

Федеральное государственное бюджетное учреждение  
«Национальный медицинский исследовательский центр колопроктологии  
имени А.Н. Рыжих» Министерства здравоохранения Российской Федерации

*На правах рукописи*

**Савельева Татьяна Александровна**

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

3.1.9. Хирургия

1.5.7. Генетика

Диссертация

на соискание ученой степени

кандидата медицинских наук

**Научные руководители:**

доктор медицинских наук

Пономаренко Алексей Алексеевич,

доктор медицинских наук

Цуканов Алексей Сергеевич

Москва – 2025

**ОГЛАВЛЕНИЕ**

ВВЕДЕНИЕ .....	4
ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ .....	12
1.1 Эпидемиология .....	12
1.2 Исторические данные о синдроме Пейтца-Егерса .....	12
1.3 Значение патогенных вариантов гена <i>STK11</i> в развитии синдрома Пейтца-Егерса.....	13
1.4 Клиническая картина синдрома Пейтца-Егерса .....	16
1.5 Морфологическая картина гамартомных полипов при синдроме Пейтца-Егерса.....	19
1.6 Риск развития рака у пациентов с синдромом Пейтца-Егерса.....	22
1.7 Диагностика и обследование пациентов с синдромом Пейтца-Егерса.....	25
1.8 Дифференциальный диагноз.....	30
1.9 Лечение пациентов с синдромом Пейтца-Егерса .....	33
ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ .....	37
2.1 Общая характеристика исследования .....	37
2.2 Методы диагностики.....	38
2.2.1 Сбор анамнеза и составление родословной.....	38
2.2.2 Общий осмотр.....	39
2.2.3 Инструментальные методы исследования.....	39
2.3 Хирургическое лечение .....	51
2.3.1 Эндоскопическое удаление полипов.....	51
2.3.2 Полостные операции.....	54
2.4 План динамического наблюдения .....	56
2.5 Статистическая обработка полученных результатов исследования.....	56
ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ ОБСЛЕДОВАНИЯ ПАЦИЕНТОВ С СИНДРОМОМ ПЕЙТЦА-ЕГЕРСА .....	58
3.1 Характеристика жалоб при синдроме Пейтца-Егерса.....	58
3.2 Семейный анамнез у пациентов с синдромом Пейтца-Егерса .....	61

3.3 Результаты молекулярно-генетического исследования у российских пациентов с синдромом Пейтца-Егерса.....	62
3.4 Характеристика поражения гамартонными полипами желудочно-кишечного тракта у пациентов с синдромом Пейтца-Егерса.....	68
3.5 Характеристика кишечных инвагинаций у пациентов с синдромом Пейтца-Егерса.....	71
3.6 Характеристика злокачественных новообразований у пациентов и их родственников с синдромом Пейтца-Егерса.....	77
3.7 Спектр сопутствующих патологических процессов у пациентов с СПЕ.....	83
ГЛАВА 4. ЛЕЧЕНИЕ И АМБУЛАТОРНЫЙ МОНИТОРИНГ ПАЦИЕНТОВ С СИНДРОМОМ ПЕЙТЦА-ЕГЕРСА.....	84
4.1 Характеристика хирургических вмешательств, перенесенных пациентами с синдромом Пейтца-Егерса.....	84
4.2 Характеристика осложнений, связанных с хирургическими вмешательствами, у пациентов с синдромом Пейтца-Егерса.....	97
4.3 Морфологическая характеристика удаленных полипов.....	99
4.4 Клинический мониторинг пациентов с СПЕ.....	101
ЗАКЛЮЧЕНИЕ.....	105
ВЫВОДЫ.....	112
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ.....	114
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ.....	116
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ.....	117

## ВВЕДЕНИЕ

### **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 [14, 51, 75, 77, 85, 123, 130].

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 [14, 18, 22].

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 [81, 84, 109]. В срочном порядке по поводу кишечной непроходимости выполняется 70% первоначальных лапаротомий, а повторные лапаротомии требуются 39-43% пациентам [43, 62].

Другой особенностью синдрома Пейтца-Егерса является повышенный в 10-18 раз риск развития злокачественных новообразований (ЗНО) различных локализаций по сравнению с общей популяцией [52, 84, 119].

Несмотря на более чем 125-летнюю историю изучения СПЕ, до настоящего времени нет четкого алгоритма диагностики, лечения и мониторинга данной категории пациентов [14]. 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 её 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 гамартозными полипами желудочно-кишечного тракта по сравнению с пациентами из США, Японии, Китая ( $p < 0,05$ ) и 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-Еггерса, 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 с участием сотрудников отдела малоинвазивной колопроктологии и стационарзамещающих технологий и отдела онкологии и хирургии ободочной кишки ФГБУ «НМИЦ колопроктологии имени А. Н. Рыжих» Минздрава России. Диссертационное исследование одобрено 23.12.2021 года локальным независимым этическим комитетом ФГБУ «НМИЦ колопроктологии имени А.Н. Рыжих» 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.

## ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

### 1.1 Эпидемиология

Синдром Пейтца-Егерса (СПЕ) – это крайне редкий наследственный полипозный синдром, занимающий второе место после аденоматозного полипозного синдрома. По разным данным его частота составляет от 1:25000 до 1:300000 новорожденных [32, 39, 51, 82, 104, 120, 130]. Наиболее вероятная распространенность составляет около 1 случая на 100000 человек [75]. Точные цифры получены в Европе в регионе Валенсия (Испания) – 0,4/100000 жителей [100] и в Дании 1 случай на 195000 человек. В Уругвае зафиксированная частота составляет 1 случай на 155000 новорожденных [114]. В России оценка распространенности заболевания не производилась.

### 1.2 Исторические данные о синдроме Пейтца-Егерса

История заболевания начинается с 1896 года, когда лондонский врач Hutchinson J. опубликовал клинический случай сестер-близнецов с «уникальной чернильной пигментацией губ и рта» (рисунок 1) [65]. Дальнейшее наблюдение показало, что одна сестра погибла от кишечной непроходимости в возрасте 20 лет, а вторая умерла от рака молочной железы в возрасте 52 лет [69].

В 1921 году голландский врач Peutz J. сообщил об исследовании трех поколений из голландской семьи Harrisburg. Он впервые заметил связь полипоза кишечника со слизисто-кожной пигментацией и предположил наследственный тип заболевания [94]. В 1949 году доктор Jeghers H. представил собственные данные о десяти случаях подобного полипоза, подчеркнув при этом аутосомно-доминантный тип наследования и формализовав все эти симптомы в синдром [69].

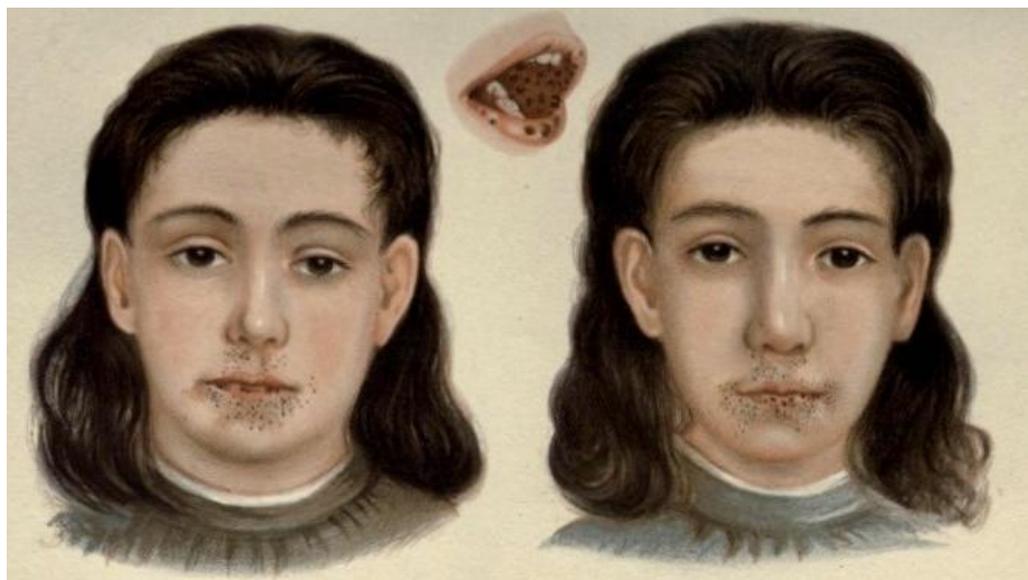


Рисунок 1 – Фотография сестер близнецов с «уникальной чернильной пигментацией», 1896 г. [65]

В результате в 1954 году Bruwer A. и соавт. из клиники Мейо ввели эпоним «синдром Пейтца-Егерса», который принят и по настоящее время для обозначения заболевания [37]. Первое гистологическое описание гамартомных полипов было выполнено Horrilleno E. G. в 1957 году [64].

### 1.3 Значение патогенных вариантов гена *STK11* в развитии синдрома Пейтца-Егерса

Синдром Пейтца-Егерса наследуется по аутосомно-доминантному типу и обусловлен наличием патогенного варианта в гене *STK11* (serine/threonine kinase protein 11), ранее известном как ген *LKB1* (печеночная киназа). Ген был картирован с помощью анализа сцепления с последующим клонированием и идентификацией гетерозиготных патогенных вариантов у пациентов с СПЕ в 1998 году двумя независимыми группами исследователей: Hemminki A. и соавт. и Jenn D. и соавт. [60, 71]. Ген расположен на коротком плече 19 хромосомы (19p13.3) и включает 10 экзонов, из которых 9 кодируют белок серин-треонинкиназу-11, содержащий 433 аминокислоты [27, 46].

Ген *STK11* кодирует белок серин/треониновую киназу, который фосфорилирует и активирует АМР-активируемую протеинкиназу (АМРК), принимающую участие в ряде процессов, таких как регуляция внутриклеточного энергетического метаболизма, поляризация клеток, ингибирование клеточного цикла и дифференцировки клеток, индукция апоптоза [46, 73, 137].

Ген *STK11* экспрессируется во многих тканях взрослого человека, а также в тканях плода, при этом максимальный уровень экспрессии обнаруживается у маленьких детей. Исследование белка в тканях тонкого кишечника человека с помощью иммуногистохимического анализа показало, что апоптотические клетки обнаруживаются в основном в криптах, а также вблизи кончиков ворсинок, где эпителиальные клетки отмирают и выходят в просвет кишечника. Участие данного белка в индукции апоптоза может объяснить, почему в тканях с нарушением его функции развиваются гамартомы. Действительно, в гамартомных полипах при СПЕ меньше апоптотических клеток (рисунок 2) [134].

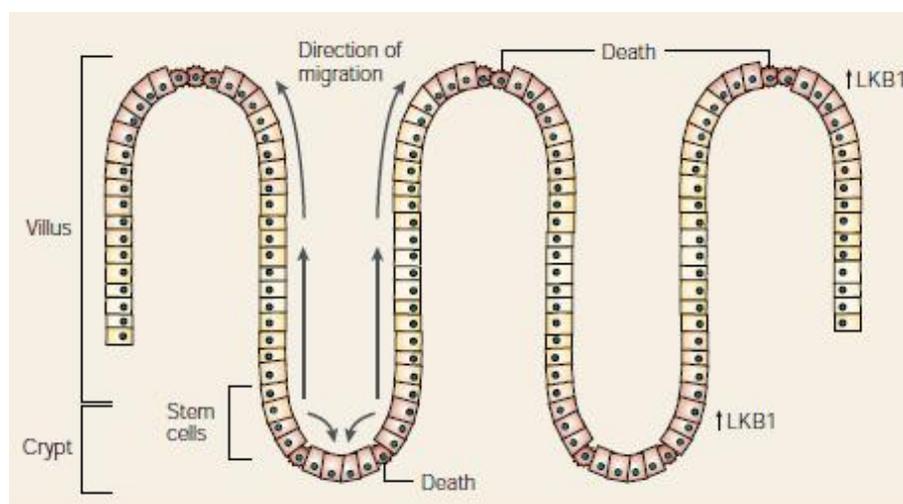


Рисунок 2 – Сверхэкспрессия белка *STK11* (LKB1) в клетках крипт и на кончиках ворсинок слизистой тонкой кишки (клетки окрашены в темный цвет) [134]

Сочетание наследственного патогенного варианта с приобретенным генетическим повреждением второго аллеля в гене *STK11* в соматических клетках приводят к фенотипическим проявлениям СПЕ [19, 30, 71]. При изучении гамартом и аденокарцином у пациентов с СПЕ Gruber S. и соавт. выявили утрату аллеля

дикого типа в 70% новообразований. Полученные данные доказывают то, что ген *STK11* является геном-супрессором опухоли, и позволяют предположить, что гамартомные полипы могут являться предшественниками аденокарциномы. При этом следует отметить, что именно соматические мутации гена *STK11* лежат в основе трансформации гамартомных полипов в аденокарциному [56]. Потеря гетерозиготности из-за патогенных вариантов, включая делецию в нормальном аллеле, в дополнении к герминальной мутации приводит к росту полипов в желудочно-кишечном тракте и в других органах, патогномичных для СПЕ [31].

Так же Jenn D. допустил возможность регуляции клеточного взаимодействия между меланоцитами и кератиноцитами с помощью продукта гена *STK11* [71].

Дальнейшее исследование функций гена *STK11* все еще продолжается [28].

Патогенные варианты в гене *STK11* выявляют у 75–96% пациентов с характерной клинической картиной СПЕ при использовании традиционных методов скрининга, таких как прямое секвенирование отдельных экзонов и поиск больших вставок/делеций методом MLPA [9, 15, 23, 29, 93, 98, 121]. Примерно в 30-38% случаев обнаруживают частичные или полные делеции гена, в 62-75% – точечные варианты [29, 61, 93]. На сегодняшний день в базах данных [www.hgmd.cf.ac.uk](http://www.hgmd.cf.ac.uk) и [www.ncbi.nlm.nih.gov/clinvar](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/clinvar) зарегистрировано более 400 различных вариантов гена *STK11* [9, 57]. Большинство исследований проводилось на западноевропейских популяциях. Однако при исследовании пациентов других этнических групп (латиноамериканцы, китайцы) выявляются новые патогенные варианты в гене *STK11* [57, 122, 126, 136].

Пенетрантность патогенных вариантов гена *STK11* составляет 100% [77]. В 25-45% случаев СПЕ патогенные варианты возникают *de novo* [28, 39, 93, 103].

Многие авторы предприняли попытки к установлению клинко-генетических корреляций. Amos и соавт. отметили, что синдром Пейтца-Егерса у индивидуумов с миссенс-вариантами проявляется позже по сравнению с лицами, имеющими патогенные варианты, приводящие к укорочению белка, и пациентов без выявленных мутаций [28]. Тогда как Van Lier M. и соавт. на примере 110 пациентов из 50 семей, с выявленным ПВ у 73/76 (96%) пациентов утверждают, что

риск инвагинации не зависит от пола, семейного анамнеза и статуса мутации *STK11* [121]. Также Hearle N. и соавт., анализируя 419 пациентов с СПЕ из различных специализированных центров Европы, Австралии, США (ПВ в гене *STK11* выявлены у 70% пациентов), заключили, что местоположение и тип патогенных вариантов не влияют на риск инвагинации и существенно не отражается на развитии всех видов злокачественных новообразований ( $p = 0,27$ ) [58, 59].

Таким образом, на сегодняшний день не установлено четкой генотип-фенотипической корреляции при СПЕ. Кроме того, не найдено значимых различий в клинической картине между пациентами с патогенными вариантами гена *STK11* и теми, у кого их не было идентифицировано [46, 57, 86].

До настоящего времени у пациентов без выявленного патогенного варианта в гене *STK11* не обнаружено другого гена, вызывающего СПЕ [77]. На основании этого у пациентов можно предположить возможность соматического мозаицизма, локализацию изменений в последовательностях промотора или энхансера либо другие изменения [133].

Необходимо отметить, что разнообразие клинической картины СПЕ не всегда позволяют установить диагноз без молекулярно-генетического исследования [24].

#### **1.4 Клиническая картина синдрома Пейтца-Егерса**

Первым признаком СПЕ обычно является отчетливая слизисто-кожная меланиновая пигментация (лентигиноз), наблюдаемая на красной кайме губ, слизистой оболочке полости рта [32, 75]. Также пигментация может присутствовать на ладонях, кончиках пальцев рук и ног, в перианальной области. Меланиновые пятна бывают от светло-коричневого до почти черного цвета круглой, овальной или неправильной формы диаметром от 1 до 5 мм. В отличие от банальных веснушек они неравномерно распределяются по слизистой оболочке полости рта, деснам, твердому небу и губам (особенно нижней). Меланиновая пигментация может присутствовать при рождении, но чаще всего появляется в

раннем детстве. Перiorальный лентигиноз наблюдается более чем у 95% пациентов и позволяет заподозрить синдром Пейтца-Егерса. В подавляющем большинстве случаев пигментные пятна сохраняются в течение всей жизни, особенно на слизистой щек, но они могут бледнеть или исчезать после полового созревания на других участках [62, 75, 117, 130]. Это может затруднить диагностику заболевания.

Пигментные пятна возникают в результате увеличения количества меланоцитов в базальном слое эпидермиса и нарушения миграции меланина из меланоцитов в кератиноциты [50]. В связи с тем, что меланиновые пятна – это доброкачественные новообразования и представляют собой только косметический дефект, то специального лечения их не требуется [128, 132].

Основные симптомы такие, как рецидивирующие колики/боли в животе из-за инвагинации сегментов тонкой кишки, скрытое желудочно-кишечное кровотечение, приводящее к железодефицитной анемии, кровь в стуле и выпадение полипов из заднего прохода, вызываемые множественными доброкачественными гамартмными полипами, которые выявляются по всему желудочно-кишечному тракту уже на первом десятилетии жизни [132]. Гамартмные полипы наиболее часто расположены группами, и их размер может варьировать от нескольких миллиметров до нескольких сантиметров [15, 75, 130]. У 22-92% пациентов они локализируются в желудке, у 28-97% пациентов в тонкой кишке, у 34-77% пациентов – в толстой кишке, [31, 43, 49, 103, 118, 131]. Приблизительно у 25% пациентов выявляется менее 10 полипов в тонкой кишке, а около 10% – более 100 полипов [80]. Также гамартмные полипы при СПЕ могут диагностироваться в других органах, таких как желчный пузырь, бронхи, мочевого пузыря и мочеточники [75, 84, 103, 125].

Следует отметить, что к 10 годам полипы выявляются уже у 25-30% пациентов, а к 20 – у более чем половины пациентов [70, 79, 121]. Зарубежные исследования показывают, что средний возраст появления первых жалоб составляет 11-13 лет, но с широким диапазоном от 0 до 50 лет [43, 48, 92, 103, 123]. Поэтому с клиническими проявлениями заболевания чаще всего сталкиваются

детские хирурги [14]. Наиболее распространенным и значимым проявлением заболевания у детей и подростков является кишечная непроходимость, вызванная инвагинацией тонкой кишки [32, 54, 62, 77, 123].

Инвагинация определяется как состояние, при котором часть кишки скользит в просвет соседнего дистального отдела кишечника с образованием дубликатуры. Ведущей точкой образования инвагината у пациентов с СПЕ является гамартомный полип (рисунок 3).

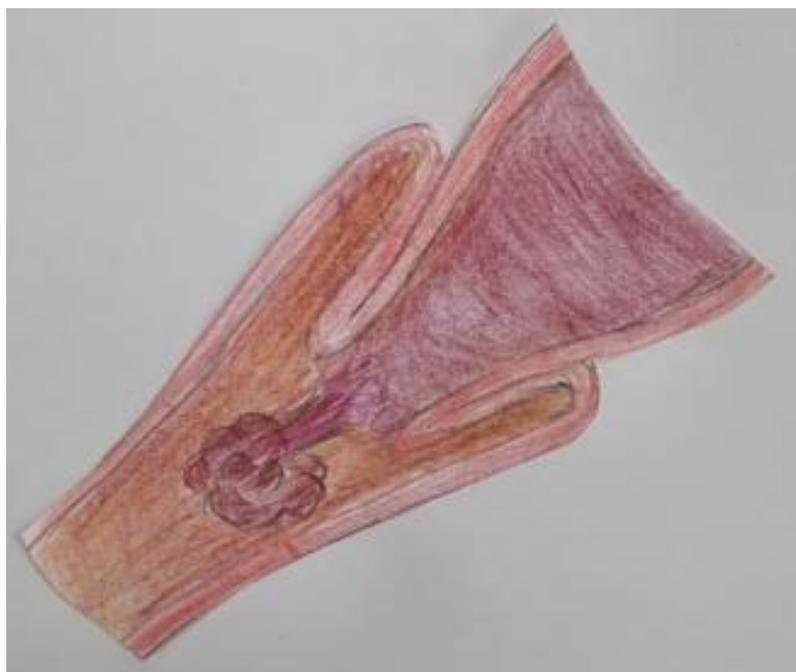


Рисунок 3 – Схематическое изображение тонкокишечного инвагината, вызванного гамартомным полипом

Этот процесс нарушает перистальтику, препятствует свободному прохождению кишечного содержимого, нарушает мезентериальный сосудистый кровоток в этой части кишечника и, в конечном итоге, приводит к кишечной непроходимости и воспалению стенки кишки, обуславливающие необходимость обращения за срочной медицинской помощью, требующей в 80% случаев хирургического вмешательства [72, 78]. Согласно литературным данным, до 95% инвагинаций происходит в тонкой кишке, и лишь около 5% – в толстой кишке [116,

121]. Тощая кишка поражается чаще, чем двенадцатиперстная кишка и подвздошная кишка [44, 49, 84].

Инвагинация обычно вызывается гамартомами со средним размером 35 (15-60) мм в диаметре. Размер полипа является наиболее важным фактором риска развития инвагинации тонкой кишки и не зависит от пола, семейного анамнеза, патогенного варианта в гене *STK11* [59, 121]. Средний возраст первой инвагинации составляет от 10 до 16 лет, самые ранние эпизоды наблюдаются от 1 до 5 лет [77].

По данным регистра госпиталя св. Марка и Детской больницы Колорадо 35-42% пациентов переносят хирургическое вмешательство в возрасте до 10 лет, и 68% пациентов – в возрасте до 20 лет [32, 62, 103, 123]. Семьдесят процентов первоначальных лапаротомий выполняются в срочном порядке по поводу кишечной непроходимости [100]. Повторные операции выполняются примерно у 40-43% пациентов с СПЕ в течение 5 лет [43, 62, 110]. По данным литературы на одного пациента приходится 2,4-3 операции с диапазоном от 1 до 12 операций [109, 135]. В результате повторных резекций участков тонкой кишки, синдром короткой кишки наблюдается у 25% пациентов [43, 77, 84, 109].

Несмотря на характерную клиническую картину, диагноз, как правило, устанавливается после перенесенных хирургических вмешательств на основании результатов морфологического исследования полипов в возрасте 15-23 лет [15, 103, 135].

