На правах рукописи

Савельева Татьяна Александровна

ДИАГНОСТИКА, ЛЕЧЕНИЕ И МОНИТОРИНГ РОССИЙСКИХ ПАЦИЕНТОВ С СИНДРОМОМ ПЕЙТЦА-ЕГЕРСА

3.1.9. Хирургия

1.5.7. Генетика

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание ученой степени

кандидата медицинских наук

Москва – 2025

Работа выполнена в ФГБУ «НМИЦ колопроктологии имени А.Н. Рыжих» Минздрава России

Научные руководители:

доктор медицинских наук **Пономаренко Алексей Алексеевич**

доктор медицинских наук **Цуканов Алексей Сергеевич**

Официальные оппоненты:

Гуляев Андрей Андреевич – доктор медицинских наук, профессор, главный научный сотрудник отдела неотложной хирургии, эндоскопии и интенсивной терапии ГБУЗ «НИИ СП им. Н.В. Склифосовского ДЗМ»

Акуленко Лариса Вениаминовна – доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой медицинской генетики ФГБОУ «Российский университет медицины» Минздрава России

Ведущая организация: ФГБУ «НМИЦ хирургии им. А.В. Вишневского» Минздрава России

Защита диссертации состоится «5» июня 2025 года в ___ часов на заседании диссертационного совета 21.1.030.01 на базе ФГБУ «НМИЦ колопроктологии имени А.Н. Рыжих» Минздрава России по адресу: 123423, Москва, ул. Саляма Адиля, дом 2

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке ФГБУ «НМИЦ колопроктологии имени А.Н. Рыжих» Минздрава России (123423, Москва, ул. Саляма Адиля, дом 2) и на сайте http://www.new.gnck.ru

Автореферат разослан «__»_____2025 г.

Ученый секретарь диссертационного совета

кандидат медицинских наук Суровегин Евгений Сергеевич

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы исследования и степень ее разработки

Синдром Пейтца-Егерса (СПЕ) – это крайне редкий наследственный полипозный синдром с аутосомно-доминантным типом наследования, который клинически характеризуется ростом множественных гамартомных полипов в желудочно-кишечном тракте, слизисто-кожной меланиновой пигментацией, а также высоким риском развития злокачественных новообразований (Giardiello F.M. et al., 2006; Kopacova M. et al., 2009; Latchford A.R. et al., 2019; McGarrity T.J. et al., 2000; Wu M. et al., 2023).

Синдром Пейтца-Егерса занимает второе место по частоте встречаемости после аденоматозных полипозных синдромов, а по своим клиническим проявлениям отличается от них более ранней манифестацией, связанной с возникновением осложнений в виде кишечной непроходимости либо желудочно-кишечных кровотечений (Савельева Т.А. и др., 2021; Цуканов А.С. и др., 2017, Шелыгин Ю.А. и др., 2016).

Диагностика СПЕ представляет трудную задачу, несмотря на наличие у большинства пациентов меланиновой пигментации красной каймы губ. Изначально пациентам проводят симптоматическое лечение от гипохромной анемии, гастрита, колита и других заболеваний, симптомы которых имеют сходную картину с клиникой гамартомного полипоза желудочно-кишечного тракта. У большинства пациентов диагноз устанавливается только после нескольких перенесенных операций, обусловленных тонкокишечными инвагинациями с нарушением проходимости, как правило сопровождающихся резекцией обширных участков тонкой кишки. У 25% пациентов возникает синдром короткой кишки (Lin B.C. et al., 2000; McGarrity T.J. et al., 2006; Spigelman, A.D. et al., 1989). В срочном порядке по поводу кишечной непроходимости выполняется 70% первоначальных лапаротомий, а повторные лапаротомии требуются 39-43% пациентам (Choi H.S. et al., 2000; Hinds R. et al., 2004).

Другой особенностью синдрома Пейтца-Егерса является повышенный в 10-18 раз риск развития злокачественных новообразований (ЗНО) различных локализаций по сравнению с общей популяцией (Giardiello F.M. et al., 1987; McGarrity T.J. et al., 2006; Van Lier M.G. et al., 2011).

Несмотря на более чем 125-летнюю историю изучения СПЕ, до настоящего времени нет четкого алгоритма диагностики, лечения и мониторинга данной категории пациентов. Связано это с низкой частотой СПЕ в популяции и, соответственно, небольшими выборками в исследованиях. Кроме того, в разных популяциях имеются как клинические, так и генетические особенности течения заболевания. В отечественной литературе практически отсутствуют публикации, посвященные изучению пациентов с СПЕ.

По этой причине в ФГБУ «НМИЦ колопроктологии имени А.Н. Рыжих» Минздрава России было проведено ретроспективно-проспективное одноцентровое исследование, посвященное выявлению клинических и генетических особенностей у российских пациентов с СПЕ.

Цель исследования

Оптимизация диагностики, лечения и мониторинга пациентов с синдромом Пейтца-Егерса.

Задачи исследования

1. Установить особенности клинической картины синдрома Пейтца-Егерса у российских пациентов.

2. Описать частоту патогенных вариантов в гене *STK11* у российских пациентов с синдромом Пейтца-Егерса. Выяснить наличие клинико-генетических корреляций.

3. Оценить результаты эндоскопического и хирургического лечения.

4. Определить оптимальную хирургическую тактику у пациентов с синдромом Пейтца-Егерса.

5. Разработать рекомендации по диспансерному мониторингу для совершеннолетних пациентов с синдромом Пейтца-Егерса.

Научная новизна

Впервые в РФ проведено исследование, направленное на изучение и выявление клинико-генетических особенностей пациентов с синдромом Пейтца-Егерса. К выявленным особенностям у пациентов с СПЕ относятся: 100% меланиновая пигментация красной каймы губ, более высокая частота поражения гамартомными полипами желудочно-кишечного тракта в сравнении с популяциями США, Японии, Китая и сопоставимая с европейскими популяциями. Получены новые данные о преобладании точковых патогенных вариантов в сравнении с крупными перестройками у российских пациентов. Впервые в мире описано 10 новых патогенных вариантов в гене *STK11*. По результатам исследования разработана оптимальная хирургическая тактика лечения и предложены рекомендации по диагностике и диспансерному мониторингу пациентов с СПЕ.

Теоретическая и практическая значимость работы

Благодаря проведенному исследованию, впервые описаны клинико-генетические особенности течения СПЕ у российских пациентов, определена оптимальная хирургическая тактика лечения и разработаны рекомендации по диагностике и мониторингу совершеннолетних

больных с СПЕ. Данные разработки могут быть приняты для реализации в специализированных лечебно-профилактических учреждениях.

Методология и методы исследования

Работа выполнена в виде одноцентрового ретроспективно-проспективного исследования, в ходе которого применены современные способы сбора и обработки информации, объективные методы инструментального обследования и диагностики с включением достаточного числа клинических наблюдений.

