

<https://doi.org/10.33878/2073-7556-2024-23-3-79-86>



Особенности генетико-фенотипической корреляции у детей с аденоматозным полипозным синдромом

Хабибуллина Л.Р.¹, Щербакова О.В.¹, Шубин В.П.², Разумовский А.Ю.³, Цуканов А.С.²

¹РДКБ — филиал ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова МЗ РФ (Ленинский пр-т, д. 117, г. Москва, 119571, Россия)

²ФГБУ «НМИЦ колопроктологии имени А.Н. Рыжих» Минздрава России (ул. Саляма Адилы, д. 2, г. Москва, 123423, Россия)

³ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова МЗ РФ (ул. Островитянова, д. 1, г. Москва, 117513, Россия)

РЕЗЮМЕ

ЦЕЛЬ: выявить генетико-фенотипическую корреляцию у детей с аденоматозным полипозным синдромом (АПС), а также оценить риск проведения оперативного вмешательства.

ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ: в наблюдательное исследование включены дети с АПС, находившиеся в хирургическом отделении РДКБ — филиале РНИМУ им. Н.И. Пирогова МЗ с января 2000 по декабрь 2023 года. Для анализа пациенты разделены на две группы («тяжелого» и «нетяжелого» генотипа) согласно результатам молекулярно-генетического исследования.

РЕЗУЛЬТАТЫ: в исследование включено 42 пациента из 36 семей с диагнозом аденоматозный полипозный синдром. При проведении статистического анализа выявлено, что средний возраст на момент операции значимо различался и составил 13 ± 4 лет в группе «тяжелого» генотипа против 16 ± 1 — в группе «нетяжелого» ($p = 0,04$). Возраст на момент первой колоноскопии (ОШ: 0,74, 95% ДИ: 0,53–0,94, $p = 0,03$) и «ковровое покрытие» аденомами (ОШ: 8,06, 95% ДИ: 1,71–81,1, $p = 0,04$) достоверно связаны с «тяжелым» генотипом.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ: для «тяжелого» генотипа характерны более ранний дебют заболевания и возраст начала обследования.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: аденоматозный полипозный синдром, АПС, дети

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов

ДЛЯ ЦИТИРОВАНИЯ: Хабибуллина Л.Р., Щербакова О.В., Шубин В.П., Разумовский А.Ю., Цуканов А.С. Особенности генетико-фенотипической корреляции у детей с аденоматозным полипозным синдромом. *Колопроктология*. 2024; т. 23, № 3, с. 79–86. <https://doi.org/10.33878/2073-7556-2024-23-3-79-86>

Genotype-phenotype correlation in children with adenomatous polyposis syndrome

Linara R. Khabibullina¹, Olga V. Shcherbakova¹, Vitaly P. Shubin², Alexander Yu. Razumovsky³, Alexey S. Tsukanov²

¹Clinical Hospital Pirogov Russian National Research Medical University (Leninsky Ave., 117, Moscow, 119571, Russia)

²Ryzhikh National Medical Research Center of Coloproctology (Salyama Adilya st., 2, Moscow, 123423, Russia)

³Pirogov Russian National Research Medical University (Ostrovityanova st., 1, Moscow, 117513, Russia)

ABSTRACT

AIM: to identify the genotype-phenotype correlation in children with familial adenomatous polyposis (FAP) and to assess the risk of surgery.

PATIENTS AND METHODS: a retrospective study included children with FAP from January 2000 to December 2023. For analysis they were divided in two groups (“severe” and “non-severe” genotype) according to the results of the genetics. **RESULTS:** forty-two patients from 36 families with FAP were included in the study. Statistical analysis revealed that the mean age at the time of surgery was significantly different and was 13 ± 4 years in the “severe” genotype group vs. 16 ± 1 in the “non-severe” group ($p = 0.04$). The age of first colonoscopy (OR: 0.74, 95% CI: 0.53–0.94, $p = 0.03$) and the carpeting of polyps (OR: 8.06, 95% CI: 1.71–81.1, $p = 0.04$) were significantly associated with severe genotype.

CONCLUSION: the “severe” genotype is characterized by earlier onset of the disease and age of colonoscopy, of polyps carpeting.

KEYWORDS: adenomatous polyposis syndrome, APC, children

CONFLICT OF INTEREST: the authors declare no conflict of interest

FOR CITATION: Khabibullina L.R., Shcherbakova O.V., Shubin V.P., Razumovsky A.Yu., Tsukanov A.S. Genotype-phenotype correlation in children with adenomatous polyposis syndrome. *Koloproktologia*. 2024;23(3):79–86. (in Russ.). <https://doi.org/10.33878/2073-7556-2024-23-3-79-86>

АДРЕС ДЛЯ ПЕРЕПИШКИ: Хабидуллина Линара Радиковна, РДКБ — филиал ФГАУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова МЗ РФ Ленинский пр-т, д. 117 Москва, 119571, Россия; тел. +79379982131; e-mail: habibull.lin@yandex.ru

ADDRESS FOR CORRESPONDENCE: Khabibullina Linara Radikovna, Russian Children's Clinical Hospital, Pirogov Russian National Research Medical University, Leninsky av, 117, Moscow, 119571, Russia. Phone +79379982131; e-mail: habibull.lin@yandex.ru