### **1.5 Морфологическая картина гамартomных полипов при синдроме Пейтца-Егерса**

Морфологическая верификация полипов Пейтца-Егерса является неотъемлемой частью постановки диагноза.

Внешний вид полипов при СПЕ эндоскопически может напоминать гиперпластические полипы, однако по гистологической структуре полипы принято относить к гамартомам [77].

Термин «гамартома» – (от др.-греч. ἁμάρτημα – «ошибка», «изъян» и -ωμα от ὄγκωμα – «опухоль») – узловое доброкачественное опухолевидное образование, представляющее собой тканевую аномалию развития, впервые использовал в 1904 году немецкий патоморфолог Albrecht E. [14]. Гамартомы состоят из тех же тканевых компонентов, что и орган, где они расположены. При этом они отличаются аномальным строением и степенью дифференцировки тканей.

Полипы при СПЕ имеют характерную морфологическую картину: в строме располагаются древовидноветвящиеся пучки гладкомышечных волокон, исходящие из собственной мышечной пластинки слизистой оболочки, покрытые зрелым эпителием с удлинёнными и разветвленными железами, напоминающими при малом увеличении «рождественскую елку», с различным количеством уплотнённого розового муцина. Слизистая оболочка как бы драпируется на сердцевине растягивающихся мышечных пучков, простирающихся от ножки до головки полипа (рисунок 4).

Полярность клеток сохраняется [3, 67, 116]. Полип содержит эпителиальные компоненты, типичные для конкретного участка желудочно-кишечного тракта [117].

Еще одна характерная особенность этих полипов – длинная ножка. Ее происхождение спорно. Вероятнее всего, она образуется за счет аномального роста стромального компонента и вытягивания головки полипа во время перистальтики [83].

Признано, что полипы при СПЕ классифицируются как гамартомы, но этот вопрос остается спорным. Было высказано предположение, что в основе развития полипов ПЕ лежит не истинная гамартома, а механический процесс. Гамартомы образуются в связи с пролапсом слизистой оболочки и гистологически очень похожи на полипы [78].

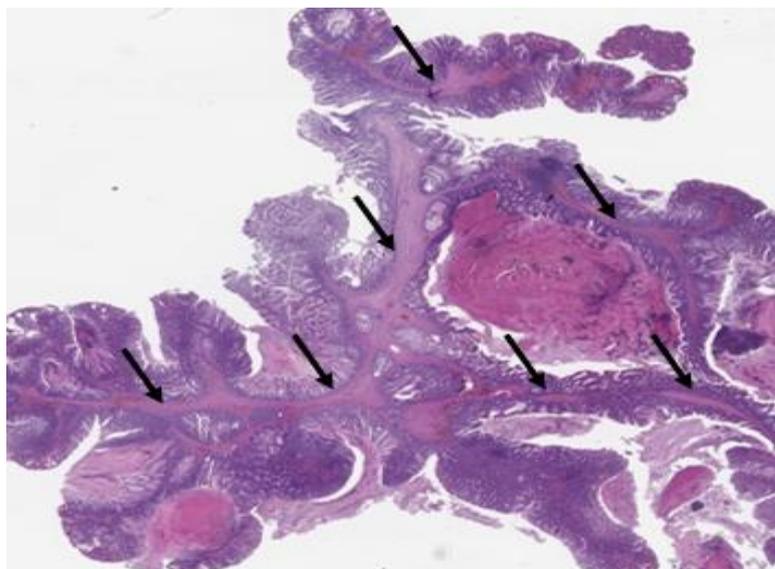


Рисунок 4 – Типичное морфологическое строение гамартомного полипа при синдроме Пейтца-Егерса (окраска гематоксилин и эозин, x5): древовидно ветвящиеся пучки гладкомышечных волокон (указаны стрелками) [14]

Для большей достоверности диагноза СПЕ необходимо проведение ИГХ-исследования, при котором выявляются десмин-положительные гладкомышечные волокна, что является патогномичным признаком гамартомных полипов [116].

Еще одним важным гистологическим наблюдением в гамартомах является феномен «псевдоинвазии», особенно выявляемый в полипах тонкой кишки. Это явление можно ошибочно принять за инвазивную карциному. «Псевдоинвазия» – это инвагинация эпителия в межмышечные пучки, происходящая по мере их роста вверх по направлению к эпителию. В результате гладкомышечный слой может содержать островки эпителиальных клеток. Во избежании гипердиагностики аденокарциномы и, как следствие этого, ненужного серьезного хирургического вмешательства необходимо проведение цитологического исследования для исключения атипии клеток [47, 78].

Гамартомные полипы при СПЕ также следует дифференцировать с выпадением слизистой из прямой кишки, солитарной язвой или клоакогенным полипом. Подобно гамартомным полипам при СПЕ эти поражения характеризуются наличием в центре пролиферирующих мышечных волокон, окруженных нормальным или реактивно измененным эпителием [67].

На сегодняшний день диагноз СПЕ в значительной степени основывается на патоморфологическом распознавании полипа.

### **1.6 Риск развития рака у пациентов с синдромом Пейтца-Егерса**

До 1987 года синдром Пейтца-Егерса считался состоянием без злокачественного потенциала [43]. Однако ряд зарубежных авторов отметили увеличение относительного риска развития рака от 4 до 18 раз по сравнению с общей популяцией [43, 49, 118, 124]. Средний возраст развития рака составляет 30,5-48,5 лет [34, 40, 100, 119, 126, 130].

Одним из крупных многоцентровых исследований с участием группы пациентов с СПЕ из Европы, Австралии, США является исследование Hearle N. и соавт. Из 419 пациентов с СПЕ у 85 пациентов было диагностировано 96 злокачественных опухолей. Риск развития рака в возрасте 20, 30, 40, 50, 60 и 70 лет составил 2%, 5%, 17%, 31%, 60% и 85% соответственно [58], тогда как в итальянском исследовании к 65 годам – 89% [98], в японском исследовании к 70 годам – 83% [66], а в китайском исследовании – 94,2% [126]. Самый низкий риск развития ЗНО (15%) был зафиксирован в исследовании Mehenni H. [87].

Среди различных злокачественных новообразований наиболее распространенным является колоректальный рак с риском развития у обоих полов 39%, затем следует рак молочной железы у женщин, выявляющийся в 32-54% [85, 113, 119]. Как и у пациенток с патогенными вариантами в генах *BRCA1/2*, женщинам с синдромом Пейтца-Егерса присущ повышенный риск развития двусторонней протоковой карциномы молочной железы, но возможны и инфильтративные лобулярные карциномы [117]. Кроме того, пациентки с синдромом Пейтца-Егерса подвержены высокому риску развития редких злокачественных муцинозных опухолей яичников, раку шейки матки [39, 58, 98, 130]. Так же Hearle N. и соавт. выявили высокий риск развития рака легких, поджелудочной железы, предстательной железы, саркомы костей [58]. Yamamoto H. и соавт. отмечают рост злокачественных новообразований репродуктивной

системы у женщин по сравнению с желудочно-кишечным трактом [132]. Необходимо подчеркнуть, что злокачественные новообразования половой системы и карциномы молочной железы развиваются раньше, чем ЗНО желудочно-кишечного тракта. Таким образом, кумулятивный риск рака значительно раньше реализуется у женщин, чем у мужчин ( $p < 0,01$ ), однако к 70 годам различия сглаживаются [66].

У 9% пациентов с синдромом Пейтца-Еггерса имеется риск развития опухолей семенников из клеток Сертоли в препубертатном периоде [117, 130]. Самый ранний случай был описан у мальчика двух лет [77]. Опухоли из клеток Сертоли в 20% случаев бывают двусторонними, приводящими к увеличению объема яичек и их микрокальцификации. Они гормонально активны и выделяют эстроген, приводящий к гинекомастии, раннему созреванию костей скелета [77, 132]. Риск их озлокачествления составляет 10–20% [112, 132].

Giardiello F. и соавт. не выявили в проведенном ими метаанализе существенного отличия между мужчинами и женщинами в общем риске развития рака [53].

Кумулятивный риск развития рака представлен в таблице 1.

Таблица 1 – Кумулятивный риск развития рака при синдроме Пейтца-Еггерса [48, 53, 66, 84, 112, 119, 127]

Локализации рака	Общий риск развития рака для населения	Синдром Пейтца-Еггерса	
		Риск развития рака	Средний возраст диагностики рака
Все виды рака		83-94,2%	42 года
<b>Рак желудочно-кишечного тракта</b>			
Толстая кишка	4,8%	39%	42-46 лет
Желудок	<1%	29%	30-40 лет
Тонкая кишка	<1%	13%	37-42 года
Поджелудочная железа	1,5%	11-36%	41-52 года
<b>Внекишечные злокачественные новообразования</b>			
Молочные железы	12,4%	24%-54%	37-59 лет
Яичники	1,6%	18-21%	28 лет
Шейка матки	<1%	10-23%	34-40 лет
Тело матки	2,7%	9%	43 года

## Продолжение таблицы 1

Яички (клеточная опухоль Сертоли)	<1%	9%	6-9 лет
Легкие	12,4%	7-17%	47 лет

В исследовании Ishida Н. подавляющее большинство 223/226 злокачественных образований гистологически представлены аденокарциномой, но также было по одному случаю нейроэндокринной опухоли прямой кишки, мезотелиомы плевры и гранулезоклеточной опухоли яичника. Примечательно, что 52 (96,3%) опухоли шейки матки являлись аденокарциномами [66].

Примерно у 15% могут быть синхронные раки [58].

Злокачественные заболевания были основной причиной смерти пациентов с СПЕ, при этом общая выживаемость была ниже, чем у населения в целом ( $p < 0,001$ ) [135]. Только в единичных исследованиях сообщалось о долгосрочных результатах выживаемости пациентов с СПЕ. В одном из них смерть от рака почти у половины исследуемой когорты (48%) наступила к 57 годам, а в другом – у 86/412 (21%) пациентов средний возраст смерти составил 43 года [108, 126].

Aretz S. и соавт. показали, что риск заболевания злокачественными новообразованиями был одинаковым у пациентов с СПЕ с идентифицированным патогенным вариантом в гене *STK11* и без него. Кроме того, тип патогенного варианта в гене *STK11* существенно не влиял на риск развития рака [29]. Также вид ЗНО может заметно различаться у членов одной семьи, имеющих одну и ту же мутацию, что еще раз подтверждает отсутствие генетико-фенотипических корреляций [41].

Кроме того, Chen Н-У и соавт. отметили статистическую разницу в развитии рака между пациентами, проживающими в сельской местности, и пациентами, проживающими в городских районах ( $p < 0,05$ ), объясняя это характером питания, отношением к своему здоровью, более тяжелыми условиями жизни. В то время как ими не было обнаружено существенного влияния пола и инвагинаций на совокупный риск рака ( $p > 0,05$ ).

До настоящего времени механизм канцерогенеза при СПЕ остается спорным, хотя была предложена последовательность гамартома-аденома-аденокарцинома [35]. Эта гипотеза подтверждается обнаружением в гамартomных полипах аденоматозных очагов и локусов аденокарциномы [36]. Другие исследователи показали, что гамартomные полипы не имеют злокачественного потенциала. Злокачественная трансформация в нем рассматривается только как редкое событие, подтверждающее эту гипотезу [63]. Лишь в 6 (0,24%) из 2500 удаленных гамартomных полипов Latchford A. и соавт. выявили дисплазию/атипию [78]. При этом отсутствие злокачественного потенциала в гамартomных полипах может означать, что рак возникает на фоне нестабильности слизистой оболочки, предположительно, через обычные пути канцерогенеза, то есть *de novo* [63].

Поскольку СПЕ является редким заболеванием, до настоящего времени были проведены только крупные совместные исследования по оценке разнородных групп пациентов или анализ небольших когорт. Это привело к широкому диапазону в оценках риска развития рака, что затрудняет разработку оптимальных стратегий обследования пациентов с СПЕ.

### **1.7 Диагностика и обследование пациентов с синдромом Пейтца-Егерса**

Клинические критерии для диагностики СПЕ были установлены ВОЗ в 2000 году и пересмотрены Европейской группой по наследственным опухолям в 2021 г. [124]:

1. Два или более гистологически подтвержденных гамартomных полипа Пейтца-Егерса.
2. Любое количество гамартomных полипов при подтвержденном семейном анамнезе.
3. Характерная кожно-слизистая пигментация при наличии родственников с подтвержденным диагнозом СПЕ.
4. Любое количество гамартomных полипов при наличии характерной периоральной пигментации.

Диагноз «синдром Пейтца-Егерса» может быть установлен пациенту, соответствующему любому пункту [23].

В рекомендациях по лечению наследственного колоректального рака от Британского общества гастроэнтерологов (BSG), Ассоциации колопроктологов Великобритании и Ирландии (ACRPGBI) и Группы генетики рака Соединенного Королевства (UKCGG) для постановки диагноза достаточно наличие патогенного варианта в гене *STK11* [88].

Наличие классической меланиновой периорально-фасциальной пигментации позволяет сразу заподозрить синдром Пейтца-Егерса даже до прогностического тестирования. Однако пигментные пятна могут отсутствовать в первые несколько лет жизни даже у человека с подтвержденным генетически диагнозом СПЕ. Следовательно, отсутствие лентигоноза не может полностью исключить СПЕ [14, 77].

Молекулярно-генетическое тестирование позволяет подтвердить клинический диагноз СПЕ у пациентов с различными клиническими и фенотипическими признаками [24]. Всем пациентам с подозрением на СПЕ показана консультация врача-генетика и ДНК-диагностика для выявления носителей патогенных вариантов в гене *STK11* и постановки их на пожизненный клинический мониторинг [4]. Генетическое тестирование помогает врачу интерпретировать абдоминальные симптомы у ребенка из группы риска. В свою очередь это должно привести к более раннему исследованию желудочно-кишечного тракта у этих детей, с целью хирургического вмешательства до возникновения неотложных состояний [10, 77]. При выявлении патогенного варианта у пробанда всем кровным родственникам рекомендовано генетическое тестирование [19, 112, 128]. Если у пробанда мутация не идентифицирована, то и другим кровным родственникам молекулярная диагностика не показана [117, 132].

Протоколы наблюдения за пациентами с СПЕ имеют две основные цели: 1) выявление гамартомных полипов и осложнений, связанных с ними (инвагинации/обструкции или кровотечения/анемии); 2) диагностика ЗНО на ранних стадиях. Исходя из этого показания к скринингу зависят от возраста:

осложнения, связанные с полипами, могут возникать уже на первом году жизни, тогда как риск возникновения ЗНО возникает в более взрослом возрасте [15, 32, 105, 117, 120].

В первую очередь, учитывая локализацию роста гамартомных полипов, рекомендовано наблюдение за желудочно-кишечным трактом. Latchford A. R. и соавт. продемонстрировали, что ни у одного пациента, находящегося под наблюдением и перенесшего плановое вмешательство, направленное на удаление выявленных гамартомных полипов тонкой кишки, не было инвагинации кишечника, и ни один из пациентов не нуждался в экстренном хирургическом вмешательстве [78].

Использование эндоскопических методов для исследования верхних отделов желудочно-кишечного тракта и толстой кишки признано всеми, тогда как при обследовании тонкой кишки нет единого мнения об эффективности того или иного метода. С целью выявления инвагинации тонкой кишки предпочтительным первоначальным исследованием, особенно у детей, является ультразвуковая (УЗ) диагностика [129]. Однако использование данного метода не всегда информативно для визуализации полипов из-за пневматизации кишки [72]. Использование компьютерной томографии (КТ), несущей высокий риск радиационного облучения, показано только после УЗ-исследования у пациентов с острой кишечной непроходимостью при сохранении диагностической неопределенности [77]. Чувствительность и специфичность КТ у взрослых пациентов оценивают в 93% и 99%, соответственно [95].

В последнее время появились новые варианты обследования тонкой кишки при СПЕ. Это видеокапсульная эндоскопия, магнитно-резонансная энтерография (МРТ-энтерография), виртуальная энтероскопия, двухбаллонная энтероскопия (ДБЭ) [14, 26, 38, 42, 115].

Postgate A. и соавт. провели сравнение эффективности применения рентгенологического исследования тонкой кишки с барием и видеокапсульной эндоскопии у детей с СПЕ [96]. Существенных различий при визуализации полипов более 1 см выявлено не было, однако по результатам видеокапсульного

исследования выявлялось больше полипов до 1 см диаметром. Таким образом использование капсульной эндоскопии позволяет диагностировать полипы на более ранней стадии до появления признаков обструкции и инвагинации [75, 96]. В последнее время во многих диагностических центрах используют исключительно видеокапсульное исследование тонкой кишки, поскольку при данном методе отсутствует лучевая нагрузка и отмечена лучшая переносимость обследования пациентом [32]. Однако осмотр двенадцатиперстной кишки и проксимального отдела тощей кишки затруднителен при данном методе из-за быстрого прохождения капсулы и относительно узкого просвета кишки. Также одним из наиболее серьезных осложнений видеокапсульной эндоскопии является застревание капсулы в каком-либо из отделов ЖКТ, что, как правило, требует хирургического вмешательства [14].

В исследованиях Caspari R. и соавт. было проведено сравнение МРТ-энтерографии и видеокапсульной эндоскопии. Была выявлена меньшая чувствительность МРТ-энтерографии в диагностике полипов тонкой кишки до 15 мм. Несмотря на это, авторы пришли к выводу, что МРТ-энтерография дает более точную оценку размера полипа и его локализацию [38].

Преимущество двухбаллонной энтероскопии (ДБЭ) состоит в том, что она позволяет не только произвести визуализацию полипа, но дает возможность одновременно выполнить биопсию и удаление полипа. Использование данного метода с полипэктомией снижает частоту лапаротомий и, тем самым, улучшает результаты лечения пациентов с СПЕ [121]. Таким образом, современные методы позволяют выявлять большую часть полипов, имеющих у пациентов с СПЕ. Пропущенные гамартомы обычно имеют размер менее 10 мм и не считаются клинически значимыми [115].

Согласно большинству рекомендаций обследование желудочно-кишечного тракта рекомендовано начинать в 8 лет с интервалом от 1 до 3 лет [32, 39, 77, 124, 130, 132]. Однако S. Goldstein и I. Vidal в своих исследованиях показывают, что уже к 8 годам у 40% и 36% детей, соответственно, развиваются осложнения, связанные

с ростом гамартомных полипов, что говорит о необходимости пересмотра клинических рекомендаций [54, 123].

Учитывая повышенный риск развития рака, всем пациентам с СПЕ необходимо проводить «агрессивный» мультидисциплинарный скрининг на регулярной основе для своевременного выявления возможных ЗНО. Сводные данные по мониторингу пациентов с СПЕ приведены в таблице 2.

Таблица 2 – Рекомендации по скринингу для пациентов с синдромом Пейтца-Егерса [32, 48, 55, 77, 113, 120, 125, 130, 132]

Скрининг рака	Возраст начала скрининга (лет)	Интервал (годы)	Виды обследования
Желудок	8-12	1-3	Эзофагогастродуоденоскопия
Толстая кишка	8-25	1-3	Колоноскопия
Тонкая кишка	8-10	1-3	Рентгенография тонкой кишки, КТ/МРТ- энтерография, ВКЭ, БЭС
Поджелудочная железа	18-30	1-2	УЗ-исследование/МРТ
Легкие	18	1	Рентгенография грудной клетки
Молочные железы	18-25 С 45 лет	2	УЗ-исследование Маммография
Матка/Яичники	18-25	1	Трансвагинальное или трансабдоминальное УЗ-исследование, онкомаркер СА-125
Шейка матки	20-25	1-3	Мазок на цитологию
Яички	С рождения - 10	1	Физикальное исследование, УЗ-исследование

Ряд авторов считает, что необходим пересмотр рекомендаций и проводить обследования нужно начинать с более раннего возраста, так как 30% случаев диагностируется до достижения пациентом 10-летнего возраста [54, 123]. Yamamoto N. и соавт. считают, что интервал между исследованиями следует

определять индивидуально, исходя из скорости роста полипов [132]. Следует отметить, что все рекомендации основаны исключительно на мнении экспертов.

Тем не менее крупные проспективные исследования по раннему выявлению наследственных опухолевых синдромов продемонстрировали преимущества регулярного скрининга людей из групп риска [4]. Следует также отметить, что большинство авторов сходятся во мнении о необходимости создания регистров по наследственным заболеваниям, которые облегчают систематическое отслеживание родственников из группы повышенного риска и позволяют координировать программу наблюдения [12].

### **1.8 Дифференциальный диагноз**

Дифференциальный диагноз СПЕ в основном проводится с другими гамартромными полипозами. Гистологический тип полипов позволяет отличить их от аденоматозных полипов и других гамартромных полипов (ювенильных). Аденоматозные полипы не содержат в строме древовидно-ветвящиеся пучки гладкомышечных волокон. Ювенильные полипы в отличие от полипов при СПЕ имеют большее количество стромы с признаками отека и воспаления, расширенные железы, заполненные слизью, и в них практически отсутствуют гладкомышечные прослойки [5, 8]. При синдроме Коудена выявляются воспалительные и гиперпластические полипы [13, 107].

На дерматологическом уровне СПЕ следует дифференцировать с комплексом Карни [11]. Принципы дифференциальной диагностики приведены в таблице 3.

Таблица 3 – Дифференциальная диагностика СПЕ [4, 5, 11, 13, 16, 20, 21, 44, 48, 84]

Синдром	Ген	Тип наследования	Полипы/КРР	Ленти-гиноз	Клинические особенности
Синдром Пейтца-Егерса	<i>STK11</i>	АД	Гамартомные: - большая часть полипов в тонкой кишке - желудок - толстая кишка Риск КРР 39%	Есть	Предрасположенность к раку: - поджелудочной железы - легких - молочных желез - шейки матки, яичников - опухоли Сертоли
Ювенильный полипоз	<i>SMAD4</i> <i>BMPRIA</i>	АД	Гамартомные (ювенильные), гиперпластические, аденоматозные: - большая часть полипов в толстой кишке - желудок - тонкая кишка Риск КРР 38,7%	Нет	Предрасположенность к раку:  - желудка  Телеангиоэктазии
Синдром Коудена Синдром Баннаяна-Райли-Рувалькабы (BRRS)	<i>PTEN</i>	АД	Гамартомные полипы желудочно-кишечного тракта  Риск КРР 10%	Есть	Предрасположенность к раку: - молочной железы - эндометрия - щитовидной железы - почек - кожи  Макроцефалия Повреждения кожи и слизистых оболочек: - трихилеммы - гипертрофия слизистой оболочки десен или языка - соединительнотканые невусы - эпидермальные невусы - пигментация головки полового члена Гиперостозы

## Продолжение таблицы 3

Семейный аденоматоз толстой кишки	<i>APC</i>	АД	Аденоматозные полипы: - большая часть полипов в толстой кишке -желудок -ДПК  Риск КРР 100%	Нет	Повышен риск развития рака: - щитовидной железы - печени - поджелудочной железы - головного мозга - матки Десмоидные опухоли Остеомы Врожденная гипертрофия эпителия сетчатки
МUTYH-ассоциированный полипоз	<i>MUTYH</i>	АР	Гиперпластические, зубчатые, аденоматозные: - большая часть полипов в толстой кишке -желудок -ДПК  Риск КРР 80%	Нет	Предрасположенность к раку: - желудка - ДПК - щитовидной железы - кожи - молочной железы
Комплекс Карни	<i>PRKARIA</i>	АД	Полипов нет	Есть	Предрасположенность к раку: - щитовидной железы - возможны опухоли Сертоли Эндокринные неоплазии Внутрисердечные миксомы Голубые эпителиоидные невусы

## 1.9 Лечение пациентов с синдромом Пейтца-Егерса

В прошлом основной причиной смерти в молодом возрасте у пациентов с СПЕ были инвагинации тонкой кишки [121]. Ретроспективные данные свидетельствуют о риске инвагинации и экстренной лапаротомии почти у 70% пациентов с СПЕ в возрасте до 18 лет [62, 77]. В исследовании Spiegelman A. средний возраст первичной операции составлял 15,0 (2–39) лет, а на одного пациента приходилось в среднем 2,4 операции [109]. Таким образом, основной задачей у этой группы пациентов является уменьшение количества полостных операций.

