

Клинические рекомендации

Аденоматозный полипозный синдром

Кодирование по **D12**
Международной статистической
классификации болезней и проблем, связанных со
здоровьем:

Возрастная группа: **взрослые**

Год утверждения: **2021**

Разработчик клинических рекомендаций:

- Ассоциация колопроктологов России
- Ассоциация медицинских генетиков

Оглавление

Список сокращений.....	4
Термины и определения.....	5
1. Краткая информация по заболеванию или состоянию	6
1.1. Определение заболевания или состояния	6
1.2. Этиология и патогенез заболевания или состояния	6
1.3. Эпидемиология заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний)...	7
1.4. Особенности кодирования заболевания или состояния по Международной статистической классификации болезней и проблем, связанных со здоровьем	8
1.5. Классификация заболевания или состояния	8
1.6. Клиническая картина заболевания или состояния	10
2. Диагностика заболевания или состояния, медицинские показания и противопоказания к применению методов диагностики	10
2.1. Жалобы и анамнез	12
2.2. Физикальное обследование.....	12
2.3. Лабораторные диагностические исследования.....	13
2.4. Инструментальные диагностические исследования	13
2.5. Иные диагностические исследования.....	15
3. Лечение, включая медикаментозную и немедикаментозную терапии, диетотерапию, обезболивание, медицинские показания и противопоказания к применению методов лечения	15
3.1. Консервативное лечение	15
3.2. Хирургическое лечение.....	15
3.2.1. Классическая форма АПС.....	16
3.2.2. Ослабленная форма АПС	17
3.2.3. МАП.....	18
3.3. Лечение колоректального рака на фоне АПС.....	18
3.4. Лечение десмоидных опухолей у пациентов с АПС.....	19
4. Медицинская реабилитация, медицинские показания и противопоказания к применению методов реабилитации	20
5. Профилактика и диспансерное наблюдение, медицинские показания и противопоказания к применению методов профилактики	22

6. Организация оказания медицинской помощи	24
7. Дополнительная информация (в том числе факторы влияющие на исход заболевания или состояния).....	27
Критерии оценки качества медицинской помощи	27
Список литературы.....	28
Приложение А1. Состав рабочей группы по разработке и пересмотру клинических рекомендаций.....	34
Приложение А2. Методология разработки клинических рекомендаций	35
Приложение Б. Алгоритмы действий врача	37

Список сокращений

АПС	– аденоматозный полипозный синдром
ЗАПК	– запирающий аппарат прямой кишки
КРР	– колоректальный рак
КТ	– компьютерная томография
МАП	– <i>MutYH</i> -ассоциированный полипоз
МРТ	– магнитно-резонансная томография
ТРУЗИ	– трансректальное ультразвуковое исследование
УЗИ	– ультразвуковое исследование
ЭГДС	– эзофагогастродуоденоскопия

Термины и определения

Аутосомно-доминантный тип наследования – это тип наследования, для которого характерны следующие признаки: каждый больной потомок имеет больного родителя; болезнь встречается у лиц обоих полов; риск наследования заболевания для детей пораженного родителя составляет 50%; у здоровых потомков больного все дети должны быть здоровы.

Аутосомно-рецессивный тип наследования - это тип наследования признака, для которого характерны следующие признаки: болезнь встречается у лиц обоих полов; в родословной имеются перерывы; больные дети могут рождаться у здоровых родителей; если оба родителя больны, то все их дети тоже будут больны.

Пробанд – человек, с которого начинается составление родословной для изучения процесса наследования какого-либо заболевания среди членов одной семьи.

Родословное древо – графическое отображение данных семейного анамнеза, помимо характера родственных связей между членами семьи отражает информацию о проявлении какого-либо признака, состоянии здоровья или патологии среди родственников, дает визуальную информацию о характере наследования признака.

Герминальные (наследственные) мутации – любые генетические изменения, имеющие место внутри клеток-предшественниц половых клеток; определяются во всех клетках организма.

Аденома – это доброкачественная опухоль, происходящая из железистого эпителия.

Полип – это собирательный термин, используемый для обозначения различных по происхождению патологических разрастаний тканей над слизистой оболочкой.

Зубчатая аденома – это вариант полипа, занимающий промежуточное положение между аденомами и гиперпластическими полипами, характерной особенностью которого является выраженное расширение базальных отделов и горизонтальный рост крипт вдоль мышечной пластинки слизистой оболочки.

Гиперпластический полип – это полип, образующийся в результате очаговой гиперплазии и по морфологическому строению не относящийся к доброкачественным опухолям кишечника.

Десмоидная опухоль (десмоид, десмома, агрессивный фиброматоз) – редкая, локально инвазивная, неметастазирующая опухоль, развивающаяся из мышечно-апоневротических структур и занимающая промежуточное положение между доброкачественными и злокачественными новообразованиями. Наиболее распространенной локализацией является передняя брюшная стенка, верхние и нижние конечности, брыжейка тонкой кишки.

1. Краткая информация по заболеванию или состоянию

1.1 Определение заболевания или состояния

Аденоматозный полипозный синдром – это редкое наследственное заболевание, характеризующееся развитием в молодом возрасте множественных (более 20) аденом толстой кишки с их неизбежной злокачественной трансформацией в случае несвоевременного хирургического лечения [1-2].

1.2 Этиология и патогенез заболевания или состояния

Этиологической причиной развития АПС является наличие герминальной мутации в одном из генов, кодирующих белки-регуляторы межклеточной адгезии и апоптоза (*APC*, *MutYH*).

Ген *APC* (adenomatous polyposis coli) был идентифицирован и картирован двумя независимыми группами исследователей в 1986-1987 гг. [3-5]. Он расположен на длинном плече 5 хромосомы в участке 5q22, включает 16 экзонов, из которых 15 кодируют белок, содержащий 2843 аминокислоты [6]. Ген *APC* отвечает за синтез специфического белка, который функционирует как опухолевый супрессор, обеспечивая нормальную пролиферацию в клетках слизистой оболочки желудочно-кишечного тракта. Мутации в гене *APC* приводят к синтезу «укороченного» белка, который теряет функцию подавления нарастающей дисплазии эпителия, и являются причиной развития аутосомно-доминантного наследственного синдрома – семейного аденоматоза толстой кишки, который характеризуется развитием множественных аденом с последующей их злокачественной трансформацией в 100% случаев [7,8]. Наиболее часто встречающимися типами мутаций в гене *APC* являются делеция, инсерция со сдвигом рамки считывания и нонсенс-мутация. Делеция характеризуется выпадением одного или нескольких нуклеотидов, число которых не кратно 3, из нормальной цепи ДНК, инсерция – это вставка одного или нескольких нуклеотидов, число которых не кратно 3, в молекулу ДНК, а нонсенс-мутация – тип мутации, при которой происходит образование преждевременного стоп-кодона [9]. К настоящему времени описано более 2000 уникальных патогенных наследственных мутаций в гене *APC*, однако новые мутации регулярно находят в продолжающихся исследованиях, что обусловлено как разнородной популяционной принадлежностью пробандов, так и природой самого гена [8,9]. Для передачи мутации в гене *APC* характерным является аутосомно-доминантный тип наследования, имеющий ряд особенностей:

- признак встречается, как правило, в каждом поколении, что называют наследованием по вертикали;
- лица мужского и женского пола поражаются с одинаковой частотой;
- больные мужчины и женщины одинаково передают признак потомству – мальчикам и девочкам;
- больной член семьи, как правило, имеет больного родителя (реже родителей);
- вероятность рождения больного ребенка, если болен оба родителя, составляет 75%, если болен один из них – 50%.

В 2002 году впервые были описаны биаллельные мутации в гене *MutYH*, расположенном на первой хромосоме в участке 1p34 [10]. Данный ген кодирует белок эксцизионной репарации ДНК, участвующий в восстановлении окислительного повреждения гуанина. ***MutYH*-ассоциированный полипоз** является аутосомно-рецессивным заболеванием, характеризующимся развитием множественных аденом толстой кишки и риском КРР на их фоне, достигающим 80% в случае несвоевременной диагностики и лечения. Характерной особенностью АПС, обусловленного мутацией в гене *MutYH*, является наличие в толстой кишке наравне с аденоматозными полипами также стелющихся **зубчатых аденом**, гиперпластических полипов, смешанных полипов (гиперпластические и аденоматозные) [11,12]. Для передачи мутации в гене *MutYH* характерным является аутосомно-рецессивный тип наследования, имеющий ряд особенностей:

- признак встречается редко, не в каждом поколении;
- больные дети рождаются, как правило, у здоровых родителей;
- болеют в основном сибсы (братья, сестры);
- у больного родителя могут рождаться здоровые дети;
- лица мужского и женского пола поражаются с одинаковой частотой;
- вероятность рождения больного ребенка в браке двух гетерозигот равна 25% для каждого последующего ребенка независимо от числа уже имеющих больных детей.

При рождении ребенка клинические признаки АПС не проявляются. В дальнейшем по мере роста организма обнаруживается появление мелких полипов на слизистой оболочке толстой кишки [13,14].