Дата поступления — 25.04.2024

Received — 25.04.2024

После доработки — 08.07.2024

Revised — 08.07.2024

Принято к публикации — 01.08.2024

Accepted for publication — 01.08.2024

ВВЕДЕНИЕ

Аденоматозный полипозный синдром (АПС) — наследственное заболевание, характеризующееся развитием аденом в толстой кишке и в других органах, таких как желудок, двенадцатиперстная кишка и др. [1]. Колоректальный рак (КРР) при АПС развивается неизбежно у 100% пациентов при отсутствии своевременно проведенного оперативного вмешательства. Распространенность заболевания оценивается в 2,29–3,2 случаях на 100000 человек, как правило, с одинаковым поражением обоих полов. Стоит отметить, что у трети пациентов патогенные варианты возникают *de novo*, то есть найденный вариант возникает впервые у пациента и при этом отсутствует у обоих родителей [2]. Диагноз АПС устанавливается при обнаружении аденом в толстой кишке, а также при проведении молекулярно-генетического исследования на наличие патогенного варианта в гене *APC*. Кроме того, генетическое тестирование пациентов с аденоматозным полипозным синдромом необходимо не только для окончательной верификации диагноза, но и для определения тяжести заболевания, риска возникновения внекишечных проявлений, и прогнозирования сроков оперативного вмешательства [2].

ЦЕЛЬ

Цель данного исследования — выявление генетико-фенотипической корреляции у детей с АПС и определение связи генотипа с риском оперативного вмешательства до 18 лет.

ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ

Проведено обсервационное исследование, в которое включены дети с АПС, находившиеся в хирургическом

отделении РДКБ — филиале РНИМУ им Н.И. Пирогова МЗ РФ с января 2000 г. по декабрь 2023 г.

Критериями включения в исследование являлись:

1. Возраст пациентов до 18 лет;
 2. Подтвержденный патогенный вариант в гене *APC*.
- В исследование не включались пациенты с АПС без выполненного генетического тестирования.

Методология получения данных

Для описания количества аденом использовался показатель «более/менее 100», основываясь на актуальных российских клинических рекомендациях по лечению взрослых пациентов с АПС [3]. При выявлении эндоскопической картины «множественного полипоза», невозможности провести подсчет количества аденом, а также в случаях, когда большая часть слизистой оболочки толстой кишки покрыта аденомами с редкими «островками» нормальной слизистой оболочки, использовали показатель «ковровое» покрытие кишки полипами [4].

Для анализа генетико-фенотипической корреляции данные молекулярно-генетического исследования разделили с учетом локализации патогенного варианта, то есть по кодонам. Основываясь на рекомендациях по лечению АПС у детей (Европейская ассоциация детских гастроэнтерологов, гепатологов и нутрициологов (ESPGHAN)) [5], а также обновленных европейских рекомендациях по лечению аденоматозного полипозного синдрома, *MutYH*-ассоциированного полипоза, аденокарциномы желудка, проксимального полипоза желудка (GAPPS) и других редких синдромов аденоматозного полипоза (Европейская группа по изучению наследственных опухолей (EHTG) и Европейское общество колопроктологов (ESCP)) [6,7,8] мы выделили 3 формы заболевания (Табл. 1):

- тяжелая (severe disease) — при локализации патогенного варианта в регионе с 1250 по 1464 кодоны;
- классическая (classical disease) — при локализации патогенного варианта в участке с 168 по 1580

Таблица 1. Патогенные варианты гена APC исследуемых пациентов и их распределение по формам**Table 1.** Pathogenic variants of the APC gene the studied patients and their distribution by form

Вариант	Число пациентов (%), (n = 42)
Кодоны 1250-1464 (тяжелая форма АПС, n = 23 (55))	
c.3815C>G (p.Ser1272*)	1 (2,3)
c.3888delAinsCCT (p.Asp1297Leufs*9)	1 (2,3)
c.3927_3931delAAAGA (p.Glu1309Aspfs*4)	10 (из 8 семей) (24)
c.3982C>T (p.Gln1328*)	1 (2,3)
c.4064_4128del (p.Ser1355Cysfs*9)	1 (2,3)
c.4067C>G (p.Ser1356*)	1 (2,3)
c.4127-4128delAT (p.Tyr1376Cysfs*9)	1 (2,3)
c.4201del (p.Ile1401Leufs*14)	6 (из 2 семей) (14)
c.4216C>T (p.Gln1406*)	1 (2,3)
Кодоны 168-1249 и 1465-1580 (классическая форма АПС, n = 17 (40))	
c.530_531del (p.Asn177Ilefs*15)	1 (2,3)
c.1297C>T (p.Gln433*)	1 (2,3)
c.1312+1G>C	1 (2,3)
c.1408+1delG	1 (2,3)
c.1409-2A>G	1 (2,3)
c.1485delT (p.Thr496Hisfs*2)	1 (2,3)
c.1660C>T (p.Arg554*)	1 (2,3)
c.1690C>T (p.Arg564*)	1 (2,3)
c.1744-2A>G	1 (2,3)
c.1778G>A (p.Trp593*)	1 (2,3)
c.1816dupA (p.Ile606Asnfs*28)	1 (2,3)
c.2708_2714delACAGAAG (p.Asp903Valfs*11)	1 (2,3)
c.2960_2963dup (p.Glu988 Aspfs*2)	1 (2,3)
c.3036del (p.His1013Ilefs*9)	1 (2,3)
c.3249del (p.Asp1083Glufs*43)	1 (2,3)
c.3340 C>T (p.Arg1114*)	1 (2,3)
c.3682C>T (p.Gln1228Ter)	1 (2,3)
Кодоны до 168 и после 1580 (аттенуированная форма АПС, n = 2 (5))	
c.455_459delAAAAG (p.Glu152Glyfs*14)	1 (2,3)
delpr B (g.112071090_112071450)	1 (2,3)

