдений. Проведен анализ современной литературы, в результате которого определены нерешенные вопросы диагностики и лечения больных с аденоматозным полипозным синдромом, соответственно чему установлена цель и задачи настоящего исследования. В ходе дальнейшей работы использованы объективные методы инструментальной диагностики, современные методики сбора, хранения и обработки информации. Данные пациентов, включенных в исследование, были внесены в электронную таблицу Microsoft Excel. Статистический анализ проводили в программе Statistica 13.3 (TIBCO, USA) и RStudio (R v. 4.3.2 (R Core Team, Vienna, Austria)) с применением библиотек pROC, ROCR, ggplot2, survival, survminer, GenBinomApps. Качественные признаки описывались абсолютными и относительными частотами (n (%)). Все количественные величины представляли медианой, нижним и верхним квартилями (Me (Q1; Q3)), указывали минимальное и максимальное значения (Min – Max), подгруппы сравнивали U-критерием Манна-Уитни. Статистически значимыми считали различия при $p<0,05$. Для оценки вероятности наступления исхода, под которым понимали диагностирование КРР, в зависимости

от возраста были построены кривые выживаемости по методу Каплана-Майера. Для поиска возрастной границы по выявлению высокого риска развития КРР был проведен ROC-анализ с построением ROC-кривой и оценки ее площади; точку отсечки (cut-off) находили с помощью критерия Юдена, для которой определяли чувствительность и специфичность с указанием 95% доверительного интервала (ДИ), рассчитанного по методу Клоппера-Пирсона.

Для определения независимых факторов риска развития события последовательно применяли унивариантный и мультивариантный анализы. Для унивариантного анализа рассчитывали отношение шансов (ОШ), с целью проецирования полученных значений ОШ на генеральную совокупность рассчитывали верхнюю и нижнюю границы 95% доверительного интервала (95% ДИ). Отбор независимых переменных производился методом пошаговой прямой селекции с использованием в качестве критерия исключения статистики Вальда. Значимые факторы риска включены в мультивариантный анализ в виде модели бинарной логистической регрессии. Качество прогностической модели, полученной данным методом, оценивалось исходя из значений площади под ROC-кривой со стандартной ошибкой и 95% доверительным интервалом (ДИ) и уровня статистической значимости.

Положения, выносимые на защиту

1. На основании результатов молекулярно-генетического обследования 393 пациентов с АПС было определено, что частота обнаружения точковых ПВ в гене *APC* составила 70%, частота крупных перестроек в гене *APC* - 7,9%, частота ПВ в гене *MUTYH* - 9,2%, в гене *SMAD4* - 1%, в гене *BMPR1A* - 0,75%, в гене *NTHL1* – 0,25%. У 10,9% больных выявить генетическую причину заболевания не удалось.

2. Колоноскопия как метод диагностики КРР при АПС обладает 100% специфичностью (95% ДИ: 98,06-100) при относительно невысокой чувствительности – 69,44% (95% ДИ: 59,84-77,95). При этом положительная предсказательная ценность метода составила 100% (95% ДИ: 92,5-100), а отрицательная предсказательная ценность – 85,07% (95% ДИ: 81,09-88,33) при точности метода 88,85% (95% ДИ: 84,7-92,2). При диагностической колоноскопии у больных с КРР на фоне АПС наличие злокачественного роста было выявлено у 75 из 108 пациентов (69,4%), что было расценено как невысокая чувствительность метода и высокая степень скрытой малигнизации.

3. У пациентов с САТК имеет место генотип-фенотипическая корреляция: при расположении ПВ в кодонах 1-168 и 1581-2850 медиана возраста установки диагноза САТК составила 43 года (39;52) - на 15 и 10 лет позже, чем при локализации ПВ в остальных кодонах или при наличии крупной перестройки в гене *APC*, соответственно ($p<0,00001$); медиана возраста возникновения первого рака составила 50 лет (39;54) в отличие от 32 и 32,5 лет при локализации

ПВ в остальных кодонах или при наличии крупной перестройки в гене *APC*, соответственно (p=0,0165); при этом у пациентов в два раза реже (в 21,4% случаев) встречаются указания на наличие САТК в семейном анамнезе; достоверно меньше количество полипов в ободочной (115 (90;150) vs. 360 (155;625) и 325 (150;490), соответственно, p=0,009) и прямой (8 (3;12,5) vs. 30 (20;50) и 20 (15;30), соответственно, p=0,00002) кишке.

4. Обнаружено отсутствие значимых различий в клинических показателях групп пациентов с генотипом, характерным для классической формы САТК (расположением ПВ в 169-1580 кодонах), и крупными перестройками в гене *APC*. В свою очередь, клинические характеристики и анамнестические данные пациентов с АПС без выявленных генетических нарушений напрямую коррелируют с аналогичными показателями больных САТК с генотипом, характерным для ослабленной формы САТК (расположением ПВ в кодонах 1-168 и 1581-2850).

5. Проведенный анализ показал отсутствие зависимости места локализации патогенного варианта в гене *APC* от количества полипов в толстой кишке, что свидетельствует о значительной генотипической разнородности и фенотипической изменчивости картины АПС, а также неэффективности практического применения классификации САТК, основанной на выявленном при эндоскопическом исследовании количестве полипов толстой кишки.

6. Применение лапароскопических технологий и методики формирования наданального аппаратного анастомоза при выполнении колпроктэктомии с формированием J-образного тонкокишечного резервуара увеличило длительность операции (357 vs. 260 минут при открытых операциях, p<0,00001), при этом было ассоциировано с меньшей частотой несостоятельности анастомоза (12,9% vs. 24,6%, p=0,0336) и более коротким периодом послеоперационного нахождения пациентов в стационаре (10 vs. 13 койко-дней, p<0,00001).

7. Определена валидность использования опросника по определению степени выраженности синдрома низкой передней резекции прямой кишки для оценки нарушения качества жизни, обусловленного изменением функции держания в результате хирургического вмешательства (колпроктэктомии с формированием тонкокишечного резервуара и резервуаро-ректального анастомоза). Выявлены 3 фактора, негативно влияющие на развитие выраженного синдрома низкой передней резекции у оперированных пациентов с АПС: возраст на момент операции >34 лет (p=0,004), выполнение демукозации прямой кишки (p=0,005), формирование резервуаро-анального анастомоза ручным способом (p=0,003).

8. При оценке отдаленных онкологических результатов лечения больных с КРР при АПС было выявлено, что актуариальная 5-летняя выживаемость для больных с I-II стадией рака составила 100%, III стадией – 82,5%, IV стадией (при выполнении полной циторедукции) – 80%.

9. Внедрение в работу Реестра больных с наследственными полипозными синдромами (НПС) позволило сместить медиану возраста выполнения хирургического

вмешательства у пациентов с АПС на 2 года раньше (34 vs. 36 лет, p=0,04), а также увеличить частоту выполнения сфинктеросохраняющих операций с 70,9% до 90,3% (p<0,00001).

10. Выявлены независимые факторы риска появления десмоидных опухолей у пациентов с АПС: локализация ПВ в гене *APC* после 876 кодона (ОШ=2,15, 95% ДИ: 1,20-3,83, p=0,0097) и открытый доступ при хирургическом вмешательстве (ОШ=2,09, 95% ДИ: 1,18-3,71, p=0,0119).

11. Определены 5 независимых факторов прогноза развития колоректального рака у пациентов с САТК: возраст диагностики САТК у пациента более 29 лет (ОШ=4,59, 95% ДИ: 2,27-9,32, p<0,0001), наличие семейного онкологического анамнеза (ОШ=0,41, 95% ДИ: 0,19-0,87, p=0,02), количество полипов в прямой кишке > 22 (ОШ=2,12, 95% ДИ: 1,09-4,10, p=0,026), размер полипа в прямой кишке > 8 мм (ОШ=2,78, 95% ДИ: 1,30-5,95, p=0,0084), а также тяжелая степень дисплазии эпителия при морфологическом исследовании полипов (ОШ=4,58, 95% ДИ: 2,39-8,79, p<0,0001).

Соответствие диссертации паспорту научной специальности

Анализ факторов риска развития колоректального рака и внекишечных опухолей у больных с АПС соответствует первому пункту паспорта научной специальности 3.1.9. - хирургия: изучение причин, механизмов развития и распространенности хирургических заболеваний.

Внедрение в клиническую практику клиники Реестра больных с НПС в рамках представленной диссертационной работы соответствует пункту 2 паспорта научной специальности 3.1.9. - хирургия: разработка и усовершенствование методов диагностики и предупреждения хирургических заболеваний.

Разработка прогностической модели нарушений качества жизни указанной категории больных соответствует пункту 5: усовершенствование методов диспансеризации и профилактики хирургических заболеваний паспорта научной специальности 3.1.9. - хирургия.

Учитывая основной объект наблюдения в рамках диссертационной работы – пациент с наследственным заболеванием, а также применяемые методы сбора анамнеза и построения генеалогического дерева, диссертационная работа соответствует пункту 23 паспорта специальности 1.5.7. – генетика: генетика человека / медицинская генетика / наследственные болезни / медико-генетическое консультирование / болезни с наследственной предрасположенностью.

Проведение подавляющему большинству включенных в исследование больных различных молекулярно-генетических исследований для определения точной нозологической

формы заболевания соответствует пункту 24 паспорта специальности 1.5.7. - генетика: молекулярно-генетическая/биохимическая диагностика заболеваний человека.

Степень достоверности и апробация результатов

Достоверность результатов данного исследования подтверждается достаточным для анализа количеством пациентов, включенных в него. Для решения поставленных задач в работе использованы современные методы исследования и статистической обработки результатов. Различия признавались статистически значимыми при $p<0,05$. Результаты исследования подтверждают положения, выносимые на защиту, найдя свое отражение в выводах и практических рекомендациях, сформулированных на основании полученных данных.

Апробация диссертационной работы состоялась 08.07.2026 г. на совместной научно-практической конференции 4-го хирургического отделения онкологии и хирургии ободочной кишки и 3-го хирургического отделения онкопроктологии ФГБУ «НМИЦ колопроктологии имени А.Н. Рыжих» Минздрава России.

Основные положения работы доложены на отечественных и международных конференциях:

- The International Colorectal Disease Symposium (25-28 февраля 2020 г., Jerusalem, Israel)
- XIII Съезд Хирургов России (8-10 сентября 2021 г., Москва)
- Всероссийская научно-практическая конференция с международным участием «Российский Колопроктологический Форум» (08 октября 2021 г., Москва)
- XIII Съезд Онкологов и Радиологов стран СНГ и Евразии (27-29 апреля 2022 г., Алматы, Казахстан)
- 1-я ежегодная конференция Московского общества медицинских генетиков (18-19 мая 2022 г., Москва)
- 4-я Научно-практическая онлайн-конференция Российского Общества Медицинских Генетиков «Новые технологии в диагностике и лечении наследственных болезней» (26-27 апреля 2022 г., Москва)
- Межрегиональная научно-практическая конференция, посвященная 90-летию со дня рождения профессора Т.С. Одарюк «Рак прямой кишки. Современное состояние проблемы» (3 июня 2022 г., Москва)
- 48-я Научная сессия ЦНИИГ «Детские корни взрослых проблем» (3-4 марта 2022 г., Москва)
- Всероссийская научно-практическая конференция с международным участием «Съезд колопроктологов России» (06-08 октября 2022 г., Москва).