Лечение патологии тонкой кишки на протяжении десятилетий было сложной задачей. До внедрения ДБЭ удаление полипов из тонкой кишки было возможно только путем интраоперационной эндоскопии, хирургическим путем или методом проталкивающей интестиноскопии в случае проксимально расположенных полипов тонкой кишки. Появление ДБЭ расширило диагностические и терапевтические возможности [111, 133]. Глубина максимального введения энтероскопа значительно уменьшается у пациентов с ранее перенесенным хирургическим вмешательством на брюшной полости. Спаечный процесс может препятствовать свободному продвижению аппарата по тонкой кишке, влияя на глубину максимального осмотра [73, 89, 101, 111].

В последнее время стало использоваться сочетание лапароскопической хирургии с ДБЭ, направленное на оптимизацию результата при минимизации степени инвазивности и необходимость повторных вмешательств [101, 111]. Агрессивный подход в лечении полипоза при СПЕ, заключающийся в полном удалении всех выявленных полипов, обеспечивает более длительный бессимптомный период [81]. Oncel M. и соавт. в своей работе продемонстрировали, что при использовании у пациентов с СПЕ эндоскопических санаций методом «clean sweep» («чистой уборки») – удаление всех выявленных полипов на протяжении 21 года не потребовало проведения полостных операций ( $p=0,01$ ) [90].

Marmo C. сообщает, что при эндоскопическом удалении полипов из тонкой кишки 71% пациентов избежал абдоминальных операций на протяжении 6-7 лет [83].

Ряд авторов рекомендуют удалять все полипы более 1 см, поскольку цель лечения состоит в том, чтобы уменьшить осложнения, вызванные крупными полипами, включая кровотечение, инвагинацию, непроходимость и возможную злокачественную трансформацию [26, 77, 121].

Выбор метода удаления гамартом индивидуален и зависит от локализации и размера полипа. Эндоскопический, хирургический и комбинированный подходы имеют свои достоинства и недостатки. Эндоскопическая полипэктомия при СПЕ требует опыта и должна выполняться только специалистом в этой области [14, 45]. Учитывая, что гамартмные полипы являются множественными, то пациентам требуется многоэтапное эндоскопическое лечение [131].

Риск перфорации кишки и неконтролируемого кровотечения из ножки удаленного полипа при СПЕ выше, чем при удалении других гастроинтестинальных полипов [7]. Осложнения при ДБЭ с полипэктомией включают отсроченное кровотечение (2,7%), перфорацию (1,4%) и острый панкреатит (2,7%) [102]. При эндоскопическом удалении гамартмных полипов применяются методы, снижающие риск осложнений, включая лифтинг слизистой оболочки, эндоклипсы, латексные петли и электрохирургический нож [40, 83].

До сих пор нет данных о минимальном размере гамартмных полипов, которые следует удалять из желудка или толстой кишки, но эндоскопическая полипэктомия из этих органов несет такой же высокий риск осложнений, как и при удалении полипов из тонкой кишки. Считается, что небольшие полипы желудка и толстой кишки от 3 до 5 мм не требуют удаления. Для более крупных полипов следует выбирать оптимальную стратегию: либо эндоскопическую полипэктомию, либо лапароскопическую клиновидную резекцию [40, 77].

В настоящее время проводятся экспериментальные исследования по использованию различных химиотерапевтических агентов для профилактики роста полипов. Исследования на мышах показали, что рапамицин/сиролимус (иммунодепрессант) при ежедневном применении в течение длительного периода

эффективен в отношении снижения количества и размера полипов в мышинной модели СПЕ [99]. Также в качестве потенциального агента для лечения СПЕ изучают иммунодепрессант Эверолимус. Kuwada S. сообщает о первом опыте его использования у пациентов с СПЕ [76]. Однако исследование было прекращено в связи с выявлением у пациентов злокачественных новообразований. Тем не менее 3 пациента завершили годовой курс лечения RAD001 (эверолимус) в дозе 10 мг перорально в день. У всех троих развился стоматит. Никаких других серьезных побочных эффектов отмечено не было. Автор сожалеет, что было недостаточно пациентов для проведения какого-либо статистического анализа. Тем не менее способность переносить RAD001 (эверолимус) без серьезных побочных эффектов позволяет предположить, что его или другие подобные препараты можно будет использовать в будущих клинических испытаниях у пациентов с синдромом СПЕ [76]. Однако более значимые исследования с соответствующими конечными точками не проводились, и поэтому фармакологические препараты для лечения СПЕ пока не могут быть рекомендованы [78].

Из всего вышеизложенного можно сделать вывод, что залогом успешного лечения пациентов с СПЕ является ранняя диагностика заболевания, основанная на совокупности критериев (семейного анамнеза, наличия специфичной меланиновой пигментации, генетического тестирования), своевременное выявление и удаление полипов более 1 см в диаметре до развития угрожающих жизни состояний.

Лечение ЗНО у пациентов с СПЕ проводится соответственно онкологическим принципам.

Подводя итог, можно констатировать, что синдром Пейтца-Еггерса — это редкое заболевание, которое значительно влияет на качество жизни пациентов. Проведенный нами обзор литературы показывает, что фенотипические проявления СПЕ могут варьировать в зависимости от этнической принадлежности пациентов, условий окружающей среды, образа жизни пациента [66]. Также имеются молекулярно-генетические особенности частоты и спектра патогенных вариантов в гене *STK11* у пациентов из разных популяций. Отсутствие отечественных исследований, описывающих истинную клиническую картину

пациентов с СПЕ, постоянно проживающих на территории РФ, побудило нас к проведению данного обсервационного исследования. Основной целью работы стало описание клинико-генетической картины российских пациентов с СПЕ и оптимизация диагностики, хирургического лечения и мониторинга.

## ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

### 2.1 Общая характеристика исследования

В ФГБУ «НМИЦ колопроктологии имени А.Н. Рыжих» Минздрава России с января 2011 г. по декабрь 2023 г. проведено одноцентровое ретроспективно-проспективное исследование, в которое было включено 50 пациентов из 44 семей, проходивших лечение в этот период. Сроки наблюдения за пациентами составили 3 (2;13) (1-13) года.

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. Распределение пациентов по полу и возрасту на момент первичного обращения в ФГБУ «НМИЦ колопроктологии имени А.Н. Рыжих» Минздрава России представлено в таблице 4.

Таблица 4 – Распределение пациентов по полу и возрасту

Пол	Количество пациентов					Всего
	< 20 лет	21-30 лет	31-40 лет	41-50 лет	> 50 лет	
Мужчины	10	3	8	2	0	23
Женщины	5	9	8	3	2	27
Сводные данные	15	12	16	5	2	50

Из данных, приведенных в таблице, видно, что пациенты с СПЕ преимущественно люди молодого трудоспособного возраста.

## 2.2 Методы диагностики

### 2.2.1 Сбор анамнеза и составление родословной

При подозрении на СПЕ у пациента выполняли сбор жалоб, анамнеза заболевания, в т. ч. характер ранее перенесенных операций. В историю болезни включали следующие данные:

- возраст возникновения первых жалоб;
- возраст появления пигментации;
- возраст, в котором пациент перенес первую операцию;
- характер и количество перенесенных ранее хирургических вмешательств;
- возраст установления диагноза;
- информация о родственниках по линии родителей пробанда.

Для каждой семьи составляли генеалогическое дерево (рисунок 5).

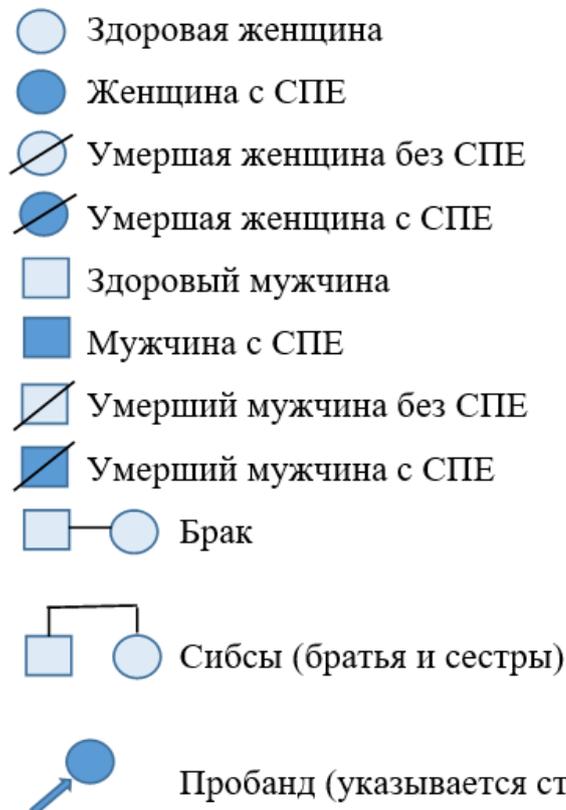


Рисунок 5 – Символы, используемые при составлении родословной

Было 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.

### **2.2.2 Общий осмотр**

Всем пациентам с СПЕ на первичном приеме проводили оценку общего состояния, физикальное обследование, включающее осмотр кожных покровов, периоральной области и слизистой полости рта для выявления характерной слизисто-кожной пигментации, оценку индекса массы тела, пальпацию живота и периферических лимфатических узлов, пальцевое исследование прямой кишки и ректороманоскопию. При пальцевом исследовании прямой кишки оценивали наличие полипов в дистальном отделе прямой кишки, определяли их размеры, консистенцию, количество.

С помощью ректороманоскопии осуществляли визуальную оценку состояния слизистой оболочки, наличие и степень поражения полипами прямой кишки и дистального отдела сигмовидной кишки. Это исследование позволяло провести биопсию выявленных полипов.

### **2.2.3 Инструментальные методы исследования**

Для оценки распространенности поражения полипами желудочно-кишечного тракта пациентам проводили эндоскопическое исследование, включающее эзофагогастродуоденоскопию (ЭГДС) 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 интестиноскопию использовали в качестве лечебно-диагностического метода. Также в обязательном порядке пациентам проводили УЗИ брюшной полости и малого таза, рентгенографию органов грудной клетки, ЭКГ, осмотр терапевта, лабораторную диагностику и морфологическое исследование удаленных препаратов.

**При ЭГДС** использовали гастроскопы фирмы Pentax (Япония). Исследование проводили натошак под местной анестезией путем орошения глоточного кольца раствором Лидокаина 10% или внутривенной седацией раствором Пропофола 1%. В ходе исследования осуществляли тщательный осмотр слизистой оболочки пищевода, желудка, верхней горизонтальной и нисходящей части двенадцатиперстной кишки на предмет выявления гамартомных полипов и сопутствующей патологии.

Мелкие полипы в желудке до 0,6 см в диаметре имели эндоскопическую картину, соответствующую гиперпластическому виду полипов бледно-розового цвета на широком основании, ямочный рисунок которых соответствовал слизистой желудка. Крупные полипы были на суженном основании (0-1S по Парижской классификации), гамартомного вида (рисунок 6).

**При колоноскопии** использовали аппараты Pentax или Olympus (Япония). Исследование проводили после предварительной подготовки, включающей белковую диету за 3 дня до процедуры и прием пероральных слабительных препаратов на основе полиэтиленгликоля накануне. Пациентам требовалась внутривенная седация раствором Пропофола 1% из-за выраженного болевого синдрома, обусловленного спаечным процессом в брюшной полости в результате ранее перенесенных множественных операций. При колоноскопии производили оценку распространенности и размера полипов по отделам толстой кишки, исключали наличие злокачественных новообразований, производили забор материала для морфологического исследования.

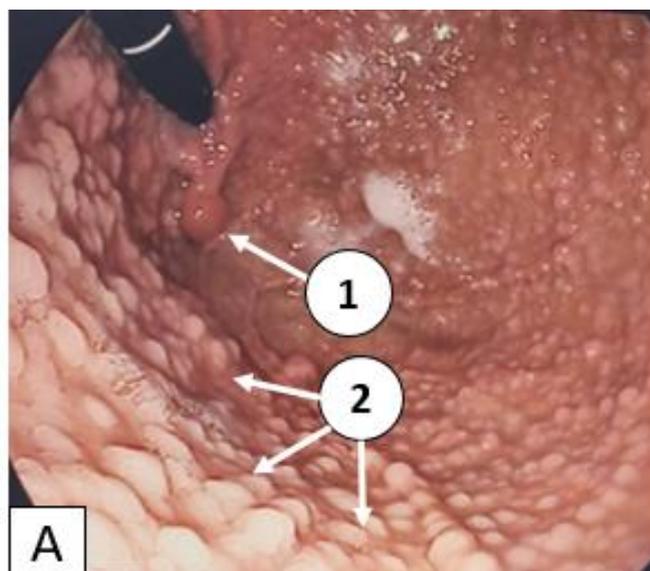


Рисунок 6 – Эндофотография желудка. Осмотр в инверсии. Пациент 3., 30 лет: 1 - гамартомный полип в желудке 1,2 см в диаметре на ножке; 2 – множественные гиперпластические полипы

Для анализа локализации полипов в различных сегментах толстой кишки мы условно разделили ее на 3 отдела:

- 1) правый отдел, включающий слепую, восходящую ободочную и проксимальную треть поперечно-ободочной кишки;
- 2) левый отдел, включающий среднюю и дистальную треть поперечно-ободочной кишки, нисходящую ободочную кишку и сигмовидную кишку;
- 3) прямую кишку.

Крупные полипы в толстой кишке были плотной консистенции, имели бугристую поверхность ярко-розового цвета по типу ворсинчатого полипа, хорошо выраженную длинную ножку с признаками инвагинирования стенки кишки. Ямочный рисунок их поверхности не классифицировался, макроскопически гамартомные полипы описывались по форме как 0-Ip/0-Is (выступающие на ножке/выступающие на широком основании) по Парижской классификации (рисунок 7). Типы 0-Ip и 0-Is характеризуются ростом преимущественно в просвет органа и отличаются наличием «ножки». Удаление образований этого вида может сопровождаться обильным кровотечением из питающего артериального сосуда. Мелкие полипы были на широком основании, плотноэластичной консистенции,

подвижные, розового цвета, ямочный рисунок их не классифицировался, 0-Is по Парижской классификации.

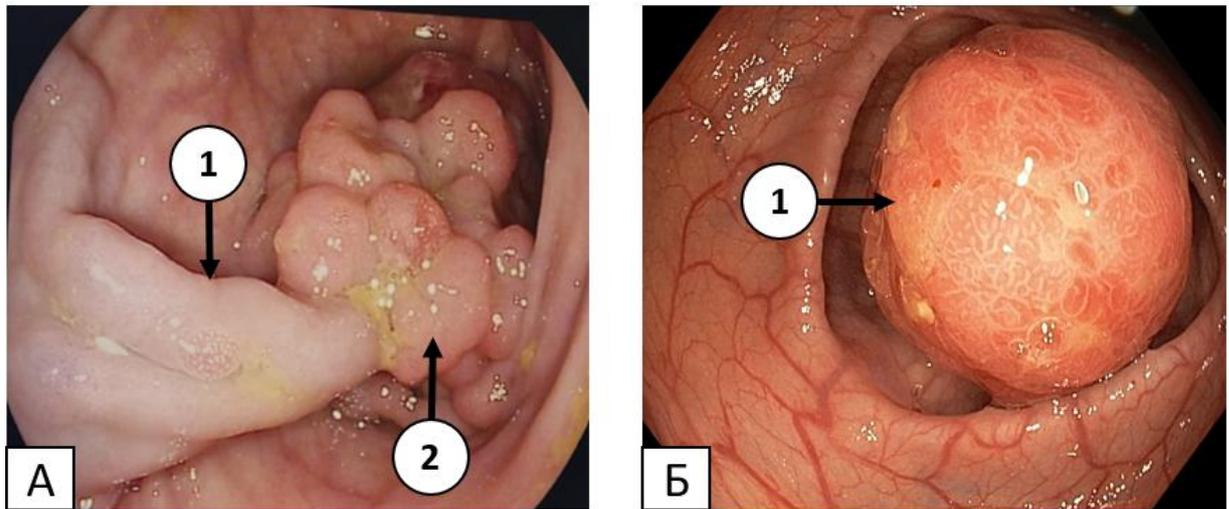


Рисунок 7 – Эндофотографии. Гамартомные новообразования толстой кишки. Пациент С., 44 года : А – гамартомный полип в толстой кишке: 1 – ножка полипа; 2 – головка полипа; Б – гамартомный полип в толстой кишке: 1) ямочный рисунок не классифицируется

**Видеокапсульную эндоскопию** проводили с помощью капсулы ОМОН (производство Китай) с рекордером (специальное записывающее устройство). В связи с тем, что в литературе были описаны случаи застревания видеокапсулы в ЖКТ, нами было принято решение о выполнении видеокапсульного исследования после исключения у пациента тонкокишечных инвагинаций методами лучевой диагностики. Предварительная подготовка тонкой кишки проводилась пероральными слабительными препаратами аналогично подготовке к ректосигмоколоноскопии. Пациент при проглатывании запивал видеокапсулу 100 мл воды. При нахождении видеокапсулы в просвете желудка более 2 часов выполнялось ее низведение при помощи гастроскопа и эндоскопической петли (рисунок 8).

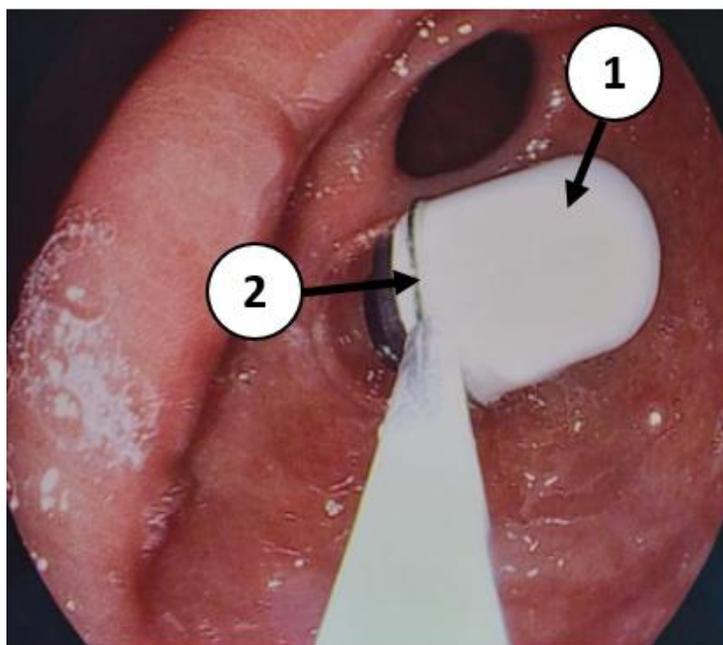


Рисунок 8 – Эндофотография. Низведение капсулы при помощи гастроскопа и эндоскопической петли. Пациентка К., 42 года: 1 – капсула ОМОН; 2 – эндоскопическая петля

Все записанные на рекордер изображения после завершения исследования переносили в компьютерную программу, которую просматривал и анализировал специалист (рисунок 9). Производили анализ локализации, размера и подсчет полипов в двенадцатиперстной кишке, тощей кишке и подвздошной кишке.

Следует подчеркнуть, что при видеокапсульной эндоскопии выявляли множественные мелкие 0,2-1,5 см гамартонные полипы, не диагностируемые лучевыми методами.

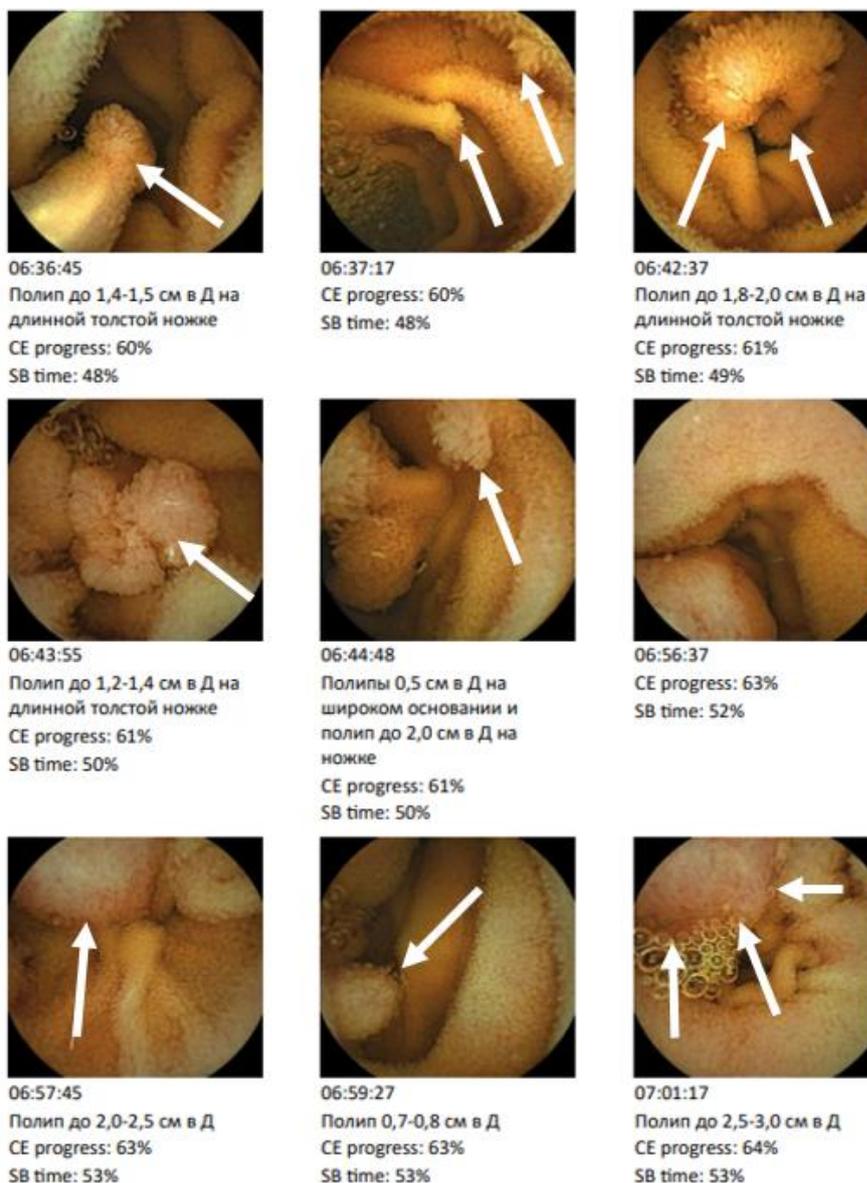


Рисунок 9 – Эндофотографии видеокапсульного исследования. Пациент Ф., 47 лет. Вид гамартомных полипов в тонкой кишке (указаны стрелками)

**Двухбаллонную энтероскопию (ДБЭ)** выполняли с помощью гибкого энтероскопа Fujinon EN-450 T5 (Япония) длиной 200 см с одноразовой стерильной шинирующей двухбаллонной трубкой Olympus Fujifilm TS-13140 (Япония) и двумя баллонами, попеременное надувание и сдувание которых способствуют продвижению энтероскопа.