кодоны (за исключением участка с 1250 по 1464 кодоны);

- аттенуированная (attenuated disease) — при локализации патогенного варианта в участках до 168 и после 1580 кодонов.

Описательная характеристика пациентов отображена в таблице 2.

Так как целью данного исследования являлось выявление различий между проявлениями заболевания у детей с тяжелой формой по сравнению с классической и аттенуированной формами, для последующего анализа, мы объединили пациентов с классической и ослабленной формами в одну группу, таким образом, сформировав 2 группы пациентов: «тяжелого» (n = 23) и «нетяжелого» (n = 19) генотипов [5,7].

Таблица 2. Общая характеристика пациентов
Table 2. Characteristics of patients

Признак	n = 42 (%)
Пол:	
Женский	24 (57)
Мужской	18 (43)
Пациенты с семейным анамнезом:	34 (81)
Обследованы без жалоб	11 (26)
Возраст пациентов, обследованных без жалоб, лет	14 (11;14)
Обследованы после появления жалоб (медиана)	23 (55)
Возраст пациентов, обследованных после появления жалоб, лет (медиана)	15 (12;16)
Пациенты, не имеющие семейного анамнеза	8 (19)
«Тяжелый» генотип:	23 (55)
Обследованы без жалоб, в связи с семейным анамнезом	6 (26)
Обследованы после появления жалоб	17 (74)
«Нетяжелый» генотип:	19 (45)
Обследованы без жалоб, в связи с семейным анамнезом	5 (26)
Обследованы после появления жалоб	14 (74)
Возраст на момент манифестации заболевания, лет (медиана)	14 (10;15)
Возраст на момент первой колонофиброскопии, лет (медиана)	14,5 (12;16)
Число полипов более 100	30 (71)
«Ковровое» покрытие слизистой толстой кишки полипами	23 (55)
Размеры полипов, мм (медиана)	5 (4;8)
Эндоскопическая полипэктомия в анамнезе	8 (19)
Злокачественная опухоль щитовидной железы	3 (7)
Синдром Гарднера	3 (7)
Аденокарцинома до 18 лет	1 (2)
Оперирован до 18 лет	25 (59)
Возраст на момент операции, лет (медиана)	16 (12;17)

Статистическая обработка данных

Описательные характеристики переменных представлены в виде абсолютных значений (с указанием %) для категориальных данных. Для количественных данных первым этапом проведена оценка нормальности распределения по методу Д'Агостина–Пирсона. При нормальном распределении переменные представлены в виде средней арифметической с указанием среднеквадратичного отклонения ($\pm$ SD). При распределении, отличном от нормального — медианы с указанием межквартильного размаха (Q1;Q3). Производился сравнительный анализ числовых переменных с применением U-критерия Манна–Уитни для медианных значений, и t-критерия Стьюдента для средних. Категориальные данные сравнивали при помощи двустороннего точного критерия Фишера или

Таблица 3. Показатели пациентов с «тяжелым» и «нетяжелым» генотипом
Table 3. Patients with “severe” and “non-severe” genotypes

Показатели	«Тяжелый» генотип n = 23 (55%)	«Нетяжелый» генотип n = 19 (45%)	p
Пол (женский)	13 (57%)	11 (58%)	0,82
Возраст дебюта АПС, лет (медиана)	13 (7;15)	14,5 (12;16)	0,08
Возраст первой колоноскопии, лет (ср. ± SD)	12 ± 4	15 ± 2	0,01
Семейный анамнез АПС	19 (83%)	15 (79%)	0,92
Кишечное кровотечение	12 (52%)	6 (32%)	0,22
Максимальный размер полипов, мм (медиана)	4,5 (4;8)	5,5 (5;9)	0,17
Количество проведенных ФКС (медиана)	2 (2;2)	2 (2;2)	0,35
Число полипов более 100	20 (87%)	10 (53%)	0,01
«Ковровое» покрытие слизистой толстой кишки полипами	16 (70%)	7 (37%)	0,03
Высокая степень дисплазии, выявленная до операции	1 (4%)	1 (5%)	0,62
Высокая степень дисплазии, выявленная после операции	2 (9%)	1 (5%)	0,86
Полипоз верхних отделов ЖКТ	8 (35%)	8 (42%)	0,33
Проведение полипэктомий в анамнезе	3 (13%)	5 (26%)	0,43
Возраст на момент операции, лет (ср. ± SD)	13 ± 4	16 ± 1	0,04
Оперирован до 18 лет	17 (74%)	8 (42%)	0,06

χ^2 Пирсона. Различия групп признавали статистически значимыми при $p < 0,05$.