- Всероссийская научно-практическая конференция с международным участием «Съезд колопроктологов России» (12-13 октября 2023 г., Москва)
- II-я Научно-практическая конференция с международным участием «Орфанный практикум» (27-28 октября 2023 г., Москва)
- Первая объединенная научно-практическая конференция с международным участием ассоциации колопроктологов Республики Беларусь и ассоциации колопроктологов России (08 июля 2023 г., Витебск)
- 7-я Межрегиональная научно-практическая конференция «Актуальные вопросы диагностики, лечения и реабилитации больных с заболеваниями ободочной и прямой кишки» (09 июня 2023 г., Сургут)
- Первая Всероссийская конференция «Медицинская цитогеномика» (19 декабря 2023 г., Москва)
- X Петербургский международный онкологический форум «Белые Ночи 2024» (3-7 июля 2024 г., Санкт-Петербург)
- Всероссийская научно-практическая конференция с международным участием «Съезд колопроктологов России» (04 октября 2024 г., Москва)
- Московский Онкологический Форум-2025 (18 июня 2025 г., Москва)
- Съезд колопроктологов России (2-4 октября 2025 г., Москва)
- XII Конференции RUSSCO «Опухоли желудочно-кишечного тракта» (19 февраля 2026 г., Москва)
- XIV Съезд онкологов России с международным участием «Диалог поколений» (10 апреля 2026 г., Казань)
- V ежегодная конференция Московского общества медицинских генетиков с международным участием (21-22 мая 2026 г., Москва).

Внедрение результатов исследования в практику

Результаты диссертационной работы внедрены в практическую работу ФГБУ «НМИЦ колопроктологии имени А.Н. Рыжих» Минздрава России и педагогическую практику ФГАОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, а также ГБУЗ «Городская клиническая больница №67 имени Л.А. Ворохобова» ДЗМ.

Личный вклад автора

Автор провел анализ отечественной и зарубежной литературы по обозначенной проблеме, на основании чего был определен спектр актуальных вопросов, решению которых

посвящена диссертационная работа. Автором были сформулированы цель и задачи научной работы, разработан дизайн исследования. В ходе выполнения работы автором был осуществлен набор пациентов ретроспективной группы, одновременно с этим автор в качестве оперирующего хирурга принял участие в подавляющем большинстве операций у пациентов проспективной группы. Автором была осуществлена обработка соответствующей медицинской документации с внесением данных в Реестр больных с НПС, в рамках работы которого проводился мониторинг и обследование больных. После окончания набора клинического материала проведен статистический анализ полученных данных. По материалам настоящей работы лично автором были подготовлены публикации в журналах, результаты работы доложены на различных конференциях, в том числе и за рубежом. На основании полученных результатов сформулированы основные положения диссертации, выводы и практические рекомендации.

Публикации

По материалам диссертации опубликовано 20 работ в центральной печати, в том числе 15 – в ведущих отечественных и зарубежных журналах, рекомендованных ВАК для публикации материалов докторских диссертаций.

Структура и объем диссертации

Диссертация изложена на 296 страницах машинописного текста в текстовом редакторе Microsoft Word 2013 для Windows, шрифтом Times New Roman кеглем 14 с полуторным интервалом и состоит из введения, 6 глав, заключения, выводов, практических рекомендаций, списка литературы, 2 приложений. Список литературы включает 299 источников, в том числе 51 отечественный и 248 зарубежных. Работа иллюстрирована 32 таблицами и 68 рисунками.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Материалы и методы исследования

Настоящее обсервационное ретроспективно-проспективное одноцентровое исследование основано на анализе данных обследования и лечения 420 пациентов с клинической картиной АПС, обратившихся в ФГБУ «НМИЦ колопроктологии имени А.Н. Рыжих» Минздрава России.

В августе 2019 г. была начата работа госпитального Реестра больных с НПС, которым было проведено обследование и лечение на базе ФГБУ «НМИЦ колопроктологии имени А.Н. Рыжих» Минздрава России. В указанный Реестр проспективно вносятся данные и о пациентах с АПС вследствие того, что он является наследственным предраковым заболеванием. Эти пациенты стали основой для проспективной группы настоящего исследования, в которую включен 271 больной, получивший лечение в период с августа 2019 по март 2025 года.

Одновременно с этим, в Реестр также были внесены данные о 149 пациентах с АПС, которые ранее (с мая 2013 г. по август 2019 г.) были оперированы в условиях ФГБУ «НМИЦ колопроктологии имени А.Н. Рыжих» Минздрава России или других клиник, а дальнейшее их амбулаторное наблюдение и мониторинг осуществляются в рамках Реестра. Эти пациенты были отнесены к ретроспективной группе настоящего исследования.

Принимая во внимание цели и задачи исследования, ***критериями включения*** являлись:

1. Наличие более 100 аденоматозных полипов в толстой кишке;
2. Наличие в толстой кишке 20-100 аденоматозных полипов при технической невозможности полной эндоскопической санации толстой кишки;
3. Наличие в толстой кишке 20-100 аденоматозных полипов, один и/или несколько из которых имеют эндоскопические признаки малигнизации или подозрительны в отношении малигнизации;
4. Наличие колоректального рака на фоне 20 и/или более аденоматозных полипов в толстой кишке;
5. Подписанное информированное согласие на предложенное лечение;
6. Возраст ≥18 лет.

Критерием невключения в исследование стал отказ пациента от предоставления данных для внесения в Реестр больных с НПС.

Необходимо отметить, что из проспективной группы были оперированы 232 пациента, а 39 больным операция не была выполнена по различным причинам. При этом причины невыполнения назначенного лечения и отдаленные результаты подобной тактики были анализированы отдельно.

На основании результатов оценки данных предоперационного обследования, сроков выполнения и объема операции, непосредственных и отдаленных результатов лечения оперированных больных были рассмотрены такие факторы как:

- Влияние результатов молекулярно-генетического исследования на выбор тактики лечения и прогноз течения заболевания;
- Корреляция эндоскопической картины с результатами патоморфологического исследования удаленных препаратов;
- Влияние операционного доступа на непосредственные и отдаленные результаты лечения;
- Сравнение качества жизни пациентов после различных видов оперативного лечения;
- Определение факторов, влияющих на развитие рака у больных с АПС;
- Определение факторов риска развития десмом;
- Влияние внедрения Реестра больных НПС на результаты лечения больных с АПС.

В качестве послеоперационного мониторинга всем пациентам было рекомендовано проведение осмотра колопроктологом, эндоскопического обследования (эзофагогастродуоденоскопия, а также осмотр оставшихся отделов толстой кишки и/или дистальных отделов тонкой кишки), выполнение КТ/МРТ брюшной полости – через 6 месяцев после операции, в дальнейшем 1 раз в год пожизненно.

Отдаленные результаты лечения больных с АПС были изучены на основании результатов регулярных осмотров и обследований. Схематичное представление дизайна исследования приведено на рисунке 1.



Рисунок 1. Дизайн исследования

Характеристика пациентов

В ***проспективную группу*** исследования включен 271 пациент, среди которых было 142 женщины (52,4%) и 129 мужчин (47,6%). Медиана возраста установки диагноза АПС у них составила 32 года (21;41) (7-72). При этом оказалось, что 206 пациентов (76%) обратились в клинику первыми из своей семьи, в то время как 65 пациентов (24%) – как родственники больных, которым ранее в ФГБУ «НМИЦ колопроктологии имени А.Н. Рыжих» Минздрава России был установлен диагноз АПС, т.е. диагностика заболевания у них явилась результатом активного поиска среди группы повышенного риска. По результатам предоперационного обследования у 180 пациентов (66,4%) был установлен диагноз АПС без признаков малигнизации в то время, как у 91 пациента (33,6%) выявлено наличие КРР на фоне АПС, причем пятеро из них (5,5%) имели признаки отдаленного метастазирования. У 20 больных (7,4%) к моменту постановки диагноза АПС имелся онкологический анамнез: 7 пациентов (2,6%) ранее были оперированы по поводу КРР, 7 пациентов (2,6%) также ранее получили лечение по поводу рака щитовидной железы, 2 пациентки (0,74%) перенесли операции по поводу рака эндометрия, и по 1 пациенту (0,37%) имели в анамнезе гепатобластому (в детском возрасте), нейрофибросаркому, лимфому, рак молочной железы. При выяснении семейного анамнеза оказалось, что 167 больных (61,6%) отметили его отягощенный статус - у ближайших родственников имело место наличие онкологических заболеваний (преимущественно опухолей органов желудочно-кишечного тракта) или множественных полипов в толстой кишке. Несмотря на это, лишь у 111 пациентов (41%) среди родственников ранее был установлен диагноз АПС. Медиана самого раннего возраста диагностики АПС в семьях составила 30 лет (20;39) (7-73).

В ***ретроспективную группу*** исследования включены 149 больных, среди которых было 73 женщины (49%) и 76 мужчин (51%). Медиана возраста установки диагноза АПС у них составила 33 года (27;44) (16-79). Первично обратились 127 пациентов (85,2%), а 22 (14,8%) оказались родственниками больных с уже установленным диагнозом АПС. Согласно медицинским документам, на момент начала лечения у 85 пациентов (57%) по данным обследования имело место доброкачественное течение заболевания, у 64 (43%) был диагностирован КРР на фоне АПС, причем у 8 больных (12,5%) – с признаками отдаленного метастазирования. Отягощенный онкологический анамнез был отмечен у 20 больных (13,4%): 12 пациентов (8%) ранее перенесли лечение по поводу КРР, 3 (2%) – по поводу рака щитовидной железы, по 1 пациенту (0,7%) имели в анамнезе гепатобластому (в детском возрасте), рак молочной железы, рак яичника, рак анального канала, а также опухоль мозжечка. У 76 пациентов (51%) отмечен отягощенный семейный анамнез, при этом диагноз АПС был установлен в семье лишь у 49 больных (32,9%), а медиана самого раннего возраста диагностики АПС в семьях составила 32,5 года (26;43) (8-79). Сводные характеристики пациентов приведены в таблице 1.

Таблица 1. Характеристика пациентов, включенных в исследование

Характеристика	**Проспективная группа (n=271)**	**Ретроспективная группа (n=149)**	**p**
Пол (ж/м)	142/129	73/76	0,5
Возраст диагностики АПС, Me (квартили), (мин.-макс.), лет	32 (21;41) (7-72)	33 (27;44) (16-79)	**0,03**
Пробанды, n (%)	206 (76)	127 (85,2)	**0,032**
Родственники, n (%)	65 (24)	22 (14,8)	
Отягощенный семейный анамнез, n (%)	167 (61,6)	76 (51)	**0,04**
Установленный в семье диагноз АПС, n (%)	111 (41)	49 (32,9)	0,1
Наиболее ранний возраст диагностики АПС в семье, Me (квартили), (мин.-макс.), лет	30 (20;39) (7-73)	32,5 (26;43) (8-79)	**0,005**
Наличие онкологического анамнеза, n (%)	20 (7,4)	20 (13,4)	0,055
Наличие КРР на фоне АПС на момент обращения, n (%)	91 (33,6)	64 (43%)	0,058
Наличие метастатического КРР на фоне АПС на момент обращения, n (%)	5 (5,5)	8 (12,5)	0,07

Методы обследования

Пациенты перед началом лечения проходили амбулаторное комплексное клинико-инструментальное обследование. При этом диагностика АПС была основана на анализе данных клинической картины заболевания, семейного анамнеза, инструментального обследования и молекулярно-генетического исследования.

