

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

доктор медицинских наук

Пономаренко Алексей Алексеевич

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 «26» 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; Копасова М. 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, Шельгин 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 гамартomными 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-Еггерса имеется слизисто-кожная меланиновая пигментация, а также более высокая частота поражения гамартмными 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-Еггерса. 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	23 (46%)
- женский	27 (54%)
Семейный анамнез (44 семьи)	
- есть	23/44 (52%)
- нет	19/44 (43%)
- нет данных	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 <i>STK11</i> 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).

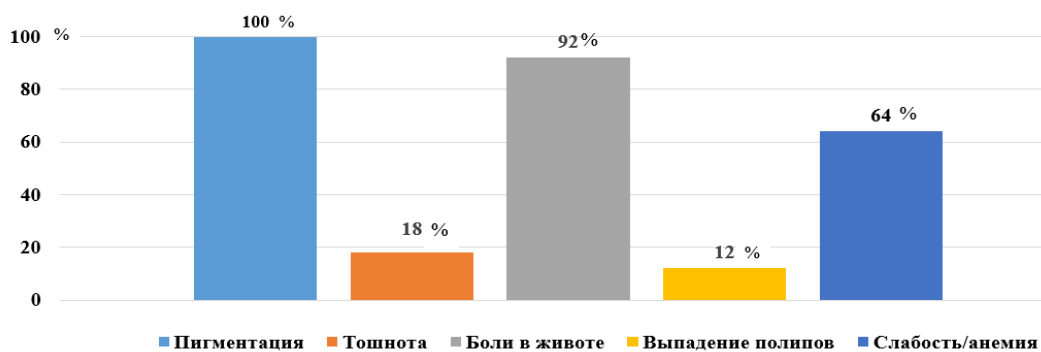


Рисунок 1 – Жалобы, возникающие у пациентов с СПЕ

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

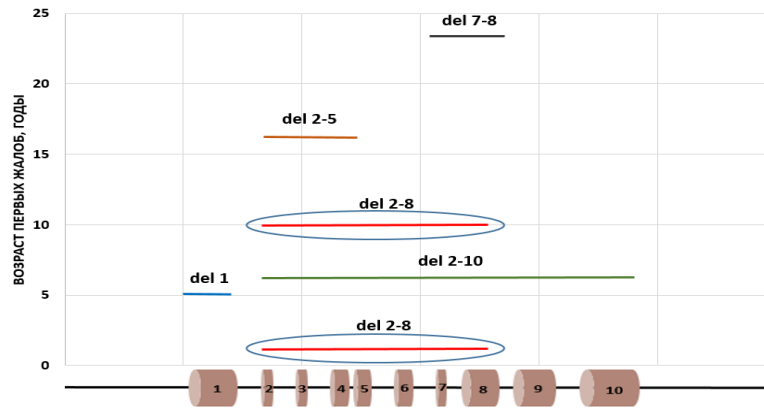


Рисунок 4 – Локализация больших делеций в гене *STK11* (члены одной семьи обведены)

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 гамартонных 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 формирования 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 метакронные 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.

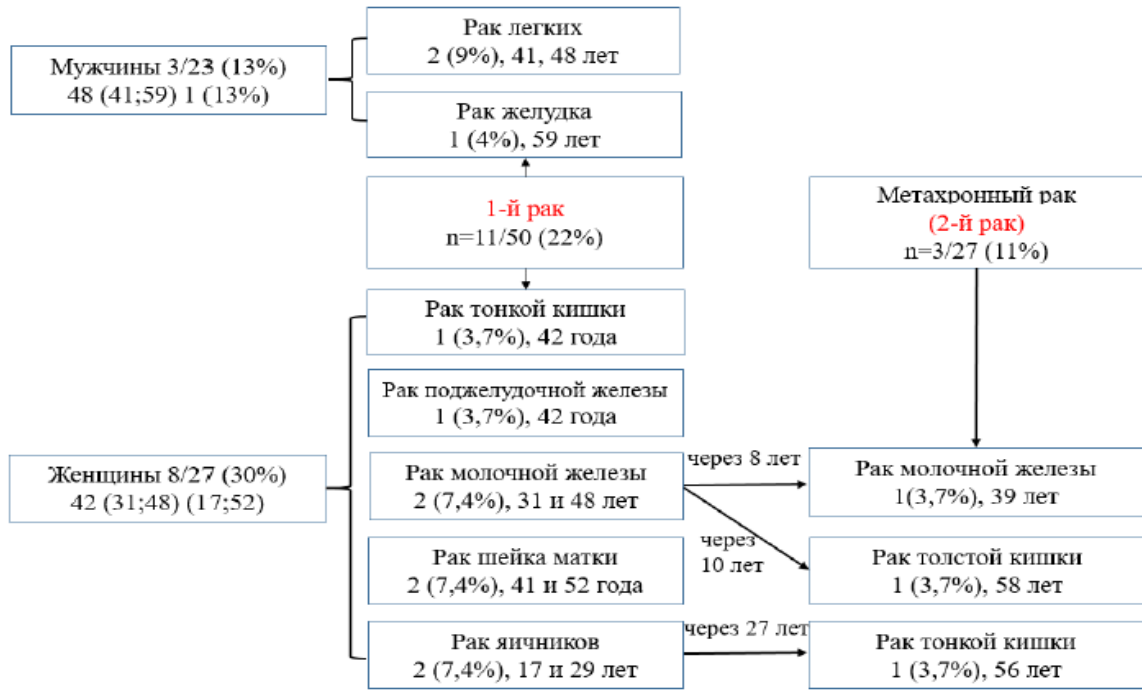


Рисунок 5 – Характеристика ЗНО у пациентов с СПЕ (N=11/50)

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.

