

На правах рукописи



Мерцалов Сергей Александрович

**Клиническое значение предикторов благоприятного
и неблагоприятного результата на разных этапах лечения
больных раком прямой кишки**

3.1.6. Онкология, лучевая терапия

Автореферат
диссертации на соискание ученой степени
доктора медицинских наук

Москва – 2024

Работа выполнена в федеральном государственном бюджетном учреждении высшего образования «Рязанский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Научный консультант:

доктор медицинских наук,
профессор

Куликов Евгений Петрович

Официальные оппоненты:

Фролов Сергей Алексеевич – доктор медицинских наук, профессор, Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр колопроктологии имени А.Н. Рыжих» Министерства здравоохранения Российской Федерации, заместитель директора

Тер-Ованесов Михаил Дмитриевич – доктор медицинских наук, профессор, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Российский университет медицины» Министерства здравоохранения Российской Федерации, кафедра онкологии и лучевой терапии, заведующий кафедрой

Соловьев Владимир Иванович – доктор медицинских наук, профессор, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Смоленский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, кафедра онкологии, заведующий кафедрой

Ведущая организация: Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Воронежский государственный медицинский университет имени Н.Н. Бурденко» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Защита состоится «28» марта 2024 года в 14:00 часов на заседании диссертационного совета ДСУ 208.001.15 при ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет) по адресу: 119991, г. Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр.2

С диссертацией можно ознакомиться в Фундаментальной учебной библиотеке ФГАОУ ВО Первый МГМУ им.И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет) (119034, г.Москва, Зубовский бульвар, д.3/7) и на сайте организации <http://www.sechenov.ru>

Автореферат разослан « ___ » _____ 2024 года

Ученый секретарь диссертационного совета
доктор медицинских наук, профессор

Ветшев Федор Петрович

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы исследования

Проблема лечения рака прямой кишки остается чрезвычайно актуальной до настоящего времени. С одной стороны, отмечается неуклонный рост заболеваемости, связанный с изменением образа жизни, характером питания, качеством употребляемых в пищу продуктов, старением населения. С другой стороны, остаются нерешенными целый ряд вопросов ранней диагностики и скрининга данной патологии. Современные методы лечения, несмотря на свою высокотехнологичность и дороговизну, не могут обеспечить удовлетворительные результаты, что требует постоянного изучения новых возможностей лекарственного воздействия на опухоль и индивидуального решения о тактике ведения каждого конкретного пациента. Клинические рекомендации подробно регламентируют этапы обследования и радикального лечения больных раком прямой кишки, опираясь, прежде всего, на стадию опухолевого процесса на момент выявления опухоли. Это позволяет придерживаться единого подхода в большинстве клинических случаев. В то же время, лечение рака прямой кишки – многоэтапный процесс, требующий не только четкого следования плану лечения, но и коррекции в зависимости от ответа опухоли на проводимую терапию, состояния пациента, наличия осложнений. Все это требует от онколога тщательного взвешивания всех «за» и «против» при переходе от одного этапа лечения к другому. В этом, в том числе, заключается персонифицированный подход. Использование такого подхода возможно при наличии у врача возможности прогнозировать не только отдаленный, но и непосредственный результат лечения на каждом из этапов, что требует углубленных знаний о природе самой опухоли и предикторах благоприятного и неблагоприятного результата. В качестве результата следует рассматривать те целевые показатели, добившись которых можно перейти к следующему шагу в лечении с надеждой на хороший прогноз.

Степень разработанности темы

Предикторами благоприятного и неблагоприятного результата лечения пациентов с раком прямой кишки являются как факторы хорошо изученные (пол, возраст, стадия опухолевого процесса, клиническая и морфологическая форма опухоли), так и менее изученные (уровень микросателлитной нестабильности, полиморфизм генов, экспрессионный профиль опухоли). Их прогностическая значимость в отношении благоприятного и неблагоприятного результата на различных этапах лечения рака прямой кишки требует дальнейшего уточнения и внедрения в практику. С учетом вышеизложенного были определены цель и задачи настоящего исследования.

Цель исследования

Улучшение результатов лечения больных раком прямой кишки за счет клинического применения ряда предикторов благоприятного и неблагоприятного результата на различных этапах лечения.

Задачи исследования

1. Оценить возможность использования ряда клинических показателей в качестве предикторов благоприятного и неблагоприятного непосредственного результата хирургического этапа лечения рака прямой кишки.
2. Изучить клиническую значимость предикторов НША после передней резекции прямой кишки.
3. Оценить взаимосвязь ряда благоприятных и неблагоприятных клинических факторов с итоговым результатом лечения рака прямой кишки.
4. Изучить возможность использования данных о полиморфизме генов для прогнозирования результатов лечения больных раком прямой кишки.
5. Сравнить профиль экспрессии генов в здоровой и опухолевой ткани с применением технологии экспрессионного микрочипового анализа у пациентов с раком прямой кишки.
6. Изучить взаимосвязь экспрессионного профиля опухоли и прогноза с применением технологии экспрессионного микрочипового анализа при раке прямой кишки.

7. Оценить возможность прогнозирования развития функциональных нарушений и уровня качества жизни больных после радикального лечения рака прямой кишки.

Научная новизна

1. Изучено влияние полиморфизма генов на непосредственный и отдаленный результаты лечения при раке прямой кишки.

2. Среди 505 генов, которые показали достоверно отличный уровень экспрессии в опухолевой и здоровой ткани часть входят в состав терминов “phosphorus metabolic process”, “transport”, “establishment of localization”, “multicellular organismal process” и “small molecule binding”, которые впервые можно рассматривать как значимые для пациентов с колоректальным раком.

3. Выявлена комбинация, состоящая из генов *ZDHHC11*, *MIR4432HG*, *GZMB* и *CXCL11*, которая обладает наивысшей информативностью среди 1449 генов, уровень экспрессии которых может быть использован, как предиктор неблагоприятного результата лечения при раке толстой кишки.

4. Изучена возможность прогнозирования развития функциональных нарушений и уровня качества жизни больных после радикального лечения рака прямой кишки на основании данных предоперационных ЭМГ и УЗИ – получен патент на изобретение №2674097 «Способ прогнозирования функциональных нарушений замыкательного аппарата прямой кишки у пациентов, получавших лечение по поводу рака прямой кишки».

5. Предложен способ прогнозирования эффективности химиолучевой терапии – получен патент на изобретение №2732336 от 15.09.2020 «Способ прогнозирования эффективности неoadъювантной химиолучевой терапии при аденокарциноме прямой кишки».

6. Предложено оригинальное устройство для давления на промежность при операции на нижней трети прямой кишки – получен патент на полезную модель №204946 «Устройство для давления на промежность при оперативном вмешательстве на нижней трети прямой кишки».

7. Предложена оригинальная модель хирургического зеркала (полезная модель к патенту RU175659U1 «Хирургическое зеркало для оперативного вмешательства на нижней трети прямой кишки») улучшающая доступ к нижней трети прямой кишки для снижения вероятности интраоперационной травмы последней.

Теоретическая и практическая значимость работы

1. Произведена оценка эффективности применения клинических показателей в качестве предикторов благоприятного и неблагоприятного результата на различных этапах лечения рака прямой кишки.

2. Изучено влияние уровня микросателлитной нестабильности на ответ опухоли на неoadьювантное лечение и результаты выживаемости больных раком прямой кишки.

3. Показана возможность использования данных о полиморфизме генов *MMP1*, *TNF* и *XPCC1* для прогнозирования результатов лечения больных раком прямой кишки.

4. Выявлено различие профиля экспрессии генов в здоровой и опухолевой ткани с применением технологии экспрессионного микрочипового анализа у пациентов с раком прямой кишки.

5. Изучено влияние экспрессионного профиля опухоли на прогноз при раке прямой кишки.

6. Произведена оценка влияния неблагоприятного результата хирургического этапа лечения на прогноз при раке прямой кишки.

7. Показана возможность применения УЗИ и электромиографии замыкательного аппарата прямой кишки для прогнозирования функциональных нарушений и качества жизни больных после радикального лечения рака прямой кишки.

Методология и методы исследования

Исследование носило ретроспективно-проспективный характер и было разделено на два основных этапа. Первый этап включал в себя ретроспективный анализ данных медицинской документации (историй болезни, амбулаторных карт

и данных рязанского областного канцер-регистра) пациентов с колоректальным раком, которые проходили обследование и лечение в ГБУ РО ОКОД в период с 2014 по 2022 год. Критериями включения были: наличие у пациента верифицированной аденокарциномы прямой кишки и ректосигмоидного перехода, завершённый курс неoadьювантной ХЛТ или ЛТ у больных со II – III стадией опухолевого процесса и/или выполненная радикальная операция в объёме передней резекции прямой кишки, брюшно-анальной резекции или брюшно-промежностной экстирпации прямой кишки. Пациенты с наличием отдалённых МТС в печень и лёгкие включались в исследование только в случае выполнения на первом этапе лечения предоперационной ХЛТ или ЛТ с последующей паллиативной операцией в объёме R0 на первичном очаге с последующей оценкой лечебного патоморфоза. Критериями исключения были: иная гистологическая форма опухоли, кроме аденокарциномы, неполный курс предоперационного лечения, неадекватный объём оперативного вмешательства, либо отказ от проведения операции в объёме R0 (по причине изменения тактики лечения пациента в виду обострения хронической сопутствующей патологии, смерти пациента от причин, не связанных с основным заболеванием, отказа больного от продолжения лечения в соответствии с клиническими рекомендациями).

Второй (проспективный) этап исследования заключался в определении у пациентов с колоректальным раком полиморфизма ряда генов и экспрессионного профиля опухоли. Для этого больным с опухолевой патологией толстой кишки предлагалось принять участие в научном исследовании и после ознакомления с информационным листком пациента подписать форму информированного согласия. При получении добровольного информированного согласия пациентам проводился забор дополнительного материала для генетического исследования (образец венозной крови, здоровой слизистой толстой кишки и опухолевой ткани в ходе колоноскопии). Поскольку на момент подписания информированного согласия на участие в исследовании морфологической верификации аденокарциномы толстой кишки не было, в дальнейшем, по мере дообследования пациента, проводилась оценка его соответствия критериям включения и

исключения из исследования, которые совпадали с теми, что были использованы на ретроспективном этапе.

Клинические методы обследования больных включали в себя анализ жалоб и анамнеза, колоноскопию с биопсией, патогистологическое исследование биоптатов, ОАК, ОАМ, БХ крови, МРТ/КТ малого таза, брюшной полости и грудной клетки с контрастированием, ирригоскопия, УЗИ сердца и вен нижних конечностей, а также другие методы, необходимые для определения тактики ведения пациента в соответствии с актуальными (на момент принятия решения) клиническими рекомендациями.

Основные положения, выносимые на защиту

1. Неoadьювантная ХЛТ увеличивает риск развития интраоперационных осложнений в 3,4 раза ($p=0,016$), мужской пол 3,35 раз повышает риск развития НША ($p=0,027$), вынужденная мобилизация селезеночного изгиба толстой кишки увеличивает риск НША в 2,6 раза ($p=0,032$), интраоперационная перфорация стенки толстой кишки увеличивает риск НША в 10,1 раза ($p=0,04$), наличие анатомических факторов риска повышает риск развития послеоперационных осложнений легкой и средней степени тяжести в 3,27 раза ($p=0,019$).

2. Развитие интраоперационных осложнений достоверно снижает показатели общей выживаемости больных раком прямой кишки ($p=0,00363$).

3. Уровень микросателлитной нестабильности (MSI-L или MSI-H) не оказывает влияния на непосредственные и отдаленные результаты лечения при раке прямой кишки.

4. Наличие у пациентов гетерозиготного полиморфного варианта гена *TNF* (G308A) совместно с рецессивным гомозиготным полиморфным вариантом гена *MMP1* (1607 1G/2G) является предиктором хорошего ответа на ХЛТ при раке прямой кишки, но, не связано с итоговым результатом лечения.

5. Данные микрочипового анализа демонстрируют статистически значимые отличия экспрессии 505 генов в опухолевой и здоровой ткани, при этом термйнны “phosphorus metabolic process”, “transport”, “establishment of localization”,

”multicellular organismal process” и “small molecule binding” не встречались ранее в ходе анализа экспрессионных данных для пациентов с колоректальным раком.

6. Среди 1449 генов, которые продемонстрировали достоверные различия в экспрессии у пациентов с различным прогнозом наивысшей информативностью обладает комбинация, состоящая из генов *ZDHHC11*, *MIR4432HG*, *GZMB* и *CXCL11*, уровень экспрессии которых может быть использован, как предиктор неблагоприятного результата лечения при раке толстой кишки.

7. Снижение показателей, полученных при УЗИ и ЭМГ промежности после проведенной ХЛТ на 20% является предиктором развития функциональных нарушений со стороны замыкательного аппарата прямой кишки в послеоперационном периоде ($p < 0,05$).

Степень достоверности и апробация результатов

Сформулированные в диссертации научные положения, выводы и рекомендации обоснованы теоретическими решениями и данными, полученными в работе, и не противоречат известным положениям, базируются на строго доказанных выводах, согласуются с известным опытом создания и совершенствования знаний.