Данные о пациентках были внесены в электронную таблицу Microsoft Excel 2019 for Windows. Статистический анализ проводили в программе Statistica 13.3 (TIBCO, USA) и RStudio (R v. 4.3.2 (R Core Team, Vienna, Austria)) с применением библиотек pROC, ROCR, ggplot2, survival, survminer, GenBinomApps. Качественные признаки описывались абсолютными и относительными частотами (n (%)). Все количественные величины представляли медианой, нижним и верхним квартилями (Me (Q1; Q3)), указывали минимальное и максимальное значения (Min – Max), подгруппы сравнивали U-критерием Манна-Уитни. Статистически значимыми считали различия при $p<0,05$. Для оценки вероятности наступления исхода, за который принималось диагностирование ЗНО, в зависимости от возраста были построены кривые выживаемости по методу Каплана-Майера. Для поиска возрастной границы по выявлению высокого риска развития ЗНО был проведен ROC-анализ с построением ROC-кривой и оценки ее площади; точку отсечки (cut-off) находили с помощью критерия Юдена, для которой определяли чувствительность и специфичность с указанием 95% доверительного интервала (ДИ), рассчитанного по методу Клоппера-Пирсона.

Положения, выносимые на защиту

1. У 100% российских пациентов с синдромом Пейтца-Егерса имеется слизисто-кожная меланиновая пигментация, а также более высокая частота поражения гамартомными полипами желудочно-кишечного тракта по сравнению с пациентами из США, Японии, Китая ($p<0,05$) и статистически сопоставима с данными, полученными у пациентов из ФРГ, Нидерландов ($p>0,05$). Среди всех пациентов и их родственников с подтвержденным диагнозом СПЕ превалирует рак поджелудочной железы (21%), рак легких (18%) и толстой кишки (18%). У женщин также выявлялся рак шейки матки (25%), рак молочной железы (19%), рак яичников (13%).

2. У российских пациентов выявлено 10 новых ранее не описанных в мире патогенных вариантов в гене *STK11*, а также преобладание точковых вариантов (85%) над крупными делециями (15%). Целесообразно включение метода MLPA в рутинную ДНК-диагностику пациентов. Установлено отсутствие клинико-генетической корреляции.

3. Частота осложнений 1,8% (5/272), возникающая во время эндоскопического удаления гамартомных полипов, сопоставима с частотой осложнений 4% (2/50) при плановых хирургических вмешательствах (p=0,3), и значительно ниже в сравнении с 9,6% (7/73) при экстренных хирургических вмешательствах (p=0,0047).

4. При выборе объема хирургического лечения следует отдавать предпочтение эндоскопическому расправлению тонкокишечных инвагинаций и удалению гамартомных полипов, а при невозможности выполнения эндоскопического вмешательства необходимо применение интестиноскопии с полипэктомией при абдоминальной операции через энтеротомное отверстие. При регулярном динамическом наблюдении и своевременном удалении полипов у 94% пациентов удалось избежать абдоминальных хирургических вмешательств на протяжении длительного времени с медианой 8 (4;13) лет.

5. Разработаны рекомендации по мониторингу совершеннолетних пациентов с синдромом Пейтца-Егерса, включающие ежегодное выполнение гастроскопии, колоноскопии, исследование тонкой кишки. Предпочтительным методом для визуализации гамартомных полипов в тонкой кишке является видеокапсульная эндоскопия, которую следует выполнять после исключения тонкокишечных инвагинаций путем проведения лучевых методов диагностики (УЗИ кишечника, КТ/МРТ-энтерография, рентгенологическое исследование пассажа бария по тонкой кишке). Для обнаружения ЗНО внекишечной локализации на ранних стадиях необходимо проведение КТ/МРТ с контрастированием органов брюшной полости, малого таза, рентгенографии легких 1 раз в год, а с 40 лет – 2 раза в год. Женщинам с установленным диагнозом СПЕ необходима постановка на учет у гинеколога с обязательным ежегодным обследованием согласно клиническим рекомендациям по выявлению ЗНО яичников, шейки матки, молочных желез. При выявлении в семейном анамнезе раков других редких локализаций (головного мозга, слизистой носа и др.) рекомендуется обследование у соответствующих специалистов за 5 лет до диагностирования в семье ЗНО данной локализации.

Соответствие диссертации паспорту научной специальности

В процессе научного диссертационного исследования разработана схема обследования желудочно-кишечного тракта у пациентов с наследственным синдромом Пейтца-Егерса, что соответствует п. 2 «Разработка и усовершенствование методов диагностики и предупреждения хирургических заболеваний» Паспорта специальности 3.1.9 – хирургия. На основании опыта лечения данной категории пациентов, а также обобщения данных литературы был определен оптимальный объем хирургического лечения пациентов с синдромом Пейтца-Егерса, что соответствует п. 4 «Экспериментальная и клиническая разработка методов лечения хирургических болезней и их внедрение в клиническую практику» Паспорта специальности

3.1.9. Хирургия. Предложен алгоритм ДНК-диагностики патогенных вариантов в гене *STK11*, включающий целесообразность применения метода MLPA. Диссертационная работа соответствует формуле специальности 1.5.7. Генетика, охватывающей изучение проблем изменчивости и наследственности, закономерностей процессов хранения, передачи и реализации генетической информации на молекулярном, клеточном, организменном и популяционном уровнях. Области исследования: «Молекулярные и цитологические основы наследственности»; «Генетика человека. Медицинская генетика. Наследственные болезни». Настоящая работа посвящена совершенствованию подходов к изучению наследственных молекулярных нарушений в рамках персонализированной медицины.

Степень достоверности и апробация результатов

Количество больных, включенных в исследование, продолжительность наблюдения за пациентами, анализ результатов лечения, применение современных молекулярно-генетических и инструментальных методов диагностики, а также статистическая обработка данных делают полученные результаты достоверными.

Апробация работы состоялась 04 декабря 2024 года на научно-практической конференции сотрудников ФГБУ «НМИЦ колопроктологии имени А. Н. Рыжих» Минздрава России и кафедры колопроктологии и эндоскопии ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России.

Основные положения работы дважды доложены на ученом совете ФГБУ «НМИЦ колопроктологии имени А. Н. Рыжих» Минздрава России (в 2022г. и 2023г.), на заседании общества эндоскопистов г. Москвы и Московской области (Московское отделение Ассоциации «Эндоскопическое общество «РЭНДО») 18 января 2023г., а также на Всероссийской научно-практической конференции с международным участием «Съезд колопроктологов России» (г. Москва, 3–5 октября 2024 г.).

Внедрение результатов исследования в практику

Разработанные рекомендации апробированы и внедрены в клиническую практику ФГБУ “НМИЦ колопроктологии имени А.Н. Рыжих” Минздрава России и ГБУЗ Московский клинический научный центр имени А.С. Логинова ДЗМ.