Произведен унивариантный анализ отобранных предикторов путем построения четырехпольных таблиц. Во множественную логистическую регрессию включали показатели, ассоциированные (при $p \leq 0,2$) с целевым исходом по результатам унивариантного анализа. В результате получены значения отношения шансов с 95% доверительным интервалом, p -value и коэффициента инфляции дисперсии (VIF).

Для проверки диагностической ценности многофакторной регрессионной модели вычисляли площадь под кривой (AUC: area under curve), отношение правдоподобия и теста Хосмера–Лемешова и R^2 МакФаддена. С целью определения кумулятивного риска хирургического вмешательства в детском возрасте проведен сравнительный анализ Мантела–Кокса с вычислением показателя относительного риска (OR).

Анализ данных проведен с использованием пакета статистических программ GraphPad Prism, версия 9.3.1 (GraphPad Software, США).

РЕЗУЛЬТАТЫ

В период с 2000 по 2023 гг. в хирургическом отделении РДКБ — филиале РНИМУ им Н.И. Пирогова МЗ РФ наблюдалось 42 пациента из 36 семей с диагнозом аденоматозный полипозный синдром.

По локализации патогенных вариантов исследуемые группы распределились почти поровну, с небольшим преобладанием группы «тяжелого» генотипа (с 1250–1464 кодоны) — 23 (55%) пациентов.

Среди них самыми распространенными локализациями оказались кодоны 1309 — 10 (43%) пациентов из 8 семей и 1401 — 6 (26%) пациентов из 2 семей. Классическая и аттенуированная форма составили 40% и 5%, соответственно.

Проведен сравнительный анализ групп с «тяжелым» и «нетяжелым» генотипом. Выявлено, что в группе «тяжелого» генотипа отмечен более ранний возраст начала обследования (12 ± 4 против 15 ± 2 , $p = 0,01$). У пациентов из группы «тяжелого» генотипа чаще обнаруживалось более 100 аденом ($p = 0,01$) и «ковровое» покрытие аденомами ($p = 0,03$). Оперативное вмешательство до 18 лет проведено в 74% случаев для пациентов из группы «тяжелого» генотипа и в 42% случаев детей из группы «нетяжелого» генотипа, хотя нам не удалось достигнуть статистической значимости в этом параметре ($p = 0,06$) (Табл. 3).

При проведении логистической регрессии выявлено, что фактор «ковровое» покрытие аденомами (ОШ = 8,06, 95% ДИ: 1,71–81,1, $p = 0,04$) достоверно связан с «тяжелым» генотипом заболевания (Табл. 4).

Проведено определение диагностической ценности регрессионной модели. Площадь под кривой составила $0,85 \pm 0,06$ (95% ДИ: 0,72–0,96), $p = 0,0002$. Предсказательная ценность положительного результата — 78%, предсказательная ценность отрицательного результата — 72%, отношение правдоподобия — 16 ($p = 0,007$), тест Хосмера–Лемешова — 4 ($p = 0,8$), R^2 МакФаддена = 0,29 (Рис. 1).

Также в рамках исследования произведен расчет оценки риска хирургического вмешательства в зависимости от выявленного патогенного варианта. В результате кумулятивный риск хирургического

Таблица 4. Результаты унивариантного анализа и множественной логистической регрессии**Table 4.** Univariate analysis and multiple logistic regression

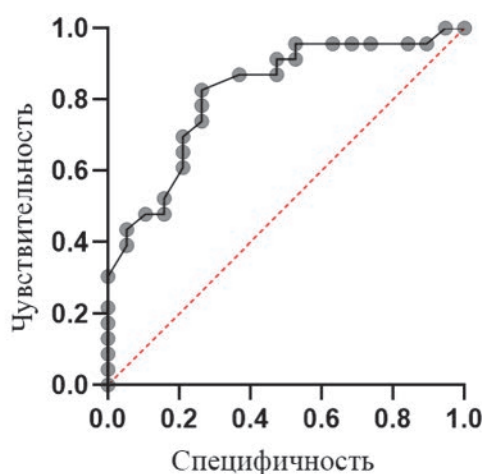
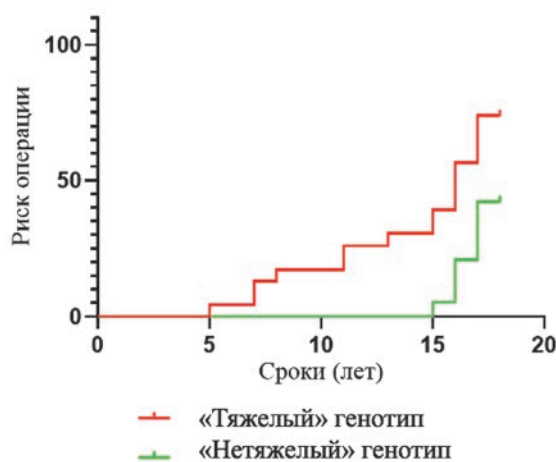
Показатели	Унивариантный анализ ОШ (95% ДИ)	<i>p</i>	Множественная логистическая регрессия ОШ (95% ДИ)	<i>p</i>	VIF
Женский пол	0,95 (0,3–3,07)	0,82	–	–	–
Возраст первой колоноскопии	0,74 (0,53–0,94)	0,03	0,71 (0,42–1,02)	0,1	1,3
Семейный анамнез АПС	1,26 (0,32–4,9)	0,92	–	–	–
Кишечное кровотечение	2,81 (0,81–10,6)	0,11	2,67 (0,48–17,34)	0,3	1,2
Максимальный размер полипов	0,88 (0,74–1)	0,1	0,89 (0,69–1,07)	0,3	1,2
«Ковровое» покрытие слизистой полипами	3,9 (1,2–15)	0,03	8,06 (1,71–81,1)	0,04	1,5
Высокая степень дисплазии, выявленная до операции	0,69 (0,03–14)	0,62	–	–	–
Полипоз верхних отделов ЖКТ	0,5 (0,14–1,9)	0,33	–	–	–
Проведение полипэктомий в анамнезе	0,42 (0,1–2,1)	0,43	–	–	–
Оперирован до 18 лет	3,9 (1,1–15,2)	0,04	1,29 (0,17–8,39)	0,8	1,6

