

Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный
медицинский исследовательский центр колопроктологии имени А. Н. Рыжих»
Министерства здравоохранения Российской Федерации

На правах рукописи

ТОБОЕВА МАРГАРИТА ХЕТАГОВНА

**ДИАГНОСТИКА И ЛЕЧЕНИЕ
MUTYH-АССОЦИИРОВАННОГО ПОЛИПОЗА**

3.1.9 – хирургия

1.5.7 – генетика

Диссертация на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Научный руководитель:
Фролов Сергей Алексеевич,
доктор медицинских наук

Научный руководитель:
Цуканов Алексей Сергеевич,
доктор медицинских наук

Москва – 2021

ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ.....	4
Глава 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ.....	10
1.1. Семейный аденоматоз толстой кишки и <i>MutYH</i> -ассоциированный полипоз. Современное состояние проблемы.....	10
1.2. Исторические данные о <i>MutYH</i> -ассоциированном полипозе	12
1.3. Генетические аспекты <i>MutYH</i> -ассоциированного полипоза.....	13
1.4. Гетерозиготные мутации в гене <i>MutYH</i>	15
1.5. Клиническая картина и диагностика пациентов с <i>MutYH</i> -ассоциированным полипозом	17
1.6. Рак толстой кишки при <i>MutYH</i> -ассоциированном полипозе.....	23
1.7. Внекишечные проявления <i>MutYH</i> -ассоциированного полипоза.....	24
1.8. Клинический мониторинг пациентов с <i>MutYH</i> -ассоциированным полипозом	26
1.9. Лечение пациентов с <i>MutYH</i> -ассоциированным полипозом	29
Выводы к главе 1	31
Глава 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ	33
2.1. Общая характеристика исследования	33
2.2. Методы диагностики.....	35
2.2.1. Сбор анамнеза и составление генеалогического дерева	35
2.2.2. Лабораторные исследования	36
2.2.3. Эндоскопические методы исследования	36
2.2.4. Лучевые методы исследования	37
2.2.5. Молекулярно-генетические методы исследования.....	37
2.2.6. Патоморфологические методы исследования.....	38
2.2.7. Статистическая обработка результатов.....	39
Глава 3. НЕПОСРЕДСТВЕННЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ ОБСЛЕДОВАНИЯ ПАЦИЕНТОВ С <i>MutYH</i>-АССОЦИИРОВАННЫМ ПОЛИПОЗОМ.....	40
3.1. Семейный анамнез у пациентов с <i>MutYH</i> -ассоциированным полипозом	41
3.2. Наследственные мутации у российских пациентов с <i>MutYH</i> -ассоциированным полипозом	44
3.3. Характеристика полипов толстой кишки у пациентов с <i>MutYH</i> -ассоциированным полипозом	47
3.4. Характеристика первичного и метакронного рака толстой кишки у пациентов с <i>MutYH</i> -ассоциированным полипозом	49
3.5. Спектр внекишечных проявлений у пациентов с <i>MutYH</i> -ассоциированным полипозом	51
3.6. Особенности клинической картины у пациентов с моноаллельными мутациями в гене <i>MutYH</i>	52

Глава 4. ЛЕЧЕНИЕ И КЛИНИЧЕСКИЙ МОНИТОРИНГ ПАЦИЕНТОВ С <i>MutYH</i>-АССОЦИИРОВАННЫМ ПОЛИПОЗОМ	54
4.1. Хирургические вмешательства по поводу множественных полипов у пациентов с <i>MutYH</i> -ассоциированным полипозом	54
4.2. Хирургические вмешательства по поводу первичного рака толстой кишки у пациентов с <i>MutYH</i> -ассоциированным полипозом	55
4.3. Хирургические вмешательства по поводу метакронного рака у пациентов с <i>MutYH</i> -ассоциированным полипозом	57
4.4. Обоснование лечебной тактики у пациентов с <i>MutYH</i> -ассоциированным полипозом	61
4.5. Систематический обзор и метаанализ хирургической тактики у пациентов с <i>MutYH</i> -ассоциированным полипозом	73
4.6. Клинический мониторинг пациентов с <i>MutYH</i> -ассоциированным полипозом	85
ЗАКЛЮЧЕНИЕ	87
ВЫВОДЫ	93
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ	95
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ	96
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ	97

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность и степень разработанности темы исследования

MutYH-ассоциированный полипоз (МАП) – это редкий полипозный синдром с аутосомно-рецессивным типом наследования, фенотипически часто схожий с ослабленной формой семейного аденоматоза толстой кишки (САТК). Синдром, в основе которого лежат биаллельные мутации в гене *MutYH*, был впервые описан исследователем из Саудовской Аравии Al-Tassan N. и его коллегами [112].

MutYH-ассоциированный полипоз характеризуется развитием множественных полипов в толстой кишке с высоким риском возникновения колоректального рака на их фоне при несвоевременном выполнении хирургического вмешательства.

Следует отметить, что, согласно данным целого ряда иностранных авторов, риск развития рака толстой кишки к 70 годам у пациентов с биаллельными мутациями в гене *MutYH* достигает 80% [39, 43, 111].

Учитывая сложность и дороговизну генетического исследования, возникает необходимость в создании критериев скрининга данного заболевания.

Несмотря на почти 20-летнюю историю существования МАП, до настоящего времени нет четких клинико-диагностических критериев для своевременной диагностики, мониторинга и лечения данной категории пациентов. Связано это, в первую очередь, с низкой частотой МАП в популяции и, соответственно, небольшой выборкой в каждом исследовании, не дающей возможности выявить клинико-генетические корреляции на изучаемом материале. Также в разных популяциях у больных имеются как клинические, так и генетические особенности. Следует отметить, что в отечественной литературе публикации, посвященные клинико-генетической картине МАП, практически отсутствуют.

Еще одной немаловажной задачей является то, что хирургу необходимо выбрать оптимальный объем хирургического вмешательства в случае развития колоректального рака на фоне МАП, учитывая риск возникновения метакронного рака и высокую вероятность продолжения роста полипов в оставшихся отделах толстой кишки. Однако данному вопросу, как в отечественной, так и в иностранной литературе, уделено крайне мало внимания. По этой причине в ФГБУ «На-

циональный медицинский исследовательский центр колопроктологии имени А. Н. Рыжих» Министерства здравоохранения Российской Федерации с сентября 2018 года по январь 2021 года было проведено наблюдательное исследование, посвященное выявлению как клинических, так и генетических особенностей у российских пациентов с *MutYH*-ассоциированным полипозом.

Цель исследования – создание алгоритма диагностики, лечения и мониторинга пациентов с *MutYH*-ассоциированным полипозом.

Задачи исследования

1. Установить частоту *MutYH*-ассоциированного полипоза у российских пациентов с эндоскопической картиной полипоза толстой кишки.

2. Описать спектр патогенных мутаций в гене *MutYH* в российской популяции пациентов.

3. Описать клиническую картину *MutYH*-ассоциированного полипоза в российской популяции.

4. Определить хирургическую тактику для пациентов с *MutYH*-ассоциированным полипозом. Провести систематический обзор и метаанализ данных о хирургическом лечении пациентов с *MutYH*-ассоциированным полипозом.

5. Разработать алгоритм клинического мониторинга для пациентов с *MutYH*-ассоциированным полипозом.

Научная новизна

В Российской Федерации впервые было проведено исследование, направленное на изучение и выявление как клинических, так и генетических особенностей *MutYH*-ассоциированного полипоза в российской популяции.

К впервые выявленным клиническим особенностям у российских больных с *MutYH*-ассоциированным полипозом относится поздний возраст диагностики заболевания, достигающий 48 (19–70) лет. Наряду с этим, в российской популяции выявлена медиана числа полипов в толстой кишке, которая составила 48 (22–420), а также их преимущественно равномерное распределение во всех отделах толстой кишки в сравнении с данными иностранных исследователей. По морфологическим характеристикам все полипы, обнаруженные при эндоскопическом исследо-

вании, были представлены тубулярными и тубулярно-ворсинчатыми аденомами, у 4 пациентов дополнительно имелись гиперпластические полипы, и лишь в 1 из 24 наблюдений наряду с тубулярными, тубулярно-ворсинчатыми и гиперпластическими были диагностированы зубчатые аденомы.

У 14 (58%) из 24 пациентов имелся колоректальный рак на фоне МАП. При этом установлен более поздний возраст выявления рака толстой кишки, составляющий 60 (26–70) лет. Наиболее часто, в 64% (14/22) случаев, опухоли толстой кишки локализовались в левых отделах толстой кишки.

Наряду с этим, при проведении молекулярно-генетического исследования было выявлено, что у российских больных наиболее часто встретились две мутации: p.G169D и p.R231H, что может указывать на возможный «эффект основателя» для этих патогенных вариантов.

Кроме того, впервые в мире описаны 2 новых варианта: миссенс-мутация p.R293P, а также делеция c.903delA.

Впервые проведенный систематический обзор и метаанализ данных литературы продемонстрировал относительно благоприятное клиническое течение *MutYH*-ассоциированного полипоза. Колоректальный рак при МАП имеет не агрессивное течение, что дает возможность выполнения органосохраняющего лечения с постоянным динамическим наблюдением.

Теоретическая и практическая значимость исследования

Благодаря проведенному исследованию, впервые описаны клинико-генетические особенности течения *MutYH*-ассоциированного полипоза в российской популяции, а также разработан оптимальный алгоритм диагностики МАП, описан спектр патогенных мутаций в гене *MutYH* у российских пациентов и особенности клинической картины у больных с моноаллельными *MutYH*-мутациями, предложена методика клинического мониторинга пациентов с МАП и оптимальный объем хирургического вмешательства для данной категории пациентов.

Указанные разработки могут быть приняты для широкого применения в клинической практике.

Положения выносимые на защиту

1. Частота *MutYH*-ассоциированного полипоза у пациентов с подозрением на наследственный полипозный синдром в российской популяции, составляет 7%; а среди пациентов, не имеющих мутаций в гене *APC*, – 17,6%.

2. Основными молекулярно-генетическими особенностями *MutYH*-ассоциированного полипоза в российской популяции являются: низкая частота встречаемости мутаций p.G382D и p.Y165C, высокая частота встречаемости миссенс-мутаций p.G169D и p.R231. Обнаружено 2 новых варианта мутаций в гене *MutYH*.

3. Медиана числа полипов у пациентов с *MutYH*-ассоциированным полипозом в российской популяции составила 48 (22–420), при этом характерной особенностью является их равномерное распределение во всех отделах толстой кишки. Колоректальный рак диагностирован в 58% (14/24 пациентов). Средний возраст диагностики *MutYH*-ассоциированного полипоза без КРР составил 38 (19-50) лет, а средний возраст выявления КРР на фоне МАП – 60 (26–70) лет.

4. Пациентам с относительно небольшим количеством полипов толстой кишки возможно выполнение эндоскопической полипэктомии наиболее крупных полипов с постоянным динамическим наблюдением. У пациентов с КРР и наличием относительно небольшого количества полипов в толстой кишке, возможно выполнение сегментарных резекций с постоянным динамическим контролем оставшихся отделов толстой кишки.

Доклады и публикации

Основные положения работы дважды доложены на ученом совете ФГБУ «НМИЦ колопроктологии имени А. Н. Рыжих» Минздрава России (г. Москва, 16 апреля 2018 г., 13 апреля 2020 г.); на Всероссийской научно-практической конференции «Достижения современной колопроктологии» (г. Суздаль, 23–25 августа 2018 г.); на Первом международном конгрессе «Редкие опухоли. Фундаментальные и клинические достижения» (г. Москва, 28 февраля – 2 марта 2019 г.)

Результаты исследования опубликованы в 6 печатных работах в периодических изданиях, рекомендуемых ВАК для публикаций материалов докторских и кандидатских диссертаций.

Исследование зарегистрировано на сайте «clinicaltrials.gov» (регистрационный номер NCT03847532).

Степень достоверности и апробация результатов

Количество больных, включенных в исследование, продолжительность наблюдения за пациентами, анализ исходов лечения, применение современных генетических методов диагностики и методов медицинской статистики обеспечивают достоверность сформулированных выводов.

Апробация работы состоялась 18 мая 2021 года на расширенном заседании ученого совета ФГБУ «НМИЦ колопроктологии имени А. Н. Рыжих» Минздрава России. Диссертационное исследование одобрено локальным независимым этическим комитетом ФГБУ ГНЦК имени А. Н. Рыжих Минздрава России (ФГБУ «НМИЦ колопроктологии имени А. Н. Рыжих» Минздрава России) 29.11.2018.

Внедрение результатов исследования в практику. Разработанные рекомендации апробированы и внедрены в клиническую практику ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр колопроктологии имени А. Н. Рыжих» Министерства здравоохранения Российской Федерации, а также в работу колопроктологического отделения государственного бюджетного учреждения здравоохранения города Москвы «Городская клиническая больница № 67 имени Л. А. Ворохобова» Департамента Здравоохранения г. Москвы.

Структура и объем диссертации. Диссертационная работа состоит из введения, четырех глав, заключения, выводов, практических рекомендаций, указателя литературы и изложена на 111 страницах текста, набранного на компьютере в редакторе Word MS Office 2011 for Windows шрифтом Times New Roman кеглем №14. Содержит 16 таблиц и 27 рисунков. Список цитируемой литературы включает ссылки на 132 источника, из которых 19 отечественных и 113 зарубежных.

Соответствие диссертационной работы паспорту научной специальности «Хирургия», «Генетика». В процессе научного диссертационного исследования разработан алгоритм диагностики и мониторинга пациентов с *MutYH*-ассоциированным полипозом, что соответствует п. 2 «Разработка и усовершенствование методов диагностики и предупреждения хирургических заболеваний» Паспор-

та специальности 3.1.9 – хирургия. На основании опыта лечения данной категории пациентов, а так же обобщения данных литературы, был определен оптимальный объем хирургического лечения пациентов с *MutYH*-ассоциированным полипозом, что соответствует п. 4 «Экспериментальная и клиническая разработка методов лечения хирургических болезней и их внедрение в клиническую практику» Паспорта специальности 3.1.9 – хирургия. Диссертационная работа соответствует формуле специальности 1.5.7 – генетика, охватывающей изучение проблем изменчивости и наследственности, закономерностей процессов хранения, передачи и реализации генетической информации на молекулярном, клеточном, организменном и популяционном уровнях. Области исследования: «Молекулярные и цитологические основы наследственности»; «Генетика человека. Медицинская генетика. Наследственные болезни». Настоящая работа посвящена совершенствованию подходов к изучению наследственных молекулярных аномалий в рамках персонализированной медицины.

Личный вклад автора. Автором проведен обзор литературы по тематике исследования, на основании которого определена актуальность проблемы и разработан дизайн исследования. Кроме того, выполнялось обследование пациентов, включенных в работу: изучены анамнестические данные, клинические проявления, проанализированы данные лабораторных и инструментальных методов исследования, проанализированы данные семейного анамнеза, составлены родословные. Кроме того, выполнялся математический анализ полученных данных, а также изложены практические рекомендации по результатам исследования. Соискателем проведен систематический обзор и метаанализ данных литературы, посвященной хирургическому лечению пациентов с *MutYH*-ассоциированным полипозом.

Глава 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

1.1. Семейный аденоматоз толстой кишки и *MutYH*-ассоциированный полипоз. Современное состояние проблемы

Неуклонный рост смертности и заболеваемости раком толстой кишки является достаточно актуальной и серьезной проблемой современной медицины. На сегодняшний день по данным Всемирной организации здравоохранения колоректальный рак в большинстве развитых стран мира занимает третье место по частоте, уступая только злокачественным опухолям лёгких и молочных желез [23, 49, 115].

В 2019 году в Российской Федерации выявлено более 77000 новых случаев колоректального рака [8]. При этом около 5–10% приходится на рак с наследственной предрасположенностью, из них до 1% случаев вызвано наследственными формами аденоматозного полипоза [59].

Аденоматозные полипозные синдромы – это группа тяжелых наследственных заболеваний, характеризующихся развитием десятков и сотен полипов в толстой кишке пациента с высоким риском их малигнизации при отсутствии своевременного хирургического лечения.

Семейный аденоматоз толстой кишки (САТК) имеет аутосомно-доминантный тип наследования и является наиболее частым заболеванием среди всех аденоматозных полипозных синдромов. САТК является вторым по частоте встречаемости среди наследственных колоректальных опухолевых синдромов после синдрома Линча [26]. Частота встречаемости в популяции, по разным оценкам, составляет от 1 : 6850 до 1 : 31250 [47, 93, 105]. Клинически принято выделять 2 формы заболевания:

1) классическая форма, которая представлена сотнями и тысячами аденом, развивающимися в толстой кишке больного и ранним возрастом развития колоректального рака (до 45 лет) [13, 22, 95];

2) менее «агрессивным» вариантом течения заболевания является аттенуированная (ослабленная) форма семейного аденоматоза толстой кишки, характеризующаяся развитием меньшего количества аденоматозных полипов (< 100) и их более поздней (после 45–50 лет) злокачественной трансформацией [15, 89, 100, 102, 107].

Патогенетическим фактором развития САТК, как правило, является наличие наследственных мутаций в гене *APC* (adenomatous polyposis coli), которые выявляются у 70–75% пациентов с САТК [111, 116]. У пациентов с семейным аденоматозом толстой кишки также высок риск развития ряда и внекишечных проявлений: злокачественные опухоли щитовидной железы, центральной нервной системы, десмоидные опухоли, остеомы и др. [4, 77, 101]. В 2002 году был открыт еще один вид наследственного полипоза – *MutYH*-ассоциированный полипоз (МАП), клинически схожий с аттенуированной формой семейного аденоматоза толстой кишки. Учитывая схожесть этих двух заболеваний, МАП долгое время рассматривался в рамках одной из форм семейного аденоматоза [4, 112].

Подсчитано, что 1–2% людей от общей популяции Северной Европы, Австралии и США являются носителями гетерозиготных мутаций в гене *MutYH* [29, 51, 112, 127]. База данных агрегации генома (gnomAD) сообщает о несколько меньшей частоте мутантных патогенных вариантов (~0,8%). Используя эти цифры, можно вывести распространенность *MutYH*-ассоциированного полипоза (МАП) от 1 : 20000 до 1 : 60000 для лиц, являющихся носителями биаллельных герминальных мутаций [82]. По оценкам исследователей, МАП составляет 0,7% от всех случаев колоректального рака и от 0,5% до 6% случаев рака толстой кишки в раннем возрасте с небольшим количеством (< 15–20) аденом и в семьях, имеющих наследственный анамнез (Таблица 1) [29, 65, 74, 86, 92, 107].

Таблица 1 – Частота биаллельных мутаций в гене *MutYH* в зависимости от возраста диагностики КРР [82]

Пациенты с биаллельными мутациями в гене <i>MutYH</i>		Возраст на момент диагностики КРР
% (n)	Диапазон	
1,3% (52/3,976)	0,5–6,2%	< 50 лет
0,3% (28/11,150)	0,0–0,6%	>50 лет

Прогрессивное развитие генетики и выявление новых случаев заболевания привело к необходимости создания регистров пациентов для возможности проведения многофакторного анализа. Подобный реестр создан также на базе ФГБУ

«Национальный медицинский исследовательский центр колопроктологии имени А. Н. Рыжих» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

В Российской Федерации до настоящего времени не были проведены исследования, направленные на изучение клинико-генетических особенностей *MutYH*-ассоциированного полипоза, а в русскоязычной литературе имеются единичные статьи, посвящённые этому заболеванию [131].

1.2. Исторические данные о *MutYH*-ассоциированном полипозе

Зародышевые мутации в гене *APC* встречаются у 50–75% больных с классической и 10–30% больных с ослабленной формой семейного аденоматоза толстой кишки [13, 15, 111]. В связи с тем, что не у всех пациентов с подозрением на наследственный полипозный синдром при помощи молекулярно-генетического исследования удается обнаружить наличие мутаций, был проведен поиск других генов, наследственные мутации в которых могли бы восполнить данные пробелы.

В 2002 году ученые из Саудовской Аравии Al-Tassan N. с коллегами впервые описали наличие наследственных биаллельных мутаций в гене *MutYH* (*MYH*) при исследовании 3 кровных родственников из одной валлийской семьи, у которых имелся рак толстой кишки на фоне множественных аденоматозных полипов. Вместе с тем, в исследованных полипах у 3 пораженных сибсов (родных братьев и сестер) выявлено 18 соматических инактивирующих мутаций в гене *APC* и 15 из них являлись заменами G:C→T:A, что значительно чаще, чем мутации, определяемые в спорадических опухолях. Особо следует подчеркнуть, что при молекулярно-генетическом анализе у этих пациентов были обнаружены компаунд-гетерозиготные наследственные миссенс-мутации p.Y165C и p.G382D [112].

Давно установлено, что фермент, кодируемый геном *mutY* *E. coli*, является компонентом бактериальной системы репарации ошибочного спаривания и работает вместе с *mutM* для исправления несовпадений A/G и A/C. Для идентификации последовательностей, кодирующих белки, гомологичные белку *E. coli mutY*, Slupska M. M. и соавт. (1996) провели скрининг базы данных последовательностей кДНК че-

ловека [108]. Они выявили ген аналог *mutY*, который они назвали *MYH* (*MutYH*). Ген кодирует белок из 535 аминокислот, на 41% идентичный *E. coli mutY* [73].

В последующем наличие мутаций в гене *MutYH* было обнаружено также у пациентов, имеющих сходную клиническую картину с аттенуированной формой САТК, у которых ранее не было выявлено мутаций в гене *APC*. Так по данным литературы имеются сведения, что биаллельные мутации в гене *MutYH* обнаруживаются примерно у 7,5–12,5% пациентов с клинической картиной наследственного полипоза, у которых при генетическом исследовании не было обнаружено мутаций в гене *APC* [67, 107, 121].

Таким образом, *MutYH*-ассоциированный полипоз был выделен в самостоятельную нозологическую форму – полипозный синдром с аутосомно-рецессивным типом наследования, обусловленный наличием биаллельных мутаций в гене *MutYH*, который характеризуется развитием множественных полипов в толстой кишке с высоким риском малигнизации при несвоевременном выполнении хирургического вмешательства.

1.3. Генетические аспекты *MutYH*-ассоциированного полипоза

Ген *MutYH* включает 16 кодирующих экзонов и располагается на 1 хромосоме в участке 1p34.1. Данный ген кодирует белок, участвующий в эксцизионной репарации ДНК и восстановлении окислительного повреждения гуанина. Известно, что окислительное повреждение ДНК происходит при пролиферации клеток и прогрессирует с возрастом. Некоторые органы, такие как кишечник, часто подвергаются воздействию окислителей, что сказывается на их канцерогенном потенциале. Дисфункция основного пути репарации после окислительного повреждения была определена как фактор риска развития множественных аденом толстой кишки и колоректального рака. Снижение экспрессии белка *MutYH*, обусловленное наследственными мутациями данного гена, в кишечных криптах приводит к высокой частоте нуклеотидных замен в ДНК: G:C на T:A, при этом в гене *APC* колоноцитов возникают соматические (в ДНК определенной группы клеток толстой кишки) нонсенс-мутации, а также мутации сайта сплайсинга, что обу-

словливает развитие дальнейшей злокачественной трансформации колоректальных полипов [112].

Во время изучения гена *MutYH* в семье с полипозом, Al-Tassan N. и соавт. обнаружили 2 варианта герминальных миссенс-мутаций – p.Y179C и p.G396D (ранее обозначались p.Y165C и p.G382D, соответственно) [112]. Следует также отметить, что при анализе различных видов мутаций, выяснилось, что фенотипически более неблагоприятным вариантом является мутация p.Y179C [21, 43, 68, 86]. Так, по данным работы Syngal S. и соавторов средний возраст развития колоректального рака у пациентов с мутацией p.Y179C составляет 46 лет [111]. В то время как в исследовании Nielson M. и соавт. было показано, что пациентам с мутацией p.G396D, диагноз *MutYH*-ассоциированного полипоза устанавливается в возрасте после 50 лет, и они имеют меньший риск развития колоректального рака [86].

К настоящему времени описано более 200 разнообразных мутаций в гене *MutYH*, при этом отмечено, что в разных этнических группах и популяциях имеются свои «излюбленные», наиболее часто встречающиеся варианты. Так, среди европейцев наиболее распространенными мутациями в гене являются p.Y165C и p.G382D, встречающиеся в 80% случаев заболевания [12, 43, 86, 111, 107, 112]. По некоторым данным, мутация p.A373V наиболее часто отмечена в японской и корейской популяциях, с.1227_1228dup – в испанской, португальской и тунисской популяциях, с.1437_1439del – среди итальянцев, E466X (p.Glu466X) – в индийской популяции, Y90X (p.Tyr90X) – среди пакистанцев, с.1435 G>T (p.Val479Phe) – среди французов и с.1214 C>T (p.Pro405Leu) – среди голландских пациентов [34, 49, 53, 60, 62, 81, 82, 98, 122, 130]. По данным одной из работ японских ученых, описываемые ранее мутации p.Y165C и p.G382D не встретились ни у одного пациента, включенного в исследование, однако описаны новые варианты патогенных мутаций в японской популяции p.Q260* и p.R19* [75].

К сожалению, в современной литературе мало убедительных данных о степени влияния варианта мутации на клиническую картину МАП. Так, Nielson M. и соавт. сообщили о более раннем возрасте выявления и большей выраженности симптомов заболевания у пациентов с биаллельной мутацией p.Y165C по сравнению с

носителями компаунд-гетерозиготного варианта p.G382D/p.Y165C или биаллельного варианта p.G382D (так, средний возраст установки диагноза МАП составил 46 лет vs. 52–58 лет, соответственно, $p = 0,001$) [86]. Подобное исследование было также проведено египетскими учеными, при этом интересно отметить, что частота встречаемости гетерозиготных мутаций p.Y165C среди египетских пациентов была значительно выше, чем p.G382D. При наличии описанной мутации наиболее часто встречались опухоли правой половины ободочной кишки ($p = 0,01$) [18].

1.4. Гетерозиготные мутации в гене *MutYH*

MutYH-ассоциированный полипоз является заболеванием с аутосомно-рецессивным типом наследования. Однако несмотря на то, что для развития заболевания необходимы мутации в обоих аллелях гена, в последние годы в литературе появляются различные данные о значимости моноаллельных мутаций в гене *MutYH* и риске развития колоректального рака (КРР) при их носительстве, однако все эти исследования демонстрируют относительно неубедительные выводы [20, 21, 46, 50, 74, 113, 123, 126]. Так, проведенный австралийскими учеными в 2011 году метаанализ показал, что носители моноаллельных *MutYH*-мутаций имеют умеренный повышенный риск развития КРР (отношение шансов [ОШ] 1,15; 95%-й ДИ 0,98–1,36); однако, учитывая редкость выявления носителей моноаллельных патогенных вариантов, на них приходится лишь незначительная доля всех случаев рака толстой кишки [126].

В другом, наиболее крупном исследовании, включающем 2332 пациента с моноаллельными мутациями в гене *MutYH*, было показано, что риск развития колоректального рака у них зависел от наличияотягощенного семейного анамнеза. Так, риск развития рака толстой кишки без учета семейного анамнеза составил 5,6% для женщин и 7,2% для мужчин, тогда как для лиц, имеющих первую линию родства с больными колоректальным раком, риск составил 10% для женщин и 12,5% для мужчин [125]. Однако некоторые авторы в своих комментариях к данному исследованию говорят о том, что следует проявлять осторожность при его

интерпретации, поскольку подавляющее большинство данных, полученных в результате этого исследования, было условно [125].

В проведенном Win A. K. и его коллегами мета-регрессионном анализе была оценена связь носительства моноаллельных мутаций с риском возникновения колоректального рака. При этом обнаружено, что частота встречаемости моноаллельных мутаций была выше у пациентов с раком толстой кишки и наличием семейного анамнеза по сравнению с группой контроля (3,3 vs 1,4%, $P = 0,02$). Ученые пришли к выводу, что моноаллельные мутации в гене *MutYH* увеличивали риск возникновения КРР, но в небольшой степени (около 15%). В этом же исследовании выявлен повышенный риск развития колоректального рака с ОШ = 1,35 для носителей мутации p.Y179C и ОШ = 1,06 для p.G396D [126].

К подобному заключению в своей работе пришли и Jenkins M. и соавт., описывая наблюдаемую связь моноаллельных *MutYH*-мутаций с повышенным риском возникновения КРР (OR = 1,42, $P = 0,03$) [50]. Напротив, другой метаанализ, выполненный Lubbe и соавт., не выявил связи моноаллельных мутаций в гене *MutYH* для обоих вариантов p.Y179C и p.G396D с повышенным риском рака толстой кишки (OR = 1,14, $P = 0,12$) [74]. Аналогичный вывод был сделан и рядом других исследователей, которые описали это в своих работах [20, 21, 113, 123].

Интересно отметить еще одно исследование, включающее спорадические случаи КРР во французской популяции у 1024 пациентов, которым проводился скрининг на наличие мутаций в гене *MutYH* (p.Y179C, p.G396D и p.Val479Phe), при этом связи между носительством указанных мутаций и повышенным риском КРР выявлено не было [62].

Аналогичный результат был получен в исследовании, выполненном среди испанских пациентов [21].

Довольно противоречивые данные были также получены в нескольких исследованиях, проведенных среди шведской [132], канадской [31, 57], австралийской [30], американской [21], британской [36], итальянской [20] и финской [35] популяций.

Однако проведенное в 2013 году широкое исследование «Полногеномный Поиск Ассоциаций» (GWAS) подтвердило тот факт, что наличие моноаллельных мутаций все же связано с повышенным риском возникновения колоректального рака [96].

Такие противоречивые результаты, на наш взгляд, могут быть обусловлены этническими и географическими различиями, экологическими факторами в дополнение к проблемам, связанным с методологией исследований, такими как размер выборки и «правильные» методы диагностики.

1.5. Клиническая картина и диагностика пациентов с *MutYH*-ассоциированным полипозом

В 2002 году *MutYH*-ассоциированный полипоз был выделен в самостоятельную нозологическую форму – полипозный синдром с аутосомно-рецессивным типом наследования, обусловленный наличием биаллельных мутаций в гене *MutYH*, который характеризуется развитием множественных полипов в толстой кишке с высоким риском малигнизации при несвоевременном выполнении хирургического вмешательства. Следует отметить, что, согласно мнению ряда авторов, средний возраст, при котором устанавливают диагноз МАП, составляет 48 лет [95, 107].