Исследование проводили под эндотрахеальным наркозом в условиях стационара. Данный метод позволяет визуально обследовать тонкую кишку. Однако, учитывая длину тонкой кишки до 5-6 м, для полной ее визуализации

необходимо выполнение энтероскопии (интестиноскопии) из двух доступов: трансорального и трансректального. Учитывая сложность проведения данной процедуры, в нашем Центре энтероскопия проводилась у пациентов с СПЕ с лечебной целью при выявлении гамартмных полипов тонкой кишки другими методами (рисунок 10). За один этап, учитывая длительность и сложность процедуры, использовали только один доступ. Подготовка к интестиноскопии аналогична подготовки к колоноскопии. Полипы описывались как эпителиальные новообразования гамартмного вида на ножке ярко-красного цвета с дольчатой поверхностью в виде расширенных ямок, не соответствующих аденоме.

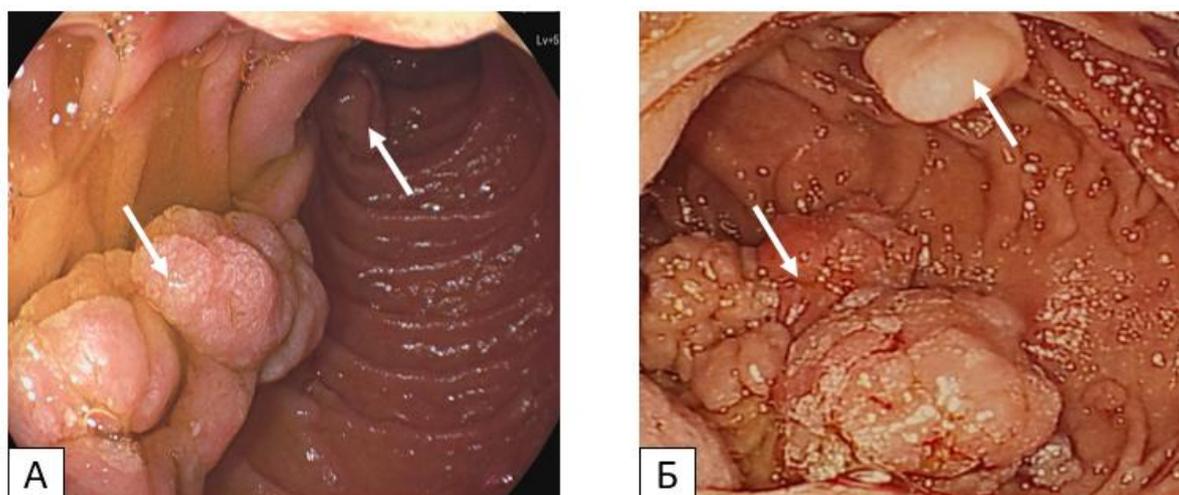


Рисунок 10 – Эндофотографии тонкой кишки. Вид гамартмных полипов (указаны стрелками), выявленных в процессе интестиноскопии: А – Пациент Ч., 22 года; Б – Пациент С., 46 лет

**Лучевые методы исследования** (рентгенографическое исследование пассажа бария по тонкой кишке, КТ-энтерография, УЗ-исследование кишечника) представляют собой неинвазивные методы диагностики. Основной целью данных методов исследования является определение тонкокишечных инвагинаций, наличие признаков кишечной непроходимости, определение локализации гамартмных полипов в тонкой кишке и исключение опухолевого процесса в органах-мишенях.

**Рентгенографическое исследование пассажа бария по тонкой кишке** выполняли на плоскопанельном, детекторном рентгеновском комплексе «Italray Clinodigit Omega» или цифровом рентгеновском комплексе «Italray Clinodigit Compact» (Италия) натощак без предварительной подготовки методом наблюдения за естественным пассажем бариевой взвеси (рисунок 11).

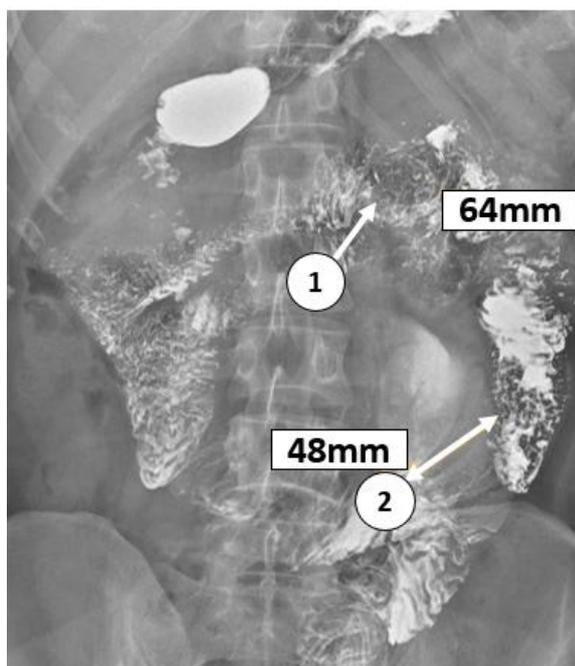


Рисунок 11 – Рентгенограмма, выполненная при исследовании пассажа бария по тонкой кишке. Пациент Е., 44 года: 1 – крупный полип тонкой кишки; 2 – расширение петель тонкой кишки

Порошок сульфата бария 120 г предварительно разводили в 350-400 мл воды комнатной температуры до образования суспензии. Пациенту предлагали выпить 300-400 мл смеси. Первый снимок производили через 30-40 минут, затем каждые 30 минут до попадания бариевой взвеси в толстую кишку. При необходимости снимки выполнялись чаще.

В последнее время преимущественно стали проводить **КТ-энтерографию** на компьютерном томографе «Philips Ingenuity CT» – 128 срезов (Нидерланды) после предварительной подготовки слабительными препаратами, что аналогично подготовке к колоноскопии. Дополнительно за 40 минут до исследования пациенте

выпивает 1 литр воды с добавлением в него 24 г полиэтиленгликоля. Непосредственно перед исследованием лаборант заполняет максимально 1-1,5 л воды толстую кишку, ориентируясь на возможность пациента удерживать клизменные воды, и внутривенно вводит рентгеноконтрастное йодсодержащее неионное вещество 1-3 мл/кг.

При КТ-энтерографии тонкокишечный инвагинат в поперечном срезе выглядит в виде «мишени» или «пончика», а в продольном срезе в виде «слоеного пирога» (рисунок 12).



Рисунок 12 – Компьютерная томограмма с внутривенным контрастированием. Коронарная проекция. А – Пациентка Б., 47 лет: 1 – тонкокишечный инвагинат (поперечный срез); 2 – расширение петель тонкой кишки; Б – Пациент А., 50 лет: 1 – тонкокишечный инвагинат (продольный срез)

С точки зрения диагностики полипов и инвагинатов рентгенография тонкой кишки и КТ-энтерография равнозначны, но преимущество компьютерной томографии заключается в том, что она позволяет оценивать не только тонкую кишку, но и другие органы на предмет выявления рака (рисунок 13).



Рисунок 13 – Компьютерная томограмма с внутривенным контрастированием. Коронарная проекция. Пациент Н., 41 год: 1 – метастазы в печень; 2 – опухоль тонкой кишки

Всем пациентам также выполняли рентгенографию грудной клетки в прямой и боковой проекциях для выявления сопутствующих заболеваний и исключения очаговых поражений легких. Исследование проводилось на рентгенодиагностическом комплексе Arelem DX-90 (Франция).

**Ультразвуковое исследование** органов брюшной полости, малого таза и кишечника выполняли на ультразвуковом аппарате Hi Vision Preirus Hitachi (Япония), Arietta V70a Hitachi (Япония) и iU22 Philips (Нидерланды) с помощью линейного датчика с частотой 2,5-5,0 МГц и конвексного датчика с частотой 5,0-6,5 МГц. Исследование проводили натощак. В первую очередь изучали состояние тонкой кишки, наличие в ней внутрипросветных новообразований и тонкокишечных инвагинаций (рисунок 14). Кроме того, оценивали состояние печени, поджелудочной железы, внутренних половых органов, мочевого пузыря и наличие увеличенных лимфатических узлов по ходу крупных кровеносных сосудов.

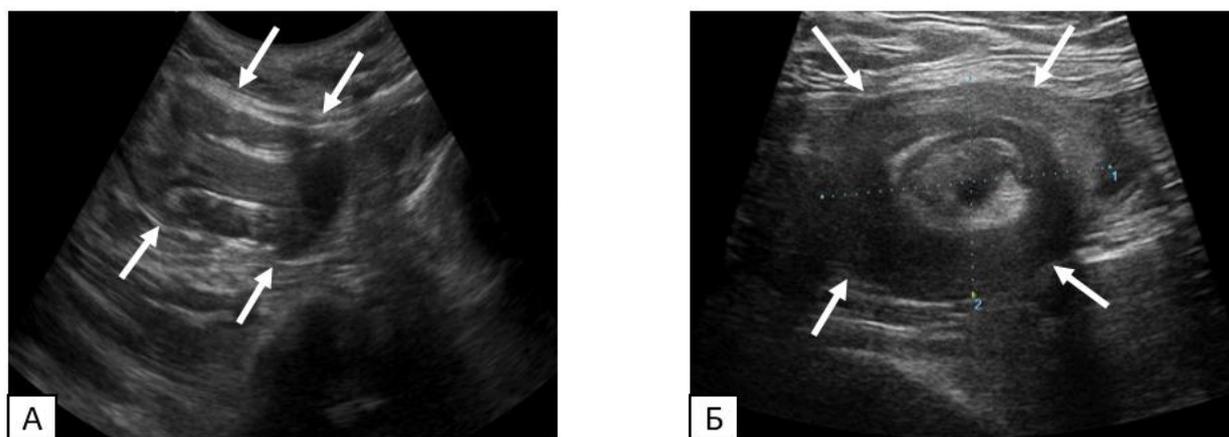


Рисунок 14 – Эхограмма тонкокишечного инвагината. Пациент Н., 38 лет: А – продольный срез; Б – поперечный срез

**Лабораторные исследования** включали стандартный госпитальный комплекс. Особое внимание обращали на уровень гемоглобина, белка, электролиты.

**Патоморфологическое исследование** проводили из биопсийного материала, удаленных полипов и операционных препаратов с целью верификации диагноза и исключения малигнизации полипов. Удаленный материал фиксировали в 10%-м растворе нейтрального формалина в течение 12-24 часов, затем препарат заливали парафином. С помощью микротомы производили срез толщиной 2 мкм. Полученные срезы окрашивали гематоксилином и эозином. После этого врач-патоморфолог выполнял оценку стекол-препаратов с применением увеличения  $\times 50$ ,  $\times 100$ ,  $\times 200$  и выдавал заключение.

**Молекулярно-генетическое исследование гена *STK11*** включало выделение ДНК из лимфоцитов периферической крови с использованием набора "ПРОБА-ГС-ГЕНЕТИКА" («ДНК-технология», Россия), а также с помощью автоматической станции MagNA Pure Compact (Roche, Switzerland); проведение секвенирования гена *STK11* на секвенаторе Junior 454 («Roche», Швейцария) и NextSeq550 (Illumina USA) согласно протоколам производителей; подтверждение выявленных мутаций на генетическом анализаторе ABI PRISM 3500 (Thermo Fisher Scientific, США). Поиск мутаций у 3 пациентов (двое из них – члены одной семьи) сразу проводился на генетическом анализаторе ABI PRISM 3500 (Thermo Fisher

Scientific, США). Для поиска крупных перестроек в гене *STK11* использовался метод – MLPA (Multiplex Ligation-dependent Probe Amplification). Поиск протяженных делеций/дупликаций гена *STK11* выполняли с использованием смеси зондов MRC-Holland (Netherlands) SALSA MLPA Probemix *STK11* в соответствии с рекомендациями производителя. Продукты амплификации разделяли с помощью фрагментного анализа на секвенаторе ABI PRISM 3500 (Thermo Fisher Scientific, США), используя размерный стандарт GeneScan™ 600 LIZ™ dye Size Standard v2.0 (Thermo Fisher Scientific, США). Полученные результаты анализировали с помощью программного обеспечения Coffalyser.Net v.140721.1958 (MRC-Holland, Netherlands).

Порядок первичного обследования для установления диагноза СПЕ представлен на рисунке 15.

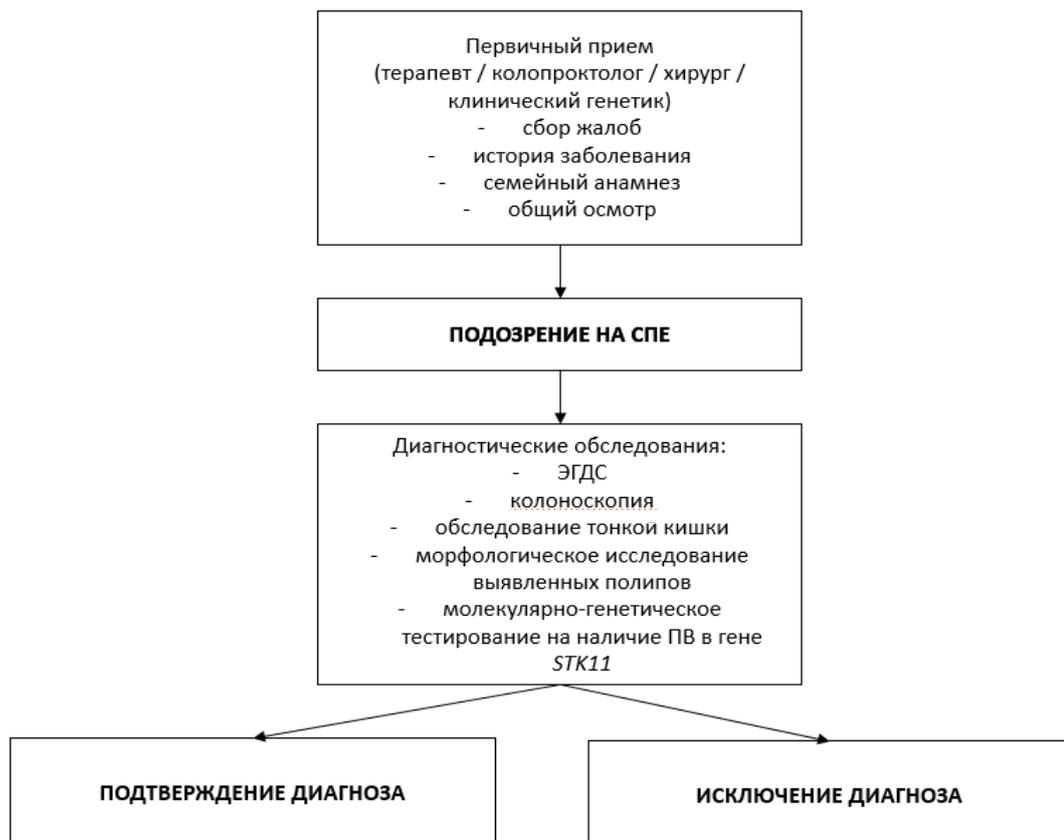


Рисунок 15 – Блок-схема постановки диагноза

## **2.3 Хирургическое лечение**

Перед выполнением хирургического вмешательства всем пациентам разъяснялся характер предстоящей операции, причины ее выполнения, а также к чему может привести отказ от выполнения планового хирургического вмешательства. Также пациента информировали о возможном изменении хода операции и потенциальных осложнениях в послеоперационном периоде. После беседы все пациенты подписывали информированное согласие на операцию.

Подготовку к операциям осуществляли путем антеградного лаважа с применением препаратов на базе полиэтиленгликоля или пикосульфата натрия накануне операции.

### **2.3.1 Эндоскопическое удаление полипов**

Эндоскопическое удаление полипов в тонкой кишке проводилось под комбинированной анестезией, включающей внутривенную седацию и эндотрахеальный наркоз. При расположении полипов в двенадцатиперстной кишке, тощей кишке и проксимальной трети подвздошной кишки выполняли трансоральное введение энтероскопа Fujinon EN-450 T5 на максимальную глубину и производили эндоскопический татуаж стерильным, биологически совместимым красителем BLACK EYE, содержащим высокоочищенные частицы углерода, с помощью инъектора фирмы Olympus и Boston Scientific. При расположении гамартomatных полипов в средней и дистальной трети подвздошной кишки энтероскоп вводили трансректально до уровня татуажной метки. Татуаж дает возможность определить уровень кишки, до которого необходимо вводить энтероскоп при трансректальном исследовании (рисунок 16). Также при абдоминальном вмешательстве татуаж позволяет определить уровень, до которого была санирована тонкая кишка.

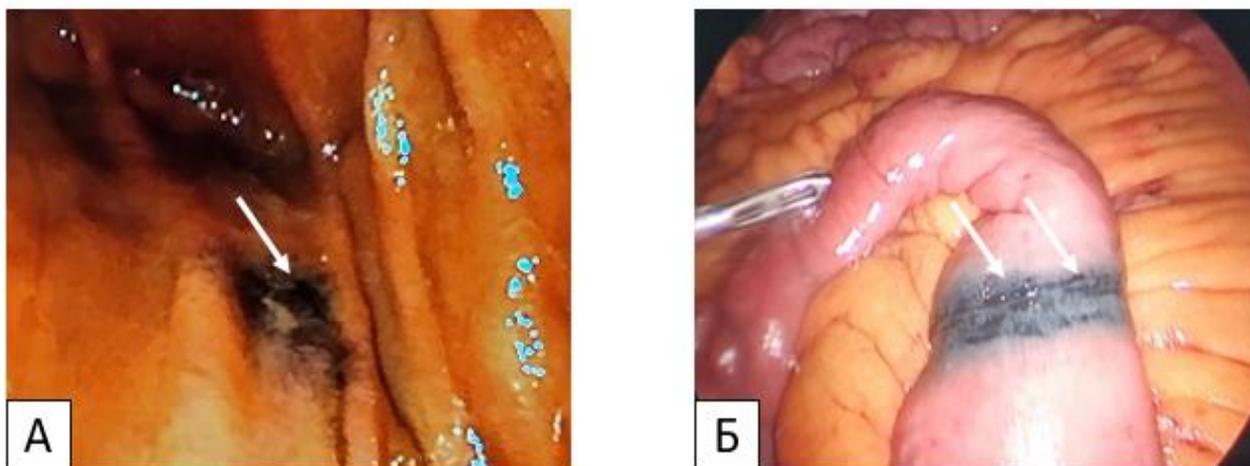


Рисунок 16 – Эндофотографии тонкой кишки. Вид эндоскопической татуажной метки красителем BLACK EYE (указана стрелками). Пациент Ч., 22 года: А – со стороны слизистой тонкой кишки; Б – со стороны серозной оболочки во время лапароскопии

Во время энтероскопии производили подсчет полипов, определяли их локализацию и размер. Первым этапом выполняли удаление наиболее крупных полипов, представляющих высокий риск инвагинации, которые в нашем исследовании преимущественно располагались в двенадцатиперстной и тощей кишке. Операцию проводили в положении пациента на спине. Одновременно удаляли от 1 до 10 гамартомных полипов.

Эндоскопическую полипэктомию из толстой кишки выполняли под внутривенной седацией в положении пациента на спине.