1.3 Эпидемиология заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний)

В 2018 году в Российской Федерации выявлено более 74000 новых случаев КРР [15]. Около 5-10% приходится на случаи рака с известной молекулярно-генетической причиной, при этом до 1% случаев вызвано АПС [16], который является вторым по частоте генетически детерминированным синдромом после синдрома Линча [17,18]. Распространенность мутаций в гене *APC* у европейцев, по разным оценкам, составляет от 1:6850 – 1:31250 [19,20].

Частота встречаемости биаллельных мутаций в гене *MutYH*, по разным оценкам, составляет 1:20000 – 1:60000 [21,22].

1.4 Особенности кодирования заболевания или состояния по Международной статистической классификации болезней и проблем, связанных со здоровьем

1.4 Коды по МКБ-10

Класс – Новообразования (C00-D48) (II).

Блок – Доброкачественные новообразования (D10-D36).

Код – D12 – Доброкачественное новообразование ободочной кишки, прямой кишки, заднего прохода [ануса] и анального канала:

D12.0 – Слепой кишки

D12.2 – Восходящей ободочной кишки

D12.3 – Поперечной ободочной кишки

D12.4 – Нисходящей ободочной кишки

D12.5 – Сигмовидной кишки

D12.6 – Ободочной кишки неуточненной части, в том числе

- Аденоматоз ободочной кишки
- Толстой кишки БДУ
- Полипоз (врожденный) ободочной кишки

D12.7 – Ректосигмоидного соединения

D12.8 – Прямой кишки

1.5 Классификация заболевания или состояния

К полипозным синдромам относят ситуации, когда при обследовании выявляют 20 и более полипов толстой кишки. Все они объединяются понятием «аденоматозный полипозный синдром».

АПС классифицируют по клиническому течению и варианту генетической мутации. Классификация применяется для определения тяжести заболевания и выбора тактики лечения [1,2]. Выделяют следующие клинические формы заболевания:

1. Классическая форма – наиболее часто встречающаяся форма, для которой характерно наличие в толстой кишке сотен или тысяч (т.е. более 100) полипов, а их злокачественная трансформация наступает в возрасте 18-40 лет. Первые симптомы заболевания могут появляться уже в детском возрасте. Кроме того, у пациентов с классической формой заболевания могут развиваться выраженные метаболические нарушения и анемия, нередко вызывающие у детей отставание в физическом развитии [2,23]. При классической форме АПС мутации в гене *APC* обнаруживают примерно в 80% наблюдений. В остальных случаях констатируют наличие гена *APC* дикого типа.

При классической форме АПС дополнительно выделяют синдром Гарднера и синдром Тюрко.

- *Синдром Гарднера* – сочетание АПС с опухолями мягких тканей, остеомы костей черепа. Чаще всего встречаются десмомы – высокодифференцированные соединительнотканые опухоли, локализующиеся в передней брюшной стенке, брыжейке тонкой или толстой кишки, иногда в межмышечных слоях спины и плечевого пояса. По своей структуре опухоли не являются злокачественными, не дают метастазов, однако склонны к агрессивному местно-деструктивному росту и частому рецидивированию.
- *Синдром Тюрко* – АПС в сочетании со злокачественными опухолями центральной нервной системы - медуллобластомами.

2. Ослабленная форма, для которой характерно наличие в толстой кишке от 20 до 100 полипов, локализующихся преимущественно в проксимальных отделах. Клинические проявления возникают в возрасте 40-45 лет, а малигнизация полипов происходит в возрасте старше 50 лет. Ослабленная форма встречается примерно у 8% пациентов с АПС. При ослабленной форме АПС мутации в гене *APC* выявляют примерно в 20% наблюдений. В остальных случаях, при выявлении 20-99 полипов, констатируют наличие гена *APC* дикого типа.

3. *MutYH*-ассоциированный полипоз (МАП), обусловленный наличием **2** биаллельных мутаций в гене *MutYH*, в отличие от классической и ослабленной форм, при которых мутации имеют место в гене *APC* [24-27]. Несмотря на локализацию мутаций в разных генах, МАП может проявлять себя как классическая форма АПС (100 и более

полипов), так и ослабленная (20-99 полипов). В отличие от классической и ослабленной форм АПС, при МАП всегда выявляется 2 мутации в гене *MutYH*.

4. Доклиническая форма. К данному варианту заболевания относятся клинические ситуации, когда у родственника пациента с АПС была выявлена характерная мутация, но при колоноскопии полипы толстой кишки выявлены не были.

1.6 Клиническая картина заболевания или состояния

Наиболее частыми проявлениями заболевания *при классической форме АПС* являются изменения частоты и консистенции стула – диарейный синдром, метаболические нарушения, а также наличие примеси крови и слизи в кале, боли в животе. Помимо того, характерными симптомами являются также общая слабость, головокружение, которые развиваются на фоне анемии. Первые симптомы появляются в возрасте 14-16 лет, а злокачественное перерождение полипов наступает в возрасте 18-40 лет. При позднем обращении возможны признаки нарушения кишечной проходимости.

При ослабленной форме АПС основными жалобами у пациентов служат выделение крови, слизи из заднего прохода. При этом первые симптомы заболевания появляются в возрасте 20-45 лет, а злокачественное перерождение полипов зачастую наступает в возрасте старше 40 лет. Наиболее часто диагноз ослабленной формы АПС устанавливают в результате обследования по поводу клинической симптоматики, характерной для наличия злокачественной опухоли толстой кишки.

MutYH-ассоциированный полипоз по клинической картине схож с ослабленной формой АПС.

Кроме того, у пациентов с АПС имеется высокий риск развития злокачественных новообразований внекишечной локализации: рак двенадцатиперстной кишки, желудка, щитовидной железы, головного мозга, гепатобластомы (могут возникать у детей), опухоли гепатобилиарной системы [23].

2. Диагностика заболевания или состояния, медицинские показания и противопоказания к применению методов диагностики

Диагностика АПС основана на клинической картине заболевания, данных семейного анамнеза, эндоскопической картине и молекулярно-генетическом исследовании.

При установке диагноза АПС необходимо проводить дифференциальную диагностику с другими заболеваниями и наследственными синдромами:

- рак толстой кишки
- синдром Линча

- синдром Пейтца-Егерса
- ювенильный полипоз

Принципы формирования диагноза.

Диагноз АПС устанавливают на основании клинической картины (наличие 20 и более полипов толстой кишки) и результатов генетических исследований с указанием наличия и локализации мутаций в гене. Последние два критерия особенно важны для клинического генетика, участие которого при АПС необходимо в рамках работы мультидисциплинарной команды.

При наличии 100 и более полипов толстой кишки устанавливают диагноз классической формы АПС. При выявлении мутации в гене *APC* указывают локализацию мутации. Например:

«Аденоматозный полипозный синдром, классическая форма. Мутация в гене *APC* с.2730-2737del8».

Если у пациента не выявляют мутацию в гене *APC*, то констатируют наличие гена *APC* дикого типа. При этом диагноз формулируют следующим образом:

«Аденоматозный полипозный синдром, классическая форма. Ген *APC* дикого типа».

При классической форме АПС и выявлении опухоли мягких тканей устанавливают диагноз синдрома Гарднера, а также указывают характер, локализацию и размер опухоли мягких тканей, например:

«Аденоматозный полипозный синдром, классическая форма. Мутация в гене *APC* с.2730-2737del8. Синдром Гарднера, десмома передней брюшной стенки 6х13 см».

При классической форме АПС и выявлении опухоли задней черепной ямки устанавливают диагноз синдрома Тюрко. Эту часть диагноза формирует нейрохирург, например:

«Аденоматозный полипозный синдром, классическая форма. Мутация в гене *APC* с.2730-2737del8. Синдром Тюрко, медуллобластома мозжечка».

При обнаружении 20-99 полипов толстой кишки устанавливают диагноз ослабленной формы АПС. При ослабленной форме обязательно указывают количество и размер выявленных полипов, а также локализацию мутации в гене *APC*, например:

«Аденоматозный полипозный синдром, ослабленная форма (52 полипа толстой кишки, 3-28 мм). Мутация в гене *APC* р.Arg405X».

Если при наличии 20-99 полипов толстой кишки мутацию в гене *APC* не выявляют, то констатируют дикий тип *APC* гена, например:

«Аденоматозный полипозный синдром, ослабленная форма (34 полипа толстой кишки, 8-34 мм), ген APC дикого типа».

Если у родственников пациента выявлена мутация в гене *APC*, то даже при отсутствии полипов толстой кишки необходимо выставлять диагноз АПС, при этом обязательно указывают локализацию мутации, например:

«Аденоматозный полипозный синдром, доклиническая форма. Мутация в гене APC с.2730-2737del8».

При выявлении у пациента 2 биаллельных мутаций в гене *MutYH* устанавливают диагноз МАП, при этом указывают число и размеры полипов, а также локализацию мутаций в гене *MutYH*, например:

«Аденоматозный полипозный синдром. MutYH-ассоциированный полипоз (14 полипов, 6-25 мм). Мутации в гене MutYH p.R231H и p.G382D».

