

Клинико-эндоскопические, лабораторные и иммуноморфологические показатели в прогнозировании возникновения колоректального рака у больных с дивертикулярной болезнью толстой кишки

А.А. Свистунов¹, М.А. Осадчук^{✉1}, Е.Д. Миронова¹, Ю.С. Крылова^{2,3}

¹ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва, Россия;

²ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия;

³ФГБУ «Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт фтизиопульмонологии» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия

Аннотация

Цель. Определить роль клинико-эндоскопических, лабораторных и иммуноморфологических показателей в прогнозировании возникновения и течения колоректального рака (КРР) у больных с дивертикулярной болезнью толстой кишки (ДБТК).

Материалы и методы. Обследованы 175 человек с ДБТК. Больные разделены на 3 группы: 1-я группа – 85 пациентов с ДБТК; 2-я группа – 45 пациентов с ДБТК в сочетании с аденоматозными полипами (АП); 3-я группа – 45 с ДБТК с установленным КРР (I или II стадии). Группу контроля составили 30 практически здоровых человек. Больные и здоровые обследованы по единой программе, включающей клинические, лабораторные, инструментальные и иммуноморфологические методы [использование первичных антител к p53 (mAb clone DO-7 product no. PA0057, Leica Biosystems, Leica Bond III) и Ki-67 (Ab16667, Abcam, UK)] исследования.

Результаты. У пациентов с ДБТК и КРР запор встречался чаще, чем у пациентов с ДБТК и ДБТК с АП ($p < 0,05$). У пациентов с ДБТК и колоректальной неоплазией чаще верифицировали положительную реакцию на скрытую кровь в кале по сравнению с группой с ДБТК ($p < 0,05$). Показатели содержания глюкозы и холестерина в плазме крови, а также индекса массы тела у больных с ДБТК в сочетании с АП и КРР оказались выше, чем у лиц с ДБТК ($p < 0,05$). У пациентов с ДБТК в сочетании с АП и КРР определялся достоверно более высокий уровень экспрессии Ki-67 и p53 по сравнению с пациентами с ДБТК без колоректальной неоплазии ($p < 0,05$). При этом у пациентов с ДБТК в сочетании с КРР уровень экспрессии Ki-67 и p53 оказался выше, чем у пациентов с ДБТК, имеющих АП ($p < 0,05$).

Заключение. У пациентов с ДБТК в сочетании с АП и КРР определялись более высокие показатели глюкозы, холестерина в плазме крови, а также индекса массы тела по сравнению с группой больных с ДБТК ($p < 0,05$). При этом результаты определения Ki-67 и p53 в слизистой оболочке толстого кишечника необходимо рассматривать как важные прогностические маркеры развития КРР у пациентов с ДБТК.

Ключевые слова: дивертикулярная болезнь, толстый кишечник, Ki-67, p53, колоректальный рак, аденоматозный полип

Для цитирования: Свистунов А.А., Осадчук М.А., Миронова Е.Д., Крылова Ю.С. Клинико-эндоскопические, лабораторные и иммуноморфологические показатели в прогнозировании возникновения колоректального рака у больных с дивертикулярной болезнью толстой кишки. Терапевтический архив. 2024;96(8):732–738. DOI: 10.26442/00403660.2024.08.202818

© ООО «КОНСИЛИУМ МЕДИКУМ», 2024 г.

Дивертикулярная болезнь толстой кишки (ДБТК) по распространенности занимает лидирующие позиции среди гастроэнтерологических заболеваний [1]. Статистические данные свидетельствуют о том, что ДБТК встречается у 10% лиц моложе 40 лет, у 30% – в возрасте до 60 и у 50–70% – старше 80 лет. Только в США ежегодно по поводу ДБТК за амбулаторной помощью обращаются 1 920 970 пациентов, а в отделение неотложной помощи поступают 371 742 человека [2]. При этом расходы системы здравоохранения, связанные с ДБТК, достигают 5,5 млрд дол. США [2].

В последние годы появляется все больше научных данных, подтверждающих наличие тесной взаимосвязи между ДБТК и колоректальным раком (КРР) [3], распространенность которого согласно оценкам экспертов вырастет к 2035 г. на 60%, а число новых случаев увеличится до 2,5 млн [4, 5]. Так, в когортном исследовании, включающем 445 456 взрослых датчан, показало, что у пациентов с ДБТК за 18-летний период наблюдения риск развития рака толстой кишки оказался на 120% выше, чем у пациентов без ДБТК [6]. Подобная тенденция отмечена и в ряде других обсервационных иссле-

Информация об авторах / Information about the authors

✉ **Осадчук Михаил Алексеевич** – д-р мед. наук, проф., зав. каф. поликлинической терапии Института клинической медицины ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет). E-mail: osadchuk.mikhail@yandex.ru

Свистунов Андрей Алексеевич – чл.-кор. РАН, д-р мед. наук, проф., первый проректор ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет)

Миронова Екатерина Дмитриевна – канд. мед. наук, ассистент каф. поликлинической терапии Института клинической медицины ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет)

Крылова Юлия Сергеевна – канд. мед. наук, ассистент каф. патологической анатомии с патологоанатомическим отделением ФГБОУ ВО «Первый СПб ГМУ им. акад. И.П. Павлова», ст. науч. сотр. ФГБУ СПб НИИФ

✉ **Mikhail A. Osadchuk.** E-mail: osadchuk.mikhail@yandex.ru; ORCID: 0000-0003-0485-6802

Andrey A. Svistunov. ORCID: 0000-0003-1592-5703

Ekaterina D. Mironova. ORCID: 0000-0003-3268-2408

Iuliia S. Krylova. ORCID: 0000-0002-8698-7904

Clinical, endoscopic, laboratory and immunomorphological parameters in predicting the occurrence of colorectal cancer in patients with diverticular disease of the colon

Andrey A. Svistunov¹, Mikhail A. Osadchuk², Ekaterina D. Mironova¹, Iuliia S. Krylova^{2,3}

¹Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russia;

²Pavlov First Saint Petersburg State Medical University, Saint Petersburg, Russia;

³Saint-Petersburg State Research Institute of Phthisiopulmonology, Saint Petersburg, Russia

Abstract

Aim. To define the role of clinical, endoscopic, laboratory and immunomorphological parameters in predicting the occurrence and course of colorectal cancer (CRC) in patients with diverticular disease of the colon (DDC).