Возможные варианты удаления полипов:

– **одномоментная электроэксцизия** выполняется эндоскопической петлей Boston Scientific, соответствующей размеру полипов. Использование данного метода позволяет удалить полипы до 3 см (рисунок 17);



Рисунок 17 – Эндофотографии эндоскопического удаления гамартомных новообразований толстой кишки. Пациентка К., 39 лет: – одномоментная петлевая электроэксцизия

– **фрагментарная электроэксцизия** выполняется эндоскопической петлей Boston Scientific 25 мм. Данным методом удаляются полипы диаметром более 3 см с последующим клипированием кровоточащих сосудов либо образовавшихся больших дефектов слизистой с применением клипс (фирмы Olympus или Endostar) (рисунок 18);

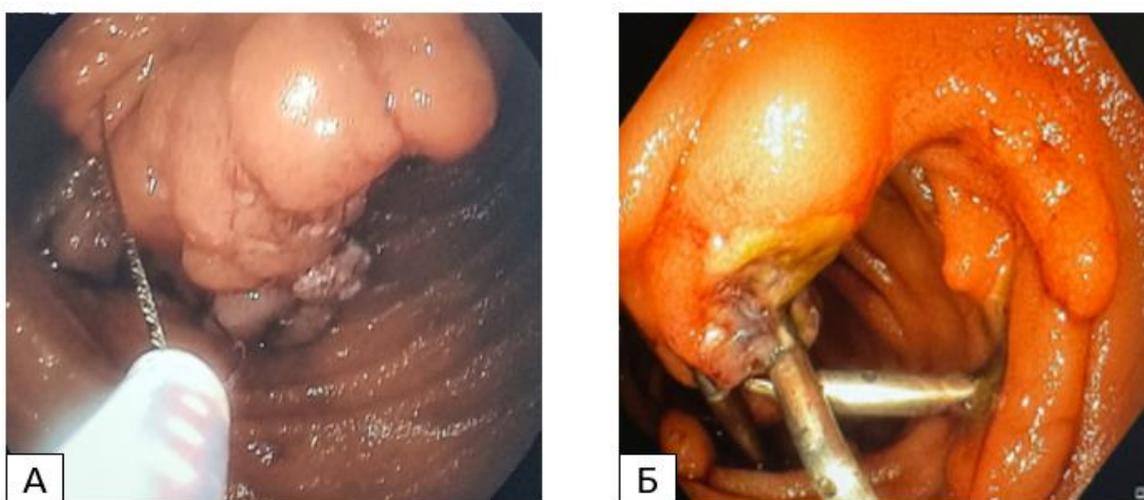
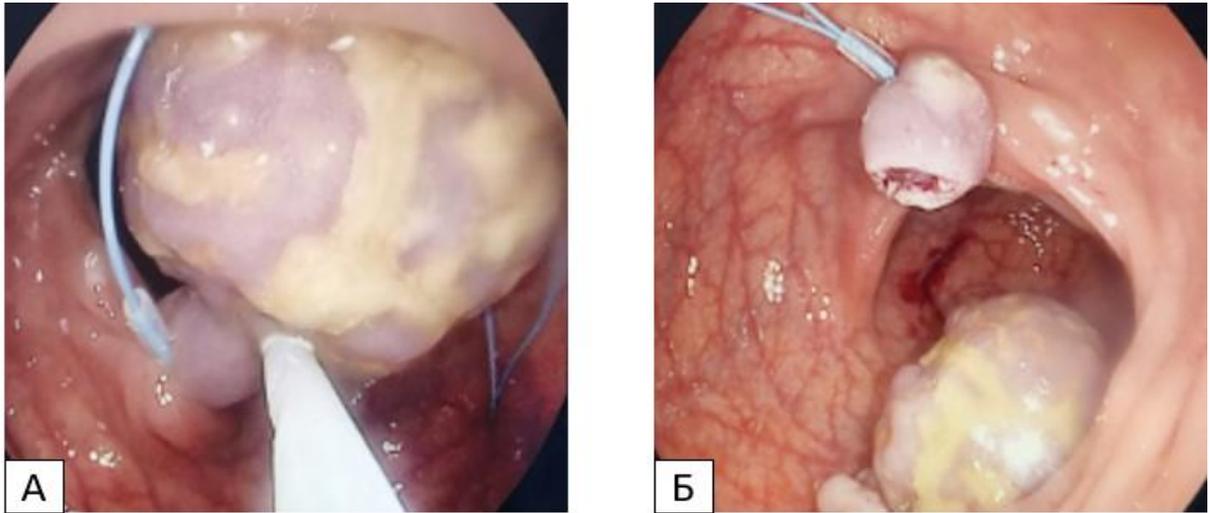


Рисунок 18 – Эндофотографии фрагментарного петлевого удаления новообразования тонкой кишки. Пациент С., 46 лет: А – петлевая электроэксцизия, Б – сведенные края послеоперационного дефекта эндоскопическими клипсами

– **электроэксцизия с предварительным гемостазом**, при которой, в первую очередь, устанавливали эндоскопическую лигатуру (endoloop) на ножку полипа толщиной 1,5-2,5 см и производили ее затягивание. После того как полип приобретал синюшный цвет, его отсекали эндоскопической петлей Boston Scientific (рисунок 19).



**Рисунок 19** – Эндофотографии электроэксцизии с предварительным гемостазом. Пациент В., 34 года: А – электроэксцизия полипа после установки лигатуры, Б – вид оставшейся части ножки с лигатурой

При электрокоагуляции использовали высокочастотный электрохирургический блок ERBE vio 300D (Германия).

Из просвета кишки, как правило, для морфологического исследования извлекался один из наиболее крупных препаратов.

Полипы из желудка в нашем учреждении не удалялись.

### 2.3.2 Полостные операции

При технической невозможности эндоскопического удаления гамартомных полипов или наличии тонкокишечных инвагинаций с частичным нарушением кишечной проходимости, вызванной крупными полипами, пациентам проводили плановые полостные операции. У всех пациентов при выполнении повторных

операций в брюшной полости имелся спаечный процесс, выраженный в большей или меньшей степени. После ревизии брюшной полости и адгезиолизиса, оценивалась жизнеспособность инвагинированной кишки, пальпаторным путем определялась локализация и размер полипов по всей длине тонкой и толстой кишки.

Хирургические вмешательства:

– расправление инвагината, резекция участка тонкой или толстой кишки при нарушении трофики тканей, формирование анастомоза;

– расправление инвагината, энтеротомия, хирургическое удаление полипа путем наложения зажима на ножку полипа, отсечение полипа с последующим прошиванием ножки, восстановление целостности кишечной стенки (рисунок 20);

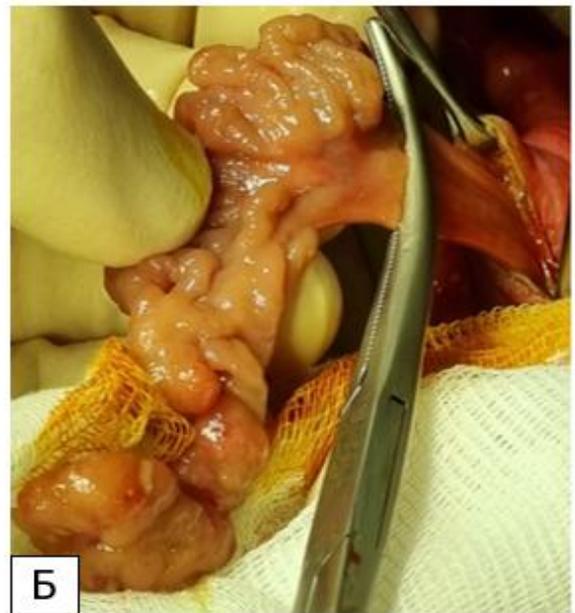
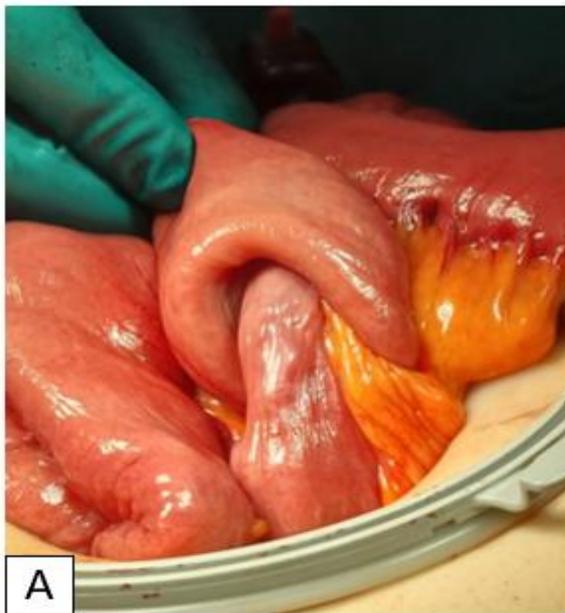


Рисунок 20 – Итраоперационная фотография. Пациент А., 50 лет: А – тонкокишечная инвагинация; Б – хирургическое удаление полипа тонкой кишки через энтеротомное отверстие

– множественные энтеротомии, хирургическое удаление полипов, ушивание стенки кишки. Через одно энтеротомное отверстие может быть удалено несколько полипов;

– энтеротомия, введение через энтеротомное отверстие интестиноскопа, эндоскопическое удаление полипов (однократно удаляли до 50 полипов), ушивание стенки кишки;

– колотомия, хирургическое удаление полипов, ушивание стенки толстой кишки;

– сегментарная резекция толстой кишки при наличии крупных полипов более 6 см в диаметре на широких основаниях или толстых ножках;

– илеоцекальная резекция при инвагинации тонкой кишки в толстую.

Экстренные операции по поводу кишечной непроходимости выполнялись пациентам в скорпомощных хирургических стационарах по месту жительства.

#### **2.4 План динамического наблюдения**

С целью своевременного выявления гамартонных полипов и их удаления для предотвращения развития кишечной непроходимости, а также раннего выявления злокачественных новообразований различной локализации всем пациентам было рекомендовано прохождение обследования 1 раз в год. Мониторинг включал ЭГДС, колоноскопию, КТ-энтерографию, КТ брюшной полости и малого таза с контрастированием, видеокапсульную эндоскопию при отсутствии признаков кишечной непроходимости, рентгенографию легких. Женщинам была рекомендована постановка на диспансерный учет у гинеколога.

#### **2.5 Статистическая обработка полученных результатов исследования**

Данные пациентов, включенных в исследование, вносились в электронную таблицу Microsoft Excel. 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.

### ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ ОБСЛЕДОВАНИЯ ПАЦИЕНТОВ С СИНДРОМОМ ПЕЙТЦА-ЕГЕРСА

Исследование было основано на изучении ретроспективных данных 50 пациентов из 44 семей, наблюдавшихся в ФГБУ «НМИЦ колопроктологии имени А.Н. Рыжих» Минздрава России с диагнозом СПЕ с января 2011г. по декабрь 2023г. Соотношение мужчин и женщин составило 23:27 (1:1,17). Пациенты были из различных регионов России (преимущественно Европейской части России). На момент обращения медиана возраста пациентов была 29 (18;36) (18-57) лет. Сроки наблюдения за пациентами составили 3 (2;13) (1-13) года. Медиана возраста пациентов при последнем обследовании – 38 (30;45) (18-71) лет (таблица 5).

Таблица 5 – 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)*
Возраст первой операции, годы	17 (11;24) (0,5-45)
Наличие патогенного варианта в гене <i>STK11</i> в семье	39/44 (89%)
Возраст при последнем обследовании, лет	38 (30;45) (18-71)*
Период наблюдения, лет	3 (2;13) (1-13)*
Примечание: *mediana (Q1;Q3) (min-max).	

#### 3.1 Характеристика жалоб при синдроме Пейтца-Егерса

Первые жалобы отмечались в детско-юношеском возрасте у 40/50 (80%) пациентов и лишь у 10/50 (20%) – в возрасте старше 18 лет. 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 и их травматизацией. 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 21). Самым ранним проявлением заболевания являлось выпадение полипа из прямой кишки в возрасте 6 месяцев.

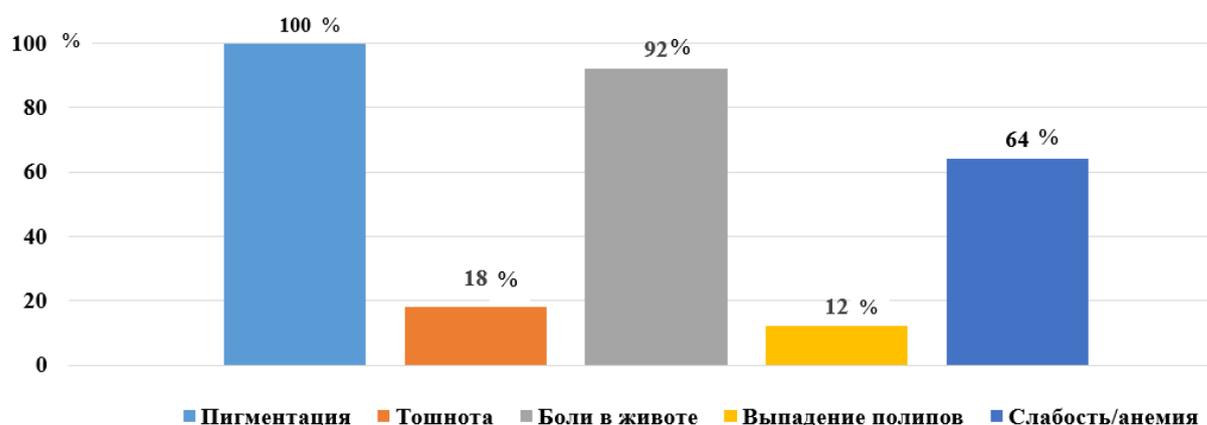


Рисунок 21 – Жалобы, возникающие у пациентов с СПЕ

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. У 21/50 (42%) пациентов пигментация губ выявлялась с рождения, у 14/50 (28%) пациентов возникла на первом году жизни, с 2 до 5 лет появилась у 12/50 (24%) пациентов, 2/50 (4%) пациента отметили появление меланиновых пятен в возрасте 7 лет и 1 (2%) пациент – в 14 лет. Меланиновые пятна были от светлых до темных диаметром 2-5 мм, у некоторых пациентов они сливались между собой. Лентиго не сопровождался жалобами, лишь 3/50 (6%) пациента испытывали моральный дискомфорт от выраженной пигментации. 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 22).



Рисунок 22 – Виды меланиновой пигментации: А, Б – пигментация красной каймы губ; В – пигментация слизистой щек; Г – пигментация ладоней; Д – пигментация склеры; Е – пигментация радужной оболочки глаза

После операций или удаления полипов у 21/50 (42%) пациента пигментные пятна посветлели, а 7 (14%) пациентов отметили полное их исчезновение.

### 3.2 Семейный анамнез у пациентов с синдромом Пейтца-Егерса

В описании клинических особенностей наследственных заболеваний особое внимание уделяют семейному анамнезу и составлению родословной.

В нашем исследовании в 23/44 (52%) семьях прослеживался отягощенный семейный анамнез, у 2/44 (5%) пациентов не было данных об одном из родителей.

При составлении генеалогического дерева в 24/44 семьях выявлено 42 ребенка, в остальных семьях детей не было. При обследовании 19 детей патогенный вариант в гене *STK11* аналогичный родительскому выявлен у 15/19 (79%) детей, двое из них включены в данное исследование, и у 4/19 (21%) детей патогенные варианты в гене *STK11* отсутствовали, что позволило считать их здоровыми. У 10/15 детей с ПВ в гене *STK11* диагноз был установлен на доклинической стадии. Всем детям с ПВ была рекомендована постановка на учет в специализированных педиатрических центрах, остальным 23/42 детей рекомендовано генетическое тестирование для исключения СПЕ.

В качестве примера хотелось бы привести родословную пациентки К., 42 лет, с диагнозом СПЕ (рисунок 23). Диагноз пациентке был установлен в возрасте 24 лет и позже подтвержден генетически. Из семейного анамнеза известно, что отец страдал тотальным полипозом желудочно-кишечного тракта, неоднократно оперирован по поводу кишечной непроходимости, на красной кайме губ у него имелась пигментация. Умер в 35 лет от рака тонкой кишки. У пациентки имеется дочь 14 лет. Пигментация на губах у девочки отмечена с рождения. Это позволило на основании клинических критериев у ребенка заподозрить СПЕ. В дальнейшем у девочки выявлен аналогичный патогенный вариант в гене *STK11*. Таким образом, своевременная диагностика СПЕ позволила поставить дочь пациентки на диспансерный учет.

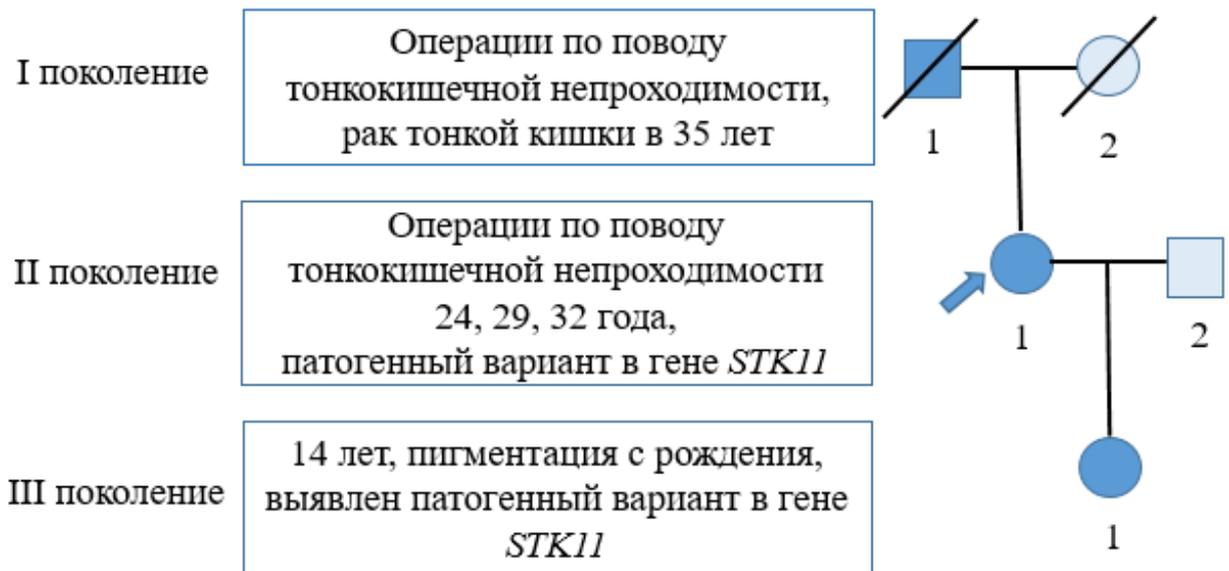


Рисунок 23 – Родословная пациентки К., 33 года (пробанд указан стрелкой)

### 3.3 Результаты молекулярно-генетического исследования у российских пациентов с синдромом Пейтца-Егерса

Ранее проведенные молекулярно-генетические исследования у пациентов с СПЕ продемонстрировали, что в разных популяциях выявляются различные патогенные варианты (ПВ) в гене *STK11*. В связи с этим большой интерес представляет изучение патогенных вариантов в гене *STK11* среди российских пациентов. 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 6). Было установлено, что 10/39 (26%) патогенных вариантов выявлено впервые, так как они не встретились в международных базах данных ([www.hgmd.cf.ac.uk](http://www.hgmd.cf.ac.uk), [www.ncbi.nlm.nih.gov/clinvar](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/clinvar)).

Наиболее часто встречались небольшие делеции (9 семей) и миссенс-мутации (9 семей). Далее шли мутации сайта-сплайсинга (7 семей), крупные делеции (6 семей), нонсенс-мутации (5 семей) и инсерции (3 семьи).

Таблица 6 – 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
	<b>c.598-1G&gt;A</b>	<b>Нет</b>	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
	<b>c.443T&gt;C p.Phe148Ser</b>	<b>Нет</b>	1/1
	c.526G>A p.Asp176Asn	Да	1/1
	<b>c.527A&gt;T p.Asp176Val</b>	<b>Нет</b>	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	<b>c.126_127insC p.Ala43ArgfsTer120</b>	<b>Нет</b>	1/1
	c.574dup p.Ile192AsnfsTer74	Да	1/1
	<b>c.803_810dup p.Ser271GlyfsTer19</b>	<b>Нет</b>	1/1
Нонсенс-мутации	c.109C>T p.Gln37Ter	Да	1/1
	<b>c.147C&gt;G p.Tyr49Ter</b>	<b>Нет</b>	2/1
	c.354C>G p.Tyr118Ter	Да	1/1
	c.475C>T p.Gln159Ter	Да	1/1
	c.759C>A p.Tyr253Ter	Да	1/1
Делеции	<b>c.256del p.Arg86GlyfsTer10</b>	<b>Нет</b>	1/1
	<b>c.597+31_601del</b>	<b>Нет</b>	1/1
	c.650del p.Pro217ArgfsTer70	Да	1/1
	c.747_749del p.Thr250del	Да	1/1
	<b>c.781del p.Tyr261ThrfsTer26</b>	<b>Нет</b>	1/1
	c.907_915del p.Ile303_Gln305del	Да	1/1
	c.922del p.Trp308GlyfsTer28	Да	1/1
	<b>c.933_936del p.Lys311AsnfsTer24</b>	<b>Нет</b>	1/1
	c.1010_1011del	Да	3/1
p.Val337GlyfsTer22			
Протяженные делеции	del 1		1/1
	del 2-5		1/1
	del 2-8		2/1
	del 2-10		1/1
	del 7,8		1/1

В числе обнаруженных патогенных вариантов 18 случаев возникли *de novo*. Два пробанда, которые не располагали данными об одном из родителей, не учитывались. Таким образом, частота патогенных вариантов *de novo* у пациентов с СПЕ составила 49 % (18/37).

Патогенные варианты, выявленные у наших пациентов, локализовались в гене *STK11* со 109 по 1011 кодирующей нуклеотид. Как видно из данных (рисунок 24–25) 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.