При МАП, если число полипов больше 100, то точное количество и размеры полипов не указывают, например:

«Аденоматозный полипозный синдром. MutYH-ассоциированный полипоз (более 100 полипов). Мутации в гене MutYH p.R231H и p.G382D».

При обнаружении 2 мутаций в гене *MutYH* у родственников пациента, даже при отсутствии полипов при колоноскопии устанавливают диагноз АПС, например:

«Аденоматозный полипозный синдром. MutYH-ассоциированный полипоз. Мутации в гене MutYH p.R231H и p.G382D. Доклиническая стадия».

При обнаружении злокачественной опухоли толстой кишки при АПС на первое место в диагнозе нужно выносить диагноз рака, например:

«Рак восходящей кишки T₄N₀M₀. Аденоматозный полипозный синдром, классическая форма. Мутация в гене APC с.2730-2737del8».

2.1 Жалобы и анамнез

Для пациентов с АПС наиболее характерны жалобы на частый, жидкий стул, боли в животе, наличие патологических примесей в стуле (кровь, слизь). Некоторые пациенты могут предъявлять жалобы на общую слабость, снижение веса, вздутие живота, тошноту.

При сборе анамнеза следует обращать особое внимание на наличие семейного анамнеза, начало и последующее течение заболевания у пробанда. Для каждого пациента необходимо составлять родословную с последующим анализом характерного для данной семьи типа наследования (аутосомно-доминантный, аутосомно-рецессивный).

2.2 Физикальное обследование

Всем пациентам с подозрением на АПС необходимо проведение физикального обследования:

- *общий осмотр;*
- *осмотр и пальпация живота;*
- *наружный осмотр области промежности и заднего прохода;*
- *пальцевое исследование прямой кишки.*

При общем осмотре пациента обращают внимание на индекс массы тела, бледность и сухость кожных покровов, наличие/отсутствие внешнеочных проявлений (опухоли мягкий тканей, сальных желез). Осмотр и пальпацию живота проводят с целью выявления опухолей органов брюшной полости, десмоидных опухолей и оценки состояния паховых лимфоузлов.

Осмотр перианальной области проводят на гинекологическом кресле в положении пациента на спине с максимально приведенными к животу ногами, а при невозможности – в положении на боку. При наружном осмотре области промежности и заднего прохода обращают внимание на изменения перианальной кожи, форму ануса, его зияние, наличие каких-либо изменений и деформаций. При пальцевом исследовании прямой кишки оценивают наличие или отсутствие полипов в нижеампулярном отделе прямой кишки и их размеры, а также наличие или отсутствие злокачественных новообразований на их фоне. Следует обратить внимание на тонус и волевые сокращения анального сфинктера для оценки состояния запирающего аппарата прямой кишки (ЗАПК).

2.3 Лабораторные диагностические исследования

- *Всем пациентам с подозрением на АПС **рекомендуется** выполнить молекулярно-генетическое исследование образцов ДНК, выделенных из лейкоцитов венозной крови, для изучения генов APC/MutYH [28-30].*

Уровень убедительности рекомендаций – А (уровень достоверности доказательств – 3)

Комментарий: *этот метод позволяет установить не только наличие заболевания у пациента, но и определить вероятность его развития у еще здорового ребенка. Всем пациентам, имеющим более 20 аденоматозных полипов в толстой кишке, необходимо выполнять ДНК-диагностику всей кодирующей последовательности генов APC/MutYH. Причем если у больного выявлено более 100 полипов, то в целях экономии времени целесообразно начинать исследование с гена APC, а если их количество от 20 до 100, то с гена MutYH [21,22,28]. Кроме того, необходимо выполнять молекулярно-генетическое исследование у всех кровных родственников пациента с АПС (дети, племянники, братья и сестры), поскольку у них также возможно наличие патогенных мутаций, в случае*

выявления которых им показано проведение пожизненного клинического мониторинга и выполнение своевременного оперативного вмешательства во избежание злокачественной трансформации полипов. В случае отсутствия мутаций в генах APC и MutYH у больных с клинической картиной АПС отпадает целесообразность генетического тестирования всех его кровных родственников. Но все эти родственники потенциально находятся в группе риска развития рака толстой кишки и нуждаются в пожизненном мониторинге.

Методика: производят забор крови у больного АПС, исследуют кодирующие участки генов APC/MutYH. В случае обнаружения мутации производят забор крови у его кровных родственников. Поскольку у кровных родственников мутации локализуются в тех же участках гена, что и у пациента, проводят прицельное изучение выявленного пораженного участка гена. В случае подтверждения наличия мутации исследуемому пациенту устанавливают диагноз АПС и назначают проведение эндоскопического исследования.

Кроме того, всем пациентам с подозрением на АПС необходимо выполнить развернутый общий (клинический) и биохимический анализ крови. При общем (клиническом) анализе крови может быть диагностирована железодефицитная анемия. Биохимическое исследование крови позволяет выявить электролитные и метаболические нарушения, гипопроотеинемию (в частности, гипоальбуминемию).

2.4 Инструментальные диагностические исследования

- **Рекомендуется** всем пациентам с подозрением на АПС выполнение тотальной колоноскопии с множественной биопсией [17,19,26].

Уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств – 2)

Комментарий: колоноскопия является основным и наиболее точным методом диагностики АПС. При данном исследовании определяют степень поражения различных отделов толстой кишки полипами, что прямым образом влияет на выбор тактики лечения. С помощью биопсии получают данные о злокачественной трансформации полипов в различных участках толстой кишки.

- **Рекомендуется** всем пациентам с АПС проведение ЭГДС для определения наличия/отсутствия полипов в желудке, двенадцатиперстной кишке и их злокачественной трансформации [31-33].

Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств - 3)

- **Рекомендуется** всем пациентам с АПС проведение КТ брюшной полости, малого таза с целью исключения опухолей внекишечной локализации и десмоидных опухолей интраабдоминальной локализации [29,30,34,35].

Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств - 3)

Комментарий: при наличии злокачественных опухолей на фоне АПС дополнительно выполняют КТ органов грудной клетки для определения распространенности злокачественного процесса и диагностики отдаленного метастазирования опухоли.

- При планировании пациенту с АПС оперативного вмешательства с формированием тонкокишечного резервуара **рекомендуется** проведение физиологического исследования запирательного аппарата прямой кишки для исключения исходной недостаточности анального сфинктера, которая может негативно сказаться на функциональных результатах операции [36,37].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств - 4)

- При наличии крупных ворсинчатых образований и злокачественных опухолей прямой кишки на фоне АПС **рекомендуется** выполнение магнитно-резонансной томографии малого таза для оценки наличия злокачественной трансформации и глубины инвазии [29,42,50].

Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств - 2)

Комментарий: при выявлении у пациента с АПС новообразования с подозрением на малигнизацию или злокачественной опухоли толстой кишки необходимо проведение дополнительных методов обследования, предусмотренных Клиническими рекомендациями по диагностике и лечению рака ободочной кишки, рака прямой кишки.

2.5 Иные диагностические исследования

Нет.

3. Лечение, включая медикаментозную и немедикаментозную терапии, диетотерапию, обезболивание, медицинские показания и противопоказания к применению методов лечения

3.1 Консервативное лечение

Методов нехирургического лечения АПС не существует [1,2,29,38].

3.2 Хирургическое лечение

В настоящее время основным методом лечения АПС является хирургический. При этом лечение АПС следует выполнять в специализированных стационарах, поскольку частота осложнений и функциональный исход существенно зависит от квалификации хирурга (в частности, от числа проведенных аналогичных вмешательств) [39].

- При выполнении хирургических вмешательств пациентам с АПС **рекомендуется** использование лапароскопических технологий при технической возможности [40,41,74,75].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

Комментарии: *применение лапароскопических технологий позволяет уменьшить операционную травму, снизить уровень периоперационных осложнений, обеспечивает возможность ранней активизации больного, а также сокращение сроков реабилитационного периода [41]. Помимо этого, у пациенток с АПС использование лапароскопических технологий снижает риск развития бесплодия на 90% [74].*

3.2.1 Классическая форма АПС

Учитывая генетически-детерминированную природу заболевания (следовательно, отсутствие возможностей консервативного лечения), а также облигатно-предраковый статус заболевания, единственно возможным методом хирургического лечения является удаление органа-мишени – толстой кишки.

- При подтвержденной классической форме АПС всем пациентам **рекомендуется** выполнение колпроктэктомии с формированием тонкокишечного резервуара, резервуаро-анального анастомоза, превентивной илеостомии [43,44].

Уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств - 1)

Комментарий: *принимая во внимание молодой возраст пациентов (при классической форме заболевания манифестация происходит во 2-3 десятилетия жизни), с потенциальной целью социальной адаптации после удаления толстой кишки выполняют пластический этап операции – формирование резервуара из дистальной петли подвздошной кишки, низведение полученной конструкции в полость таза с наложением резервуаро-анального анастомоза и превентивной двухствольной илеостомы [44].*

Для улучшения качества жизни пациентов при выполнении хирургического вмешательства возможно сохранение 1-2 см стенки прямой кишки в наданальной области для формирования анастомоза аппаратным способом. При невозможности сформировать анастомоз при помощи сшивающего аппарата следует выполнить брюшно-анальную резекцию прямой кишки и наложить ручной резервуаро-анальный анастомоз. Несмотря на то, что при использовании сшивающего аппарата сохраняется небольшой фрагмент слизистой оболочки, риск развития рака в этой области невелик и соответствует таковому при формировании ручного анастомоза [45].

Реконструктивную операцию по восстановлению непрерывности кишечника – закрытие илеостомы – выполняют не ранее, чем через 1,5-2 месяца после первичной

операции при условии состоятельности швов тонкокишечного резервуара, а также резервуаро-анального анастомоза (по результатам ретроградного рентгенологического исследования с контрастом – резервуарографии) [2].

- Больному с классической формой АПС при наличии противопоказаний к формированию тонкокишечного резервуара и резервуаро-анального анастомоза **рекомендуется** выполнение колпроктэктомии с формированием концевой илеостомы [29].

Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств – 2)

Комментарий: *противопоказаниями к выполнению колпроктэктомии с формированием тонкокишечного резервуара и резервуаро-анального анастомоза являются: наличие десмоидной опухоли, вовлекающей брыжейку тонкой кишки, а также анатомические особенности брыжейки тонкой кишки, исключающие возможность низведения в полость малого таза; наличие низко расположенного рака прямой кишки с прорастанием в окружающие ткани и инфильтрацией элементов тазового дна; а также отказ пациента от пластического компонента операции в пользу формирования постоянной илеостомы (в связи с личностными предпочтениями или нарушением работы запирающего аппарата прямой кишки) [29].*

3.2.2 Ослабленная форма АПС

Выбор метода хирургического лечения ослабленной формы АПС зависит от возраста манифестации заболевания, количества, вида, размеров и локализации выявленных полипов толстой кишки, а также результатов генетического исследования.

- Больному с ослабленной формой АПС при возможности полной эндоскопической санации толстой кишки и наличии не более 10 полипов размером >1см **рекомендуется** выполнение эндоскопического удаления полипов толстой кишки [46].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств - 4)

Комментарий: *необходимо помнить, что независимо от результатов выполнения эндоскопической полипэктомии пациентам требуется регулярное динамическое наблюдение, так как данный метод является исключительно поддерживающим и не может заменить радикальную операцию [46]. Противопоказаниями к эндоскопической полипэктомии служат: подозрение на наличие малигнизации в каком-либо из полипов, наличие дисплазии высокой степени в ткани полипа по результатам биопсии, значимое увеличение количества и размеров полипов в срок между двумя ближайшими колоноскопиями [46].*

- При ослабленной форме АПС и выявлении биаллельной мутации в гене *MutYH*, а также при обнаружении в прямой кишке незначительного количества полипов,

рекомендуется выполнение колэктомии с формированием илеоректального анастомоза [29,47,48].

Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств - 2)

Комментарий: *клиническая картина АПС, обусловленного наличием мутации в гене MitYH, характеризуется преимущественным поражением правых отделов толстой кишки и незначительным количеством полипов в прямой кишке, в связи с чем возможно ее сохранение при хирургическом лечении [47]. При выявлении ослабленной формы АПС у пациентов старше 45 лет при отсутствии признаков малигнизации полипов и преимущественном поражении правых отделов толстой кишки также возможно сохранение прямой кишки и формирование илеоректального анастомоза. После выполнения указанной операции пациентам необходим ежегодный эндоскопический контроль с удалением вновь образующихся полипов в прямой кишке [48].*

3.2.3 МАП

При МАП с количеством полипов 100 и более лечение осуществляется так же, как при классической форме АПС (см. раздел 3.2.1 настоящих Клинических Рекомендаций) [12].

При МАП с 20-99 полипами лечение осуществляется так же, как при ослабленной форме АПС (см. раздел 3.2.2 настоящих Клинических Рекомендаций) [12].

3.3 Лечение КРР на фоне АПС

В большинстве случаев при диагностике АПС выявляют наличие одиночных или синхронных множественных малигнизированных опухолей толстой кишки. При этом зачастую симптоматика КРР играет ведущую роль в клинической картине.

При выявлении злокачественной опухоли толстой кишки у пациента с АПС целесообразно проведение неoadьювантного/адьювантного лечения (при необходимости) по поводу КРР (см. клинические рекомендации «Злокачественные новообразования ободочной кишки и ректосигмоидного отдела» и «Рак прямой кишки») [49,50]. При развитии КРР на фоне АПС приоритетным является лечение онкологического заболевания согласно его локализации и степени распространенности [49,50].

- При хирургическом лечении больного с КРР на фоне АПС оперативное вмешательство **рекомендуется** выполнять согласно онкологическим принципам, изложенным в «Клинических рекомендациях по диагностике и лечению рака ободочной и прямой кишки» [49,50], дополняя его удалением остальных отделов толстой кишки.

Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств – 3)

3.4 Лечение десмоидных опухолей у пациентов с АПС

Десмоидные опухоли – это гистологически доброкачественные, но потенциально локально агрессивные новообразования, которые поражают около 15% пациентов с АПС. В отличие от других десмоидных опухолей, АПС-ассоциированные десмоиды, как правило, располагаются в брюшной полости и вовлекают брыжейку тонкой кишки. Большинство из них возникает после проведенного оперативного лечения. Факторами риска развития десмоидов считают наличие подобных опухолей в семейном анамнезе, внутрибрюшные хирургические вмешательства, а также расположение патогенной мутации в промежутке от 148 до 1800 кодонов в гене *APC* [51]. При совпадении этих факторов риск развития внутрибрюшной десмоидной опухоли достигает 65% [52].

Доказанных предикторов роста десмоидных опухолей не существует. Некоторые из них могут спонтанно прекратить расти, некоторые регрессируют, а другие продолжают безостановочный рост. У незначительного количества пациентов этот рост может быть быстрым и неконтролируемым.

- При выявлении у пациентов с АПС десмоидной опухоли, располагающейся в толще брюшной стенки или в брюшной полости, **рекомендуется** проведение консервативной терапии высокодозными модуляторами эстрогеновых рецепторов в комбинации с нестероидным противовоспалительным препаратом из группы производных уксусной кислоты.

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

Комментарии: *ввиду незначительного количества и качества (ретроспективные, неконтролируемые) проведенных исследований убедительных данных о приоритетных методах лечения десмоидных опухолей нет. Однако в проспективном когортном исследовании, включившем 64 пациента с возникшими на фоне АПС десмоидными внутрибрюшными опухолями, после проводимого на протяжении как минимум 1 года лечения высокодозными модуляторами эстрогеновых рецепторов в комбинации с нестероидным противовоспалительным препаратом из группы производных уксусной кислоты продемонстрирован ответ опухоли (в виде стабилизации или регрессии) в 85% случаев. После достижения положительного ответа доза препаратов была редуцирована у 60% пациентов, на этом фоне отмечен только один рецидив опухоли через 10 лет [53]. Таким образом, роль хирургического лечения десмоидных опухолей должна быть ограничена коррекцией вторичных изменений, обусловленных местным характером роста опухоли, – обструкции желудочно-кишечного тракта, мочевыводящих путей, и т.д.*

4. Медицинская реабилитация, медицинские показания и противопоказания к применению методов реабилитации

Специфические меры реабилитации пациентов с АПС отсутствуют. У ряда пациентов, у которых оперативное вмешательство по поводу АПС завершилось формированием тонкокишечного резервуара и резервуаро-анального анастомоза, возможно снижение функции держания. Меры медицинской реабилитации направлены на максимально быстрое восстановление в послеоперационном периоде, достижение социально-приемлемой степени адаптации пациентов в обществе после хирургического лечения. При этом реабилитацию таким пациентам проводят в три этапа: 1-й этап (ранняя реабилитация) – осуществляется непосредственно после хирургического вмешательства по 14-е сутки. Основными задачами являются: восстановление нормального функционирования желудочно-кишечного тракта, контроль гомеостаза, купирование послеоперационного болевого синдрома, активизация пациента, заживление послеоперационных ран. Второй этап реабилитации начинается после 15 суток и продолжается по мере необходимости в последующем, направлен на окончательное заживление послеоперационных ран с контролем за деятельностью желудочно-кишечного тракта и других систем организма. Данный этап возможно осуществлять как амбулаторно, так и в условиях стационара дневного или круглосуточного пребывания. Третий этап реабилитации осуществляется в поздний послеоперационный период у пациентов как с постоянной илеостомой, так и перед реконструктивно-восстановительной операцией. Основными реабилитационными действиями на данном этапе являются компенсация функции желудочно-кишечного тракта, а также мероприятия, направленные на выявление и коррекцию функции запирающего аппарата прямой кишки.