Всем пациентам выполняли эзофагогастродуоденоскопию, колоноскопию с осмотром терминального отдела подвздошной кишки с целью определения количества, размеров, точной локализации выявленных новообразований, эндоскопической оценки макроскопического типа и поверхностного рисунка полипов/опухолей, выявления сопутствующих заболеваний толстой и дистальной части тонкой кишки. Также всем больным выполняли компьютерную томографию (КТ) органов грудной клетки, брюшной полости и малого таза с внутривенным контрастированием, при раке прямой кишки – магнитно-резонансную томографию (МРТ) органов малого таза с/без внутривенного контрастирования.

Все пациенты, включенные в исследование, на догоспитальном этапе были консультированы врачом-клиническим генетиком консультативной поликлиники ФГБУ “НМИЦ колопроктологии имени А.Н. Рыжих” Минздрава России для тщательного выяснения семейного анамнеза с построением генеалогического дерева, а также определения необходимого объема молекулярно-генетического исследования. Так, при наличии у пациента в семейном анамнезе

указаний на наличие множественных полипов толстой кишки и/или колоректального рака у родственников первой линии, прослеживаемому аутосомно-доминантному типу наследования признака, а также при обнаружении у пациента более 100 аденом в толстой кишке в возрасте менее 45 лет при отсутствии отягощенного семейного анамнеза МГИ начинали с секвенирования всей кодирующей последовательности гена *APC*. При отсутствии патогенного варианта выполняли поиск крупных перестроек в гене *APC* методом MLPA. В случае неизмененной структуры гена *APC* проводили секвенирование гена *MUTYH*. В случае, если при анализе родословной пациента прослеживался аутосомно-рецессивный тип наследования признака либо отсутствовали данные о семейном анамнезе, а при клиническом обследовании было выявлено менее 100 аденом в толстой кишке в возрасте более 45 лет, часть полипов была расценена как зубчатые или гиперпластические, то МГИ начинали с секвенирования всей кодирующей последовательности гена *MUTYH*. При отсутствии патогенных вариантов проводили последовательное изучение гена *APC* (секвенирование по Сэнгеру, поиск крупных перестроек методом MLPA). Тем пациентам, у которых по результатам выполненного МГИ генов *APC* и *MUTYH* не было обнаружено патогенных изменений, проводили полноэкзомное (изучение всех кодирующих участков генома), а в некоторых случаях - полногеномное (изучение всех последовательностей генома) секвенирование (на базе партнерской организации).

В общей группе пациентов молекулярно-генетическое исследование было выполнено 393 из 420 пациентов (93,6%). По результатам МГИ патогенных вариантов выявить не удалось у 43 (10,7%) пациентов. Среди обследованных больных частота выявления ПВ в генах распределилась следующим образом:

- *APC* (NM_000038.6) – 306/393 (77,9%),
- *MUTYH* (NM_001048174.2) – 36/393 (9,2%),
- *SMAD4* (NM_005359.6) – 4/393 (1%),
- *BMPR1A* (NM_004329.2) – 3/393 (0,75%),
- *NTHL1* (NM_002528.7) – 1/393 (0,25%),
- ПВ не выявлено – 43/393 (10,9%).

Хирургическое лечение

В зависимости от степени поражения прямой кишки полипами, а также интраоперационных находок пациентам выполняли один из трех возможных видов операции: колэктомию с формированием илео-ректального анастомоза, колпроктэктомию с формированием постоянной концевой илеостомы или колпроктэктомию с формированием тонкокишечного резервуара, резервуаро-наданального анастомоза и превентивной двуствольной илеостомы.

Учитывая тот факт, что пациентам ретроспективной группы оперативное вмешательство было выполнено до начала нашего исследования, данные о характере операции, интраоперационных особенностях и послеоперационном периоде (для пациентов, оперированных в ФГБУ «НМИЦ колопроктологии имени А.Н. Рыжих» Минздрава России) были получены из электронной базы данных клиники («Асклепиус», Россия). При этом согласно протоколам операций, при мобилизации прямой кишки применялась технология трансанальной демукозации с последующим сохранением части демукозированной прямой кишки и формированием резервуаро-ректального анастомоза на уровне среднеампулярного отдела.

Пациенты проспективной группы были оперированы на базе отделения онкопроктологии ФГБУ «НМИЦ колопроктологии имени А.Н. Рыжих» Минздрава России. Учитывая наличие у части больных злокачественных опухолей толстой кишки, а у других – риск скрытой малигнизации в аденомах, всем пациентам операции были выполнены с соблюдением онкологических принципов – высокой перевязкой магистральных сосудов и удалением путей регионарного метастазирования. При этом от трансанальной демукозации прямой кишки было решено отказаться в пользу тотальной мезоректумэктомии с пересечением прямой кишки на уровне 1-2 см проксимальнее верхнего края анального канала и последующим формированием резервуаро-ректального наданального анастомоза при помощи циркулярного сшивающего аппарата. Кроме того, с началом проспективной части исследования в работу были внедрены лапароскопические технологии.

У части пациентов, которые ранее уже были оперированы по поводу АПС или стенозирующего рака толстой кишки на фоне АПС в объеме сегментарной резекции толстой кишки, было произведено удаление оставшихся отделов толстой кишки. При сохраненной функции запирательного аппарата прямой кишки и технической возможности производили формирование тонкокишечного резервуара и резервуаро-наданального анастомоза, в остальных случаях – концевой илеостомы.

Для оценки данных об объеме операции, интраоперационных особенностях и течении раннего послеоперационного периода была доступна информация о 311 больных. Характер и объем выполненных оперативных вмешательств представлен в таблице 2.

Таблица 2. Характер и объем выполненных оперативных вмешательств.

Объем операции	Количество пациентов, n	
	Открытая (n=125)	Лапароскопическая (n=186)
Колэктомия с формированием илео-ректального анастомоза	9	14

Колэктомия с резекцией и демукозацией прямой кишки, формированием тонкокишечного J-образного резервуара, резервуаро-ректального анастомоза, илеостомия по Торнболлу	51	0
Колпроктэктомия с формированием концевой илеостомы	19	8
Колпроктэктомия с формированием тонкокишечного J-образного резервуара, резервуаро-наданального анастомоза, илеостомия по Торнболлу	10	164
Удаление оставшихся отделов толстой кишки с формированием концевой илеостомы	17	0
Удаление оставшихся отделов толстой кишки с формированием тонкокишечного J-образного резервуара, резервуаро-наданального анастомоза, илеостомия по Торнболлу	19	0

Результаты исследования и их обсуждение

Результаты хирургического лечения

Учитывая специфику хирургических вмешательств при АПС, использование различных доступов, а также наличие группы пациентов, оперированных повторно по поводу АПС, было принято решение о рассмотрении непосредственных результатов хирургического лечения в группах: открытых операций, лапароскопических операций, а также вмешательств по удалению оставшихся отделов толстой кишки. Полученные результаты представлены в таблице 3.

Таблица 3. Непосредственные результаты выполненных хирургических вмешательств

Признак	Открытые операции, n=89	Лапароскопические операции, n=186	Удаление оставшихся отделов толстой кишки, n=36	p
Пол мужской/женский	46/43	95/91	14/22	0,37
Возраст, Me (Q1;Q3) (мин.-макс.), лет	36 (29;46) (18-80)	33 (24;40) (18-74)	48 (37;57) (18-55)	**<0,0001**
Продолжительность операции, Me (Q1;Q3) (мин.-макс.), минут	260 (237;300) (130-600)	357 (310;405) (120-540)	270 (200;335) (120-540)	**<0,0001**
Частота послеоперационных осложнений, n (%)	24 (26,9)	39 (20,9)	6 (16,7)	0,373
Несостоятельность анастомоза*, n (%)	17/69 (24,6)	23/178 (12,9)	3/19 (15,8)	0,08

Длительность п/о койкодня, Me (Q1;Q3) (мин.-макс.), дней	13 (11;15) (8-30)	10 (8;12) (5-29)	10 (8;13) (7-27)	< **0,0001**
Летальность, n (%)	0	1 (0,5)	0	-

***** частота (%) рассчитана в пересчете на тех пациентов, которым сформирован анастомоз.

При анализе полученных данных необходимо обратить внимание на значимо б***о***льшую продолжительность операций с применением лапароскопических технологий – 357 vs. 260 минут при открытых операциях, соответственно (p<0,00001). Однако, не менее важным выглядит практически идентичное время, необходимое как для выполнения повторной операции по удалению оставшихся отделов толстой кишки, так и для открытой первичной операции по удалению **всей** толстой кишки - 270 vs. 260 минут, соответственно (p=0,078). При этом общая частота послеоперационных осложнений колебалась в группах от 16,7% до 26,9%, но различия не были статистически достоверными (p>0,05). Напротив, частота несостоятельности анастомоза при открытых операциях достигла 24,6%, что было значимо выше по сравнению с лапароскопическими вмешательствами – 12,9% (p=0,03 при попарном сравнении), и что, по всей видимости, привело к более продолжительному периоду послеоперационного нахождения в стационаре (13 vs. 10 койко-дней, p<0,00001).

Всего развилось 127 осложнений у 82 из 311 пациентов (26,4%), причем по 2 осложнения возникло у 27 больных, по три – у 9 больных. Характер и частота послеоперационных осложнений приведены в таблице 4, а их тяжесть по классификации Clavien-Dindo - в таблице 5.

Таблица 4. Характер и частота послеоперационных осложнений.

Характер осложнения	**Частота,** n (%)
Несостоятельность анастомоза*	43/266 (16,2)
Кровотечение из области резервуара и/или анастомоза	7 (2,3)
Кровотечение внутрибрюшное	6 (1,9)
Парез ЖКТ более 3 суток	25 (8)
Гастростаз более 3 суток	5 (1,6)
ИОХВ (поверхностные)	18 (5,8)
Перитонит	2 (0,6)
Расхождение швов раны промежности (при экстирпации прямой кишки)	2 (0,6)
Полностенный дефект в приводящем колене илеостомы	1 (0,3)
Окклюзивный тромбоз внутренней яремной вены	1 (0,3)
Резервуарит	2 (0,6)
Лимфорея более 7 суток	5 (1,6)

Пневмоторакс	1 (0,3)
КОВИД-инфекция	1 (0,3)
Атония мочевого пузыря	1 (0,3)
Реактивный панкреатит	3 (1)
Реактивный плеврит	2 (0,6)
Постпункционный синдром	1 (0,3)
Септический шок	1 (0,3)
Всего	**127**

* частота (%) рассчитана в пересчете на тех пациентов, которым сформирован анастомоз.

Таблица 5. Распределение послеоперационных осложнений по степени тяжести согласно классификации Clavien-Dindo.

Степень осложнения	**Частота, n (%)**
I	42 (13,5)
II	56 (18)
IIIa	17 (5,5)
IIIb	7 (2,3)
IVa	2 (0,6)
IVb	0
V	1 (0,3)

Оценивая тяжесть осложнений, развившихся после хирургического лечения, необходимо отметить, что, несмотря на значительное их количество и разнообразие, подавляющее большинство требовало лишь консервативного лечения. При этом все развившиеся в раннем послеоперационном периоде кровотечения из области швов резервуара и анастомоза были купированы путем эндоскопического вмешательства при помощи методик эндоскопического гемостаза. Одновременно с этим, 9 пациентам потребовались экстренные повторные оперативные вмешательства по поводу острых состояний. Так, у 2 пациентов 65 и 58 лет после колэктомий с формированием илео-ректального анастомоза на 5-е и 7-е сутки после операции отмечены признаки несостоятельности анастомоза с начальными явлениями развития перитонита – после интраоперационной ревизии принято решение о разобщении анастомоза с формированием концевой илеостомы. У одной пациентки после лапароскопической колпроктэктомии с формированием тонкокишечного резервуара, резервуаро-наданального анастомоза, двуствольной илеостомии на 7-е сутки после операции отмечена болезненность и инфильтрация тканей в области илеостомы, при детальном осмотре выявлено наличие полностенного дефекта стенки тонкой кишки в приводящем колене илеостомы ниже уровня

кожи. При лапароскопической ревизии попадания кишечного содержимого в брюшную полость не отмечено, выполнено подтягивание петли тонкой кишки, несущей стому, с экстериоризацией дефекта стенки, дренирование парастомальной полости. У 5 больных были выявлены признаки внутрибрюшного кровотечения, при ревизии брюшной полости и малого таза источников активного кровотечения обнаружено не было, на фоне проведенных гемотрансфузий и последующей консервативной терапии дальнейший послеоперационный период протекал у них без осложнений.