Чаще всего *MutYH*-ассоциированный полипоз напоминает клиническую картину аттенуированной формы семейного аденоматоза толстой кишки, однако зарегистрированы случаи течения заболевания с фенотипическим сходством как с классической формой САТК, так и с синдромом Линча [44]. У пациентов с МАП, как правило, обнаруживается меньшее количество аденом в толстой кишке в более позднем возрасте в сравнении с пациентами, имеющими мутации в гене *APC* [52, 107]. Однако при этом у данной категории пациентов все же имеется высокий риск возникновения КРР (35–75%) [19, 87, 125].

В 2012 году в одном из крупных исследований, включающем 7225 пациентов с полипами толстой кишки, сообщается о наличии биаллельных мутаций в гене *MutYH* у 4% (95%-й ДИ 3–5%) среди лиц, имеющих от 10 до 19 аденом, у 7% (95%-й ДИ 6–8%) среди тех, у кого имелось от 20 до 99 аденом, и 7% (95%-й ДИ 6–8%) среди пациентов, имеющих от 100 до 999 аденом [41]. На основании иссле-

дований, включенных в базы нескольких крупных наследственных регистров семейного аденоматоза толстой кишки, от 7% до 19% пациентов с клинической картиной САТК, у которых не было выявлено мутаций в гене *APC*, имеют герминальные биаллельные мутации в гене *MutYH* [19, 102, 107]. В приведенной ниже таблице представлены данные о частоте обнаружения биаллельных мутаций в гене *MutYH* в зависимости от количества полипов в толстой кишке у пациентов с отсутствием мутаций в гене *APC* (Таблица 2) [41, 109, 114].

Таблица 2 – Частота выявления биаллельных мутаций в гене *MutYH* в зависимости от числа полипов в толстой кишке у пациентов с отсутствием мутаций в гене *APC* [82]

Число полипов	Частота обнаружения патогенных мутаций в гене <i>MutYH</i>
1–19	2% (25/1,430)
10–19	2% (58/2,634)
20–49	11% (60/540)
20–99	7% (306/4,425)
50–99	21% (22/107)
100–999	16% (133/809)
>1000	8% (2/24)

Диагноз *MutYH*-ассоциированного полипоза, в первую очередь, следует заподозрить при наличии у больного от 10 до нескольких сотен аденоматозных полипов в толстой кишке, со средним значением 50 полипов [22, 86, 111]. Часть авторов приводит данные, согласно которым у больных может выявляться до 500 полипов. Однако встречаются клинические наблюдения, свидетельствующие о развитии колоректального рака у больных с мутациями в гене *MutYH*, у которых не диагностировано полипов в толстой кишке [22, 86, 111]. В то же время необходимо упомянуть исследование, включавшее 400 пациентов, имеющих менее 4 аденоматозных полипов, у которых наследственных мутаций в гене *MutYH* обнаружено не было [121].

При эндоскопическом обследовании больных с *MutYH*-ассоциированным полипозом наиболее часто встречаются тубулярные аденомы. Сравнительно недавно было обнаружено, что заболевание также может быть представлено наличием стелющихся зубчатых аденом, гиперпластических полипов, смешанных полипов (гиперпластические и аденоматозные), что является отличительной чертой *MutYH*-ассоциированного полипоза от других полипозных синдромов [42, 43, 86, 106]. Такие данные были получены в исследовании Ворарай К.С. и соавт., согласно которому у 47% пациентов с *MutYH*-ассоциированным полипозом наряду с аденоматозными полипами имелись зубчатые аденомы и гиперпластические полипы. В этой работе в 41% аденоматозных полипов имелась соматическая мутация в гене *APC*, в 23% аденом имелась мутация в гене *KRAS*. При ДНК-диагностике гиперпластических полипов и зубчатых аденом было установлено, что в 70% имелась соматическая мутация в гене *KRAS* и ни одной мутации в гене *APC* [22].

Также было отмечено, что у 18% пациентов с полипозным синдромом были выявлены: по меньшей мере, 5 зубчатых аденом, расположенных проксимальнее сигмовидной кишки, 2 из которых превышали 10 мм в размере или более 20 гиперпластических полипов на протяжении всей толстой кишки [22, 58].

Обобщив имеющиеся литературные данные, можно сделать вывод, что МАП может быть заподозрен у человека со следующими клиническими данными [79]:

- наличие 10 и более полипов толстой кишки у пациентов моложе 60 лет с отягощенным семейным анамнезом;
- наличие 20 и более полипов в толстой кишке у пациентов любого возраста с отягощенным семейным отягощенным анамнезом;
- наличие 20 и более полипов в толстой кишке, в том числе гиперпластических и зубчатых (за исключением гиперпластических полипов, локализующихся в сигмовидной и прямой кишке), с отягощенным семейным онкологическим анамнезом;
- синдром «стелющегося зубчатого полипоза»: 1) не менее 5 зубчатых полипов проксимальнее сигмовидной кишки, из которых два или более превышают диаметр 10 мм; 2) более 20 зубчатых полипов любого размера, распределенных по всей толстой кишке;

- полип(ы) двенадцатиперстной кишки и/или рак двенадцатиперстной кишки;
- рак ободочной и прямой кишки с или без анамнеза заболевания полипами толстой кишки и идентификация в опухоли соматического патогенного варианта с.34G> Т в кодоне 12 в гене *KRAS*.

При подозрении на наличие у пациента *MutYH*-ассоциированного полипоза особенно важно тщательно изучать семейный анамнез, а также обращать внимание на обследование всех братьев и сестер пациента, которые подвержены наибольшему риску заболевания (25%), что обусловлено аутосомно-рецессивным типом наследования [9, 85, 89].

Диагноз МАП у пробанда устанавливается путем идентификации герминальных биаллельных мутаций в гене *MutYH* методом молекулярно-генетического тестирования.

При подозрении на аденоматозный полипозный синдром и наличии наследственного анамнеза, позволяющего предположить аутосомно-доминантный тип наследования, первым шагом в диагностике является молекулярно-генетическое исследование на наследственные мутации в гене *APC*.

Учитывая, что мутации могут иметь различную локализацию, необходимо выполнить исследование всех участков гена *APC* [3, 6, 16, 111, 116].

Если в семье с клинической картиной аттенуированной формы САТК прослеживается наследственный анамнез, предполагающий аутосомно-рецессивный тип наследования (один и более случаев заболевания, который прослеживается в одном поколении), следует искать мутации в гене *MutYH*.

В одном из исследований было показано, что сочетание более 15 полипов в толстой кишке и развитие колоректального рака у больного моложе 50 лет имеет чувствительность 75% и специфичность 93,8% для обнаружения биаллельных мутаций в гене *MutYH* [21, 58].

Подходы к молекулярно-генетическому исследованию могут включать генно-целевое тестирование (изучение 1 гена и/или мультигенной панели). Поскольку картина МАП схожа с рядом других наследственных полипозных синдромов и

колоректальным раком, у большинства пациентов заболевание, вероятно, будет диагностировано с помощью мультигенной панели [82]:

– исследование одного гена. При анализе последовательности гена *MutYH* обнаруживаются небольшие внутригенные делеции, нонсенс-мутации и мутации сайта сплайсинга, как правило, экзонные или цельные генные делеции/дупликации при этом не обнаруживаются [82];

– мультигенная панель, включающая определение гена *MutYH* и других генов, представляющих интерес, чаще всего, идентифицирует генетическую причину состояния при наиболее разумных затратах, ограничивая идентификацию вариантов неопределенной значимости и патогенных вариантов в генах, которые не объясняют основной фенотип [82].

МАП следует дифференцировать с другими полипозными синдромами по таким признакам, как клиническая картина, результаты эндоскопического исследования, типу наследования, результату молекулярно-генетического исследования. Принципы дифференциальной диагностики приведены в Таблице 3 [40, 48, 124].

Таблица 3 – Дифференциальная диагностика *MutYH*-ассоциированного полипоза [82]

Синдром	Ген	Тип наследования	Полипсы/КРР	Внекишечные проявления	Другие особенности
1	2	3	4	5	6
Семейный аденоматоз толстой кишки (САТК)	<i>APC</i>	АД	Ослабленная форма САТК: – 0–100 полипов толстой кишки – КРР: риск: 70% Классическая форма САТК: – 100 полипов толстой кишки – полипы верхних отделов желудочно-кишечного тракта – риск КРР: 100%	– тонкая кишка – поджелудочная железа – щитовидная железа – печень – мозг – желчный проток – желудок	– врожденная гипертрофия эпителия сетчатки – остеомы – лишние или отсутствующие зубы – кожные поражения – десмоидные опухоли
<i>NTHL1</i> -ассоциированный полипоз	<i>NTHL1</i>	АР	– 8–50 аденоматозных полипов толстой кишки – аденомы двенадцатиперстной кишки – КРР: 16/29 человек	Внекишечный рак у 12/29 человек: – матка – ДПК – молочная железа	– предраковые поражения эндометрия – 2-й по распространенности полипозный синдром с аутосомно-рецессивным типом наследования после МАП

Продолжение таблицы 3

1	2	3	4	5	6
Синдром Линча	<i>MLH1</i> <i>MSH2</i> <i>MSH6</i> <i>PMS2</i> <i>EPCAM</i>	АД	– опухоли толстой кишки с микросателлитной нестабильностью – у 4% развивается ≥ 10 полипов – риск КРР: 52–82%	– матка – яичники – тонкая кишка – желудок – мочевые пути – кожа – мозг – гепатобилиарный тракт – поджелудочная железа – предстательная железа	
Синдром Пейтца-Егерса	<i>STK11</i>	АД	– гамартомные полипы – большая часть полипов в тонкой кишке – могут возникать аденоматозные полипы в толстой кишке – риск КРР: 39%	– желудок – молочная железа – яичник – тонкая кишка – поджелудочная железа – шейка матки – матка – легкое – яичко	– опухоли полового члена и яичников – меланиновая пигментация слизистых
Ювенильный полипоз	<i>BMPRIA</i> <i>SMAD4</i>	АД	– гамартомные (ювенильные) полипы в тонкой кишке, желудке, толстой кишке и прямой кишке – риск КРР: 38,7%	– желудок – верхние отделы ЖКТ – поджелудочная железа	– наследственная геморрагическая телеангиоэктазия
PTEN – гамартомный опухолевый синдром	<i>PTEN</i>	АД	– множественные гамартомные и смешанные полипы желудочно-кишечного тракта – риск КРР: 9%	– молочная железа – щитовидная железа – матка – почки – мозг – меланома	– заболевания щитовидной железы – миома матки – макроцефалия – липомы – мукоцитарные поражения кожи – пигментированные макулы головки полового члена – соединительнотканые невусы – эпидермальные невусы – гиперостозы
Синдром смешанного полипоза (ОМIM 610069 , 601228)	<i>BMPRIA</i> <i>GREM1</i> dup 15q13-q14 ²	АД	– аденоматозные полипы, ювенильные полипы, гиперпластические полипы и полипы, содержащие смешанную гистологическую структуру – повышенный риск КРР	– десмоидная опухоль, рак предстательной железы, рак двенадцатиперстной кишки, обнаруженные у 1 пациента	редкое заболевание (описано несколько семей)
Синдром зубчатого полипоза (ОМIM 617108)	<i>RNF43</i>	АД	– стелющиеся зубчатые полипы, зубчатые аденомы или гиперпластические полипы желудочно-кишечного тракта – риск КРР: $\leq 54\%$	неизвестно (различные раковые заболевания зарегистрированы у необследованных членов семьи)	редкое заболевание (описано у нескольких человек)

1.6. Рак толстой кишки при *MutYH*-ассоциированном полипозе

В отличие от классической формы семейного аденоматоза толстой кишки, имеющей более «яркую» клиническую картину, аутосомно-доминантный тип наследования, благодаря чему разработаны эффективные схемы диагностики и лечения на ранних стадиях заболевания, *MutYH*-ассоциированный полипоз часто обнаруживается уже на более поздних сроках, когда уже произошла злокачественная трансформация полипов [97].

Sampson J. R. с соавт. и Sieber O. M. с соавт. в своих исследованиях показали наличие колоректального рака примерно у 50% больных с *MutYH*-ассоциированным полипозом [102, 107].

Риск развития рака толстой кишки у носителей биаллельных мутаций в гене *MutYH* без своевременного лечения оценивается примерно в 80%, по другим данным риск развития КРР составляет 43–63% в возрасте до 60 лет, а пожизненный риск 80–90% при отсутствии своевременного наблюдения и лечения [111, 39, 43, 74, 82, 125].

Колоректальный рак, как правило, возникает у пациентов в возрасте от 40 до 60 лет, со средним возрастом установки диагноза 48 лет, на фоне различного числа аденоматозных полипов [7, 13].

По данным литературы рак правой половины ободочной кишки был выявлен у 29–69% пациентов с МАП [88–90]. Метахронный или синхронный рак толстой кишки встречался у 23–27% пациентов с МАП [71, 80].

В исследовании Nielsen M. с соавт. [84] приводятся данные о лучшей выживаемости пациентов с *MutYH*-ассоциированным полипозом, страдающих КРР, в сравнении с группой пациентов со спорадическим раком толстой кишки (однако во второй группе пациентов не было выполнено исследование на наличие микросателлитной нестабильности, которая может повлиять на результаты выживаемости). При этом 5-летняя выживаемость для лиц с МАП, страдающих КРР, составила 78%, а в группе контроля – 63% (после поправки на различия в поле, возрасте, стадии, возрасте установки диагноза).

1.7. Внекишечные проявления *MutYH*-ассоциированного полипоза

Помимо описанных выше клинических признаков заболевания, касающихся патологии толстой кишки, у пациентов с МАП могут наблюдаться и внекишечные проявления, которые, в сравнении с классической формой САТК, описываются гораздо реже [5, 17, 107]. Имеются данные о встречаемости у пациентов опухолей желудка, двенадцатиперстной кишки, щитовидной железы, сальных желез и кожи [86, 111]. Риск развития рака внекишечной локализации был оценен в крупном мультицентровом европейском исследовании, включающим 276 случаев заболевания, в котором было продемонстрировано, что наиболее часто (4%) рак развивался в двенадцатиперстной кишке (ДПК). Полипы желудка были обнаружены у 11% пациентов. В целом, средний риск развития раковых заболеваний внекишечной локализации составил 38%, хотя авторами был отмечен относительно поздний возраст их начала (медиана 51–61 год) [118]. Полипы двенадцатиперстной кишки встречаются у 17–34% пациентов с МАП [83, 118, 120]. Частота развития рака яичников по данным ряда исследований была значительно выше у женщин с МАП, с пожизненным риском 6–14% и средним возрастом установки диагноза 51 год [1, 118, 129]. Напротив, по данным LaDusa Н. и соавт. в большой когорте женщин с раком яичников биаллельные мутации в гене *MutYH* встречались редко (1/7) [35]. Частота возникновения рака мочевого пузыря также была значительно выше для данной категории пациентов, с пожизненным риском 6–8% для женщин и 6–25% для мужчин с МАП и медианой возраста выявления 61 год (диапазон 45–67) [118, 129].

В исследовании Leoz М. и соавт. частота опухолей внекишечной локализации у пациентов с *MutYH*-ассоциированным полипозом была вдвое выше, чем в общей популяции и в сравнении с больными с САТК [68]. Среди описанных опухолей встретились злокачественные новообразования яичников, мочевого пузыря, кожи и молочной железы [68, 97]. Однако эти данные требуют уточнения из-за небольшого размера выборки пациентов для сравнения с САТК. Обобщенные данные литературы, а также данные базы Национального института рака США (SEER 2012–2014) приведены в Таблице 4 [74, 83, 118, 120, 125].

Таблица 4 – Онкологические риски у пациентов с МАП по сравнению с общей популяцией [82]

<i>Локализация рака</i>	<i>Риск для общей популяции</i>	<i>Риск у пациентов в МАП</i>	<i>Средний возраст диагностики, лет</i>
Толстая кишка	5,5%	43–63% в возрасте 60 лет 80–90% пожизненный риск без наблюдения	48
Двенадцатиперстная кишка	< 0,3%	4%	61
Яичник	1,3%	6–14%	51
Мочевой пузырь	1%-4%	6–8% у женщин 6–25% у мужчин	61
Молочная железа	12%	12–25%	53
Эндометрий	2,9%	~3%	51
Желудок	< 0,7–1%	1%	38

Рак молочной железы. Не совсем ясным остается, повышен ли риск развития рака молочной железы у женщин с МАП. Так Vogt S. и соавт. в своем исследовании указывает, что риск рака молочной железы был выше, при этом медиана возраста на момент постановки диагноза составила 53 года (диапазон 45–76) [118]. В другой работе, Win A. с коллегами не выявил повышенного риска развития рака молочной железы у женщин с МАП [129].

Рак эндометрия. Рак эндометрия был диагностирован у 2 из 118 женщин с МАП, с медианой возраста на момент постановки диагноза 51 год и пожизненным риском приблизительно 3% [94]. В работе Sutcliffe E. и соавт. сообщалось о раке эндометрия у четырех из 45 женщин с МАП [110].

Полипы и рак желудка. Среди 150 пациентов с МАП, подвергнутых эндоскопическому исследованию желудка, у 17 (11%) имелись полипы фундальных желез желудка. Также наблюдается более высокий риск развития рака желудка, чем в общей популяции [118].

Рак поджелудочной железы. У двух (2%) из 83 человек с МАП был диагностирован рак поджелудочной железы [110]. В других 2 исследованиях, включающих 276 человек с МАП, не выявили ни одного случая рака поджелудочной железы [118, 129].

Рак кожи. У тринадцати из 276 человек с МАП в работе Vogt S. и соавт. установлен диагноз рака кожи, включая меланому, плоскоклеточный рак и базально-клеточный рак [118]. В этой же когорте у пяти человек также были аденомы слюнных желез или эпителиомы слюнных желез. В другом исследовании сообщается о двух меланоммах и шести других раках кожи у 81 человека с МАП [110].

Рак щитовидной железы. В работе LaGuardia L. и соавт. сообщается о 3 из 24 человек с МАП, у которых при ультразвуковом исследовании, выявлен папиллярный рак щитовидной железы [64]. Vogt S. и соавт. в своей статье описывает 2 случая заболевания раком щитовидной железы среди 276 человек с МАП [118].

Другие внекишечные проявления у пациентов МАП

1. Узлы щитовидной железы при ультразвуковом исследовании были выявлены у 16 из 24 пациентов с МАП [64]. В исследовании Sutcliffe E. и соавт. также сообщается об узлах щитовидной железы у двух из 82 человек с МАП [110].

2. Поражения надпочечников (все доброкачественные и не гиперфункциональные) были выявлены у 5 (24%) из 21 человека с МАП в проспективном исследовании Kallenberg F. и соавт. [56].

3. Кисты челюстной кости были зарегистрированы у 11(4%) из 276 человек с МАП [118].

4. Врожденная гипертрофия пигментного эпителия сетчатки у лиц с МАП составляет около 5,5%; однако эта цифра может быть неверной, поскольку пигментные аномалии сетчатки довольно часто встречаются в общей популяции [118].

1.8. Клинический мониторинг пациентов с *MutYH*-ассоциированным полипозом

Учитывая тот факт, что пожизненный риск развития рака толстой кишки при *MutYH*-ассоциированном полипозе достигает 80–90% при отсутствии своевременного наблюдения и лечения, для ранней диагностики пациентам необходимо проведение скрининговых мероприятий [2, 28]. Всем пациентам, у которых имеется подозрение на наследственный полипозный синдром, необходимо прохо-

дить ежегодную колоноскопию с целью ранней диагностики колоректального рака [2, 102, 111].

Рекомендации по клиническому мониторингу для пациентов с *MutYH*-ассоциированным полипозом были изданы группой американских экспертов (National Comprehensive Cancer Network, American Medical Association/National Coalition for Health Professional Education in Genetics), в соответствии с которыми проведение колоноскопии рекомендуется начинать с возраста 25–30 лет и повторять каждые 2–3 года при отсутствии полипов [79]. Если обнаружены полипы, то колоноскопию следует повторять каждые 1–2 года. Ректороманоскопия, которая может быть выполнена при классической форме САТК, не рекомендуется при аттенуированной форме САТК и *MutYH*-ассоциированном полипозе ввиду наиболее частой локализации полипов в проксимальных отделах ободочной кишки [111, 85, 86, 117]. Еще одним, не менее важным методом обследования у данной категории пациентов, является эзофагогастродуоденоскопия, которую необходимо выполнять больным, начиная с возраста 25–30 лет, каждые 1–3 года [59]. Этот возраст выбран не случайно, так как случаи развития рака двенадцатиперстной кишки у больных до 30 лет крайне редки [24]. Наряду с этим, учитывая характерные для данного заболевания внекишечные проявления, рекомендовано ежегодное проведение ультразвукового исследования щитовидной железы, а также ежегодная консультация дерматолога [79].

Согласно рекомендациям NCCN [2019 г.] пациентам, имеющим гетерозиготные мутации в гене *MutYH* и первую степень родства с больным КРР (у которых нет МАП), рекомендовано проведение колоноскопии каждые 5 лет, начиная с возраста 40 лет или за десять лет до возраста выявления колоректального рака у его родственника первой степени родства. Для этой же категории пациентов, но имеющих вторую степень родства с больным КРР или не имеющим семейного анамнеза РТК, никакие рекомендации по скринингу не даются в связи с отсутствием убедительных данных об их значимости у данной категории пациентов [79].

В представленной Таблице 5 обобщены рекомендации по клиническому мониторингу различных профессиональных сообществ для пациентов с биаллельными мутациями в гене *MutYH* (Таблица 5) [87, 79, 117].

Таблица 5 – Руководство по клиническому мониторингу пациентов с *MutYH*-ассоциированным полипозом [91]

Организация	Состояние	Метод скрининга	Частота скрининга	Начало скрининга, возраст	Комментарий
Европейская группа Майорка (2008 г.)	биаллельные мутации в гене <i>MutYH</i>	колоноскопия	каждые 2 года	18–20 лет	
Nieuwenhuis и соавт. (2012 г.)	биаллельные мутации в гене <i>MutYH</i>	колоноскопия	каждые 1–2 года	-	
NCCN (2019 г.)	случаи МАП в семье; небольшое количество полипов	колоноскопия	каждые 1–2 года	–	если пациенту была выполнена колэктомия с формированием ИРА – эндоскопическая оценка выполняется каждые 6–12 месяцев в зависимости от количества полипов вопрос о выполнении колэктомии с формированием ИРА может рассматриваться у пациентов в возрасте ≥ 21 года
NCCN (2019 г.)	случаи МАП в семье; полипы толстой кишки, которые не могут быть удалены эндоскопически	–	–	–	предпочтительнее выполнение колэктомии с формированием ИРА – возможно выполнение колпроктэктомии с формированием тонкокишечного резервуара при большом количестве полипов в прямой кишке – при выполнении колэктомии с формированием ИРА, необходима эндоскопическая оценка состояния прямой кишки каждые 6–12 месяцев в зависимости от количества полипов
NCCN (2019 г.)	статус гена <i>MutYH</i> неизвестен или положителен (наличие биаллельных мутаций)	колоноскопия	каждые 1–2 года	25–30 лет	– при наличии биаллельных мутаций в гене <i>MutYH</i> колоноскопия проводится каждые 5 лет, начиная с возраста 40 лет или за 10 лет до возраста диагностики КРР у родственников первой степени родства – необходима разработка рекомендаций для скрининга в следующих ситуациях: – наличие мутаций в гене <i>MutYH</i> с КРР для родственников второй степени родства – наличие моноаллельных мутаций в гене <i>MutYH</i> без КРР, без случаев КРР в семье

1.9. Лечение пациентов с *MutYH*-ассоциированным полипозом

Основные принципы лечения для пациентов с *MutYH*-ассоциированным полипозом аналогичны рекомендациям для больных с аттенуированной формой САТК. Проведение колоноскопии и полипэктомии рекомендуется каждые 1–2 года до тех пор, пока это позволяет темп роста полипов и их размер, после чего может потребоваться радикальное хирургическое лечение в объеме колэктомии [72, 103].

В одном из своих исследований Leite J. и соавт. оценили частоту герминальных мутаций в гене *MutYH* у 19 пациентов с отсутствием мутаций в гене *APC*. Было обнаружено, что 9 пациентов (69%) с предполагаемой аттенуированной формой САТК и 1 пациент (17%) с классической формой САТК имели *MutYH*-мутации. Семейный онкологический анамнез прослеживался у 8 из десяти пациентов. Важно отметить, что у 5 пациентов в семьях онкологические заболевания встретились у братьев и сестер, т. е. имелся аутосомно-рецессивный тип наследования, у 3 пациентов был аутосомно-доминантный тип наследования, у 2 пациентов наследственный анамнез не прослеживался. Всем 10 пациентам из этой категории были выполнены хирургические вмешательства следующих объемов: 5 колэктомий, 4 колпроктэктомии и 1 левосторонняя гемиколэктомия. Последнему пациенту в дальнейшем было выполнено удаление оставшихся отделов толстой кишки. Двум пациентам, у которых отсутствовал семейный анамнез, была выполнена профилактическая колэктомия до постановки диагноза рака толстой кишки. У 8 пациентов был установлен диагноз колоректального рака, трое из них имели синхронное и метасинхронное поражение. Средний возраст развития рака составил 50,6 лет, что на 10 лет позже, чем при классической форме САТК [66]. Несмотря на небольшую выборку пациентов в этом исследовании, было показано, что одной эндоскопической полипэктомии для этой категории больных недостаточно, следует рассматривать вариант профилактической колэктомии, которая может быть выполнена позже, чем у пациентов с САТК [66].

Абсолютными показаниями к колэктомии являются: подтвержденный КРР или подозрение на него, а также выраженные симптомы заболевания (например, кишечная непроходимость, кровотечение), хотя при отсутствии КРР встречаются

они редко. Относительные показания включают в себя: наличие множественных аденом >6 мм, которые не могут быть адекватно удалены эндоскопическим путем, значительный темп роста полипов между профилактическими обследованиями, наличие аденом с высокой степенью дисплазии, или невозможность адекватно осмотреть толстую кишку (например, из-за бесчисленных аденом мелкого размера или технических сложностей) [82].

К основным видам хирургических вмешательств относятся:

– колпроктэктомия с формированием тонкокишечного резервуара, которая может быть выполнена лапароскопическим, лапароскопически-ассистированным или открытым способом;

– колэктомия с формированием илеоректального анастомоза (ИРА);

– колпроктэктомия с формированием постоянной илеостомы.

Выбор вида вмешательства зависит от различных клинических обстоятельств.

Колпроктэктомия с формированием тонкокишечного резервуара обычно выполняется пациентам с наличием множественных аденоматозных полипов во всех отделах толстой кишки или в качестве второго этапа после ИРА, когда полипы оставшихся отделов толстой кишки не могут быть удалены эндоскопически ввиду их большого количества и быстрого темпа роста. Преимуществами данного вида вмешательства является практически полное устранение риска развития рака толстой кишки и относительно хорошее сохранение функции кишечника. Однако при данном виде вмешательства имеется повышенный риск развития резервуаритов, а также дисфункции мочевого пузыря и нарушения сексуальной функции [82].

Колэктомия с формированием ИРА обычно выполняется, когда имеется небольшое количество полипов в прямой кишке. Это технически более простой вид вмешательства с низкой частотой осложнений и хорошим функциональным результатом, с меньшим риском развития сексуальной или мочевыделительной дисфункции. Этот вид хирургического вмешательства не должен выполняться в том случае, когда имеется тяжелое поражение прямой кишки, а также в случае невозможности постоянного эндоскопического мониторинга оставшихся отделов толстой кишки [82].

Колпроктэктомия с формированием концевой илеостомы выполняется реже и, как правило, пациентам, у которых на фоне полипоза развивается местнораспространенный рак нижнеампулярного отдела прямой кишки, и формирование тонкокишечного резервуара противопоказано [82].

Принципы лечения полипов двенадцатиперстной кишки аналогичны тем, что предусмотрены для пациентов с САТК. Эндоскопическое или хирургическое удаление аденом двенадцатиперстной кишки рекомендуется в том случае, если в них имеется тяжелая дисплазия, размер их превышает 1 см в диаметре или полипы вызывают клинические симптомы [55, 104, 119]. Хирургические виды лечения включают в себя дуоденэктомию, которая является хорошим вариантом, когда в патологический процесс не вовлечен большой дуоденальный сосочек и нет подозрений на рак. Панкреатодуоденальная резекция выполняется в том случае, когда в опухолевый процесс вовлечен дуоденальный сосочек, выявлен или подозревается рак ДПК.

Для выбора тактики лечения при заболеваниях щитовидной железы пациент должен быть консультирован специалистами данного профиля [64].

Выводы к главе 1

Таким образом, проведенный анализ мировой литературы свидетельствует о том, что *MutYH*-ассоциированный полипоз – это редкое наследственное заболевание, имеющее аутосомно-рецессивный тип наследования, для которого характерно развитие множественных полипов в толстой кишке и их злокачественная трансформация в колоректальный рак в случае несвоевременного хирургического лечения. Патогенетической причиной развития заболевания являются биаллельные мутации в гене *MutYH*, располагающемся на 1 хромосоме в участке 1p34.1. К настоящему времени описано около 220 патогенных мутаций в гене *MutYH*, при этом имеются данные, что в разных этнических группах и популяциях существуют свои характерные и наиболее часто встречающиеся варианты. Однако убедительных данных о влиянии той или иной мутации на клиническую картину заболевания нет. В большинстве исследований, посвященных МАП, отмечено, что по

своей гистологической структуре помимо тубулярных аденом, довольно часто встречаются тубулярно-ворсинчатые, зубчатые и гиперпластические полипы. Риск развития рака толстой кишки у носителей биаллельных мутаций в гене *MutYH* без своевременного лечения оценивается примерно в 80%, при этом, согласно данным ряда авторов, данная категория пациентов имеет лучшую выживаемость в сравнении со случаями заболевания спорадическим раком толстой кишки. Помимо вышеописанных клинических проявлений *MutYH*-ассоциированного полипоза, может встречаться и внекишечная патология. Среди описанных опухолей, по данным ряда исследований, наиболее часто встречается рак двенадцатиперстной кишки, яичников, молочной железы и мочевого пузыря. Имеющиеся литературные данные свидетельствуют о том, что основные принципы лечения для пациентов с *MutYH*-ассоциированным полипозом аналогичны рекомендациям для больных с аттенуированной формой САТК. Тем не менее, четких рекомендаций в отношении конкретно данной категории пациентов к настоящему времени не существует. Довольно противоречивые и неоднозначные данные получены и в категории пациентов с носительством моноаллельных *MutYH*-мутаций и их влиянии на риск развития колоректального рака. В данном вопросе мнения авторов разделились на две основные группы: одни считают, что в этой когорте пациентов имеется повышенный риск развития КРР, другие отмечают отсутствие какого-либо риска у носителей гетерозиготных мутаций в гене *MutYH*.