Пациентам с АПС, перенесшим хирургическое вмешательство с формированием временной/постоянной илеостомы, необходимо использование калоприемников и средств по уходу за стомой [54]. Для ухода за стомой в раннем послеоперационном периоде используют специальный послеоперационный калоприемник, который наклеивают сразу же по окончании операции. В пластине вырезают отверстие, соответствующее размеру стомы. Прозрачный мешок и снимающаяся крышка позволяют контролировать состояние стомы в раннем послеоперационном периоде. Для дальнейшего ухода за стомой пациенту подбирают одно- или двухкомпонентную систему с учетом функциональных особенностей стомы, рельефа перистомальной области, индивидуальных предпочтений и возможности обучения пациента.

- Пациентам с АПС перед выполнением реконструктивно-восстановительной операции **рекомендуется** выполнение исследования функций сфинктерного (запирательного) аппарата прямой кишки (сфинктерометрия, профилометрия, исследование проводимости по срамному нерву) с последующей консультацией врача функциональной диагностики при выявлении функциональных нарушений [37].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

Комментарии: у ряда пациентов, у которых оперативное вмешательство по поводу АПС завершилось формированием тонкокишечного резервуара, возможно снижение функции держания, обусловленное удалением ампулы прямой кишки и интраоперационной травматизацией запирательного аппарата вследствие формирования резервуаро-анального анастомоза [55,76].

- При выявлении недостаточности анального сфинктера 2-3 степени перед реконструктивной операцией **рекомендуется** проведение 10-дневного цикла электростимуляции с использованием биологической обратной связи (БОС-терапия и тиббиальная нейромодуляция) в условиях дневного или круглосуточного стационара с целью улучшения ожидаемого качества жизни пациентов [37, 56].

Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств – 3)

Комментарии: в реабилитации пациентов с недостаточностью анального сфинктера, по данным литературы, широкое применение нашел метод лечения, основанный на биологической обратной связи (БОС), направленный на улучшение сократительной способности мышц наружного сфинктера и тазового дна за счет увеличения как силы, так и длительности произвольного сжатия [37,56]. Данный метод вовлекает в процесс реабилитации собственные ресурсы организма с выработкой правильных навыков на уровне создания новых условно-рефлекторных связей. Так же эффективным является метод тиббиальной нейромодуляции, при котором электрический ток по одним нервным путям модулирует существовавшую ранее активность в других нервных путях или центрах. Чрескожную электростимуляцию заднего большеберцового нерва применяют при функциональных заболеваниях органов малого таза, так как в составе заднего большеберцового нерва проходят волокна из II и III крестцовых сегментов спинного мозга, играющие значительную роль в иннервации прямой кишки, мочевого пузыря и их сфинктеров. Доказано, что мышечные структуры отключенного запирательного аппарата могут реагировать на терапию биологической обратной связью и проведение тиббиальной нейромодуляции с увеличением как тонуса, так и силы волевых сокращений [37, 56]. Стимуляцию тиббиального нерва проводят с помощью накожного стимулирующего

электроды, что позволяет пациенту после курса предварительного обучения продолжить курс лечения самостоятельно в домашних условиях. В таком случае курс лечения с ежедневными сеансами стимуляции может продлеваться до 1-3 месяцев. Контроль эффективности БОС-терапии производят перед началом и по окончании каждого курса процедур путем комплексного физиологического исследования функции запирающего аппарата прямой кишки (сфинктерометрия + физиологическое исследование резервуарной функции сформированного резервуара). При улучшении показателей тонуса и сократительной способности анальных сфинктеров можно ставить вопрос о выполнении реконструктивно-восстановительной операции, направленной на возобновление естественного пассажа по желудочно-кишечному тракту [37].

5. Профилактика и диспансерное наблюдение, медицинские показания и противопоказания к применению методов профилактики

С учетом того, что АПС является наследственным заболеванием, специфической профилактики его не существует [1,2]. Несмотря на это, имеются данные о изучении применения нестероидных противовоспалительных препаратов в качестве химиопрофилактических средств у пациентов с АПС. При этом было продемонстрировано, что назначение нестероидных противовоспалительных средств из группы производных уксусной кислоты, а также из группы коксибов уменьшают количество и размер полипов в краткосрочной перспективе [57–60], однако долгосрочная профилактика рака как конечная точка не была достигнута в крупных рандомизированных исследованиях [61–63].

Рассматривая АПС как облигатное предраковое заболевание, важно уточнить, что единственным способом профилактики КРР является своевременное хирургическое лечение, описанное в п.3. К мерам профилактики также можно отнести тщательный сбор семейного анамнеза у пациента с АПС, проведение необходимого генетического исследования и комплексное обследование ближайших кровных родственников для своевременного выявления больных АПС до начала проявления клинической симптоматики.

АПС зачастую сопровождается развитием множественных полипов также в верхних отделах желудочно-кишечного тракта (желудок, двенадцатиперстная кишка). При этом полипы фундальных желез выявляются у 80% пациентов с АПС [64] и являются полностью доброкачественными образованиями без злокачественного потенциала, не повышая риск развития рака желудка [65]. Вместе с тем, наличие аденоматозных полипов в

двенадцатиперстной кишке при АПС ассоциировано с риском развития рака в 5% наблюдений [66].

- Пациентам с АПС **рекомендуется** проводить эндоскопическое исследование верхних отделов желудочно-кишечного тракта с возраста 25 лет, у тех пациентов, кому диагноз АПС установлен в более позднем возрасте, – с момента установки диагноза АПС.

Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств – 2).

Комментарии: учитывая частоту развития рака двенадцатиперстной кишки, достигающей 5%, профилактическое удаление органа не применяется. При этом для тех пациентов, у кого рак двенадцатиперстной кишки был диагностирован в процессе динамического наблюдения, было продемонстрировано преимущество в выживаемости по сравнению с теми, кто обратился к врачу уже с клинической симптоматикой [67]. В настоящее время для стадирования поражения двенадцатиперстной кишки и определения интервалов наблюдения принято использовать классификацию Spigelman A.D. (табл.1).

Таблица 1. Классификация поражения двенадцатиперстной кишки при АПС и соответствующая тактика ведения (по Spigelman A.D. [68,69]).

	Количество баллов		
	1	2	3
Число полипов	1-4	5-20	>20
Размер полипа, мм	1-4	5-10	>10
Гистологическая структура	Тубулярная	Тубулярно-ворсинчатая	Ворсинчатая
Степень дисплазии	Слабая	Умеренная	Тяжелая
Сумма баллов			
	Стадия	Рекомендованная тактика	
0	0	ЭГДС через 5 лет	
1-4	I	ЭГДС через 5 лет	
5-6	II	ЭГДС через 3 года	
7-8	III	ЭГДС через 1 год, возможно эндоскопическое вмешательство	
9-12	IV	ЭГДС через 6-12 месяцев либо эндоскопическое/хирургическое лечение	

- Всем пациентам с АПС, перенесшим колпроктэктомия с формированием илео-ректального/резервуаро-анального анастомоза, **рекомендуется** проводить ежегодное

эндоскопическое исследование оставшейся части прямой кишки, тонкокишечного резервуара [12,29,30].

Уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств – 3).

Комментарии: в остающейся после хирургического лечения части прямой кишки возможно появление новых полипов, которые при отсутствии необходимого контроля склонны к малигнизации. Кроме того, через 12-18 месяцев после закрытия илеостомы в резервуаре развиваются морфологические изменения эпителиальной выстилки, характеризующиеся уплощением и сокращением числа ворсинок, приводящим к их атрофии ("толстокишечная метаплазия"), что потенциально ведет к риску развития злокачественной трансформации слизистой оболочки резервуара [70,71]. Так, из 212 пациентов, наблюдавшихся в рамках Нидерландского регистра полипозов, кумулятивный риск развития аденомы в тонкокишечном резервуаре при 10-летнем наблюдении составил 45%: у двадцати пяти пациентов (11,8%) развилась аденома с тяжелой степенью дисплазии, и у четырех (1,9%) развилась карцинома. Кумулятивный риск развития рака в резервуаре при 10-летнем наблюдении составил 1% [72].

- Всем пациентам, перенесшим хирургическое лечение по поводу АПС, **рекомендуется** проводить ежегодное исследование (УЗИ/КТ) органов брюшной полости и малого таза для своевременного выявления возможных десмоидных опухолей [73].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 3).

Комментарии: АПС-ассоциированные десмоиды, как правило, располагаются в брюшной полости, вовлекают брыжейку тонкой кишки и возникают после операции. Факторами риска развития десмоидов считают наличие подобных опухолей в семейном анамнезе, хирургическое вмешательство на брюшной полости, а также расположение патогенной мутации от 148 до 1800 кодона в гене APC [51]. При совпадении этих факторов риск развития внутрибрюшной десмоидной опухоли достигает 65% [73].

6. Организация оказания медицинской помощи

Медицинская помощь, за исключением медицинской помощи в рамках клинической апробации, в соответствии с федеральным законом от 21.11.2011 N 323-ФЗ (ред. от 47.25.05.2019) "Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации" организуется и оказывается:

- 1) В соответствии с положением об организации оказания медицинской помощи по видам медицинской помощи, которое утверждается уполномоченным федеральным органом исполнительной власти.