Основные результаты работы освещены в докладах на различных конференциях и съездах: «Сфинктеросохранные операции в лечении больных низким раком прямой кишки». IX съезд онкологов России, Уфа, 15 июня 2017 г., «Высокотехнологичная помощь больным колоректальным раком». Конференция ГБУ РО ОКОД «Оказание ВМП больным раком желудка и колоректальным раком», Рязань, 24 декабря 2018 г. «Влияние высоты расположения опухоли на качество жизни пациентов, перенёсших комбинированное лечение рака прямой кишки». Ежегодная научная конференция Рязанского государственного медицинского университета имени академика И.П. Павлова, 20.12.2019. «Роль генетических исследований в прогнозировании лечения колоректального рака». Научно-практическая конференция «Персонализированная медицина – роль генетических исследований в улучшении результатов лечения онкологических больных», Рязань, 24-25 июня 2019 г. «Роль полиморфизма генов в развитии

колоректального рака». XI Съезд онкологов и радиологов стран СНГ и Евразии. Казань, Россия. 23-25 апреля 2020. В режиме онлайн. «Прогнозирование функциональных нарушений замыкательного аппарата прямой кишки при неoadьювантной химиолучевой терапии и ССО». Межрегиональная научно-практическая конференция «Возможности и перспективы современной онкологии», Рязань, 28 февраля 2020. «Возможности индивидуализации лечения больных колоректальным раком». Межрегиональная научно-практическая конференция «Возможности и перспективы современной онкологии», Рязань, 28 февраля 2020. «К вопросу о факторах неблагоприятных функциональных результатов лечения рака прямой кишки» Съезд онкологов ЦФО, 18-19.03.2021 – Воронеж. «Индивидуализация лечения рака прямой кишки». 75-й Всероссийская научно-практическая конференция студентов и молодых ученых с международным участием «Актуальные вопросы медицинской науки», посвященная 120-летию санитарно-эпидемиологической службы города Ярославля. Ярославль, 2021. «Индивидуализация терапии больных раком прямой кишки на основании генетических особенностей пациентов». Ежегодная научная конференция Рязанского государственного медицинского университета им. акад. И.П. Павлова, посвященная Году науки и технологий в Российской Федерации. 17.12.2021, Рязань. «Генетический полиморфизм и колоректальный рак». XXX Международная конференция «Новые технологии в медицине, биологии, фармакологии и экологии» 29.05-08.06.2022, Республика Крым, Ялта-Гурзуф. «Предикторы развития несостоятельности швов анастомоза в хирургии рака прямой кишки и ректосигмоидного перехода». VIII Всероссийская научная конференции молодых специалистов, аспирантов, ординаторов «Инновационные технологии в медицине: взгляд молодого специалиста». Рязань, РязГМУ, 21 октября 2022. «Возможности оценки различий экспрессионного профиля при колоректальном раке в опухолевой и здоровой ткани толстой кишки. VIII Всероссийская научная конференции молодых специалистов, аспирантов, ординаторов «Инновационные технологии в медицине: взгляд молодого специалиста». Рязань, РязГМУ, 21 октября 2022. «Состояние онкологической

помощи пациентам с колоректальным раком в Рязанской области». Научно-практическая конференция «Остановим колоректальный рак. Практика». Рязань, 09.12.2022. «Предикторы оложненного течения периоперационного периода при хирургическом лечении рака прямой кишки». Межрегиональная научно-практическая конференция «Инновационные подходы в диагностике и лечении пациентов онкологического профиля». Рязань. 23.06.2023.

Апробация диссертации состоялась на межкафедральном совещании кафедр онкологии, нормальной физиологии с курсом психофизиологии, общей хирургии, урологии с курсом хирургических болезней, факультетской хирургии с курсом анестезиологии и реаниматологии, хирургии, акушерства и гинекологии ФДПО ФГБОУ ВО РязГМУ Минздрава России 15.05.2023 г.

Личный вклад автора

Вклад автора работы определяется тем, что исследователем лично определено направление исследования, сформулированы цели и задачи, разработан дизайн исследования, выбраны методы для его реализации. Исследователем самостоятельно проведен отбор пациентов, собраны анамнестические данные, определены клиничко-диагностические исследования, осуществлено наблюдение больных в динамике. Автор самостоятельно обработал полученные клинические данные, провел статистическую обработку, анализ, обобщение результатов исследований, а также сравнил выводы собственной работы с имеющимися в литературе данными и изложил результаты исследования в тексте диссертации. Автором лично проанализированы, систематизированы и статистически обработаны результаты анализа диагностики и лечения пациентов. Автором лично проведена большая часть клинических наблюдений, комплексное обследование и лечение (включая предоперационную подготовку, многие из оперативных вмешательств, послеоперационный период). Таким образом, вклад автора является определяющим и заключается в непосредственном участии во всех этапах исследования от постановки цели и задач до обсуждения результатов, и формулировки выводов.

Внедрение в практику

Данные исследования внедрены в практику работы отделений ГБУ РО ОКОД, используются в учебном процессе на кафедре онкологии ФГБОУ ВО РязГМУ Минздрава России при подготовке студентов лечебного профиля по дисциплине «Онкология, лучевая терапия», ординаторов по специальности «Онкология», на кафедре онкологии ФГБОУ ВО СГМУ Минздрава России (Смоленск), кафедре онкологии с гематологией ФГБОУ ВО ЯГМУ Минздрава России (Ярославль), кафедре хирургии и онкологии ФГБОУ ВО СГМУ Минздрава России (Саратов).

Публикации

По результатам исследования автором опубликовано 30 работ, в том числе 6 научных статей в журналах, включенных в Перечень рецензируемых научных изданий Сеченовского Университета/ Перечень ВАК при Минобрнауки России, в которых должны быть опубликованы основные научные результаты диссертаций на соискание ученой степени доктора наук; 7 статей в изданиях, индексируемых в международных базах (Web of Science, Scopus, PubMed, MathSciNet, zbMATH, Chemical Abstracts, Springer); 13 статей в иных изданиях; получено 4 патента.

Соответствие диссертации паспорту научной специальности

Научные положения диссертации соответствуют пункту 2. «Исследования по изучению этиологии и патогенеза злокачественных опухолей, основанные на достижениях ряда естественных наук (генетики, молекулярной биологии, морфологии, иммунологии, биохимии и др.)» и пункту 10. «Оценка эффективности противоопухолевого лечения на основе анализа отдаленных результатов» паспорта специальности 3.1.6. Онкология, лучевая терапия.

Объем и структура работы

Диссертация изложена на 252 страницах, состоит из введения, 5 глав, заключения, выводов, практических рекомендаций, списка литературы. Работа иллюстрирована 67 рисунками, содержит 35 таблиц, список литературы включает 304 источника, из них 99 отечественных и 205 зарубежных.

СОДЕРЖАНИЕ ДИССЕРТАЦИОННОЙ РАБОТЫ

Материалы и методы исследования

В исследование было включено 435 пациентов с колоректальным раком, которые проходили лечение в ГБУ РО ОКОД. Исследование было разделено на два основных этапа и носило когортный характер. Первый этап включал в себя ретроспективный анализ данных медицинской документации (историй болезни, амбулаторных карт и данных рязанского областного канцер-регистра) пациентов с колоректальным раком, которые проходили обследование и лечение в ГБУ РО ОКОД в период с 2014 по 2022 год. Полученная информация заносилась в тематические карты и таблицы для будущего статистического анализа в соответствии с целью и задачами исследования. Критериями включения были: наличие у пациента верифицированной аденокарциномы прямой кишки и ректосигмоидного перехода, завершённый курс неoadъювантной ХЛТ или ЛТ у больных с I – III стадией опухолевого процесса и/или выполненная радикальная операция в объёме передней резекции прямой кишки, брюшно-анальной резекции или брюшно-промежностной экстирпации прямой кишки. Пациенты с наличием отдалённых метастазов в печень и лёгкие включались в исследование только в случае выполнения на первом этапе лечения предоперационной ХЛТ или ЛТ с последующей паллиативной операцией в объёме R0 на первичном очаге с последующей оценкой лечебного патоморфоза. Критериями исключения были: иная гистологическая форма опухоли, кроме аденокарциномы, неполный курс предоперационного лечения, неадекватный объём оперативного вмешательства, либо отказ от проведения операции в объёме R0 (по причине изменения тактики лечения пациента в виду обострения хронической сопутствующей патологии, смерти пациента от причин, не связанных с основным заболеванием, отказа больного от продолжения лечения в соответствии с клиническими рекомендациями).

Второй (проспективный) этап исследования заключался в определении у пациентов с колоректальным раком полиморфизма ряда генов и экспрессионного

профиля опухоли. Для этого больным с опухолевой патологией толстой кишки предлагалось принять участие в научном исследовании и после ознакомления с информационным листком пациента подписать форму информированного согласия. При получении добровольного информированного согласия пациентам проводился забор дополнительного материала для генетического исследования (образец венозной крови и биоптат опухолевой и здоровой ткани слизистой толстой кишки в ходе колоноскопии). Поскольку на момент подписания информированного согласия на участие в исследовании морфологической верификации аденокарциномы толстой кишки не было, в дальнейшем, по мере дообследования пациента, проводилась оценка его соответствия критериям включения и исключения из исследования, которые совпадали с теми, что были использованы на ретроспективном этапе. Схематично дизайн исследования представлен на Рисунке 1.

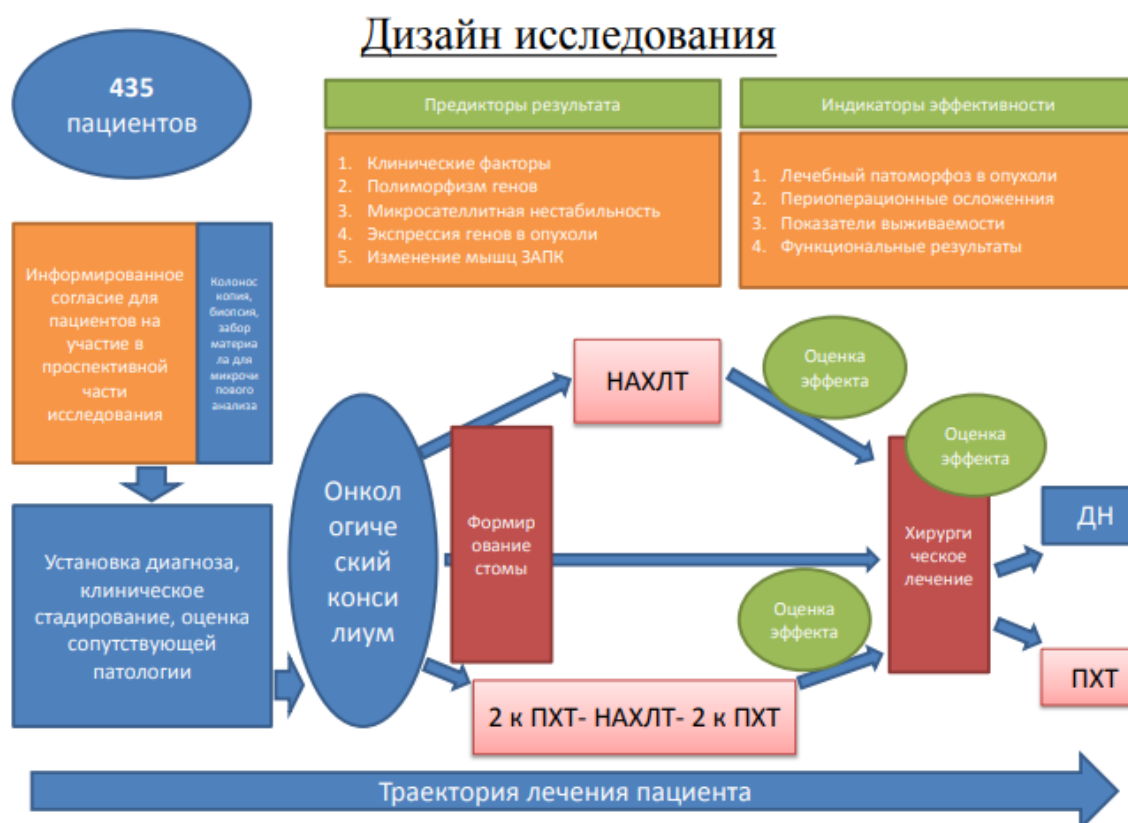


Рисунок 1 – Дизайн исследования

Для оценки уровня экспрессии генов в опухолевой и здоровой ткани в исследование включались пациенты с другими локализациями рака левой половины ободочной кишки в связи с их генетической однородностью.

Клинические методы обследования больных включали в себя анализ жалоб и анамнеза, колоноскопию с биопсией, патогистологическое исследование биоптатов, ОАК, ОАМ, БХ крови, МРТ/КТ малого таза, брюшной полости и грудной клетки с контрастированием, ирригоскопия, УЗИ сердца и вен нижних конечностей, а также другие методы, необходимые для определения тактики ведения пациента в соответствии с актуальными (на момент принятия решения) клиническими рекомендациями.