Личный вклад автора

Автором проведен аналитический обзор литературы по тематике исследования, на основании которого определена актуальность проблемы и разработан дизайн исследования. Кроме того, диссертантом проведена работа по сбору и статистическому анализу клинического материала. Соискателем проанализированы и обобщены результаты исследования,

сформулированы выводы, практические рекомендации, а также подготовлены публикации по теме исследования.

Публикации по теме диссертации

Результаты исследования опубликованы в 4 печатных работах в периодических изданиях, рекомендуемых ВАК для публикаций материалов диссертационных работ.

Структура и объем диссертации

Диссертационная работа изложена на 131 странице машинописного текста и состоит из введения, четырех глав, заключения, выводов, практических рекомендаций, списка сокращений и условных обозначений, списка литературы, который включает 137 источников, в том числе 24 отечественных и 113 зарубежных. Работа иллюстрирована 50 рисунками и 17 таблицами.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Материалы и методы

В рамках диссертационного исследования анализу подвергнуты 50 пациентов из 44 семей с подтвержденным синдромом Пейтца-Егерса. Все пациенты соответствовали международным критериям для постановки диагноза СПЕ. В исследуемой группе пациентов с СПЕ мужчин было 23 (46%), женщин – 27 (54%). Медиана возраста пациентов на момент обращения составила 29 (18;36) (18-57) лет.

Выявлено, что в 23/44 (52%) семьях прослеживался отягощенный семейный анамнез, 2/44 (5%) пациентов не имели данных об одном из родителей. Достоверно установлено, что смерть 21/23 человек первой линии родства с подтвержденным диагнозом СПЕ наступила от злокачественных заболеваний различных локализаций. Принимая во внимание небольшое количество пациентов с выявленными опухолями, эти родственники также учитывались при анализе злокачественных новообразований (таблица 1).

Таблица 1 – Клиническая характеристика пациентов

Показатель	Пациенты
Пол - мужской - женский	 23 (46%) 27 (54%)
Семейный анамнез (44 семьи) - есть - нет - нет данных	 23/44 (52%) 19/44 (43%) 2/44 (5%)
Возраст появления первых жалоб, лет	11 (6;18) (0,5-24) *
Возраст при постановке диагноза, лет	23 (15;34) (1-53)*

Продолжение таблицы 1

Возраст первой операции, годы	17 (11;24) (0,5-45)
Наличие патогенного варианта в гене *STK11* в семье	39/44 (89%)
Период наблюдения, лет	3 (2;13) (1-13)*
*mediana (Q1;Q3) (min-max)	

Результаты обследования пациентов

Первые жалобы отмечались в детско-юношеском возрасте у 40/50 (80%) пациентов. Медиана возраста появления первых жалоб составила 11 (6;18) (0,5-24) лет, что соответствует данным мировой литературы. Жалобы, как правило, связаны с ростом гамартомных полипов. Это были тянущие или схваткообразные боли в животе у 46/50 (92%) пациентов, слабость у 32/50 (64%), обусловленная снижением гемоглобина до 78 (67;93) (30-112) г/л из-за травматизации полипов и скрытого кровотечения, выпадение полипов из прямой кишки у 6/50 (12%) и тошнота у 9/50 (18%) (рисунок 1).

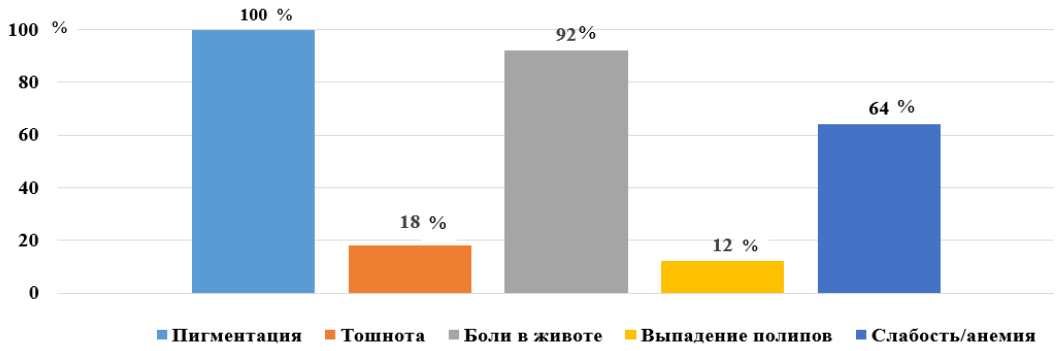

Рисунок 1 – Жалобы, возникающие у пациентов с СПЕ

При первичном осмотре пациентов на себя обращала внимание меланиновая пигментация красной каймы губ у 43/50 (86%) пациентов, которая изначально присутствовала у 100% пациентов и возникала в возрасте 1(0;3) (0-14) года. Также у 10/50 (20%) имелась пигментация слизистой щек, у 3/50 (6%) пациентов – кистей рук и стопах, а у 2/50 (4%) пациенток – глазного яблока (рисунок 2).

Для оценки распространенности поражения полипами желудочно-кишечного тракта пациентам проводили эндоскопическое исследование, включающее эзофагогастродуоденоскопию и колоноскопию. Методами выбора при обследовании тонкой кишки были рентгенографическое исследование пассажа бария по тонкой кишке или КТ-энтерография, которые позволяли визуализировать полипы и инвагинации. В случаях, когда инвагинаты не выявлялись, проводили видеокапсульное исследование. Трансоральную или трансректальную энтероскопию (интестиноскопию) использовали в качестве лечебно-диагностического метода.

Рисунок 2 – Виды меланиновой пигментации: А, Б – пигментация красной каймы губ; В – пигментация слизистой щек; Г – пигментация ладоней

Ранее проведенные молекулярно-генетические исследования у пациентов с СПЕ продемонстрировали, что в разных популяциях выявляются различные патогенные варианты (ПВ) в гене *STK11*. В результате выполненного нами исследования ПВ выявлены в 39/44 (89%) семьях. Среди обнаруженных ПВ в гене *STK11* преобладали точковые варианты у 33/39 (85%) семей, большие делеции выявлены у 6/39 (15%) семей (таблица 2). Было установлено, что 10/39 (26%) патогенных вариантов выявлено впервые, так как они не встретились в международных базах (www.hgmd.cf.ac.uk, www.ncbi.nlm.nih.gov/clinvar).