Поскольку предстоит ответить еще на многие вопросы, пациенты с подозрением на наличие мутаций в гене *MutYH*, становятся объектом повышенного внимания. Отметим также, что публикации, посвященные клинико-генетическим особенностям *MutYH*-ассоциированного полипоза в российской популяции, являются единичными, что говорит о необходимости изучения популяционных особенностей заболевания у российских пациентов.

Глава 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

2.1. Общая характеристика исследования

Исследование основано на изучении клинической картины, семейного анамнеза и генетического профиля 24 пациентов с диагнозом *MutYH*-ассоциированного полипоза, находившихся на обследовании и лечении в ФГБУ «НМИЦ колопроктологии имени А. Н. Рыжих» Министерства здравоохранения Российской Федерации с января 2012 г. по январь 2021 г. В период с 2018 г. по январь 2021 г. проведено одноцентровое проспективное исследование с целью оптимизации алгоритма диагностики, мониторинга и лечения российских пациентов с *MutYH*-ассоциированным полипозом. В этот период было обследовано 172 пациента (мужчин – 87, женщин – 85) с множественными полипами толстой кишки ($n > 20$) в возрасте от 18 до 76 лет. При этом у 104 пациентов (60%) были выявлены мутации в гене *APC*, а оставшимся 68 (40%) пациентам было выполнено молекулярно-генетическое исследование на наличие мутаций в гене *MutYH*, в результате которого у 12 (17,6%) больных были обнаружены биаллельные мутации, у 4 (5,9%) – моноаллельные. Также в исследование ретроспективно включено 12 больных с генетически подтвержденным диагнозом *MutYH*-ассоциированного полипоза, находившихся на лечении в клинике с 2012 по 2018 гг.

Таким образом, материалом для исследования стали данные о 24 пациентах с генетически подтвержденным диагнозом *MutYH*-ассоциированного полипоза, проходивших лечение и последующее клиническое наблюдение в рамках Регистра Наследственных Форм Колоректального Рака в ФГБУ «НМИЦ Колопроктологии имени А. Н. Рыжих» Минздрава России.

Согласно ранее проведенным в Центре исследованиям, среди пациентов, имеющих менее 20 аденоматозных полипов толстой кишки, ни в одном случае не было выявлено мутаций в генах *APC* и *MutYH*, в связи с чем указанный критерий выбран в качестве нижней границы [11].

Критерии включения в исследование: пациенты с множественными полипами (> 20) толстой кишки; отсутствие мутаций в гене *APC*; согласие пациента на участие в исследовании. Критерии исключения из исследования: отказ паци-

ента от участия в исследовании; отказ от выполнения каких-либо диагностических процедур, при отсутствии возможности замены их другими методами в соответствии с протоколом исследования.

В исследование были включены пациенты, у которых на основании данных анамнеза, клинической картины и инструментального обследования заподозрено наличие аденоматозного полипозного синдрома, однако мутаций в гене *APC* выявлено не было, а при продолжении генетического поиска обнаружено наличие биаллельных мутаций в гене *MutYH*. У каждого пациента был тщательно собран семейный анамнез с составлением родословной, а при необходимости уточнения локализации мутаций (моно- или биаллельное расположение) кровным родственникам пациентов также проведен генетический анализ в генетической лаборатории ФГБУ «НМИЦ колопроктологии имени А. Н. Рыжих» Минздрава России (Рисунок 1).

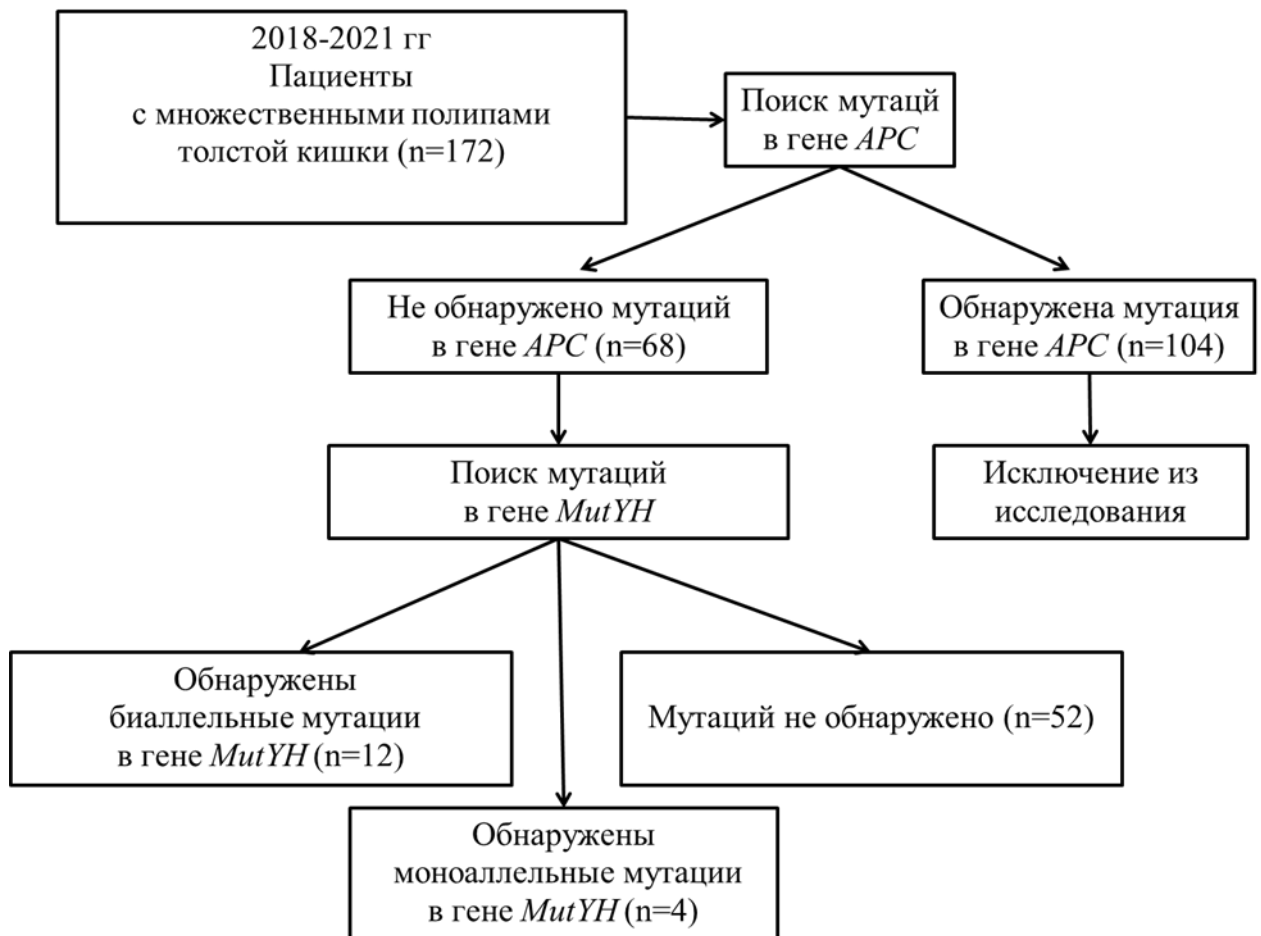


Рисунок 1 – Схема обследования пациентов с подозрением на МАП

Таким образом, в исследование было включено 24 пациента с генетически подтвержденным диагнозом *MutYH*-ассоциированный полипоз из 23 семей (2 пациента кровные родственники – сибсы).

Стадирование злокачественных опухолей производилось в соответствии с классификацией TNM (8-я редакция, 2017).

2.2. Методы диагностики

2.2.1. Сбор анамнеза и составление генеалогического дерева

При выявлении у пациента множественных полипов в толстой кишке (20 и более), выполняли тщательный сбор жалоб и анамнеза заболевания, анамнеза жизни, выполняли физикальный осмотр. В историю болезни были включены следующие данные:

- начало и последующее течение заболевания у пробанда (пациента, с которого при генеалогическом анализе начинается составление родословной);
- информация о сибсах пробанда (родных братьях и сестрах);
- информация о родственниках по линии матери и отца больного.

Для каждой семьи составляли генеалогическое дерево (Рисунок 2).

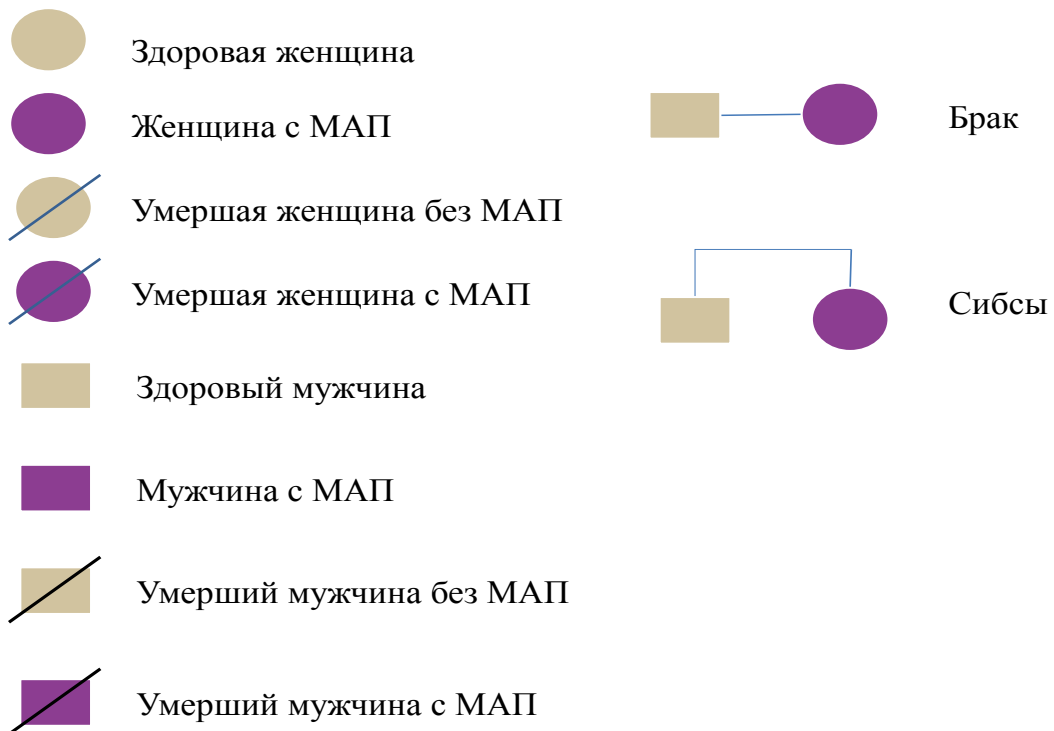


Рисунок 2 – Символы, используемые при составлении родословной

2.2.2. Лабораторные исследования

Выполненные лабораторные исследования (А. В. Каменева – заведующая отделом клинико-биохимической лаборатории) включали в себя общий анализ мочи, общий анализ крови, определение содержания гемоглобина и формулы крови с помощью аппарата KONDEN MEK-7222K (Япония). Тромбоэластограмму, гемостазиограмму, ионограмму, выполняли на аппаратах Sysmex CA500 (Япония) и Na/K Analyser Medica Easylyte (США).

Кроме того, был анализирован уровень альбумина и общего белка, прямого и непрямого билирубина, aminотрансфераз АЛТ и АСТ, щелочной фосфатазы и креатинина.

При поступлении у пациентов с КРР также определяли уровень онкомаркеров РЭА, СА 19-9.

2.2.3. Эндоскопические методы исследования

Всем пациентам, включенным в исследование, проводили эндоскопическое исследование верхних отделов желудочно-кишечного тракта – эзофагогастродуоденоскопию и исследование толстой кишки – колоноскопию.

Эзофагогастродуоденоскопию проводили пациентам с целью исключения сопутствующих заболеваний и синхронных опухолей в верхних отделах желудочно-кишечного тракта. При выявлении эрозивных или язвенных изменений желудка или двенадцатиперстной кишки, больным выполняли биопсию и исследование на наличие *Helicobacter pylori* слизистой указанных отделов ЖКТ.

В случае обнаружения эрозивно-язвенных изменений при гастроскопии пациенту назначали консультацию гастроэнтеролога и проводили курс противоязвенной терапии. При выявлении *Helicobacter pylori* назначали эрадикационную терапию. Описанный алгоритм позволял снизить риск развития осложнений при хирургических вмешательствах.

При проведении колоноскопии производили оценку слизистой оболочки толстой кишки, включая терминальный отдел подвздошной кишки на протяжении 10–15 см; при обнаружении полипов описывали их локализацию в каждом отделе толстой кишки, размер, тип полипа (тубулярная аденома, зубчатая аденома, гиперпластический полип); при визуализации опухоли устанавливали ее локализацию, степень сужения просвета кишки, визуальные характеристики, производили забор материала для гистологического исследования (руководитель отдела эндоскопической диагностики и хирургии – д. м. н., проф. В. В. Веселов).

2.2.4. Лучевые методы исследования

С целью исключения отдаленных метастазов на амбулаторном этапе всем пациентам выполняли компьютерную томографию (КТ) органов грудной клетки, брюшной полости и малого таза с внутривенным контрастированием препаратами ультравист 370 и омнипак 350 (аппарат Philips Brilliance – 64 СТ (Нидерланды). При локализации опухоли в прямой кишке пациентам выполняли магнитно-резонансная томография (МРТ) малого таза без контрастирования для оценки распространенности опухоли, состояния регионарных лимфоузлов на аппарате Philips Achieva 1,5T (руководитель отдела рентгенодиагностики, компьютерной и магнитно-резонансной томографии – д. м. н. И. В. Зароднюк).

При необходимости пациентам выполняли ультразвуковое исследование органов брюшной полости, малого таза для верификации диагноза с помощью аппаратов Hi Vision Preirus Hitachi и Philips iU 22 (руководитель отдела ультразвуковой диагностики – д. м. н. Ю. Л. Трубачева).

2.2.5. Молекулярно-генетические методы исследования

Исследование проводили в отделе лабораторной генетики ФГБУ «НМИЦ колопроктологии имени А. Н. Рыжих» Минздрава России.

Выделение ДНК из лимфоцитов крови больных с МАП производили с помощью набора «АмплиПрайм ДНК-сорб-В» (ДНК технология, Россия) согласно протоколу производителя. Амплификацию 16 кодирующих экзонов гена *MutYH*

(ENST00000372115.7) проводили с помощью набора праймеров, подобранных с использованием ресурса Primer3 software (<http://bioinfo.ut.ee/primer3-0.4.0/primer3/input.htm>). Варианты в амплифицированных участках гена *MutYH* выявляли с помощью метода SSCP (Single-Stranded Conformation Polymorphism). Электрофорез проводили в 10%-м полиакриламидном геле. Фрагменты ДНК с обнаруженными вариантами секвенировали по двум комплементарным цепям с помощью прибора «ABI PRISM 3500» (8 capillaries; Applied Biosystems). Часть ДНК пациентов исследовали на секвенаторе NextSeq 550 фирмы Illumina, согласно протоколу производителя с подтверждением выявленных вариантов в гене *MutYH* методом секвенирования по Сэнгеру (руководитель отдела лабораторной генетики – д. м. н. А. С. Цуканов).

2.2.6. Патоморфологические методы исследования

С целью верификации диагноза перед хирургическим вмешательством на амбулаторном этапе при колоноскопии производилась биопсия из опухоли.

Фиксацию препарата выполняли в 10%-м растворе формалина. С помощью микротомы производили срез. Окрашивание препарата выполняли гематоксилином-эозином. Для исследования являлось обязательным определение степени дифференцировки опухоли при ее наличии. При оценке макропрепарата определяли длину удаленной части кишки, расстояние от края опухоли до дистальной и проксимальной границ резекции, протяженность и глубину инвазии опухоли, количество лимфатических узлов в брыжейке. Анализ микропрепарата заключался в определении степени дифференцировки опухолевых клеток, глубину инвазии опухоли, наличие метастазов в лимфатические узлы, перивазального и периневрального роста опухоли, наличие опухолевых депозитов в клетчатке.

В отношении полипов, оценивалось их количество в каждом отделе толстой кишки, размер, гистологический тип, степень дисплазии (руководитель отдела патоморфологических и иммуногистохимических исследований – к. м. н. О. А. Майновская).

2.2.7. Статистическая обработка результатов

Статистическая обработка результатов исследования выполняли на персональном компьютере с помощью программы Statistica 13 (StatSoft, США). Непрерывные данные описывали медианой и квартилями (Q25; Q75) и минимальным и максимальным (min–max). Сравнение групп проводили критерием Mann – Whithney. Для определения времени развития колоректального рака использовали метод Каплан – Майера, однофакторный анализ проводили с помощью метода Сох-регрессии, статистически значимым результат считали при $p < 0,05$.

Глава 3. НЕПОСРЕДСТВЕННЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ ОБСЛЕДОВАНИЯ ПАЦИЕНТОВ С *MutYH*-АССОЦИИРОВАННЫМ ПОЛИПОЗОМ

Исследование основано на изучении данных о 24 пациентах из 23 семей с генетически подтвержденным диагнозом *MutYH*-ассоциированного полипоза, находившихся на обследовании и лечении в ФГБУ «НМИЦ колопроктологии имени А. Н. Рыжих» Министерства здравоохранения Российской Федерации с 2012 г. по январь 2021 г. Соотношение мужчин и женщин составило 9 : 15, а средний возраст – 48 (19–70) лет.

Основанием для обследования включенных в исследование пациентов явилось наличие 20 и более полипов толстой кишки по данным эндоскопического исследования и заподозрено наличие аденоматозного полипозного синдрома, однако мутаций в гене *APC* выявлено не было, а при продолжении генетического поиска обнаружено наличие биаллельных мутаций в гене *MutYH*. У каждого пациента был тщательно собран семейный анамнез с составлением родословной, а при необходимости уточнения локализации мутаций (моно- или биаллельное расположение) кровным родственникам пациентов также проведен генетический анализ.

Учитывая достаточно редкую встречаемость заболевания, в исследование было включено 2 выборки пациентов: ретроспективная и проспективная. В период с января 2018 г. по январь 2021 г. в ФГБУ «НМИЦ Колопроктологии имени А. Н. Рыжих» Минздрава России на обследовании и лечении находилось 172 пациента с множественными полипами толстой кишки ($n > 20$). Из них у 104 пациентов при молекулярно-генетическом исследовании выявлены мутации в гене *APC*, а из оставшихся 68 пациентов, у которых не было обнаружено мутаций в гене *APC*, у 16 пациентов были обнаружены мутации в гене *MutYH*, 12 из которых были гомозиготными, 4 – гетерозиготными, которые вошли в проспективную группу исследования. В ретроспективную группу были включены пациенты с множественными полипами толстой кишки, находившиеся на обследовании и лечении в Центре с 2012 г. по 2018 гг., при этом у 12 больных при молекулярно-генетическом исследовании были выявлены биаллельные мутации в гене *MutYH*, у 3 – моноаллельные.

Таким образом, частота *MutYH*-ассоциированного полипоза у пациентов с подозрением на наследственный полипозный синдром в российской популяции, составляет 7% (12/172); а среди пациентов, не имеющих мутаций в гене *APC* – 17,6% (12/68).

3.1. Семейный анамнез у пациентов с *MutYH*-ассоциированным полипозом

Особого внимания в описании клинических особенностей наследственных заболеваний заслуживает анализ семейного анамнеза и составление родословных.

В нашем исследовании при анализе семейного анамнеза выяснилось, что у 15 (62,5%) пациентов прослеживался отягощенный семейный анамнез. Из них в 9 семьях наблюдался «вертикальный» тип наследования в 2 и более поколениях, в остальных 6 семьях можно проследить «горизонтальный», или аутосомно-рецессивный, тип наследования (Таблица 6).

Таблица 6 – Семейный анамнез у российских пациентов с МАП

Пациенты (n = 15)	«Вертикальный» тип наследования	«Горизонтальный» тип наследования
1	Р. брат в 66 лет КРР, мать КРР в ~55 лет, р. сестра КРР в ~60 лет	–
2	Бабушка рак желудка в 52 года, у матери моноаллельная мутация в гене <i>MutYH</i> (не обследована), дед рак легких в 54 года	–
3	–	Р. брат в 50 лет КРР
4	Отец в 52 года рак желудка, родной брат в 59 лет КРР на фоне МАП	–
5	–	Р. сестра в 58 лет рак молочной железы
6	–	Р. брат в 60 лет рак желудка, р. сестра в 55 лет КРР
7	Р. брат в 48 лет КРР, дед по материнской линии рак пищевода в 70 лет, дядя по материнской линии КРР в 65 лет	–
8	Отец в 61 год КРР, мать в 55 лет рак матки	–
9	–	Р. сестра КРР в 56 лет, р. сестра рак матки в 68 лет, р. сестра в 35 лет рак головного мозга
10	Р. сестра КРР в 66 лет, отец КРР в 80 лет	–
11	Мать в 57 лет рак КРР, дед по линии матери в 40 лет КРР	–
12	Дядя по линии матери рак желудка в 60 лет	–

Продолжение таблицы 6

Пациенты (n = 15)	«Вертикальный» тип наследования	«Горизонтальный» тип наследования
13	Р. сестра КРР в 49 лет, мать в 62 г. рак головного мозга, дед (по мат.) рак желудка в 40 лет, дядя (по мат.) в 64 г. рак пищевода	–
14	–	Р. сестра в 26 лет МАП
15	–	2 р. брата в 43 г. МАП, р. сестра рак печени в 33 г.

В качестве примера приводим родословную пациента Н., 70 лет с диагнозом: первично-множественный синхронный рак толстой кишки pT4aN2aM0. *MutYH*-ассоциированный полипоз (диагноз установлен в возрасте 70 лет, количество полипов в толстой кишке – 120). Наследственный анамнез: родная сестра умерла от РТК в 56 лет; родная сестра в 34 года умерла от опухоли головного мозга; у родной сестры в 68 лет диагностирован рак матки, при этом у родителей пациента онкологических заболеваний не было (Рисунок 3). Ввиду отсутствия алгоритмов диагностики, критериев наблюдения, а также, несмотря на наличиеотягощенного семейного анамнеза пациента, диагноз МАП у данного пациента был установлен в позднем возрасте уже на фоне первично-множественного синхронного рака толстой кишки.

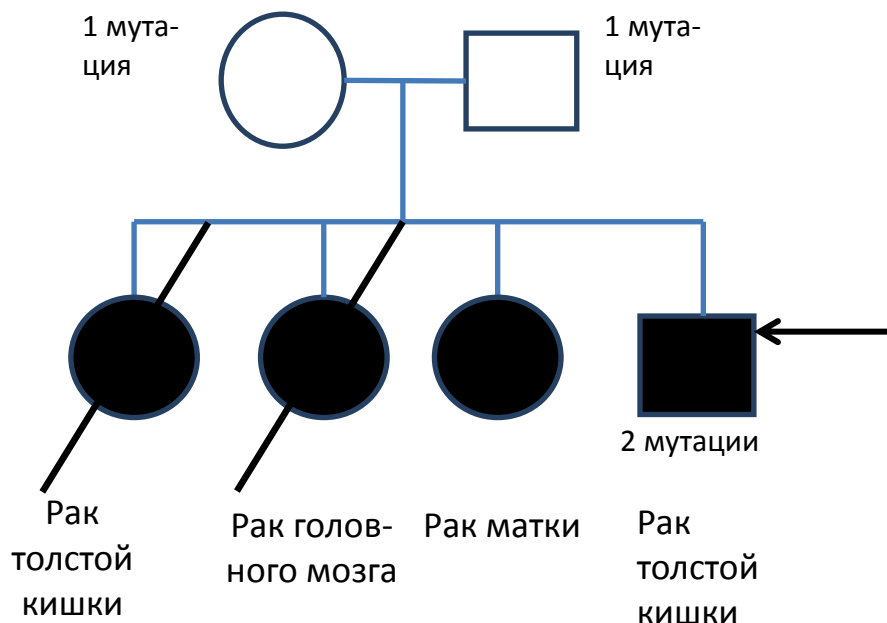


Рисунок 3 – Родословная пациента Н.

Учитывая наследственный характер заболевания, кровным родственникам пациентов, включенных в проспективную группу исследования, также выполняли молекулярно-генетическое исследование на наличие мутаций в гене *MutYH*, а при их обнаружении проводили эндоскопическое исследование, включающее колоноскопию и эзофагогастродуоденоскопию (Таблица 7).

Таблица 7– Родственники пациентов с МАП

Номер (n = 11)	Обследованные родственники	Молекулярно-генетическое исследование	Колоноскопия	ЭГДС
1	дочь 49 лет	моноаллельная мутация	полипов нет	полипов нет
2	сын 46 лет от обследования отказывается, сын 42 года умер от ТЭЛА	–	–	–
3	сын 24 года	моноаллельная мутация	полипов нет	полипов нет
4	дочь 47 лет	моноаллельная мутация	полипов нет	полипов нет
5	детей нет, братьев сестер нет	–	–	–
6	р. брат 47 лет, сын 27 лет	моноаллельные мутации	полипов нет	полипов нет
7	сын 15 лет, дочь 7 лет	сын – биаллельная мутация, дочь – моноаллельная мутация	полипов нет	полипов нет
8	мать 68 лет	моноаллельная мутация	полипов нет	–
9	2 детей, не обследованы	–	–	–
10	р. сестра 26 лет	биаллельная мутация	множественные полипы толстой кишки	полипов нет
11	р. сестра 42 года, 2 племянников 32 и 37 лет	моноаллельные мутации	полипов нет	полипов нет

Таким образом, из 11 семей проспективной группы было обследовано 8, при этом моноаллельные мутации были выявлены у 10 родственников, у 2 родственников – биаллельные мутации, установлен диагноз *MutYH*-ассоциированный полипоз. По данным колоноскопии и эзофагогастродуоденоскопии ни у одного пациента с выявленными моноаллельными мутациями полипов обнаружено не было. У одного пациента с установленным диагнозом МАП, выявлено 12 полипов толстой кишки, в дальнейшем выполнена эндоскопическая полипэктомия, другой

родственник сын пациентки в возрасте 15 лет, по данным эндоскопического исследования у него также не было выявлено полипов.

3.2. Наследственные мутации у российских пациентов с *MutYH*-ассоциированным полипозом

При молекулярно-генетическом исследовании пациентов с *MutYH*-ассоциированным полипозом выявлено, что в разных этнических группах и популяциях имеются свои особенности и наиболее часто встречающиеся варианты мутаций в гене *MutYH*, которых в настоящее время описано около 220 (Human Gene Mutation Database (HGMD®)).

В связи с этим особый интерес представляет изучение мутаций в гене *MutYH* характерных для российской популяции. В результате проведенного исследования данный диагноз установлен у 23 человек.

Поскольку *MutYH*-ассоциированный полипоз является аутосомно-рецессивным заболеванием у каждого из 23 пациентов были выявлены сразу 2 герминальные мутации, при этом у 9 человек они были в гомозиготном, а у 14 в компаунд-гетерозиготном состоянии (Таблица 8). У одного из больных впоследствии обследована родная сестра, у которой также обнаружено 2 мутации, что позволило диагностировать и у нее данный синдром и включить ее в анализируемую выборку.

Необходимо отметить, что частота 2 миссенс-мутаций (p.G382D и p.Y165C), которые встречаются у европейцев и североамериканцев примерно в 80% случаев [12, 43, 86, 111, 107, 112] в исследуемой выборке российских пациентов была значительно ниже – 28% и 17%, соответственно.

В то же время, крайне важной особенностью обследованных больных является высокая встречаемость 2 других известных ранее миссенс-мутаций: p.G169D и p.R231H (Рисунок 4), которые встретились в 15% и 13% случаев, соответственно. Эти данные указывают на высокую вероятность эффекта основателя этих 2 мутаций в России.

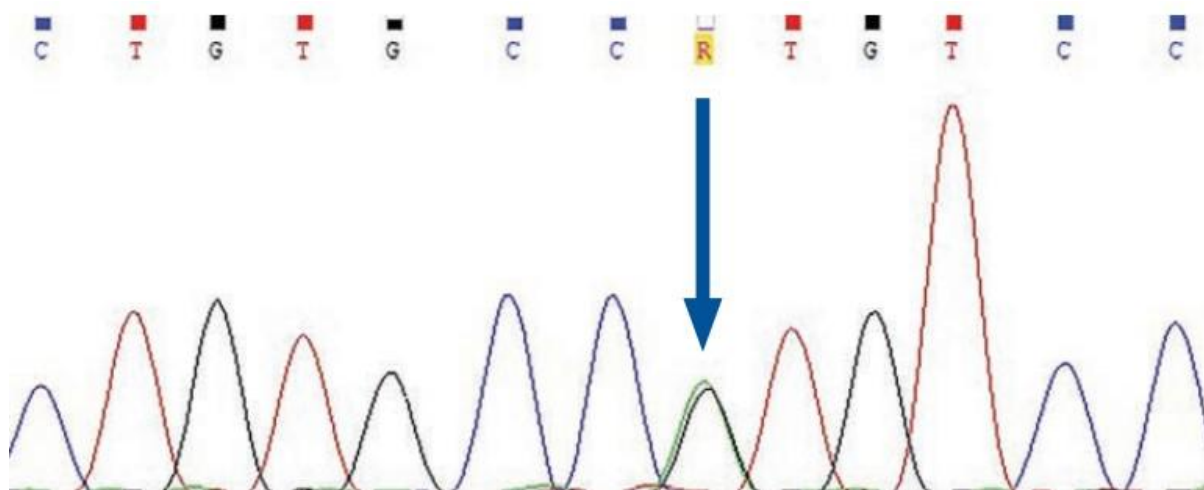


Рисунок 4 – Сиквенс фрагмента гена *MutYH*.
Стрелкой указана наследственная миссенс-мутация p.R231H

Кроме того, еще у 2 неродственных пациентов встретилась также описанная ранее мутация c.462+19_462+31del (Рисунок 5).