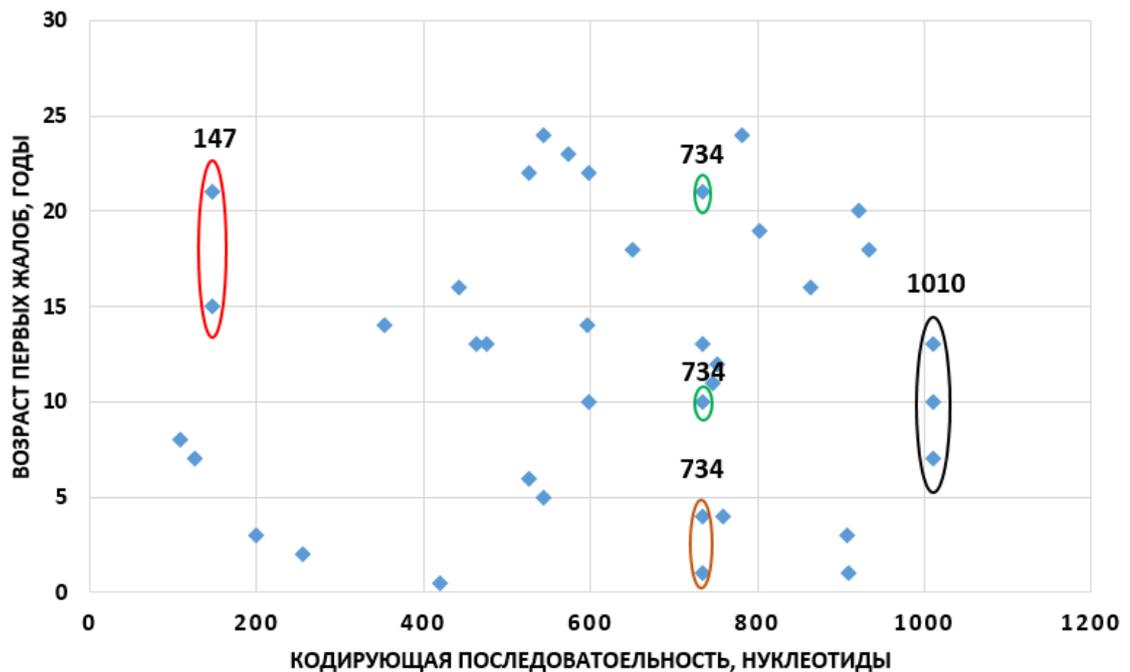


Рисунок 24 – Локализация патогенных вариантов в гене *STK11* (одинаковым цветом обведены члены одной семьи)

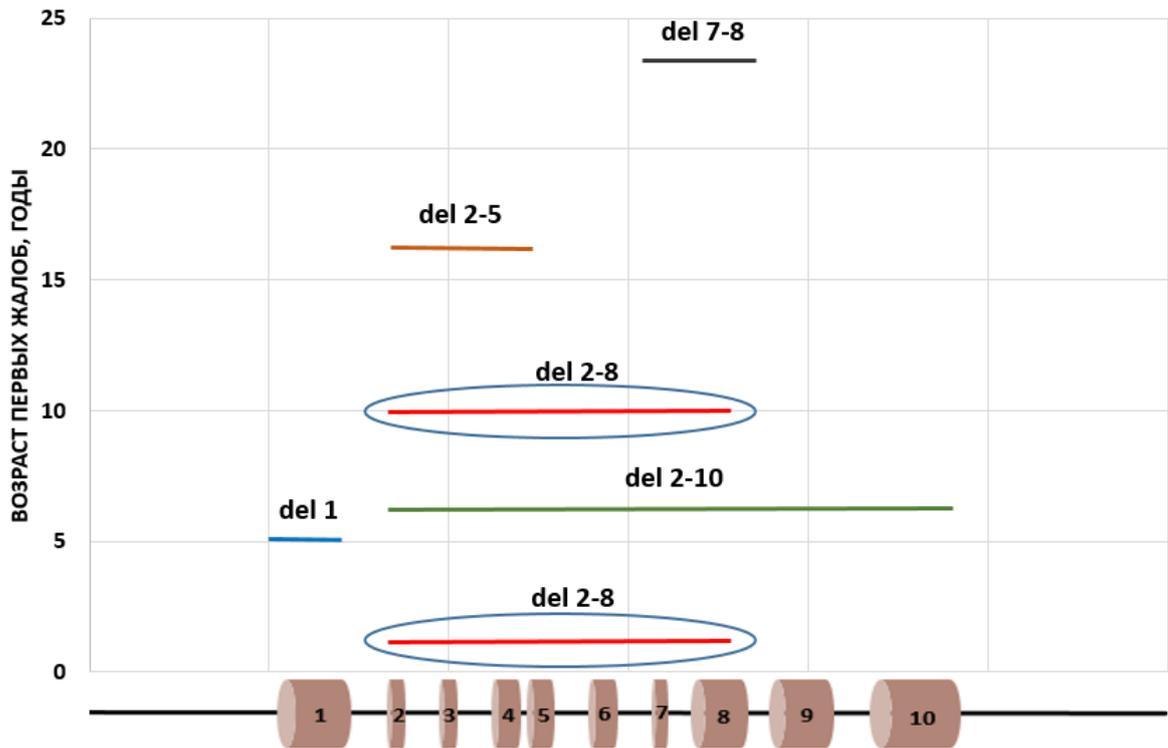


Рисунок 25 – Локализация больших делеций в гене *STK11* (члены одной семьи обведены)

Поскольку в работе Amos C. I. и соавт. [28] говорилось о том, что пациенты с миссенс-мутациями имеют более позднюю манифестацию заболевания, мы решили сравнить данные российских больных с синдромом Пейтца-Егерса по медиане возраста первых жалоб среди пациентов с миссенс-вариантами в гене *STK11* и пациентами с наличием вариантов, приводящих к укорочению кодируемого белка. 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 ( $p=0,6$ ).

Также для поиска возможной клинико-генетической корреляции мы проанализировали двух пациентов S37 и S46 из неродственных семей с одинаковым патогенным вариантом с.543C>A p.Asn181Lys в гене *STK11* (рисунок 26).

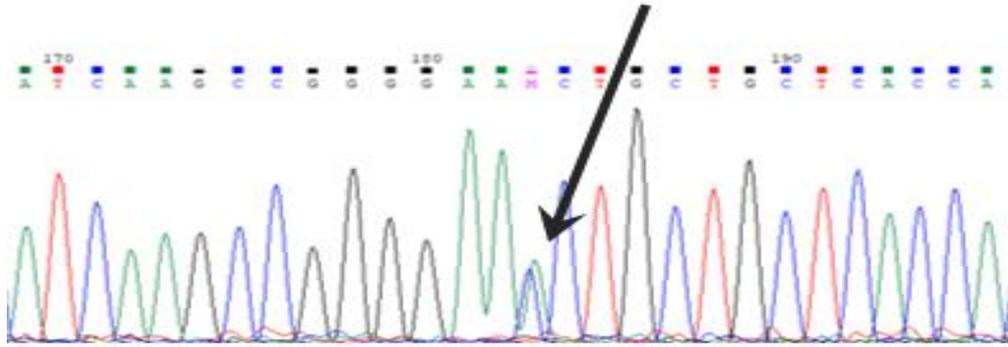


Рисунок 26 – Сиквенс фрагмента гена *STK11*. Стрелкой указан наследственный миссенс-вариант с.543C>A p.Asn181Lys

У них заметно различается возраст появления первых жалоб: 24 года и 5 лет соответственно, когда пациент S37 был впервые оперирован по поводу кровоточащих полипов желудка, а у больной S46 по поводу кровотечения из ножки самоампутировавшегося полипа прямой кишки. У пациента S37 с возраста 24 лет в желудке определялись множественные полипы до 2 см, в связи с чем производилось неоднократное их удаление, тогда как у пациента S46 в возрасте 32 лет имеется чуть более 10 полипов желудка с максимальным размером 1 см. Пациент S37 однократно оперирован по поводу тонкокишечной непроходимости в возрасте 27 лет, а пациент S46 – значительно раньше, в возрасте 15 и 25 лет, а в 31 год у него эндоскопически удалено 20 полипов до 3 см в диаметре из тонкой кишки. При последнем обследовании у пациента S37 в возрасте 39 лет в тонкой кишке выявлено около 20 мелких полипов 0,3-0,5 см, а у пациента S46 в возрасте 32 лет более 100 полипов до 3 см. Количество полипов в толстой кишке приблизительно одинаковое, однако рост полипов у пациента S46 в толстой кишке отмечен с 5 лет, а у пациента S37 – с 27 лет. Из этого можно заключить, что даже у пациентов с одинаковым патогенным вариантом с.543C>A p.Asn181Lys в гене *STK11* отмечены абсолютно разные фенотипические проявления заболевания (таблица 7).

Таблица 7 – Характеристика пациентов S37 и S46 с ПВ с.543C>A p.Asn181 Lys в гене *STK11*

Название патогенного варианта	Пациент	Возраст первых жалоб	Количество полипов				ЗНО у пациента	ЗНО у родственников с СПЕ
			Желудок	ДПК	Тонкая кишка	Толстая кишка		
с.543C>A p.Asn181 Lys	S37	24	≥100	0	≥10	<10	-	Опухоль головного мозга
с.543C>A p.Asn181 Lys	S46	5	≥10	≥10	≥100	<10	-	-

Кроме того, в исследуемой группе пациентов были выявлены 2 неродственные семьи (4 пациента S19, S19\_1, S47, S48) с патогенным вариантом с.734+1G>A (рисунок 27).

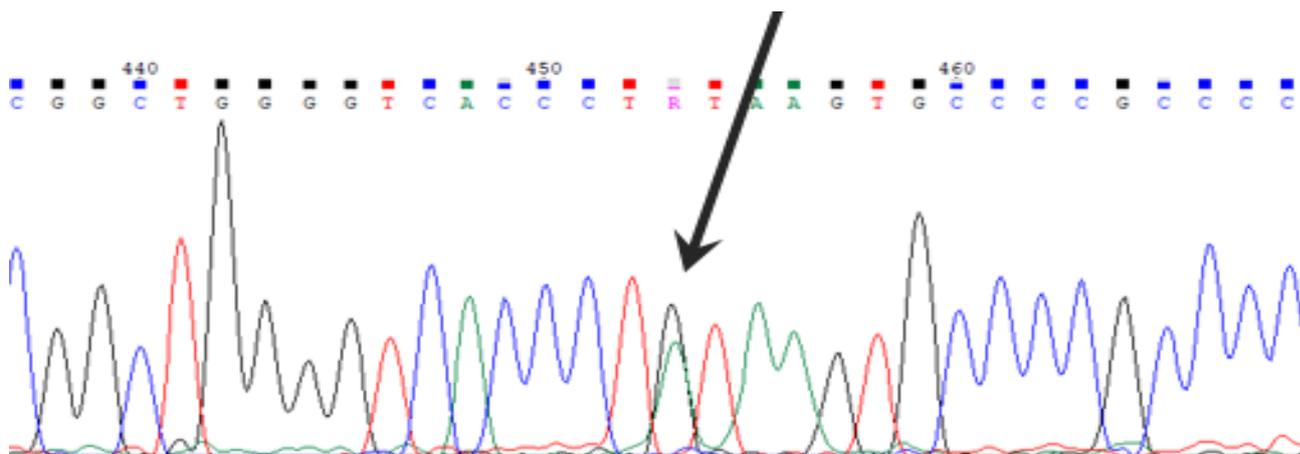


Рисунок 27 – Сиквенс фрагмента гена *STK11*. Стрелкой указан наследственный патогенный вариант сайта-сплайсинга с.734+1G>A

Среди этих пациентов отмечены различия в возрасте появления жалоб (от 1 до 21 года) и количестве полипов в желудочно-кишечном тракте. В 1 семье в двух поколениях имелся рак желудка (таблица 8).

Таблица 8 – Характеристика пациентов с ПВ с.734+1G>A в гене *STK11*

Название патогенного варианта	Пациент	Возраст первых жалоб	Полипы				Опухоли у пациента	ЗНО у родственников
			Желудок	ДПК	Тонкая кишка	Толстая кишка		
с.734+1G>A	S19	10	≥100	≥10	≥100	≥100	-	Рак желудка
с.734+1G>A	S19_1	21	≥10	≥10	≥10	≥10	Рак желудка	Рак желудка
с.734+1G>A	S47	4	<10	0	<10	<10	Тератома яичника, фиброаденома молочной железы	Рак легкого
с.734+1G>A	S48	1	≥100	<10	≥100	≥10	-	-

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

### 3.4 Характеристика поражения гамартomными полипами желудочно-кишечного тракта у пациентов с синдромом Пейтца-Егерса

Одним из основных клинических проявлений СПЕ является наличие гамартomных полипов в желудочно-кишечном тракте за исключением пищевода.

Проведен анализ периода времени до клинического проявления полипов в желудке, двенадцатиперстной кишке, тонкой кишке и толстой кишке. При его расчете учитывался возраст первой операции либо возраст первого обнаружения полипов до операции (рисунок 28).

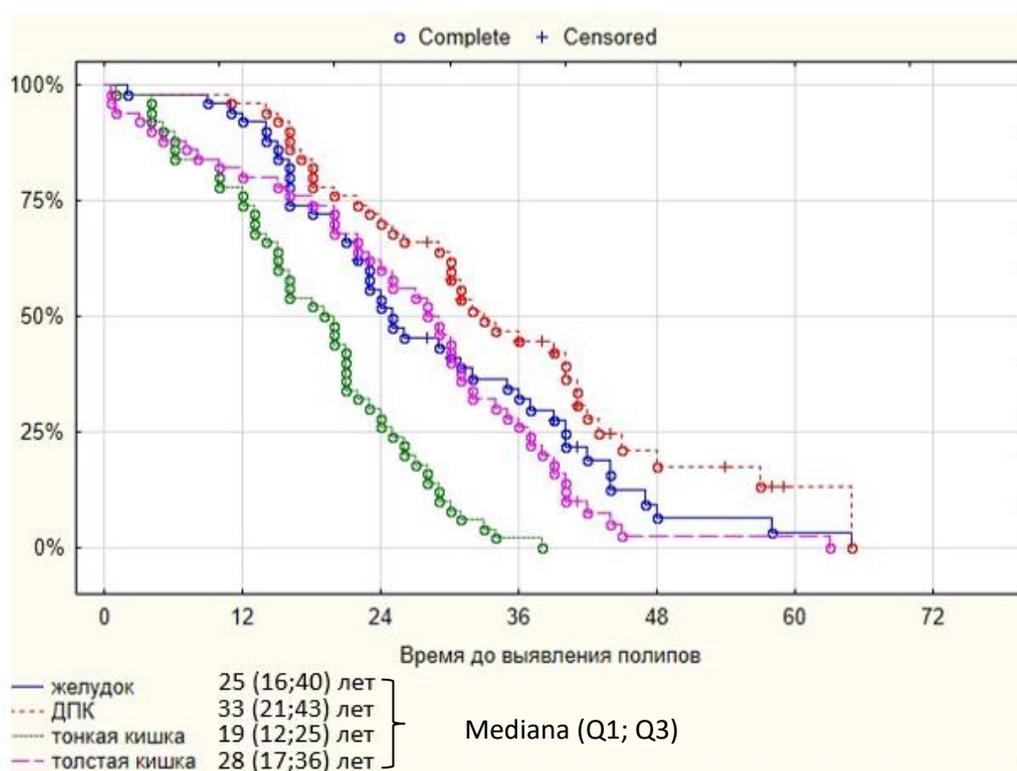


Рисунок 28 – Время до возникновения полипов в желудочно-кишечном тракте

Раньше всего полипы клинически манифестировали в тонкой кишке. Это связано с меньшим диаметром тонкой кишки, что приводит к более ранней обструкции просвета кишки гамартозным полипом или инвагинации с нарушением кишечной проходимости. Так у четверти больных полипы в тонкой кишке обнаруживаются в возрасте до 12 лет и еще у 25% пациентов в возрасте от 12 до 19 лет. Медиана времени до выявления полипов в желудке и толстой кишке приблизительно одинаковая 25 (16;40) и 28 (17;36) лет соответственно. Наиболее поздний рост полипов происходит в двенадцатиперстной кишке. Так лишь у 25% пациентов полипы выявлялись в возрасте до 21 года и у 50% пациентов в возрасте до 33 лет.

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 9).

В толстой кишке в большинстве 38/50 (76%) случаев рост полипов происходит в левых отделах. В прямой кишке изолированно полипы не выявлялись.

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 сопоставимы. При этапном обследовании размер полипов был меньше, что связано с их периодическим удалением.

Таблица 9 – Распределение полипов по отделам желудочно-кишечного тракта

	Желудок	Тонкая кишка			Толстая кишка		
		ДПК*	Тощая кишка	Подвздошная кишка	Правые отделы	Левые отделы	Прямая кишка
Первичное обследование, N=50							
Частота поражения	33 (66%)	50/50 (100%)			40/50 (80%)		
		27 (54%)	47 (94%)	39 (78%)	20 (40%)	38 (76%)	19 (38%)
Количество полипов							
- нет	17 (34%)	23 (46%)	3 (6%)	11 (22%)	30 (60%)	12 (24%)	31 (62%)
- <10	11 (22%)	18 (36%)	36 (72%)	27 (54%)	18 (36%)	27 (54%)	18 (36%)
- 10-100	22 (44%)	9 (18%)	10 (20%)	11 (22%)	2 (4%)	11 (22%)	1 (2%)
- > 100	0		1 (2%)	1 (2%)	0	0	0
Размер полипов min, см	0,3 (0,2;1,0) (0,1-6,0)	0,5 (0,3;0,7) (0,2-1,5)	0,8 (0,5;1,5) (0,3-3,0)	0,7 (0,5;1,5) (0,2-4,0)	1,0 (0,5;2,5) (0,3-5,0)	0,5 (0,4;1,0) (0,2-3,5)	0,5 (0,3;1,0) (0,2-5,0)
Размер полипов max, см	1,0 (0,4;2,0) (0,3-10,0)	1,5 (1,2;3,8) (0,5-10,0)	3,0 (1,5;4,0) (0,5-6,0)	3,0 (2,0;4,0) (0,6-7,0)	3,8 (1,4;5,0) (0,1-6,0)	3,0 (1,2;4,0) (0,2-6,0)	1,0 (0,5;3,0) (0,3-5,0)
Обследование при последнем посещении, N=50							
Частота поражения	40 (80%)	50 (100%)			44 (88%)		
		38 (76%)	41 (82%)	37 (74%)	25 (50%)	37 (74%)	21 (42%)

## Продолжение таблицы 9

Количество полипов							
- нет	7 (14%)	9 (18%)	6 (12%)	10 (20%)	22 (44%)	10 (20%)	26 (52%)
- <10	10 (20%)	25 (50%)	18 (36%)	16 (32%)	21 (42%)	27 (54%)	17 (34%)
- 10-100	24 (48 %)	13 (26%)	20 (40%)	18 (36%)	3 (6%)	8 (16%)	4 (8%)
- >100	6 (12%)	0	3 (6%)	3 (6%)	1 (2%)	2 (4%)	0
Размер полипов min, см	0,3 (0,2;0,4) (0,1-0,6)	0,4 (0,3;0,7) (0,2-1,5)	0,2 (0,4;0,9) (0,2-1,5)	0,5 (0,5;0,6) (0,2-1,0)	0,5 (0,3;0,7) (0,3-5,0)	0,5 (0,3;0,9) (0,2-3,5)	0,4 (0,3;0,6) (0,2-1,0)
Размер полипов max, см	0,6 (0,3;1,0) (0,2-3,5)	1,1 (0,5;2,0) (0,3-5,0)	2,0 (1,4;3,5) (0,5-7,0)	2,0 (1,2;3,0) (0,5-10,0)	1,2 (0,6;2,5) (0,1-5,0)	1,5 (1,0;3,0) (0,2-8,0)	0,6 (0,4;1,5) (0,2-5,0)
Примечание: *mediana (Q1;Q3) (min-max); * ДПК – двенадцатиперстная кишка.							

Также проведен анализ частоты поражения гамартромными полипами различных отделов желудочно-кишечного тракта 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 [103] и Нидерландов [49] ( $p > 0,05$ ), и статистически значимо выше по сравнению с данными из США [31], Китая [131] и Японии [118] ( $p < 0,05$ ) (таблица 10).

Таблица 10 – 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 $p<0,0001$

### 3.5 Характеристика кишечных инвагинаций у пациентов с синдромом Пейтца-Егерса

При росте полипов происходит формирование тонкокишечных (95% случаев) и толстокишечных (5% случаев) инвагинаций [114, 119]. При первичном обращении в наш Центр у 16/50 (32%) пациентов выявлено наличие

тонкокишечных инвагинатов. Все эти пациенты были ранее оперированы. Из них у 3/16 (19%) пациентов было выявлено по 2 инвагинации (рисунок 29) и 2/16 (13%) пациентов 3 инвагинации одновременно, у 1/16 (6%) пациента тонкокишечная инвагинация возникла в процессе исследования, у 2/16 (13%) пациентов инвагинации были интермиттирующие (рисунок 30).

Таким образом, тонкокишечные инвагинации среди наших пациентов были как единичные, так и множественные, а также интермиттирующие, т.е. формирующиеся и расправляющиеся самостоятельно. Данные пациенты предъявляли жалобы на периодические тянущие боли в животе, периодическое вздутие живота. Такие симптомы, как тошнота и задержка стула у этих пациентов отсутствовали. Проксимальное расширение петель тонкой кишки отмечалось до 3–4 см, что расценивалось как компенсированная тонкокишечная непроходимость. Медиана длины инвагината составляла 6 (4;10) (2-20) см. Пациенты были прооперированы в отсроченном порядке.

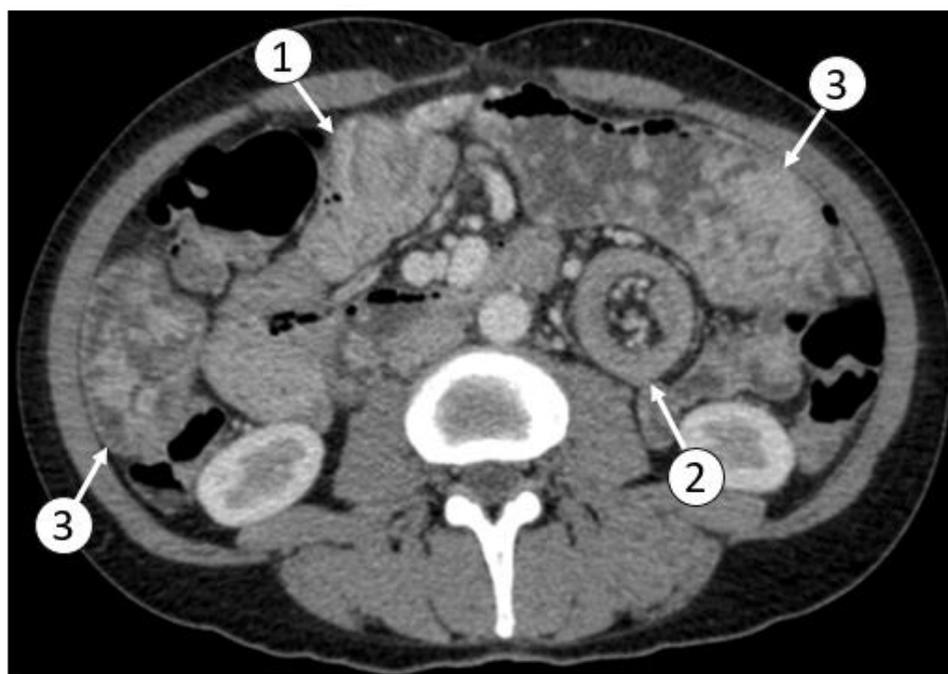


Рисунок 29 – Компьютерная томография с внутривенным контрастированием. Аксиальная томограмма. Одновременно два тонкокишечных инвагината. Пациент М., 27 лет: 1 – тонкокишечный инвагинат первый; 2 – тонкокишечный инвагинат второй; 3 – внутрипросветные новообразования

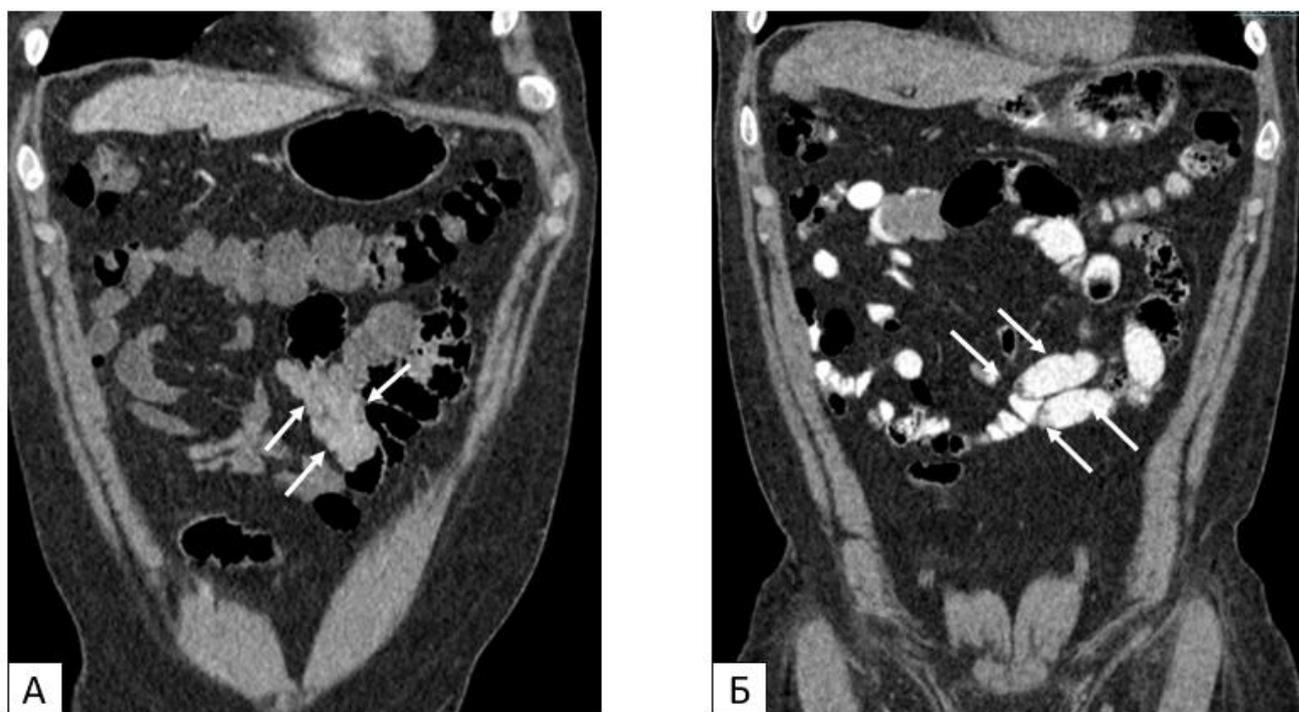


Рисунок 30 – Компьютерная томография с внутривенным контрастированием. Коронарная проекция. Пациент А., 45 лет: А – тонкокишечный инвагинат (указан стрелками); Б – на фоне приема водорастворимого контрастного вещества тонкокишечный инвагинат расправился (место ранее определяемого инвагината указано стрелками)

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 минимальном размере удаляемого полипа также учитывались данные мировой литературы [121].