Materials and methods. One hundred and seventy five people with DDC were examined, divided into 3 groups: group 1 – 85 patients with DDC; group 2 – 45 with DDC in combination with adenomatous polyps (AP); 3rd group – 45 with DDC with established CRC (I or II stage). The control group consisted of 30 practically healthy people. Patients and healthy people were examined according to a single program: clinical, laboratory, instrumental data and immunomorphological research methods [use of primary antibodies to p53 (mAb clone DO-7 product no. PA0057, Leica Biosystems, Leica Bond III) and Ki-67 (Ab16667, Abcam, UK)].

Results. Among the main complaints in patients with DDC and CRC, constipation was more common than in patients with DDC and DDC with AP ($p<0.05$). In patients with DDC and colorectal neoplasia, a positive reaction to occult blood in the feces was more often verified, compared with the group with DDC ($p<0.05$). Higher levels of glucose and cholesterol in blood plasma, as well as body mass index were found in patients with DDC with AP and CRC, compared with the DDC group ($p<0.05$). A higher level of expression of Ki-67 and p53 was found in patients with DDC combined with AP and CRC, compared with patients with DDC without colorectal neoplasia ($p<0.05$). At the same time, in patients with DDC with CRC, the expression level of Ki-67 and p53 was higher than in patients with DDC with AP ($p<0.05$).

Conclusion. In patients with DDC combined with AP and CRC, higher levels of glucose, plasma cholesterol, as well as body mass index were observed compared to the group of patients with DDC alone ($p<0.05$). Of note, the results of the determination of Ki-67 and p53 in the mucous membrane of the colon should be considered important prognostic markers for the development of CRC in patients with DDC.

Keywords: diverticular disease, large intestine, Ki-67, p53, colorectal cancer, adenomatous polyp

For citation: Svistunov AA, Osadchuk MA, Mironova ED, Krylova IuS. Clinical, endoscopic, laboratory and immunomorphological parameters in predicting the occurrence of colorectal cancer in patients with diverticular disease of the colon. *Terapevticheskiy Arkhiv* (Ter. Arkh.). 2024;96(8):732–738. DOI: 10.26442/00403660.2024.08.202818

дований [7–11]. Данную ассоциацию можно объяснить наличием нескольких общих факторов риска, включая пожилой возраст, диету с низким содержанием клетчатки и богатую насыщенными жирами, избыточную массу тела, медленный транзит каловых масс, который увеличивает внутрипросветное давление и способствует формированию грыжевого выпячивания в стенке толстой кишки [12–14]. При этом следует подчеркнуть, что хронический системный воспалительный процесс низкой степени выраженности (инфламмаж) также, по-видимому, вносит значительный вклад в развитие как ДБТК, так и КРР, поскольку увеличивает риск злокачественной трансформации [15–18]. Это тем более важно, так как старение сопровождается хроническим системным воспалительным процессом низкой степени выраженности. В литературе приводятся данные, что стареющие клетки секретируют стимулирующие опухоль воспалительные белки, так называемые факторы секреторного фенотипа, ассоциированного со старением (Senescence-associated secretory phenotype), которые включают интерлейкины (ИЛ)-6 и ИЛ-8 [19, 20]. В связи с этим наибольший интерес представляет изучение показателей дисрегуляции клеточной пролиферации, которая сопровождается окислительным стрессом и приводит к генетическим изменениям в клетках слизистой оболочки толстой кишки с последующими гистологическими изменениями [21, 22]. При этом высокая экспрессия p53 и Ki-67 [23–26] выступает независимым прогностическим маркером в диагностике и прогнозировании течения КРР [27, 28]. Так, p53 является фактором транскрипции и отвечает за регуляцию генов, контролирует клеточный цикл и апоптоз, в то время как Ki-67 является маркером пролиферативной активности опухолевой клетки.

Цель исследования – детализация роли клинко-эндоскопических, лабораторных и иммуноморфологических показателей в прогнозировании возникновения и течения КРР у больных с ДБТК.

Материалы и методы

В исследование включены 175 человек с ДБТК. Больные разделены на 3 группы: 1-ю группу составили 85 пациентов с ДБТК; 2-ю группу – 45 с ДБТК в сочетании с аденоматозными полипами (АП); 3-ю группу – 45 с ДБТК с установленным КРР (I или II стадий). Группу контроля составили 30 практически здоровых человек без колоректальной патологии.

Все пациенты обследованы в соответствии с поставленной целью и задачами настоящей работы по единой программе, включающей клинические (анамнез и объективный статус), лабораторные (общий анализ крови с лейкоцитарной формулой, С-реактивный белок, анализ кала на скрытую кровь), инструментальные (колоноскопия) и иммуноморфологические [использование первичных антител к p53 (mAb clone DO-7 product no. PA0057, Leica Biosystems, Leica Bond III) и Ki-67 (Ab16667, Abcam, UK)] методы исследования.

Постановка диагноза ДБТК осуществлялась на основании клинических рекомендаций по ДБТК, разработанных Российской гастроэнтерологической ассоциацией и Ассоциацией колопроктологов России (2021 г.) [29].

Постановка диагноза КРР базировалась на основании клинических рекомендаций по злокачественным новообразованиям ободочной кишки, разработанных Ассоциацией онкологов России, Общероссийской общественной организацией «Российское общество клинической онкологии», Российским обществом специалистов по КРР и Общероссийской общественной организацией «Ассоциация колопроктологов России» (2022 г.) [30].