вмешательства до 18 лет в группе «тяжелого» генотипа составил 74%, против 42% — в группе «нетяжелого» генотипа ($OR = 2,6$, 95% ДИ: 1,2–5,7, $p = 0,01$) (Рис. 2).

ОБСУЖДЕНИЕ

В зарубежной литературе выделяется тяжелая или молниеносная форма АПС, при которой заболевание манифестируют в раннем детском возрасте и проявляется большим количеством аденом толстой кишки или, так называемым, «ковровым» покрытием аденомами слизистой оболочки толстой кишки, а также более ранней манифестацией и развитием КРР. Однако, как в нашей стране, так и во всем мире предметом дискуссий по-прежнему остается необходимость выделения тяжелой формы АПС, а также выбор сроков и оптимального возраста для проведения профилактической колэктомии у пациентов с АПС, в том числе у детей.

Стоит отметить, что генетико-фенотипическая корреляция активно исследуется не только в контексте взаимосвязи патогенного варианта с тяжестью заболевания [10]. В литературе большое внимание уделяется изучению связи генотипа с риском развития десмоидных опухолей, аденом тонкой кишки, а также таких заболеваний, как врожденная гипертрофия пигментного эпителия сетчатки, рак щитовидной железы и другие [1,11–13]. Кроме того, в ряде исследований была прослежена взаимосвязь генотипа АПС со скоростью прогрессирования полипоза, то есть увеличением количества аденом толстой кишки в динамике, где выявлено, что самая высокая динамика разрастания была связана с патогенным вариантом в кодоне 1309 [14,15]. Российскими учеными, в свою очередь, продемонстрировано отсутствие генетико-фенотипической корреляции у пациентов с АПС. Так,

**Рисунок 1.** ROC-кривая для определения диагностической ценности регрессионной модели**Figure 1.** ROC curve to determine the diagnostic value of a regression model**Рисунок 2.** Кривая Каплана–Майера демонстрирует кумулятивный риск операции у детей с АПС**Figure 2.** The Kaplan–Meier curve demonstrates the cumulative risk of surgery in children with FAP

согласно результатам исследования Цуканова А.С. и соавт., при сравнении среднего возраста установки диагноза КРР у пациентов с локализацией патогенного варианта в кодонах 1309 и 200–300, авторами не было выявлено статически значимой разницы (33 года, против 34 лет) [16]. Вероятно, основываясь на полученных результатах, тяжелая форма АПС исключена из классификации обновленной редакции клинических рекомендаций Ассоциации колопроктологов России [3].

В актуальных обновленных клинических рекомендациях по лечению пациентов с АПС, созданных европейской группой по изучению наследственных опухолей (ENTG), совместно с европейским обществом колопроктологов (ESCP), в качестве абсолютных показаний к операции выделяются следующие критерии: выявленный или подозреваемый КРР, наличие тяжелых симптомов заболевания, более 1000 аденом толстой кишки, результаты гистологического исследования (выявление ворсинчатой аденомы или дисплазии высокой степени). Также плановое оперативное вмешательство рекомендуется выполнять при выявлении полипов более 10 мм в диаметре, значительном увеличении числа полипов за время наблюдения и выявлении от 100 до 1000 полипов (согласие экспертов 93%). Отдельно отмечено, что пациентам с патогенным вариантом в кодонах 1250–1464 необходимо предложить более раннее проведение колэктомии в связи с манифестацией КРР в ранние сроки [7].

Именно неопределенность в вопросах взаимосвязи генотипа и фенотипа при АПС сподвигла на проведение настоящего исследования с целью анализа взаимосвязи особенностей течения заболевания с генотипом у детей. При этом, согласно полученным результатам, выявлено, что «тяжелый» генотип у детей ассоциирован с проведением более ранней колоноскопии (ОШ: 0,74, 95% ДИ: 0,53–0,94, $p = 0,03$), а также с «ковровым» покрытием аденомами слизистой толстой кишки (ОШ: 8,06, 95% ДИ: 1,71–81,1, $p = 0,04$). Выделение «коврового» покрытия аденомами слизистой оболочки толстой кишки нам представляется более показательным и применимым на практике, чем применимый в зарубежных рекомендациях параметр «более 1000 аденом толстой кишки», так как подсчет полипов при их большом числе не всегда осуществим в условиях большого или «тотального» поражения толстой кишки.