Неoadьювантный этап лечения, включавший в себя химиолучевую терапию, был проведен 120 пациентам. Для оценки клинических факторов неблагоприятного и благоприятного результатов хирургического этапа лечения больных раком прямой кишки были проанализированы данные 170 больных. Отдаленные результаты лечения были отслежены у 145 пациентов. Сравнимые по различным показателям группы пациентов были сопоставимы по основным статистическим признакам: полу, возрасту, стадии опухолевого процесса, выраженности сопутствующей патологии.

В качестве индикаторного показателя, определяющего благоприятный или неблагоприятный результат неoadьювантного этапа лечения, использовался уровень лечебного патоморфоза в опухоли, определенный в операционном материале. Оценка лечебного патоморфоза проводилась в соответствии с классификацией TRG (Tumor regression grade). К неблагоприятному результату, также были отнесены случаи, определенные по совокупности клинических данных, как прогрессирование опухоли на фоне предоперационного лечения.

В качестве индикаторного показателя, определяющего благоприятный или неблагоприятный результат хирургического этапа лечения, использовался факт наличия и характеристика периоперационных осложнений.

Оценка степени тяжести осложнений проводилась в соответствии с классификацией Clavien—Dindo—Strasberg.

В качестве индикаторного показателя, определяющего благоприятный или неблагоприятный общий (итоговый) результат лечения принимали наличие или отсутствие местного рецидива и/или прогрессирования опухолевого процесса, зарегистрированного в течение 3-х лет после завершения лечебных мероприятий.

В качестве клинических предикторов неблагоприятного результата различных этапов лечения больных раком прямой кишки рассматривались: проведение неoadьювантной химиолучевой терапии, мужской пол пациента, возраст более 60 лет, индекс массы тела более 25, наличие не менее одного анатомического фактора риска, перевязка нижней брыжеечной артерии у места отхождения от аорты, мобилизация селезеночного изгиба толстой кишки, лапароскопический доступ, тип анастомоза, уровень дистальной границы опухоли, наличие интраоперационных осложнений, в том числе несостоятельности швов анастомоза.

Для оценки функциональных результатов и качества жизни использовались методики УЗИ промежности, ЭМГ замыкательного аппарата прямой кишки и применялись опросники EORTC QLQ C30 CR 22.

Для оценки возможности применения полиморфизма генов в качестве маркеров благоприятного и неблагоприятного результата на разных этапах лечения больных раком прямой кишки нами были выбран ряд генов, ассоциация полиморфных вариантов которых с результатами лечения изучалась в ходе исследования: ген *XPD* (*Lis751Gln*), ген *XRCC1* (*Arg194Trp*), *XRCC1* (*Arg399Gln*), ген *CHEK2* (*Ile157Thr*), ген *MTHFR* (*Ala222Val*), ген *EGFR* (*A2073T*), ген *VEGF* (*C654G*), ген *TNF* (*G308A*), ген *P53* (*Pro47Ser*), ген *MMP1* (*1607 1G/2G*).

Генотипирование проводилось в центральной научной исследовательской лаборатории (ЦНИЛ) ФГБОУ ВО РязГМУ Минздрава России, с использованием наборов "SNP-ЭКСПРЕСС" производства НПФ "Литех" (Россия) в соответствии с инструкциями производителей.

Уровень микросателлитной нестабильности определялся в патологоанатомическом отделении ГБУ РО ОКОД по рутинной методике.

Для определения экспрессионного профиля опухоли была использована технология микрочипового анализа. Забор тканей проводился методом биопсии в эндоскопическом отделении ГБУ РО ОКОД. Дальнейшая транспортировка и хранение биоматериалов осуществлялась в растворе стабилизирующего реагента RNAlater. Все последующие этапы вплоть до получения результата в виде .tif-файла выполнялись в ЦНИЛ РязГМУ: проводилась гомогенизация ткани механическим методом, выделение РНК на спин-колонках и удаления примесей геномной ДНК. Качество и количество РНК в элюированном растворе оценивалось с помощью наноспектрофотометра IMPLEN. В работу брались образцы строго соответствующие оптимальным параметрам чистоты. Для оценки экспрессии генов использовался набор микрочипов SurePrint G3 HumanGeneExprv3 ArrayKit (Agilent). На каждом микрочипе 26 083 гена. Сканирование выполнялось на InnoScan 1100 AL с последующей обработкой изображения на программном обеспечении MariX Software. Сырые данные получены в формате «.tif»-файла. Данные передавались для биоинформатического анализа в МГНЦ им.Н.П.Бочкова (Москва). Исследуемый массив экспрессионных данных состоял из 56 опухолевых образцов колоректального рака и 7 образцов нормальной ткани (слизистая толстой кишки).

Для импорта данных, контроля качества полученных данных и поиска дифференциально экспрессируемых генов использовался пакет limma. Для построения тепловых диаграмм (heatmap) использовался пакет rheatmap. Для идентификации сигнальных путей и молекулярных функций путем анализа обогащения сигнальных путей использовался пакет clusterProfiler. Для всех вычислений и пакетов использовался язык программирования R версии 3.6.3.

Сравнительная оценка показателей выживаемости проводилась в программе Statistica 10.0 по методике Каплана-Майера, а определение влияния различных факторов на данный показатель с помощью критерия Кокса-Ментела.

При оценке связанных совокупностей применялся Т-критерий Уилкоксона, а при $N > 50$ - G-критерий знаков. В двух соответственно независимых группах использовался критерий χ^2 по Пирсону, при количестве ожидаемых явлений от 5 до 9 - с поправкой Йетса или точного критерия Фишера при значениях менее 5.

Также проводилась оценка отношения шансов (ОШ) и его 95%-го доверительного интервала (ДИ). При анализе статистически значимыми считались различия при $p < 0,05$.

Результаты исследования

При сравнительном изучении уровня экспрессии генов в образцах опухолевой и здоровой ткани было обнаружено 505 дифференциально экспрессируемых генов, среди которых 337 продемонстрировали сниженную экспрессию в опухолевом материале и 168 - повышенную экспрессию.

Таблица 1 – Топ-10 генов с высокими показателями экспрессии

Ген	Транскрипт (ENST)	Координаты (hg19)	logFC	p-value	Скорректированное p-value
<i>H19</i>	ENST00000411754	chr11:2016733-2016674	4.23	0.0009	0.077
<i>FOXQ1</i>	-	chr6:1314629-1314688	3.62	0.000066	0.047
<i>INHBA</i>	ENST00000442711	chr7:41729305-41729246	3.37	0.000027	0.039
<i>MMP1</i>	ENST00000315274	chr11:102660756-102660697	3.25	0.000629	0.074
<i>CDH3</i>	ENST00000429102	chr16:68732812-68732871	3.15	0.000665	0.074
<i>CXCL2</i>	ENST00000510048	chr4:74964401-74964342	3.13	0.000194	0.058
<i>MDF1</i>	-	chr6:41621911-41621970	3.11	0.000068	0.047
<i>THBS2</i>	ENST00000366787	chr6:169615960-169615901	3.07	0.000251	0.058
<i>CYR61</i>	ENST00000617517	chr1:86048953-86049012	2.95	0.000013	0.033
<i>KRT80</i>	ENST00000466011	chr12:52563544-52563485	2.95	0.0000068	0.026

В Таблице 1 указаны топ-10 генов с высокими показателями дифференциальной экспрессии. Было выявлено, что ген *CA1* наименее экспрессируется со средним отрицательным показателем экспрессии ($\log_{2}FC = -4.31$), а ген *H19* демонстрирует самую высокую среднюю положительную экспрессию ($\log_{2}FC = 4.23$). В Таблице 2 указаны топ-10 генов с низкими показателями дифференциальной экспрессии.

Таблица 2 – Топ-10 генов с низкими показателями экспрессии

Ген	Транскрипт (ENST)	Координаты (hg19)	$\log_{2}FC$	p-value	Скорректированное p-value
<i>CA1</i>	-	chr8:8624079 3-86240734	-4.31	0.001	0.008
<i>TMIGD1</i>	ENST00000328886	chr17:28651894-28651835	-4.29	0.0001	0.058
<i>GUCA2B</i>	ENST00000372581	chr1:42620510-42621237	-4.17	0.00003	0.039
<i>TMIGD1</i>	ENST00000328886	chr17:28643601-28643542	-4.06	0.00005	0.047
<i>ZG16</i>	ENST00000400752	chr16:29794023-29794082	-4.06	0.0005	0.071
<i>AQP8</i>	ENST00000219660	chr16:25228599-25228658	-3.89	0.00004	0.047
<i>GUCA2A</i>	ENST00000357001	chr1:42629156-42629097	-3.84	0.0001	0.058
<i>SLC4A4</i>	ENST00000340595	chr4:72437442-72437501	-3.56	0.00016	0.058
<i>CDKN2B-AS1</i>	-	chr9:22118707-22118766	-3.54	0.00015	0.058
<i>CA4</i>	ENST00000300900	chr17:58235472-58235686	-3.51	0.0011	0.082

На Рисунке 2 отображаются графически результаты поиска дифференциально экспрессируемых генов.

Для получения понимания роли дифференциально экспрессируемых генов в биологических процессах, молекулярных функциях и сигнальных путях были использованы GO (Gene Ontology), KEGG (Kyoto Encyclopedia of Genes and

Genomes) анализ, а так же, miTarBase анализ для генов, которые регулируются с помощью миРНК (малые интерферирующие РНК).

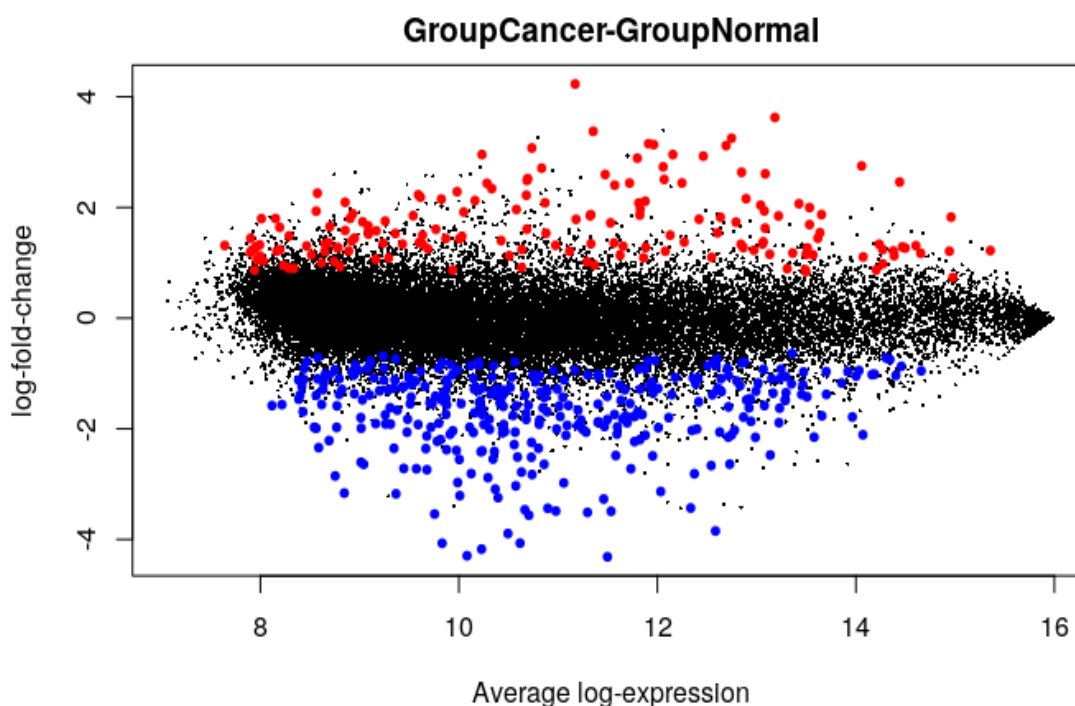


Рисунок 2 – Идентификация дифференциально экспрессируемых генов при колоректальном раке (Красные и синие точки указывают повышенную и пониженную экспрессию генов в опухолевом материале пациентов)

По полученным данным наиболее высокую экспрессию продемонстрировали гены, связанные с миРНК (*hsa-miR-29b-3p*) и (*hsa-miR-1-5p*), а также гены *H19*, *FOXQ1*, *INHBA*, *MMP1*, *CDH3*, *CXCL2*, *MDF1*, *THBS2*. Напротив, гены *TMIGD1*, *GUCA2B*, *ZG16*, *AQP8*, *SLC4A4*, *CDKN2B-AS1*, *CA4*, а также ген *CA1* продемонстрировали низкую экспрессию в опухолевом материале. Экспрессия генов, ответственных за функционирование сигнальных путей «IL-17», «NF-κappa B», «TNF» - увеличена в опухолевых образцах. Гены, ответственные за сигнальные пути “Fatty acid degradation”, “Drug metabolism - cytochrome P450”, “Metabolic pathways”, “Fatty acid metabolism” и “Steroid hormone biosynthesis” показали сниженную экспрессию в опухолевом материале.