2) В соответствии с порядками оказания помощи по профилю "колопроктология", обязательному для исполнения на территории Российской Федерации всеми медицинскими организациями.

3) На основе данных клинических рекомендаций.

4) С учетом стандартов медицинской помощи, утвержденных уполномоченным федеральным органом исполнительной власти.

Первичная специализированная медико-санитарная помощь больным АПС оказывается врачом-колопроктологом, врачом-онкологом, врачом-гастроэнтерологом и иными врачами-специалистами в медицинских организациях, имеющих лицензию на оказание соответствующих видов медицинской деятельности.

При подозрении или выявлении АПС у пациента врачи-терапевты, врачи-терапевты участковые, врачи общей практики (семейные врачи), врачи-специалисты, средние медицинские работники в установленном порядке направляют пациента на консультацию в медицинскую организацию, имеющую в своем составе кабинет врача-колопроктолога, и/или амбулаторный колопроктологический центр (отделение) для оказания ему первичной специализированной медико-санитарной помощи. Консультация в указанных структурных подразделениях медицинской организации должна быть проведена не позднее 15 рабочих дней с даты выдачи направления на консультацию.

Врач-колопроктолог организует своевременное квалифицированное обследование пациента, включая определение степени выраженности клинической симптоматики, эндоскопическое исследование, взятие биопсийного материала и консультацию врача-генетика. Врач-генетик выясняет семейный анамнез, составляет родословную и назначает проведение ДНК-диагностики в лаборатории генетики.

При необходимости лечения и углубленного обследования в стационарных условиях пациент направляется лечащим врачом в колопроктологическое отделение или иную медицинскую организацию, оказывающую медицинскую помощь в стационарных условиях пациентам по профилю "колопроктология".

Врач-колопроктолог медицинской организации, имеющей в своем составе кабинет врача-колопроктолога, амбулаторный колопроктологический центр (отделение), направляет пациента в медицинские организации, имеющие для оказания медицинской помощи в стационарных условиях в своем составе колопроктологическое отделение и генетическую лабораторию (в случае невозможности установления диагноза при оказании первичной специализированной медико-санитарной помощи), для оказания специализированной, в том числе высокотехнологичной, медицинской помощи. Срок

начала оказания специализированной, за исключением высокотехнологичной, медицинской помощи определяется по решению комиссии по отбору пациентов для госпитализации в зависимости от тяжести клинической симптоматики, срок не должен превышать 30 календарных дней с даты выдачи направления на госпитализацию.

Специализированная, в том числе высокотехнологичная, медицинская помощь при АПС оказывается врачами-колопроктологами в медицинских организациях, имеющих в своем составе колопроктологическое отделение, имеющих лицензию, необходимую материально-техническую базу, сертифицированных специалистов, в стационарных условиях и условиях дневного стационара и включает в себя диагностику, лечение АПС, требующих использования специальных методов и сложных уникальных медицинских технологий, а также медицинскую реабилитацию.

Показания для госпитализации в круглосуточный или дневной стационар медицинской организации, оказывающей специализированную, в том числе высокотехнологичную медицинскую помощь при АПС, определяются врачом-колопроктологом с проведением при необходимости мультидисциплинарного консилиума.

Показанием для госпитализации пациента в медицинскую организацию в экстренной или неотложной форме является:

- 1) Наличие осложнений АПС, требующих оказания ему специализированной медицинской помощи в экстренной и неотложной форме.
- 2) Наличие осложнений лечения АПС, требующих оказания ему специализированной медицинской помощи в экстренной и неотложной форме.

Показанием для госпитализации в медицинскую организацию в плановой форме является:

- 1) Необходимость выполнения сложных интервенционных диагностических медицинских вмешательств, требующих последующего наблюдения в условиях круглосуточного или дневного стационара.
- 2) Наличие показаний к специализированному лечению АПС (хирургическое вмешательство), требующему наблюдения в условиях круглосуточного или дневного стационара.

Показанием к выписке пациента из медицинской организации является:

- 1) Завершение курса лечения или одного из этапов оказания специализированной, в том числе высокотехнологичной медицинской помощи, в условиях круглосуточного или дневного стационара, при условии отсутствия осложнений лечения, требующих медикаментозной коррекции и/или медицинских вмешательств в стационарных условиях.

2) Отказ пациента или его законного представителя от специализированной, в том числе высокотехнологичной медицинской помощи в условиях круглосуточного или дневного стационара, установленной консилиумом медицинской организации, оказывающей лечение АПС при условии отсутствия осложнений основного заболевания и/или лечения, требующих медикаментозной коррекции и/или медицинских вмешательств в стационарных условиях.

3) Необходимость перевода пациента в другую медицинскую организацию по соответствующему профилю оказания медицинской помощи. Заключение о целесообразности перевода пациента в профильную медицинскую организацию осуществляется после предварительной консультации по предоставленным медицинским документам и/или предварительного осмотра пациента врачами-специалистами медицинской организации, в которую планируется перевод.

7. Дополнительная информация (в том числе факторы, влияющие на исход заболевания или состояния)

Нет.

Критерии оценки качества медицинской помощи

№	Критерии качества	Уровень убедительности рекомендаций	Уровень достоверности доказательств
1.	Выполнена колоноскопия	А	2
2.	Выполнена ЭГДС	В	3
3.	Выполнена КТ брюшной полости и малого таза	В	3
4.	Выполнено генетическое исследование крови на наличие мутаций в генах <i>APC / MutYH</i>	А	3
5.	Выполнена сфинктерометрия у пациентов, которым планируется формирование тонкокишечного резервуара	С	4
6.	Выполнена колпроктэктомия при классической форме АПС	А	1
7.	Выполнена колэктомия с формированием илеоректального анастомоза при ослабленной форме АПС	В	2

Список литературы

1. Справочник по колопроктологии (под редакцией Ю.А. Шельгина, Л.А. Благодарного) - М.: Литтерра, - 2012. – 596 с.
2. Цуканов А.С., Шельгин Ю.А., Фролов С.А., Кузьминов А.М. Семейный аденоматоз толстой кишки. Хирург. 2017; 3: 14-24.
3. Groden J., Thliveris A., Samowitz W. et al. Identification and characterization of the familial adenomatous polyposis coli gene. Cell. 1991; 66: 589-600.
4. Herrera L., Kakati S., Gibas L. et al. Gardner syndrome in man with an interstitial deletion of 5q. Am.J.Med.Genet. 1986; 25: 473–476.
5. Joslyn G., Carlson M., Thliveris A. et al. Identification of deletion mutations and three new genes at the familial polyposis locus. Cell. 1991; 66: 601-613.
6. Nallamilli B.R.R., Hegde M. Detecting *APC* gene mutations in familial adenomatous polyposis (FAP). Curr.Protoc.Hum.Genet. 2017; 92: 10.8.1-10.8.16. doi:10.1002/cphg.29
7. Fodde R. The APC gene in colorectal cancer. Eur J Cancer. 2002; 38(7): 867-871.
8. Tsukanov A.S., Pospekhova N.I., Shubin V.P., Kuzminov A.M., Kashnikov V.N., Frolov S.A., Shelygin Y.A. Mutations in the *APC* gene in Russian patients with classic form of familial adenomatous polyposis. Russian Journal of Genetics. 2017; 53(3): 369-375.
9. Kastrinos F., Syngal S. Inherited Colorectal Cancer Syndromes. Cancer J. 2011; 17(6): 405-415.
10. Al-Tassan N., Chmiel N. H., Maynard J. et al. Inherited variants of *MUTYH* associated with somatic G:C/T:A mutations in colorectal tumors. Nature Genetics. 2002; 30: 227–232.
11. Kantor M., Sobrado J., Patel S. et al. Hereditary Colorectal Tumors: A Literature Review on *MUTYH*-associated Polyposis. Gastroenterology Research and Practice. 2017; 2017:8693182. doi: 10.1155/2017/8693182.
12. Nielsen M., Infante E., Brand R. *MUTYH* Polyposis. In: Adam M.P., Ardinger H.H., Pagon R.A. et al., editors. GeneReviews® [Internet]. Seattle (WA): University of Washington, Seattle. 2012; 4 [Updated 2019 Oct].
13. Galiatsatos P, Foulkes WD. Familial adenomatous polyposis. Am J Gastroenterol. 2006; 101(2): 385-398.
14. Septer S., Lawson C.E., Anant S., Attard T. Familial adenomatous polyposis in pediatrics: natural history, emerging surveillance and management protocols, chemopreventive strategies, and areas of ongoing debate. Fam Cancer. 2016; 15(3): 477-485.
15. Злокачественные новообразования в России в 2018 году (заболеваемость и