Анализ клинико-морфологических корреляций

Для определения клинико-морфологической корреляции в рамках исследования было принято решение о проведении сравнительного анализа данных эндоскопического исследования толстой кишки и результатов патоморфологического изучения удаленных препаратов. Для 296 пациентов оказались одновременно доступны результаты подробного предоперационного эндоскопического обследования и гистологического исследования удаленных препаратов толстой кишки. Результаты сравнительного анализа приведены в таблице 6.

Таблица 6. Результаты сравнительного анализа результатов колоноскопии и патоморфологического изучения удаленных препаратов (n=296).

Признак	Данные колоноскопии	Данные патоморфологического заключения	p
Количество полипов в ободочной кишке*, Me (квартили), (мин.-макс.)	250 (85;535) (1-2000)	Нет объективных данных	Нд
Количество полипов в прямой кишке**, Me (квартили), (мин.-макс.)	20 (10;40) (1-300)	Нет объективных данных	нд
Наличие рака *только* в ободочной кишке*, n (%)	45 (15,7)	56 (19,6)	0,27
Наличие рака *только* в прямой кишке**, n (%)	24 (8,4)	30 (10,5)	0,47
Наличие рака в прямой и ободочной кишке ***, n (%)	6 (2,2)	22 (8)	**0,003**
Всего пациентов с КРР, n (%)	75 (25,3)	108 (36,5)	**0,004**

* пациенты, у которых имелась ободочная кишка (n=286), ** пациенты, у которых имелась прямая кишка (n=286), *** пациенты, у которых имелась ободочная и прямая кишка (n=276).

При сравнительном анализе данных колоноскопии и патоморфологического исследования выявлены статистически достоверные различия в частоте выявления колоректального рака в отношении синхронного процесса в ободочной и прямой кишке (2,2% vs. 8%, p=0,003), а также в общем количестве пациентов с выявленным колоректальным раком (25,3% vs. 36,5%, p=0,004), соответственно.

При определении характеристик колоноскопии как метода диагностики КРР при АПС оказалось, что специфичность его составила 100% (95% ДИ: 98,06-100), а чувствительность – 69,44% (95% ДИ: 59,84-77,95). При этом положительная предсказательная ценность метода составила 100% (95% ДИ: 92,5-100), а отрицательная предсказательная ценность – 85,07% (95% ДИ: 81,09-88,33) при точности метода 88,85% (95% ДИ: 84,7-92,2).

Таким образом, в нашем исследовании выявлено, что даже в условиях специализированного центра при диагностической колоноскопии у больных с АПС было выявлено наличие злокачественного роста в толстой кишке лишь у 75 из 108 пациентов (69,4%), что свидетельствует о невысокой чувствительности метода и высокой степени скрытой малигнизации в таких опухолях.

Анализ генотип-фенотипических корреляций

У 306 пациентов были выявлены ПВ в гене *APC*, среди них частота точковых ПВ составила 89,9% (275 случаев) в то время, как у 31 пациента (10,1%) были обнаружены крупные перестройки. Локализация и количество выявленных точковых ПВ в гене *APC* представлены на рисунке 2.

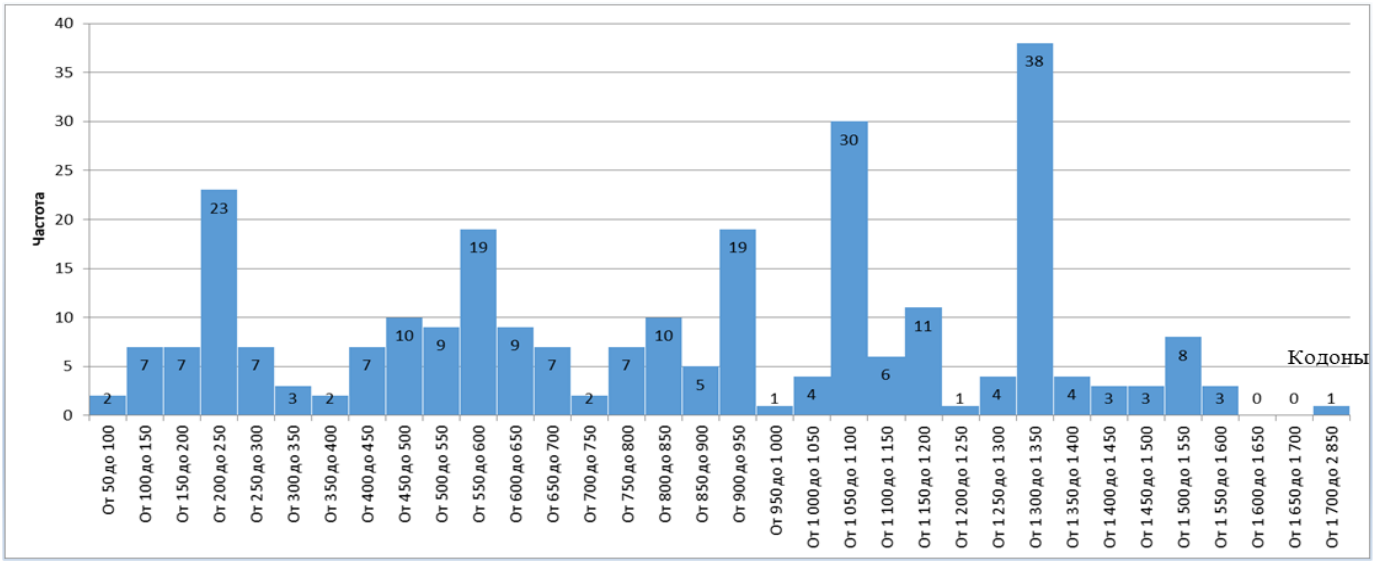


Рисунок 2. Локализация выявленных точковых патогенных вариантов в гене *APC*.

Принимая во внимание широко распространенную в литературе гипотезу о генотип-фенотипической корреляции с выделением участков гена *APC*, ПВ в которых приводят к развитию ослабленной формы САТК, а также локусов, ответственных за классическую форму САТК, было принято решение о проведении сравнительного анализа клинических данных в группах пациентов, сформированных по принципу локализации ПВ в гене *APC*. В группу с генотипом, характерным для ослабленной формы САТК («генотип оСАТК»), вошли пациенты, у которых ПВ локализовался в кодонах 1-168 и 1581-2850, в группу с генотипом, соответствующим классической форме САТК («генотип кСАТК»), были определены пациенты с ПВ в кодонах 169-1580, кроме этого, отдельно была выделена группа пациентов с наличием крупных перестроек в гене *APC*. Результаты анализа полученных данных приведены в таблице 7.

Таблица 7. Сравнительная характеристика клинических данных пациентов с САТК в зависимости от локализации ПВ в гене *APC*.

Клинический признак	Пациенты с «генотипом оСАТК», n=14	Пациенты с «генотипом кСАТК», n=261	Пациенты с наличием крупных перестроек, n=31	p
Пол, м/ж	11/3	121/140	15/16	0,063
Возраст установки диагноза САТК, Me (квартили), (мин.-макс.), лет	43 (39;52) (28-55)	28 (20;35) (7-63)	33 (30;35) (17-51)	< **0,00001**
Наличие семейного анамнеза САТК, n (%)	3 (21,4)	134 (51,3)	13 (41,9)	0,066
Количество полипов в ободочной кишке, Me (квартили), (мин.-макс.)	115 (90;150) (40-970)	360 (155;625) (6-2000)	325 (150;490) (50-850)	**0,009**
Количество полипов в прямой кишке, Me (квартили), (мин.-макс.)	8 (3;12,5) (0-25)	30 (20;50) (0-200)	20 (15;30) (1-90)	**0,00002**
Наличие полипов в желудке, n (%)	1 (7,1)	92 (35,2)	8 (25,8)	0,062

Наличие полипов в двенадцатиперстной кишке, n (%)	3 (21,4)	72 (27,6)	8 (25,8)	0,867
Наличие рака в ободочной кишке, n (%)	4 (28,6)	25 (9,6)	6 (19,4)	**0,032**
Наличие рака в прямой кишке, n (%)	1 (7,1)	29 (11,1)	6 (19,4)	0,347
Возраст возникновения первого рака, Me (квартили), (мин.-макс.), лет	50 (39;54) (35-54)	32 (26;37) (2-61)	32,5 (31;35) (3-40)	**0,0165**
Наличие рака щитовидной железы, n (%)	0	9 (3,4)	1 (3,2)	0,803
Наличие десмомы, n (%)	0	68 (26)	3 (9,7)	**0,03**

Таким образом, на основании проведенного анализа можно отметить, что при выявлении у пациента с САТК патогенного варианта в гене *APC* его локализация оказывает выраженное влияние на клиническую картину заболевания. При расположении ПВ в кодонах 1-168 и 1581-2850 манифестация заболевания происходит на 10-15 лет позже, чем при локализации ПВ в остальных кодонах, а возраст возникновения первого рака составляет около 50 лет (в среднем, на 18 лет больше, чем в других группах). При этом у пациентов в два раза реже (всего лишь в 21,4% случаев) встречаются указания на наличие САТК в семейном анамнезе, достоверно меньше количество полипов в ободочной и прямой кишке, а частота выявления рака ободочной кишки при первичном обследовании значительно выше, чем у носителей точковых ПВ в других регионах гена *APC*. Кроме того, важно отметить отсутствие значимых различий в клинических показателях групп пациентов с генотипом, характерным для классической формы САТК, и крупными перестройками в гене *APC*.

У 36 пациентов (9,2%) в нашем исследовании были обнаружены ПВ в гене *MUTYH*. При этом наиболее часто ПВ локализовались в 7, 9 и 13 экзонах в то время, как в 1, 4, 5, 15 и 16 экзонах не было выявлено ни одного ПВ. Самыми частыми по встречаемости ПВ оказались c.650G>A p.(Arg217His) – 15 (20,8%) раз, c.1103G>A p.(Gly368Asp) – 10 (13,9%) раз и c.452A>G p.(Tyr151Cys) – 9 (12,5%) раз. У 10 (27,8%) пациентов имело место гомозиготное расположение ПВ (в одинаковых локусах обоих аллелей), у остальных пациентов – компаунд-гетерозиготное расположение (в различных локусах). Среди клинических особенностей пациентов с МАП необходимо отметить крайне низкую частоту свидетельств о АПС в их семейном анамнезе

(5,6%). Одновременно с этим у 22 больных (61,1%) имелись данные о 48 онкологических заболеваниях у родственников, причем КРР был отмечен только в 27 случаях. Другие нозологии были представлены опухолями головного мозга (5/48), раком желудка (4/48), пищевода (3/48), тела матки (3/48), печени (2/48), и по одному случаю рака молочной железы, щитовидной железы, легкого, а также лимфосаркомой тонкой кишки. Также обращает на себя внимание сравнительно небольшое количество полипов толстой кишки на момент диагностики МАП – 55 (42;81) для ободочной кишки и 5 (2;10) для прямой кишки. На этом фоне у 13 пациентов (36,1%) при колоноскопии выявлено наличие рака ободочной кишки и у 4 пациентов (11,1%) – рака прямой кишки.