Предикторы благоприятного и неблагоприятного результата неoadьювантного этапа лечения

Одной из задач исследования было определение взаимосвязи между благоприятным и неблагоприятным результатом неoadьювантной лучевой терапии и полиморфными вариантами генов *XPD* (*Lis751Gln*), *EGFR* (*A2073T*), *MTHFR* (*Ala222Val*), *XRCC1* (*Arg194Trp*), *VEGF* (*C654G*), *XRCC1* (*Arg399Gln*), *P53* (*Pro47Ser*), *TNF* (*G308A*), *CHEK2* (*Ile157Thr*), *MMP1* (*1607 1G/2G*).

Благоприятный результат неoadьювантного этапа лечения значительно чаще был отмечен в группе пациентов, имевших рецессивный аллель гена *MMP1* ($\chi^2=5,564$, $p=0,019$, ОШ=2,896 (95%ДИ: 1,180-7,110)), гетерозиготной вариант генотипа гена *TNF* ($\chi^2=3,951$, $p=0,047$, ОШ=3,394 (95%ДИ: 0,996-11,569)), а также, при комбинации полиморфных вариантов генов *TNF* (*G/A*) и *MMP1* (*2G/2G*) ($\chi^2=6,546$, $p=0,011$, ОШ=6,111 (95%ДИ: 1,406- 26,566)),

Другие исследуемые гены не показали выявленной нами выше ассоциации с результатами неoadьювантного этапа лечения в рассматриваемых группах пациентов.

По результатам исследования получен патент на изобретение №2732336 от 15.09.2020 «Способ прогнозирования эффективности неoadьювантной химиолучевой терапии при аденокарциноме прямой кишки».

Для решения задачи оценки взаимосвязи между непосредственными результатами предоперационной лучевой терапией и уровнем микросателлитной нестабильности были проанализированы частота и выраженность лечебного патоморфоза в опухоли по данным патогистологического исследования операционного материала. Проводимое исследования осложнилось тем, что по времени проведения совпало с изменением клинических рекомендаций в отношении лечения рака прямой кишки в нашей стране, что привело к значительному росту числа больных, которым в качестве дополнительной опции неoadьювантного лечения применялась химиотерапия по схемам XELOX или FOLFOX. Безусловно, такие пациенты в исследование не включались, так как проведенные дополнительно курсы ПХТ могли повлиять на промежуточный результат, оценка которого, проводилась по данным патогистологического

исследования препарата. Свою «лепту» внесла и технология «watch and wait», которая в обозначенный период времени прочно заняла свою нишу и не только уменьшила количество больных, подвергнутых после лучевой терапии хирургическому лечению, но и указала клиницистам на более перспективный и безопасный для пациента путь лечения, что, в свою очередь, привело к увеличению частоты назначения пациентам «сэндвич-терапии» на предоперационном этапе. Все это предопределило небольшое количество пациентов, у которых проведение изолированной лучевой терапии оказалось единственной опцией предоперационного лечения. Больных, с определенным лечебным патоморфозом в опухоли, оказалось лишь 22. Достоверной взаимосвязи уровня микросателлитной нестабильности и результата первого этапа лечения выявлено не было. (Точный критерий Фишера (двусторонний) $p=0,27$).

Предикторы благоприятного и неблагоприятного результата хирургического этапа лечения

Частота развития интраоперационных осложнений в группе 170 пациентов, которым проводилось хирургическое вмешательство, составила 12,4%.

Таблица 3 – Структура интраоперационных осложнений

Осложнение	Абс.количество	%
Перфорация стенки кишки	7	33,3
Перфорация стенки влагалища	3	14,3
Дефект наложения анастомоза	6	28,6
Травма левого мочеточника	2	9,5
Значимое кровотечение	2	9,5
Технические трудности при наложении анастомоза	1	4,8
Всего	21	100

Структура осложнений представлена в Таблице 3. Следует отметить, что более половины из них были связаны с формированием анастомоза и возникновением перфорации стенки прямой кишки. Причины этих событий трудно анализировать ретроспективно, но очевидно, что к ним, прежде всего, следует отнести недостаточно прецизионные манипуляции с мобилизованными участками кишечника при подготовке к наложению анастомоза и излишне форсированное проведение сшивающего аппарата в культю прямой кишки.

Несмотря на своевременное распознавание возникших в ходе операции осложнений, устранение их последствий потребовало от хирурга дополнительных действий, что увеличило продолжительности вмешательства, привело к дополнительной, иногда излишней, мобилизации левого фланга толстой кишки, наложению незапланированных превентивных трансверзостом.

Среди возможных факторов риска развития интраоперационных осложнений были рассмотрены: проведение неoadъювантной химиолучевой терапии, мужской пол пациента, возраст более 60 лет, индекс массы тела более 25, наличие не менее одного анатомического фактора риска, перевязка нижней брыжеечной артерии у места отхождения от аорты, мобилизация селезеночного изгиба толстой кишки, лапароскопический доступ. Неoadъювантная ХЛТ проводилась у 54 пациентов. Интраоперационные осложнения была зарегистрирована у 12 из них. При статистическом анализе оказалось, что ее проведение повышает риск развития интраоперационных осложнений в 3,4 раза ($p=0,016$; $OR=3,40$ CI [1,33; 8,65]). Данные представлены на Рисунке 3.

	Исход есть	Исхода нет	ВСЕГО
Фактор риска есть	12	42	54
Фактор риска отсутствует	9	107	116
ВСЕГО	21	149	170

Критерии оценки значимости различий исходов в зависимости от воздействия фактора риска

Наименование критерия	Значение критерия	Уровень значимости
Критерий Хи-квадрат	7.119	0.008
Критерий Хи-квадрат с поправкой Йейтса	5.846	0.016
Критерий Хи-квадрат с поправкой на правдоподобие	6.620	0.011
Точный критерий Фишера (двусторонний)	0.01159	p<0,05

Минимальное значение ожидаемого явления - 6,67

Критерии оценки силы связи между фактором риска и исходом

Наименование критерия	Значение критерия	Сила связи*
Критерий ф Критерий V Крамера Критерий K Чупрова**	0.205	средняя
Кoeffициент сопряженности Пирсона (C)	0.200	средняя
Нормированное значение коэффицента Пирсона (C')	0.284	средняя

Шанс найти фактор риска в основной группе	1.333
Шанс найти фактор риска в контрольной группе	0.393
Отношение шансов (OR)	3.397
Стандартная ошибка отношения шансов (S)	0.477
Нижняя граница 95% ДИ (CI)	1.333
Верхняя граница 95% ДИ (CI)	8.653

Рисунок 3 – Статистическая оценка взаимосвязи между проведением неoadьювантной ХЛТ и развитием интраоперационных осложнений

Следующим изучаемым фактором риска стал мужской пол. Мужчин в исследуемой группе было 93. Интраоперационные осложнения зарегистрированы у 15 из них. При статистическом анализе мужской пол не влияет на частоту развития интраоперационных осложнений ($p=0,159$; $OR=2,28$ CI [0,84; 6,19]). Данные представлены на Рисунке 4.

	Исход есть	Исхода нет	ВСЕГО
Фактор риска есть	15	78	93
Фактор риска отсутствует	6	71	77
ВСЕГО	21	149	170

Критерии оценки значимости различий исходов в зависимости от воздействия фактора риска

Наименование критерия	Значение критерия	Уровень значимости
Критерий Хи-квадрат	2.704	0.101
Критерий Хи-квадрат с поправкой Йейтса	1.989	0.159
Критерий Хи-квадрат с поправкой на правдоподобие	2.806	0.094
Точный критерий Фишера (двусторонний)	0.10867	p>0,05

Минимальное значение ожидаемого явления - 9.51

Критерии оценки силы связи между фактором риска и исходом

Наименование критерия	Значение критерия	Сила связи*
Критерий ϕ Критерий χ^2 Крамера Критерий K Чупрова**	0.126	слабая
Коэффициент сопряженности Пирсона (C)	0.125	слабая
Нормированное значение коэффициента Пирсона (C')	0.177	слабая

Результаты:

Шанс найти фактор риска в основной группе	2.500
Шанс найти фактор риска в контрольной группе	1.099
Отношение шансов (OR)	2.276
Стандартная ошибка отношения шансов (S)	0.510
Нижняя граница 95% ДИ (CI)	0.837
Верхняя граница 95% ДИ (CI)	6.185

Рисунок 4 – Статистическая оценка взаимосвязи между мужским полом и развитием интраоперационных осложнений

Другие факторы, рассмотренные с этих позиций, не показали статистически достоверной связи. Из 170 больных раком прямой кишки и ректосигмоидного перехода у 60 пациентов (35,3%) были зарегистрированы различные послеоперационные осложнения. Для их систематизации и оценки взаимосвязи с факторами риска использована классификация Clavien—Dindo—Strasberg (система Accordion сокращенная). Структура послеоперационных осложнений представлена в Таблице 4.

Таблица 4 – Структура послеоперационных осложнений

Степень тяжести осложнения	Вид осложнения	Количество
1 и 2 (легкое и средней тяжести)	Псевдомембранозный колит	2
	Кишечная непроходимость частичная (отек стомы)	1
	Послеоперационный панкреатит	6
	Пневмония	3
	Анемия (2-3 степени)	3
	Лимфорея более 7 суток	17
	Влагалищно-кишечный свищ	1
	Нагноение послеоперационной раны	2
	Несостоятельность мочеточникового анастомоза с формированием наружного мочевого свища	1
	Кровотечение из зоны анастомоза	1
	Формирование наружного толстокишечного свища (закрылся на фоне консервативной терапии)	5
	Серома послеоперационного рубца	1
	Параколостомическое воспаление	2
Всего		45
3 (тяжелое)	Абсцедирование гематомы пресакральной области	1
	Ранняя спаечная кишечная непроходимость	2
	Транзиторная ишемическая атака	1
	Несостоятельность швов анастомоза	18
	Ретракция стомы	1
	Эвентерация	4
Всего		27
4 (смерть)		0

Среди факторов, которые принято рассматривать в качестве увеличивающих риск развития несостоятельности колоректального анастомоза наиболее часто можно услышать о мужском поле, возрасте более 60 лет, предшествующей ХЛТ, высокой перевязке нижней брыжеечной артерии, мобилизации селезеночного изгиба толстой кишки, типе анастомоза, ожирении, анатомических особенностях пациента (узкий таз, короткая брыжейка сигмовидной кишки), применении методик декомпрессии толстой кишки, виде оперативного доступа, наличии

превентивной стомы, общей продолжительности операции. Все они были изучены и статистически проанализированы. Частота развития несостоятельности швов анастомоза оказалась связана с двумя факторами риска. Первым из них стал мужской пол.

	Исход есть	Исхода нет	ВСЕГО
Фактор риска есть	18	75	93
Фактор риска отсутствует	5	72	77
ВСЕГО	23	147	170

Критерии оценки значимости различий исходов в зависимости от воздействия фактора риска		
Наименование критерия	Значение критерия	Уровень значимости
Критерий Хи-квадрат	5.956	0,015
Критерий Хи-квадрат с поправкой Йейтса	4.907	0.027
Критерий Хи-квадрат с поправкой на правдоподобие	6.353	0.012
Точный критерий Фишера (двусторонний)	0.02269	p<0,05
<i>Минимальное значение ожидаемого явления - 10.42</i>		
Критерии оценки силы связи между фактором риска и исходом		
Наименование критерия	Значение критерия	Сила связи*
Критерий ϕ Критерий V Крамера Критерий K Чупрова***	0.187	слабая
Коэффициент сопряженности Пирсона (C)	0.184	слабая
Нормированное значение коэффициента Пирсона (C')	0.260	средняя

Шанс найти фактор риска в основной группе	3.600
Шанс найти фактор риска в контрольной группе	1.042
Отношение шансов (OR)	3.456
Стандартная ошибка отношения шансов (S)	0.532
Нижняя граница 95% ДИ (CI)	1.219
Верхняя граница 95% ДИ (CI)	9.800

Рисунок 5 – Статистическая оценка взаимосвязи между мужским полом и развитием НША

Из 170 пациентов мужчин было 93. У 18 из них были отмечены явления НША. Мужской пол при статистическом анализе повышает риск развития НША в 3,35 раз ($p=0,027$; $OR=3,35$ CI [1,21; 9,80]). Данные представлены на Рисунке 5.

Вторым фактором риска развития несостоятельности швов колоректального анастомоза оказалась вынужденная мобилизация селезеночного изгиба толстой кишки. Она была выполнена у 49 пациентов и в 11 случаях сочеталась с развитием осложнения.

	Исход есть	Исхода нет	ВСЕГО
Фактор риска есть	11	38	49
Фактор риска отсутствует	12	109	121
ВСЕГО	23	147	170

Критерии оценки значимости различий исходов в зависимости от воздействия фактора риска

Наименование критерия	Значение критерия	Уровень значимости
Критерий Хи-квадрат	4,682	0,031
Критерий Хи-квадрат с поправкой Йейтса	3,672	0,056
Критерий Хи-квадрат с поправкой на правдоподобие	4,334	0,038
Точный критерий Фишера (двусторонний)	0,04566	$p < 0,05$

Минимальное значение ожидаемого явления - 6,63

Критерии оценки силы связи между фактором риска и исходом

Наименование критерия	Значение критерия	Сила связи*
Критерий ϕ Критерий V Крамера Критерий K Чупрова**	0,166	слабая
Кoeffициент сопряженности Пирсона (C)	0,164	слабая
Нормированное значение коэффицента Пирсона (C')	0,232	средняя

Шанс найти фактор риска в основной группе	0,917
Шанс найти фактор риска в контрольной группе	0,349
Отношение шансов (OR)	2,629
Стандартная ошибка отношения шансов (S)	0,458
Нижняя граница 95% ДИ (CI)	1,072
Верхняя граница 95% ДИ (CI)	6,452

Рисунок 6 – Статистическая оценка взаимосвязи между вынужденной мобилизацией селезеночного изгиба толстой кишки и развитием НША

Статистический анализ свидетельствует о том, что проведение мобилизации повышает риск развития НША в 2,6 раз ($p=0,032$; $OR=2,60$ CI [1,07; 6,45]). Данные представлены на Рисунке 6.