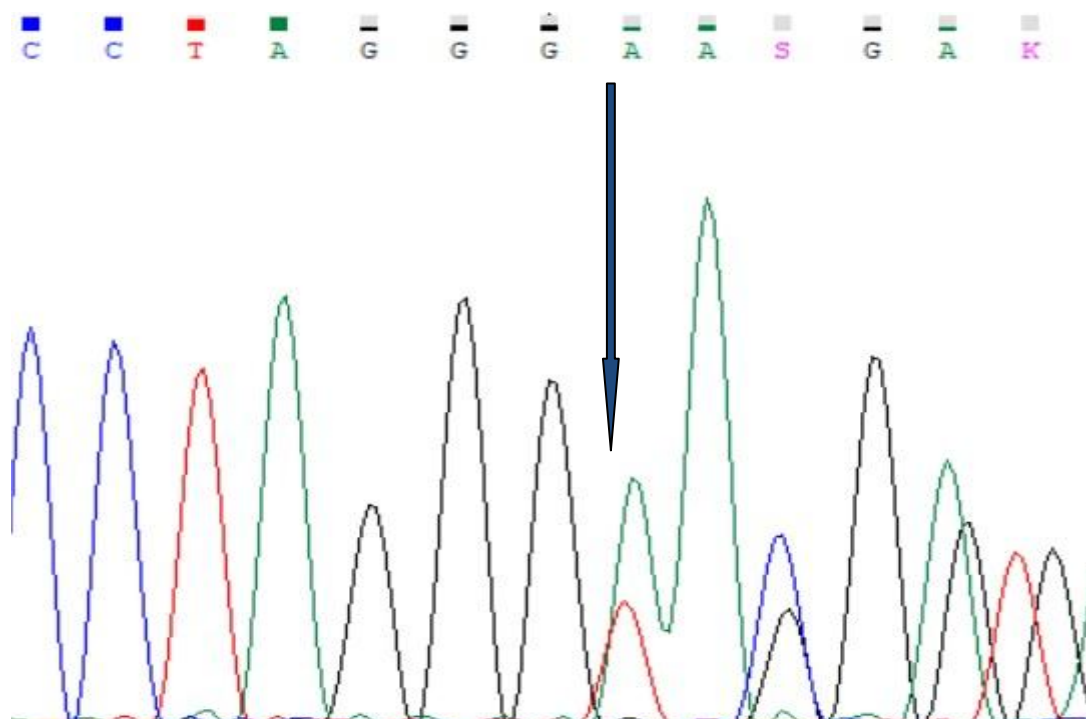


Рисунок 5 – Сиквенс фрагмента гена *MutYH*. Стрелкой указано начало наследственной мутации c.462+19_462+31del.

Частота других мутаций в гене *MutYH*, которые обнаружены только по одному разу, составила 22%.

Таблица 8 – Мутации в гене *MutYH* в исследуемой выборке российской популяции

Пациенты (n = 23)	Мутации в гене <i>MutYH</i>
1	p.D382D
2	p.P18L и p.G25D
3	p.C165C
4	p.D382D
5	p.C165C
6	p.Y165C и p.R231H
7	p.G169D и с.903delA
8	p.G382D и p.R231H
9	p.Y165C и p.G382D
10	p.R168H и p.R231H
11	p.G382D и с.1598delC
12	p.G169D и p.G382D
13	p.D382D
14	p.R260W и с.462+19_462+31del
15	p.H231H
16	p.D382D
17	p.Q402X и p.R293P
18	p.D169D
19	p.R231H и p.G382D
20	p.G169D и с.462+19_462+31del
21	p.G169D и с.1105delC
22	p.R19X и p.G169D
23	p.C165C

В проведенном исследовании среди найденных наследственных мутаций в гене *MutYH* впервые в мире были описаны 2 новых варианта: миссенс-мутация p.R293P, а также делеция с.903delA, что также может быть отнесено к особенностям российской популяции пациентов.

Таким образом, основными молекулярно-генетическими особенностями *MutYH*-ассоциированного полипоза в российской популяции стали: более низкая частота встречаемости мутаций p.G382D и p.Y165C, которая составила 28% и

17%, в сравнении с европейской популяцией, где она достигает 80%, а также высокая частота встречаемости миссенс-мутаций p.G169D и p.R231H, которая составила 15% и 13% соответственно. Кроме того, найдено 2 новых варианта мутаций в гене *MutYH*.

3.3. Характеристика полипов толстой кишки у пациентов с *MutYH*-ассоциированным полипозом

Основным клиническим проявлением *MutYH*-ассоциированного полипоза является наличие полипов толстой кишки. В нашем наблюдении у всех пациентов, включенных в исследование, при эндоскопическом обследовании выявлены множественные полипы толстой кишки. Медиана количества полипов при этом составила 48 (22–420) (Таблица 9).

У 18 (75%) из 24 пациентов полипы были равномерно распределены во всех отделах толстой кишки. У 6 (25%) человек большая их часть была локализована в правой половине ободочной кишки с единичными полипами (от 3 до 7) в остальных отделах.

По данным литературы, отличительной чертой *MutYH*-ассоциированного полипоза от других полипозных синдромов является то, что наряду с тубулярными аденомами, заболевание также может быть представлено наличием стелющихся зубчатых аденом, гиперпластических полипов [42, 43, 86, 106]. Следует отметить, что у всех 24 включенных в исследование больных полипы были представлены тубулярными и тубуло-ворсинчатыми аденомами, у 4 пациентов дополнительно имелись гиперпластические полипы, и лишь в 1 из 24 наблюдений наряду с тубулярными, тубулярно-ворсинчатыми и гиперпластическими были диагностированы зубчатые аденомы (6).

При обследовании у 2(8%) из 24 пациентов были выявлены полипы другой локализации. В 1 наблюдении диагностированы полипы фундальных желез желудка (7) и у 1 больного полипы располагались в двенадцатиперстной кишке (5) и являлись аденоматозными.

Таблица 9 – Полипы толстой кишки у больных МАП

<i>Номер (n = 24)</i>	<i>Морфологическая картина полипов</i>	<i>Количество полипов</i>	<i>Локализация полипов</i>
1	Т, ТВ	60	преимущественно в правых отделах
2	Т, ТВ	230	равномерно во всех отделах
3	Т, ТВ	150	преимущественно в правых отделах
4	Т, ТВ	80	равномерно во всех отделах
5	Т, ТВ	100	равномерно во всех отделах
6	Т, ТВ	90	равномерно во всех отделах
7	Т, ТВ	56	преимущественно в правых отделах
8	Т, ТВ	100	равномерно во всех отделах
9	Т	22	равномерно во всех отделах
10	Т, ТВ	120	равномерно во всех отделах
11	Т	33	равномерно во всех отделах
12	Т, ТВ	36	равномерно во всех отделах
13	Т, ТВ, Г	37	равномерно во всех отделах
14	Т, ТВ	150	преимущественно в правых отделах
15	Т, ТВ	24	равномерно во всех отделах
16	Т, ТВ, З, Г	24	равномерно во всех отделах
17	Т, ТВ	40	равномерно во всех отделах
18	Т, ТВ	420	равномерно во всех отделах
19	Т, ТВ	26	преимущественно в правых отделах
20	Т, ТВ	30	равномерно во всех отделах
21	Т, ТВ	38	преимущественно в правых отделах
22	Т, ТВ, Г	39	равномерно во всех отделах
23	Т, ТВ	100	равномерно во всех отделах
24	Т, ТВ, Г	22	равномерно во всех отделах

Примечание. Т – тубулярные, ТВ – тубулярно-ворсинчатые, З – зубчатые, Г – гиперпластические

Согласно данным литературы, для *MutYH*-ассоциированного полипоза характерна преимущественная локализация полипов в правых отделах ободочной кишки.

Однако одной из особенностей, характерных для пациентов российской популяции, стало равномерное распределение полипов толстой кишки во всех отделах и встретилось в 75% случаев.

Также стоит отметить, что одной из особенностей МАП является сочетание тубулярных, зубчатых и гиперпластических полипов. Однако у пациентов, включенных в наше исследование, в большинстве случаев (79%) полипы были представлены только тубулярными и тубулярно-ворсинчатыми аденомами, а полипы внекишечной локализации встретились лишь у 2 (8%) пациентов.

3.4. Характеристика первичного и метакронного рака толстой кишки у пациентов с *MutYH*-ассоциированным полипозом

Учитывая относительно редкую встречаемость заболевания, отсутствие общепринятых алгоритмов диагностики, мониторинга и лечения пациентов с *MutYH*-ассоциированным полипозом, у 14 из 24 пациентов (58%), обратившихся в ФГБУ «НМИЦ колопроктологии имени А. Н. Рыжих» Минздрава России, уже имелась клиническая картина колоректального рака. При эндоскопическом исследовании пациентов у 10 (42%) из 24 на момент диагностики *MutYH*-ассоциированного полипоза не было выявлено рака толстой кишки.

Согласно приведенным клиническим данным у 8 пациентов колоректальный рак развился до установки диагноза *MutYH*-ассоциированного полипоза. При этом у 3 пациентов не удалось выполнить тотальную колоноскопию по причине стенозирующего характера опухоли, у 3 пациентов диагноз МАП на момент диагностики КРР не установлен ввиду наличия единичных полипов толстой кишки или их отсутствия.

У 2 пациентов диагноз рака толстой кишки установлен по данным гистологического исследования удаленных эндоскопическим способом полипов (данные вмешательства выполнялись в других клиниках). У оставшихся 6 пациентов диагноз КРР и МАП был установлен одновременно.

Средний возраст диагностики МАП без КРР составил 38 (19–50) лет, а средний возраст выявления КРР на фоне МАП – 60 (26–70) лет.

У 5 из 14 пациентов с диагностированным раком толстой кишки на фоне МАП выявлено наличие синхронных опухолей толстой кишки. Таким образом, у 14 пациентов с МАП было обнаружено 22 злокачественные опухоли: 10 (46%) – в прямой кишке, 8 (36%) – в правых отделах ободочной кишки, 4 (18%) – в сигмовидной кишке. По данным гистологического исследования все они были представлены аденокарциномой разной степени дифференцировки.

Из 14 пациентов с диагностированным колоректальным раком у 2 развились метакронные опухоли толстой кишки. В одном наблюдении первичная опухоль локализовалась в прямой кишке, пациенту была выполнена передняя резекция прямой кишки, однако через 15 лет диагностирована метакронная опухоль в слепой кишке, больному выполнено хирургическое вмешательство в объеме правосторонней гемиколэктомии. Во втором случае первичная опухоль была обнаружена в сигмовидной кишке, пациенту выполнена левосторонняя гемиколэктомия, через 16 лет развился метакронный рак в восходящей ободочной кишке, произведена правосторонняя гемиколэктомия. При этом средний возраст возникновения метакронного рака толстой кишки у больных с *MutYH*-ассоциированным полипозом составил 78 (77–79) лет (Таблица 10).

По данным патоморфологического исследования опухоли, прорастающие все слои кишечной стенки, встречались наиболее часто. Так рак толстой кишки с глубиной инвазии T3 диагностирован у 8 (57%), T4 – у 2 (14%), T2 – у 1 (7%), T1 – у 3 (21%) пациентов.

Поражение регионарных лимфоузлов, соответствующее индексу N1b выявлено у 1 (7%) пациента, N2a – у 1 (7%), у остальных 12 (86%) пациентов метастазов в регионарных лимфоузлах не обнаружено.

Отдаленные метастазы в легком встретились в 1 (7%) наблюдении из 14.

У 1 (7%) пациента по данным гистологического исследования опухоль была представлена высокодифференцированной аденокарциномой (G1), у 12 (86%) пациентов – умереннодифференцированной аденокарциномой (G2) и у 1 (7%) пациента опухоль имела строение низкодифференцированной аденокарциномы (G3).

Таблица 10 – Клинические данные о раке на фоне МАП

Пациенты (n = 14)	1-й РТК, возраст	Локализация РТК	TNM	Метахронный РТК, локализация	TNM
1	63	прямая (2)	T3N0M0	–	
2	59	восходящая	T2N0M0	–	
3	59	слепая, сигмовидная, прямая	T3N1b(3/21)M0	–	
4	43	слепая, восходящая, прямая	T3N0M0	–	
5	63	сигмовидная	T3N0M0	восходящая	T1N0M0
6	70	слепая, восходящая, прямая	T4aN2a(5/64)M1a (pul)	–	
7	62	прямая	T3N0M0	слепая	TisN0M0
8	63	восходящая	T3N0M0	–	
9	43	прямая	T3N0M0	–	
10	69	сигмовидная	T3N0M0	–	
11	57	восходящая, прямая	T4aN0M0	–	
12	44	прямая	T1N0M0	–	
13	26	сигмовидная	T1N0M0	–	
14	60	прямая	T1N0M0	–	

Метахронные опухоли толстой кишки развились в 2 случаях. В отношении инвазии опухоли у обоих пациентов степень прорастания соответствовала индексу T1. Как регионарных, так и отдаленных метастазов в обоих случаях выявлено не было.

3.5. Спектр внекишечных проявлений у пациентов с *MutYH*-ассоциированным полипозом

Помимо основных клинических признаков заболевания, таких как полипы толстой кишки и колоректальный рак на их фоне, у пациентов с *MutYH*-ассоциированным полипозом могут иметься и внекишечные проявления [5, 17, 107].

По данным инструментального обследования, у 2 пациентов выявлены полипы внекишечной локализации: в 1 случае имелись полипы в желудке, во втором наблюдении – в двенадцатиперстной кишке. Также при анализе клинической картины обна-

ружено, что из опухолей внекишечной локализации у 1 пациентки в анамнезе имелся рак молочной железы.

3.6. Особенности клинической картины у пациентов с моноаллельными мутациями в гене *MutYH*

Несмотря на то, что *MutYH*-ассоциированный полипоз – это наследственное заболевание с аутосомно-рецессивным типом наследования, в нашей практике встретились пациенты, являющиеся носителями моноаллельных мутаций в гене *MutYH*.

Данные мировой литературы, касающиеся данной категории пациентов, являются довольно противоречивыми и неубедительными, в связи с этим мы также решили описать клиничко-генетические особенности носителей гетерозиготных *MutYH*-мутаций в российской популяции.

В период с 2012 по 2021 год в ФГБУ «НМИЦ колопроктологии имени А. Н. Рыжих» Минздрава России на обследовании и лечении находилось 7 пациентов с генетически подтвержденным наличием моноаллельных мутаций в гене *MutYH*. Соотношение мужчин и женщин составило 4 : 3 (Таблица 11).

Таблица 11 – Клинические данные о пациентах с моноаллельными мутациями в гене *MutYH*

Показатель	<i>n</i> = 7
Пол, <i>n</i>	
Мужчины	4
женщины	3
Возраст МАП, лет (Me, квартили)	53 (39; 61) (16–63)
Возраст ККР, лет (Me, квартили)	48 (40; 54) (16–63)
<i>n</i> полипов (Me, квартили)	100 (22; 120) (21–150)
Мутации, <i>n</i> :	
p.G382D	4
p.G169D	1
p.P391L	1
p.Q324H	1
Семейный анамнез, <i>n</i>	
«Вертикальный»	5
«Горизонтальный»	–

Медиана возраста в этой группе больных составила 53 (39; 61) (16–63) года. У всех 7 пациентов выявлены множественные полипы толстой кишки, медиана составила 100 (22; 120) (21–150). У 3 (43%) пациентов большая часть полипов была локализована в правых отделах, у 3 (43%) пациентов – равномерно во всех отделах толстой кишки, у 1 (14%) пациента – преимущественно в левых отделах. Следует также отметить, что у 5 пациентов прослеживается отягощенный семейный анамнез, при этом у всех он носит «вертикальный» характер.

У 6 (86%) из 7 больных диагностирован рак толстой кишки. При этом медиана возраста выявления КРР составила 48 (40; 54) (16–63). У 3 пациентов опухоль локализовалась в сигмовидной кишке, у 2 – в прямой кишке, у 1 пациента – в восходящей ободочной кишке.

По данным патоморфологического исследования операционного препарата опухоли с индексом T1 диагностированы у 4 (67%), T3 – у 1 (16,5%), T4 – у 1 (16,5%) пациента.

Поражение регионарных лимфоузлов, соответствующее индексу N1a выявлено у 1 (16,5%) пациента, N2b – у 1 (16,5%), у остальных 4 (67%) пациентов метастазов в регионарных лимфоузлах не обнаружено. Отдаленных метастазов и метакронных опухолей не обнаружено ни у одного пациента.

Несмотря на небольшую выборку пациентов, являющихся носителями моноаллельных мутаций в гене *MutYH*, у большинства из них (86%) был установлен диагноз КРР и выявлены множественные полипы толстой кишки. В связи с этим, данная категория пациентов, по нашему мнению, должна придерживаться тех же алгоритмов диагностики, мониторинга и лечения, что и носители биаллельных *MutYH*-мутаций.

Глава 4. ЛЕЧЕНИЕ И КЛИНИЧЕСКИЙ МОНИТОРИНГ ПАЦИЕНТОВ С *MutYH*-АССОЦИИРОВАННЫМ ПОЛИПОЗОМ

В связи с редкой частотой встречаемости *MutYH*-ассоциированного полипоза в популяции, небольшими выборками пациентов в изучаемом материале, в настоящее время нет четких алгоритмов для лечения данной категории пациентов, включающих, в первую очередь, объем хирургических вмешательств. Основные принципы лечения для пациентов с *MutYH*-ассоциированным полипозом, по данным литературы, аналогичны рекомендациям для больных с аттенуированной формой САТК.

4.1. Хирургические вмешательства по поводу множественных полипов у пациентов с *MutYH*-ассоциированным полипозом

У всех 24 пациентов, включенных в исследование, при эндоскопическом исследовании были выявлены множественные полипы толстой кишки.

У 14 (58%) из 24 пациентов хотя бы один раз в жизни выполнялась эндоскопическая полипэктомия (ЭП). При этом 3 (21%) больным данный вид хирургического вмешательства выполнялся перед радикальным оперативным лечением в объеме колэктомии с формированием илеоректального анастомоза. У 7 (50%) пациентов ПЭ из оставшихся отделов толстой кишки выполнялись после радикальных хирургических вмешательств или сегментарных резекций.

Следует отметить, что у 4 (29%) пациентов полипэктомия являлась единственным видом лечения с постоянным динамическим наблюдением. Одному из них выполнено ТЭМ-удаление ворсинчатой аденомы прямой кишки, наряду с этим были выявлены множественные полипы (36) толстой кишки, однако от дальнейшего лечения больной отказался. Еще одному из пациентов множественные эндоскопические полипэктомии выполнялись ежегодно на протяжении 19 лет, при этом суммарно было удалено около 200 полипов. Другим пациентам ЭП выполнялись от 1 до 4 раз в течение жизни.

В связи с большим количеством полипов и невозможностью их эндоскопического удаления, 4 (17%) из 24 включенных в исследование пациентов (при от-

сутствии колоректального рака) было выполнено профилактическое радикальное хирургическое вмешательство. Трех из них выполнены операции в объеме колпроктэктомии с формированием тонкокишечного J-образного резервуара. Еще 1 больному выполнена колэктомия с формированием илеоректального анастомоза. Данные оперативные вмешательства выполнены без предшествующих и последующих ПЭ.

Таким образом, в группе пациентов, у которых не был диагностирован КРР, у 4 больных единственным видом лечения была эндоскопическая полипэктомия, 4 пациентам в связи с большим количеством полипов было выполнено радикальное хирургическое вмешательство в указанных выше объемах.

4.2. Хирургические вмешательства по поводу первичного рака толстой кишки у пациентов с *MutYH*-ассоциированным полипозом

Как было описано ранее, у 14 (58%) из 24 пациентов был установлен диагноз колоректального рака, при этом у 8 пациентов он развился до установки диагноза *MutYH*-ассоциированного полипоза, у оставшихся 6 больных диагноз РТК и МАП были установлены одновременно. Всем пациентам указанной категории выполнено хирургическое вмешательство.

Следует отметить, что у всех пациентов с одномоментно установленным диагнозом КРР и *MutYH*-ассоциированного полипоза были выполнены одноэтапные радикальные хирургические вмешательства.

У 5 (36%) из 14 пациентов был выявлен первично-множественный синхронный рак толстой кишки. У 1 больного было выявлено 2 опухоли, которые локализовались в прямой кишке, в связи с чем была выполнена низкая передняя резекция прямой кишки. У 4 пациентов опухоли определялись как в правых, так и в левых отделах толстой кишки на фоне множественных полипов. Таким образом, 3 пациентам была выполнена операция в объеме колпроктэктомии с формированием постоянной илеостомы по Бруку. Одному пациенту выполнена правосторонняя гемиколэктомия в сочетании брюшно-анальной резекцией прямой кишки.

У 5 (36%) из 14 больных была произведена сегментарная резекция толстой кишки: 2 пациентам выполнена левосторонняя гемиколэктомия, 3 пациентам – передняя резекция прямой кишки. Еще 2 (14%) пациентам была выполнена операция в более расширенном объеме (колпроктэктомия с формированием тонкокишечного резервуара, колэктомия с формированием илеоректального анастомоза), обусловленным наличием множественных полипов в толстой кишке (около 150) и отягощенным семейным онкологическим анамнезом.

Так же у 2 из 14 пациентов хирургическое лечение было выполнено в 2 этапа. В одном случае первым этапом пациенту была выполнена эндоскопическая полипэктомия, однако при гистологическом исследовании удаленного материала выявлена аденокарцинома, в связи с чем в качестве второго этапа лечения пациенту была выполнена операция в объеме колэктомии с формированием илеоректального анастомоза. Во втором случае пациенту первым этапом была произведена субтотальная колэктомия с формированием илеоректального анастомоза, однако на протяжении 17 лет после хирургического вмешательства пациент не наблюдался. При эндоскопическом исследовании (через 17 лет после 1 этапа лечения) у больного была выявлена опухоль прямой кишки, в связи с этим, пациенту выполнено удаление оставшихся отделов толстой кишки с формированием тонкокишечного J-образного резервуара.

У одной пациентки, которой была выполнена низкая передняя резекция прямой кишки по поводу 2 синхронных опухолей указанной локализации, через 6 месяцев была выполнена повторная операция в объеме удаления оставшихся отделов толстой кишки с формированием постоянной илеостомы по Бруку. Расширенный объем операции в качестве 2 этапа лечения был выбран по причине обнаружения множественных полипов толстой кишки (около 60) при диагностической колоноскопии, которая не была выполнена ранее ввиду стенозирующего характера опухоли. Аналогичная картина наблюдалась еще в 2 случаях, однако в одном случае повторный объем вмешательства по поводу множественных колоректальных полипов был ограничен эндоскопической полипэктомией ввиду наличия у пациентки тяжелой сопутствующей патологии, в другом так же 2 этап лечения за-

ключался в удалении оставшихся отделов толстой кишки с формированием постоянной илеостомы по Бруку.

В одном случае после выполненной правосторонней гемиколэктомии в сочетании с брюшно-анальной резекцией прямой кишки через 21 год у пациента было выявлено около 50 полипов толстой кишки, в связи с этим, выполнялись множественные эндоскопические полипэктомии ($n = 4$).

Еще в одном случае после выполненной левосторонней гемиколэктомии пациенту выполнялись эндоскопические полипэктомии ($n = 3$), суммарно удалено около 60 полипов.

Стоит отметить еще один клинический случай. Пациентка 43 лет была оперирована в экстренном порядке по поводу рака прямой кишки, осложненного перфорацией и развитием перитонита, больной была выполнена передняя резекция прямой кишки (в другой клинике). Тотальная колоноскопия после указанной операции была выполнена лишь спустя 2 года, при этом выявлены множественные полипы толстой кишки (24) и крупная ворсинчатая опухоль слепой кишки. Учитывая возраст пациентки, наличие множественных полипов толстой кишки и колоректальный рак в анамнезе, было выполнено молекулярно-генетическое исследование, при этом обнаружены биаллельные мутации в гене *MutYH*, установлен диагноз *MutYH*-ассоциированного полипоза. Пациентке было предложено радикальное хирургическое в объеме удаления оставшихся отделов толстой кишки, от которого она категорически отказалась, в связи с чем объем вмешательства был ограничен эндоскопическим электрохирургическим удалением опухоли слепой кишки и полипэктомией (удалено 10 полипов от 0,7 до 1 см в диаметре). В настоящее время пациентка проходит динамическое наблюдение по месту жительства.

4.3. Хирургические вмешательства по поводу метакронного рака у пациентов с *MutYH*-ассоциированным полипозом

Метакронный рак толстой кишки после удаления первой опухоли развился у 2 пациентов. Рассмотрим клинические случаи более подробно.

Пациентка Г., 78 лет, обратилась в ФГБУ «НМИЦ колопроктологии имени А. Н. Рыжих» МЗ РФ в 2017 году с жалобами на склонность к запорам, потерю в весе (8 кг за 10 месяцев).

Анамнез заболевания прослеживается с 2001 года, когда в возрасте 62 лет возникли жалобы на боли в животе, склонность к запорам. При колоноскопии по месту жительства выявлена злокачественная опухоль сигмовидной кишки. Пациентка направлена в НМИЦ колопроктологии, где при обследовании подтвердилось наличие рака сигмовидной кишки стенозирующего характера, дистальнее опухоли так же определялось 9 полипов до 5 мм в диаметре. В плановом порядке пациентке выполнена операция в объеме левосторонней гемиколэктомии. По данным патогистологического исследования опухоль была представлена умеренно-дифференцированной аденокарциномой pT3N0cM0. Послеоперационный период протекал без осложнений. Через 3 месяца пациентке выполнена тотальная колоноскопия, при которой выявлено около 60 полипов размером до 6 мм. Поэтапно пациентке выполнено их эндоскопическое удаление (2002, 2005, 2014 гг.). До 2017 года пациентка не обследовалась, колоноскопия не выполнялась.

При изучении семейного анамнеза выяснено, что дед по линии матери умер от рака пищевода в возрасте 70 лет; дядя по линии матери оперирован в возрасте 65 лет по поводу рака толстой кишки (о причине смерти пациентка не осведомлена); у родного брата больной в возрасте 48 лет диагностировали рак прямой кишки (умер от генерализации процесса); у пациентки 2 сыновей: 58 и 47 лет, оба обследованы, при колоноскопии полипов не выявлено.

При поступлении состояние пациентки удовлетворительное. Кожные покровы и видимые слизистые обычной окраски и влажности. Живот не вздут, при пальпации мягкий, безболезненный во всех отделах.

По данным лабораторных исследований грубых отклонений от нормы не выявлено.

Пациентке выполнено комплексное инструментальное обследование. По данным гастроскопии патологии в верхних отделах желудочно-кишечного тракта не выявлено. По данным колоноскопии: трансвезосигмоидный анастомоз опреде-

ляется на 20 см от края ануса; на границе проксимальной и средней трети поперечной ободочной кишки визуализируется бляшковидная опухоль до 2,2 см в диаметре (выполнена биопсия); в оставшихся отделах толстой кишки суммарно определяется около 30 полипов до 6 мм в диаметре.

По данным патогистологического исследования биоптата опухоли выявлены комплексы аденокарциномы.

По результатам КТ органов брюшной полости, малого таза и грудной клетки данных за наличие генерализации процесса не выявлено.

Учитывая данные анамнеза заболевания, данные инструментальных методов исследования, пациентке было решено выполнить молекулярно-генетическое исследование на наличие мутаций в генах *APC*, *MutYH*. По результатам проведенного исследования выявлена биаллельная мутация в гене *MutYH* p.G382D и p.R231H.

Учитывая возраст пациентки, наличие тяжелой сопутствующей патологии, в мае 2017 года в плановом порядке пациентке решено выполнить операцию в объеме правосторонней гемиколэктомии. Послеоперационный период протекал без осложнений.

По данным патоморфологического исследования удаленного препарата опухоль представлена умереннодифференцированной аденокарциномой (на фоне аденомы) с изъязвлением, инвазией в подслизистый слой – уровень инвазии pT1sm3, наличием лимфоваскулярной инвазии в пределах опухоли. В слизистой вне опухоли определяются множественные мелкие тубулярные аденомы со слабой и умеренной дисплазией эпителия. Края резекции кишки интактны. В 9 лимфоузлах брыжейки кишки – без опухолевого роста.

Пациентка наблюдается амбулаторно в ФГБУ «НМИЦ колопроктологии имени А. Н. Рыжих» МЗ РФ. За 3 года наблюдения данных за прогрессирование онкологического процесса не выявлено. По данным колоноскопии, которая выполняется ежегодно, в оставшихся отделах толстой кишки (протяженность 20 см) определяется 4 полипа до 3 мм в диаметре, без динамики в росте.

В качестве второго примера приведем клинический случай пациента К., 77 лет, который обратился в НМИЦ колопроктологии в 2018 г. с жалобами на боли в животе ноющего характера.

Из анамнеза известно, что в 2003 году, в возрасте 61 года, у пациента возникли жалобы на примесь крови и слизи в стуле, в связи с чем пациент обратился за врачебной помощью. При обследовании выявлен рак прямой кишки на 8 см от края ануса. В плановом порядке пациенту выполнена передняя резекция прямой кишки (в другой клинике). По данным патоморфологического исследования опухоль была представлена умереннодифференцированной аденокарциномой pT3N0cM0. До 2010 года пациент регулярно обследовался, ежегодно выполнялась колоноскопия. Дважды пациенту выполнялась эндоскопическая полипэктомия по месту жительства (суммарно удалено около 8 полипов). В 2017 году пациент был госпитализирован в экстренном порядке с клиникой острой спаечной кишечной непроходимости, которую удалось разрешить при помощи консервативной терапии. После этого больному выполнена колоноскопия, при которой выявлена ворсинчатая опухоль слепой кишки. Пациент направлен в НМИЦ колопроктологии.

При изучении семейного анамнеза выяснено, что среди ближайших родственников случаев онкологических заболеваний не было.

При поступлении состояние пациента удовлетворительное. Кожные покровы и видимые слизистые обычной окраски и влажности. Живот не вздут, при пальпации мягкий, безболезненный во всех отделах.

По данным лабораторных исследований грубых отклонений от нормы не выявлено.

Пациенту выполнено комплексное инструментальное обследование. По данным гастроскопии патологии в верхних отделах желудочно-кишечного тракта не выявлено. По данным колоноскопии: в слепой кишке определяется стелющаяся опухоль размером 2,5 см в диаметре мягко-эластичной консистенции, гомогенная, ямочный рисунок регулярный, структурный везде, кроме центральной части, по Кудо III L – Vi сосудистый рисунок по Сано II-IIIa, LST – NG+G. Помимо этого,

визуализуется 14 полипов до 1,5 см в диаметре, распределенных равномерно во всех отделах толстой кишки.

По результатам КТ органов брюшной полости, малого таза и грудной клетки данных за наличие генерализации процесса не выявлено.

В плановом порядке в январе 2018 г. пациенту выполнена операция в объеме правосторонней гемиколэктомии. Послеоперационный период протекал без осложнений.

По данным патоморфологического исследования: опухоль представлена умереннодифференцированной аденокарциномой (на фоне аденомы) с инвазией в подслизистый слой pT1N0(0/20)cM0.