Морфологический материал забирался из средней трети сигмовидной кишки. Забор биопсийного материала, а также прижизненные патологоанатомические исследования осуществлялись в соответствии с приказом Минздрава России от 24.06.2016 №179н «О правилах про-

Таблица 1. Анализ степени выраженности клинических проявлений в исследуемых группах
Table 1. Analysis of the severity of clinical manifestations in the study groups

Клинические проявления, абс. (%)	ДБТК (n=85)	ДБТК +АП (n=45)	ДБТК+КРР (n=45)
Боли по ходу толстого кишечника	64 (75,3)	35 (77,7)	36 (80)
Чувство неполного опорожнения кишечника после дефекации	53 (62,3)	27 (60)	28 (62,2)
Метеоризм	63 (74,1)	32 (71,1)	32 (71,1)
Запор	36 (42,4)* **	27 (60)^	36 (80)
Диарея	15 (17,6)	7 (15,5)	6 (13,3)

* $p<0,05$ между группами ДБТК и ДБТК с АП; ** $p<0,05$ между группами ДБТК и ДБТК с КРР; ^ $p<0,05$ между группами ДБТК с АП и ДБТК с КРР.

ведения патологоанатомических исследований». Для верификации экспрессии использовались первичные антитела к p53 (mAb clone DO-7 product no. PA0057, Leica Biosystems, Leica Bond III) и Ki-67 (Ab16667, Abcam, UK). Определяли следующие показатели: количество иммунопозитивных клеток; количество всех клеток в поле зрения; площадь поля зрения (содержащая железистые структуры) с расчетом конечных показателей – % иммунопозитивных клеток на 1 мм² (% иммунопозитивных клеток вычислялся как отношение количества иммунопозитивных клеток к количеству всех клеток). Полученные микропрепараты сканировали с применением сканера препаратов Leica Aperio AT2 с последующим анализом с использованием программного обеспечения Aperio ImageScore как отношение количества иммунопозитивных клеток к количеству всех клеток.

Статистический анализ проводился в соответствии с поставленной целью. Для оценки нормальности распределения переменных использовался критерий Шапиро–Уилка. В случае подтвержденного нормального распределения совокупностей способом оценки статистической значимости различий между средними величинами использовался *t*-критерий Стьюдента для несвязанных выборок. В случаях, когда распределение хотя бы одной из совокупностей не являлось нормальным, для сравнения использовался метод непараметрического анализа *U*-критерий Манна–Уитни. Для проведения статистического анализа использовалась программа SPSS 22.0 (SPSS Inc, США) для Windows (Microsoft Corporation, США), причем $p<0,05$ считался статистически значимым.

Результаты

Основными жалобами пациентов с ДБТК вне зависимости от наличия или отсутствия кишечной неоплазии являлись боль по ходу толстого кишечника, чувство неполного опорожнения после дефекации, метеоризм и запор. При этом у пациентов всех групп чаще встречался запор по сравнению с диареей (табл. 1). Важно отметить, что у пациентов с ДБТК и КРР запор диагностировался значительно чаще, чем у пациентов с ДБТК и ДБТК с АП ($p<0,05$). В то же время у пациентов с ДБТК с АП распространенность

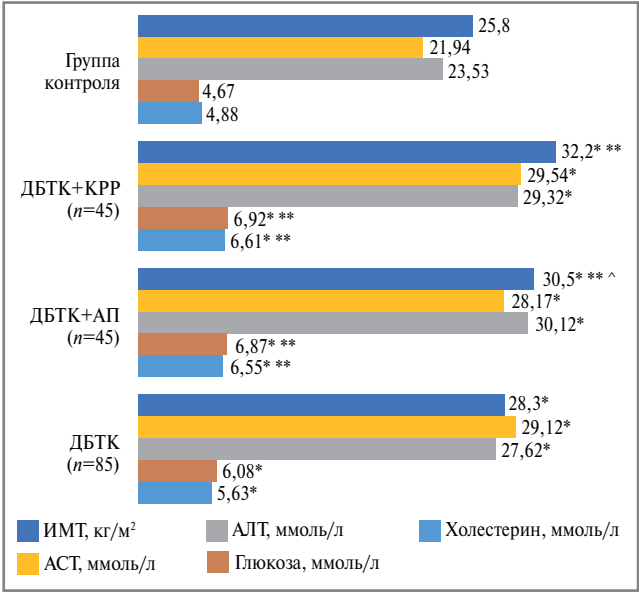


Рис. 1. Лабораторные и антропометрические показатели в исследуемых группах.

Примечание. АСТ – аспартатаминотрансфераза, АЛТ – аланинаминотрансфераза; ^ $p<0,05$ с группой с ДБТК с КРР; здесь и далее в табл. 2: * $p<0,05$ с группой контроля; ** $p<0,05$ с группой с ДБТК.

Fig. 1. Laboratory and anthropometric parameters in the study groups.

запора оказалась выше по сравнению с группой с ДБТК ($p<0,05$).

Статистический анализ дает основание сделать вывод о том, что у пациентов с ДБТК и колоректальной неоплазией значительно чаще определялась положительная реакция на скрытую кровь в кале по сравнению с группой с ДБТК. Так, у пациентов с ДБТК положительная реакция на скрытую кровь в кале обнаружена только у 2,4%, в то время как у пациентов с ДБТК и АП – у 13,3% и с КРР – у 31,1% ($p<0,05$). При этом у представителей группы с КРР статистически значимо чаще подтверждалось наличие крови в кале по сравнению с группой больных с АП ($p<0,05$).

Полученные нами результаты свидетельствуют о более высоких показателях уровней глюкозы и холестерина в плазме крови, а также индекса массы тела (ИМТ) у пациентов с ДБТК с АП и КРР по сравнению с группой с ДБТК ($p<0,05$). При этом у пациентов с ДБТК данные значения оказались выше, чем у представителей группы контроля ($p<0,05$); **рис. 1**.

Анализ полученных данных дает основание сделать заключение о высоком уровне экспрессии Ki-67 и p53 у пациентов с ДБТК в сочетании с АП и КРР по сравнению с пациентами с ДБТК без колоректальной неоплазии ($p<0,05$). При этом у пациентов с ДБТК с КРР уровень экспрессии Ki-67 и p53 оказался выше, чем у пациентов с ДБТК в сочетании с АП ($p<0,05$). В то же время у лиц с ДБТК экспрессия Ki-67 и p53 оказалась выше, чем у группы контроля ($p<0,05$); **табл. 2, рис. 2, 3**.