Часть интраоперационных осложнений, несмотря на то, что все они были своевременно распознаны и приняты необходимые меры по их ликвидации, оказались самостоятельными факторами риска развития несостоятельности швов анастомоза (Рисунок 7).

	Исход есть	Исхода нет	ВСЕГО
Фактор риска есть	4	3	7
Фактор риска отсутствует	19	144	163
ВСЕГО	23	147	170

Критерии оценки значимости различий исходов в зависимости от воздействия фактора риска		
Наименование критерия	Значение критерия	Уровень значимости
Критерий Хи-квадрат	11.870	<0,001
Критерий Хи-квадрат с поправкой Йейтса	8.300	0.004
Критерий Хи-квадрат с поправкой на правдоподобие	7.823	0.006
Точный критерий Фишера (двусторонний)	0.00692	p<0,05
<i>Минимальное значение ожидаемого явления - 0.95</i>		
Критерии оценки силы связи между фактором риска и исходом		
Наименование критерия	Значение критерия	Сила связи*
Критерий ф Критерий V Крамера Критерий K Чупрова**	0.264	средняя
Коэффициент сопряженности Пирсона (C)	0.255	средняя
Нормированное значение коэффициента Пирсона (C')	0.361	средняя

Шанс найти фактор риска в основной группе	0.211
Шанс найти фактор риска в контрольной группе	0.021
Отношение шансов (OR)	10.105
Стандартная ошибка отношения шансов (S)	0.802
Нижняя граница 95% ДИ (CI)	2.099
Верхняя граница 95% ДИ (CI)	48.648

Рисунок 7 – Статистическая оценка взаимосвязи между интраоперационной перфорацией толстой кишки и развитием НША

Таким фактором оказалась интраоперационная перфорация толстой кишки ($p<0,05$). Она возникала при проведении сшивающего аппарата в культю прямой кишки, грубых манипуляциях в зоне формирования анастомоза, неосторожного воздействия горячей бранши рабочего инструмента. Очевидно, что в случае развития подобной ситуации в ходе хирургического вмешательства необходимо применять меры дополнительной профилактики развития нежелательных явлений в раннем послеоперационном периоде (использование методик защиты анастомоза, формирование превентивной колостомы).

Таким образом, частота развития несостоятельности швов анастомоза оказалась достоверно связана с тремя факторами риска: мужским полом,

вынужденной мобилизацией селезеночного изгиба толстой кишки и интраоперационной перфорацией толстой кишки.

Проведенный анализ данных показал статистическую связь двух факторов с повышенным риском развития легких и средних послеоперационных осложнений.

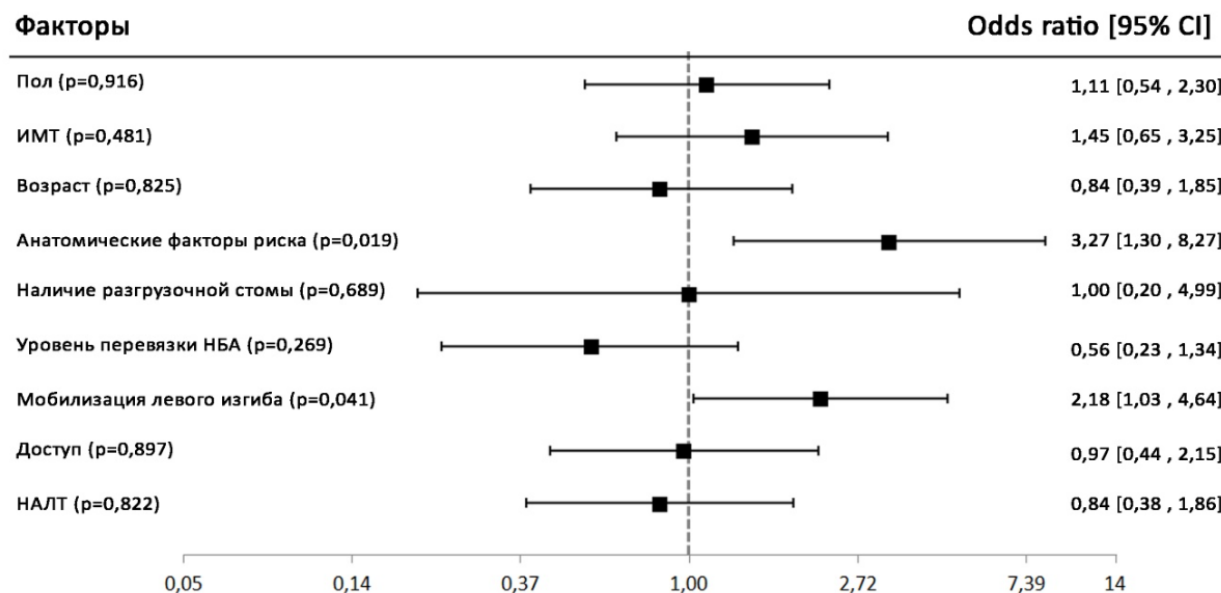


Рисунок 8 – Статистическая оценка взаимосвязи между факторами риска и развитием послеоперационных осложнений легкой и средней степени тяжести

Таковыми факторами оказались проведение мобилизации селезеночного изгиба толстой кишки (p=0,041, OR=2,18 CI [1,03; 4,64]) и наличие анатомических факторов риска (p=0,019, OR=3,27 CI [1,30; 8,27]).

Не оказали влияния: мужской пол (p=0,916, OR=1,11 CI [0,54; 2,30]), ИМТ (p=0,481, OR=1,45 CI [0,65;3,25]), возраст старше 60 лет (p=0,825, OR=0,84 CI [0,39; 1,85]), наличие разгрузочной стомы (p=0,689, OR=1 CI [0,20; 4,99]), уровень перевязки НБА (p=0,269, OR=0,56 CI [0,23; 1,34]), хирургический доступ (p=0,897, OR=0,97 CI [0,44; 2,15]), проведение неoadьювантной химиолучевой терапии (p=0,822; OR=0,84 CI [0,38; 1,86]). Полученные данные представлены на Рисунке 8.

Следует обращать внимание и на то, что у пациентов с анатомическими факторами (спаечный процесс, узкий таз, короткая брыжейка сигмовидной кишки,

долихосигма) и вынужденной мобилизацией селезеночного изгиба толстой кишки риск развития послеоперационных осложнений в целом, так же достоверно повышается ($p < 0,05$). Другие осложнения такой связи не показали.

Предикторы благоприятного и неблагоприятного итогового результата лечения

В соответствие с целью и задачами исследования в первую очередь проводилась оценка онкологических результатов, то есть общей и безрецидивной выживаемости. При этом сроки наблюдения за пациентами после завершения всех этапов лечения варьировались от 1 до 8 лет. Полученные данные о прогрессировании заболевания в виде локорегионарного рецидива или появления отдаленных метастазов регистрировались наряду со временем и причиной смерти пациента. В анализ включались только те больные, информация о которых была доступна, а отсутствие клинически значимых событий подтверждено данными клинического осмотра и дополнительных методов обследования. Всего проанализировано 145 случаев.

При первичном анализе данных оказалось, что от всех причин умерло 26 пациентов, что составило 17,9%. Из них в 20 случаях (13,8%) зарегистрирована смерть от основного заболевания, в 6 (4,1%) – от причин, не связанных с опухолевым процессом. Событие, которое расценивалось в качестве показателя неблагоприятного результата лечения (местный рецидив, появление отдаленных метастазов или смерть от всех причин) наблюдалось у – 39 пациентов (26,9%). При этом прогрессирование в виде локорегионарного рецидива отмечено у 13 пациентов, в виде появления отдаленных метастазов у 23 больных.

Произведена статистическая оценка ассоциации уровня общей и безрецидивной выживаемости с клиническими факторами неблагоприятного прогноза, в качестве которых рассматривались пол, возраст, наличие интраоперационных осложнений, и их степень по Clavien-Dindo, проведение адъювантного лекарственного лечения, интраоперационная трансфузия компонентов крови, тип анастомоза, наличие анатомических факторов риска, операционный доступ, уровень перевязки нижней брыжеечной артерии,

проведение предоперационной лучевой терапии и, отдельно, развитие несостоятельности анастомоза.

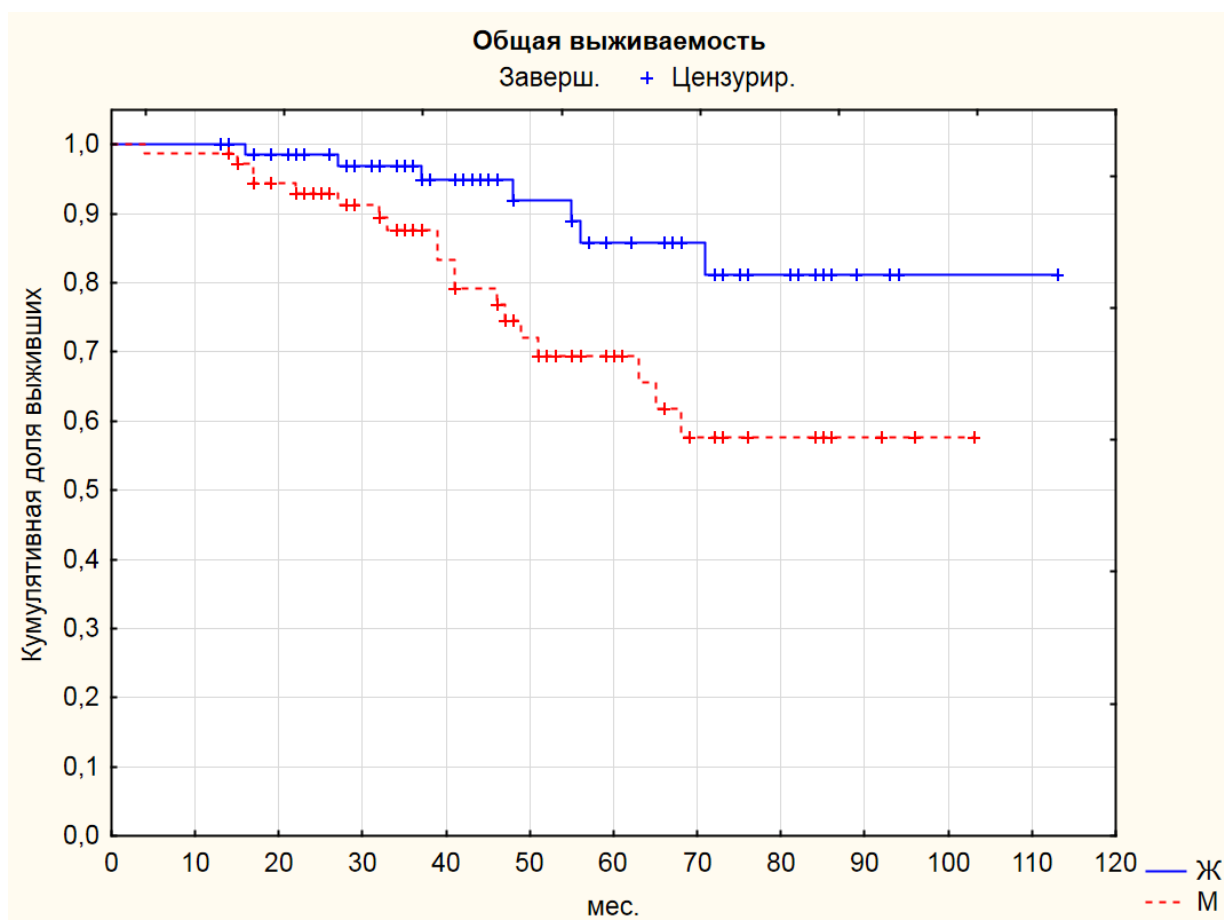


Рисунок 9 – Показатель общей выживаемости пациентов
в зависимости от пола

Среди пациентов мужского пола (всего 75 человек) за время наблюдения 25,33% умерли, в то время как в группе женского пола (70 пациенток) – только 10%. Достоверно худшие показатели общей выживаемости были отмечены в группе пациентов мужского пола (Крит. Кокса-Ментела $I = 6,438159$, $U = 6,622257$, стат. крит. = 2,609908, $p = 0,00906$). На Рисунке 9 полученные данные представлены графически.