Учитывая данные анамнеза заболевания, результаты инструментальных методов исследования, пациенту было решено выполнить молекулярно-генетическое исследование на наличие мутаций в генах *APC*, *MutYH*. По результатам проведенного исследования выявлена биаллельная мутация в гене *MutYH* p.D382D.

В последующем пациенту трижды выполнялись эндоскопические полипэктомии, суммарно удалено 11 полипов.

Пациент наблюдается амбулаторно в ФГБУ «НМИЦ колопроктологии имени А.Н. Рыжих» Минздрава России.

Таким образом, в нашем наблюдении встретилось 2 случая развития метакронного колоректального рака, которые развились через 16 и 15 лет соответственно. По нашему мнению, метакронные опухоли развились вследствие отсутствия динамического наблюдения и ежегодного выполнения колоноскопии.

4.4. Обоснование лечебной тактики у пациентов с *MutYH*-ассоциированным полипозом

Для решения вопроса о выборе тактики лечения пациентов с *MutYH*-ассоциированным полипозом, решено выполнить подробный анализ клинических данных 2 групп больных: с диагностированным колоректальным раком и без него (Таблица 12).

Таблица 12 – Характеристика пациентов с МАП

Показатель	Пациенты с КРР, N = 14	Пациенты без КРР, N = 10	p
Возраст	60 (44; 63) (26–70)	38 (29;41) (19–50)	0,001
Пол			
Мужской	7 (50%)	2 (20%)	0,2
Женский	7 (50%)	8 (80%)	
Число полипов	85 (37;120) (24–420)	37 (26; 56) (22–230)	0,1
Мутации:			
Компаунд-гетерозиготные	6 (42%)	8 (89%)	0,03
Гомозиготные	8 (58%)	1 (11%)	0,77
p.G382D	9 (20%)	4 (9%)	
p.Y165C	5 (11%)	3 (7%)	
p.G169D	4 (9%)	3 (7%)	
p.R231H	5 (11%)	1 (2%)	
Семейный анамнез			
Горизонтальный	5 (36%)	1 (10%)	0,3
Вертикальный	4 (29%)	5 (50%)	
T			
1	3 (21%)		–
2	1 (7%)	–	
3	8 (57%)		
4a	2 (14%)		
N			
0	12 (86%)	–	–
+	2 (14%)		
M			
0	13 (93%)	–	–
+	1 (7%)		

При статистическом анализе двух вышеописанных групп пациентов выявлено, что медиана возраста пациентов с наличием колоректального рака статистически значимо больше медианы возраста пациентов с МАП и отсутствием КРР. Данный факт обусловлен тем, что КРР в 1 группе больных был диагностирован одновременно с *MutYH*-ассоциированным полипозом, подтвержденным генетически. По полу пациенты обеих групп были сопоставимы. По числу полипов группы статистически не различались. Однако у пациентов без колоректального рака частота мутаций в гетерозиготном состоянии была статистически значимо выше в сравнении с больными колоректальным раком на фоне МАП. По данным патоморфологического исследования, опухоли, локализующиеся в пределах кишечной стенки (T1–T3), диагностированы у 12/14 (86%) больных, опухоли с индексом T4 – у 2/14 (14%) пациентов. Поражение регионарных лимфоузлов N+ обнаружено у

2/14 (14%) больных, у остальных 12/14 (86%) пациентов метастазов в регионарных лимфоузлах не обнаружено. Отдаленные метастазы в легком встретились у 1 пациента.

Медиана времени до возникновения колоректального рака у пациентов с *MutYH*-ассоциированным полипозом составила 60 (47; 63) лет (Рисунок 6).

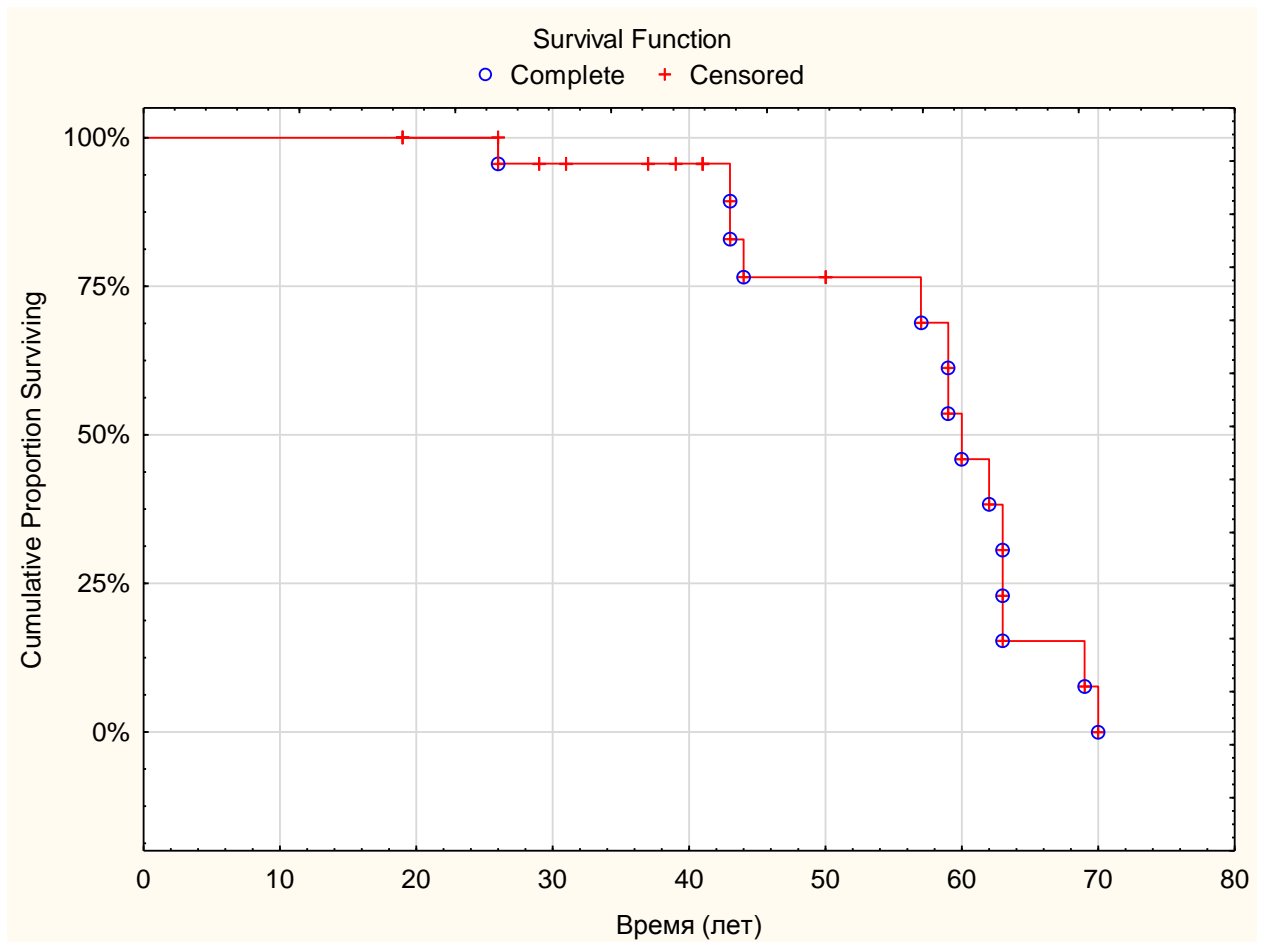


Рисунок 6 – Время до возникновения ККР у пациентов с МАП

Время жизни без колоректального рака представлено в Таблице 13.

Таблица 13 – Сроки выявления и вероятность жизни без развития колоректального рака

Пациент	Kaplan – Meier	
	Время, лет	Кумулятивная выживаемость
1	2	3
15 (без КРР)	19	
1 (с КРР)	26	96 ±4

Продолжение таблицы 13

<i>1</i>	<i>2</i>	<i>3</i>
16 (без КРР)	26	
17 (без КРР)	29	
18 (без КРР)	31	
19 (без КРР)	37	
20 (без КРР)	39	
21 (без КРР)	41	
22 (без КРР)	41	
2 (с КРР)	43	89±7
3 (с КРР)	43	83±9
4 (с КРР)	44	77±10
24 (без КРР)	50	
23 (без КРР)	50	
5 (с КРР)	57	69±12
7 (с КРР)	59	61±13
6 (с КРР)	59	54±13
8 (с КРР)	60	46±13
9 (с КРР)	62	38±13
12 (с КРР)	63	31±13
11 (с КРР)	63	23±12
10 (с КРР)	63	15±10
13 (с КРР)	69	7±7
14 (с КРР)	70	0

Для выявления возрастной границы, при которой вероятность возникновения КРР становится высокой, проведен ROC-анализ, при котором выявлено, что у пациентов в возрасте > 41 года колоректальный рак развивается с чувствительностью 93%, специфичностью 80%. Площадь под кривой 89,6, $p < 0,001$ (Рисунок 8).

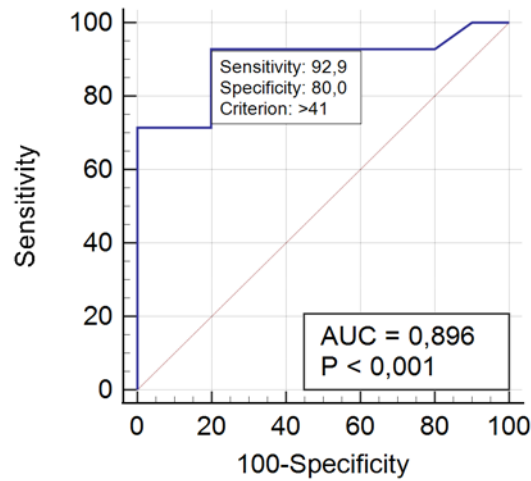


Рисунок 7 – ROC-анализ зависимости возникновения КРР от возраста

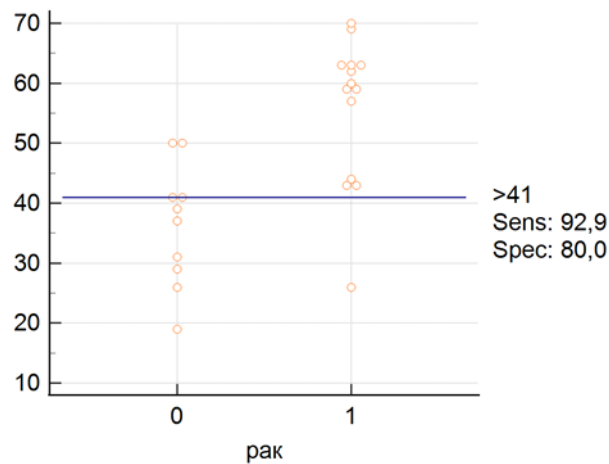


Рисунок 8 – Точечный график чувствительности, специфичности возраста развития КРР

Также проведен Соx-регрессионный однофакторный анализ для выявления предикторов, которые могут влиять на время возникновения КРР. Были оценены следующие показатели: пол, возраст, количество полипов в толстой кишке, наличие гомо- и компаунд-гетерозиготных мутаций, семейный анамнез, отдельные виды мутаций (Таблица 14).

Таблица 14 – Однофакторный Соx-регрессионный анализ предикторов развития КРР

Фактор	ОР (95%-й ДИ)	p
Пол (м/ж)	1,3 (0,42–41)	0,65
Количество полипов	1,002 (0,99–1,008)	0,65
Гомо/компаунд-гетерозиготное носительство мутаций	1,47 (0,47–4,6)	0,5
Семейный анамнез		
Горизонтальный / нет анамнеза	0,79 (0,2–3,1)	0,7
Вертикальный / нет анамнеза	0,53 (0,14–2,1)	0,3

Продолжение таблицы 14

Фактор	ОР (95%-й ДИ)	p
Наличие мутации p.G382D (n = 13)	0,75 (0,57–5,4)	0,3
Наличие мутации p.Y165C (n = 8)	2,2 (0,56–9)	0,26
Наличие мутации p.G169D (n = 7)	6,2 (0,002–38,8)	0,002
Наличие мутации p.R231H (n = 6)	0,8 (0,2–3,03)	0,7

При однофакторном анализе выявлено, что ни пол, ни количество полипов, ни гомо-/компаунд-гетерозиготное состояние мутаций, ни семейный анамнез (вертикальный, горизонтальный) не влияют на время возникновения рака толстой кишки. Однако при анализе наиболее часто встречающихся видов мутаций обнаружено, что мутация p.G169D может влиять на время возникновения колоректального рака. При наличии данной мутации риск развития РТК в 6,2 раза выше, чем при ее отсутствии ($p = 0,002$) (Рисунок 9).

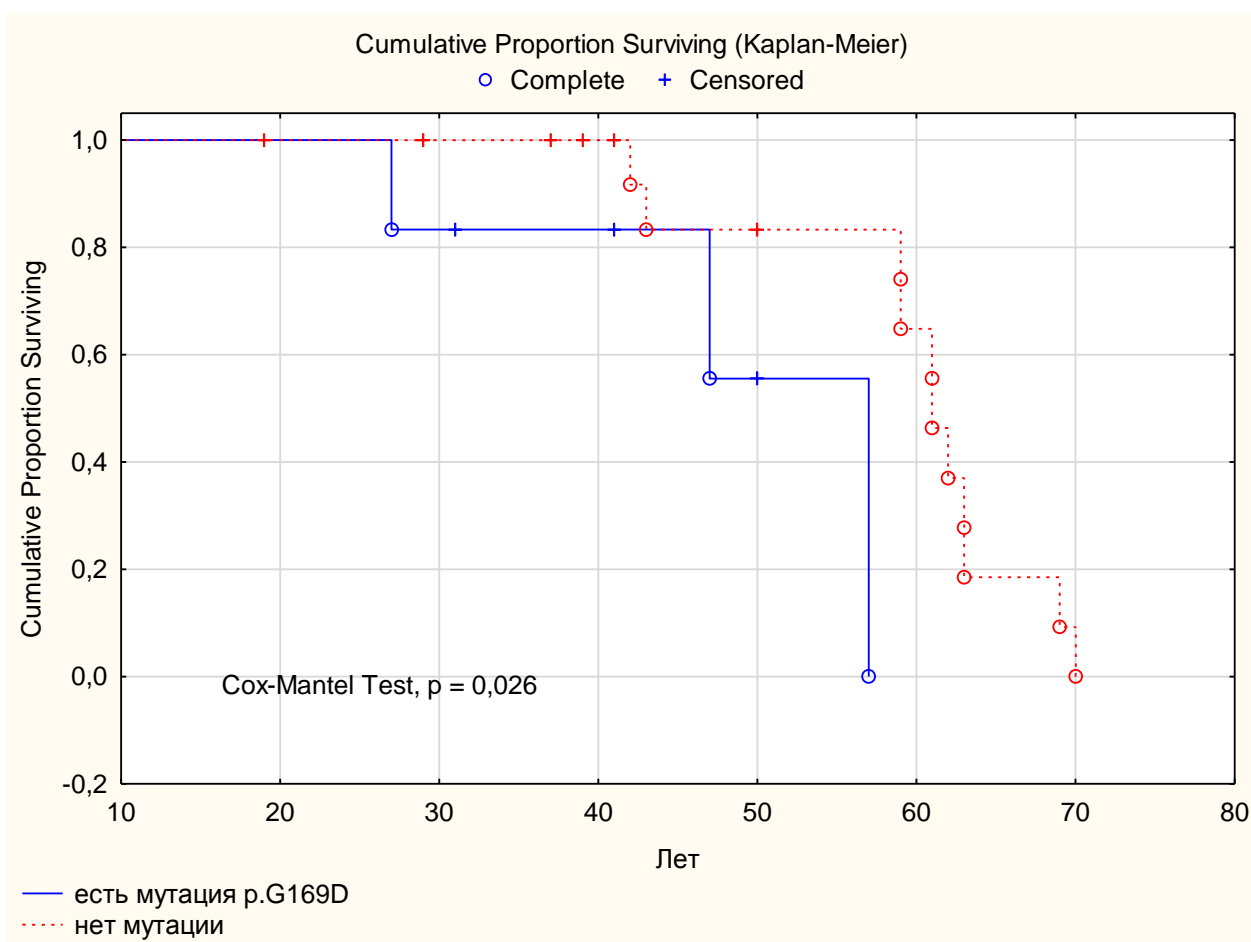


Рисунок 9 – Время до возникновения КРР у пациентов с наличием мутации p.G169D и без нее.

Время выявления и вероятность развития рака толстой кишки при наличии мутации p.G169D или ее отсутствии представлены в Таблице 15.

Таблица 15 – Сроки выявления и вероятность развития КРР при наличии и отсутствии мутации p.G169D

Пациент	Kaplan-Meier	
	Время, лет	Кумулятивная выживаемость
<i>p.G169D = есть</i>		
1	27	83±15
2	47	56±25
3	57	0
<i>p.G169D = нет</i>		
1	42	92±8
2	43	83±11
4	59	74±13
3	59	65±14

Всем пациентам, включенным в исследование, было выполнено хирургическое лечение в разном объеме (Рисунок 10).

Медиана наблюдения всех пациентов от момента диагностики заболевания составила 5 (3;8) (1–36) лет.

В группе пациентов, единственным видом лечения у которых была эндоскопическая полипэктомия, медиана времени наблюдения составила 4,8 (2,3;6,6) (1–7,2) лет. Медиана числа полипов в данной группе составила 28 (22;34) (22–36), а средний возраст достиг 48 (32;62) (27–64) лет. В 1 случае наличие ворсинчатой аденомы прямой кишки послужило показанием к ТЭМ-удалению данной опухоли в связи с тем, что у пациента имелось небольшое количество (36) полипов размерами до 5 мм в диаметре, которые не подлежали удалению. В рамках динамического контроля всем пациентам указанной группы 1 раз в год выполняется колоноскопия, гастроскопия с эндоскопической полипэктомией. В настоящий момент у 3 больных имеются единичные полипы в толстой кишке (2–8 шт.) размером до 5 мм в диаметре, у 1 пациентки полипов нет.

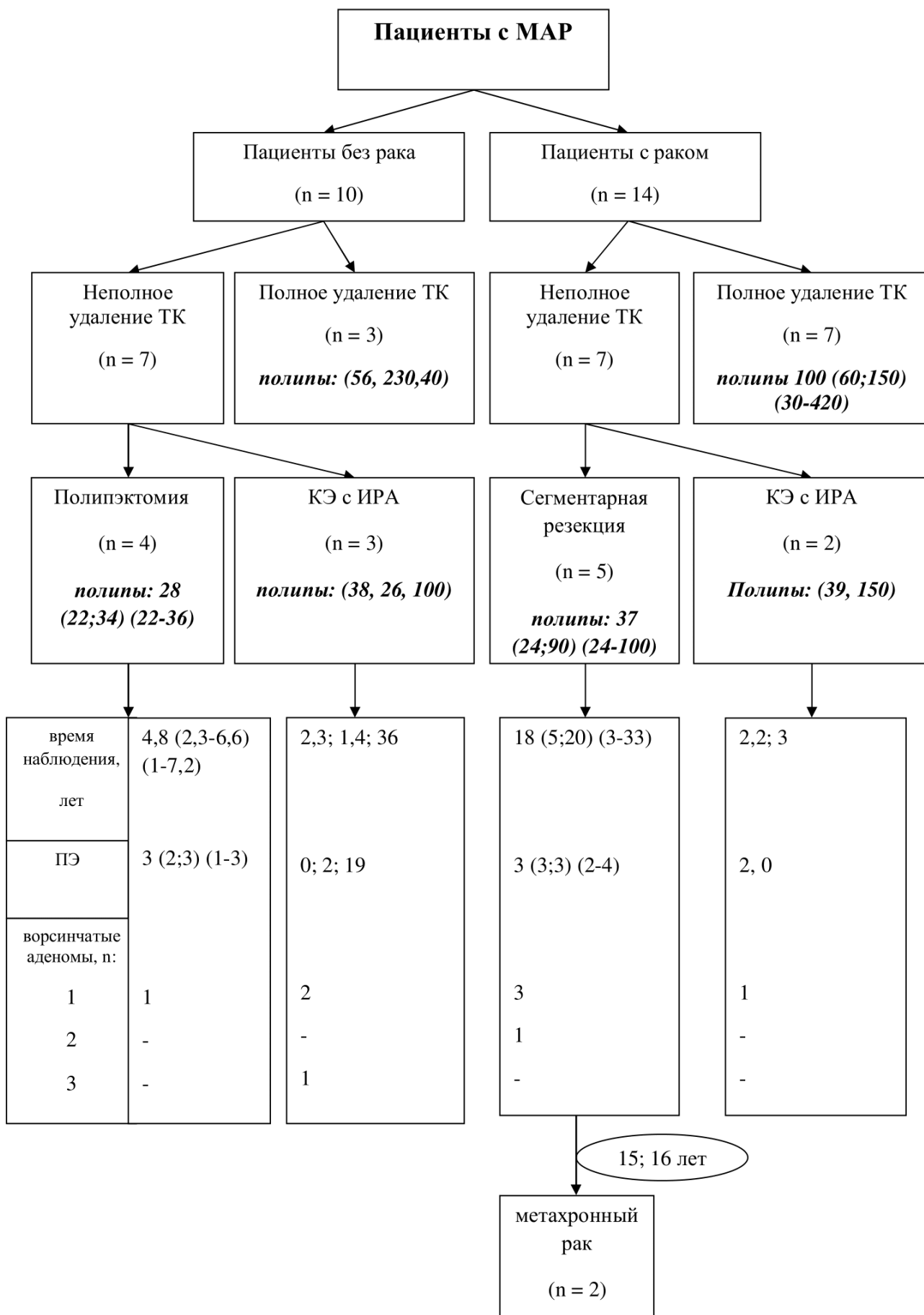


Рисунок 10 – Хирургическое лечение пациентов с МАП

Вышеописанные факты указывают на то, что в группе больных, у которых имеется относительно небольшое количество полипов толстой кишки (< 36) нет необходимости в выполнении расширенного объема хирургических вмешательств. Однако при этом необходимо постоянное динамическое наблюдение с эндоскопической санацией наиболее крупных полипов (размером > 6 мм).

Среди пациентов (без КРР), которым была выполнена КЭ с ИРА, наличие ворсинчатых аденом в ободочной кишке было диагностировано во всех 3 случаях, а количество полипов составило 38, 26, 100. Время наблюдения от первого хирургического вмешательства достигло 2,3; 1,4; 36 лет, а возраст пациентов – 43, 43, 75 лет. В одном из наблюдений перед радикальным хирургическим вмешательством пациентке выполнялись ПЭ на протяжении 19 лет ежегодно, однако в связи с дальнейшей невозможностью эндоскопической санации, обусловленной большим количеством полипов и наличием множественных ворсинчатых аденом до 2 см в диаметре, потенциальный риск наличия скрытой малигнизации в которых колеблется от 13 до 30% [14], было принято решение о выполнении радикального хирургического вмешательства в вышеуказанном объеме. В настоящий момент в оставшихся отделах толстой кишки у 2 больных имеются единичные полипы (3, 8) размером до 5–6 мм в диаметре, у 1 пациента полипов нет. Указанный объем хирургического вмешательства в этой группе был обусловлен наличием ворсинчатых аденом ободочной кишки. Однако, несмотря на это, с учетом относительно небольшого количества полипов (38, 26) у 2 больных и длительного периода наблюдения (19 лет), в течение которого одной из пациенток выполнялся эндоскопический контроль с ЭП без развития КРР, возможно применение удаления ворсинчатых образований методом диссекции в подслизистом слое и эндоскопического удаления наиболее крупных полипов с постоянным динамическим контролем, при технической невозможности – выполнение сегментарной резекции с последующим постоянным динамическим контролем оставшихся отделов толстой кишки.

В группе больных с установленным диагнозом КРР, 2 пациентам так же было выполнено оперативное вмешательство в объеме КЭ с ИРА, при этом время наблюдения составило 2,2; 3 года от момента первого хирургического вмеша-

ства. Количество полипов в толстой кишке составило 39, 150. У 1 из пациента, наряду с множественными полипами (39) толстой кишки, была выявлена ворсинчатая аденома. Возраст пациентов составил 28 и 67 лет на момент последнего обращения. В одном случае такой объем вмешательства был обусловлен наличием множественных полипов (150) в толстой кишке и КРР на их фоне, а так же отсутствием полипов в прямой кишке. В другом случае выбор тактики был обусловлен наличием крупной ворсинчатой аденомы ободочной кишки (до 5 см в Д) и ранее диагностированным раком в удаленном полипе толстой кишки. В настоящее время в оставшихся отделах толстой кишки у пациентов нет полипов, они находятся под динамическим наблюдением.

В этой же категории пациентов (с КРР) 5 больным выполнялась сегментарные резекции толстой кишки, медиана наблюдения составила 18 (5;20) (3–33) года, а медиана ПЭ – 3 (3;3) (2–4), средний возраст больных на момент последнего обращения составил 76 (72; 80) (48–83) лет. При этом ворсинчатые опухоли толстой кишки встретились в 4 из 5 случаев. Несмотря на относительно небольшое количество полипов в толстой кишке, медиана 37 (24;90) (24–100), у пациентов произошла злокачественная трансформация полипов. Однако после первой выполненной сегментарной резекции по поводу рака толстой кишки, у пациентов прослеживается достаточно длительный период наблюдения, который составил 18 (5;20) (3–33) лет. В 2 случаях у больных был диагностирован метакронный рак толстой кишки через 15 и 16 лет, в связи с чем, вновь была выполнена сегментарная резекция. В первом случае пациентка не находилась под динамическим контролем около 3 лет, в другом – пациент не проходил колоноскопию на протяжении 10 лет. Следует также отметить, что при этом по данным гистологического исследования опухоли были представлены умереннодифференцированной аденокарциномой pT1N0cM0. Время до возникновения метакронного рака приведено на Рисунке 11.

В настоящее время у всех пациентов в оставшихся отделах имеются единичные полипы мелких размеров (до 4–5 мм в диаметре), без существенной динамики в росте, в связи с этим, находятся под динамическим наблюдением. По дан-

ным патоморфологического исследования, опухоли, локализующиеся в пределах кишечной стенки (T1-T3), диагностированы у всех 5 пациентов, поражение регионарных лимфоузлов N+ и отдаленных метастазов не обнаружено ни у одного больного. Следует отметить, что рак на фоне *MutYH*-ассоциированного полипоза в наших наблюдениях имеет не агрессивное течение. Таким образом, для данной категории больных с КРР возможно выполнение сегментарных резекций с постоянным динамическим контролем оставшихся отделов толстой кишки.

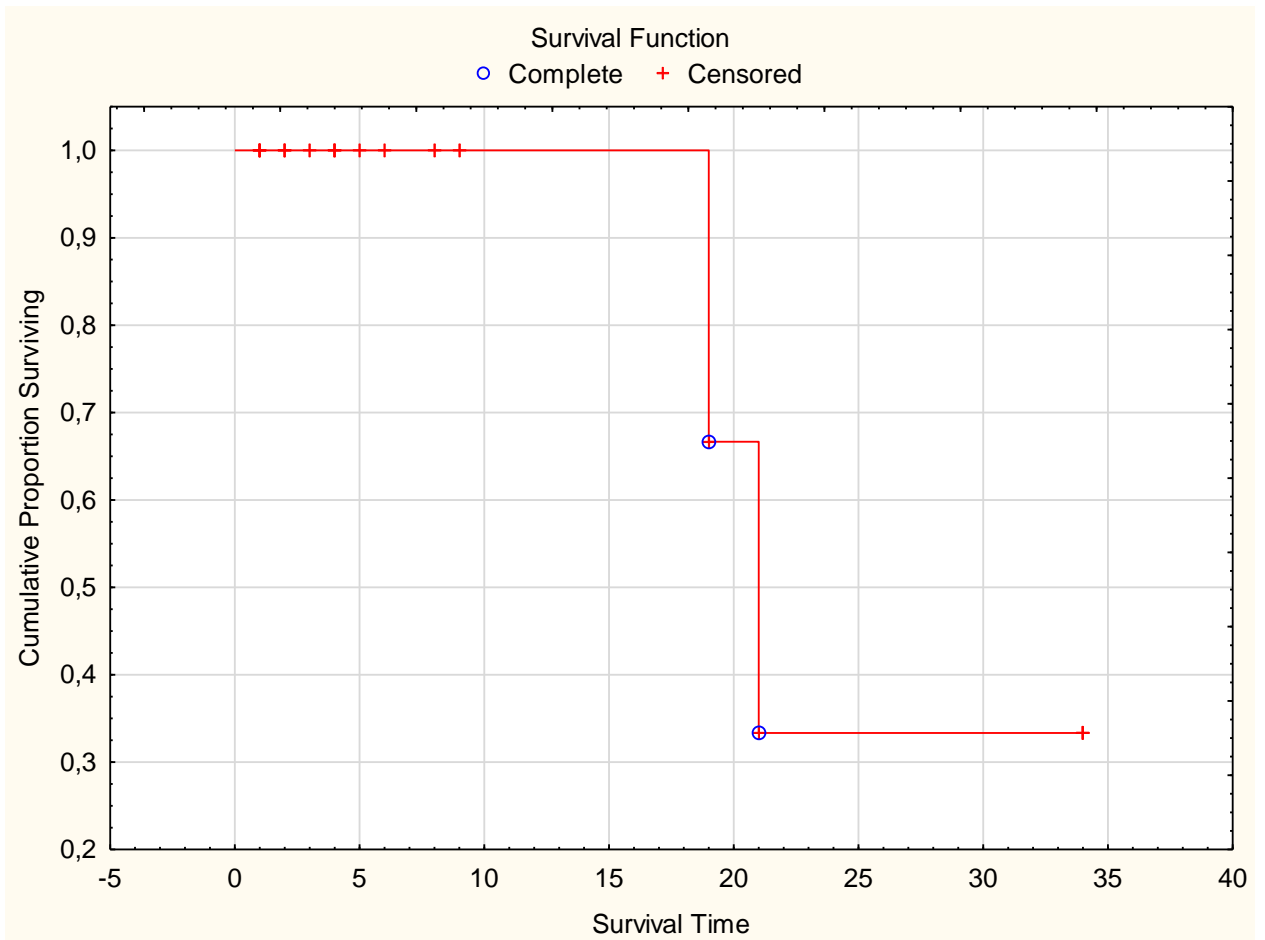


Рисунок 11 – Время до возникновения метакронного рака толстой кишки

Учитывая тот факт что, образование полипов, их злокачественная трансформация – стадийный процесс, при котором проходит длительный промежуток времени, составляющий от 10 до 15 лет [38, 128], динамическое наблюдение с эндоскопической санацией полипов толстой кишки, прерывает данный процесс, при этом происходит снижение рисков возникновения колоректального рака. В связи с этим, мы провели повторный анализ влияния времени (с учетом лечения и на-

блюдения) на возникновение рака толстой кишки и выявили, что длительность заболевания нивелирует временной фактор возникновения КРР (Рисунки 12, 13).