Толстокишечных инвагинаций при обращении пациентов в наш Центр выявлено не было, однако ранее причиной экстренных операций у 3/50 (6%) пациентов послужила толстокишечная непроходимость, обусловленная инвагинацией.

В качестве клинического примера приведем случай пациентки Ф., 21г., которая обратилась с жалобами на периодическое вздутие живота, тянущие боли в животе. Из анамнеза известно, что с рождения у пациентки имелась пигментация

красной каймы губ. В 15 лет появились жалобы на рвоту, слабость. При обследовании по месту жительства причины жалоб не выявлены. Направлена в Детскую Морозовскую больницу, где диагностирован синдром Пейтца-Егерса. Оперирована в 16 лет в объеме лапаротомии, расправления инвагината, двух энтеротомий с удалением полипа 5 см из ДПК и полипа 3 см из подвздошной кишки. В дальнейшем на протяжении 5 лет плановые обследования не проходила. Вышеперечисленные жалобы беспокоят около 1 года.

При сборе семейного анамнеза: отец пациентки страдал синдромом Пейтца-Егерса, в 21 год оперирован в объеме резекции тонкой кишки – 100см, в 45 лет – перенес лапаротомию, энтеротомию, полипэктомию; дед пациентки страдал синдромом Пейтца-Егерса, перенес несколько операций на кишечнике, умер в возрасте 50 лет от рака легких. У отца и деда также имелась пигментация красной каймы губ.

Пациентка была обследована. При генетическом тестировании у нее выявлен патогенный вариант в гене *STK11*: с.147C>G р.Тyr49Ter. При ЭГДС: поверхностный гастрит, полипы горизонтальной части ДПК до 1,5см, на суженных основаниях. При колоноскопии: в средней трети сигмовидной кишки определялся вытянутый полип размером 3,5 см, на длинной ножке, красного цвета, 0-IP по Парижской классификации. Рисунок ямок эпителия был в виде расширенных крипт. При КТ-энтерографии в средней части подвздошной кишки определялся инвагинат протяженностью 6см. Ширина просвета отдельных петель подвздошной кишки достигала 3см, что расценивалось как компенсированная тонкокишечная непроходимость (рисунок 31).

Учитывая возможный риск декомпенсации тонкокишечной непроходимости, было рекомендовано хирургическое вмешательство, направленное на расправление инвагината, энтеротомию, удаление полипа.

Пациентка от операции категорически отказалась. Выполнено эндоскопическое удаление полипа сигмовидной кишки. При гистологическом исследовании: удаленный полип имел типичное строение полипа Пейтца-Егерса (без признаков дисплазии эпителия).



Рисунок 31 – Компьютерная томография с внутривенным контрастированием тонкокишечный инвагинат (указан стрелками). Пациентка Ф., 20 лет: А – коронарная проекция (продольный срез); Б – аксиальная проекция (поперечный срез)

При повторном обследовании спустя 1 год для снижения лучевой нагрузки пациентки выполнено УЗ-исследование кишечника, при котором выявлено, что тонкокишечная инвагинация сохраняется. Внутри коллабированного внутреннего слоя определялось экзофитное образование диаметром около 4 см, проксимальнее ширина просвета подвздошной кишки составляла 4 см на протяжении около 20 см (рисунок 32).

Пациентке повторно разъяснен риск отказа от операции, связанный с возникновением декомпенсации тонкокишечной непроходимости, возможным нарушением кровоснабжения стенки тонкой кишки и ее некрозом. При ЭГДС: полипы в ДПК без динамики в росте. При колоноскопии роста новых полипов в толстой кишке не отмечено.

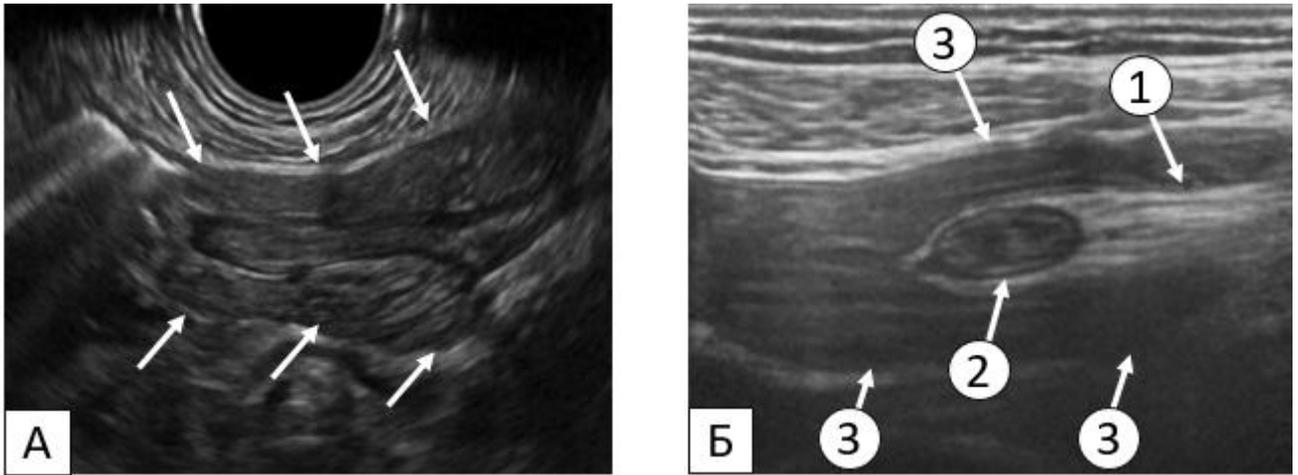


Рисунок 32 – Эхограмма тонкокишечного инвагината. Пациентка Ф., 21 год: А – продольный срез; Б – полип в просвете тонкокишечного инвагината (1 – ножка полипа; 2 – головка полипа; 3 – стенки инвагината)

В плановом порядке в возрасте 22 лет пациентка оперирована. При интраоперационной ревизии: на 30 см проксимальнее илеоцекального угла пальпируется полип на ножке до 1,5 см в диаметре, на 60 см проксимальнее – инвагинация, в 20 см дистальнее связки Трейтца – полип до 1,5 см в Д. Инвагинат самостоятельно расправился при ревизии. Трофика стенки тонкой кишки не нарушена. В просвете кишки в области инвагинации пальпировалось полиповидное образование до 4 см в Д. Выполнена операция в объеме энтеротомии на 30 и 60 см от илеоцекального угла, полипэктомия. Установлено, что причиной инвагинации были два рядом расположенных полипа до 2-2,5 см в Д на длинных ножках (рисунок 33). Также пациентке выполнена интраоперационная интестиноскопия через энтеротомное отверстие: на расстоянии 30 и 40 см от связки Трейтца определялись по одному полипу до 0,8 см в Д на широком основании; на 20 см – полип 2,0 см в Д на суженном основании; на 10 см – 2 полипа по 1,0 см в Д. Произведено их удаление. При гистологическом исследовании: типичные полипы Пейтца-Егерса тонкой кишки без признаков дисплазии эпителия.

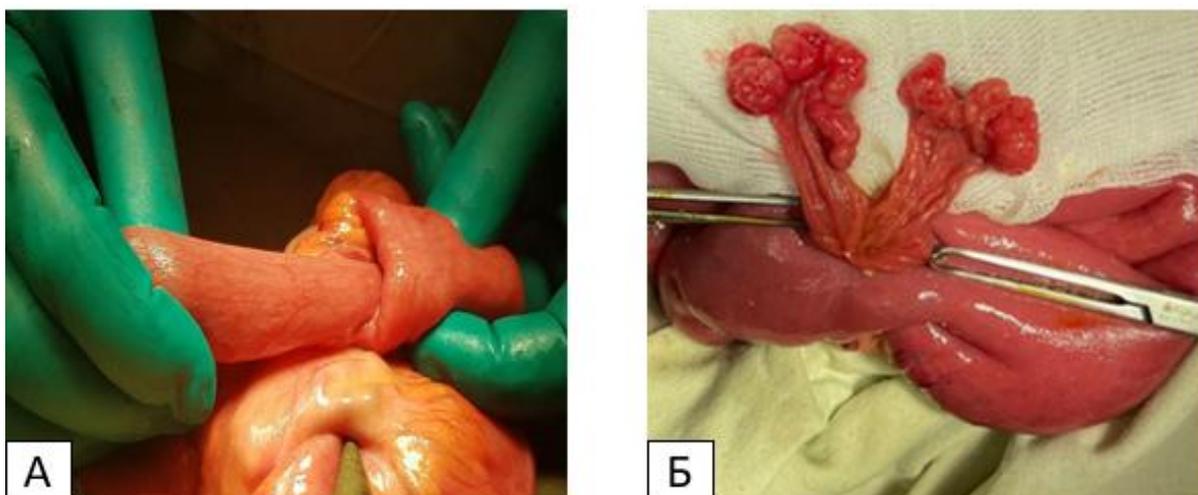


Рисунок 33 – Интраоперационные фотографии. Пациентка Ф., 21 год: А –  
расправление тонкокишечного инвагината; Б – гамартомные полипы, выведенные  
через энтеротомное отверстие

Данный клинический случай свидетельствует о том, что у пациентов может существовать длительное время компенсированная кишечная непроходимость без клинических проявлений. Однако в любой момент может наступить декомпенсация процесса, что потребует экстренного хирургического вмешательства, которое может привести, с большой долей вероятности, к резекции участка кишки в связи с нарушением трофики тканей. Поэтому мы рекомендуем при выявлении тонкокишечных инвагинаций производить хирургическое вмешательство в отсроченном порядке, не дожидаясь развития осложнений.

### **3.6 Характеристика злокачественных новообразований у пациентов и их родственников с синдромом Пейтца-Егерса**

Злокачественные заболевания были выявлены у 11/50 (22%) пациентов. Медиана возраста выявления рака составила 42 (41;48) (17-59) года (рисунок 34).

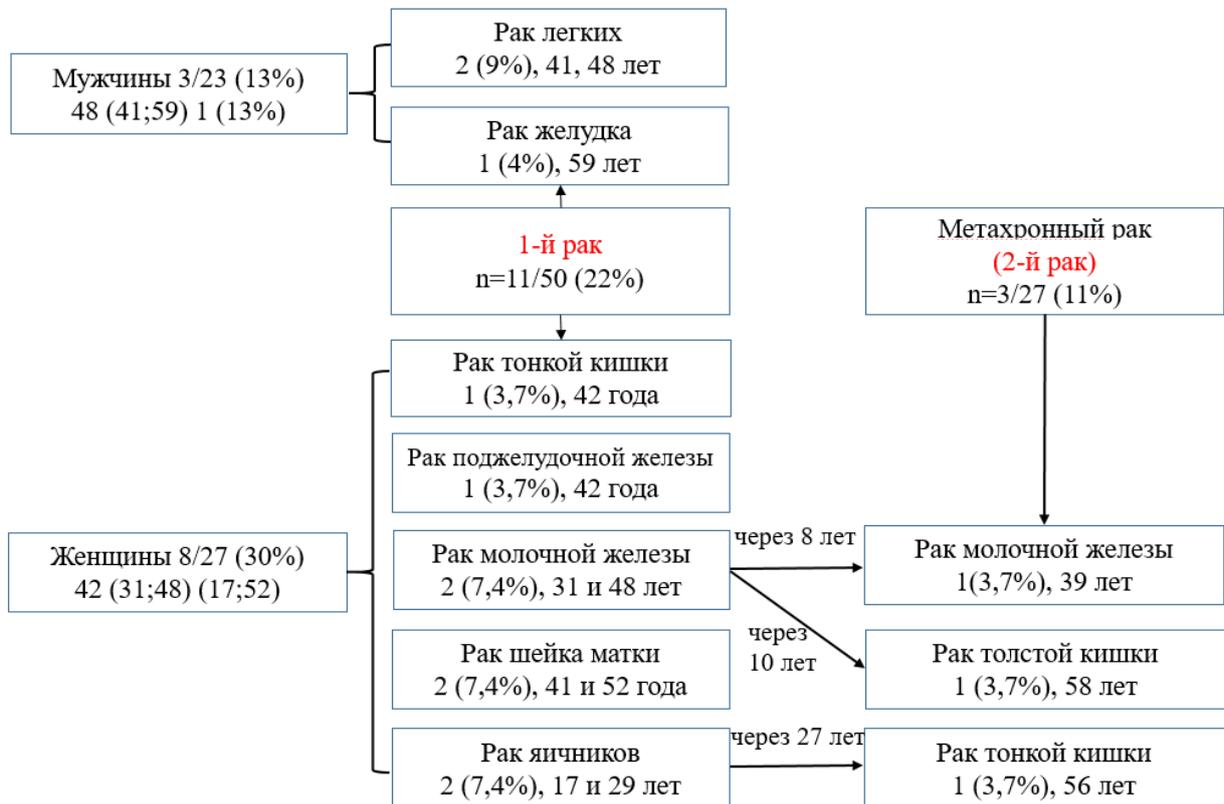


Рисунок 34 – Характеристика ЗНО у пациентов с СПЕ (N=11/50)

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. В настоящее время 1/11 (9%) пациент проходит лечение в специализированном центре по поводу рака легких. Излечение произошло у 1/11 (9%) пациентки с ЗНО яичников и 2/11 (18%) пациенток с аденокарциномой шейки матки.

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 35), и 2 пациента погибли по другим причинам.

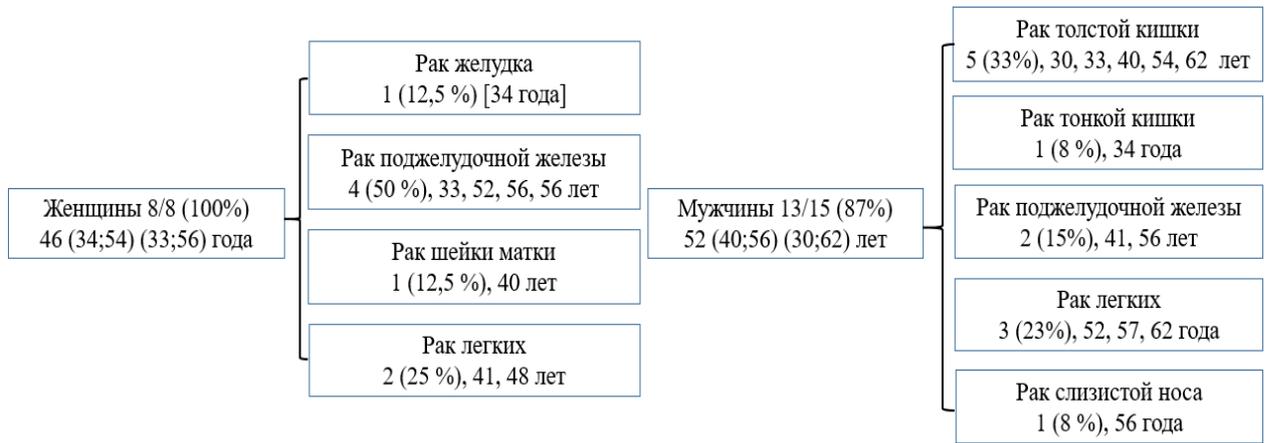


Рисунок 35 – Характеристика ЗНО у родственников с СПЕ пациентов (N=21/23)

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

Сводные данные по распределению ЗНО среди 11 пациентов и их 21 родственнику представлены на рисунке 36. Среди 32 пациентов со злокачественными образованиями 16 (50%) женского пола.



Рисунок 36 – 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 37).

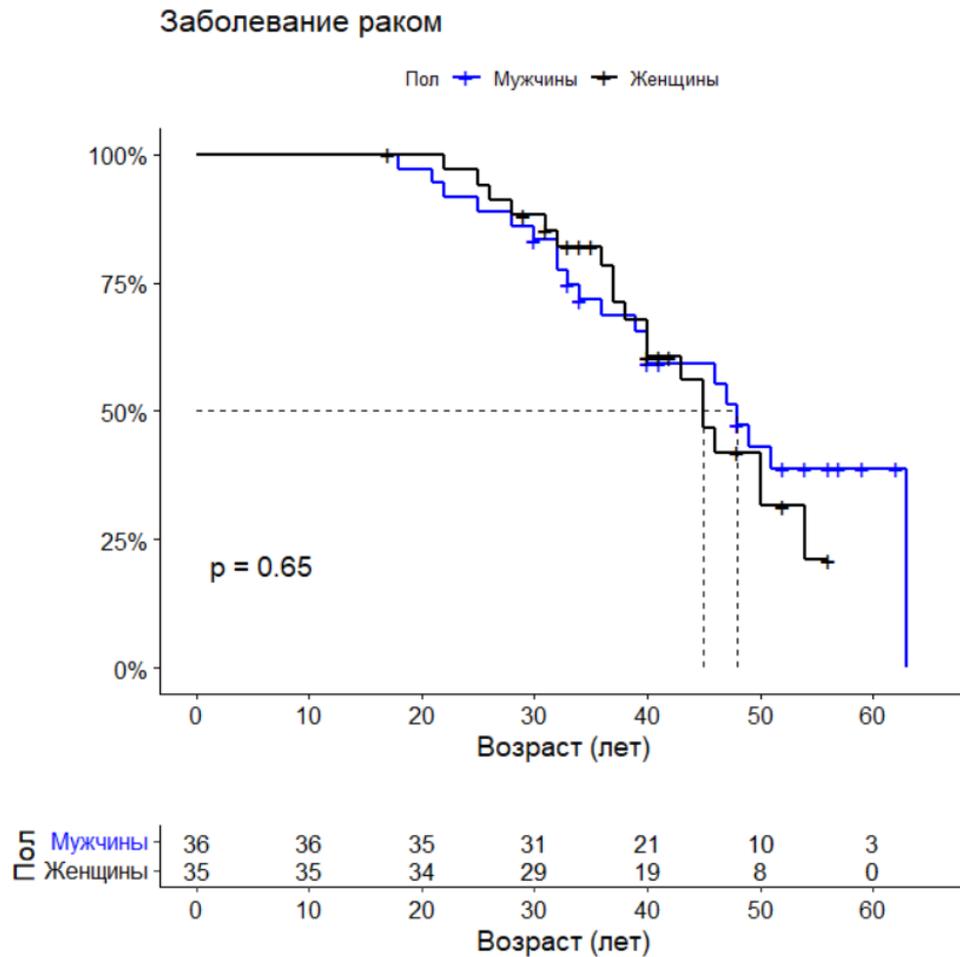


Рисунок 37 – Кривые Каплана-Мейера, иллюстрирующие вероятность развития ЗНО у мужчин и женщин в зависимости от возраста

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.

Для выявления возрастной границы, при которой вероятность возникновения рака различной локализации становится высокой, проведен ROC-анализ (рисунок 38).

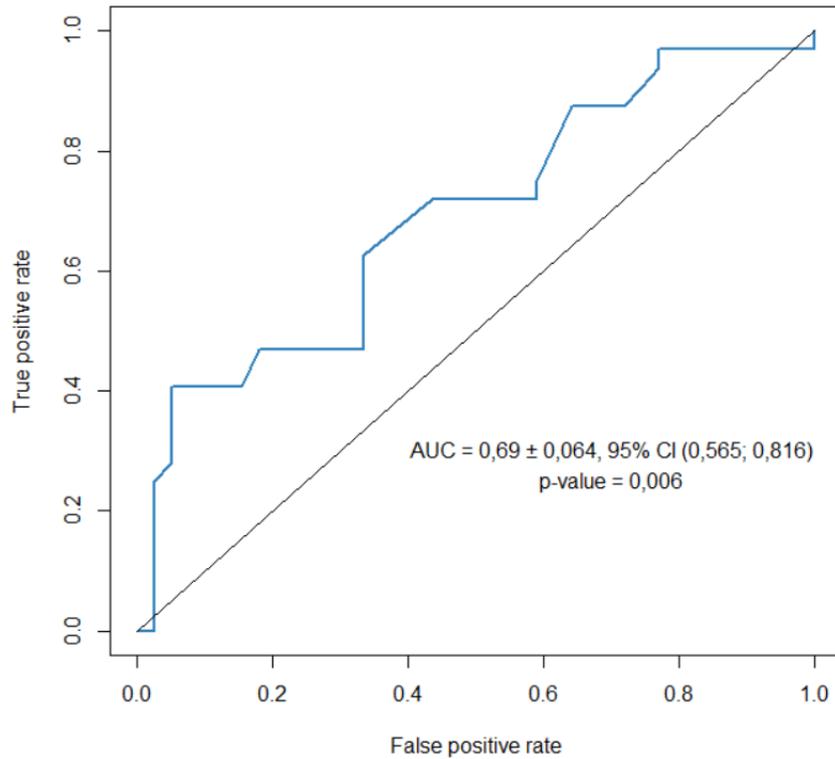


Рисунок 38 – ROC-кривая зависимости возникновения ЗНО от возраста

ROC-кривая получилась статистически значимой ( $p=0,006$ ), однако ее площадь (AUC) составила  $0,69 \pm 0,064$ , 95% ДИ (0,565; 0,815), что говорит об отсутствии связи между возрастом и временем возникновения рака.