В группе пациентов (21 человек), у которых были зарегистрированы интраоперационные осложнения за время наблюдения умерло 38,1%, в группе больных без осложнений (124 пациента) – 14,5%. Достоверно худшие показатели общей выживаемости были отмечены в группе пациентов с зарегистрированными

интраоперационными осложнениями (Крит. Кокса-Ментела I = 2,761757, U = 4,833619, стат. крит. = 2,908571, $p = 0,00363$). На Рисунке 10 полученные данные представлены графически.

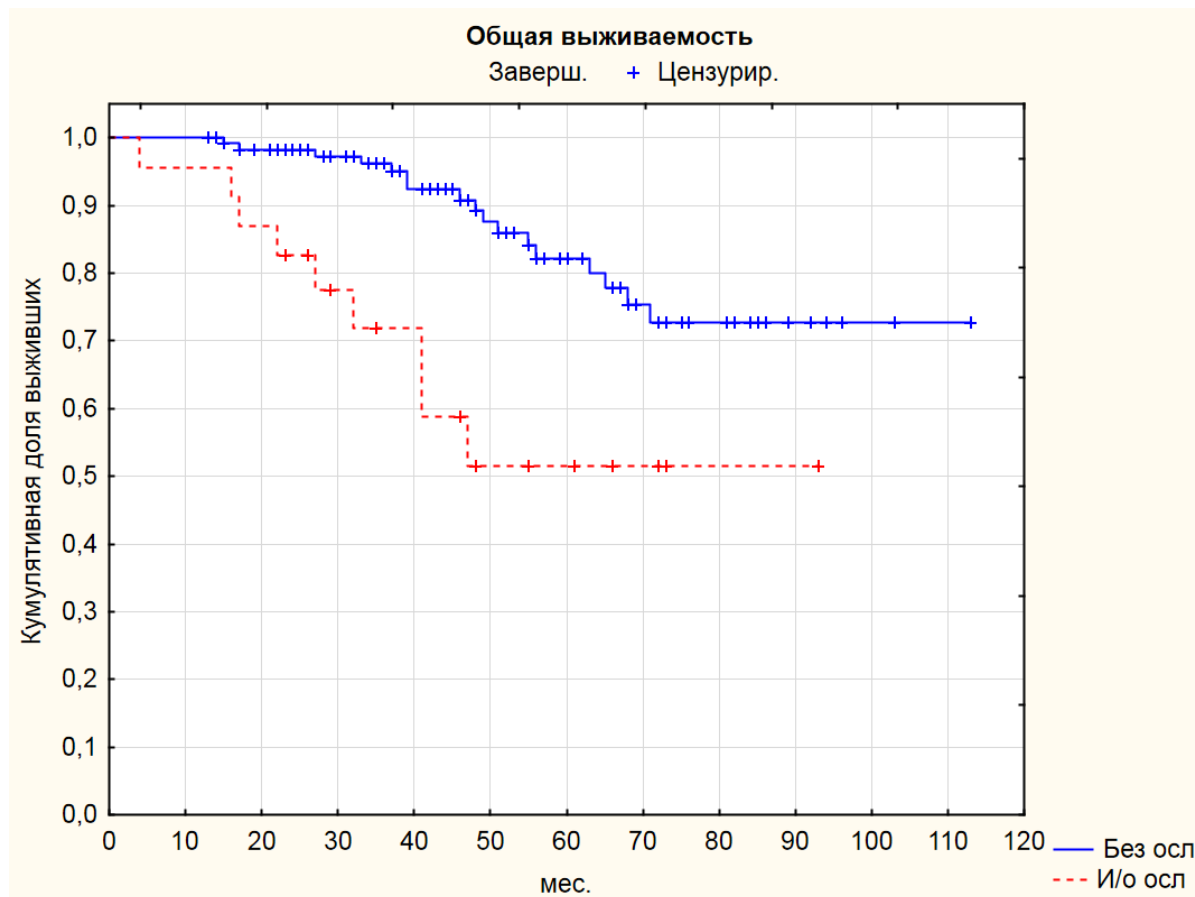


Рисунок 10 – Показатель общей выживаемости пациентов в зависимости от наличия интраоперационных осложнений

Все остальные рассмотренные предикторы не продемонстрировали достоверной взаимосвязи ($p > 0,05$).

Таким образом, мужской пол и наличие интраоперационных осложнений оказались предикторами снижения уровня общей выживаемости у пациентов с раком прямой кишки в исследуемой группе.

Была проанализирована трехлетняя безрецидивная выживаемость и взаимосвязь между благоприятным исходом и наличием тех или иных полиморфных вариантов генов *MMP1*, *TNF*, *CHEK2*, *XRCC1*, *P53*. Выбор генов был обусловлен их значимостью в прогнозировании достижения высокой степени

лечебного патоморфоза опухоли после завершения неoadьювантного этапа лечения. Благоприятным итоговым результатом мы считали отсутствие признаков рецидива и прогрессирования заболевания в течение трехлетнего периода наблюдения после завершения лечения.

После анализа полученных данных статистически значимых ассоциаций между различными полиморфными вариантами генов *MMP1*, *TNF*, *CHEK2*, *XRCC1*, *P53* и благоприятным или неблагоприятным итоговым результатом лечения пациентов с раком прямой кишки в исследуемых группах выявлено не было.

Произведена оценка влияния уровня MSI на общую и безрецидивную выживаемость у пациентов с учетом стадией опухолевого процесса, пола пациентов. За период наблюдения медиана общей выживаемости в группе MSI-H составила 61 месяц, а в группе MSI-L 99 месяцев. Различия общей выживаемости, описанные с помощью критерия Кокса-Ментела, не были статистически значимы ($p = 0,69$).

По-видимому, показатель уровня микросателлитной нестабильности важен именно с позиции назначения ПХТ в адьювантном режиме в изолированной узкой группе больных II стадии без факторов неблагоприятного прогноза.

Проведена оценка экспрессионного профиля и поиск маркеров прогрессирования в опухолевой ткани при колоректальном раке. Были получены сырые данные экспрессионного профиля, полученные с чипов SurePrint V3 Microarray. Всего были получены данные от 14 образцов колоректального рака с прогрессированием и 23 образца колоректального рака без признаков прогрессирования. Каждый чип содержит 26 083 гена.

Первым этапом произведена оценка дифференциальной экспрессии. Для процедуры поиска дифференциально экспрессируемых генов используется метод Moderated t-statistics, который реализован в пакете limma. Таблица 5 содержит данные о топ-10 высокоэкспрессирующими и низкоэкспрессирующими генами. Для всех полученных генов проведен анализ обогащения сигнальных путей, для дальнейшего представления о том, какие сигнальные пути и процессы затрагивают полученные гены.

Таблица 5 – Топ–10 генов с высоким и низким уровнем экспрессии при наличии признаков прогрессирования

Ген	logFC	p-val.
Низкая экспрессия у пациентов с прогрессированием		
<i>REG1B</i>	Низкая экспрессия	p < 0.05
<i>DEFA6</i>	Низкая экспрессия	p < 0.05
<i>SYNE4</i>	Низкая экспрессия	p < 0.05
<i>HULC</i>	Низкая экспрессия	p < 0.05
<i>CXCL11</i>	Низкая экспрессия	p < 0.05
<i>DEFA5</i>	Низкая экспрессия	p < 0.05
<i>DUOXA2</i>	Низкая экспрессия	p < 0.05
<i>C4BPA</i>	Низкая экспрессия	p < 0.05
<i>REG1A</i>	Низкая экспрессия	p < 0.05
<i>GZMB</i>	Низкая экспрессия	p < 0.05
Высокая экспрессия у пациентов с прогрессированием		
<i>COL17A1</i>	Высокая экспрессия	p < 0.05
<i>KLK11</i>	Высокая экспрессия	p < 0.05
<i>DMKN</i>	Высокая экспрессия	p < 0.05
<i>CYP3A5</i>	Высокая экспрессия	p < 0.05
<i>DSG3</i>	Высокая экспрессия	p < 0.05
<i>AGR3</i>	Высокая экспрессия	p < 0.05
<i>TFF2</i>	Высокая экспрессия	p < 0.05
<i>ZDHHC11</i>	Высокая экспрессия	p < 0.05
<i>PROM2</i>	Высокая экспрессия	p < 0.05
<i>CYP3A7</i>	Высокая экспрессия	p < 0.05

С помощью данного метода можно идентифицировать молекулярные функции и сигнальные пути, связанные с повышенной или пониженной экспрессией генов в опухолевом материале.

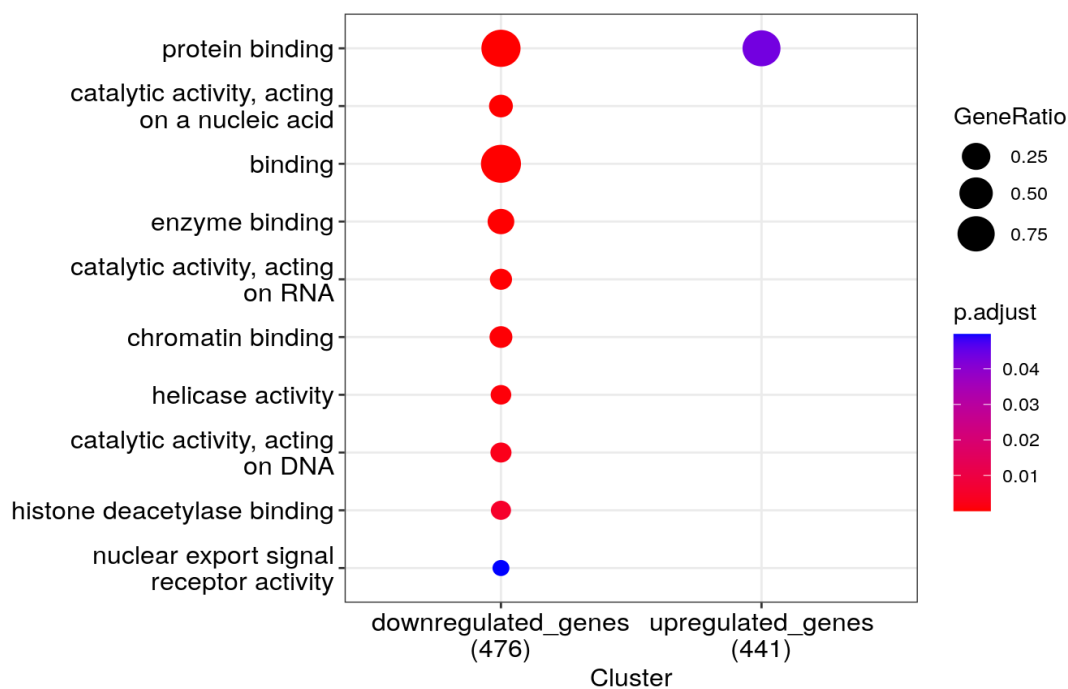


Рисунок 11 – Анализ обогащения высокоэкспрессирующих генов в прогрессирующих опухолях

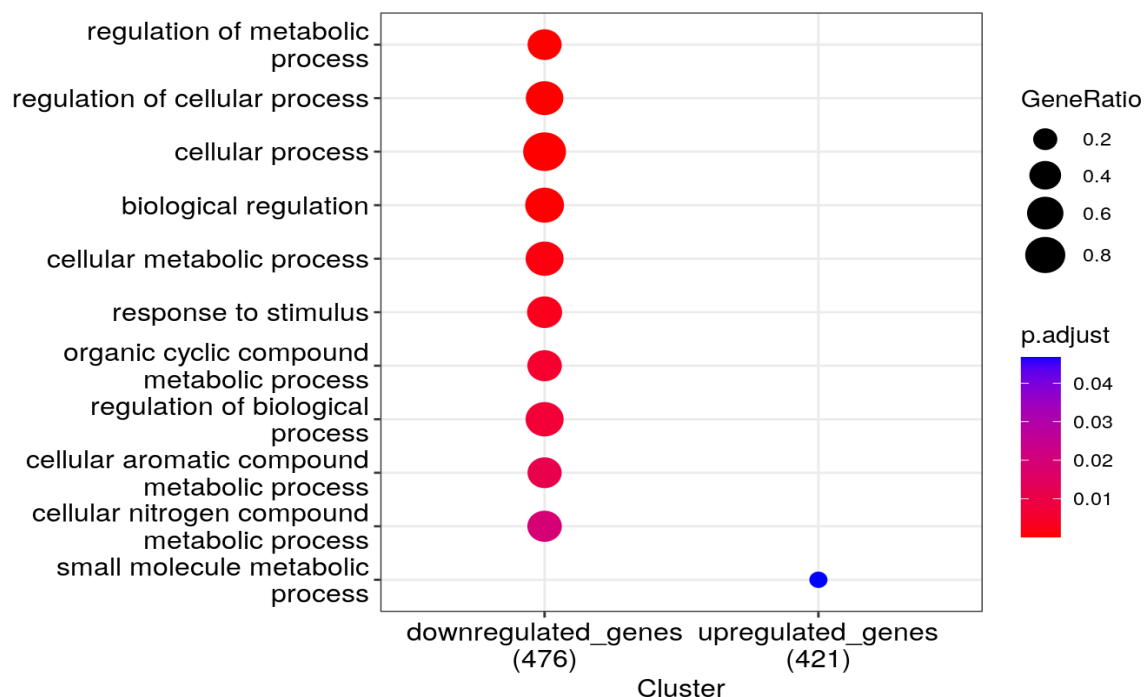


Рисунок 12 – Анализ обогащения низкоэкспрессирующих генов в прогрессирующих опухолях

В качестве баз данных для обогащения генов использованы Gene Ontology: Molecular Function (GO:MF), KEGG (Kyoto Encyclopedia of Genes and Genomes), miTarBase для анализа генов, которые регулируются с помощью миРНК (малые

интерферирующие РНК). Данный анализ проведен для двух групп генов - высокоэкспрессирующих и низкоэкспрессирующих на Рисунках 11 и 12.