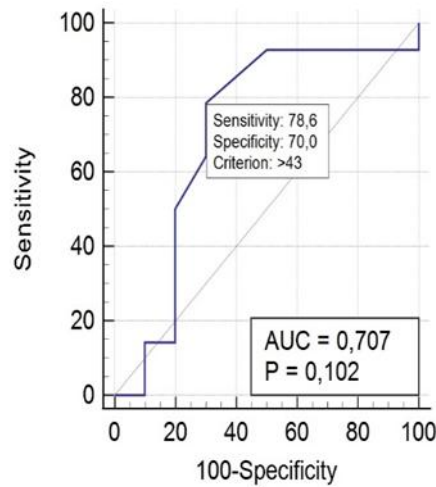


Рисунок 12 – ROC-анализ зависимости возраста от возникновения КРР после лечения

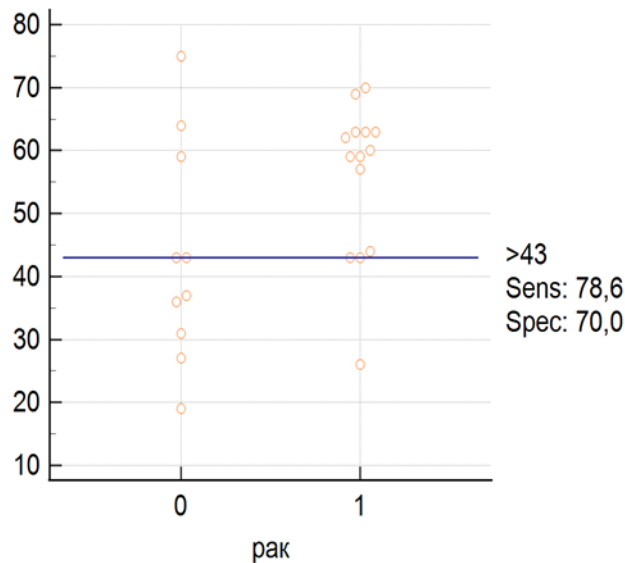


Рисунок 13 – Точечный график чувствительности, специфичности возраста развития КРР после лечения.

Таким образом, ROC-анализ не выявил связи между возрастом и временем возникновением колоректального рака.

На основании вышеуказанного анализа следует, что пациентам, у которых имеется относительно небольшое количество полипов толстой кишки, нет необходимости в выполнении расширенного объема хирургических вмешательств, возможно проведение эндоскопической полипэктомии наиболее крупных полипов

(размером > 6 мм) с постоянным динамическим наблюдением. При наличии ворсинчатых аденом возможно их удаление методом диссекции в подслизистом слое или ТЭМ-удаление при их локализации в прямой кишке, а при технической невозможности – выполнение сегментарной резекции с последующим постоянным динамическим эндоскопическим контролем оставшихся отделов толстой кишки. У пациентов с КРР и наличием относительно небольшого количества полипов в толстой кишке, возможно выполнение сегментарных резекций с постоянным динамическим контролем оставшихся отделов толстой кишки.

4.5. Систематический обзор и метаанализ хирургической тактики у пациентов с *MutYH*-ассоциированным полипозом

Учитывая небольшую выборку пациентов и сложности в выборе тактики хирургического лечения, нами было решено провести мета-анализ данных мировой литературы, посвященных вопросу о тактике лечения пациентов с *MutYH*-ассоциированным полипозом.

Методы. Поиск литературы и метаанализ данных производился в соответствии с the preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses checklist (PRISMA) [118] в электронной базе данных Medline с помощью запросов в Pubmed среди англоязычной литературы без ограничений по дате публикации (окончание 10.05.2021) по ключевым словам: «*mutyh-associated polyposis*», «*mutyh-gene*», «*mutyh*». В систематический обзор включены все исследования, посвященные тактике лечения пациентов с *MutYH*-ассоциированным полипозом. Статистическую обработку данных при сравнении методик проводили в программе Review Manager 5.3

Получение данных. Из исследований извлекались следующие данные: автор, год публикации, дизайн исследования, качество исследования, число больных в группах, характеристика групп, медиана общей выживаемости.

Статистический анализ. Непрерывные данные описывали медианой (Q1; Q3) (min–max). Время до возникновения колоректального рака рассчитывали методом Каплан – Майер (Statistica, ТИВСО 2013). Одногрупповой и подгрупповой

анализ для категориальных данных осуществляли методом случайных эффектов (R statistica, пакет metaphor). Объединенную медиану в одногрупповом анализе рассчитывали с помощью пакета metamedian (R statistica). Статистическую гетерогенность среди исследований оценивали с помощью χ^2 теста. Статистически значимой гетерогенностью считали при $p > 50\%$.

Результаты поиска. При помощи поисковой системы PubMed в базе Medline по запросу, содержащему вышеуказанные ключевые слова, найдено 219 исследований (Рисунок 14). При скрининге отобрано 32 исследования. Затем были исключены работы, не содержащие информации о тактике лечения – 19. В итоге в анализ включено 10 исследований, посвященных описанию клинических случаев, и 3 групповых исследования [25, 27, 28, 32, 33, 37, 54, 61, 76, 78, 90, 94, 99].



Рисунок 14 – Диаграмма поиска статей

Результаты объединенной группы

Для подробного анализа клиничко-генетических особенностей течения МАП, данные о пациентах, описанных в отдельных клинических случаях, были объединены в группу и подробно проанализированы (Таблица 16).

В дальнейшем данная группа была включена в метаанализ наряду с другими исследованиями.

Таблица 16 – Характеристика объединенной группы пациентов с МАП

<i>Показатель</i>	<i>Пациенты с МАП, N = 12</i>
Возраст	42 (33;52) (22–76)
Пол:	
– мужской	9 (75%)
– женский	3 (25%)
Число полипов	40 (5–103) (30;100)
Наличие колоректального рака:	
– пациенты с КРР	9
– пациенты без КРР	3
Локализация рака:	
– слепая	1
– восходящая	2
– сигмовидная	4
– прямая	3
Синхронный рак	1
Метахронный рак	–
Мутации:	
– компаунд-гетерозиготные	8 (66%)
– гомозиготные	4 (44%)
Семейный анамнез:	
– горизонтальный	2 (16%)
– вертикальный	5 (42%)
- нет анамнеза	5 (42%)
T	
– 1	2 (22%)
– 2	1 (11%)
– 3	2 (22%)
– 4a	1 (11%)
– нет данных	3 (33%)
N	
0	5 (55%)
+	1 (11%)
нет данных	3 (33%)
M	
0	5 (55%)
+	1 (11%)
нет данных	3 (33%)
Операции:	
– ПЭ, диссекция	3 (рак в полипе)
– резекция	3
– КЭ с ИРА	1
– КПЭ	5

При анализе объединенной группы больных у 9 пациентов был диагностирован КРР. Соотношение мужчин и женщин составило 3:1. Медиана количества полипов составила 40 (5–103) (30;100). Наиболее часто, в 66% наблюдений встре-

чались мутации в компаунд-гетерозиготном, мутации в гомозиготном состоянии – у 44% пациентов. Семейный анамнез прослеживался у 7 пациентов, при этом в 2 семьях имелся горизонтальный тип наследования, в 5 – вертикальный. По данным патоморфологического исследования, опухоли, локализующиеся в пределах кишечной стенки (T1–T3), диагностированы у 5/9 (55%) больных, опухоли с индексом T4 – у 1/9 (11%) пациентов, у 3 пациентов данные о результатах гистологического исследования отсутствовали. Поражение регионарных лимфоузлов N+ обнаружено у 1/9 (11%) больных, у 5/9 (55%) пациентов метастазов в регионарных лимфоузлах не обнаружено. Отдаленные метастазы в легком встретились в 1(11%) наблюдении из 9.

Медиана времени диагностики колоректального рака у пациентов с *MutYH*-ассоциированным полипозом в объединенной группе больных составила 42 года (33; 53) лет (Рисунок 15).

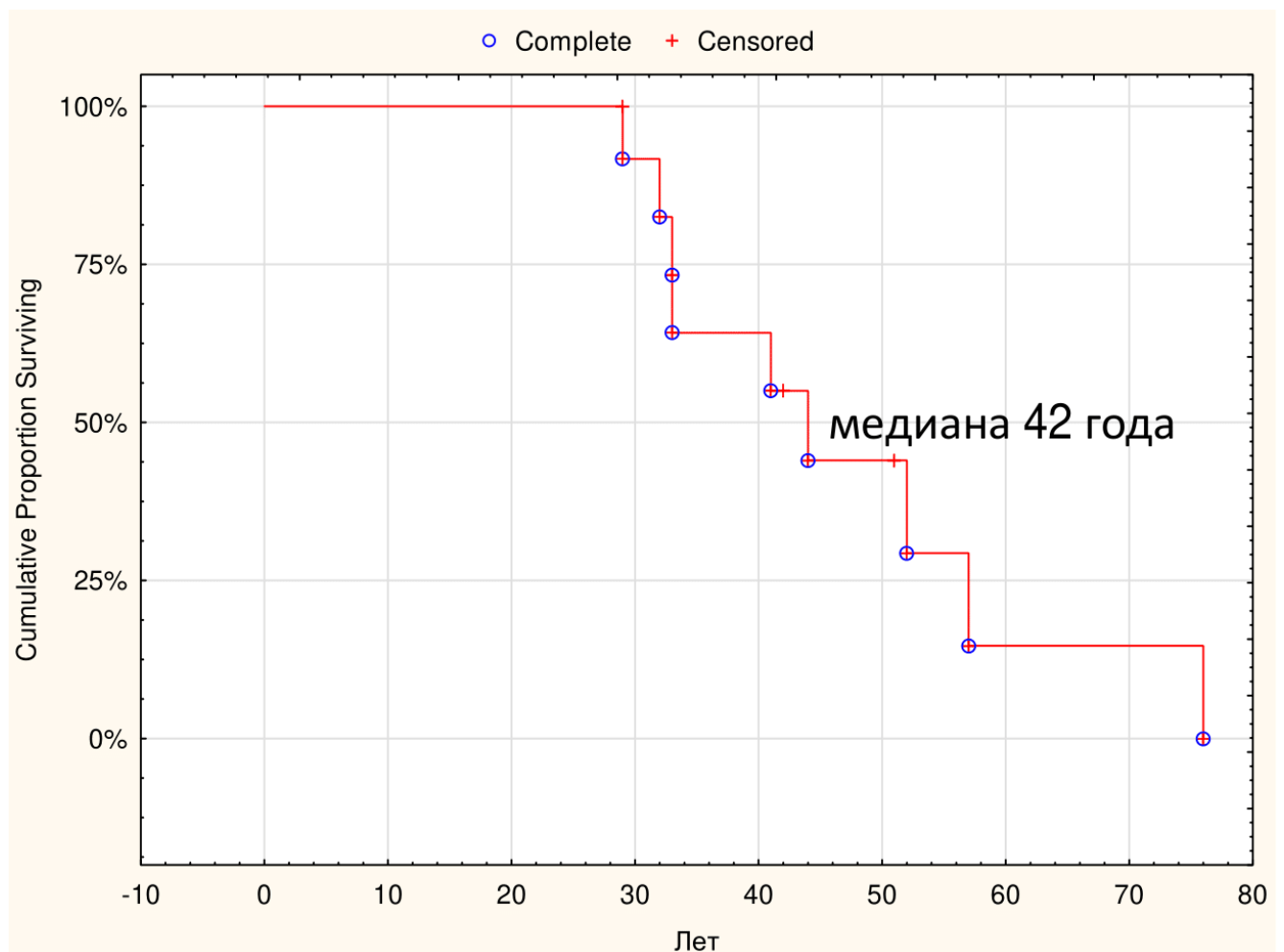


Рисунок 15 – Медиана времени диагностики КРР у пациентов с МАП

Результаты метаанализа

Структура описания результатов метаанализа приведена на Рисунке 16.



Рисунок 16 – Структура описания результатов

При одногрупповом анализе частота встречаемости *MutYH*-ассоциированного полипоза (при риске наследования заболевания 25%) у мужчин и женщин распределяется поровну (Рисунок 17).

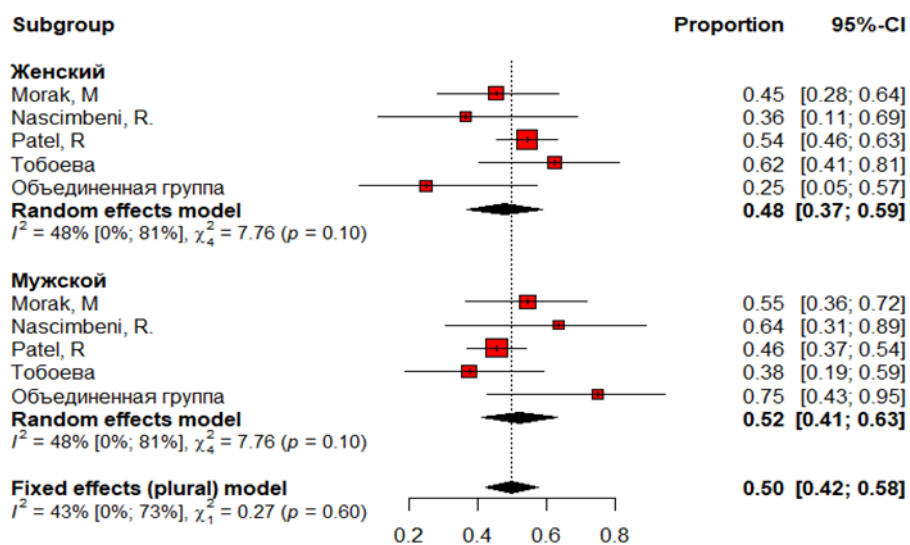


Рисунок 17 – Forest plot распределение пациентов по полу

Аналогичные данные получены при анализе встречаемости мутаций в гомозиготном и компаунд-гетерозиготном состоянии. При этом выявлено их равномерное распределение в группах (49% и 51%) (Рисунок 18).

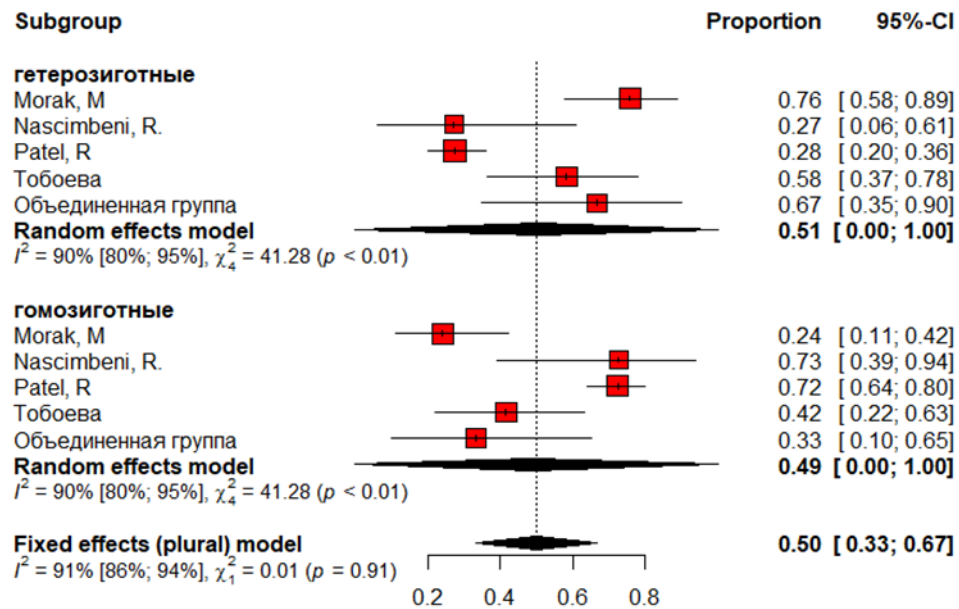


Рисунок 18 – Forest plot распределение пациентов в зависимости от наличия гомозиготных/компаунд гетерозиготных мутаций

При изучении количества полипов у пациентов с МАП выявлено, что суммарное значение встречаемости менее 10 полипов в толстой кишке составило 14% (95%-й ДИ: 0–24).

Следует отметить, что данный факт является не характерным для пациентов российской популяции, где минимальное количество колоректальных полипов составило. У большинства пациентов выявлялось от 10 до 100 полипов, их количество составило 67% (95%-й ДИ: 0–85). У 25% (95%-й ДИ: 0–100) больных имелось более 100 полипов в толстой кишке.

Таким образом, у 81% выявлялось менее 100 полипов в толстой кишке (Рисунок 19).

Рак толстой кишки при первичном обращении пациентов с МАП был диагностирован у 55% (95%-й ДИ: 0–68) (Рисунок 20).

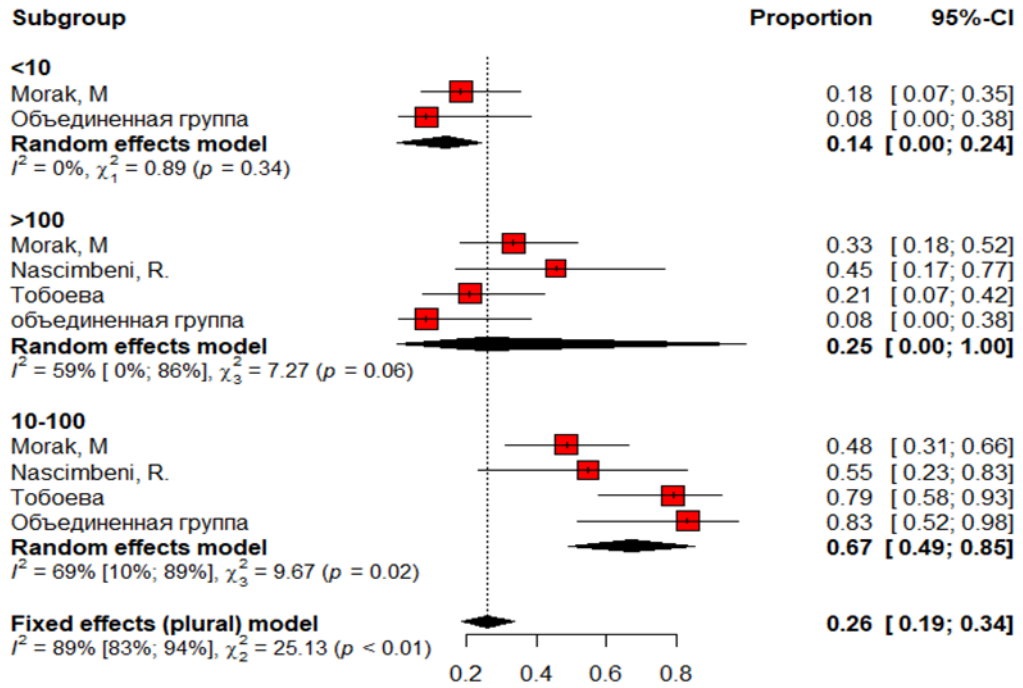


Рисунок 19 – Forest plot распределение пациентов по количеству полипов в толстой кишке

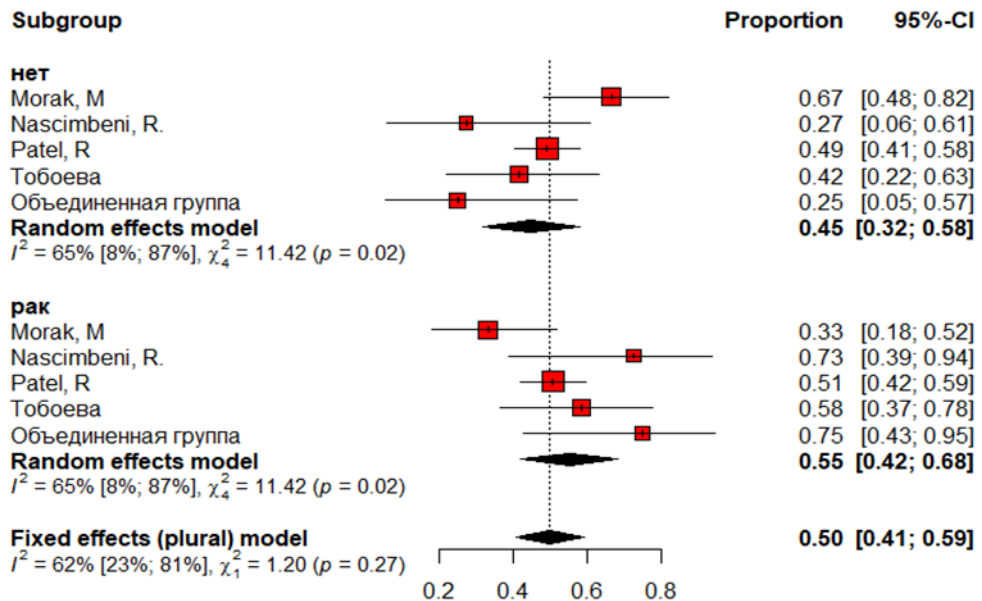


Рисунок 20 – Forest plot распределение пациентов по наличию КРР

При этом наличие синхронных опухолей наблюдалось в 12%, а метасинхронных – в 5% случаев. Время возникновения метасинхронного рака в публикациях не указан, однако период наблюдения составил 5 (0–13) лет. (Рисунок 21).

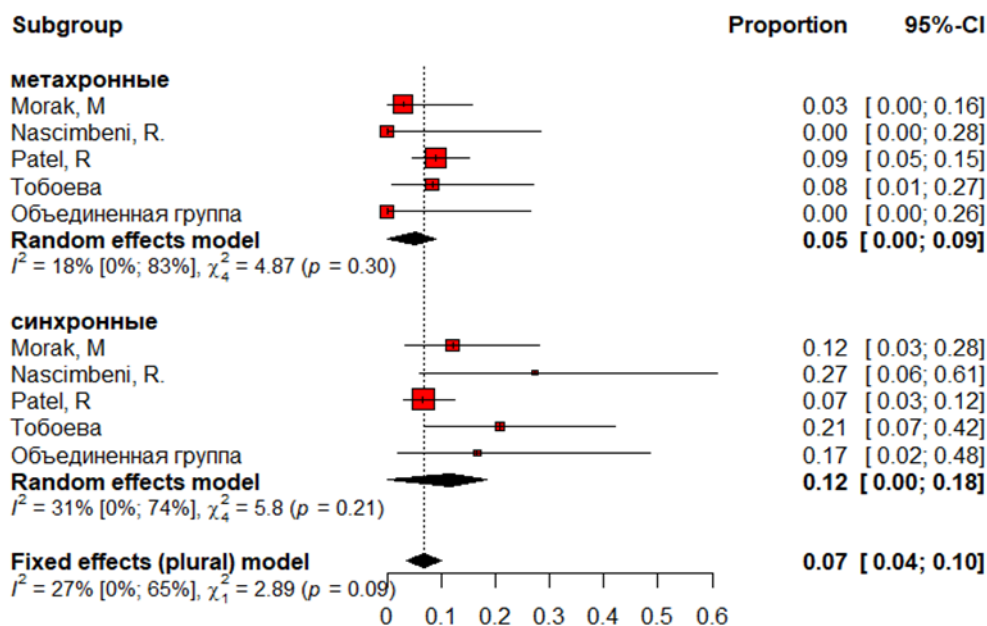


Рисунок 21 – Forest plot распределение пациентов в зависимости от наличия синхронного, метахронного КРР

По локализации опухоли были распределены равномерно во всех отделах толстой кишки (Рисунок 22).

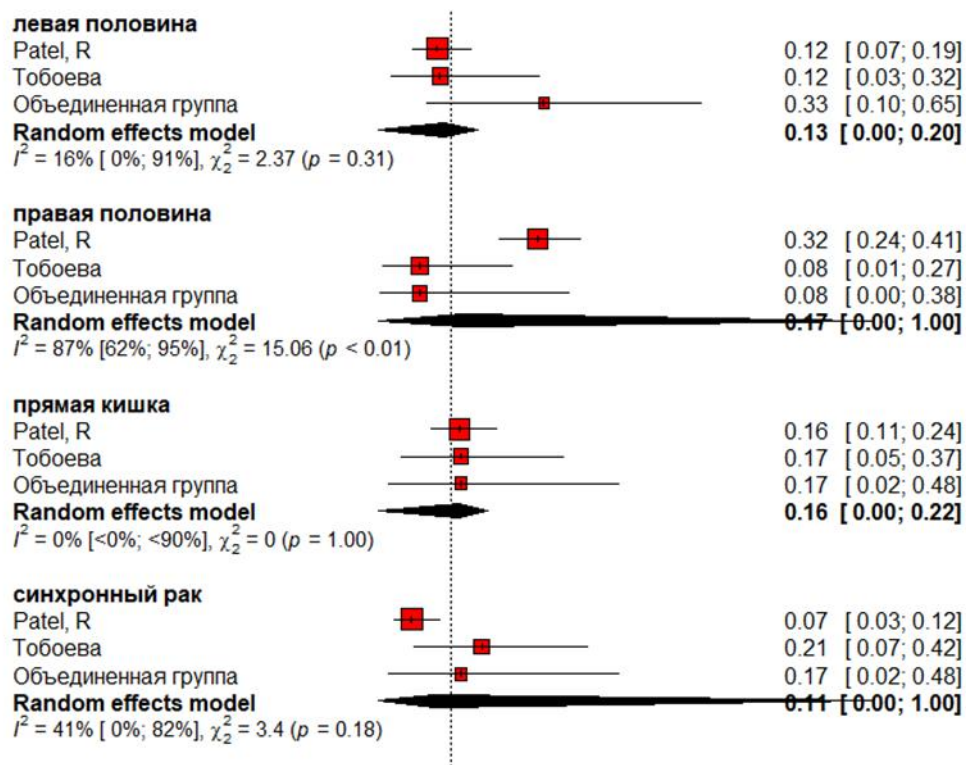


Рисунок 22 – Forest plot распределение пациентов по локализации КРР

При анализе результатов патоморфологического исследования выявлено, что опухоли, локализующиеся в пределах кишечной стенки (T1–T3) встречались у 45% больных, и лишь у 8% пациентов диагностированы опухоли с индексом T4. Так же следует отметить, что у части больных, включенных в анализируемые выборки отсутствовали данные гистологического исследования (Рисунок 23).

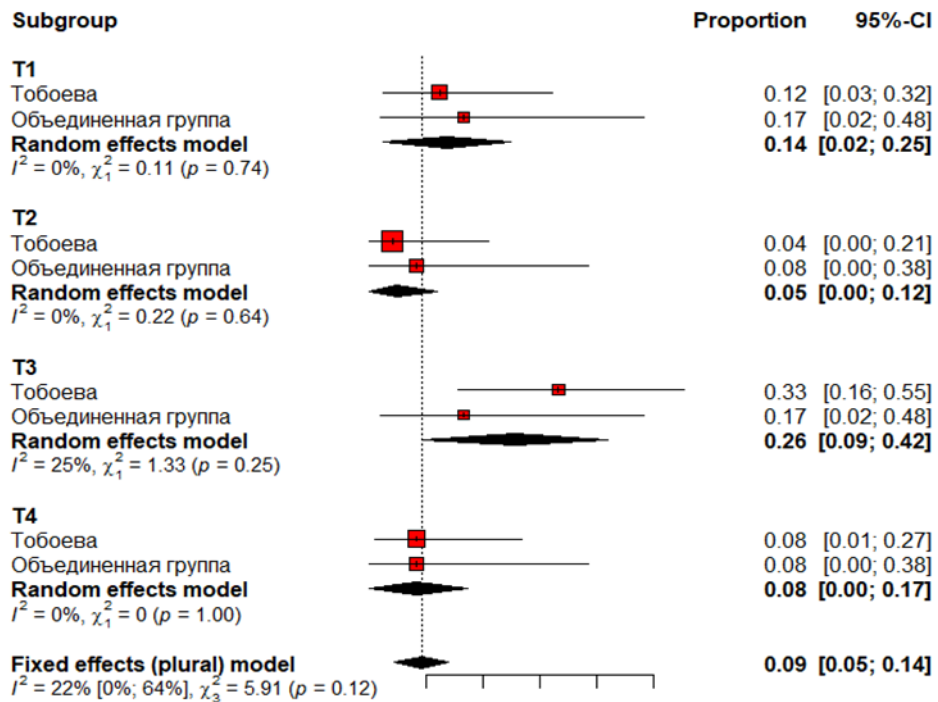


Рисунок 23 – Forest plot распределение пациентов в зависимости от степени инвазии в КРР в стенку кишки.

Поражение регионарных лимфоузлов N+ обнаружено у 10% больных, у 47% пациентов метастазов в регионарных лимфоузлах не обнаружено. Отдаленные метастазы встретились лишь в 4% наблюдений, у 56% их выявлено не было (Рисунки 24, 25).

При анализе хирургической тактики пациентов с МАП тотальное удаление всей толстой кишки наблюдалось в 21% случаев (95%-й ДИ: 0–36). В 80% наблюдений у пациентов были сохранены те или иные отделы толстой кишки (Рисунок 26).