В ходе дополнительного унивариантного анализа было отмечено, что «тяжелый» генотип статистически значимо связан с повышенной вероятностью проведения оперативного вмешательства до достижения 18-летнего возраста (ОШ: 3,9, 95% ДИ: 1,1–15,2, $p = 0,04$), однако этот фактор не подтвердил

свою значимость в ходе множественной логистической регрессии (ОШ: 1,29, 95% ДИ: 0,17–8,39, $p = 0,8$). Следует отметить, что далеко не каждый ребенок с АПС должен быть прооперирован в детском возрасте. Части детей с АПС требуется наблюдение, проведение эндоскопических полипэктомий и наблюдение за иными органами-мишенями, для которых характерно развитие опухолей. Однако существуют клинические ситуации, когда оперативного вмешательства избежать невозможно. Так, в опубликованном ранее ретроспективном исследовании Хабибуллиной Л.Р. и соавт., было продемонстрировано, что количество полипов более 100 в совокупности с наличием клинических проявлений в виде рецидивирующих кишечных кровотечений явились предикторами выполнения операции при АПС в детском возрасте [17]. Кроме того, согласно опубликованным данным, доля прооперированных пациентов из общей выборки не превысила 52%, медиана возраста на момент операции при этом составила 16 (14;17) лет. Сопоставимые данные демонстрируют и зарубежные авторы. Так, в исследовании из авторитетной клиники Св. Марка (Великобритания) было продемонстрировано, что среди пациентов, наблюдавшихся по поводу АПС в детском возрасте, 54% оперированы в возрасте 17 (11–22) лет. Некоторые пациенты с патогенным вариантом в центральном регионе гена АРС (1309) оперированы в возрасте 12 лет [18]. В крупном исследовании из Соединенных Штатов Америки, в котором описаны результаты лечения 428 пациентов с АПС, возраст на момент операции составил 14 (2–21) лет [19]. Исследование из клиники Кливленда, сравнивающее исходы оперативного вмешательства у взрослых и детей (с АПС и ЯК), демонстрирует средний возраст на момент формирования тазового тонкокишечного резервуара в группе детей $13,4 \pm 3,6$ лет, что является наиболее молодым возрастом на момент операции, чем описано ранее в литературе [20].

Общепринятым мнением также является необходимость проведения оперативного вмешательства у пациентов с АПС только в крупных специализированных центрах, обладающих большим опытом в выполнении различных оперативных вмешательств при АПС для минимизации риска послеоперационных осложнений и обеспечения удовлетворительных функциональных результатов и приемлемого качества жизни.

Необходимо отметить, что полученные в ходе данного исследования результаты отражают реальную клиническую практику лечения детей с АПС в нашей стране. «Ковровое» покрытие слизистой оболочки толстой кишки, связанное со специфическим генотипом заболевания, обуславливает более тяжелое течение

заболевания у детей, при котором пациенты обращаются для проведения колоноскопии в связи с жалобами на кишечное кровотечение или боли в животе в более раннем возрасте и чаще подвергаются хирургическому лечению в возрасте до 18 лет. Кроме того, случаи развития КРР до 18 лет, которые, несмотря на свой небольшой процент, но встречаются в нашей практике, вынуждают продолжать поиск показаний к оперативному вмешательству у детей с АПС, устанавливая четкие критерии для выполнения оперативного вмешательства. Результаты данного исследования демонстрируют, что патогенные варианты в гене *APC* могут обуславливать схожее клиническое течение АПС в детском возрасте, однако требуется продолжить набор данных с включением большего числа пациентов. Принимая во внимание эти данные, а также результаты настоящего исследования, мы можем предположить наличие взаимосвязи между генотипом и фенотипом заболевания у детей с АПС. При этом полученные результаты не противоречат данным зарубежных исследований [5,9,21].

Представленное обсервационное исследование, безусловно, имеет ряд ограничений и возможных систематических ошибок, таких как возможная предвзятость исследователей, смещение в результате отбора и анализа материала (например, подсчет полипов), что в совокупности могло повлиять на результат работы. К тому же редкость патологии усложняет набор большого числа пациентов, в связи с чем исследование имеет также ограничение по числу включенных пациентов. Тем не менее, проведенное исследование показало различие значимости патогенных вариантов в зависимости от локализации в гене и их влияние на тактику лечения у детей.