Обсуждение

Важно отметить, что у пациентов с ДБТК с кишечной неоплазией отмечались более высокие значения глюкозы и холестерина плазмы крови, а также ИМТ, которые являются

Таблица 2. Процент иммунопозитивных клеток p53 и Ki-67 в слизистой оболочке толстого кишечника на 1 мм²
Table 2. Percentage of immunopositive p53 and Ki-67 cells in the mucous membrane of the colon per 1 mm²

	ДБТК (n=85)	ДБТК+АП (n=45)	ДБТК+КРР (n=45)	Группа контроля (n=30)
p53	34,66* ^	41,13* **	59,34* ** ^	22,47^
Ki-67	5,92* ^	8,02* **	16,27* **^	3,16^

^p<0,05 с группой с ДБТК с АП.

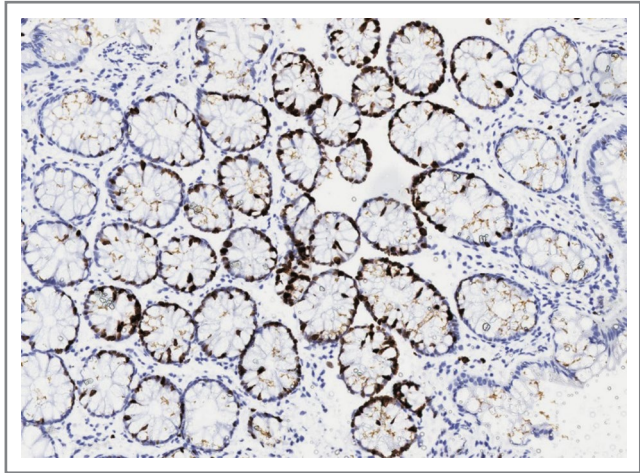


Рис. 2. При ДБТК и КРР 17,47% Ki-67 иммунопозитивных клеток в поле зрения, в слизистой оболочке толстого кишечника на 1 мм². ×20.

Fig. 2. In a patient with diverticular disease of the colon and colorectal cancer, there are 17.47% of Ki-67 immunopositive cells per field of view, in the mucous membrane of the colon per 1 mm². ×20 magnification.

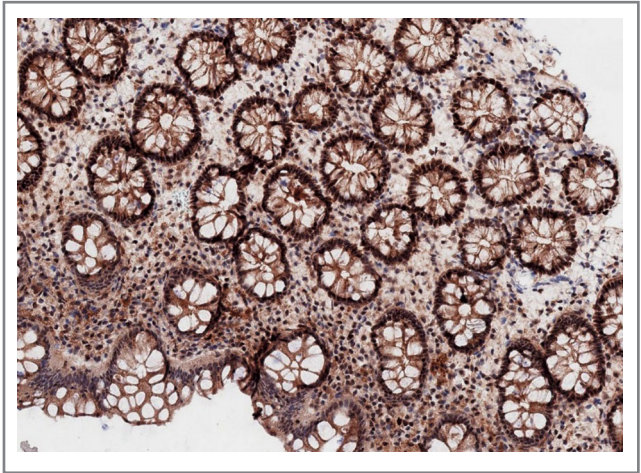


Рис. 3. При ДБТК и КРР 60,31% p53 иммунопозитивных клеток в поле зрения, в слизистой оболочке толстого кишечника на 1 мм². ×20.

Fig. 3. In a patient with diverticular disease of the colon and colorectal cancer, there are 60.31% of p53 immunopositive cells per field of view, in the mucous membrane of the colon per 1 mm². ×20 magnification.

независимыми предикторами повышенного риска развития КРР. Ожирение – также один из факторов риска развития ДБТК, поскольку ранее установлена связь между ИМТ и дивертикулезом [31]. С одной стороны, сниженная моторная функция кишечника, один из ключевых компонентов патогенеза ДБТК, сопровождается увеличением времени кишечного транзита и стимулированием реабсорбции кишечного холестерина с последующим повышением уровня липидов в плазме крови [32, 33]. С другой стороны, ранее установлено, что лица с хроническими запорами более подвержены развитию кишечной неоплазии, в том числе КРР, чем соответствующие пациенты без хронических запоров [34]. Известно, что наличие хронического запора способствует развитию дисбиоза кишечной микробиоты и повреждению толстой кишки. В свою очередь дисбиоз кишечника может привести к повышению его проницаемости с последующим влиянием на иммунные функции хозяина, сопровождающиеся повышенными уровнями GM-CSF, ИЛ-17A, ИЛ-17F, ИЛ-22 и ИЛ-23 [35] с формированием хронического воспаления, которое играет ключевую роль в онкогенезе [19].

Полученные нами данные свидетельствуют о прогностической значимости Ki-67 и p53 в слизистой оболочке толстого кишечника у пациентов с ДБТК в диагностике кишечной неоплазии, в том числе КРР. Настоящие результаты находят подтверждение и в более ранних исследованиях, где установлено, что иммуногистохимические маркеры

пролиферации и апоптоза p53 и Ki-67 имеют высокую диагностическую значимость при КРР [36]. При этом появляются все больше данных, подтверждающих участие Ki-67 и p53 в патогенезе метаболических нарушений [37–40].