Учитывая критерии включения, в исследование вошли пациенты с множественными аденомами толстой кишки. У 3 из них наряду с преобладающими аденоматозными полипами при колоноскопии были обнаружены ювенильные полипы. Однако, по результатам молекулярно-генетического исследования у 7 (1,7%) пациентов было выявлено наличие патогенных вариантов в генах *SMAD4* и *BMPR1A,* изменения в которых ведут к развитию другого полипозного синдрома – ювенильного полипоза. Таким образом, у 7 пациентов был диагностирован наследственный смешанный полипоз, причем во всех случаях первоначально имела место клиническая картина САТК с наличием рака толстой кишки у 3 пациентов. При последовательном МГИ патогенных вариантов в генах *APC* и *MUTYH* выявлено не было, всем пациентам было выполнено удаление толстой кишки с формированием тонкокишечного резервуара и наданального анастомоза. Молекулярно-генетическое исследование было продолжено, и проведение полноэкзомного (в некоторых случаях и полногеномного) секвенирования позволило обнаружить описанные патогенные варианты.

Фенотип-ориентированный анализ

Данные о приблизительном количестве полипов в толстой кишке на основании результатов колоноскопии до хирургического лечения были доступны для 296 пациентов. Принимая во внимание то, что с клинической точки зрения диагноз ослабленной формы САТК сопряжен с количеством полипов менее 100, а также предположив, что при наличии более 500 полипов их количество при подсчете во время колоноскопии теряет актуальность, было принято решение о сравнительном изучении клинических данных и результатов МГИ в 3 группах пациентов: с наличием ≤100 полипов в толстой кишке, с наличием 101—500 полипов и у пациентов с количеством полипов более 500. Полученные результаты приведены в таблице 8.

Таблица 8. Сравнительная характеристика клинических данных пациентов с АПС в зависимости от количества полипов в толстой кишке.

Клинический признак	Пациенты с ≤100 полипами, n=84	Пациенты с 101—500 полипами, n=125	Пациенты с >500 полипами, n=87	p
Пол, м/ж	39/45	56/69	54/33	**0,0327**
Возраст установки диагноза АПС, Me (квартили), (мин.-макс.), лет	41 (29;55) (11-79)	30 (21;38) (7-69)	32(24;37) (14-60)	**<0,00001**
Наличие семейного анамнеза АПС, n (%)	24 (28,6)	56 (44,8)	38 (43,7)	**0,0435**
Наиболее ранний возраст диагностики АПС в семье, Me (квартили), (мин.-макс.), лет	40 (26;55) (8-72)	29 (20;37) (7-73)	30 (22;35) (14-60)	**0,0001**
Возраст возникновения первого рака, Me (квартили), (мин.-макс.), лет	44 (34;55) (18-69)	35 (30;47) (16-69)	33 (30;40) (2-61)	**0,002**
Наличие полипов в желудке, n (%)	12 (14,3)	36 (28,8)	35 (40,2)	**0,0008**
Наличие полипов в двенадцатиперстной кишке, n (%)	14 (16,7)	29 (23,2)	25 (28,7)	0,1716
Количество полипов в ободочной кишке*^, Me (квартили), (мин.-макс.)	50 (40;68) (1-85)	225 (130;365) (85-500)	710 (550;1000) (450-2000)	**<0,00001**
Количество полипов в прямой кишке**^, Me (квартили), (мин.-макс.)	9 (3;20) (0-100)	20 (11;30) (0-120)	40 (30;50) (2-300)	**<0,00001**
Наличие рака только в ободочной кишке*º, n (%)	26 (31)	18 (14,4)	12 (13,8)	**0,004**

Наличие рака только в прямой кишке**º, n (%)	4 (4,8)	14 (11,2)	12 (13,8)	0,1355
Наличие рака одновременно в ободочной и прямой кишке**º, n (%)	5 (6)	10 (8)	7 (8)	0,841
Наличие КРР º, n (%)	35 (41,8)	42 (33,6)	31 (35,6)	0,484
Наличие рака щитовидной железы, n (%)	1 (1,2)	4 (3,2)	1 (1,1)	0,472
Наличие десмомы, n (%)	7 (8,3)	23 (18,4)	20 (23)	**0,032**

* пациенты, у которых имелась ободочная кишка (n=286), ** пациенты, у которых имелась прямая кишка (n=286), ^ по данным колоноскопии, º по данным патоморфологического исследования

Проведенный фенотип-ориентированный анализ среди исследуемых групп (по количеству полипов) показал, что вне зависимости от количества полипов в толстой кишке ПВ встречались на всем протяжении гена *APC* достаточно равномерно, что может свидетельствовать о значительной генотипической разнородности и фенотипической изменчивости картины АПС, а также неэффективности практического применения классификации САТК, основанной на выявленном при эндоскопическом исследовании количестве полипов толстой кишки.

Функциональные результаты и качество жизни оперированных пациентов с АПС

По аналогии с больными раком прямой кишки, перенесшими удаление органа с сохранением сфинктерного аппарата, пациенты с АПС после колпроктэктомии (с удалением в том числе и прямой кишки, и сохранением анального жома) испытывают функциональные нарушения, которые можно также классифицировать как синдром низкой передней резекции прямой кишки (СНПР). Вследствие этого в качестве валидированного в нашей стране инструмента, доказавшего свою значимость и корреляцию со шкалами глобального опросника по оценке качества жизни EORTC QLQ-C30, было принято решение об использовании опросника СНПР для оценки нарушения качества жизни, обусловленного изменением функции держания в результате хирургического вмешательства. Опросник СНПР заполнили 176 пациентов, среди которых 45 (25,6%) перенесли колпроктэктомию с демукозацией прямой кишки и формированием резервуаро-ректального анастомоза, 121 (68,8%) - колпроктэктомию с формированием резервуаро-надального анастомоза и 10 (5,6%) – с формированием резервуаро-

анального анастомоза ручным швом. Сравнительные характеристики указанных групп приведены в таблице 9.

Таблица 9. Характеристика пациентов, включенных в исследование по оценке качества жизни, и результаты опроса.

Параметры	С демукозацией прямой кишки, N=45	Без демукозации прямой кишки, N=121	С формированием ручного анастомоза, N=10	**Всего, N=176**
Мужчины, n (%) Женщины, n (%)	25 (56) 20 (44)	56 (46) 65 (54)	5 (50) 5 (50)	86 (48,9) 90 (51,1)
Возраст на момент операции, лет, Me (Q1;Q3) (мин.-макс.)	34 (27;40) (18-63)	31 (26;34) (18-61)	34 (27;43) (18-60)	31 (26;36) (18-63)
Наличие ПВ в генах, ассоциированных с АПС, n (%)	35 (78)	109 (90)	9 (90)	153 (87)
Операционный доступ: - открытый, n (%) - лапароскопический, n (%)	 45 (100) 0	 25 (21) 96 (79)	 2 (20) 8 (80)	 72 (40,9) 104 (59,1)
Расстояние от зубчатой линии до анастомоза, см, Me (Q1;Q3) (мин.-макс.)	4 (3;5) (2-8)	1 (1;1) (0-2)	0	1 (1;2) (0-8)
Наличие КРР в удаленном препарате, n (%)	13 (28,9)	34 (28,1)	4 (40)	51 (28,9)
Частота стула, раз/сутки, Me (Q1;Q3) (мин.-макс.)	7 (5;10) (3-15)	5 (4;7) (2-15)	8 (7;10) (4-15)	6 (4;8) (2-15)
Частота ночных дефекаций, раз/ночь, Me (Q1;Q3) (мин.-макс.)	2 (1;2) (0-5)	1 (1;2) (0-5)	2 (1;2) (0-5)	1 (1;2) (0-5)
Ношение прокладок, n (%)	10 (22,2)	3 (2,5)	5 (50)	18 (10,2)
Количество баллов шкалы СНПР, Me (Q1;Q3) (мин.-макс.)	20 (16;32) (9-41)	13 (11;18) (2-29)	23 (13;36) (9-36)	15 (13;21) (2-41)
Степень выраженности СНПР, n (%)				

- отсутствие (0-20 баллов)	24 (53,3)	100 (82,6)	4 (40)	128 (72,7)
- слабовыраженный (21-29 баллов)	8 (17,8)	21 (17,4)	2 (20)	31 (17,6)
- выраженный (30-42 балла)	13 (28,9)	0	4 (40)	17 (9,7)

Для определения факторов риска развития выраженного СНПР было решено провести унивариантный и мультивариантный анализы (таблица 10). Непрерывные величины были переведены в бинарные при помощи ROC-анализа. Точки отсечки составили: для возраста - >34 лет, длины оставшейся части прямой кишки - >2 см.

Таблица 10. Результаты унивариантного и мультивариантного бинарного регрессионного анализа влияния различных факторов на развитие выраженного СНПР

Фактор	**Унивариантный анализ**		**Мультивариантный анализ**	
	ОШ (ДИ 95%)	**p**	**ОШ (ДИ 95%)**	**p**
Пол				
М	-	-		
Ж	0,89 (0,33-2,4)	0,82	-	-
Возраст при операции:				
≤34 лет	-	-		
>34 лет	8,57 (2,83-25,9)	0,0001	6,82 (1,8-25,9)	0,004
Наличие ПВ в генах, ассоциированных с АПС				
Нет	-			
Да	0,29 (0,09-0,9)	0,02	-	-
Тип операционного доступа:				
Лапароскопический	-	-		
Открытый	5,86 (1,8-18,8)	0,001	-	-
Выполнение демукозации:				
Нет	-	-	-	-
Да	17,9 (4,9-66,2)	<0,0001	49,9 (5,7-440,6)	0,0004
Тип анастомоза: резервуаро-ректальный резервуаро-анальный	- 6,73 (1,7-26,1)	- 0,003	39,2 (3,5-439,2)	0,003
Наличие КРР				
Нет	-	-		
Да	2,76 (0,99-7,6)	0,025	3,8 (0,99-14,9)	0,06

Длина оставшейся части прямой кишки				
≤2 см	-	-		
>2 см	10,8 (3,5-33,1)	0,00002	-	-

При ROC-анализе полученной модели логистической регрессии площадь под кривой (AUC) составила 0,93 (95% ДИ 0,88-0,96, p<0,0001), тест Хосмера–Лемешева — 5,1 (p=0,5), что статистически значимо подтверждает прогностическую ценность полученной модели.

В модели множественной логистической регрессии лишь 3 фактора доказали свою независимую значимость в отношении влияния на развитие выраженного синдрома низкой передней резекции у оперированных пациентов с АПС: возраст на момент операции >34 лет (ОШ 6,82; 95% ДИ 1,8-25,9; p=0,004), выполнение демукозации прямой кишки (ОШ 49,9; 95% ДИ 5,7-440,6; p=0,005), формирование резервуаро-анального анастомоза ручным способом (ОШ 39,2; 95% ДИ 3,5-439,2; p=0,003). Таким образом, в качестве профилактики выраженных функциональных нарушений предпочтительным выглядит выполнение хирургического вмешательства по поводу АПС в возрасте до 34 лет, а также отказ от применения методики демукозации прямой кишки, при этом приоритетным следует считать метод аппаратного формирования резервуаро-наданального анастомоза.