Актуальным вопросом по-прежнему остается создание регистра пациентов с АПС [22]. На наш взгляд, создание общего национального регистра пациентов с АПС поможет осуществлять мониторинг за семьями и вовремя выявлять группу детей, которым может потребоваться колэктомия, а также своевременно передавать пациента для лечения после 18 лет в специализированное учреждение.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Цуканов А.С., Шелыгин Ю.А., Фролов С.А. Семейный аденоматоз толстой кишки. *Хирург.* 2017;(3):14–23. / Tsukanov A.S., Shelygin Yu.A., Frolov S.A., et al. Familial adenomatosis of the colon. *Surgeon.* 2017;3:14–24. (in Russ.).
2. Dittono I, Novielli D, Celiberto F, et al. Molecular Pathways of Carcinogenesis in Familial Adenomatous Polyposis. *International Journal of Molecular Sciences.* 2023;24(6):5687. doi: [10.3390/ijms24065687](https://doi.org/10.3390/ijms24065687)
3. Шелыгин Ю.А., Имянитов Е.Н., Куцев С.И., и соавт. Клинические рекомендации. Аденоматозный полипозный синдром. *Колопроктология.* 2022;21(2):10–24. doi: [10.33878/2073-7556-2022-21-2-10-24](https://doi.org/10.33878/2073-7556-2022-21-2-10-24) / Shelygin Y.A., Imyanitov E.N., Kutsev S.I., et al. Clinical guidelines. Adenomatous polyposis syndrome. *Koloproktologia.* 2022;21(2):10–24. (In Russ.). doi: [10.33878/2073-7556-2022-21-2-10-24](https://doi.org/10.33878/2073-7556-2022-21-2-10-24)
4. Syngal S, Brand RE, Church JM, et al. ACG Clinical Guideline: Genetic Testing and Management of Hereditary Gastrointestinal Cancer Syndromes. *Am J Gastroenterol.* 2015;110(2):223–263. doi: [10.1038/ajg.2014.435](https://doi.org/10.1038/ajg.2014.435)
5. Hyer W, Cohen S, Attard T, et al. Management of Familial

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Согласно полученным данным, для «тяжелого» генотипа АПС характерны ранний дебют заболевания и возраст начала обследования.

УЧАСТИЕ АВТОРОВ

Концепция и дизайн исследования: Хабибуллина Л.Р., Щербакова О.В.

Сбор и обработка материалов: Хабибуллина Л.Р.

Статистическая обработка: Хабибуллина Л.Р.

Написание текста: Хабибуллина Л.Р., Шубин В.П.

Редактирование: Щербакова О.В., Цуканов А.С., Разумовский А.Ю.

AUTHORS CONTRIBUTION

Concept and design of the study: Linara R. Khabibullina, Olga V. Shcherbakova

Collection and processing of the material: Linara R. Khabibullina

Statistical processing: Linara R. Khabibullina

Writing of the text: Linara R. Khabibullina, Vitaly P. Shubin

Editing: Olga V. Shcherbakova, Alexey S. Tsukanov, Alexander Yu. Razumovsky

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ (ORCID)

Хабибуллина Линара Радиковна — 0000-0002-1515-0699

Щербакова Ольга Вячеславовна — 0000-0002-8514-3080

Шубин Виталий Павлович — 0000-0002-3820-7651

Разумовский Александр Юрьевич — 0000-0002-9497-4070

Цуканов Алексей Сергеевич — 0000-0001-8571-7462

INFORMATION ABOUT THE AUTHORS (ORCID)