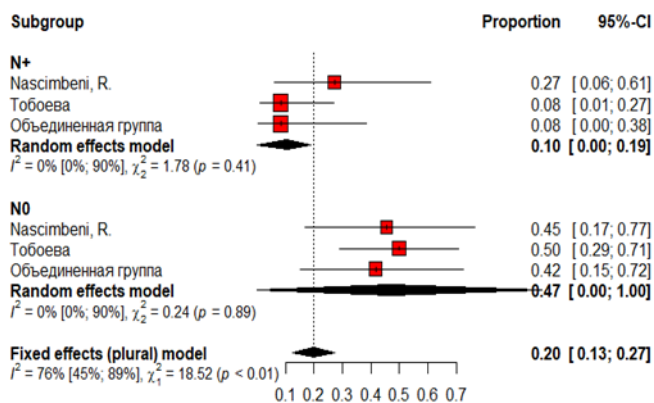


Рисунок 24 – Forest plot распределение пациентов в зависимости от поражения регионарных лимфоузлов

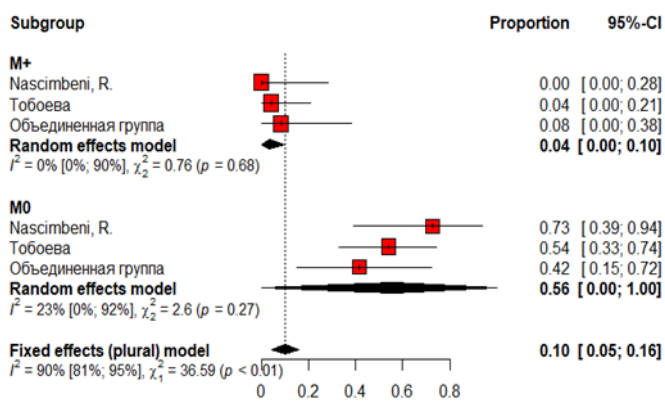


Рисунок 25 – Forest plot распределение пациентов по наличию отдаленных метастазов

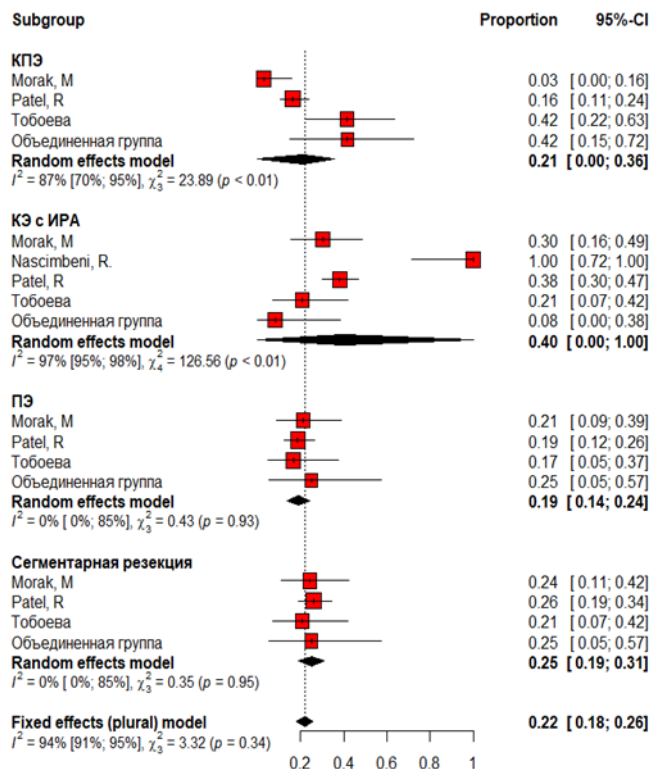


Рисунок 26 – Forest plot распределение пациентов в зависимости от объема хирургических вмешательств

Медиана возраста возникновения колоректального рака составила 47 лет (Рисунок 27).

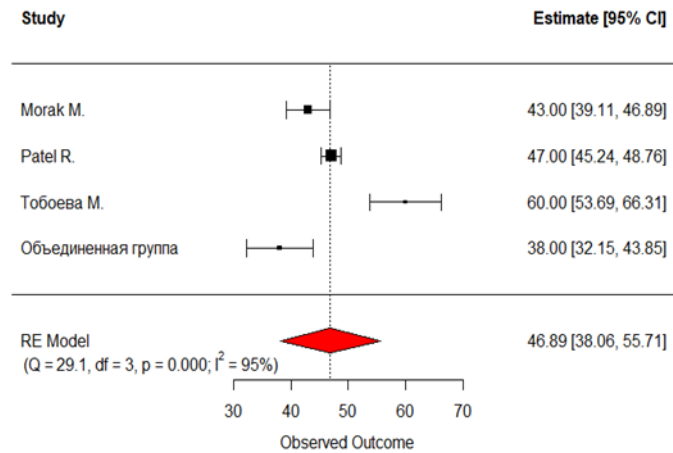


Рисунок 27 – Медиана возраста возникновения КРР у больных с МАП

Обсуждение

По данным проведенного нами исследования частота *MutYH*-ассоциированного полипоза у пациентов с эндоскопической картиной полипоза толстой кишки в российской популяции, составляет 7%; а среди пациентов, не имеющих мутаций в гене *APC* – 17,6%. По данным мировой литературы, распространенность *MutYH*-ассоциированного полипоза (МАП) колеблется от 1 : 20000 до 1 : 60000 [28].

Следует отметить, что по данным метаанализа выявлено, что в одном из исследований, проведенном в 2010 году, у части пациентов (14%) было диагностировано менее 10 полипов в толстой кишке [76]. Указанная выборка пациентов может быть смещена ввиду того, что в метаанализ вошли только статьи, включающие данные о хирургическом лечении. Однако, согласно проведенному в 2017 году в ФГБУ «НМИЦ колопроктологии имени А. Н. Рыжих» Минздрава России исследованию, среди пациентов, имеющих менее 20 аденоматозных полипов толстой кишки, ни в одном случае не было выявлено мутаций в генах *APC* и *MutYH*, в связи с чем указанный критерий был выбран в качестве нижней границы и являлся основанием для обследования включенных в исследование пациентов с МАП в российской популяции [11]. Данная граница (более 20 полипов) количест-

ва полипов в настоящее время является общепринятой как в России, так и в мире [10, 45].

При анализе результатов патоморфологического исследования выявлено, что у большинства пациентов опухоль локализуется в пределах кишечной стенки (T1-T3), так же, как и не наблюдается поражение регионарных лимфоузлов и наличие отдаленных метастазов. Метакронные раки, по данным метаанализа, встречались лишь в 5% наблюдений. Более подробных данных о распространенности метакронного рака, времени возникновения в исследованиях отсутствуют. В нашем наблюдении, метакронный рак толстой кишки был диагностирован в 2/14 случаях через 15 и 16 лет после диагностики первой опухоли толсто кишки. Следует так же отметить, что при этом по данным гистологического исследования опухоли были представлены умереннодифференцированной аденокарциномой pT1N0cM0 и pTisN0cM0. В остальных наблюдениях, согласно данным патоморфологического исследования, опухоли, локализующиеся в пределах кишечной стенки (T1–T3), диагностированы у 12/14 (86%) больных, опухоли с индексом T4 – у 2/14 (14%) пациентов. Поражение регионарных лимфоузлов N+ обнаружено у 2/14 (14%) больных, у остальных 12/14 (86%) пациентов метастазов в регионарных лимфоузлах не обнаружено. Отдаленные метастазы в легком встретились в 1/14 (7%) наблюдении. Данные факты свидетельствуют о том, что рак на фоне *MutYH*-ассоциированного полипоза имеет не агрессивное течение.

По данным проведенного метаанализа, в подавляющем большинстве пациентам выполняется органосохраняющие вмешательства в 80% наблюдений. В нашем исследовании, был проведен подробный анализ в группе пациентов, у которых был сохранен тот или иной отдел толстой кишки (14/24 пациентов). При этом установлено, что динамическое наблюдение с эндоскопической санацией полипов толстой кишки, прерывает процесс злокачественной трансформации полипов толстой кишки, при этом происходит снижение рисков возникновения колоректального рака.

Колоректальный рак у пациентов с МАП возникает в экспоненциальной зависимости, следовательно, не может быть нормального распределения возраста

КРР у данной категории больных. В связи с этим, описание возраста средними числами, встречающееся в групповых исследованиях, не является правильным [76, 78, 90]. Таким образом, относительно возраста развития КРР, мы можем ссылаться лишь на данные, полученные в нашем исследовании, а именно, медиана времени до возникновения колоректального рака у пациентов с *MutYH*-ассоциированным полипозом у российских пациентов составила 60 (47; 63) лет. Кроме того, было установлено, что у пациентов в возрасте >41 года колоректальный рак развивается с чувствительностью 93%, специфичностью 80% (площадь под кривой 89,6, $p < 0,001$).

Вывод. Клиническое течение *MutYH*-ассоциированного полипоза является относительно благоприятным, несмотря на развитие КРР, который так же имеет не агрессивное течение. Следовательно, данной категории пациентов возможно выполнение органосохраняющего лечения с постоянным динамическим наблюдением.

4.6. Клинический мониторинг пациентов с *MutYH*-ассоциированным полипозом

Учитывая накопленный опыт лечения пациентов с *MutYH*-ассоциированным полипозом в ФГБУ «НМИЦ колопроктологии имени А. Н. Рыжих» МЗ РФ, а также данные мировой литературы, нами разработан алгоритм клинического мониторинга для данной категории пациентов.

Принимая во внимание то, что средний возраст диагностики МАП без КРР составил– 36 (19–50) лет, а самому молодому пациенту с установленным диагнозом МАП было 19 лет, а также рекомендации Европейской группы Майорка, целесообразно рекомендовать выполнение колоноскопии с возраста 18 лет. Учитывая, что риск развития рака толстой кишки при *MutYH*-ассоциированном полипозе достигает 80–90%, колоноскопию необходимо проходить ежегодно с целью ранней диагностики колоректального рака.

По данным проведенного нами исследования полипы внекишечной локализации (желудок, ДПК) встретились лишь в 2 случаях в возрасте 41 и 42 лет соот-

ветственно. Однако, согласно рекомендациям по клиническому мониторингу для пациентов с *MutYH*-ассоциированным полипозом, изданными группой американских экспертов (National Comprehensive Cancer Network, American Medical Association/National Coalition for Health Professional Education in Genetics), рекомендовано выполнение эзофагогастродуоденоскопии с возраста 25–30 лет каждые 1–3 года. В связи с этим, мы рекомендуем следовать указанным рекомендациям.

Поскольку было установлено, что среди российских пациентов с МАП лишь в одном случае имелся рак внекишечной локализации (рак молочной железы), нами было решено не проводить скрининг других органов, так как частота развития рака другой локализации, согласно ряду зарубежных исследований, крайне мала или не отличается от частоты развития в общей популяции.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

На сегодняшний день по данным Всемирной Организации Здравоохранения рак толстой кишки в большинстве развитых стран мира занимает третье место по частоте, уступая только злокачественным опухолям лёгких и молочных желез. Рост заболеваемости и неуклонный рост смертности раком толстой кишки является достаточно актуальной и серьезной проблемой для современной медицины [23, 49, 115].

Несмотря на современные фундаментальные открытия, изобретение новых медицинских, фармацевтических, а также молекулярно-биологических технологий в онкологии, проблема своевременной диагностики, лечения и выбора объема хирургического лечения до конца не решена. Основным нерешенным вопросом в этой области остается проблема ранней диагностики злокачественных новообразований, что приводит к снижению безрецидивной и общей выживаемости у онкологических больных и влечет за собой ухудшение результатов лечения.

В 2018 году в Российской Федерации выявлено более 74000 новых случаев колоректального рака [8]. При этом около 5–10% приходится на рак с наследственной предрасположенностью, из них до 1% случаев вызвано наследственными формами аденоматозного полипоза [59].

Аденоматозные полипозные синдромы – это группа тяжелых наследственных заболеваний, характеризующихся развитием десятков и сотен полипов в толстой кишке пациента с высоким риском их малигнизации при отсутствии своевременного хирургического лечения. *MutYH*-ассоциированный полипоз – это редкое заболевание с аутосомно-рецессивным типом наследования, клинически часто схожий с ослабленной формой семейного аденоматоза толстой кишки, в основе которого лежат биаллельные мутации в гене *MutYH*. Данный полипозный синдром впервые описан исследователем из Саудовской Аравии Al-Tassan N. и его коллегами [112]. *MutYH*-ассоциированный полипоз характеризуется развитием множественных полипов в толстой кишке с высоким риском возникновения колоректального рака на их фоне при несвоевременном выполнении хирургического вмешательства.

Следует отметить, что, согласно данным целого ряда иностранных авторов, риск развития рака толстой кишки к 70 годам у пациентов с биаллельными мутациями в гене *MutYH* достигает 80% [39, 43, 111]. Однако до настоящего времени нет четких клинико-диагностических критериев для своевременной диагностики, мониторинга и лечения данной категории пациентов. Связано это с редкой частотой заболевания в популяции и небольшими выборками пациентов в каждом исследовании, не дающими возможности выявить клинико-генетические корреляции на изучаемом материале. Также в разных популяциях у больных имеются как клинические, так и генетические особенности. Следует отметить, что в отечественной литературе публикации, посвященные клинико-генетической картине МАП, практически отсутствуют.

Еще одним важным фактом является то, что хирургу необходимо выбрать оптимальный объем хирургического вмешательства в случае развития колоректального рака на фоне МАП, учитывая риск возникновения метакронного рака и высокую вероятность продолжения роста полипов в оставшихся отделах толстой кишки. Однако данному вопросу как в отечественной, так и в иностранной литературе уделено крайне мало внимания. По этой причине в ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр колопроктологии имени А. Н. Рыжих» Министерства здравоохранения Российской Федерации с сентября 2018 года по январь 2021 года было проведено обсервационное исследование, посвященное выявлению как клинических, так и генетических особенностей у пациентов с *MutYH*-ассоциированным полипозом в российской популяции.

Исследование основано на изучении клинической картины, семейного анамнеза и генетического профиля 24 пациентов из 23 семей с генетически подтвержденным диагнозом *MutYH*-ассоциированного полипоза, находившихся на обследовании и лечении в ФГБУ «НМИЦ колопроктологии имени А. Н. Рыжих» Министерства здравоохранения Российской Федерации с 2012 г. по январь 2021 г.

Соотношение мужчин и женщин, включенных в исследование, составило 9:15, а средний возраст – 48 (19–70) лет.

Учитывая наследственный характер заболевания, особое внимание уделялось семейному анамнезу пациентов. При этом выяснено, что у 15 (62,5%) пациентов прослеживался отягощенный наследственный анамнез. Из них в 9 семьях прослеживался аутосомно-доминантный тип наследования в 2 и более поколениях, в остальных 6 семьях наблюдался аутосомно-рецессивный, тип наследования. Кроме того, из 11 семей проспективной группы было обследовано 8, при этом у 10 родственников были выявлены моноаллельные мутации, у 2 родственников – биаллельные мутации в гене *MutYH*.

Согласно данным мировой литературы, при изучении молекулярно-генетических особенностей *MutYH*-ассоциированного полипоза выявлено, что в разных этнических группах и популяциях имеются свои особенности и наиболее часто встречающиеся варианты мутаций в гене *MutYH*. Учитывая этот факт, особый интерес представляет изучение мутаций в гене *MutYH* характерных для российской популяции. По результатам проведенного молекулярно-генетического исследования, отмечено, что частота 2 миссенс-мутаций (p.G382D и p.Y165C), которые встречаются у европейцев и североамериканцев примерно в 80% случаев [12, 43, 86, 111, 107, 112] в выборке российских пациентов была значительно ниже – 28% и 17%, соответственно. Также важной особенностью обследованных больных является высокая встречаемость 2 других известных ранее миссенс-мутаций: p.G169D и p.R231H, которые встретились в 15% и 13% случаев, соответственно. Эти данные указывают на высокую вероятность эффекта основателя этих 2 мутаций в России. Кроме того, впервые в мире были описаны 2 новых варианта: миссенс-мутация p.R293P, а также делеция c.903delA, что также может быть отнесено к особенностям российской популяции пациентов.

Основным клиническим проявлением *MutYH*-ассоциированного полипоза является наличие полипов толстой кишки. У всех пациентов, включенных в исследование, были выявлены множественные полипы толстой кишки, при этом медиана их числа составила 48 (22–420). Согласно данным ряда исследований, для *MutYH*-ассоциированного полипоза характерна преимущественная локализация полипов в правых отделах ободочной кишки, однако одной из особенностей, ха-

ракторных для пациентов российской популяции, стало равномерное распределение полипов толстой кишки во всех отделах, данная закономерность встретилась в 75% случаев. Также стоит отметить, что одной из особенностей МАП является сочетание тубулярных, зубчатых и гиперпластических полипов, однако в нашем наблюдении в большинстве случаев (79%) полипы были представлены только тубулярными и тубулярно-ворсинчатыми аденомами, а полипы внекишечной локализации встретились лишь у 2 (8%) пациентов.

Риск развития колоректального рака у пациентов с *MutYH*-ассоциированным полипозом без своевременного лечения оценивается примерно в 80%, по другим данным риск развития КРР составляет 43%–63% в возрасте 60 лет, а пожизненный риск 80%–90% при отсутствии своевременного наблюдения и лечения [39, 43, 74, 82, 111, 125]. На момент обращения в ФГБУ «НМИЦ колопроктологии имени А. Н. Рыжих» Минздрава России, у 14 (58%) из 24 пациентов имелась клиническая картина колоректального рака, при этом у 8 пациентов колоректальный рак развился до установки диагноза *MutYH*-ассоциированного полипоза, у 6 пациентов диагноз КРР на фоне МАП был установлен одновременно. Из 14 пациентов с диагностированным раком толстой кишки у 2 развились метакронные опухоли толстой кишки через 15 и 16 лет соответственно. Средний возраст диагностики МАП без КРР составил 36 (19–50) лет, а средний возраст выявления КРР на фоне МАП – 56 (26–70) лет.

Всего у 14 пациентов с КРР на фоне *MutYH*-ассоциированного полипоза было обнаружено 22 злокачественные опухоли: 10 (46%) – в прямой кишке, 8 (36%) – в правых отделах ободочной кишки, 4 (18%) – в сигмовидной кишке, все они были представлены аденокарциномой разной степени дифференцировки.

Помимо основных клинических признаков заболевания, у пациентов с *MutYH*-ассоциированным полипозом могут иметься и внекишечные проявления [5, 17, 107]. В нашем наблюдении лишь у 2 пациентов имелись полипы внекишечной локализации в желудке и двенадцатиперстной кишке, еще у одной пациентки в анамнезе имелся рак молочной железы.

МАП – это наследственное заболевание с аутосомно-рецессивным типом наследования, однако в нашей практике встретилось 7 пациентов, которые являлись носителями моноаллельных мутаций в гене *MutYH*. Медиана возраста в этой группе больных составила 53 (39; 61) (16–63) года. У всех 7 пациентов выявлены множественные полипы толстой кишки, медиана составила 100 (22; 120) (21–150). У 3 (43%) пациентов большая часть полипов была локализована в правых отделах, у 3 (43%) пациентов – равномерно во всех отделах толстой кишки, у 1 (14%) пациента – преимущественно в левых отделах. При изучении клинических данных выявлено, что у 5 пациентов прослеживается отягощенный семейный анамнез, и носит аутосомно-доминантный характер наследования. У 6 (86%) из 7 больных диагностирован рак толстой кишки, при этом медиана возраста выявления КРР составила 48 (40; 54) (16–63).

Несмотря на небольшую выборку пациентов с моноаллельными *MutYH*-мутациями, у большинства из них (86%) был установлен диагноз КРР и выявлены множественные полипы толстой кишки. В связи с этим, данная категория пациентов, по нашему мнению, должна придерживаться тех же алгоритмов диагностики, мониторинга и лечения, что и пациенты с *MutYH*-ассоциированным полипозом.

Также был проведен подробный анализ хирургического лечения пациентов с *MutYH*-ассоциированным полипозом, на основании которого следует, что для категории пациентов с относительно небольшим количеством полипов толстой кишки, нет необходимости в выполнении расширенного объема хирургических вмешательств, возможно проведение эндоскопической полипэктомии наиболее крупных полипов (размер > 6 мм) с постоянным динамическим наблюдением. При наличии ворсинчатых аденом возможно их удаление методом диссекции в подслизистом слое или ТЭМ-удаление при их локализации в прямой кишке, а при технической невозможности – выполнение сегментарной резекции с последующим постоянным динамическим эндоскопическим контролем оставшихся отделов толстой кишки. У пациентов с КРР и относительно небольшим количеством полипов в толстой кишке, возможно выполнение сегментарных резекций с постоянным динамическим контролем оставшихся отделов толстой кишки.

Был проведен систематический обзор и метаанализ данных, в результате которого был также сделан вывод о том, что клиническое течение *MutYH*-ассоциированного полипоза является относительно благоприятным, несмотря на развитие КРР, который также имеет неагрессивное течение. Следовательно, данной категории пациентов возможно выполнение органосохраняющего лечения с постоянным динамическим наблюдением.

ВЫВОДЫ

1. Частота *MutYH*-ассоциированного полипоза у пациентов с эндоскопической картиной полипоза (>20 полипов) толстой кишки в российской популяции, составляет 7% (12/172); а среди пациентов, не имеющих мутаций в гене *APC* – 17,6% (12/68).

2. Основными молекулярно-генетическими особенностями *MutYH*-ассоциированного полипоза в российской популяции стали: более низкая частота встречаемости мутаций p.G382D и p.Y165C, которая составила 28% и 17%, а также высокая частота встречаемости миссенс-мутаций p.G169D и p.R231H, выявленная в 15% и 13% соответственно, что говорит о необходимости начинать ДНК-диагностику при подозрении МАП с этих 4 мутаций. Найдено 2 ранее не описанных варианта мутаций в гене *MutYH*: миссенс-мутация p.R293P, а также делеция c.903delA.

3. Медиана числа полипов у пациентов российской популяции составила 48 (22-420), при этом характерной особенностью стало их равномерное распределение во всех отделах толстой кишки, которое встретилось в 75% (18/24) случаев. Колоректальный рак был диагностирован у 58% (14/24) пациентов. Медиана возраста диагностики *MutYH*-ассоциированного полипоза без КРР составила 38 (19–50) лет, а медиана возраста выявления КРР на фоне МАП – 60 (26–70) лет.

4. По данным метаанализа клиническое течение *MutYH*-ассоциированного полипоза является относительно благоприятным, несмотря на развитие КРР, который протекает не агрессивно. Данной категории пациентов возможно выполнение органосохраняющего лечения с постоянным динамическим наблюдением.

5. Пациентам с относительно небольшим количеством полипов толстой кишки возможно выполнение эндоскопической полипэктомии наиболее крупных из них с постоянным динамическим наблюдением. При технической невозможности эндоскопической санации – выполнение резекции толстой кишки с последующим постоянным динамическим контролем оставшихся отделов толстой кишки. У пациентов с КРР и наличием относительно небольшого количества по-

липов в толстой кишке, возможно выполнение сегментарных резекций с постоянным динамическим контролем оставшихся отделов толстой кишки.

6. Пациентам с *MutYH*-ассоциированным полипозом необходимо находиться под динамическим наблюдением с выполнением колоноскопии ежегодно с 18 лет, гастроскопии с 25–30 лет. Диагностика опухолей внекишечной локализации проводится в соответствии со стандартами диспансерного наблюдения.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Всем пациентам, имеющим подозрение на аденоматозный полипозный синдром (более 20 полипов в толстой кишке, отягощенный семейный анамнез), рекомендовано выполнение молекулярно-генетического исследования на наличие мутаций в гене *MutYH*.

2. Пациентам с *MutYH*-ассоциированным полипозом рекомендуется выполнение колоноскопии ежегодно с 18 лет, гастроскопии с 25–30 лет. Диагностику опухолей внекишечной локализации рекомендуется выполнять в соответствии со стандартами диспансерного наблюдения.

3. Всем кровным родственникам пациентов с *MutYH*-ассоциированным полипозом рекомендуется выполнение молекулярно-генетического исследования на наличие мутаций в гене *MutYH*, а так же проведение колоноскопии, гастроскопии.

4. Для пациентов с выявленными моноаллельными мутациями в гене *MutYH* рекомендуется тот же алгоритм диагностики, мониторинга и лечения, что и носителям биаллельных мутаций.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ

- АД – аутосомно-доминантный
- АР – аутосомно-рецессивный
- БАР – брюшно-анальная резекция прямой кишки
- ДИ – доверительный интервал
- ДНК – дезоксирибонуклеиновая кислота
- ДПК – двенадцатиперстная кишка
- ЖКТ – желудочно-кишечный тракт
- ИРА – илеоректальный анастомоз
- КПЭ – колпроктэктомия
- КРР – колоректальный рак
- КТ – компьютерная томография
- КЭ – колэктомия
- ЛГКЭ – левосторонняя гемиколэктомия
- МАП - *MutYH*-ассоциированный полипоз
- МРТ – магнитно-резонансная томография
- МСН – микросателлитная нестабильность
- НПРПК – низкая передняя резекция прямой кишки
- ОШ – отношение шансов
- ОР – отношение рисков
- ПГКЭ – правосторонняя гемиколэктомия
- ПЦР – полимеразная цепная реакция
- ПЭ – полипэктомия
- РТК – рак толстой кишки
- УЗИ – ультразвуковое исследование
- ЭГДС – эзофагогастродуоденоскопия

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Акуленко Л. В. Клиническая лекция: о наследственном раке органов женской репродуктивной системы / Л. В. Акуленко // Онкогинекология. – 2012. – № 1. – С. 24–32.
2. Зароднюк, И. В. Опыт применения виртуальной колоноскопии при семейном аденоматозе толстой кишки / И. В. Зароднюк, А. А. Тихонов, А. М. Кузьминов [и др.] // Колопроктология. – 2014. – № 2 (48). – С. 15–19.
3. Кит, О. И. Семейный аденоматоз толстой кишки: современное состояние проблемы / О. И. Кит, Ю. А. Геворкян, Н. В. Солдаткина [и др.] // Терапевтический архив. – 2018. – Т. 90, № 2. – С. 65–68.
4. Клинические рекомендации по диагностике и лечению взрослых пациентов семейным аденоматозом толстой кишки. – М., 2015.
5. Кузьминов, А. М. Синдром Тюрко, Синдром Гарднера у пациентки с семейным аденоматозом толстой кишки. Клиническое наблюдение и обзор литературы. / А. М. Кузьминов, Д. В. Вышегородцев, М. Х. Тобоева [и др.] // Вопросы нейрохирургии им. Н. Н. Бурденко. – 2019. – Т. 83, № 6. – С. 72–77.
6. Кузьминов, А. М. Ослабленная форма семейного аденоматоза: клинико-генетические особенности и лечебная тактика / А. М. Кузьминов, С. А. Фролов, И. Ю. Сачков [и др.] // Вопросы онкологии. – 2013. – Т. 59, № 6. – С. 745–750.
7. Кузьминов, А. М. Рак толстой кишки при различных формах семейного аденоматоза / А. М. Кузьминов, Ю. Ю. Чубаров, И. Ю. Сачков, Т. А. Савельева // Колопроктология. – 2011. – № S3 (37). – С. 75–76.
8. Злокачественные новообразования в России в 2019 году (заболеваемость и смертность) / под ред. А. Д. Каприна, В. В. Старинского, А. О. Шахзадовой. – М. : МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России; 2020.
9. Тобоева, М. Х. *MutYH*-ассоциированный полипоз толстой кишки / М. Х. Тобоева, Ю. А. Шельгин, С. А. Фролов [и др.] // Терапевтический архив. – 2019. – № 91 (2). – С. 97–100.

10. Федянин, М. Ю. Практические рекомендации по лекарственному лечению рака ободочной кишки и ректосигмоидного соединения / М. Ю. Федянин, О. А. Гладков, С. С. Гордеев [и др.]. // Злокачественные опухоли. Практические рекомендации RUSSCO #3s2. – 2019. – Т. 9.– С. 324–364.

11. Цуканов, А. С. Стратегия комплексного молекулярно-генетического изучения наследственных форм колоректального рака у российских пациентов : автореф. дис. д-ра мед. наук ; 03.02.07 / Цуканов Алексей Сергеевич. – Москва, 2017. – 48 с.

12. Цуканов, А. С. Дифференциальный диагноз *MutYH*-ассоциированного полипоза и спорадических полипов толстой кишки / А. С. Цуканов, В. П. Шубин, А. М. Кузьминов [и др.] // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. – 2018. – № 28 (6). – С. 51–57.

13. Цуканов, А. С. Семейный аденоматоз толстой кишки / А. С. Цуканов, Ю. А. Шельгин, С. А. Фролов, А. М. Кузьминов. // Хирург. – 2017. – № 3. – С. 14–24.

14. Чернышов С. В. Органосохраняющее лечение аденом и аденокарцином прямой кишки : автореф. дис. ... д-ра мед. наук : 14.01.17 / Чернышов Станислав Викторович. – Москва, 2017. – 47 с.

15. Шельгин, Ю. А. Молекулярно-генетическое исследование наследственной предрасположенности к разным формам полипоза толстой кишки / Ю. А. Шельгин, В. Н. Кашников, С. А. Фролов [и др.] // Колопроктология. – 2013. – № 43 (1). – С. 9–14.

16. Шельгин, Ю. А. Современный подход к диагностике и лечению семейного аденоматоза толстой кишки / Ю. А. Шельгин, А. М. Кузьминов, Ю. Ю. Чубаров, Д. В. Вышегородцев // Колопроктология. – 2014. – № S3 (49). – С. 101–102

17. Шельгин, Ю. А. Злокачественные опухоли тела матки, головного мозга, щитовидной железы в семье с аденоматозным полипозом / Ю. А. Шельгин, А. А. Потапов, А. М. Кузьминов [и др.] // Колопроктология. – 2018. – № 1 (63). – С. 69–73.

18. Afaf Elsaid. Association of monoallelic *MUTYH* mutation among Egyptian patients with colorectal cancer / Afaf Elsaid, Rami Elshazli, Fatma El-Tarapely [et al.]. – DOI 10.1007/s10689-016-9927-z // Familial Cancer. – 2017 Jan. – № 16 (1). – P. 83–90.

19. Aretz, S. *MUTYH*-associated polyposis: 70 of 71 patients with biallelic mutations present with an attenuated or atypical phenotype / S. Aretz, S. Uhlhaas, H. Goergens [et al.] // *Int. J. Cancer*. – 2006. – № 119 (4). – P. 807–814,

20. Avezzu, A. The role of *MYH* gene in genetic predisposition to colorectal cancer: another piece of the puzzle / A. Avezzu, M. Agostini, S. Pucciarelli [et al.] // *Cancer Lett*. – 2008. – № 268 (2). – P. 308–313.

21. Balaguer, F. Identification of *MYH* mutation carriers in colorectal cancer: a multicenter, case-control, population-based study / F. Balaguer, S. Castellvi-Bel, A. Castells [et al.] // *Clinical Gastroenterology and Hepatology*. – 2007. – № 5 (3). – P. 379–387.

22. Boparai, K. S. Hyperplastic polyps and sessile serrated adenomas as a phenotypic expression of *MYH*-associated polyposis / K. S. Boparai, E. Dekker, S. Van Eeden [et al.] // *Gastroenterology*. – 2008. – № 135 (6). – P. 2014–2018.

23. Bray, F. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries / F. Bray, J. Ferlay, I. Soerjomataram [et al.] // *CA: a cancer journal for clinicians*. – 2018. – T. 68, № 6. – P. 394–424.