Онкологические результаты

По результатам патоморфологического исследования удаленных препаратов толстой кишки у 119 пациентов выявлено наличие колоректального рака. У 46 (38,7%) пациентов была установлена первая стадия рака, у 20 (16,8%) - вторая, у 41 (34,5%) – третья, и у 12 (10%) – четвертая. Важно отметить, что даже при небольших опухолях, ограниченных пределами кишечной стенки (T1-2), при которых чаще всего возможна неточная интерпретация эндоскопической картины при предоперационном обследовании, в 19,3% случаев (11 пациентов из 55) были выявлены метастазы в регионарные лимфоузлы. Частота регионарного метастазирования при опухолях T3 составила 52,4%, а при опухолях T4 метастатически измененными оказались лимфоузлы у всех пациентов. Все пациенты, перенесшие радикальные и условно радикальные (с полным объемом циторедукции) операции были прослежены в сроки от 2 до 102 месяцев с медианой прослеженности 28 (11,5;51,5) месяцев. У 14 больных (11,8%) отмечено прогрессирование заболевания в виде появления отдаленных метастазов в печени, легких, головном мозге, костях скелета в сроки от 5 до 36 месяцев после оперативного лечения, всем начато проведение системной химиотерапии. Медиана безрецидивной выживаемости составила 24,5 месяца. Четыре пациента погибли от диссеминации опухолевого процесса через

6-49 месяцев после операции. Актуариальная 5-летняя выживаемость для больных с I-II стадией рака составила 100%, III стадией – 82,5%, IV стадией (при резектабельных метастазах) – 80% (рисунок 3).

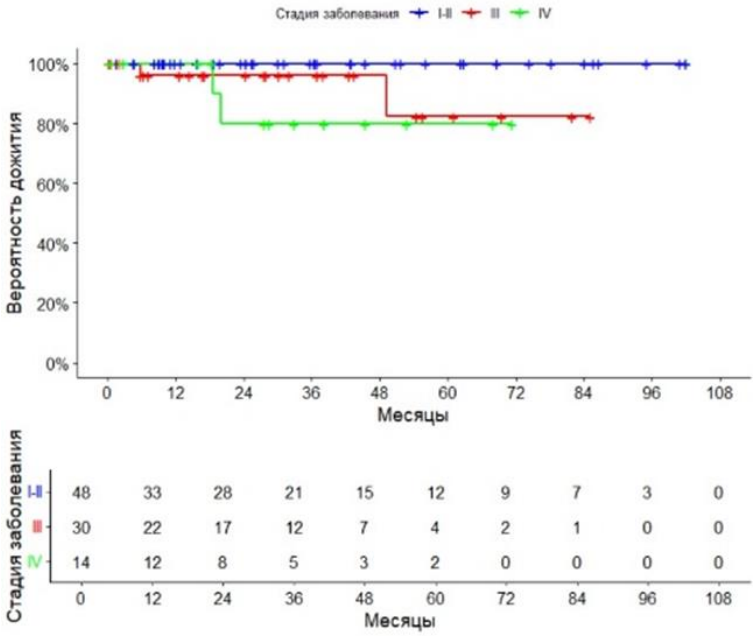


Рисунок 3. Выживаемость пациентов с КРР на фоне АПС в зависимости от стадии рака.

Факторы риска развития десмоидных опухолей

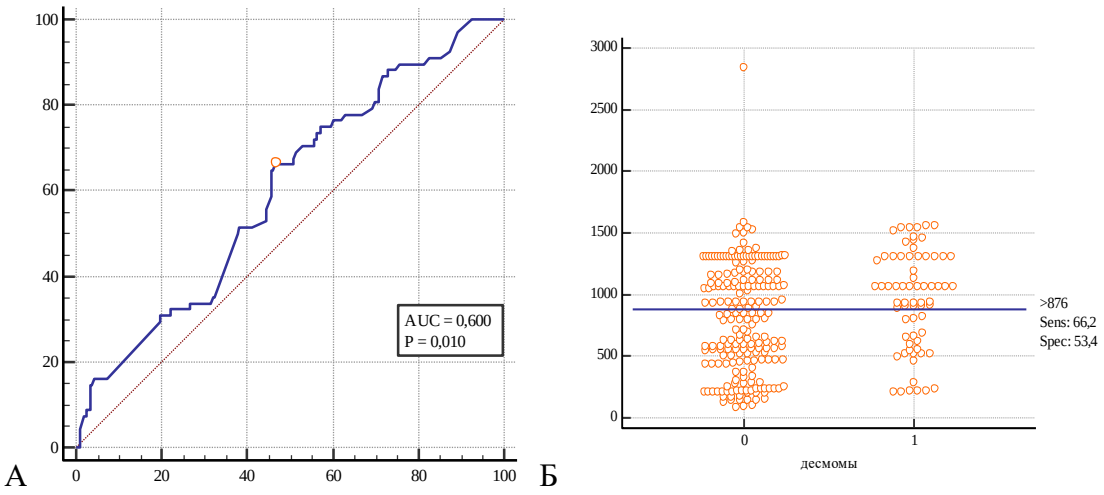
Одной из самых грозных проблем для пациентов с АПС в отдаленном послеоперационном периоде становится появление десмоидных опухолей в брюшной полости. Их локализация и быстрый рост зачастую могут приводить к развитию различных острых состояний, обусловленных сдавлением анатомических структур – кишечной непроходимости, стенозу мочеточников, тромбозу магистральных сосудов брюшной полости и т.д. В нашем исследовании у 60 пациентов (30 из проспективной и 30 – из ретроспективной группы) в отдаленном периоде отмечено появление десмоидных опухолей в брюшной полости. Важно отметить, что при молекулярно-генетическом исследовании у пациентов с десмоидными опухолями были выявлены патогенные варианты только в гене *APC*, причем точковые ПВ были обнаружены у подавляющего большинства больных, а крупные перестройки гена *APC* – лишь в 4 случаях (5,7%). У 7 пациентов ПВ не были выявлены ни в одном из исследованных генов, еще у двоих молекулярно-генетическое исследование (МГИ) не было проведено. Учитывая высокую частоту образования десмоидных опухолей у пациентов с АПС, было принято решение о проведении поиска возможных факторов риска развития этой патологии. Сравнительные характеристики пациентов с десмомами и без них приведены в таблице 11.

Таблица 11. Сравнительные характеристики больных с десмоидными опухолями и без наличия десмоидов.

Признак	Пациенты с ДО, (n=79)	Пациенты без ДО, (n=290)	p
Мужчины, n (%) Женщины, n (%)	39 (49,4) 40 (50,6)	142 (49) 148 (51)	1
Возраст диагностики АПС, Me (Q1;Q3) (мин.-макс.), лет	30 (24;37) (12-54)	31 (22;38) (7-72)	0,48
Наличие семейного анамнеза АПС, n (%)	54 (68,4)	175 (60,3)	0,24
Наличие больших перестроек в гене *APC*, n (%)	4 (5,7)	27 (9,3)	0,36
Операции на брюшной полости в анамнезе, n (%)	4 (5,7)	34 (11,7)	0,096
Количество полипов в толстой кишке, Me (Q1;Q3) (мин.-макс.), шт.	340 (152;630) (40-2000)	278 (125;560) (11-2000)	0,21
Наличие полипов в 12-перстной кишке, n (%)	22 (27,8)	70 (24,1)	0,56
Возраст на момент операции*, Me (Q1;Q3) (мин.-макс.), лет	33 (28;41) (18-62)	33 (27;42) (17-74)	0,49
Вид хирургического доступа*, n (%): - открытый - лапароскопический	 51 (64,6) 25 (35,4)	 122 (42,1) 148 (57,9)	 **0,001**
Наличие КРР по результатам колоноскопии, n (%)	15 (19)	81 (27,9)	0,11
Наличие КРР по результатам патоморфологического исследования*, n (%)	22 (27,9)	90 (31)	0,41
Наличие осложнений в п/о периоде 3 и 4 степени по Clavien-Dindo*, n (%)	9 (11,4)	14 (4,8)	0,06

*- для оперированных пациентов.

Таким образом, при оценке различных демографических, анамнестических и клинических факторов лишь вид хирургического доступа оказался единственным статистически достоверным отличием в группах сравнения. Еще одним фактором, который может оказывать влияние на вероятность развития десмоидных опухолей, многие исследователи считают локализацию ПВ в гене *APC.* При проведении ROC-анализа (рисунок 4) оказалось, что локализация ПВ далее 876 кодона в большей степени ассоциирована с развитием десмоидных опухолей (чувствительность 66,2%, специфичность 53,4%, AUC=0,60, p=0,01).



А Б

Рисунок 4. ROC-кривая (А) и точечная диаграмма (Б) зависимости факта развития десмоидной опухоли от локализации ПВ в гене *APC*

Для выявления независимых факторов риска развития десмоидных опухолей у пациентов с АПС был проведен однофакторный анализ, а затем логистически-регрессионный анализ, в которые были погружены факторы сравнительного анализа групп пациентов с десмоидными опухолями и без них, а также фактор локализации ПВ в гене *APC* (таблица 12).

Таблица 12. Анализ факторов риска развития десмоидных опухолей у пациентов с АПС.

Фактор	**Однофакторный анализ**		**Многофакторный анализ**	
	ОШ (ДИ 95%)	**p**	**ОШ (ДИ 95%)**	**p**
Локализация ПВ в гене *APC*: -До 876 кодона -После 876 кодона	1 2,20 (1,24-3,89)	0,007	1 2,15 (1,20-3,83)	0,0097
Операции на органах брюшной полости в анамнезе: -Нет -Да	1 0,83 (0,29-2,32)	0,7213	-	-
Операционный доступ -Лапароскопический -Открытый	1 2,14 (1,21-3,78)	0,0086	1 2,09 (1,18-3,71)	0,0119
Наличие осложнений в п/о периоде 3 и 4 степени по Clavien-Dindo -Нет -Да	1 2,03 (0,76-5,48)	0,1539	-	-

В результате проведенного анализа было выявлено, что локализация ПВ в гене *APC* после 876 кодона (ОШ=2,15, 95% ДИ: 1,20-3,83, p=0,0097) и открытый доступ при хирургическом вмешательстве (ОШ=2,09, 95% ДИ: 1,18-3,71, p=0,0119) послужили независимыми факторами риска развития десмоидных опухолей у пациентов с АПС.

Факторы риска выявления колоректального рака у больных с АПС

Для выявления независимых факторов риска развития КРР у пациентов с САТК был проведен однофакторный анализ, а затем логистически-регрессионный анализ, в которые были погружены факторы сравнительного анализа групп пациентов с КРР и без него, у которых p<0,1, а также фактор локализации ПВ в гене *APC.* Результаты факторных анализов представлены в таблице 13.

Таблица 13. Анализ факторов риска развития колоректального рака у пациентов с САТК.