Большинство биологических процессов и молекулярных функций, измененных при пониженной и повышенной экспрессии, относятся к регуляции клеточных и метаболических процессов, влиянию каталитической активности на нуклеиновые кислоты, хеликазные и транспортные активности, а так же функции связывания белков, хроматина и ферментов. Определена комбинация маркеров, которая хорошо будет классифицировать образцы с прогрессией и без, и произведена оценка её диагностического потенциала с помощью кривых ROC (Receiver Operative Curve), за счет чувствительности и специфичности.

Для набора комбинаций генов были выбраны топ-10 высокоэкспрессирующих и низкоэкспрессирующих генов. На основании диаграммы размаха, были отобраны следующие маркеры: Marker9 (*GZMB*), Marker5 (*CXCL11*), Marker3 (*SYNE4*), Marker20 (*MIR4432HG*), Marker19 (*ZDHHC11*), Marker11 (*COL17A1*), Marker13 (*ZDHHC11B*), Marker17 (*AGR3*). На Рисунке 13 построена ROC-кривая, которая используется для представления результатов бинарной классификации и оценки эффективности классификации. Для количественной оценки информативности используется сравнительный анализ площадей под ROC-кривыми (Area under ROC curve - AUC). Коэффициент площади кривой, лежащий в интервале 0.9-1, следует рассматривать как показатель наивысшей информативности диагностического метода, в интервале 0.8-0.9 - хорошая информативность, в интервале 0.7-0.8 - удовлетворительная, в интервале 0.6-0.7 - посредственная информативность, и ниже - бесполезная классификация.

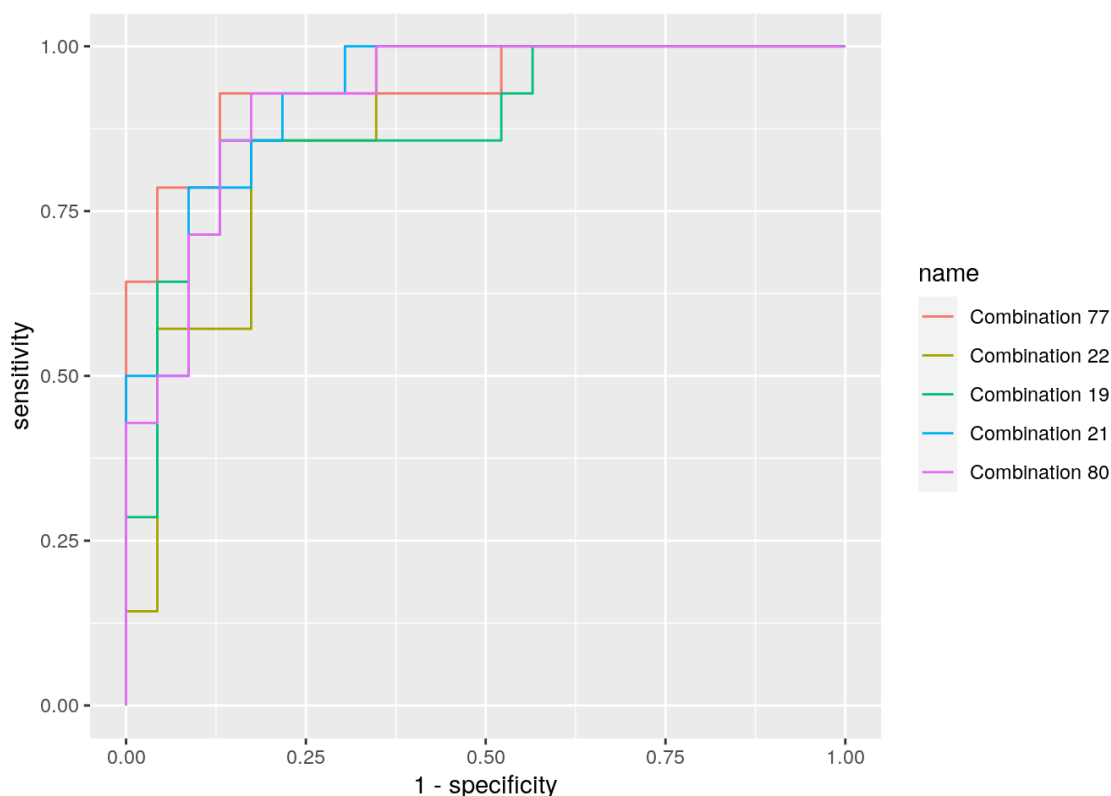


Рисунок 13 – ROC-кривая

Все это свидетельствует о том, что три из моделей имеют показатель наивысшей информативности, и оставшиеся две модели обладают хорошей информативностью. Самые лучшие комбинации состоят из генов Marker19 (*ZDNHC11*), Marker20 (*MIR4432HG*), Marker9 (*GZMB*) и Marker5 (*CXCL11*).

Таким образом, наивысшей информативностью обладает комбинация, состоящая из генов *ZDNHC11*, *MIR4432HG*, *GZMB* и *CXCL11*, уровень экспрессии которых может быть использован, как предиктор неблагоприятного результата лечения при раке толстой кишки.

Произведена оценка взаимосвязи между степенью атрофических изменений мышц замыкательного аппарата прямой кишки и уровнем качества жизни пациентов, то есть благоприятным результатом лечения с позиций функциональности. Первую группу составили 39 пациентов, у которых по результатам УЗИ и ЭМГ промежности наблюдались изменения $\leq 20\%$ от первоначального уровня (до лечения), а во вторую – 41 пациент с уровнем изменения показателей $>20\%$.

Таблица 6 – Оценка уровня качества жизни с помощью опросника EORTC QLQ-C30 у пациентов в сравнимых группах

Функциональные и симптоматические шкалы опросника	Первая группа	Вторая группа
Физическое функционирование	85,1±1,4	66,8±2,2*
Эмоциональное функционирование	80,0±2,1	69,0±2,8*
Констипация	26,1±1,5	40,3±2,5*
Диарея	22,3±1,4	37,1±1,7*

Прмечание: * разница достоверна при $p < 0,05$

При оценке уровня качества жизни пациентов были получены следующие результаты функциональных и симптоматических шкал, представленные в Таблицах 6 и 7. Из представленных данных видно, что выраженные анатомические изменения мышц ЗАПК, визуализируемые с помощью УЗИ и ЭМГ, коррелируют с худшими показателями физического и эмоционального функционирования у пациентов второй группы, а также с более выраженными симптомами констипации и диареи ($p < 0,05$).

При оценке остальных шкал опросника EORTC QLQ-C30, таких как шкалы общего здоровья, ролевого, познавательного и социального функционирования, симптомов усталости, тошноты и рвоты, одышки, бессонницы, снижения аппетита, финансовых трудностей значимых отличий между сравниваемыми группами не показано ($p > 0,05$). При оценке модуля CR29 изменения мышц ЗАПК более 20% достоверно коррелировали с проявлениями учащённого мочеиспускания, диареи, болей в области прямой кишки, недержания кала ($p < 0,05$). Явления диареи и каловой инконтиненции у пациентов напрямую связаны с нарушением функций мышц ЗАПК. Изменения в отношении мочеиспускания и болей в области прямой кишки могут быть связаны с общим травмированием мышц тазового дна, фиброзными изменениями после облучения этой зоны.

Таблица 7 – Оценка уровня качества жизни с помощью модуля CR29 опросника EORTC QLQ-C30 у пациентов в сравнимых группах

Симптоматические шкалы модуля CR29 опросника EORTC QLQ-C30	Первая группа	Вторая группа
Тревожность	30,5	28,2
Шкала внешнего вида	13,5	13,7
Изменения веса	14,5	15,2
Учащённое мочеиспускание	25,5	38,2*
Примеси в стуле	21,1	23,4
Учащённый стул	28,5	42,8*
Недержание мочи	12,4	15,2
Дизурия	16,5	18,2
Боли в животе	16,6	15,4
Боли в области прямой кишки	35,5	46,2*
Вздутие живота	20,1	22,3
Сухость во рту	13,7	12,3
Выпадение волос	11,3	12,0
Потеря вкуса	9,5	10,1
Метеоризм	22,6	24,9
Недержание кала	31,1	43,4*
Воспаление кожи	20,5	22,3
Импотенция	82,3	81,7

Примечание: * разница достоверна при $p < 0,05$

Таким образом, изменение более чем на 20% показателей, полученных по данным УЗИ и ЭМГ промежности, является предиктором развития неблагоприятного итогового результата лечения пациентов с раком прямой кишки с позиции функционального результата и качества жизни.

ВЫВОДЫ

1. Ряд клинических показателей является предиктором неблагоприятного течения периоперационного периода у пациентов с раком прямой кишки: неoadьювантная ХЛТ увеличивает риск развития интраоперационных осложнений в 3,4 раза ($p=0,016$), наличие анатомических факторов риска повышает риск развития послеоперационных осложнений легкой и средней степени тяжести в 3,27 раза ($p=0,019$).

2. Предикторами развития НША после передней резекции прямой кишки являются мужской пол – в 3,35 раз повышает риск развития НША ($p=0,027$), вынужденная мобилизация селезеночного изгиба толстой кишки – увеличивает риск НША в 2,6 раза ($p=0,032$), интраоперационная перфорация стенки толстой кишки – увеличивает риск НША в 10,1 раза ($p=0,04$).

3. Интраоперационные осложнения являются важным предиктором неблагоприятного результата лечения больных раком прямой кишки достоверно снижая показатели общей выживаемости больных раком прямой кишки ($p=0,00363$).

4. Гетерозиготный полиморфный варианта гена *TNF* (*G308A*), рецессивный гомозиготный полиморфный вариант гена *MMP1* (*1607 1G/2G*) и их сочетание, являются предиктором благоприятного результата неoadьювантного этапа лечения при раке прямой кишки, но, ассоциации между ними, а также полиморфными вариантами генов *XPD* (*Lis751Gln*), *EGFR* (*A2073T*), *MTHFR* (*Ala222Val*), *XRCC1* (*Arg194Trp*), *VEGF* (*C654G*), *XRCC1* (*Arg399Gln*), *P53* (*Pro47Ser*), *CHEK2* (*Ile157Thr*) и их комбинациями с итоговым результатом лечения не выявлено.

5. Данные микрочипового анализа демонстрируют статистически значимые отличия экспрессии 505 генов в опухолевой и здоровой ткани при колоректальном раке ($p < 0,05$). Среди них у 337 генов отмечено понижение и у 168 – повышение уровня экспрессии, при этом термны “phosphorus metabolic process”, “transport”, “establishment of localization”, “multicellular organismal process” и “small molecule binding” не встречались ранее в ходе анализа экспрессионных данных для пациентов с колоректальным раком.

6. Сравнительный анализ экспрессии генов в опухолевой ткани, полученной у пациентов с раком прямой кишки в группах благоприятного и неблагоприятного прогноза, выявил статистически значимые различия у 1449 генов ($p < 0,05$). Среди них наивысшей информативностью обладает комбинация, состоящая из генов *ZDHHC11*, *MIR4432HG*, *GZMB* и *CXCL11*, уровень экспрессии которых может быть использован, как предиктор неблагоприятного результата лечения при колоректальном раке кишки.

7. Снижение показателей, полученных при УЗИ и ЭМГ промежности после проведенной ХЛТ на 20% и более, является предиктором неблагоприятного итогового результата лечения больных раком прямой кишки с позиции функциональных результатов и качества жизни ($p < 0,05$).

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. При определении тактики лечения больных раком прямой кишки на предоперационном этапе следует учитывать, что неоадьювантная химиолучевая терапия и наличие анатомических факторов риска увеличивают частоту развития интраоперационных осложнений, что требует во время операции использовать дополнительные меры профилактики их возникновения: оригинальное хирургическое зеркало и устройство для давления на промежность для лучшей визуализации нижней трети прямой кишки.

2. Мужской пол, вынужденная мобилизация селезеночного изгиба толстой кишки и интраоперационная перфорация стенки толстой кишки являются предикторами развития НША, что требует в случае возникновения подобных

ситуаций дополнительных мер профилактики НША и ее последствий: использование катетера Фолея по оригинальной методике для дополнительной «защиты» анастомоза.

3. Развитие у пациента интраоперационных осложнений необходимо рассматривать в качестве фактора негативного долгосрочного прогноза для коррекции плана лечения больного в сторону интенсификации лечебных воздействий в адьювантном периоде, в том числе, расширения показаний к химиотерапии.