Таблица 2 – Виды патогенных вариантов в гене *STK11* (красным цветом выделены патогенные варианты, описанные впервые)

Тип патогенного варианта	Патогенный вариант	Описаны ранее	Число пациентов / семей
Мутации сайта-сплайсинга	c.464+1G>A	Да	1/1
	c.598-1G>A	Нет	1/1
	c.598-2A>G	Да	1/1
	c.734+1G>A	Да	4/2
	c.735-1G>A	Да	1/1
	c.863-1G>A	Да	1/1
Миссенс-мутации	c.200T>C p. Leu67Pro	Да	1/1
	c.419T>C p.Leu140Pro	Да	1/1
	c.443T>C p.Phe148Ser	Нет	1/1
	c.526G>A p.Asp176Asn	Да	1/1
	c.527A>T p.Asp176Val	Нет	1/1
	c.543C>A p.Asn181Lys	Да	2/2
	c.752G>A p.Gly251Asp	Да	1/1
	c.909C>G p.Ile303Met	Да	1/1
Инсерции	c.126_127insC p.Ala43ArgfsTer120	Нет	1/1

Продолжение таблицы 2

	c.574dup p.Ile192AsnfsTer74 c.803_810dup p.Ser271GlyfsTer19	Да Нет	1/1 1/1
Нонсенс-мутации	c.109C>T p.Gln37Ter c.147C>G p.Tyr49Ter c.354C>G p.Tyr118Ter c.475C>T p.Gln159Ter c.759C>A p.Tyr253Ter	Да Нет Да Да Да	1/1 2/1 1/1 1/1 1/1
Делеции	c.256del p.Arg86GlufsTer10 c.597+31_601del c.650del p.Pro217ArgfsTer70 c.747_749del p.Thr250del c.781del p.Tyr261ThrfsTer26 c.907_915del p.Ile303_Gln305del c.922del p.Trp308GlyfsTer28 c.933_936del p.Lys311AsnfsTer24 c.1010_1011del p.Val337GlyfsTer22	Нет Нет Да Да Нет Да Да Нет Да	1/1 1/1 1/1 1/1 1/1 1/1 1/1 1/1 3/1
Протяженные делеции	del 1 del 2-5 del 2-8 del 2-10 del 7,8		1/1 1/1 2/1 1/1 1/1

Патогенные варианты, выявленные у наших пациентов, локализовались в гене *STK11* со 109 по 1011 кодирующий нуклеотид. Как видно из данных (рисунок 3–4) в гене *STK11* нет участков, для которых был бы характерен более ранний или более поздний возраст манифестации заболевания. Также среди членов одной семьи, имеющих одинаковый патогенный вариант, возраст возникновения первых жалоб значительно отличается. Таким образом, нами не выявлено взаимосвязи возраста возникновения жалоб с локализацией патогенного варианта.

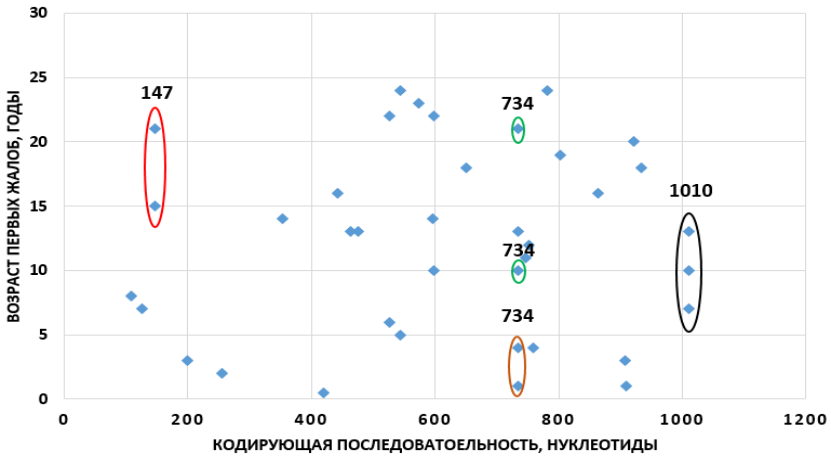

Рисунок 3 – Локализация патогенных вариантов в гене *STK11* (одинаковым цветом обведены члены одной семьи)

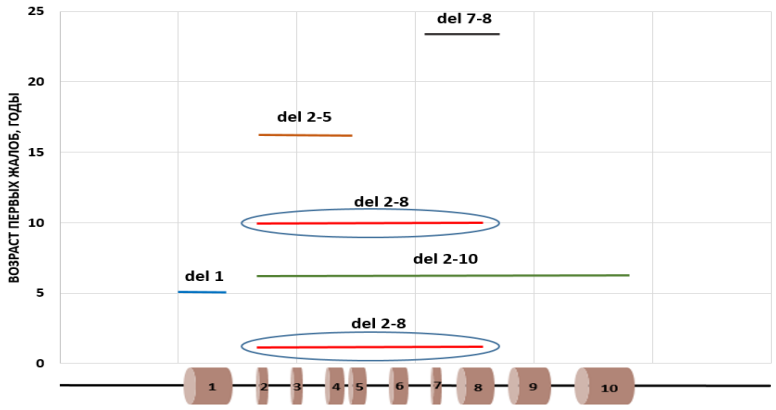

Рисунок 4 – Локализация больших делеций в гене *STK11* (члены одной семьи обведены)

Поскольку в работе Amos C.I. (Amos C.I. et al., 2004) говорилось о том, что пациенты с миссенс-мутациями имеют более позднюю манифестацию заболевания. При сравнении данных российских больных с СПЕ медиана возраста первых жалоб у пациентов с миссенс-вариантами составила 11 (5;16) (0,5-24) лет, а у пациентов с укороченными вариантами 13 (7;18) (1-24) лет, что является статистически незначимым (p=0,6).

Таким образом, на основании данных нашего анализа можно заключить, что у российских пациентов не выявлено наличия клинико-генетических корреляций.

Одним из основных клинических проявлений СПЕ является наличие гамартомных полипов в желудочно-кишечном тракте за исключением пищевода. При обращении в медицинское учреждение у всех пациентов с СПЕ был поражен хотя бы один из отделов тонкой кишки. Одновременно рост полипов во всех отделах тонкой кишки при первичном обследовании наблюдался у 20/50 (40%) пациентов и в последующем у 28/50 (56%) пациентов (таблица 3).

Таблица 3 – Распределение полипов по отделам желудочно-кишечного тракта

Частота поражения	Желудок	Тонкая кишка			Толстая кишка		
		ДПК*	Тощая кишка	Под-вздош-ная кишка	Правые отделы	Левые отделы	Прямая кишка
Первичное обследование, N=50	33 (66%)	50/50 (100%)			40/50 (80%)		
		27 (54%)	47 (94%)	39 (78%)	20 (40%)	38 (76%)	19 (38%)
Обследование при последнем посещении, N=50	40 (80%)	50 (100%)			44 (88%)		
		38 (76%)	41 (82%)	37 (74%)	25 (50%)	37 (74%)	21 (42%)
Примечание: *mediana (Q1;Q3) (min-max); * ДПК – двенадцатиперстная кишка.							