Известно, что пролиферация и контроль клеточного цикла относятся к центральным механизмам, отвечающим за развитие онкологического процесса. Предшественниками почти всех спорадических случаев КРР являются коло ректальные аденомы, которые развиваются в соответствии с последовательностью аденома – аденокарцинома [41–43]. При этом происходят потеря функции гена *adenomatous polyposis coli* во время развития аденомы, затем мутации в других генах-супрессорах опухоли или онкогенах, включая TP53 (ген опухолевого супрессора TP53, а белок p53 является продуктом гена-супрессора опухоли TP53), KRAS – представитель белков семейства Ras, которые кодируют малые G-белки, что приводит к инициации, продвижению и прогрессированию КРР [44, 45]. Потеря функции гена *adenomatous polyposis coli* вызывает опухоль-индуцированное воспаление, которое приводит к разрушению кишечного эпителиального барьера, активации миелоидных клеток, синтезирующих ИЛ-23, и экспансии Т-лимфоцитов, продуцирующих ИЛ-17, проживающих в опухоли, тем самым стимулируя пролиферацию ранних предшественников опухоли и вызывая рост аденомы. Белок-супрессор опухолей p53, являясь «хранителем генома», представляет

собой фактор транскрипции, который регулирует большое количество разнообразных нижестоящих генов, индуцирует остановку клеточного цикла для облегчения механизмов репарации при повреждении ДНК, регулирует старение и апоптоз в условиях клеточного стресса. Нарушение регуляции гена-супрессора опухоли p53 является одним из наиболее частых событий, способствующих развитию КРР [46, 47]. Сверхэкспрессия p53 – синоним мутации гена p53, которая встречается более чем в 50% опухолей человека, в том числе в 40–50% случаев sporadического КРР [48–51]. Систематический обзор показал, что изменение продукции p53 при КРР оказывает неблагоприятное влияние на исход заболевания и связано с развитием рецидивов онкологического процесса [52]. В последние годы некоторые низкомолекулярные соединения интенсивно исследовались на предмет реактивации и восстановления p53 посредством разных механизмов. Эти многообещающие соединения проходят клинические исследования и могут быть одобрены для лечения пациентов с КРР в ближайшем будущем. С другой стороны, помимо явных реакций на стресс активность p53 отражает функции, способствующие нормальному метаболическому гомеостазу. В более ранних публикациях описывается взаимосвязь p53 с увеличением массы тела [53]. Установлено, что у мышей переизбыток и ожирение приводят к активации p53 в жировой ткани, печени, мышцах и других органах [54]. Кроме того, p53 индуцируется в эндотелиальных клетках в ответ на высококалорийную диету, что в этой модели усугубляет увеличение массы тела и резистентность к инсулину [55]. Другой ключевой путь, на который влияет p53, – метаболизм липидов, где p53 способствует переключению с анаболизма на катаболизм липидов [40]. Различные гены, непосредственно участвующие в окислении жирных кислот, могут регулироваться p53, включая три карнитин-ацил-трансферазы CROT, CPTA1 и CPT1C [56, 57].

Известно, что Ki-67 представляет собой ядерный антиген, который экспрессируется в пролиферирующих клетках от G1 до M-фазы клеточного цикла [58]. Экспрессия Ki-67 отражает долю роста клеточных популяций, в том числе согласно результатам многочисленных предыдущих исследований может служить прогностическим или предиктивным биомаркером для различных типов опухолей. В ряде ранее проведенных исследований и метаанализов продемонстрировано, что высокий уровень экспрессии Ki-67 связан с неблагоприятной общей выживаемостью у лиц с КРР и, следовательно, может использоваться в качестве ценного маркера прогноза исходов онкологического

процесса [27, 59–64]. Так, метаанализ, в который включено 34 исследования и в общей сложности 6180 пациентов с КРР, подтвердил, что повышенная экспрессия Ki-67 связана с неблагоприятными прогнозом [59]. Важно отметить, что уровень экспрессии Ki-67 имеет положительную ассоциацию с высокими значениями ИМТ и диабетом [37, 38].

Заключение

Таким образом, на основании полученных данных можно сделать вывод, что Ki-67 и p53 в слизистой оболочке толстого кишечника необходимо рассматривать как прогностические маркеры развития КРР у пациентов с ДБТК. Требуются дополнительные исследования, которые помогут установить взаимосвязь между данными факторами пролиферации, хроническим воспалением в кишечнике и метаболическими нарушениями у пациентов с ДБТК и при наличии у них новообразований.

Раскрытие интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Disclosure of interest. The authors declare that they have no competing interests.

Вклад авторов. Авторы декларируют соответствие своего авторства международным критериям ICMJE. Все авторы в равной степени участвовали в подготовке публикации: разработка концепции статьи, получение и анализ фактических данных, написание и редактирование текста статьи, проверка и утверждение текста статьи.

Authors' contribution. The authors declare the compliance of their authorship according to the international ICMJE criteria. All authors made a substantial contribution to the conception of the work, acquisition, analysis, interpretation of data for the work, drafting and revising the work, final approval of the version to be published and agree to be accountable for all aspects of the work.

Источник финансирования. Авторы декларируют отсутствие внешнего финансирования для проведения исследования и публикации статьи.

Funding source. The authors declare that there is no external funding for the exploration and analysis work.

Информированное согласие на публикацию. Пациенты подписали форму добровольного информированного согласия на публикацию медицинской информации.

Consent for publication. Written consent was obtained from the patients for publication of relevant medical information and all of accompanying images within the manuscript.

Список сокращений

АП – аденоматозный полип

ДБТК – дивертикулярная болезнь толстой кишки

ИЛ – интерлейкин

ИМТ – индекс массы тела

КРР – колоректальный рак

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Böhm SK. Risk Factors for Diverticulosis, Diverticulitis, Diverticular Perforation, and Bleeding: A Plea for More Subtle History Taking. *Viszeralmedizin*. 2015;31(2):84–94. DOI:10.1159/000381867
2. Peery AF, Crockett SD, Murphy CC, et al. Burden and Cost of Gastrointestinal, Liver, and Pancreatic Diseases in the United States: Update 2018. *Gastroenterology*. 2019;156(1):254–72.e11. DOI:10.1053/j.gastro.2018.08.063
3. Tursi A, Scarpignato C, Strate LL, et al. Colonic diverticular disease. *Nat Rev Dis Primers*. 2020;6(1):20. DOI:10.1038/s41572-020-0153-5
4. Arnold M, Sierra MS, Laversanne M, et al. Global patterns and trends in colorectal cancer incidence and mortality. *Gut*. 2017;66(4):683–91. DOI:10.1136/gutjnl-2015-310912
5. Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, et al. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin*. 2018;68(6):394–424. DOI:10.3322/caac.21492
6. Mortensen LQ, Burcharth J, Andresen K, et al. An 18-Year Nationwide Cohort Study on The Association Between Diverticulitis and Colon Cancer. *Ann Surg*. 2017;265(5):954–9. DOI:10.1097/SLA.0000000000001794