- смертность) (под редакцией А.Д. Каприна, В.В. Старинского, Г.В. Петровой) — М.: МНИОИ им. П.А. Герцена — филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, - 2019. - с. 11-12.
16. Цуканов А.С., Шубин В.П., Поспехова Н.И., Сачков И.Ю., Кашников В.Н., Шельгин Ю.А. Наследственные раки желудочно-кишечного тракта. Практическая онкология. 2014; 15(3): 126-133.
 17. Rozen P., Macrae F. Familial adenomatous polyposis: The practical applications of clinical and molecular screening. *Fam. Cancer*. 2006; 5: 227-235.
 18. Цуканов А.С., Поспехова Н.И., Шубин В.П. и др. Дифференциальный диагноз синдрома Линча от других форм неполипозного колоректального рака среди российских пациентов. *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии*. 2014; 24(2): 78–84.
 19. Grover S., Kastrinos F., Steyerberg E.W. et al. Prevalence and phenotypes of APC and MUTYH mutations in patients with multiple colorectal adenomas. *JAMA*. 2012; 308: 485–492.
 20. Scheuner M., McNeel T., Freedman A. Population prevalence of familial cancer and common hereditary cancer syndromes. The 2005 California Health Interview Survey. *Genet Med*. 2010; 12: 726-735.
 21. Цуканов А.С., Шубин В.П., Кузьминов А.М. и др. Дифференциальный диагноз *MutYH*-ассоциированного полипоза и спорадических полипов толстой кишки. *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии*. 2018; 28(6): 51-57.
 22. Grover S., Kastrinos F., Steyerberg E.W. et al. Prevalence and Phenotypes of *APC* and *MUTYH* Mutations in Patients with Multiple Colorectal Adenomas. *JAMA*. 2012; 308(5): 485-492.
 23. Dinarvand P., Davaro E.P., Doan J.V. et al. Familial Adenomatous Polyposis Syndrome: An Update and Review of Extraintestinal Manifestations. *Arch Pathol Lab Med*. 2019; 143(11): 1382-1398.
 24. Brensinger J.D., Laken S.J., Luce M.C. et al. Variable phenotype of familial adenomatous polyposis in pedigrees with 3' mutation in the APC gene. *Gut*. 1998; 43(4): 548-552.
 25. Soravia C., Berk T., Madlensky L. et al. Genotype-phenotype correlations in attenuated adenomatous polyposis coli. *Am J Hum Genet*. 1998; 62: 1290–1301.
 26. Lal G., Gallinger S. Familial adenomatous polyposis. *Seminars in Surgical Oncology*. 2000; 18: 314-323.

27. Novelli M. The pathology of hereditary polyposis syndromes. *Histopathology*. 2015; 66(1): 78–87.
28. Цуканов А.С. Стратегия комплексного молекулярно-генетического изучения наследственных форм колоректального рака у российских пациентов. Автореферат диссертации на соискание ученой степени доктора наук. М., 2017, 45с.
29. Herzig D., Hardiman K., Weiser M. et al. The American Society of Colon and Rectal Surgeons Clinical Practice Guidelines for the Management of Inherited Polyposis Syndromes. *Dis Colon Rectum*. 2017; 60(9): 881-894.
30. Syngal S., Brand R.E., Church J.M. et al. ACG clinical guideline: Genetic testing and management of hereditary gastrointestinal cancer syndromes. *Am J Gastroenterol*. 2015; 110(2): 223-263.
31. Groves C.J., Saunders B.P., Spigelman A.D., Phillips R.K. Duodenal cancer in patients with familial adenomatous polyposis (FAP): results of a 10-year prospective study. *Gut* 2002; 50: 636-634.
32. Spigelman A., Talbot I., Williams C. et al. Upper gastrointestinal cancer in patients with familial adenomatous polyposis. *Lancet*. 1989; 334 (8666): 783–785.
33. Brosens L.A., Keller J.J., Offerhaus G.J.A. et al. Prevention and management of duodenal polyps in familial adenomatous polyposis. *Gut*. 2005; 54 (7): 1034–1043.
34. de Marchis M.L., Tonelli F., Quresmini D. et al. Desmoid Tumors in Familial Adenomatous Polyposis. *Anticancer Res*. 2017; 37(7): 3357-3366.
35. Campos F.G., Martinez C.A., Novaes M., Nahas S.C. Desmoid tumors: clinical features and outcome of an unpredictable and challenging manifestation of familial adenomatous polyposis. *Fam Cancer*. 2015; 14(2): 211-219.
36. Будтуев А.С., Пикунов Д.Ю., Рыбаков Е.Г., Севостьянов С.И. Синдром низкой передней резекции прямой кишки и методы его хирургической коррекции. *Вестник хирургии им. И.И. Грекова*. 2014; 173(4): 106-110.
37. Фоменко О.Ю., Ачкасов С.И., Титов А.Ю. и соавт. Современные возможности улучшения функционального состояния запирающего аппарата у пациентов с наличием превентивных кишечных стом. *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии*. 2015; 25(5): 77-83.
38. Roncucci L., Pedroni M., Mariani F. Attenuated adenomatous polyposis of the large bowel: Present and future. *World J Gastroenterol*. 2017; 23(23): 4135-4139.
39. Burns E.M., Bottle A., Aylin P. et al. Volume analysis of outcome following restorative proctocolectomy. *Br J Surg*. 2011; 98: 408-417.

40. Sylla P., Chessin D.B., Gorfine S.R. et al. Evaluation of onestage laparoscopic-assisted restorative proctocolectomy at a specialty center: comparison with the open approach. *Dis Colon Rectum*. 2009; 52(3): 394–399.
41. Zhang H., Hu S., Zhang G. et al. Laparoscopic versus open proctocolectomy with ileal pouch-anal anastomosis. *Minim Invasive Ther Allied Technol*. 2007; 16(3): 187–191.
42. Norenberg D., Sommer W. H., Thasler W. et al. Structured Reporting of Rectal Magnetic Resonance Imaging in Suspected Primary Rectal Cancer: Potential Benefits for Surgical Planning and Interdisciplinary Communication. *Invest Radiol*. 2017; 52(4): 232-239.
43. Ellis C.N. Colonic adenomatous polyposis syndromes: clinical management. *Clin Colon Rectal Surg*. 2008; 21: 256–262.
44. Aziz O., Athanasiou T., Fazio V.W. et al. Meta-analysis of observational studies of ileorectal versus ileal pouch-anal anastomosis for familial adenomatous polyposis. *Br J Surg*. 2006; 93: 407–417.
45. Tajika M., Niwa Y., Bhatia V. et al. Risk of ileal pouch neoplasms in patients with familial adenomatous polyposis. *World J Gastroenterol*. 2013; 19: 6774–6783.
46. Lynch P.M., Morris J.S., Wen S. et al. Proposed staging system and stage-specific interventions for familial adenomatous polyposis. *Gastrointest Endosc*. 2016; 84(1): 115–125.
47. Knudsen A., Bisgaard M., Bulow S. Attenuated familial adenomatous polyposis (AFAP). A review of the literature. *Fam Cancer*. 2003; 2: 43-55.
48. Nascimbeni R., Pucciarelli S., Di Lorenzo D. et al. Rectum-sparing surgery may be appropriate for biallelic MutYH-associated polyposis. *Dis Colon Rectum*. 2010; 53:1670–1675.
49. Клинические рекомендации "Злокачественные новообразования ободочной кишки и ректосигмоидного отдела", год утверждения: 2020. http://cr.rosminzdrav.ru/recomend/396_1
50. Клинические рекомендации "Рак прямой кишки", год утверждения: 2020. http://cr.rosminzdrav.ru/recomend/554_2
51. Nieuwenhuis M.H., Lefevre J.H., Bülow S. et al. Family history, surgery, and APC mutation are risk factors for desmoid tumors in familial adenomatous polyposis: an international cohort study. *Dis Colon Rectum*. 2011; 54: 1229–1234.
52. Speake D., Evans D.G., Lalloo F. et al. Desmoid tumours in patients with familial adenomatous polyposis and desmoid region adenomatous polyposis coli mutations. *Br J Surg*. 2007; 94: 1009–1013.