На основе представленных данных можно сделать вывод, что количество пациентов, у которых с возрастом развиваются новые полипы, увеличивается. Размеры полипов во всех отделах желудочно-кишечного тракта были сопоставимы. При этапном обследовании размер полипов был меньше, что связано с их периодическим удалением.

При анализе частоты поражения гамартомными полипами различных отделов жкт наших пациентов и пациентов из других популяций выявлено, что частота поражения желудка, тонкой кишки и толстой кишки сопоставима с данными, полученными у пациентов из ФРГ (Salloch H. et al., 2010) и Нидерландов (Gao H. et al., 2010) (p>0,05), и статистически значимо выше по сравнению с данными из США (Bartholomew L.G., 1957), Китая (Xu X. et al., 2022) и Японии (Utsunomiya J. et al., 1975) (p<0,05) (таблица 4).

Таблица 4 – Распределение полипов по отделам желудочно-кишечного тракта

Страны / Отделы ЖКТ	Россия (N=50)	ФРГ (N=31)	Нидерланды (N=13)	США (N=75)	Китай (N=40)	Япония (N=222)
	% поражения отделов ЖКТ					
Желудок	80	74 p=0,6	92 p=0,4	23 p<0,0001	48 p=0,0013	49 p<0,0001
Тонкая кишка	100	90 p=0,05	100 p=1,0	72 p<0,0001	28 p<0,0001	64 p<0,0001
Толстая кишка	88	77 p=0,2	77 p=0,4	34 p<0,0001	55 p=0,0006	53 p<0,0001

При первичном обращении в наш Центр у 16/50 (32%) пациентов выявлено наличие тонкокишечных инвагинатов. Медиана длины инвагината составляла 6 (4;10) (2-20) см. Минимальный размер полипа, вызвавшего инвагинацию, составил 15 мм в диаметре, максимальный – 10 см в диаметре. На основании этого, чтобы предотвратить формировании инвагинации, коллегиально (среди врачей, занимающихся данной патологией) было принято решение об удалении всех полипов диаметром от 1 см. При принятии решения о также учитывались данные мировой литературы (Van Lier M. G. et al., 2011).

Злокачественные заболевания были выявлены у 11/50 (22%) пациентов. Медиана возраста выявления рака составила 42 (41;48) (17-59) года (рисунок 5).

ЗНО среди пациентов преобладали у женщин за счет опухолей репродуктивной системы. Следует отметить, что опухоли женской половой сферы возникают раньше, чем ЗНО других локализаций. У трех пациенток выявлены метахронные опухоли различных локализаций через 8-27 лет после удаления первого злокачественного новообразования. Смерть у 7/11 (64%) пациентов наступила от прогрессирования заболевания в возрасте 42 (41;59) (39-62) лет. Излечение произошло у 1/11 (9%) пациентки с ЗНО яичников и 2/11 (18%) пациенток с аденокарциномой шейки матки.

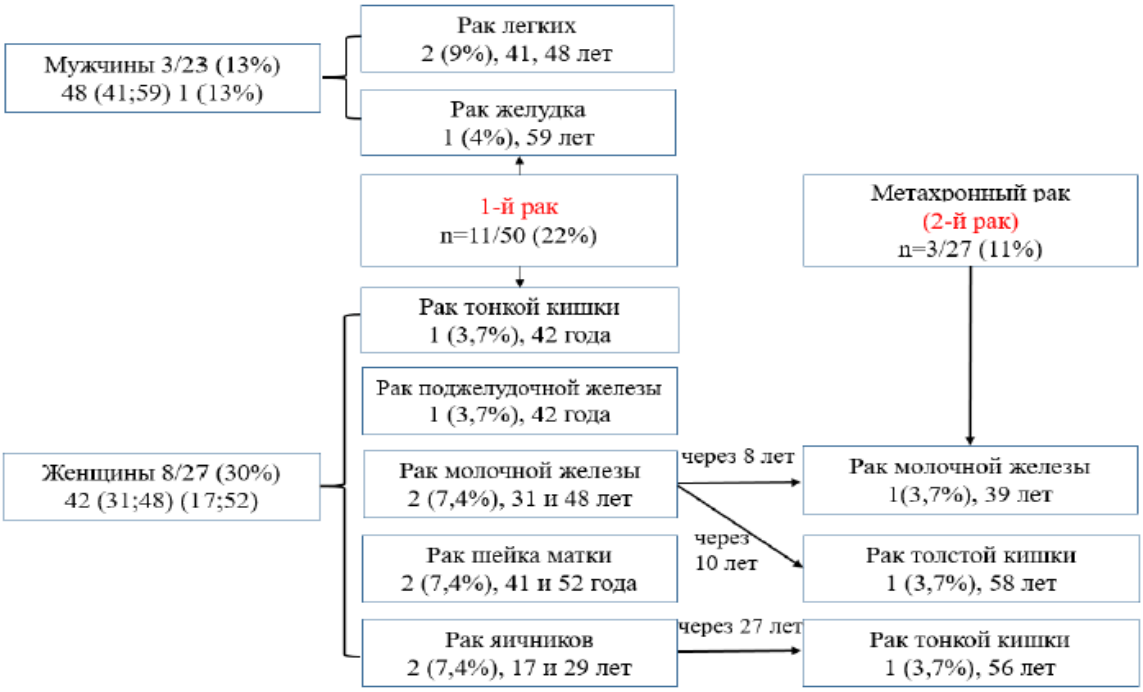

Рисунок 5 – Характеристика ЗНО у пациентов с СПЕ (N=11/50)

Среди 23 ближайших родственников, страдавших СПЕ, смерть от ЗНО различных локализаций наступила у 21 (91%) пациента в возрасте 52 (35;56) (30-62) лет (рисунок 6), и 2 пациента погибли по другим причинам.

Среди родственников у мужчин преобладал рак толстой кишки и легких, у женщин − рак поджелудочной железы.