7. Zhang Y, Zhang H, Zhu J, et al. Association between diverticular disease and colorectal cancer: a bidirectional mendelian randomization study. *BMC Cancer*. 2023;23:137. DOI:10.1186/s12885-023-10606-x
8. Stefánsson T, Ekbom A, Sparén P, Pahlman L. Association between sigmoid diverticulitis and left-sided colon cancer: a nested, population-based, case control study. *Scand J Gastroenterol*. 2004;39(8):743-7. DOI:10.1080/00365520410003272
9. Viscido A, Ciccone F, Vernia F, et al. Association of Colonic Diverticula with Colorectal Adenomas and Cancer. *Medicina (Kaunas)*. 2021;57(2):108. DOI:10.3390/medicina57020108
10. Meyer J, Buchs NC, Ris F. Risk of colorectal cancer in patients with diverticular disease. *World J Clin Oncol*. 2018;9(6):119-22. DOI:10.5306/wjco.v9.i6.119
11. Koo CH, Chang JHE, Syn NL, et al. Systematic Review and Meta-analysis on Colorectal Cancer Findings on Colonic Evaluation After CT-Confirmed Acute Diverticulitis. *Dis Colon Rectum*. 2020;63(5):701-9. DOI:10.1097/DCR.0000000000001664
12. Aldoori WH, Giovannucci EL, Rockett HR, et al. A prospective study of dietary fiber types and symptomatic diverticular disease in men. *J Nutr*. 1998;128(4):714-9. DOI:10.1093/jn/128.4.714
13. Sandler RS, Lyles CM, Peipins LA, et al. Diet and risk of colorectal adenomas: macronutrients, cholesterol, and fiber. *J Natl Cancer Inst*. 1993;85(11):884-91. DOI:10.1093/jnci/85.11.884
14. Lee HJ, Park SJ, Cheon JH, et al. The relationship between diverticulosis and colorectal neoplasia: A meta-analysis. *PLoS One*. 2019;14(5):e0216380. DOI:10.1371/journal.pone.0216380
15. Erlinger TP, Platz EA, Rifai N, Helzlsouer KJ. C-reactive protein and the risk of incident colorectal cancer. *JAMA*. 2004;291(5):585-90. DOI:10.1001/jama.291.5.585
16. Breynaert C, Vermeire S, Rutgeerts P, Van Assche G. Dysplasia and colorectal cancer in inflammatory bowel disease: a result of inflammation or an intrinsic risk? *Acta Gastroenterol Belg*. 2008;71(4):367-72.
17. Wang K, Karin M. Tumor-Elicited Inflammation and Colorectal Cancer. *Adv Cancer Res*. 2015;128:173-96. DOI:10.1016/bs.acr.2015.04.014
18. Бакулин И.Г., Скалинская М.И., Маев И.В., и др. Фармакотерапия воспалительных заболеваний кишечника: управление эффективностью и безопасностью. *Терапевтический архив*. 2021;93(8):841-52 [Bakulin IG, Skalinskaya MI, Maev IV, et al. Pharmacotherapy of inflammatory bowel diseases: efficacy performance and safety management. *Terapevticheskii Arkhiv (Ter. Arkh.)*. 2021;93(8):841-52 (in Russian)]. DOI:10.26442/00403660.2021.08.200982
19. Hibino S, Kawazoe T, Kasahara H, et al. Inflammation-Induced Tumorigenesis and Metastasis. *Int J Mol Sci*. 2021;22(11):5421. DOI:10.3390/ijms22115421
20. Faget DV, Ren Q, Stewart SA. Unmasking senescence: context-dependent effects of SASP in cancer. *Nat Rev Cancer*. 2019;19(8):439-53. DOI:10.1038/s41568-019-0156-2
21. Risio M, Coverlizza S, Ferrari A, et al. Immunohistochemical study of epithelial cell proliferation in hyperplastic polyps, adenomas, and adenocarcinomas of the large bowel. *Gastroenterology*. 1988;94(4):899-906. DOI:10.1016/0016-5085(88)90545-8
22. Ullman TA, Itzkowitz SH. Intestinal inflammation and cancer. *Gastroenterology*. 2011;140(6):1807-16. DOI:10.1053/j.gastro.2011.01.057
23. Tursi A, Brandimarte G, Elisei W, et al. Epithelial cell proliferation of the colonic mucosa in different degrees of colonic diverticular disease. *J Clin Gastroenterol*. 2006;40(4):306-11. DOI:10.1097/01.mcg.0000210093.54425.72
24. Morini S, Hassan C, Zullo A, et al. Epithelial cell proliferation of the colonic mucosa in diverticular disease: a case-control study. *Aliment Pharmacol Ther*. 2005;21(11):1385-90. DOI:10.1111/j.1365-2036.2005.02492.x
25. Осадчук М.А., Свистунов А.А., Золотовицкая А.М., и др. Дивертикулярная болезнь толстой кишки и ее ассоциация с полипами и колоректальным раком: клинико-инструментальное и иммуноморфологическое исследование. *Медицинский вестник Северного Кавказа*. 2020;15(1):52-7 [Osadchuk MA, Svishtunov AA, Zolotovickaya AM, et al. Diverticular disease of the colon and its association with polyps and colorectal cancer: a clinical, instrumental and immunomorphological study. *Medical News of the North Caucasus*. 2020;15(1):52-7 (in Russian)]. DOI:10.14300/mnnc.2020.15011