Фактор	**Унивариантный анализ**		**Многофакторный анализ**	
	ОШ (ДИ 95%)	**p**	**ОШ (ДИ 95%)**	**p**
Пол -Мужской -Женский	 1 1,10 (0,68-1,78)	 0,7	 -	 -
Возраст диагностики САТК: ≤ 29 лет > 29 лет	 1 5,06 (2,89-8,87)	 <0,0001	 1 4,59 (2,27-9,32)	 <0,0001
Пробанд Родственник	1 2.04 (1,04-4,03)	 0,0364	 -	 -
Наличие семейного анамнеза САТК -Да -Нет	 1 0,39 (0,23-0,65)	 0,0002	 -	 -
Наличие семейного онкологического анамнеза -Да -Нет	 1 0,49 (0,27-0,85)	 0,0105	 0,41 (0,19-0,87)	 0,02
Наличие КРР в семейном анамнезе -Да -Нет	 1 0,74 (0,45-1,2)	 0,2336	 -	 -
Возраст диагностики САТК в семье ≤ 28 лет > 28 лет	 1 0,28 (0,12-0,37)	 <0,0001	 -	 -
Общее количество полипов в толстой кишке				

≤ 190 > 190	1 1,79 (1,09-2,96)	 0,0215	 -	-
Выполнение полипэктомий в анамнезе -Да -Нет	 1 0,6 (0,33-1,09)	 0,0935	 -	 -
Количество полипов в прямой кишке ≤ 22 > 22	 1 1,83 (1,12-3,00)	 0,002	 2,12 (1,09-4,10)	 0,0259
Мах размер полипа в ободочной кишке, мм ≤ 12 > 12	 1 2,67 (1,22-5,86)	 0,0121	 -	 -
Мах размер полипа в прямой кишке, мм ≤ 8 > 8	 1 2,99 (1,50-5,93)	 0,0014	 2,78 (1,30-5,95)	 0,0084
Наличие полипов в желудке -Да -Нет	 1 0,43 (0,24-0,78)	 0,0042	 -	 -
Наличие полипов в 12-перстной кишке -Да -Нет	 1 0,83 (0,46-1,48)	 	 -	 -
Генетический фактор: -ПВ в «классическом» регионе гена APC + крупные перестройки -ПВ в «ослабленном» регионе гена *APC*	 1 2,45 (1,35-4,45)	 0,003	 -	 -
Гистологический вид полипов -ТА -ТА+ТВА -ТА+ТВА+ВА	 1 2,38 (1,32-4,32)	 0,0030	 2,04 (0,91-4,57)	 0,0836
Степень дисплазии эпителия -Слабая -Тяжелая	 1 5,22 (3,07- 8,86)	 <0,0001	 4,58 (2,39-8,79)	 <0,0001

Проведено определение диагностической ценности регрессионной модели. Площадь под кривой (AUC) составила 0,825±0,027 (95% ДИ: 0,771-0,870), p=0,002. Предсказательная ценность положительного результата — 78%, предсказательная ценность отрицательного результата - 72%, отношение правдоподобия - 16 (p=0,007), тест Хосмера–Лемешова – 5,19 (p=0,73), R^2 МакФаддена = 0,29.

Таким образом, на основании результатов, полученных в ходе многофакторного анализа, было определено 5 независимых факторов прогноза развития колоректального рака у пациентов с САТК. Ими оказались: возраст диагностики САТК у пациента более 29 лет (ОШ=4,59, 95% ДИ: 2,27-9,32, p<0,0001), наличие семейного онкологического анамнеза (ОШ=0,41, 95% ДИ: 0,19-0,87, p=0,02), количество полипов в прямой кишке > 22 (ОШ=2,12, 95% ДИ: 1,09-4,10, p=0,026), размер полипа в прямой кишке > 8 мм (ОШ=2,78, 95% ДИ: 1,30-5,95, p=0,0084), а также тяжелая степень дисплазии эпителия при морфологическом исследовании полипов (ОШ=4,58, 95% ДИ: 2,39-8,79, p<0,0001). При этом остальные факторы, рассматриваемые в рамках одно- и многофакторного анализов, не подтвердили свою независимую значимость.

Клинико-морфологическая классификация АПС

На основании полученных в ходе настоящего исследования результатов предложена новая клинико-морфологическая классификация АПС, основанная на определении риска развития колоректального рака. Согласно этой классификации, всех больных с АПС можно было бы разделить на 3 группы:

1. Больные с АПС и наличием колоректального рака;
2. Больные с АПС и **высоким** риском развития КРР;
3. Больные с АПС и **невысоким** риском развития КРР.

В **первую** группу необходимо относить пациентов с одновременным наличием в толстой кишке гистологически подтвержденного рака (аденокарцинома толстой кишки) и более 20 аденоматозных полипов независимо от их размеров. При молекулярно-генетическом исследовании патогенный вариант может быть обнаружен в любом из генов: *APC, MUTYH, BMPR1A, SMAD4, NTHL1.*

Во **вторую** группу необходимо относить пациентов с наличием в толстой кишке более 20 аденоматозных полипов. При этом при обнаружении у пациента патогенного варианта в гене *APC* поводом для его определения в указанную группу может быть любой из факторов:

- Расположение ПВ в кодонах 169-1580
- Наличие крупной перестройки гена *APC*
- Возраст диагностики АПС старше 29 лет
- Наличие семейного онкологического анамнеза
- Наличие более 22 полипов в прямой кишке

- Максимальный размер новообразования прямой кишки более 8 мм
- Наличие дисплазии тяжелой степени при гистологическом изучении биоптата ткани новообразования толстой кишки

При обнаружении ПВ в генах *MUTYH, BMPR1A, SMAD4, NTHL1* поводами для определения пациента в данную группу является возраст диагностики АПС старше 41 года, а также наличие дисплазии тяжелой степени при гистологическом изучении биоптата ткани новообразования толстой кишки.

В **третью** группу могут быть отнесены все остальные пациенты с наличием в толстой кишке более 20 аденоматозных полипов, не включенные в группы 1 и 2, а также те пациенты, у которых по результатам последовательного молекулярно-генетического исследования не выявлено наличия патогенных вариантов в генах *APC, MUTYH, BMPR1A, SMAD4, NTHL1*.

Алгоритм персонифицированного подхода к лечению больных с АПС

При отнесении пациента к группе 1 (наличие АПС и колоректального рака) лечение необходимо проводить согласно всем онкологическим принципам на основании данных о локализации опухоли, глубине ее инвазии и наличии регионарных и отдаленных метастазов. Схема неоадъювантного лечения (при его необходимости) должна соответствовать таковой, применяемой при спорадическом КРР с аналогичными характеристиками. При выборе объема хирургического лечения необходимо расширять его до выполнения колпроктэктомии с соблюдением принципов онкологического радикализма при мобилизации толстой кишки на всем протяжении при наличии выявленного у пациента ПВ в гене *APC*. Вопрос о формировании тонкокишечного резервуара и наданального анастомоза или концевой илеостомы необходимо обсуждать с пациентов заранее, исходя из потенциальной возможности сохранения анального жома и выполнения R0-резекции (при локализации опухоли в прямой кишке).

При соответствии пациента критериям для включения в группу 2 согласно вышепредставленной классификации ему необходимо предлагать выполнение хирургического вмешательства с целью профилактики развития КРР. Вопрос о формировании тонкокишечного резервуара и наданального анастомоза или концевой илеостомы необходимо обсуждать с пациентом заранее. Мобилизацию толстой кишки на всем протяжении следует проводить с соблюдением всех онкологических принципов и перевязкой магистральных питающих сосудов у их основания в связи с высокой частотой скрытой малигнизации в новообразованиях толстой кишки. В случае выявления у пациента ПВ в генах АПС, отличных от *APC*, а также технической возможности выполнения полной эндоскопической санации толстой кишки, предпочтение следует отдавать именно этому методу.

При соответствии пациента критериям для включения в группу 3 (с невысоким риском развития КРР), а также технической возможности выполнения полной эндоскопической санации

толстой кишки, предпочтение следует отдавать именно этому методу. При этом необходимо соблюдать ежегодный режим динамического наблюдения с физикальным осмотром, комплексным обследованием и переоценкой факторов риска развития КРР с отнесением актуальной клинической ситуации к одной из 3 групп согласно предложенной классификации.

ВЫВОДЫ

1. Среди пациентов с клинической картиной АПС диагноз семейного аденоматоза толстой кишки (САТК) был установлен 77,9% больных (точковые герминальные патогенные варианты в гене *APC* выявлены у 70% пациентов, крупные перестройки гена *APC* – у 7,9%); *MUTYH*-ассоциированного полипоза (с наличием биаллельных патогенных вариантов в гене *MUTYH)* - 9,2% больных; смешанного полипоза – 1,7% больных (с наличием патогенных вариантов в гене *SMAD4* у 1% пациентов, в гене *BMPR1A* - у 0,75% пациентов); *NTHL1*-ассоциированного полипоза (с наличием биаллельных патогенных вариантов в гене *NTHL1*) – 0,25% больных. У 10,9% больных выявить генетическую причину заболевания не удалось.
2. При изучении клинико-морфологической корреляции при АПС была выявлена высокая степень скрытой малигнизации полипов толстой кишки. При этом оказалось, что колоноскопия как ключевой метод диагностики КРР при АПС обладает 100% специфичностью (95% ДИ: 98,06-100) при относительно невысокой чувствительности – 69,44% (95% ДИ: 59,84-77,95): наличие злокачественного роста было выявлено у 75 из 108 пациентов (69,4%) с КРР на фоне АПС. При этом положительная предсказательная ценность метода составила 100% (95% ДИ: 92,5-100), а отрицательная предсказательная ценность – 85,07% (95% ДИ: 81,09-88,33) при точности метода 88,85% (95% ДИ: 84,7-92,2).
3. У больных с САТК обнаружено отсутствие значимых различий в клинических показателях групп пациентов с генотипом, характерным для классической формы САТК (расположением ПВ в 169-1580 кодонах), и с наличием крупных перестроек в гене *APC.* В свою очередь, клинические характеристики и анамнестические данные пациентов с АПС без выявленных генетических нарушений напрямую коррелируют с аналогичными показателями больных САТК с генотипом, характерным для ослабленной формы САТК (расположением ПВ в кодонах 1-168 и 1581-2850). У пациентов с САТК имеет место генетико-фенотипическая корреляция: при наличии генотипа, характерного для ослабленной формы САТК, возраст постановки диагноза САТК составил 43 года (39;52) - на 15 и 10 лет позже, чем при локализации ПВ в остальных кодонах или при наличии крупной перестройки в гене *APC,* соответственно ($p<0,00001$); медиана возраста

возникновения первого рака составила 50 лет (39;54) в отличие от 32 и 32,5 лет при локализации ПВ в остальных кодонах или при наличии крупной перестройки в гене *APC*, соответственно (p=0,0165); при этом у пациентов в два раза реже (в 21,4% случаев) встречаются указания на наличие САТК в семейном анамнезе; достоверно меньше количество полипов в ободочной (115 (90;150) vs. 360 (155;625) и 325 (150;490), соответственно, p=0,009) и прямой (8 (3;12,5) vs. 30 (20;50) и 20 (15;30), соответственно, p=0,00002) кишке. При этом дополнительно проведенный анализ показал отсутствие зависимости места расположения патогенного варианта в гене *APC* от количества полипов в толстой кишке, что свидетельствует о неэффективности практического применения классификации САТК, основанной на выявленном при эндоскопическом исследовании количестве полипов толстой кишки. Локализация ПВ в гене *APC* после 876 кодона была определена как независимый фактор риска появления десмоидных опухолей у пациентов с АПС (ОШ=2,15, 95% ДИ: 1,20-3,83, p=0,0097).