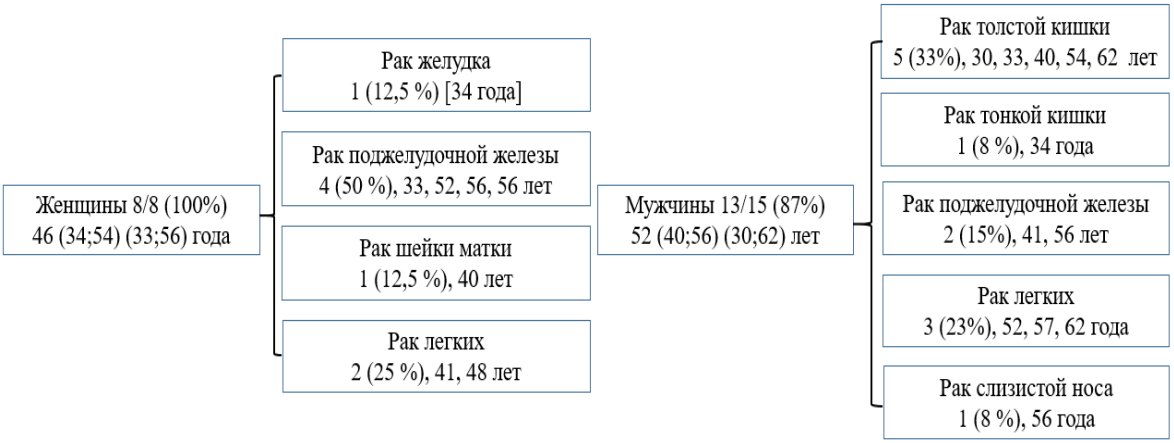

Рисунок 6 – Характеристика ЗНО у родственников с СПЕ пациентов (N=21/23)

Сводные данные по распределению ЗНО среди 11 пациентов и их 21 родственнику представлены на рисунке 7. Среди 32 пациентов со злокачественными образованиями 16 (50%) женского пола.

Рисунок 7 – Распределение ЗНО по органам (* распределение у женщин)

Учитывая небольшое количество пациентов, нами проанализированы характеристики времени возникновения рака в объединенной группе пациентов с СПЕ и их родственников с подтвержденным диагнозом СПЕ, умерших от ЗНО различных локализаций (N=32) (рисунок 8).

Для женщин медиана и интерквартильный интервал возраста заболевания ЗНО составила 45 (37;54) лет, для мужчин – 48 (33;56) лет. Статистически значимой разницы между мужчинами и женщинами не выявлено.

Из сопутствующих заболеваний наиболее часто выявлялась патология женской репродуктивной системы, что следует учитывать при мониторинге больных.

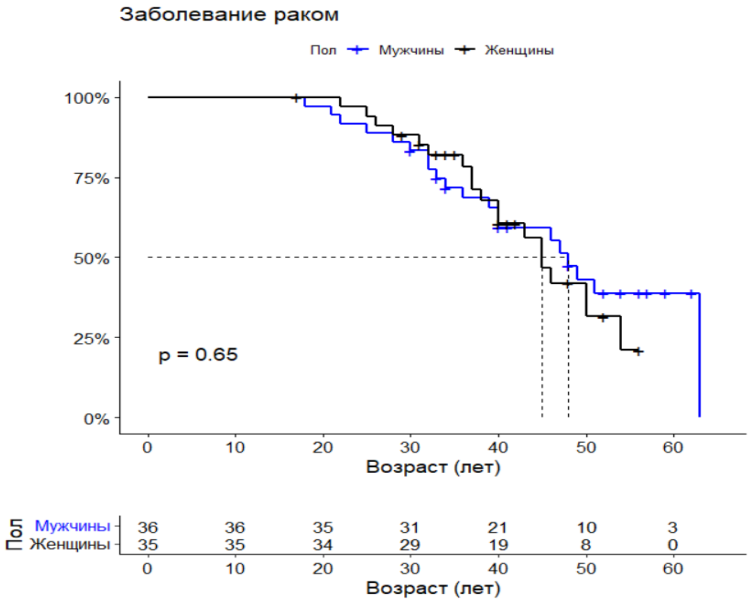

Рисунок 8 – Кривые Каплана-Мейера, иллюстрирующие вероятность развития ЗНО у мужчин и женщин в зависимости от возраста

Лечение и амбулаторный мониторинг пациентов с СПЕ

В экстренном порядке первично было оперировано 32/50 (64%) пациента. У 2/32 (6%) пациентов диагноз был установлен в возрасте 13 и 16 лет, однако они не проходили рекомендованные обследования, что привело к формированию тонкокишечной инвагинации с нарушением проходимости спустя 9 и 12 лет. Поводом для первой экстренной операции служила тонкокишечная непроходимость у 28/50 (56%) пациентов, толстокишечная непроходимость у 2/50 (4%) пациентов, кровотечение из крупного полипа до 6 см в Д в желудке у 1/50 (2%) пациента и кровотечение из ножки самоампутировавшегося полипа прямой кишки у 1/50 (2%) пациента. Медиана возраста первой экстренной операции составила 19 (10;24) (0,5-35) лет.

В плановом порядке первично оперировано 17/50 (34%) пациентов в возрасте 20 (13;24) (0,5-45) лет. Плановые операции выполнялись по поводу компенсированной тонкокишечной непроходимости у 10/50 (20%) человек, при наличии крупных, неудалимых эндоскопически, новообразований толстой кишки у 5/50 (10 %) пациентов и желудка у 2/50 (4%) пациентов. В дальнейшем двум пациентам без установленного диагноза после первой плановой операции на желудке и прямой кишке потребовались экстренные хирургические вмешательства по поводу тонкокишечной непроходимости. У 50 пациентов выполнено 73 экстренных и 50 плановых операций. Медиана количества операций, перенесенных одним пациентом, составила 2 (2;3) (1-11). При экстренных операциях резецировалось 95 (50;110) (20-180) см кишки, при плановых – 10 (0;20) (0-50) см, различия были статистически значимыми ($p<0,0001$).

После постановки диагноза при регулярном обследовании операции стали плановыми, хотя до введения в клиническую практику энтероскопии применялась выжидательная тактика. Развитие эндоскопических технологий позволило удалять полипы из тонкой кишки без энтеротомии. Однократно производили удаление от 1 до 10 полипов размерами от 1 до 6 см в диаметре. После установления диагноза СПЕ и регулярного обследования 47/50 (94%) пациентов удалось избежать абдоминальных операций на протяжении 8 (4;13) (1-13) лет. Остальные 3/50 (6%) пациента были повторно оперированы в связи с формированием тонкокишечных инвагинаций.

Наибольшая частота осложнений отмечена после экстренных операций. Частота осложнений при эндоскопическом удалении гамартомных полипов составила 1,8% (5/272) против 9,6% (7/73) при экстренных хирургических вмешательствах, что является статистически значимым ($p=0,0047$), и не отличалась от частоты осложнений при плановых хирургических вмешательств 4% (2/50) ($p=0,3$).

В отдаленные сроки у 4/50 (8%) пациентов, перенесших более 3 операций, сопровождающихся резекций обширных сегментов кишки, отмечалось учащение стула до 6-8 раз

в сутки. Однако синдром короткой кишки, характеризующийся развитием мальдигестии и мальабсорбции, потерей веса, у наших пациентов не наблюдается.

Все исследованные полипы имели типичную морфологическую картину, характерную для гамартомных полипов Пейтца-Егерса (рисунок 9).

На основании полученных результатов морфологического исследования биоптатов нами было сделано заключение, что только полное удаление и морфологическое исследование полипа может помочь в установлении диагноза синдрома Пейтца-Егерса, в связи с этим мы не рекомендуем выполнять биопсию, а производить полипэктомию.