26. Осадчук М.А., Свистунов А.А., Золотовицкая А.М., и др. Прогнозирование течения дивертикулярной болезни толстого кишечника при ее сочетании с аденоматозными полипами и раком кишечника в контексте клинко-инструментальных данных и экспрессии Ki-67 и α -SMA в слизистой оболочке кишечника. *Медицинский вестник Северного Кавказа*. 2019;14(4):609-14 [Osadchuk MA, Svishtunov AA, Zolotovickaya AM, et al. Prediction of the course of diverticular disease in its combination with adenomatous polyps and colorectal cancer in the context of clinical and instrumental data and expression of Ki-67 and α -SMA in the intesti. *Medical News of the North Caucasus*. 2019;14(4):609-14 (in Russian)]. DOI:10.14300/mnnc.2019.14152
27. Melling N, Kowitz CM, Simon R, et al. High Ki67 expression is an independent good prognostic marker in colorectal cancer. *J Clin Pathol*. 2016;69(3):209-14. DOI:10.1136/jclinpath-2015-202985
28. Lumachi F, Orlando R, Marino F, et al. Expression of p53 and Ki-67 as prognostic factors for survival of men with colorectal cancer. *Anticancer Res*. 2012;32(9):3965-7.
29. Российская гастроэнтерологическая ассоциация, Ассоциация колопроктологов России. Клинические рекомендации. Дивертикулярная болезнь. Режим доступа: <https://policlinic-fts.ru/upload/docs21/kr179-divertikulyarnaya-bolezn.pdf>. Ссылка активна на 14.01.2024 [Russian Gastroenterological Association, Association of Coloproctologists of Russia. Clinical guidelines. Diverticular disease. Available at: <https://policlinic-fts.ru/upload/docs21/kr179-divertikulyarnaya-bolezn.pdf>. Accessed: 14.01.2024 (in Russian)].
30. Ассоциация онкологов России, Общероссийская общественная организация «Российское общество клинической онкологии», Российское общество специалистов по колоректальному раку, Общероссийская общественная организация «Ассоциация колопроктологов России». Клинические рекомендации. Злокачественное новообразование ободочной кишки. 2022 [Association of Oncologists of Russia, All-Russian Public Organization "Russian Society of Clinical Oncology", Russian Society of Colorectal Cancer Specialists, All-Russian Public Organization "Association of Coloproctologists of Russia." Clinical guidelines. Malignant neoplasm of the colon. 2022 (in Russian)].
31. Андреев Д.Н., Кучерявый Ю.А. Ожирение как фактор риска заболеваний пищеварительной системы. *Терапевтический архив*. 2021;93(8):954-62 [Andreev DN, Kucheryavii YuA. Obesity as a risk factor for diseases of the digestive system. *Terapevticheskii Arkhiv (Ter. Arkh.)*. 2021;93(8):954-62 (in Russian)]. DOI:10.26442/00403660.2021.08.200983
32. Вахрушев Я.М., Хохлачева Н.А. Факторы, способствующие образованию желчных камней, и их взаимодействие. *Терапевтический архив*. 2010;82(1):8-11 [Vahrushev YaM, Khokhlacheva NA. Factors contributing to gallstone formation and their interaction. *Terapevticheskii Arkhiv (Ter. Arkh.)*. 2010;82(1):8-11 (in Russian)].
33. Свистунов А.А., Осадчук М.А., Миронова Е.Д., и др. Роль основных факторов риска и эндокринных клеток антрального отдела желудка, продуцирующих мотилин, в возникновении желчнокаменной болезни. *Терапевтический архив*. 2022;94(2):194-9 [Svishtunov AA, Osadchuk MA, Mironova ED, et al. The role of the main risk factors and endocrine cells of the antrum of the stomach producing motilin in the occurrence of cholelithiasis. *Terapevticheskii Arkhiv (Ter. Arkh.)*. 2022;94(2):194-9 (in Russian)]. DOI:10.26442/00403660.2022.02.201370
34. Guérin A, Mody R, Fok B, et al. Risk of developing colorectal cancer and benign colorectal neoplasm in patients with chronic constipation. *Aliment Pharmacol Ther*. 2014;40(1):83-92. DOI:10.1111/apt.12789
35. Lin X, Liu Y, Ma L, et al. Constipation induced gut microbiota dysbiosis exacerbates experimental autoimmune encephalomyelitis in C57BL/6 mice. *J Transl Med*. 2021;19:317. DOI:10.1186/s12967-021-02995-z
36. Belt EJT, Brosens RPM, Delis-van Diemen PM, et al. Cell cycle proteins predict recurrence in stage II and III colon cancer. *Ann Surg Oncol*. 2012;19 Suppl. 3:S682-92. DOI:10.1245/s10434-012-2216-7
37. Sancakli Usta C, Turan G, Hocaoglu M, et al. Differential Expressions of Ki-67, Bcl-2, and Apoptosis Index in Endometrial Cells of Women With and Without Type II Diabetes Mellitus and Their Correlation with Clinicopathological Variables. *Reprod Sci*. 2021;28(5):1447-56. DOI:10.1007/s43032-020-00423-z
38. Yan X, Gao Z, Zhou Y, et al. Expressions of IGF-1R and Ki-67 in breast cancer patients with diabetes mellitus and an analysis of biological characteristics. *Pak J Med Sci*. 2022;38(1):281-6. DOI:10.12669/pjms.38.1.4718