4. Следует рассматривать наличие гетерозиготного полиморфного варианта гена *TNF (G308A)* совместно с рецессивным гомозиготным полиморфным вариантом гена *MMP1 (1607 1G/2G)* в качестве предиктора развития хорошего ответа на химиолучевую терапию у пациентов с раком прямой кишки на предоперационном этапе, особенно у пациентов, перспективных в отношении применения технологии «watch and wait».

5. Повышенный уровень экспрессии генов *ZDHHC11*, *MIR4432HG*, *GZMB* и *CXCL11* следует рассматривать в качестве предиктора неблагоприятного отдаленного результата лечения при раке толстой кишки при планировании тактики ведения пациента.

6. Снижение показателей, полученных при УЗИ и ЭМГ мышц промежности после проведенной ХЛТ на 20%, должно рассматриваться как предиктор неудовлетворительного функционального результата, влияющий на выбор характера оперативного вмешательства в сторону отказа от сфинктерсохранной операции.

СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. Непосредственные результаты оперативных вмешательств по поводу опухолевой патологии толстой кишки с поражением мочевыводящих путей / Е.П. Куликов, И.Д. Бубликов, Ю.Д. Каминский, С.А. Мерцалов. // **Онкохирургия.** – 2013. – Т. 5, № 4. – С. 15-18.

2. Влияние генетического полиморфизма и мутаций некоторых генов на развитие и течение колоректального рака / Е.П. Куликов, А.А. Никифоров, **С.А. Мерцалов**, И.Б. Судаков, Ю.Д. Каминский, А.И. Судаков // Материалы IX съезда онкологов России, Уфа, 14-16 июня 2017 г. – Москва: Медицинское Маркетинговое Агентство, 2017. – С. 102.
3. Непосредственные и отдаленные результаты паллиативных операций у больных метастатическим колоректальным раком / Е.П. Куликов, М.Е. Рязанцев, Н.И. Веркин, Е.Ю. Головкин, М.А. Порватова, И.Ю. Виноградов, **С.А. Мерцалов**, Л.Н. Володина // **Российский онкологический журнал**. – 2017. – Т. 22, №1. – С. 32-38.
4. **Патент на полезную модель №175659**, Российская Федерация, МПК А61В 17/02(2006.01). Хирургическое зеркало для оперативных вмешательств на нижней трети прямой кишки / Куликов Е.П., Каминский Ю.Д., **Мерцалов С.А.**, Толстых М.В.; патентообладатель Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Рязанский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской – 2017110353, заявл. 28.03.2017, **опубл. 13.12.2017**, **Бюллетень №35**.
5. Сфинктеросохранные операции в лечении больных низким раком прямой кишки / Е.П. Куликов, Ю.Д. Каминский, С.В. Клевцова, И.Б. Судаков, **С.А. Мерцалов**, М.Е. Рязанцев // Материалы IX Съезда онкологов России, Уфа, 14-16 июня 2017 г. – Уфа, 2017. – С.101.
6. Выживаемость больных колоректальным раком с отдаленными метастазами после паллиативных операций / Е.П. Куликов, М.Е. Рязанцев, Н.И. Веркин, Е.Ю. Головкин, М.А. Порватова, **С.А. Мерцалов**, А.Н. Демко // Материалы IX Съезда онкологов России, Уфа, 14-16 июня 2017 г. – Уфа, 2017. – С.102 - 103.
7. **Патент на изобретение №2674097**, Российская Федерация, МПК А61В 8/00(2006.01), А61В 5/107(2006.01). Способ прогнозирования функциональных нарушений замыкательного аппарата прямой кишки у пациентов, получавших лечение по поводу рака прямой кишки / Куликов Е.П., Судаков И.Б., Каминский

Ю.Д., **Мерцалов С.А.**, Бесов С.Н., Судаков А.И.; патентообладатель: Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Рязанский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации – 2017123420, заявл. 03.07.2017, **опубл. 04.12.2018, Бюллетень №34.**

8. Полиморфизм гена XPD при колоректальном раке / Е.П. Куликов, **С.А. Мерцалов**, А.А. Никифоров, А.И. Судаков, В.А. Григоренко // **Наука молодых (Eruditio Juvenium)**. – 2019. – Т.7, №3. – С. 340-348.

9. Полиморфизм генов при колоректальном раке / Е.П. Куликов, **С.А. Мерцалов**, А.И. Судаков, А.А. Никифоров, В.А. Григоренко // **Успехи молекулярной онкологии**. – 2019. – Т. 6, № 4. – С. 26-27.

10. Профилактика несостоятельности швов колоректального анастомоза у больных раком прямой кишки / Е.П. Куликов, Ю.Д. Каминский, С.В. Клевцова, С.А. Носов, М.Ю. Холчев, В.Г. Аристархов, **С.А. Мерцалов** // **Хирургия. Журнал им. Н.И. Пирогова**. – 2019. – № 11. – С. 64-68. [Scopus]

11. Ультразвуковое исследование как критерий оценки изменений мышц замыкательного аппарата при комбинированном лечении рака прямой кишки / А.И. Судаков, Е.П. Куликов, Ю.Д. Каминский, И.Б. Судаков, **С.А. Мерцалов**, Е.Ю. Головкин // **Паллиативная медицина и реабилитация**. – 2019. – №2. – С. 37-40.

12. Влияние полиморфизма генов на терапию раков прямой кишки / Е.П. Куликов, **С.А. Мерцалов**, А.И. Судаков, В.А. Григоренко // **Материалы ежегодной научной конференции Рязанского государственного медицинского университета имени академика И.П. Павлова, посвященной 70-летию основания ВУЗа на Рязанской земле**. – Рязань, 2020. – С. 74-75.

13. Значение полиморфизма генов в развитии колоректального рака / Е.П. Куликов, А.И. Судаков, А.А. Никифоров, **С.А. Мерцалов**, В.А. Григоренко // **Российский медико-биологический вестник имени академика И.П. Павлова**. – 2020. – Т. 28, №2. – С. 127-134. [Scopus]

14. Основные прогностические факторы, влияющие на качество жизни пациентов, получавших лечение рака прямой кишки / Е.П. Куликов, А.И. Судаков,

Ю.Д. Каминский, И.Б. Судаков, **С.А. Мерцалов**, Е.Ю. Головкин, В.А. Григоренко, С.В. Матюшенко // **Паллиативная медицина и реабилитация**. – 2020. – №3. – С.5-10.

15. **Патент на изобретение № 2732336**, Российская Федерация, МПК С12Q 1/6827(2018.01). Способ прогнозирования эффективности неоадьювантной химиолучевой терапии при аденокарциноме прямой кишки / Куликов Е.П., Каминский Ю.Д., Судаков А.И., **Мерцалов С.А.**, Григоренко В.А.; патентообладатель Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Рязанский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации – 2020100903, заявл. 14.01.2020, **опубл. 15.09.2020**, **Бюллетень №26**

16. Индивидуализация терапии больных раком прямой кишки на основании генетических особенностей пациентов / Е.П. Куликов, **С.А. Мерцалов**, А.И. Судаков, В.А. Григоренко // Материалы ежегодной научной конференции Рязанского государственного медицинского университета имени академика И.П. Павлова, посвященной Году науки и технологии в Российской Федерации. – Рязань, 2021. – С. 91-92.

17. Генетические факторы прогноза неоадьювантной химиолучевой терапии при раке прямой кишки / В.А. Григоренко, Е.П. Куликов, **С.А. Мерцалов**, Ю.Д. Каминский, А.А. Никифоров, А.И. Судаков // **Успехи молекулярной онкологии**. – 2021. – №2. – С. 47- 51. [**Scopus**]

18. Индивидуализация лечения рака прямой кишки / Е.П. Куликов, **С.А. Мерцалов**, А.И. Судаков, В.А. Григоренко // Актуальные вопросы медицинской науки : сборник тезисов 75-й Всероссийской научно-практической конференции студентов и молодых ученых с международным участием «Актуальные вопросы медицинской науки», посвященной 120-летию санитарно-эпидемиологической службы города Ярославля. – Ярославль, 2021. – С. 102-103.

19. Индивидуализация лечения рака прямой кишки на основании генетических данных пациентов / В.А. Григоренко, Е.П. Куликов, **С.А. Мерцалов**, А.И. Судаков,

А.А. Никифоров // Успехи молекулярной онкологии. Материалы VI Всероссийской конференции по молекулярной онкологии – 2021. – Т. 8, № 4. – С. 125-126.

20. Куликов, Е.П. Генетический статус пациентов при колоректальном раке / Е.П. Куликов, В.А. Григоренко, **С.А. Мерцалов** // Вопросы онкологии. – 2021. – Т. 67, №3. – С. 332-337.

21. Патент на полезную модель № 204946, Российская Федерация, МПК А61В 17/00(2006.01). Устройство для давления на промежность при оперативном вмешательстве на нижней трети прямой кишки / Куликов Е.П., Каминский Ю.Д., **Мерцалов С.А.**, Матюшенко С.В.; патентообладатель Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Рязанский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации – 2021105379, заявл. 02.03.202,1 **опубл. 21.06.2021, Бюллетень №18.**

22. Реконструктивно-восстановительные операции, как реабилитационный этап у пациентов с раком прямой кишки, перенесших сфинктерсохранные вмешательства / Е.П. Куликов, С.В. Матюшенко, Ю.Д. Каминский, **С.А. Мерцалов** // **Паллиативная медицина и реабилитация.** – 2021. – №3. – С. 12-16.

23. Возможности оценки различий экспрессионного профиля при колоректальном раке в опухолевой и здоровой ткани толстой кишки / Р.О. Пискунов, **С.А. Мерцалов**, Е.И. Шумская, А.И. Калинин // Сборник тезисов VIII Всероссийской научной конференции молодых специалистов, аспирантов, ординаторов «Инновационные технологии в медицине: взгляд молодого специалиста» / под ред. Р.Е. Калинина, И.А. Сучкова; ФГБОУ ВО РязГМУ Минздрава России. – Рязань, 2022. – С. 61.

24. Пикушин, И.С. Предикторы развития несостоятельности швов анастомоза в хирургии рака прямой кишки и ректосигмоидного перехода / И.С. Пикушин, **С.А. Мерцалов** // Сборник тезисов VIII Всероссийской научной конференции молодых специалистов, аспирантов, ординаторов «Инновационные технологии в медицине: взгляд молодого специалиста» / под ред. Р.Е. Калинина, И.А. Сучкова; ФГБОУ ВО РязГМУ Минздрава России. – Рязань, 2022. – С. 33.

25. Полиморфизмы генов TNF и MMP1 и их ассоциация с клиническими аспектами колоректального рака / Е.П. Куликов, В.А. Григоренко, **С.А. Мерцалов**, А.И. Судаков // **Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология**. – 2022. – № 10 (206). – С. 103-110. [Scopus]
26. Предикторы осложненного течения периоперационного периода у больных раком прямой кишки и ректосигмоидного перехода / Е.П. Куликов, **С.А. Мерцалов**, Н.И. Веркин, Ю.Д. Каминский, И.С. Пикушин // **Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология**. – 2022. – № 10 (206). – С. 77-85. [Scopus]
27. Факторы риска развития интраоперационных осложнений хирургического лечения рака прямой кишки и ректосигмоидного перехода / Е.П. Куликов, **С.А. Мерцалов**, И.С. Пикушин, М.В. Толстых // Злокачественные опухоли. Материалы XXVI Российского онкологического конгресса, 15-17 ноября 2022 г. – 2022. – Т. 12, № 3s1. – С. 126.
28. Электромиография в оценке функциональных результатов комбинированного лечения рака прямой кишки / Е.П. Куликов, А.И. Судаков, Ю.Д. Каминский, И.Б. Судаков, **С.А. Мерцалов**, Р.А. Зорин // **Онкология. Журнал имени П.А. Герцена**. – 2022. – Т.11, №5. – С.19-24. [Scopus]
29. Экспрессионные микрочипы: возможности применения в клинической онкологии / Е.П. Куликов, **С.А. Мерцалов**, Е.И. Шумская, Р.О. Пискунов // Наука молодых (Eruditio Juvenium). – 2023. – Т. 11, №2. – С. 229-240.
30. Сравнительный анализ профиля экспрессии генов в опухолевой и здоровой ткани у больных колоректальным раком / **С.А. Мерцалов**, Е.П. Куликов, В.В. Стрельников, А.И. Калинин, А.И. Судаков, А.А. Никифоров // **Российский медико-биологический вестник имени академика И.П. Павлова**. – 2023. – Т. 31, №2. – С. 273-282. [Scopus]

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ

БХ – биохимический

ДИ – доверительный интервал

ДНК – дезоксирибонуклеиновая кислота

ЗАПК – замыкательный аппарат прямой кишки

КТ – компьютерная томография

ЛТ – лучевая терапия

МРТ – магнитно-резонансная томография

МТС – метастаз(ы)

НША – несостоятельность швов анастомоза

ОАК – общий анализ крови

ОАМ – общий анализ мочи

ОШ – отношение шансов

РНК – рибонуклеиновая кислота

УЗИ – ультразвуковое исследование

ХЛТ – химиолучевая терапия

ЭМГ – электромиография

СИ – доверительный интервал

MSI – микросателлитная нестабильность

OR – отношение шансов