В настоящее время в нашей стране отсутствуют рекомендации по мониторингу пациентов с СПЕ. Скрининг пациентов с СПЕ должен преследовать две цели: 1) выявление крупных гамартомных полипов, которые могут привести к инвагинации и кишечной непроходимости; 2) обнаружение злокачественных новообразований на ранней стадии.

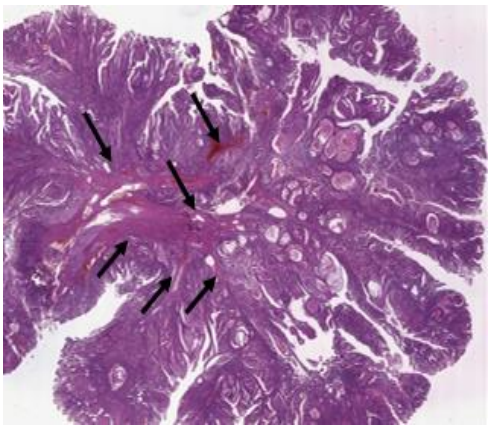

Рисунок 9 – Типичное морфологическое строение гамартомного полипа при синдроме Пейтца-Егерса (окраска гематоксилин и эозин, х5): древовидно ветвящиеся пучки гладкомышечных волокон (указаны стрелками)

После установления диагноза и лечения все наши пациенты с СПЕ проходили обследования 1 раз в 1-2 года, включающие не только исследование желудочно-кишечного тракта, но и скрининг ЗНО различных локализаций, так как при СПЕ может поражаться любой орган, содержащий эпителий.

На основании вышеизложенного следует рекомендовать всем совершеннолетним пациентам с установленным диагнозом СПЕ плановое обследование желудочно-кишечного тракта 1 раз в год, включающее ЭГДС, колоноскопию, КТ/МРТ-энтерографию с внутривенным контрастированием. При отсутствии тонкокишечных инвагинатов показано выполнение видеокапсульного исследования для более точной диагностики локализации и размеров полипов. При выявлении гамартомных полипов диаметром более 1 см, представляющих риск инвагинации

и скрытого кровотечения вследствие травматизации, производить их эндоскопическое удаление в плановом порядке.

Следует отметить, что при КТ/МРТ исследованиях тонкой кишки сканируются не только тонкая кишка, но и органы брюшной полости и малого таза, что позволяет выявлять ЗНО внекишечной локализации. В нашем учреждении при плановых обследованиях были выявлены на поздних стадиях у 4/11 пациентов ЗНО желудочно-кишечного тракта: 1 рак желудка в возрасте 59 лет, 1 рак поджелудочной железы в возрасте 42 лет, 1 рак тонкой кишки в возрасте 42 лет и 1 метахронный рак толстой кишки в 61 год. Крайне важно подчеркнуть, что все выявленные раки явились интервальными, развившись в течение 1 года. В связи с вышеизложенным, начиная с 40 лет, мы рекомендуем выполнять МРТ брюшной полости и малого таза с контрастированием **2 раза в год**.

Также всем пациентам при плановых госпитализациях проводилась рентгенография легких. Однако после госпитализации в течение одного года у 2/11 пациентов с ЗНО был выявлен рак легких в возрасте 41 и 48 лет с отдаленным метастазированием. Поэтому для диагностики ЗНО легких мы рекомендуем всем пациентам после постановки диагноза СПЕ выполнять с 18 лет рентгенографию легких 1 раз в год, а с 40 лет 2 раза в год, при сомнительных результатах − КТ легких.

У 19/27 (70%) пациенток с СПЕ имелась патология женских репродуктивных органов, включающая не только доброкачественные заболевания у 13/27 (48%) пациенток, но и злокачественные новообразования: яичников у 2/27 (7,4%) пациенток в возрасте 17 и 29 лет, шейки матки − у 2/27 (7,4%) пациенток в 41 и 52 года, молочной железы – 2/27 (7,4%) в 31 и 48 лет. Поэтому всем пациенткам, начиная с возраста 18 лет с установленным диагнозом СПЕ необходимо постановка на учет у гинеколога с обязательным ежегодным обследованием согласно клиническим рекомендациям по выявлению ЗНО яичников, шейки матки, молочных желез, включающее УЗ-исследование матки с придатками и молочных желез, определение уровня онкомаркеров РЭА, СА-125, цитологическое исследование мазков с шейки матки. С 40 лет УЗ-исследование молочных желез заменяется маммографией.

Нами было принято решение не проводить скрининг других органов, так как частота развития рака иной локализации крайне мала и практически не отличается от частоты развития в общей популяции. Однако при выявлении в семейном анамнезе случаев злокачественных заболеваний других редких локализаций (головного мозга, слизистой носа и др.) мы рекомендуем соответствующее обследование у специалистов-онкологов за 5 лет до возраста диагностики ЗНО у кровных родственников.

Опухоли яичка из клеток Сертоли у пациентов с СПЕ составляют 9% по данным литературы (Wu M. et al., 2023). В нашем исследовании они не встречались. Тем не менее

мужчины с СПЕ должны наблюдаться у урологов. Опираясь на рекомендации Европейского общества детской гастроэнтерологии, гепатологии и питания (ESPGHAN) 2019 года УЗ-исследование яичек показано проводить с возраста 4 лет каждые 2 года (Latchford A.R. et al., 2019).

Рекомендации по возрасту и видам обследования детей с СПЕ должны быть разработаны педиатрами.

ВЫВОДЫ

1. Среди всех российских пациентов с синдромом Пейтца-Егерса имелась меланиновая пигментация красной каймы губ, рост гамартомных полипов в желудке отмечен у 80% (40/50), в тонкой кишке - у 100 % (50/50), в толстой кишке - у 88% (44/50). Частота поражения желудочно-кишечного тракта сопоставима с данными, полученными у пациентов из ФРГ и Нидерландов ($p>0,05$), и существенно выше по сравнению с данными из США, Китая, Японии ($p<0,05$). Основное осложнение СПЕ - тонкокишечные инвагинации с нарушением кишечной проходимости, явились причиной первой операции у 76% (38/50) пациентов.

2. У 22% (11/50) пациентов и 91% (21/23) родственников имелись злокачественные новообразования, среди которых превалируют рак поджелудочной железы (21%), рак толстой кишки (18%) и легких (18%). У женщин диагностирован рак шейки матки (25%), молочной железы (19%), яичников (13%).

3. Частота встречаемости патогенных вариантов в гене *STK11* составила 89%. Точковые варианты определены у 85%, большие делеции – у 15%. Обнаружено десять патогенных вариантов в гене *STK11*, ранее не описанных в мире: c.598-1G>A, c.443T>C, c.527A>T, c.126_127insC, c.803_810dup, c.147C>G, c.256del, c.597+31_601del, c.781del, c.933_936del. Установлено отсутствие клинико-генетических корреляций у российских пациентов с СПЕ.