4. Применение лапароскопических технологий и методики формирования наданального аппаратного анастомоза при выполнении колпроктэктомии с формированием J-образного тонкокишечного резервуара увеличило длительность операции (357 vs. 260 минут при открытых операциях, p<0,00001), при этом было ассоциировано с меньшей частотой несостоятельности анастомоза (12,9% vs. 24,6%, p=0,0336) и более коротким периодом послеоперационного нахождения пациентов в стационаре (10 vs. 13 койкодней, p<0,00001). При этом открытый доступ при хирургическом вмешательстве был определен как независимый фактор риска появления десмоидных опухолей у пациентов с АПС в послеоперационном периоде (ОШ=2,09, 95% ДИ: 1,18-3,71, p=0,0119).
5. Медиана частоты стула у оперированных пациентов после выполнения колпроктэктомии с формированием тонкокишечного резервуара составила 6 (4;8) раз в сутки. У 9,7% (17/176) пациентов отмечены выраженные функциональные нарушения, обуславливающих снижение качества жизни. Независимыми факторами, ассоциированными с выраженным снижением качества жизни, оказались: возраст на момент операции >34 лет (ОШ 6,82; 95% ДИ 1,8-25,9; p=0,004), выполнение демукозации прямой кишки (ОШ 49,9; 95% ДИ 5,7-440,6; p=0,005), формирование резервуаро-анального анастомоза ручным способом (ОШ 39,2; 95% ДИ 3,5-439,2; p=0,003).
6. Внедрение в работу Реестра больных с наследственными полипозными синдромами позволило сместить медиану возраста выполнения хирургического вмешательства у пациентов с АПС на 2 года раньше (34 vs. 36 лет, p=0,04), а также увеличить частоту выполнения сфинктеросохраняющих операций с 70,9% до 90,3% (p<0,00001). Кроме того, за период работы Реестра отмечен значительный рост эффективности работы

молекулярно-генетической лаборатории в результате более избирательного подхода к назначению МГИ: значимое увеличение количества пациентов, у которых было верифицировано наличие ПВ в одном из исследуемых генов (57,9% vs. 38,8%, p<0,00001), а также более эффективное определение групп риска, позволившее поднять частоту выявления искомого ПВ у родственников до 41,7% по сравнению с 29% (p=0,048) в период работы до внедрения Реестра.

7. У 124 больных из 330 оперированных пациентов с АПС (37,6%) зафиксировано наличие КРР. При подробном патоморфологическом изучении 119 удаленных препаратов толстой кишки было выявлено, что у 46 (38,7%) пациентов имела место первая стадия рака, у 20 (16,8%) - вторая, у 41 (34,5%) – третья, и у 12 (10%) – четвертая. При оценке отдаленных онкологических результатов лечения больных с КРР при АПС было выявлено, что актуариальная 5-летняя выживаемость для больных с I-II стадией рака составила 100%, III стадией – 82,5%, IV стадией (при выполнении полной циторедукции) – 80%.
8. Определены 5 независимых факторов прогноза развития колоректального рака у пациентов с САТК: возраст диагностики САТК у пациента более 29 лет (ОШ=4,59, 95% ДИ: 2,27-9,32, p<0,0001), наличие семейного онкологического анамнеза (ОШ=0,41, 95% ДИ: 0,19-0,87, p=0,02), количество полипов в прямой кишке > 22 (ОШ=2,12, 95% ДИ: 1,09-4,10, p=0,026), размер полипа в прямой кишке > 8 мм (ОШ=2,78, 95% ДИ: 1,30-5,95, p=0,0084), а также тяжелая степень дисплазии эпителия при морфологическом исследовании полипов (ОШ=4,58, 95% ДИ: 2,39-8,79, p<0,0001).
9. На основании проведенного клинического исследования разработана и предложена к использованию в клинической практике классификация АПС, основанная на определении риска развития колоректального рака у каждого конкретного пациента. Для каждой классификационной группы определен оптимальный метод лечения и дальнейшего динамического наблюдения.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Всем пациентам с подозрением на АПС следует проводить консультацию клинического генетика для сопоставления данных инструментального обследования и назначения необходимого комплекса молекулярно-генетических исследований. Одновременно с этим более пристальное внимание должно быть уделено семейному анамнезу с составлением подробной родословной в каждом случае и определением потенциальной группы родственников с высоким риском наличия АПС.
2. Диагностическая программа пациента с подозрением на АПС должна включать проведение молекулярно-генетического исследования для точной верификации наличия

и локализации патогенного/вероятно патогенного варианта и выявления конкретной нозологической формы в рамках АПС.

3. При выполнении хирургических вмешательств у больных с АПС следует отдавать предпочтение малоинвазивным методикам с применением лапароскопических технологий, что ведет к снижению уровня послеоперационных осложнений, а также снижает риска развития десмоидных опухолей в отдаленном периоде.
4. Учитывая высокий уровень скрытой малигнизации аденом толстой кишки, в процессе операции по поводу АПС следует соблюдать онкологические принципы.
5. Для обеспечения лучших функциональных результатов и качества жизни оперированных пациентов при выполнении колпроктэктомии с формированием тонкокишечного резервуара следует стараться избегать выполнения демукозации прямой кишки, а выполнение формирования резервуаро-наданального анастомоза проводить аппаратным способом.
6. Все пациенты после проведенного хирургического лечения по поводу АПС требуют дальнейшего регулярного пожизненного медицинского наблюдения в специализированных колопроктологических центрах для диагностики возможных внекишечных проявлений заболевания. Предпочтительным является мониторинг пациентов в рамках клинических Реестров и Регистров с системой обратной связи.
7. При диагностировании у пациента с АПС наличия колоректального рака лечение следует проводить согласно принципам, отраженным в действующих клинических рекомендациях по ведению больных раком ободочной и прямой кишки.

СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. Пикунов Д.Ю. Роль регистров наследственных форм колоректального рака в выявлении групп риска и улучшении результатов лечения / **Пикунов Д.Ю.,** Тобоева М.Х., Цуканов А.С. // Альманах клинической медицины. — 2018. — № 1. — С. 16–22.
2. Цуканов А.С. Принципы диагностики и персонифицированного лечения наследственных форм колоректального рака / Цуканов А.С., Шелыгин Ю.А., Ачкасов С.И., Фролов С.А., Кашников В.Н., Кузьминов А.М., **Пикунов Д.Ю.,** Шубин В.П.// Вестник Российской академии медицинских наук. — 2019. — № 2. — С. 118–124.
3. Цуканов А.С. Трудности диагностики *MUTYH*-ассоциированного полипоза толстой кишки (клинический случай) / Цуканов А.С., **Пикунов Д.Ю.,** Тобоева М.Х., Кузьминов А.М.,

Майновская О.А., Кашников В.Н., Шубин В.П.// Колопроктология. — 2020. — № 1(71). — С. 107–116.

4. Тобоева М.Х. Клинико-генетические особенности у пациентов с *MUTYH*-ассоциированным полипозом / Тобоева М.Х., **Пикунов Д.Ю.,** Цуканов А.С., Фролов С.А. // Вопросы онкологии. — 2020. — № 6. — С. 673–678.
5. Цуканов А.С. Аденоматозные полипозные синдромы: от генетики к клинике / Цуканов А.С., Шелыгин Ю.А., **Пикунов Д.Ю.,** Тобоева М.Х., Савельева Т.А., Кузьминов А.М., Баринов А.А., Шубин В.П.// Медицинская генетика. — 2020. — № 6 (215). — С. 58–59.
6. Цуканов А.С. Важность накопления данных экзомного секвенирования российских больных при поиске причины наследственного заболевания в семье на примере аденоматозного полипоза / Цуканов А.С., Баринов А.А., Шубин В.П., Логинова А.Н., Савельева Т.А., **Пикунов Д.Ю.,** Кузьминов А.М., Кашников В.Н., Поляков А.В., Шелыгин Ю.А. // Генетика. 2021. - №6. - С. 721-727.
7. Цуканов А.С. Важность накопления данных экзомного секвенирования российских больных при поиске причины наследственного заболевания в семье на примере аденоматозного полипоза / Цуканов А.С., Баринов А.А., Шубин В.П., Логинова А.Н., Савельева Т.А., **Пикунов Д.Ю.,** Кузьминов А.М., Кашников В.Н., Поляков А.В., Шелыгин Ю.А.// Генетика. — 2021. — № 6. — С. 721–727.
8. Шелыгин Ю.А. Аденоматозный полипозный синдром / Шелыгин Ю.А., Имянитов Е.Н., Куцев С.И., Ачкасов С.И., Васильев С.В., Фролов С.А., Кашников В.Н., Кузьминов А.М., Рыбаков Е.Г., Стрельников В.В., Вышегородцев Д.В., Цуканов А.С., Москалев А.И., **Пикунов Д.Ю.**// Колопроктология. — 2022. — № 2(80). — С. 10–24.
9. Зароднюк И.В. КТ и МРТ диагностика десмоидных фибром при семейном аденоматозе толстой кишки / Зароднюк И.В., Белов Д.М., Кузьминов А.М., Вышегородцев Д.В., Королик В.Ю., **Пикунов Д.Ю.,** Савельева Т.А.// Колопроктология. — 2022. — № 2(80). — С. 34–46.
10. Пикунов Д..Ю. Ювенильный полипоз под маской семейного аденоматоза толстой кишки / **Пикунов Д.Ю.**, Логинова А.Н., Кузьминов А.М., Тобоева М.Х., Баринов А.А., Цуканов А.С.// Колопроктология. - 2022. - № 2 (80). - С. 25-33.
11. Логинова А.Н. Протяженные перестройки в генах, ответственных за развитие семейного аденоматоза толстой кишки, *MUTYH*-ассоциированного полипоза и синдрома Пейтца-Егерса у российских пациентов / Логинова А.Н., Шелыгин Ю.А., Шубин В.П., Кузьминов А.М., **Пикунов Д.Ю.**, Савельева Т.А., Цуканов А.С.// Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. — 2023. — № 1. — С. 59–67.

12. Шубин В.П. Роль молекулярно-генетического исследования в диагностике наследственного полипозного синдрома / Шубин В.П., **Пикунов Д.Ю.**, Логинова А.Н., Баринов А.А., Шелыгин Ю.А., Цуканов А.С.// Якутский медицинский журнал. — 2023. — № 2(82). — С. 49–52.
13. Пикунов Д.Ю. Отдаленные результаты лечения пациентов с колоректальным раком при семейном аденоматозе толстой кишки / **Пикунов Д.Ю.**, Тишкевич И.С., Цуканов А.С., Рыбаков Е.Г. // Колопроктология. — 2026. — № 2. — С. 79–86.
14. Пикунов Д.Ю. Функциональные результаты колпроктэктомии с формированием тонкокишечного резервуара по поводу аденоматозного полипозного синдрома / **Пикунов Д.Ю.**, Юсова М.Г., Рыбаков Е.Г. // Колопроктология. — 2026. — № 3. — С. 86–94.
15. Пикунов Д.Ю. Факторы риска образования десмоидных опухолей у больных с аденоматозным полипозным синдромом / **Пикунов Д.Ю.**, Цуканов А.С., Логинова А.Н. Шубин В.П., Зароднюк И.В., Шелыгин Ю.А. // Колопроктология. — 2026. — № 3. — С. 95–103.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ

АПС – аденоматозный полипозный синдром

КРР - колоректальный рак

СКТ – спиральная компьютерная томография

МАП - *MUTYH*-ассоциированный полипоз

МРТ - магнитно-резонансная томография

УЗИ - ультразвуковое исследование

ЭГДС – эзофагогастродуоденоскопия

ПВ – патогенный вариант

МГИ – молекулярно-генетическое исследование

САТК – семейный аденоматоз толстой кишки

ИОХВ – инфекции области хирургического вмешательства

ЖКТ – желудочно-кишечный тракт

СНПР – синдром низкой передней резекции

НПС - наследственные полипозные синдромы

ДИ – доверительный интервал

ОШ – отношение шансов