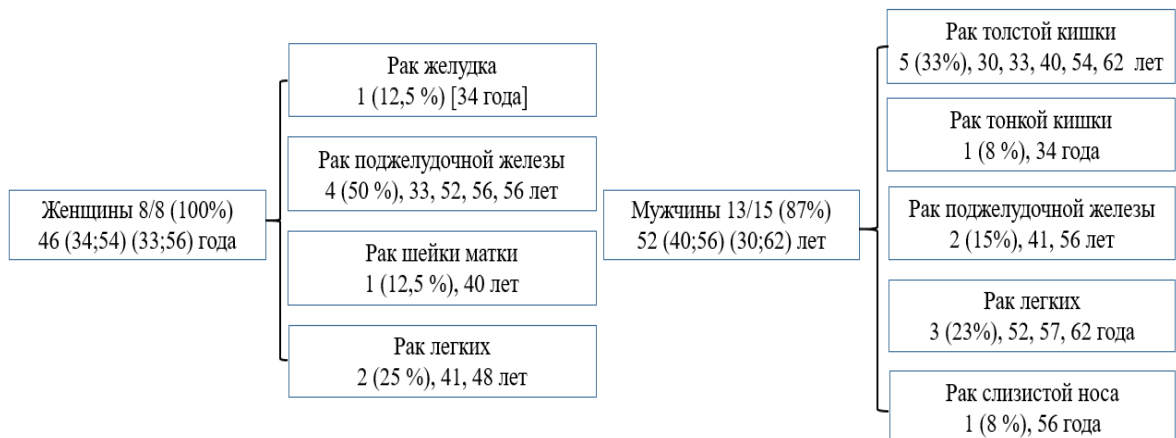


Рисунок 6 – Характеристика ЗНО у родственников с СПЕ пациентов (N=21/23)

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.

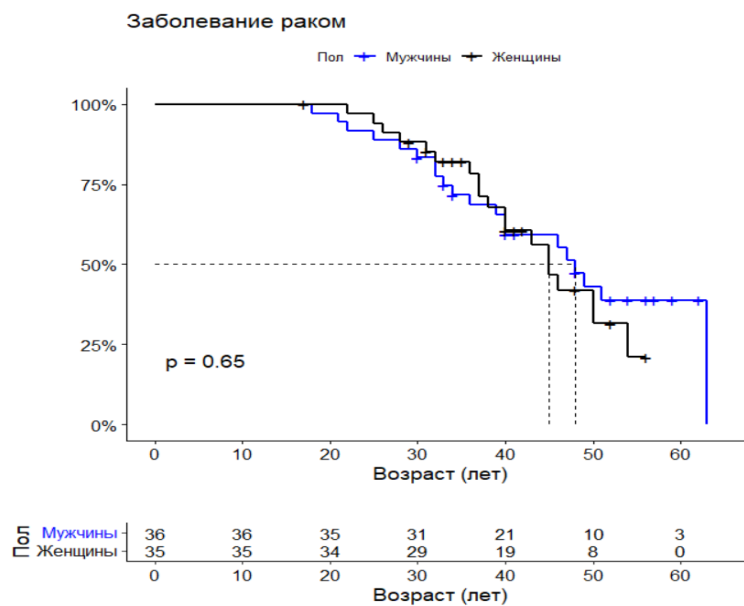


Рисунок 8 – Кривые Каплана-Мейера, иллюстрирующие вероятность развития ЗНО у мужчин и женщин в зависимости от возраста

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 вмешательствах 4% (2/50) ($p = 0,3$).

В отдаленные сроки у 4/50 (8%) пациентов, перенесших более 3 операций, сопровождающихся резекцией 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.

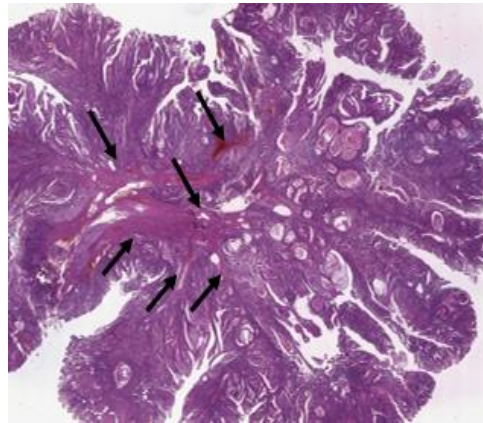


Рисунок 9 – Типичное морфологическое строение гамартомного полипа при синдроме Пейтца-Егерса (окраска гематоксилин и эозин, х5): древовидно ветвящиеся пучки гладкомышечных волокон (указаны стрелками)

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 метастазный 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 преобладают 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: с.598-1G>A, с.443T>C, с.527A>T, с.126_127insC, с.803_810dup, с.147C>G, с.256del, с.597+31_601del, с.781del, с.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 значительно 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 гамартмных полипов с их удалением. При наличии компенсированной кишечной непроходимости методом выбора может быть интестиноскопия с удалением гамартмных 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 гамартмных 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. Шельгин [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. Шельгин, 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