53. Quast D.R., Schneider R., Burdzik E. et al. Long-term outcome of sporadic and FAP-associated desmoid tumors treated with high-dose selective estrogen receptor modulators and sulindac: a single-center long-term observational study in 134 patients. *Fam Cancer*. 2016; 15: 31–40.
54. Клинические рекомендации "Кишечная стома у взрослых" http://akr-online.ru/press/clinical-guidelines/recommendation_stoma.pdf
55. Annibali R., Oresland T., Hulten L. Does the level of stapled ileoanal anastomosis influence physiologic and functional outcome? *Dis Colon Rectum*. 1994; 37: 321-329.
56. Фоменко О.Ю., Ачкасов С.И., Титов А.Ю. и соавт. Роль аноректальной манометрии, БОС-терапии и тиббиальной нейромодуляции в диагностике и консервативном лечении анальной инконтиненции у пожилых. *Клиническая геронтология*. 2015; 5(6): 16-20.
57. Labayle D., Fischer D., Vielh P. et al. Sulindac causes regression of rectal polyps in familial adenomatous polyposis. *Gastroenterology*. 1991; 101: 635–639.
58. Steinbach G., Lynch P.M., Phillips R.K.S. et al. The effect of celecoxib, a cyclooxygenase-2 inhibitor, in familial adenomatous polyposis. *N Engl J Med*. 2000; 342: 1946–1952.
59. Nugent K.P., Farmer K.C., Spigelman A.D. et al. Randomized controlled trial of the effect of sulindac on duodenal and rectal polyposis and cell proliferation in patients with familial adenomatous polyposis. *Br J Surg*. 1993; 80: 1618–1619.
60. Higuchi T., Iwama T., Yoshinaga K. et al. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial of the effects of rofecoxib, a selective cyclooxygenase-2 inhibitor, on rectal polyps in familial adenomatous polyposis patients. *Clin Cancer Res*. 2003; 9: 4756–4760.
61. Tonelli F., Valanzano R., Messerini L. et al. Long-term treatment with sulindac in familial adenomatous polyposis: is there an actual efficacy in prevention of rectal cancer? *J Surg Oncol*. 2000; 74: 15–20.
62. Cruz-Correa M., Hylind L.M., Romans K.E. et al. Long-term treatment with sulindac in familial adenomatous polyposis: a prospective cohort study. *Gastroenterology*. 2002; 122: 641–645.
63. International Society for Gastrointestinal Hereditary Tumours-InSiGHT. *Fam Cancer*. 2015; 14(Suppl 1): 1–91.
64. Bianchi L.K., Burke C.A., Bennett A.E. et al. Fundic gland polyp dysplasia is common in familial adenomatous polyposis. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2008; 6: 180–185.
65. Walton S-J., Frayling I.M., Clark S.K. et al. Gastric tumours in FAP. *Fam Cancer*. 2017; 16: 363–369.

66. Vasen H.F., Bülow S., Myrhøj T. et al. Decision analysis in the management of duodenal adenomatosis in familial adenomatous polyposis. *Gut*. 1997; 40: 716–719.
67. Bülow S., Christensen I.J., Højten H. et al. Duodenal surveillance improves the prognosis after duodenal cancer in familial adenomatous polyposis. *Colorectal Dis*. 2012; 14: 947–952.
68. Spigelman A.D., Williams C.B., Talbot I.C. et al. Upper gastrointestinal cancer in patients with familial adenomatous polyposis. *Lancet*. 1989; 2: 783–785.
69. Groves C.J., Saunders B.P., Spigelman A.D. et al. Duodenal cancer in patients with familial adenomatous polyposis (FAP): results of a 10-year prospective study. *Gut*. 2002; 50: 636–641.
70. Shepherd N.A., Jass J.R., Duval I. et al. Restorative proctocolectomy with ileal reservoir: pathological and histochemical study of mucosal biopsy specimens. *J Clin Pathol*. 1987; 40: 601–607.
71. Setti Carraro P.G., Talbot I.C., Nicholls J.R. Patterns of distribution of endoscopic and histological changes in the ileal reservoir after restorative proctocolectomy for ulcerative colitis. A long-term follow-up study. *Int J Colorectal Dis*. 1998; 13: 103–107.
72. Friederich P., de Jong A.E., Mathus-Vliegen L.M. et al. Risk of developing adenomas and carcinomas in the ileal pouch in patients with familial adenomatous polyposis. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2008; 6: 1237–1642.
73. Speake D., Evans D.G., Lalloo F. et al. Desmoid tumours in patients with familial adenomatous polyposis and desmoid region adenomatous polyposis coli mutations. *Br J Surg*. 2007; 94: 1009–1013.
74. Ahmed Ali U., Keus F., Heikens J.T. et al. Open versus laparoscopic (assisted) ileo pouch anal anastomosis for ulcerative colitis and familial adenomatous polyposis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2009; (1) CD006267.
75. Ueno H., Kobayashi H., Konishi T. et al. Prevalence of laparoscopic surgical treatment and its clinical outcomes in patients with familial adenomatous polyposis in Japan. *Int J Clin Oncol*. 2016; 21(4): 713–722.
76. Fazio V.W., Ziv Y., Church J.M. et al. Ileal pouch-anal anastomoses complications and function in 1005 patients. *Ann Surg*. 1995; 222: 120–127.

**Приложение А1. Состав рабочей группы по разработке и пересмотру
клинических рекомендаций**

№	Ф.И.О.	Ученая степень	Ученое звание	Профессиональная ассоциация
1.	Шельгин Юрий Анатольевич	д.м.н.	Академик РАН, профессор	Ассоциация колопроктологов России
2.	Имянитов Евгений Наумович	д.м.н.	Член-корреспондент РАН, профессор	Общество Клинической Онкологии
3.	Куцев Сергей Иванович	д.м.н.	Член-корреспондент РАН, профессор	Ассоциация медицинских генетиков
4.	Ачкасов Сергей Иванович	д.м.н.	Профессор	Ассоциация колопроктологов России
5.	Васильев Сергей Васильевич	д.м.н.	Профессор	Ассоциация колопроктологов России
6.	Фролов Сергей Алексеевич	д.м.н.	Доцент	Ассоциация колопроктологов России
7.	Кашников Владимир Николаевич	д.м.н.		Ассоциация колопроктологов России
8.	Кузьминов Александр Михайлович	д.м.н.	Профессор	Ассоциация колопроктологов России
9.	Стрельников Владимир Викторович	д.б.н.	Доцент	Ассоциация медицинских генетиков
10.	Вышегородцев Дмитрий Вячеславович	д.м.н.		Ассоциация колопроктологов России
11.	Цуканов Алексей Сергеевич	д.м.н.	Доцент	Ассоциация колопроктологов России
12.	Москалев Алексей Игоревич	к.м.н.		Ассоциация колопроктологов России
13.	Пикунов Дмитрий Юрьевич	к.м.н.		Ассоциация колопроктологов России

Конфликты интересов у всех перечисленных авторов отсутствуют.

Приложение А2. Методология разработки клинических рекомендаций

Целевая аудитория данных клинических рекомендаций:

1. Врачи-колопроктологи
2. Врачи-гастроэнтерологи
3. Врачи-эндоскописты
4. Врачи-хирурги
5. Врачи-онкологи
6. Врачи общей практики (семейные врачи)
7. Врачи-терапевты
8. Врачи-генетики
9. Врачи-лабораторные генетики.

В данных клинических рекомендациях все сведения ранжированы по уровню достоверности (доказательности) в зависимости от количества и качества исследований по данной проблеме.

Таблица 1. Шкала оценки уровней достоверности доказательств (УДД) для методов диагностики (диагностических вмешательств)

УДД	Расшифровка
1	Систематические обзоры исследований с контролем референсным методом или систематический обзор рандомизированных клинических исследований с применением мета-анализа
2	Отдельные исследования с контролем референсным методом или отдельные рандомизированные клинические исследования и систематические обзоры исследований любого дизайна, за исключением рандомизированных клинических исследований с применением мета-анализа
3	Исследования без последовательного контроля референсным методом или исследования с референсным методом, не являющимся независимым от исследуемого метода, или нерандомизированные сравнительные исследования, в том числе когортные исследования
4	Несравнительные исследования, описание клинического случая
5	Имеется лишь обоснование механизма действия или мнение экспертов

Таблица 2. Шкала оценки уровней достоверности доказательств (УДД) для методов профилактики, лечения и реабилитации (профилактических, лечебных, реабилитационных вмешательств)

УДД	Расшифровка
1	Систематический обзор РКИ с применением мета-анализа
2	Отдельные РКИ и систематические обзоры исследований любого дизайна, за исключением РКИ с применением мета-анализа
3	Нерандомизированные сравнительные исследования, в т.ч. когортные исследования
4	Несравнительные исследования, описание клинического случая или серии случаев, исследования «случай-контроль»
5	Имеется лишь обоснование механизма действия вмешательства (доклинические исследования) или мнение экспертов

Таблица 3. Шкала оценки уровней убедительности рекомендаций (УУР) для методов профилактики, диагностики, лечения и реабилитации (профилактических, диагностических, лечебных, реабилитационных вмешательств)

УУР	Расшифровка
А	Сильная рекомендация (все рассматриваемые критерии эффективности (исходы) являются важными, все исследования имеют высокое или удовлетворительное методологическое качество, их выводы по интересующим исходам являются согласованными)
В	Условная рекомендация (не все рассматриваемые критерии эффективности (исходы) являются важными, не все исследования имеют высокое или удовлетворительное методологическое качество и/или их выводы по интересующим исходам не являются согласованными)
С	Слабая рекомендация (отсутствие доказательств надлежащего качества (все рассматриваемые критерии эффективности (исходы) являются неважными, все исследования имеют низкое методологическое качество и их выводы по интересующим исходам не являются согласованными)

Порядок обновления клинических рекомендаций.

Механизм обновления клинических рекомендаций предусматривает их систематическую актуализацию – не реже чем один раз в три года, а также при появлении новых данных с позиции доказательной медицины по вопросам диагностики, лечения, профилактики и реабилитации конкретных заболеваний, наличии обоснованных дополнений/замечаний к ранее утверждённым КР, но не чаще 1 раза в 6 месяцев.

Приложение Б. Алгоритмы действий врача