39. Minamino T, Orimo M, Shimizu I, et al. A crucial role for adipose tissue p53 in the regulation of insulin resistance. *Nat Med*. 2009;15(9):1082-7. DOI:10.1038/nm.2014
40. Goldstein I, Rotter V. Regulation of lipid metabolism by p53 – fighting two villains with one sword. *Trends Endocrinol Metab*. 2012;23(11):567-75. DOI:10.1016/j.tem.2012.06.007
41. Leslie A, Carey FA, Pratt NR, Steele RJC. The colorectal adenoma-carcinoma sequence. *Br J Surg*. 2002;89(7):845-60. DOI:10.1046/j.1365-2168.2002.02120.x
42. Ивашкин В.Т., Маев И.В., Каприн А.Д., и др. Раннее выявление онкологических заболеваний органов пищеварения (методическое руководство Российской гастроэнтерологической ассоциации и Ассоциации онкологов России для врачей первичного звена здравоохранения). *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии*. 2019;29(5):53-74 [Ivashkin VT, Mayev IV, Kaprin AD, et al. Early Detection of Oncological Diseases of the Digestive System (Guidelines of the Russian Gastroenterological Association and the Russian Association of Oncologists for Primary Care Physicians). *Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology*. 2019;29(5):53-74 (in Russian)]. DOI:10.22416/1382-4376-2019-29-5-53-74
43. Хатьков И.Е., Каграманова А.В., Захаржевская Н.Б., и др. Современные принципы скрининга, диагностики и терапии колоректального рака. *Терапевтический архив*. 2016;88(2):90-6 [Khat'kov IE, Kagramanova AV, Zakharzhevskaya NB, et al. Current principles in the screening, diagnosis, and therapy of colorectal cancer. *Terapevticheskii Arkhiv (Ter. Arkh.)*. 2016;88(2):90-6 (in Russian)]. DOI:10.17116/terarkh201688290-96
44. Schell MJ, Yang M, Teer JK, et al. A multigene mutation classification of 468 colorectal cancers reveals a prognostic role for APC. *Nat Commun*. 2016;7:11743. DOI:10.1038/ncomms11743
45. Itatani Y, Yamamoto T, Zhong C, et al. Suppressing neutrophil-dependent angiogenesis abrogates resistance to anti-VEGF antibody in a genetic model of colorectal cancer. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2020;117(35):21598-608. DOI:10.1073/pnas.2008112117
46. Lane DP. Cancer. p53, guardian of the genome. *Nature*. 1992;358(6381):15-6. DOI:10.1038/358015a0
47. Li XL, Zhou J, Chen ZR, Chng WJ. p53 mutations in colorectal cancer-molecular pathogenesis and pharmacological reactivation. *World J Gastroenterol*. 2015;21(1):84-93. DOI:10.3748/wjg.v21.i1.84
48. Baas IO, Mulder JW, Offerhaus GJ, et al. An evaluation of six antibodies for immunohistochemistry of mutant p53 gene product in archival colorectal neoplasms. *J Pathol*. 1994;172(1):5-12. DOI:10.1002/path.1711720104
49. Rodrigues NR, Rowan A, Smith ME, et al. p53 mutations in colorectal cancer. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1990;87(19):7555-9. DOI:10.1073/pnas.87.19.7555
50. Hollstein M, Sidransky D, Vogelstein B, Harris CC. p53 mutations in human cancers. *Science*. 1991;253(5015):49-53. DOI:10.1126/science.1905840
51. Takayama T, Miyanishi K, Hayashi T, et al. Colorectal cancer: genetics of development and metastasis. *J Gastroenterol*. 2006;41(3):185-92. DOI:10.1007/s00535-006-1801-6
52. Munro AJ, Lain S, Lane DP. P53 abnormalities and outcomes in colorectal cancer: a systematic review. *Br J Cancer*. 2005;92(3):434-44. DOI:10.1038/sj.bjc.6602358
53. Labuschagne CF, Zani F, Voudsen KH. Control of metabolism by p53 – Cancer and beyond. *Biochim Biophys Acta*. 2018;1870(1):32-42. DOI:10.1016/j.bbcan.2018.06.001
54. Homayounfar R, Jeddi-Tehrani M, Cheraghpour M, et al. Relationship of p53 accumulation in peripheral tissues of high-fat diet-induced obese rats with decrease in metabolic and oncogenic signaling of insulin. *Gen Comp Endocrinol*. 2015;214:134-9. DOI:10.1016/j.ygcen.2014.06.029
55. Yokoyama M, Okada S, Nakagomi A, et al. Inhibition of endothelial p53 improves metabolic abnormalities related to dietary obesity. *Cell Rep*. 2014;7(5):1691-703. DOI:10.1016/j.celrep.2014.04.046
56. Zaugg K, Yao Y, Reilly PT, et al. Carnitine palmitoyltransferase 1C promotes cell survival and tumor growth under conditions of metabolic stress. *Genes Dev*. 2011;25(10):1041-51. DOI:10.1101/gad.1987211
57. Goldstein I, Ezra O, Rivlin N, et al. p53, a novel regulator of lipid metabolism pathways. *J Hepatol*. 2012;56(3):656-62. DOI:10.1016/j.jhep.2011.08.022
58. Schwab U, Stein H, Gerdes J, et al. Production of a monoclonal antibody specific for Hodgkin and Sternberg-Reed cells of Hodgkin's disease and a subset of normal lymphoid cells. *Nature*. 1982;299(5878):65-7. DOI:10.1038/299065a0
59. Luo ZW, Zhu MG, Zhang ZQ, et al. Increased expression of Ki-67 is a poor prognostic marker for colorectal cancer patients: a meta analysis. *BMC Cancer*. 2019;19:123. DOI:10.1186/s12885-019-5324-y
60. Li P, Xiao ZT, Braciak TA, et al. Association between Ki67 Index and Clinicopathological Features in Colorectal Cancer. *Oncol Res Treat*. 2016;39(11):696-702. DOI:10.1159/000450623
61. Menon SS, Guruvayoorappan C, Sakthivel KM, Rasmi RR. Ki-67 protein as a tumour proliferation marker. *Clin Chim Acta*. 2019;491:39-45. DOI:10.1016/j.cca.2019.01.011
62. Li LT, Jiang G, Chen Q, Zheng JN. Ki67 is a promising molecular target in the diagnosis of cancer (review). *Mol Med Rep*. 2015;11(3):1566-72. DOI:10.3892/mmr.2014.2914
63. Lei HT, Yan S, He YH, et al. Ki67 testing in the clinical management of patients with non-metastatic colorectal cancer: Detecting the optimal cut-off value based on the Restricted Cubic Spline model. *Oncol Lett*. 2022;24(6):420. DOI:10.3892/ol.2022.13540
64. Fodor IK, Hutchins GG, Espiritu C, et al. Prognostic and predictive significance of proliferation in 867 colorectal cancers. *J Clin Pathol*. 2012;65(11):989-95. DOI:10.1136/jclinpath-2012-200911

Статья поступила в редакцию / The article received: 08.09.2023