Linara R. Khabibullina — 0000-0002-1515-0699

Olga V. Shcherbakova — 0000-0002-8514-3080

Vitaly P. Shubin — 0000-0002-3820-7651

Alexander Yu. Razumovsky — 0000-0002-9497-4070

Alexey S. Tsukanov — 0000-0001-8571-7462

- Adenomatous Polyposis in Children and Adolescents: Position Paper From the ESPGHAN Polyposis Working Group. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2019;68(3):428–441. doi: [10.1097/MPG.0000000000002247](https://doi.org/10.1097/MPG.0000000000002247)
6. Nieuwenhuis MH, Mathus-Vliegen LM, Slors FJ, et al. Genotype-phenotype correlations as a guide in the management of familial adenomatous polyposis. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2007;5:374–378. doi: [10.1016/j.cgh.2006.12.014](https://doi.org/10.1016/j.cgh.2006.12.014)
7. Zaffaroni G, Mannucci A, Koskenvuo L. Updated European guidelines for clinical management of familial adenomatous polyposis (FAP), *MutYH*-associated polyposis (MAP), gastric adenocarcinoma, proximal polyposis of the stomach (GAPPS) and other rare adenomatous polyposis syndromes: a joint EHTG-ESCP revision. *British Journal of Surgery.* 2024;111(5). doi: [10.1093/bjs/znae070](https://doi.org/10.1093/bjs/znae070)
8. Spier I, Yin X, Richardson M, et al. Gene-specific ACMG/AMP classification criteria for germline APC variants: Recommendations from the ClinGenInSiGHT Hereditary Colorectal Cancer/Polyposis Variant Curation Expert Panel. *Genetics in Medicine.* 2024;26:100992. doi: [10.1016/j.gim.2023.100992](https://doi.org/10.1016/j.gim.2023.100992)
9. Aoun RJN, Kalady MF. The importance of genetics for timing and extent of surgery in inherited colorectal cancer syndromes. *Surgical Oncology.* 2022;43:101765. doi: [10.1016/j.suronc.2022.101765](https://doi.org/10.1016/j.suronc.2022.101765)
10. de Oliveira JC, Viana DV, Zanardo C, et al. Genotype-phenotype correlation in 99 familial adenomatous polyposis patients: A prospective prevention protocol. *Cancer Medicine.* 2019;8(5):2114–2122. doi: [10.1002/cam4.2098](https://doi.org/10.1002/cam4.2098)
11. Shimamoto Y, Takeuchi Y, Ishiguro S, et al. Genotype–phenotype correlation for extracolonic aggressive phenotypes in patients with familial adenomatous polyposis. *Cancer Science.* 2023;00:1–11. doi: [10.1111/cas.15945](https://doi.org/10.1111/cas.15945)
12. Казубская Т.П., Белев Н.Ф., Козлова В.М., и соавт. Наследственные синдромы, ассоциированные с полипами и развитием злокачественных опухолей у детей. *Онкопедиатрия.* 2015;2(4):384–395. doi: [10.15690/onco.v2.i4.1465](https://doi.org/10.15690/onco.v2.i4.1465) / Kazubskaya T.P, Belev N.F., Kozlova V.M., et al. The Hereditary Syndromes Associated with Polyps and Development of Malignant Tumours in Children. *Onkopediatria.* 2015;2(4):384–395. (In Russ). doi: [10.15690/onco.v2.i4.1465](https://doi.org/10.15690/onco.v2.i4.1465)
13. Tanaka K, Sato Y, Ishikawa H, et al. Small Intestinal Involvement and Genotype-Phenotype Correlation in Familial Adenomatous Polyposis. *Techniques and Innovations in Gastrointestinal Endoscopy.* 2022;24(1):26–34. doi: [10.1016/j.tige.2021.10.001](https://doi.org/10.1016/j.tige.2021.10.001)
14. Anele CC, Xiang C, Martin I, et al. Polyp Progression in Paediatric Patients With Familial Adenomatous Polyposis: A Single-centre Experience. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2020;71(5):612–616. doi: [10.1097/MPG.0000000000002845](https://doi.org/10.1097/MPG.0000000000002845)
15. Sarvepalli S, Burke CA, Monachese M, et al. Natural history of colonic polyposis in young patients with familial adenomatous polyposis. *Gastrointest Endosc.* 2018;88(4):726–733. doi: [10.1016/j.gie.2018.05.021](https://doi.org/10.1016/j.gie.2018.05.021)
16. Цуканов А.С., Шелыгин Ю.А., Пикунов Д.Ю., и соавт. Аденоматозные полипозные синдромы: от генетики к клинике. *Медицинская генетика.* 2020;19(6):58–59. / Tsukanov A.S., Shelygin Y.A., Pikunov D.Yu., et al. Adenomatous polyposis syndromes: from genetics to clinic. *Medical genetics.* 2020;19(6):58–59. (In Russ).
17. Хабибуллина Л.Р., Разумовский А.Ю., Щербакова О.В. Хирургическое лечение аденоматозного полипозного синдрома у детей. *Колoproктология.* 2023;22(3):104–109. doi: [10.33878/2073-7556-2023-22-3-104-109](https://doi.org/10.33878/2073-7556-2023-22-3-104-109) / Khabibullina L.R., Razumovsky A.Yu., Shcherbakova O.V. Surgical treatment of familial adenomatous polyposis in children: cross-sectional study. *Koloproktologia.* 2023;22(3):104–109. (in Russ.). doi: [10.33878/2073-7556-2023-22-3-104-109](https://doi.org/10.33878/2073-7556-2023-22-3-104-109)
18. Anele CC, Xiang J, Martin I. Polyp Progression in Paediatric Patients With Familial Adenomatous Polyposis: A Single-centre Experience. *Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition.* 2020;5(71):612–616. doi: [10.1097/MPG.0000000000002845](https://doi.org/10.1097/MPG.0000000000002845)
19. Flahive CB, Onwuka A, Bass LB, et al. Characterizing Pediatric Familial Adenomatous Polyposis in Patients Undergoing Colectomy in the United States. *The Journal of Pediatrics.* 2022;(245):117–122. doi: [10.1016/j.jpeds.2021.09.021](https://doi.org/10.1016/j.jpeds.2021.09.021)
20. Wu X, Mukewar S, Hammel JP, et al. Comparable Pouch Retention Rate Between Pediatric and Adult Patients After Restorative Proctocolectomy and Ileal Pouches. *Clinical Gastroenterology and Hepatology.* 2014;8(12):1295–1302. doi: [10.1016/j.cgh.2013.12.012](https://doi.org/10.1016/j.cgh.2013.12.012)
21. Attard TM, Tajouri T, Peterson KD, et al. Familial Adenomatous Polyposis in Children Younger than Age Ten Years: A Multidisciplinary Clinic Experience. *Diseases of the Colon & Rectum.* 2008;51(2):207–212. doi: [10.1007/s10350-007-9090-6](https://doi.org/10.1007/s10350-007-9090-6)
22. Пикунов Д.Ю., Тобоева М.Х., Цуканов А.С. Роль регистров наследственных форм колоректального рака в выявлении групп риска и улучшении результатов лечения. *Альманах клинической медицины.* 2018;46(1):16–22. doi: [10.18786/2072-0505-2018-46-1-16-22](https://doi.org/10.18786/2072-0505-2018-46-1-16-22) / Pikunov D.Yu., Toboeva M.H., Tsukanov A.S. The role of registers of hereditary forms of colorectal cancer in identifying risk groups and improving treatment results. *The Almanac of Clinical Medicine.* 2018;46(1):16–22. (in Russ.). doi: [10.18786/2072-0505-2018-46-1-16-22](https://doi.org/10.18786/2072-0505-2018-46-1-16-22)