24. Brosens, L. Prevention and management of duodenal polyps in familial adenomatous polyposis / L. Brosens, J. Keller, G. Offerhaus [et al.] // *Gut*. – 2005. – № 54. – P. 1034–1043

25. Buisine, M. P. Identification of a patient with atypical *MUTYH*-associated polyposis through detection of the *KRAS* c.34G>T mutation in liver metastasis / M. P. Buisine, S. Cattan, A. Wacrenier [et al.] – DOI 10.1200/JCO.2012.44.7391. – PMID: 23341527 // *J. Clin. Oncol*. – 2013 Mar 20. – № 31 (9). – P. e125–127.

26. Bulow, S. Results of national registration of familial adenomatous polyposis / S. Bulow // *Gut*. – 2003. – № 52. – P. 742–746.

27. Casper, M. Adenoma development in a patient with *MUTYH*-associated polyposis (MAP): new insights into the natural course of polyp development / M. Casper, G. Plotz, B. Juengling, [et al.] – DOI 10.1007/s10620-009-0916-z. – PMID: 19672709 // *Dig. Dis. Sci*. – 2010 Jun. – № 55 (6). – P. 1711–1715.

28. Casper, M. Phenotypic Variability of *MUTYH*-Associated Polyposis in Monozygotic Twins and Endoscopic Resection of A Giant Polyp in Pregnancy / M. Casper, I. Spier, R. Holz [et al.]. – DOI 10.1038/ajg.2018.19. – PMID: 29610499 // Am. J. Gastroenterol. – 2018 Apr. – № 113 (4). – P. 625–627.

29. Cleary, S. P. Germline *MutY* human homologue mutations and colorectal cancer: a multisite case-control study / S. P. Cleary, M. Cotterchio, M. A. Jenkins [et al.] // Gastroenterology. – 2009. – № 136. – P. 1251–1260.

30. Colebatch, A. The role of *MYH* and microsatellite instability in the development of sporadic colorectal cancer / A. Colebatch, M. Hitchins, R. Williams [et al.] // Br. J. Cancer. – 2006. – № 95 (9). – P. 1239–1243.

31. Croitoru, M. E. Association between biallelic and monoallelic germline *MYH* gene mutations and colorectal cancer risk / M. E. Croitoru, S. P. Cleary, N. Di Nicola [et al.] // J. Nat. Cancer Inst. – 2004. – № 96 (21). – P. 1631–1634

32. De Mesquita, G. H. A. Intussusception reveals *MUTYH*-associated polyposis syndrome and colorectal cancer: a case report / G. H. A. De Mesquita, B. J. Carvalho, K. A. de Almeida Medeiros [et al.] – DOI 10.1186/s12885-019-5505-8. – PMID: 30953464. – PMCID: PMC6451307 // BMC Cancer. – 2019 Apr 5. – № 19(1). – P. 324.

33. De Schepper, H. U. *MUTYH* associated polyposis coli: one common and one rare mutation / H. U. De Schepper, H. Fierens, P. H. Steger, L. Colemont. – DOI 10.1007/s10620-012-2107-6. – PMID: 22402879 // Dig. Dis. Sci.– 2012 Jul. – № 57 (7). – P. 1968–70.

34. Dolwani, S. Analysis of inherited *MYH*/(*MutYH*) mutations in British Asian patients with colorectal cancer / S. Dolwani, G. T. Williams, K. P. West [et al.] // Gut. – 2007. – № 56. – P. 593.

35. Enholm, S. Proportion and phenotype of *MYH*-associated colorectal neoplasia in a population-based series of Finnish colorectal cancer patients / S. Enholm, T. Hienonen, A. Suomalainen [et al.] // Am. J. Pathol. – 2003. – № 163 (3). – P. 827–832.

36. Fleischmann, C. Comprehensive analysis of the contribution of germline *MYH* variation to early-onset colorectal cancer / C. Fleischmann, J. Peto, J. Cheadle [et al.] // Int. J. Cancer. – 2004. – № 109 (4). – P. 554–558.

37. Fostira, F. An in-frame exon-skipping *MUTYH* mutation is associated with early-onset colorectal cancer / F. Fostira, C. Papademitriou, A. Efremidis, D. Yannoukakos – DOI 10.1007/DCR.0b013e3181dcf0c1. – PMID: 20628285. // Dis. Colon. Rectum. – 2010 Aug. – № 53(8). – P. 1197–1201.

38. Giardiello, F. M. Guidelines on genetic evaluation and management of Lynch syndrome: a consensus statement by the US Multi-society Task Force on colorectal cancer / F. M. Giardiello, J. I. Allen, J. E. Axilbund [et al.] // Am. J. Gastroenterol. – 2014 Aug. – № 109 (8). – P. 1159–1179.

39. Goodenberger, M. Lynch syndrome and *MYH*-associated polyposis: review and testing strategy / M. Goodenberger, N. M. Lindor // Journal of Clinical Gastroenterology. – 2011. – Vol. 45. – P. 488–500.

40. Grolleman, J. E. Mutational signature analysis reveals NTHL1 deficiency to cause a multi-tumor phenotype / J. E. Grolleman, R. M. de Voer, F. A. Elsayed [et al.] // Cancer Cell. – 2019. – № 35. – P. 256–266.e5

41. Grover, S. Prevalence and phenotypes of *APC* and *MUTYH* mutations in patients with multiple colorectal adenomas / S. Grover, F. Kastrinos, E. W. Steyerberg [et al.] // JAMA. – 2012. – № 5. – P. 485–492.

42. Guarinos, C. Clinical subtypes and molecular characteristics of serrated polyposis syndrome / C. Guarinos, C. Sanchez-Fortun, M. Rodriguez-Soler [et al.] // Clin. Gastroenterol. Hepatol. – 2013. – № 11. – P. 705–711.

43. Guarinos, C. Prevalence and characteristics of *MUTYH*-associated polyposis in patients with multiple adenomatous and serrated polyps / C. Guarinos, M. Juarez, C. Egoavil [et al.] // Clinical. Cancer Research. – 2014. – Vol. 20. – P. 1158–1168.

44. Hampel H. Genetic testing for hereditary colorectal cancer / H. Hampel // Surg. Oncol. Clin. N. Am. – 2009. – № 18 (4). – P. 687–703.

45. Herzig, D. The American Society of Colon and Rectal Surgeons Clinical Practice Guidelines for the Management of Inherited Polyposis Syndromes / D. Herzig, K. Hardiman, M. Weiser [et al.] – DOI 10.1097/DCR.0000000000000912. – PMID: 28796726. – PMCID: PMC5701653 // Dis. Colon. Rectum. – 2017 Sep. – № 60 (9). – P. 881–894.

46. Isidro, G. Germline *MUTYH* (MYH) mutations in Portuguese individuals with multiple colorectal adenomas / G. Isidro, F. Laranjeira, A. Pires [et al.] // *Hum. Mutat.* – 2004. – № 24 (4). – P. 353–354.

47. Iwama, T. A clinical overview of familial adenomatous polyposis derived from the database of the Polyposis Registry of Japan / T. Iwama, K. Tamura, T. Morita [et al.] // *Int. J. Clin. Oncol.* – 2004. – № 9. – P. 308–316;

48. Jaeger, E. E. An ancestral Ashkenazi haplotype at the HMPS/CRAC1 locus on 15q13-q14 is associated with hereditary mixed polyposis syndrome / E. E. Jaeger, K. L. Woodford-Richens, M. Lockett [et al.] // *Am. J. Hum. Genet.* – 2003. – № 72. – P. 1261–1267.

49. Jemal, A. Cancer statistics, 2010 / A. Jemal, R. Siegel, J. Xu, E. Ward // *CA: a cancer journal for clinicians.* – 2010. – Vol. 60, № 5. – C. 277–300.

50. Jenkins, M. A. Risk of colorectal cancer in monoallelic and biallelic carriers of *MYH* mutations: a population-based case-family study / M. A. Jenkins, M. E. Croitoru, N. Monga [et al.] // *Cancer Epidemiol. Biomark. Prev.* – 2006. – № 2. – P. 312–314.

51. Jenkins, M. A. Quantifying the utility of single nucleotide polymorphisms to guide colorectal cancer screening / M. A. Jenkins, E. Makalic, J. G. Dowty [et al.] // *Future Oncol.* – 2016. – № 12. – P. 503–513.

52. Jones, N. Increased colorectal cancer incidence in obligate carriers of heterozygous mutations in *MUTYH* / N. Jones, S. Vogt, M. Nielsen [et al.] // *Gastroenterology.* – 2009. – № 137 (2). – P. 489–494.

53. Jones, S. Biallelic germline mutations in *MYH* predispose to multiple colorectal adenoma and somatic G:C>T: A mutations / S. Jones, P. Emmerson, J. Maynard [et al.] // *Hum. Mol. Genet.* – 2002. – № 11 (23). – P. 2961–2967.

54. Kacerovska, D. Cutaneous Sebaceous Lesions in a Patient With *MUTYH*-Associated Polyposis Mimicking Muir-Torre Syndrome / D. Kacerovska, L. Drlik, L. Slezakova [et al.] // *Am. J. Dermatopathol.* – 2016 Dec. – № 38 (12). – P. 915–923. – DOI 10.1097/DAD.0000000000000649. – MID: 27870730

55. Kadmon, M. Duodenal adenomatosis in familial adenomatous polyposis coli. A review of the literature and results from the Heidelberg Polyposis Register / M. Kadmon, A. Tandara, C. Herfarth // *Int. J. Colorectal. Dis.* – 2001. – № 16. – P. 63–75.

56. Kallenberg, F. G. J. Adrenal Lesions in Patients With (Attenuated) Familial Adenomatous Polyposis and *MUTYH*-Associated Polyposis / F. G. J. Kallenberg, B. A. J. Bastiaansen, C. Y. Nio [et al.] // *Dis. Colon. Rectum.* – 2017. – № 60. – P. 1057–1064.

57. Kambara T., Whitehall V. L., Spring K. J. [et al.] Role of inherited defects of *MYH* in the development of sporadic colorectal cancer / T. Kambara, V. L. Whitehall, K. J. Spring [et al.] // *Genes. Chromosomes. Cancer.* – 2004. – № 40 (1). – P. 1–9

58. Kantor, M. Hereditary Colorectal Tumors: A Literature Review on *MUTYH*-associated Polyposis / M. Kantor, J. Sobrado, S. Patel. [et al.] // *Gastroenterology Research and Practice.* – 2017. – № 57

59. Kastrinos, F. Inherited colorectal cancer syndromes / F. Kastrinos, S. Syngal // *Cancer J.* – 2011. – № 17 (6). – P. 405–415.

60. Khawaja, F. The E447X *MYH* mutation is a major contributor to inherited colorectal cancer in the Gujarati population / F. Khawaja, S. J. Payne // *J Med Genet.* – 2007. – № 44. – S100.

61. Kidambi T. D., Goldberg D., Nussbaum R. [et al.] Novel variant of unknown significance in *MUTYH* in a patient with *MUTYH*-associated polyposis: a case to reclassify / T. D. Kidambi, D. Goldberg, R. Nussbaum [et al.] – DOI 10.1007/s12328-018-0870-4. – PMID: 29766397. – PMCID: PMC7749627 // *Clin J Gastroenterol.* 2018 Dec. – № 11(6). – P. 457–460.

62. Kuřry, S. The thorough screening of the *MUTYH* gene in a large French cohort of sporadic colorectal cancers / S. Kuřry, B. Buecher, S. Robiou-du-Pont [et al.] // *Genet. Test.* – 2007. – № 11 (4). – P. 373–379.

63. LaDuca, H. A clinical guide to hereditary cancer panel testing: evaluation of gene-specific cancer associations and sensitivity of genetic testing criteria in a cohort of 165,000 high-risk patients / H. LaDuca, E. C. Polley, A. Yussuf [et al.] // *Genet. Med.* – 2020. – № 22. – P. 407–415.

64. LaGuardia, L. Cleveland Clinic study: Uncovering the hidden risk of thyroid cancer in *MYH*-associated polyposis. Abstract 12. / L. LaGuardia, M. O'Malley, M. Milas [et al.] // Montreal, Canada: 15th Annual Meeting of the Collaborative Group of the Americas on Inherited Colorectal Cancer. 2011.

65. Landon, M. Analysis of current testing practices for biallelic *MUTYH* mutations in *MUTYH*-associated polyposis / M. Landon, S. Ceulemans, D. S. Saraiya [et al.] // Clin. Genet. – 2015. – № 87. – P. 368–372.

66. Leite, J. Is prophylactic colectomy indicated in patients with *MYH*-associated polyposis? / J. Leite, G. Isidro, M. Martins, [et al.] // Colorectal Dis. – 2005. – № 7. – P. 327–331.

67. Lejeune, S. Low frequency of *AXIN2* mutations and high frequency of *MUTYH* mutations in patients with multiple polyposis / S. Lejeune, F. Guillemot, J. P. Triboulet [et al.] // Hum. Mutat. – 2006. – № 27. – P. 1064.

68. Leoz, M. The genetic basis of familial adenomatous polyposis and its implications for clinical practice and risk management / M. Leoz, S. Carballal, L. Moreira [et al.] // The Application of Clinical Genetics. 2015. – № 8. – P. 95–107.

69. Liberati, A. The PRISMA statement for reporting systematic reviews and meta-analyses of studies that evaluate healthcare interventions: explanation and elaboration / A. Liberati, D. G. Altman, J. Tetzlaff [et al.]. – DOI: 10.1136/bmj.b2700 // BMJ. – 2009. – № 339 (jul 21 1). – P. b2700–b2700.

70. Lieberman, S. Features of patients with hereditary mixed polyposis syndrome caused by duplication of *GREM1* and Implications for Screening and Surveillance / S. Lieberman, T. Walsh, M. Schechter [et al.] // Gastroenterology. – 2017. – № 152. – P. 1876–1880.

71. Lipton, L. Carcinogenesis in *MYH*-associated polyposis follows a distinct genetic pathway / L. Lipton, S. E. Halford, V. Johnson [et al.] // Cancer Res. – 2003. – № 63. – P. 7595–7599.

72. Lipton, L. The genetics of FAP and FAP-like syndromes / L. Lipton, I. Tomlinson // Fam. Cancer. – 2006. – № 5. – P. 221–226.

73. Lu, A.-L. Characterization of the recombinant MutY homolog, an adenine DNA glycosylase, from the yeast *Schizosaccharomyces pombe* / A.-L. Lu, W. P. Fawcett // *J. Biol. Chem.* – 1998. – № 273. – P. 25098–25105.

74. Lubbe, S. J. Clinical implications of the colorectal cancer risk associated with *MUTYH* mutation / S. J. Lubbe, M. C. Di Bernardo, I. P. Chandler, R. S. Houlston // *J. Clin. Oncol.* – 2009. – № 27. – P. 3975–3980.

75. Takao, M. Characteristics of *MUTYH* variants in Japanese colorectal polyposis patients / Misato Takao, Tatsuro Yamaguchi, Hidetaka Eguchi [et al.]. – DOI 10.1007/s10147-017-1234-7 // *International Journal of Clinical Oncology.* – 2018 Jun. – № 23 (3). – P. 497–503.

76. Morak, M. *MUTYH*-associated polyposis - variability of the clinical phenotype in patients with biallelic and monoallelic *MUTYH* mutations and report on novel mutations / M. Morak, A. Laner, U. Bacher [et al.] // *Clin. Genet.* – 2010. – № 78 (4). – P. 353–363.

77. Nakano, K. Phenotypic variations of gastric neoplasms in familial adenomatous polyposis are associated with endoscopic status of atrophic gastritis / K. Nakano, H. Kawachi, A. Chino [et al.] // *Dig. Endosc.* – 2020 May. – № 32 (4). – P. 547–556.

78. Nascimbeni, R. Rectum-sparing surgery may be appropriate for biallelic *MutYH*-associated polyposis / R. Nascimbeni, S. Pucciarelli, D. Di Lorenzo [et al.] – DOI 10.1007/DCR.0b013e3181ee3d6b. – PMID: 21178863 // *Dis Colon Rectum.* 2010 Dec. – № 53(12). – P. 1670–1675.

79. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines™). Colorectal cancer screening. – National Comprehensive Cancer Network, Inc., 2019.

80. Nielsen, M. Colorectal carcinomas in *MUTYH*-associated polyposis display histopathological similarities to microsatellite unstable carcinomas / M. Nielsen, N. F. de Miranda, M. van Puijenbroek [et al.] // *BMC Cancer.* – 2009. – № 9. – P. 184.

81. Nielsen, M. Multiplicity in polyp count and extracolonic manifestations in 40 Dutch patients with *MYH* associated polyposis coli (MAP) / M. Nielsen, P. F. Franken, T. H. Reinards [et al.] // *J. Med. Genet.* – 2005. – № 42. – P. e54.

82. Nielsen, M. *MUTYH* Polyposis. 2012 Oct 4 [updated 2019 Oct 10] // Adam M. P., Ardinger H. H., Pagon R. A. [et al.] editors. GeneReviews® . Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993–2021. – PMID: 23035301

83. Nielsen, M. Duodenal carcinoma in *MUTYH*-associated polyposis / M. Nielsen, J. W. Poley, S. Verhoef [et al.] // J. Clin. Pathol. – 2006. – № 59. – P. 1212–1215.

84. Nielsen, M. Survival of *MUTYH*-associated polyposis patients with colorectal cancer and matched control colorectal cancer patients / M. Nielsen, L. N. van Steenbergen, N. Jones [et al.] // J. Natl. Cancer. Inst. – 2010. – № 102. – P. 1724–30.

85. Nielson, M. Germline mutations in *APC* and *MUTYH* are responsible for the majority of families with attenuated familial adenomatous polyposis / M. Nielson, F. J. Hes, F. M. Nagengast [et al.] // Clinical Genetics. – 2007. – № 71(5). – P. 427–433.

86. Nielson, M. *MUTYH*-associated polyposis (MAP) / M. Nielson, H. Morreau, H. Vasen [et al.] // Critical reviews in Oncology/Hematology. – 2011. – Vol. 79. – P. 1–16.

87. Nieuwenhuis, M. H. Evidence for accelerated colorectal adenoma-carcinoma progression in *MUTYH*-associated polyposis? / M. H Nieuwenhuis, S. Vogt, N. Jones [et al.] // Gut. – 2012. – № 61 (5). – P. 734–738.

88. O'Shea, A. M. Pathological features of colorectal carcinomas in *MYH*-associated polyposis / A. M. O'Shea, S. P. Cleary, M. A. Croitoru [et al.] // Histopathology. – 2008. – № 53. – P. 184–194.

89. Ozdemir, Y. Anal transitional zone neoplasia in patients with familial adenomatous polyposis after restorative proctocolectomy and IPAA: incidence, management, and oncologic and functional outcomes / Y. Ozdemir, M., Kalady E. Aytac [et al.] // Dis. Colon. Rectum. – 2013. – № 56. – P. 808–814.

90. Patel, R. *MUTYH*-associated polyposis – colorectal phenotype and management / R. Patel, P. McGinty, V. Cuthill [et al.] – DOI 10.1111/codi.15078. – PMID: 32307808 // Colorectal Dis. – 2020 Oct. – № 22 (10). – P. 1271–1278.

91. PDQ Cancer Genetics Editorial Board. Genetics of Colorectal Cancer (PDQ®): Health Professional Version. – 2020 Dec 17 // PDQ Cancer Information Summaries. Bethesda (MD): National Cancer Institute (US). – 2002. – URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK126744>.

92. Pearlman, R. Prevalence and Spectrum of Germline Cancer Susceptibility Gene Mutations Among Patients With Early-Onset Colorectal Cancer / R. Pearlman, W. L. Frankel, B. Swanson [et al.] // *JAMA Oncol.* – 2017. – № 3. – P. 464–471.

93. Pilati C. Mutational signature analysis identifies *MUTYH* deficiency in colorectal cancers and adrenocortical carcinomas / C. Pilati, J. Shinde, L.B. Alexandrov [et al.] // *J Pathol.* – 2017. - №1. – P. 10-15.

94. Pervaiz, M. A. Papillary thyroid cancer in a patient with *MUTYH*-associated polyposis (MAP) / M. A. Pervaiz, A. Eppolito, K. Schmidt. – DOI 10.1007/s10689-010-9366-1. – PMID: 20625837 // *Fam. Cancer.* – 2010 Dec. – № 9 (4). – P. 595–597.

95. Pezzi, A. Relative role of APC and *MUTYH* mutations in the pathogenesis of familial adenomatous polyposis / A. Pezzi, L. Roncucci, P. Benatti [et al.] // *Scandinavian Journal of Gastroenterology.* – 2009. – № 44 (9). – P. 1092–1100.

96. Picelli, S. Meta-analysis of mismatch repair polymorphisms within the cogent consortium for colorectal cancer susceptibility / S. Picelli, J. Lorenzo Bermejo, J. Chang-Claude [et al.] ; Memebbers of EPICOLON Consortium-Gastrointestinal Oncology Group of the Spanish Gastroenterological Association // *PLoS One.* – 2013. – № 8 (9). – P. e72091.

97. Poulsen, M. L. *MUTYH*-associated polyposis (MAP) / M. L. Poulsen, Bisgaard M. L. // *Current Genomics.* – 2009. – № 9 (6). – P. 420–435.

98. Prior, T. W. Identifying mutations for *MYH*-associated polyposis / T. W. Prior, S. J. Bridgeman // Haines, J. L. *Current Protocols in Human Genetics*. Suppl. 64 / J. L. Haines, B. R. Korf, C. C. Morton [et al.] eds. – New York, NY : John Wiley & Sons, 2010. – P. 10–13.

99. Reggoug, S. Idiopathic gastric acid hypersecretion in a patient with *MUTYH*-associated polyposis / S. Reggoug, A. Ropert, M. Blayau [et al.] – DOI 10.1038/ajg.2009.344. – PMID: 19806110 // *Am. J. Gastroenterol.* – 2009 Oct. – № 104 (10). – P. 2648–2649.

100. Roncucci, L. Attenuated adenomatous polyposis of the large bowel: Present and future / L. Roncucci, M. Pedroni, F. Mariani // *World J. Gastroenterol.* – 2017 Jun 21. – № 23. – P. 4135–4139.

101. Samadder, N. Hereditary and Common Familial Colorectal Cancer: Evidence for Colorectal Screening / N. Samadder, K. Jasperson, R. Burt // *Dig. Dis. Sci.* – 2015. – № 60. – P. 734–747.

102. Sampson, J. R. Autosomal recessive colorectal adenomatous polyposis due to inherited mutations of *MYH* / J. R. Sampson, S. Dolwani, S. Jones [et al.] // *Lancet.* – 2003. – № 362 (9377). – P. 39–41.

103. Sampson, J. R. *MUTYH*-associated polyposis / J. R. Sampson, N. Jones // *Best Pract. Res. Clin. Gastroenterol.* – 2009. – № 23. – P. 209–218.

104. Saurin, J. C. Management of duodenal adenomas in familial adenomatous polyposis / J. C. Saurin, J. A. Chayvialle, T. Ponchon // *Endoscopy.* – 1999. – № 31. – P. 472–478.

105. Scheuner, M. Population prevalence of familial cancer and common hereditary cancer syndromes. The 2005 California Health Interview Survey / M. Scheuner, T. McNeel, A. Freedman // *Genet. Med.* – 2010. – № 12. – P. 726–735.

106. Schlüssel, A. The evolution of colorectal cancer genetics – Part 2: clinical implications and applications / A. Schlüssel, R. Gagliano, S. Seto-Donlon [et al.] // *Gastrointest. Oncol.* – 2014. – № 5. – P. 336–344.

107. Sieber, O. M. Multiple colorectal adenomas, classic adenomatous polyposis, and germline mutations in *MYH* / O. M. Sieber, L. Lipton, M. Crabtree [et al.] // *The New England Journal of Medicine.* – 2003. – № 348 (9). – P. 791–799.

108. Slupska, M. M. Cloning and sequencing a human homolog (*hMYH*) of the *Escherichia coli* *mutY* gene whose function is required for the repair of oxidative DNA damage / M. M. Slupska, C. Baikalov, W. M. Luther [et al.] // *J. Bacteriol.* – 1996. – № 178. – P. 3885–3892.

109. Stanich, P. P. Prevalence of germline mutations in polyposis and colorectal cancer-associated genes in patients with multiple colorectal polyps / P. P. Stanich, R. Pearlman, A. Hinton [et al.] // *Clin. Gastroenterol. Hepatol.* – 2019. – № 17. – P. 2008–2015.e3.

110. Sutcliffe, E. G. Multi-gene panel testing confirms phenotypic variability in *MUTYH*-Associated Polyposis / E. G. Sutcliffe, A. Bartenbaker Thompson, A. R. Stettner [et al.] // *Fam. Cancer*. – 2019. – № 18. – P. 203–209.

111. Syngal, S. ACG clinical guideline: genetic testing and management of hereditary gastrointestinal cancer syndromes / S. Syngal, R. E. Brand, J. M. Church [et al.] // *The American Journal of Gastroenterology*. – 2015. – Vol. 110. – P. 223–262.

112. Tassan, N. Al. Inherited variants of *MYH* associated with somatic G:C/T:A mutations in colorectal tumors / N. Al. Tassan, N. H. Chmiel, J. Maynard [et al.] // *Nature Genetics*. – 2002. – Vol. 30. – P. 227–232.

113. Tenesa, A. Association of *MUTYH* and colorectal cancer / A. Tenesa, H. Campbell, R. Barnetson [et al.] // *Br. J. Cancer*. – 2006. – № 95 (2). – P. 239–242

114. Terlouw, D. Declining detection rates for APC and biallelic *MUTYH* variants in polyposis patients, implications for DNA testing policy / D. Terlouw, M. Suerink, S. S. Singh [et al.] // *Eur. J. Hum. Genet.* – 2020. – № 28. – P. 222–230.

115. Torre, L. A. Global cancer statistics, 2012 / L.A. Torre, F. B. Rebecca, L. Siegel [et al.] // *CA: a cancer journal for clinicians*. – 2015. – Vol. 65, № 2. – C. 87–108.

116. Tsukanov, A. S. P. [et al.] Mutations in the APC gene in Russian patients with classic form of familial adenomatous polyposis / A. S. Tsukanov, N. I. Pospekhova, V. P. Shubin [et al.] // *Russian Journal of Genetics*. – 2017. – Vol. 53, № 3. – P. 369–375.

117. Vasen, H. F. Guidelines for the clinical management of familial adenomatous polyposis (FAP) / H. F. Vasen, G. Moslein, A. Alonso [et al.] // *Gut*. 2008. – № 57(5). – P. 704–713.

118. Vogt, S. Expanded extracolonic tumor spectrum in *MUTYH*-associated polyposis / S. Vogt, N. Jones, D. Christian [et al.] – DOI 10.1053/j.gastro.2009.08.052 // *Gastroenterology*. – 2009. – № 137 (6). – P. 1976–1985.

119. Wallace M. H., Phillips R. K. Upper gastrointestinal disease in patients with familial adenomatous polyposis / M. H. Wallace, R. K. Phillips // *Br. J. Surg.* – 1998. – № 85. – P. 742–750.

120. Walton, S. J. Frequency and Features of Duodenal Adenomas in Patients with *MUTYH*-Associated Polyposis / S. J. Walton, F. G. Kallenberg, S. K. Clark [et al.] // Clin. Gastroenterol. Hepatol. – 2016. – № 14. – P. 986–992.

121. Wang, L. *MYH* mutations in patients with attenuated and classic polyposis and with young-onset colorectal cancer without polyps / L. Wang, L. M. Baudhuin, L. A. Boardman [et al.] // Gastroenterology. – 2004. – № 127. – P. 9–16.

122. Wasielewski, M. Increased *MUTYH* mutation frequency among Dutch families with breast cancer and colorectal cancer / M. Wasielewski, A. A. Out, J. Vermeulen [et al.] // Breast. Cancer Res. Treat. – 2010. – № 124 (3). – P. 635–641.

123. Webb, E. L. Colorectal cancer risk in monoallelic carriers of *MYH* variants / E. L. Webb, M. F. Rudd, R. S. Houlston // Am. J. Hum. Genet. – 2006. – № 4. – P. 768–771 (Author reply P. 771–772).

124. Weren, R. D. A germline homozygous mutation in the base-excision repair gene *NTHL1* causes adenomatous polyposis and colorectal cancer / R. D. Weren, M. J. Ligtenberg, C. M. Kets [et al.] // Nat. Genet. – 2015. – № 47. – P. 668–671.

125. Win, A. K. Risk of colorectal cancer for carriers of mutations in *MUTYH*, with and without a family history of cancer / A. K. Win, J. G. Dowty, S. P. Cleary [et al.] // Gastroenterology. – 2014. – № 146 (5). – P. 1208–1211.e1–5.

126. Win, A. K. Association between monoallelic *MUTYH* mutation and colorectal cancer risk: a meta-regression analysis / A. K. Win, J. L. Hopper, M. A. Jenkins // Fam. Cancer. – 2011. – № 10 (1). – P. 1–9.

127. Win, A. K. Prevalence and Penetrance of Major Genes and Polygenes for Colorectal Cancer / A. K. Win, M. A. Jenkins, J. G. Dowty [et al.] // Cancer Epidemiol. Biomarkers Prev. – 2017. – № 26. – P. 404–412.

128. Win, A. K. Risk of metachronous colon cancer following surgery for rectal cancer in mismatch repair gene mutation carriers / A. K. Win, S. Parry, B. Parry [et al.] // Ann. Surg. Oncol. – 2013 Jun. – № 20 (6). – P. 1829–1836.

129. Win, A. K. Risk of extracolonic cancers for people with biallelic and monoallelic mutations in *MUTYH* / A. K. Win, J. C. Reece, J. G. Dowty [et al.] // Int. J. Cancer. – 2016. – № 139. – P. 1557–1563.

130. Yamaguchi, S. *MUTYH*-associated colorectal cancer and adenomatous polypo-sis / S. Yamaguchi, H. Ogata, D. Katsumata [et al.] // *Surg. Today*. – 2014. – № 44 (4). – P. 593–600.

131. Yanus, G. A. Spectrum of APC and *MutYH* germline mutations in Russian patients with colorectal malignancies / G. A. Yanus, T. A. Akhapkina, A. O. Ivantsov [et al.] // *Clinical Genetics*. – 2018. – Vol. 93, № 5. – P. 1015–1021.

132. Zhou, X. L. Swedish Low-Risk Colorectal Cancer Group (2005) Germline mutations in the *MYH* gene in Swedish familial and sporadic colorectal cancer / X. L. Zhou, T. Djureinovic, B. Werelius [et al.] // *Genet. Test*. – 2005. – № 9 (2). – P. 147–151.