4. Частота осложнений при эндоскопическом удалении гамартомных полипов составила 1,8% (5/272), что значимо меньше ($p=0,0047$) по сравнению с 9,6% (7/73) при экстренных хирургических вмешательствах и не отличалась от частоты осложнений при плановых хирургических вмешательствах 4% (2/50) ($p=0,3$).

5. Приоритетным видом хирургического лечения СПЕ является эндоскопическая полипэктомия, позволяющая избежать абдоминальных операций у 94% (47/50) пациентов. При невозможности выполнения эндоскопической полипэктомии показано хирургическое вмешательство.

Тонкокишечную инвагинацию без нарушения кишечной проходимости возможно ликвидировать путем эндоскопического расправления инвагината с удалением полипа или с

помощью абдоминального вмешательства, сопровождающегося расправлением инвагината, без резекции участка кишки при отсутствии нарушения признаков кровоснабжения инвагинированного участка и удалением полипа через энтеротомное отверстие.

Абдоминальные операции рационально дополнять эндоскопическим удалением максимального количества полипов из тонкой кишки через энтеротомное отверстие.

6. Всем совершеннолетним пациентам после установления диагноза синдром Пейтца-Егерса необходим мониторинг, включающий ежегодное выполнение гастроскопии, колоноскопии, обследование тонкой кишки. Предпочтительным методом для визуализации гамартомных полипов в тонкой кишке является видеокапсульная эндоскопия, которую следует выполнять после исключения тонкокишечных инвагинаций путем проведения КТ-энтерографии или УЗ-исследования кишечника.

Для обнаружения ЗНО внекишечной локализации на ранних стадиях с 18 лет необходимо проведение КТ/МРТ с контрастированием органов брюшной полости, малого таза, рентгенографии легких 1 раз в год, а с 40 лет – 2 раза в год. Женщинам с установленным диагнозом СПЕ необходимо постановка на учет у гинеколога с обязательным ежегодным обследованием согласно клиническим рекомендациям по выявлению ЗНО яичников, шейки матки, молочных желез. При выявлении в семейном анамнезе раков других редких локализаций (головного мозга, слизистой носа и др.) рекомендуется обследование у соответствующих специалистов за 5 лет до диагностирования в семье ЗНО данной локализации.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Всем пациентам с подозрением на СПЕ (наличие периоральной меланиновой пигментации без семейного анамнеза) для подтверждения диагноза рекомендуется начинать диагностику с проведения молекулярно-генетического тестирования на выявление ПВ в гене *STK11* вне зависимости от возраста, поскольку различные патогенные варианты в гене *STK11* обнаруживаются почти в 90% семей. При исследовании гена *STK11* необходимо использовать как секвенирование по методу Сэнгера, так и метод MLPA. У всех пациентов с обнаруженными наследственными вариантами в гене *STK11* необходимо обследование кровных родственников и включение в группу риска носителей аналогичных патогенных вариантов. При отрицательном результате ДНК-диагностики показано полное обследование желудочно-кишечного тракта, для возможного выявления гамартомных полипов с морфологическим подтверждением диагноза.

2. Всем совершеннолетним пациентам с подтвержденным диагнозом СПЕ рекомендуется выполнять ЭГДС, колоноскопию 1 раз в год. Обследование тонкой кишки для выявления полипов и исключения тонкокишечных инвагинаций целесообразно начинать с УЗИ кишечника, при сомнительных результатах методом выбора может быть КТ-энтерография/МРТ-

энтерография/рентгенологическое исследование путем пассажа бария 1 раз в год. При отсутствии признаков тонкокишечной непроходимости и инвагинации рекомендуется проведение видеокапсульной эндоскопии.

3. При выявлении декомпенсированной кишечной непроходимости, вызванной тонкокишечными инвагинациями, показано экстренное хирургическое вмешательство. Интраоперационно необходимо провести оценку жизнеспособности кишки в зоне препятствия, определить показания и границы резекции, а также выполнить пальпаторную ревизию тонкой и толстой кишки на предмет выявления других крупных гамартомных полипов с их удалением. При наличии компенсированной кишечной непроходимости методом выбора может быть интестиноскопия с удалением гамартомных полипов, явившихся причиной инвагинации, либо плановое хирургическое вмешательство в объеме лапаротомии, расправления инвагинаций, энтеротомии, удаления полипов. При плановых хирургических вмешательствах после выполнения энтеротомии рекомендуется проведение интестиноскопа/колоноскопа через энтеротомное отверстие с применением ручного пособия для удаления полипов на всем протяжении тонкой кишки, что в дальнейшем позволит продлить безоперационный период.

4. При выявлении новых полипов диаметром более 1 см рекомендовано их эндоскопическое удаление. По данным зарубежных авторов, минимальный полип, вызвавший инвагинацию был 1,5 см, что было подтверждено в нашем исследовании.

5. Учитывая сложность обследования пациентов, наличие специфической аппаратуры для обследования (видеокапсула, интестиноскоп), особенности эндоскопического удаления гамартомных полипов, все пациенты должны кумулироваться в специализированных Центрах.

6. При выявлении у пациентов ЗНО необходимо проводить лечение согласно онкологическим принципам и принятым методикам.

СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. Савельева, Т. А. Синдром Пейтца-Егерса: что стало известно за 125 лет изучения? / Т. А. Савельева, Д. Ю. Пикунов, А. М. Кузьминов [и др.] // Колопроктология. – 2021. – № 20 (2). – С. 85–96.

2. Янова, Т. И. Генотип-фенотипические характеристики при синдроме Пейтца-Егерса / Т. И. Янова, Н. А. Бодунова, И. Е. Хатьков, **Т. А. Савельева** [и др.] // Колопроктология. – 2022. – № 2 (21). – С. 72–80.

3. Савельева, Т. А. Течение и клинические проявления синдрома Пейтца-Егерса в российской популяции / Т. А. Савельева, А.А. Пономаренко, Ю.А. Шелыгин [и др.] // Терапевтический архив. – 2023. – № 95 (2). – С. 145–151.

4. Логинова, А. Н. Протяженные перестройки в генах, ответственных за развитие семейного аденоматоза толстой кишки, MUTYH-ассоциированного полипоза и синдрома Пейтца-Егерса у российских пациентов / А. Н. Логинова, Ю. А. Шелыгин, В. П. Шубин, **Т. А. Савельева** [и др.] // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. – 2023. – № 33 (1). – С. 59–67.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ

ДПК – двенадцатиперстная кишка

ЖКТ – желудочно-кишечный тракт

ЗНО – злокачественные новообразования

ПВ – патогенный вариант

СПЕ – синдром Пейтца-Егерса