Критерием Юдена была отобрана точка отсечения (cut-off), составившая 52 года, которая обладает высокой специфичностью в 95% при 95% ДИ: (83;99) и низкой чувствительностью в 41 % при 95% ДИ: (24;59). В связи с тем, что тест с высокой специфичностью наиболее полезен при положительном результате, его можно использовать для диагностики ЗНО, однако стоит иметь ввиду низкую чувствительность данного классификатора (рисунок 39, таблица 11).

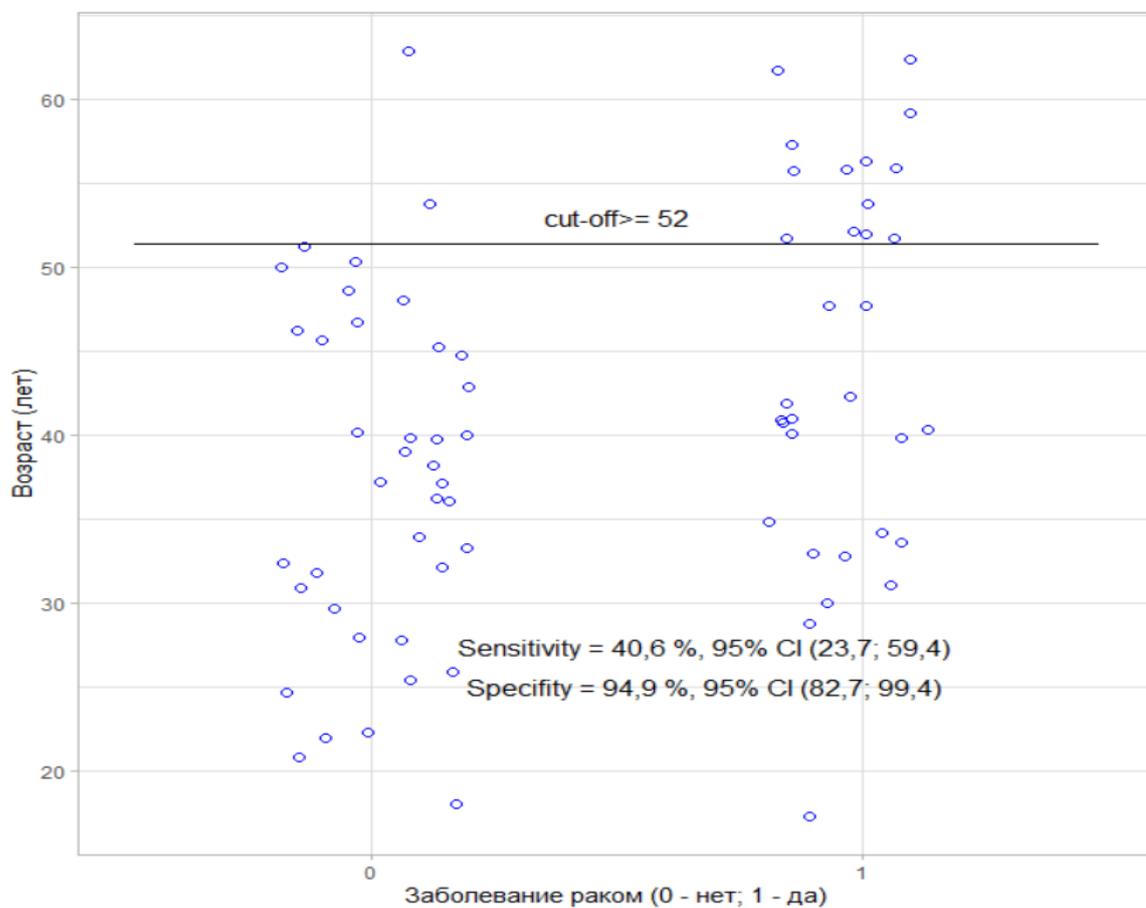


Рисунок 39 – Точечный график чувствительности, специфичности возраста развития ЗНО при точке отсечения в 52 года

Таблица 11 – Таблица классификации для диагностики ЗНО в зависимости от возраста при точке отсечения (cut-off) 52 года

		Золотой стандарт		Всего
		Рак “+”	Рак “-”	
Cut-off = 52	Рак “+”	13	2	15
	Рак “-”	19	37	56
Всего		32	39	71

Таким образом, ROC-анализ не выявил связи между возрастом и временем возникновением ЗНО у пациентов с СПЕ.

### 3.7 Спектр сопутствующих патологических процессов у пациентов с СПЕ

Помимо основных клинических признаков заболевания, таких как гамартомные полипы желудочно-кишечного тракта, у наших пациентов с СПЕ выявлялись сопутствующие заболевания, зачастую требующие хирургического вмешательства (таблица 12).

Таблица 12 – Спектр сопутствующих патологических процессов у пациентов с СПЕ

Женская репродуктивная система (N=27)	Гепатобилиарная система (N=50)	Слизистая носа (N=50)	Головной мозг (N=50)
<p>Гиперплазия эндометрия 3/27 (11%)</p> <p>Киста яичников: – киста неуточненная 1/27 (4%) – 2х сторонняя гонадобластома 1/27 (4%) – тератома яичников 2/27 (8%) – муцинозная цистаденома яичников 2/27 (8%)</p> <p>Миома матки 2/27 (8%)</p> <p>-</p> <p>Фиброаденома молочной железы 2/27 (8%)</p>	<p>Синдром Жильбера 1/50 (2%)</p> <p>Полипы желчного пузыря 3/50 (6%)</p> <p>Желчекаменная болезнь 2/50 (4%)</p>	<p>Полипы 1/50 (2%)</p>	<p>Синдром Арнольда- Киари 1/50 (2%)</p>

Как следует из таблицы, наиболее часто выявляются сопутствующие заболевания женской репродуктивной системы, что следует учитывать при мониторинге больных.

## ГЛАВА 4. ЛЕЧЕНИЕ И АМБУЛАТОРНЫЙ МОНИТОРИНГ ПАЦИЕНТОВ С СИНДРОМОМ ПЕЙТЦА-ЕГЕРСА

### 4.1 Характеристика хирургических вмешательств, перенесенных пациентами с синдромом Пейтца-Егерса

Основным клиническим проявлением СПЕ является острая кишечная непроходимость, обусловленная ростом гамартомных полипов с формированием инвагинаций и приводящая к экстренным операциям, вследствие несвоевременной диагностики заболевания. 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 (рисунок 40). Только у 10/32 (31%) пациентов диагноз был установлен после первой экстренной операции на основании проведенного морфологического исследования удаленных полипов. Две и более экстренные операции по поводу кишечной непроходимости перенесли 17/50 (34%) пациентов в возрасте 19 (15;31) (3-40) лет. Одной пациентки было проведено 10 экстренных хирургических вмешательств, обусловленных тонкокишечной непроходимостью, вызванной инвагинациями, несмотря на установленный ранее диагноз, в связи с отсутствием обследования и своевременного эндоскопического удаления гамартомных полипов тонкой кишки.

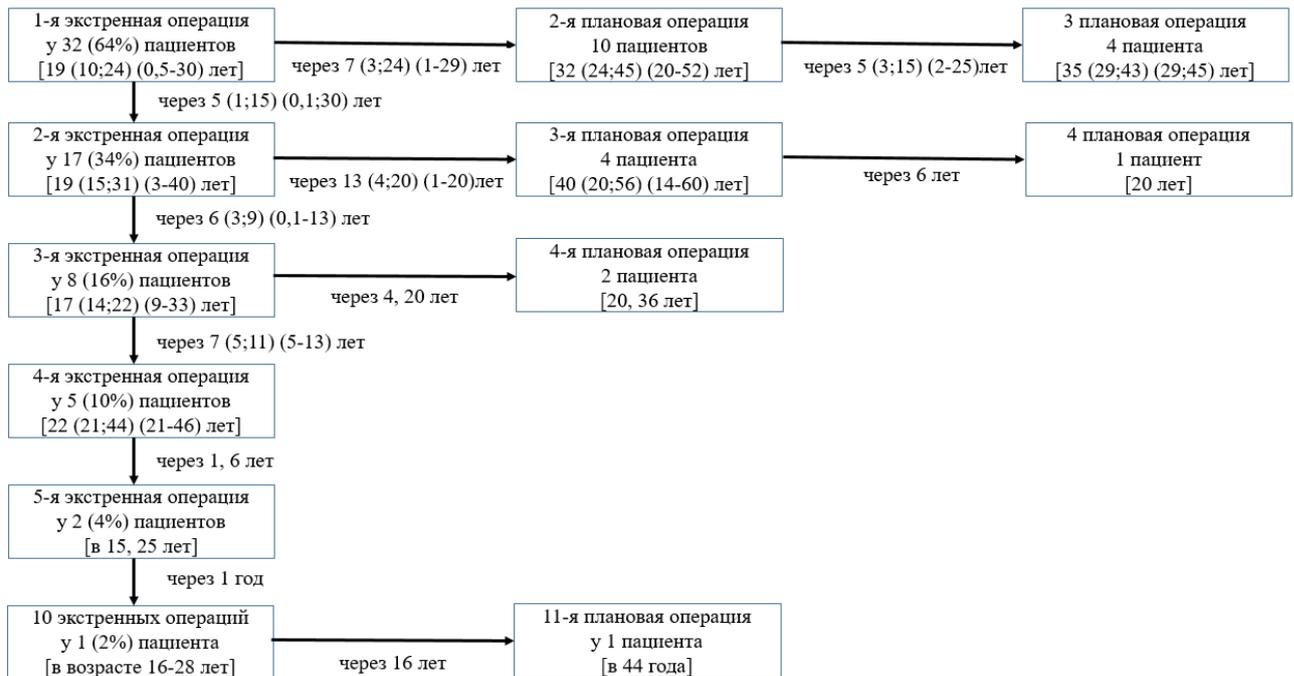


Рисунок 40 – Экстренные и плановые операции у пациентов с СПЕ

В плановом порядке первично оперировано 17/50 (34%) пациентов в возрасте 20 (13;24) (0,5-45) лет (рисунок 41). 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. Один из них был оперирован в экстренном порядке по поводу тонкокишечной непроходимости спустя 9 лет, а другой трижды экстренно оперирован через 2, 5 и 13 лет.

Диагноз до первой плановой операции был установлен лишь у 9/17 пациентов. Различие возраста проведения экстренных и плановых операций статистически незначимы ( $p=0,42$ ).

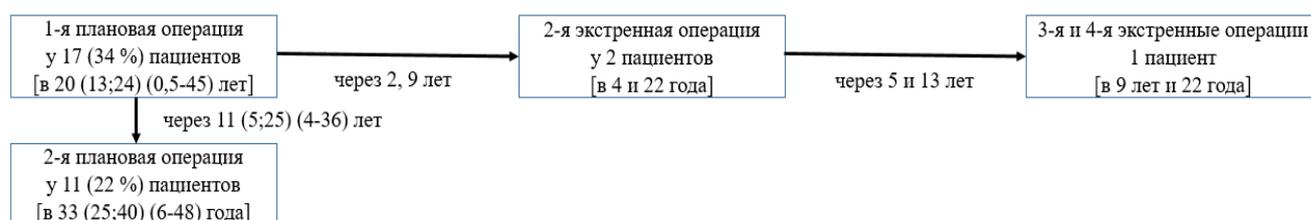


Рисунок 41 – Плановые и экстренные операции у пациентов с СПЕ

До 18 лет первично было оперировано 24/50 (48%) пациентов (16 пациентов – в экстренном порядке, 8 пациентов – в плановом порядке). Медиана возраста первой операции до 18 лет составила 11 (5;14) (0,5-16) лет. Повторно до совершеннолетия было прооперировано 12/50 (24%) пациентов (8 пациентов – в экстренном порядке, 4 пациента – в плановом порядке). Медиана возраста повторной операции составила 13 (6;15) (3-16) лет.

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 ( $p < 0,0001$ ) (таблица 13).

Таблица 13 – Сводные данные по перенесенным первичным операциям пациентами с СПЕ

Показатели	Экстренные операции N=32/50 (64%)	Плановые операции N=17/50 (34%)
Возраст первой операции, лет	19 (10;25) (0,5-35)	20 (13;24) (0,5-45)
Причины первичных операций:		
– тонкокишечная непроходимость	28/50 (56%)	10/50 (20%)
– толстокишечная непроходимость	2/50 (4%)	5/50 (10%)
– крупный полип желудка	1/50 (2%)	2 (4%)
– самоампутировавшийся полип прямой кишки	1/50 (2%)	
Длина резецированной кишки, см	95 (50;110) (20-180)	10 (0;20) (0-50)

При первом обследовании в ФГБУ «НМИЦ колопроктологии имени А.Н. Рыжих» Минздрава России у 16/50 (32%) пациентов были выявлены тонкокишечные инвагинации и 6/50 (12%) пациентов крупные новообразования (4/6 в тонкой кишке и 2/6 в ободочной кишке), неудалимые эндоскопически. У 3/16 (18,7%) пациентов тонкокишечные инвагинации длиной до 5 см удалось расправить при энтероскопии с одновременным удалением гамартomatного полипа, явившегося причиной инвагинации, что было подтверждено при контрольном УЗИ-исследовании кишечника. Остальные пациенты были оперированы в плановом порядке. Операции дополнялись эндоскопическим удалением полипов через энтеротомное отверстие (рисунок 42).



Рисунок 42 – Интраоперационная фотография. Пациент А., 50 лет. Введение эндоскопа через энтеротомное отверстие с помощью ручного пособия

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 (таблица 14). Однократно производили удаление от 1 до 10 полипов размерами от 1 до 6 см в диаметре.

Таблица 14 – Частота эндоскопических полипэктомий из различных отделов желудочно-кишечного тракта

Эндоскопические полипэктомии		
Показатели	До постановки диагноза	После постановки диагноза
Из желудка		
- 1 полипэктомия	2 (8%)	10 (20%)
- 2 полипэктомии	1 (4%)	2 (4%)
- 3 полипэктомии	-	3 (6%)
- 4 полипэктомии	-	1 (2%)
- 5 полипэктомий	-	1 (2%)
Из ДПК*		
- 1 полипэктомия	1 (4%)	10 (20%)
- 2 полипэктомии	-	6 (12%)
- 3 полипэктомии	-	7 (12%)
- 4 полипэктомии	-	-
- 5 полипэктомий	-	2 (4%)
Из тонкой кишки		
- 1 полипэктомия	-	16 (32%)
- 2 полипэктомии	-	9 (18%)
- 3 полипэктомии	-	2 (4%)
- 4 полипэктомии	-	2 (4%)
- 5 полипэктомий	-	3 (6%)
Из толстой кишки		
- 1 полипэктомия	-	7 (14%)
- 2 полипэктомии	-	13 (26%)
- 3 полипэктомии	-	1 (2%)
- 4 полипэктомии	-	2 (4%)
- 5 полипэктомий	1 (4%)	2 (4%)
- 10 полипэктомий	-	6 (12%)
Примечание: * ДПК – двенадцатиперстная кишка.		

Тринадцать пациентам, у которых при первом обследовании в ФГБУ «НМИЦ колопроктологии имени А.Н. Рыжих» Минздрава России было выявлено от 10 до 100 полипов в тонкой кишке, потребовалась от 2 до 5 этапов полипэктомии с интервалом 2-3 месяца.

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 в плановом порядке.

Приведем клинический пример, в котором прослеживается все многообразие хирургических вмешательств, переносимых пациентами с СПЕ, и осложнений, связанных с операциями.

Пациентка Д., 43 лет, обратилась в ФГБУ «НМИЦ колопроктологии имени А. Н. Рыжих» Минздрава России в 2021 году с жалобами на периодические спастические и тянущие боли в животе, неоформленный стул с примесью крови, слабость.

Из анамнеза удалось выяснить, что с рождения у пациентки имелась пигментация красной каймы губ, с 13 лет и на протяжении жизни отмечалась анемия с падением уровня гемоглобина вплоть до 47 г/л.

В 15 лет пациентка впервые оперирована по поводу тонкокишечной непроходимости в объеме лапаротомии, дезинвагинации. Спустя 2 недели после операции, у нее вновь развилась картина тонкокишечной непроходимости. Выполнена релапаротомия, дезинвагинация, энтеротомия, полипэктомия. После гистологического исследования полипов установлен диагноз синдрома Пейтца-Егерса. С 15 до 28 лет пациентка перенесла 10 операций по поводу тонкокишечной непроходимости, обусловленной инвагинацией. Также она была трижды оперирована по поводу ранней спаечной тонкокишечной непроходимости. Одна из операций закончилась формированием илеостомы с выполнением реконструктивно-восстановительного вмешательства спустя 3 года. Начиная с возраста 32 лет на протяжении 10 лет пациентке периодически производилось эндоскопическое удаление полипов из толстой кишки. При последнем гистологическом исследовании в одном из удаленных полипов толстой кишки заподозрена аденокарцинома с инвазией в подслизистый слой. В связи с этим больная направлена в ФГБУ «НМИЦ колопроктологии имени А.Н. Рыжих» Минздрава России. При консультации гистологических препаратов: гамартомные полипы типа Пейтца-Егерса, данных за ЗНО не получено.

Также пациентка перенесла в 37-летнем возрасте удаление муцинозной цистаденомы левого яичника.

Семейный анамнез не прослеживается. Детей не имеет.

При осмотре: кожные покровы и видимые слизистые бледные. Пигментация красной каймы губ и слизистой щек слабо выражена. Пациентка пониженного питания (рост 164 см, вес 48кг). При осмотре живота послеоперационный рубец по срединной линии 30х5 см, в нижней трети которого отмечается расхождение апоневроза, пупок отсутствует (рисунок 43). Живот не вздут, мягкий, безболезненный. По данным лабораторных исследований имеется снижение гемоглобина до 90,6 г/л, общего белка до 44 г/л, альбумина до 26 г/л, калия до 3,7 ммоль/л.



Рисунок 43 – Фотография живота пациентки Д., 43 года

Пациентке выполнено комплексное инструментальное обследование.

ЭГДС: в желудке определяются множественные эпителиальные образования до 0,4 см в диаметре, формирующие "ковер", в теле желудка – 2 гамартомных полипа до 1,5 см в Д. В ДПК имеются 20 эпителиальных образований до 1,0-2,0 см в диаметре на суженных основаниях, контактно ранимы, «гамартомного» вида.

Колоноскопия: во всех отделах толстой кишки выявлены множественные полипы от 1,5 до 4 см в диаметре на длинных ножках с формированием конгломератов. В дистальной части сигмовидной кишки имеются участки с множественными рубцами (состояние после эндоскопических полипэктомий).

КТ-энтерография: на уровне двенадцатиперстной кишки, петель тощей и проксимальных отделов подвздошной кишки отмечаются многочисленные внутрипросветные образования размерами от 0,9 см до 4,3 см. Так же визуализируется тонко-тонкокишечная инвагинация за связкой Трейтца протяженностью до 5,9 см. Просвет петель тонкой кишки неравномерный от 1,3 см до 3,9 см (рисунок 44). В ободочной кишке, заполненной ретроградно, отмечаются множественные внутрипросветные образования размерами от 0,9 см до 3,5 см. Просвет равномерный до 4,5 см. Учитывая наличие инвагинации, видеокапсульное исследование не выполнялось.



Рисунок 44 – Компьютерная томография энтерография с внутривенным контрастированием (тонкокишечная инвагинация – указана стрелками).

Пациентка Д., 44 года: А – коронарная проекция; Б – аксиальная проекция

При УЗ-исследовании: УЗ-признаки очаговой жировой дистрофии печени. Диффузные изменения поджелудочной железы. УЗ-признаки ангиомиолипомы правой почки. Простые кисты почек. Увеличение забрюшинных парааортальных и мезентериальных лимфоузлов. Миома матки 16x10 мм. Кистозное образование правого яичника (вероятно, тератома). Гидросальпинкс справа. Левый яичник удален. УЗ-признаки спаечного процесса в малом тазу.

При молекулярно-генетическом исследовании выявлен патогенный вариант в гене *STK11* с.735-1G>A.

Принимая во внимание множественные хирургические вмешательства в анамнезе, спаечный процесс в брюшной полости, лечение начато с эндоскопической полипэктомии из желудочно-кишечного тракта. При интестиноскопии имелись множественные полипы тонкой кишки (рисунок 45).

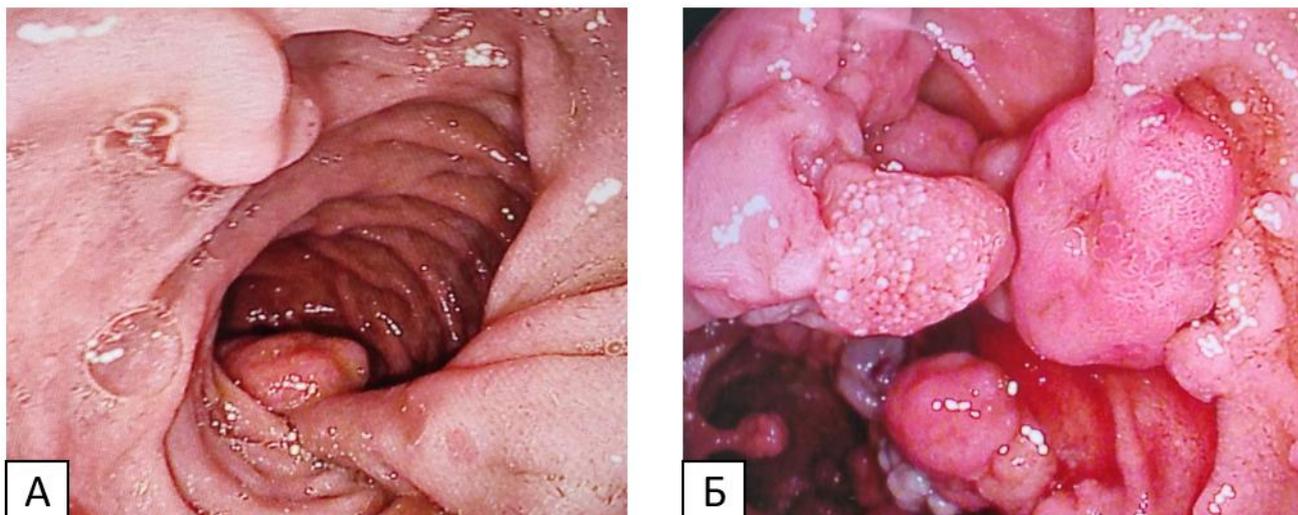


Рисунок 45 – Эндофотографии тонкой кишки. Пациентка Д.: А, Б – вид гамартомных полипов, выявленных в процессе интестиноскопии

Пациентка перенесла 5 этапов эндоскопического удаления 30 полипов до 4 см из тонкой кишки и 7 этапов эндоскопического удаления 50 полипов до 1,5 – 4 см из толстой кишки (рисунок 46).

При гистологическом исследовании: 1) полипы Пейтца-Егерса ДПК с хроническим воспалением в строме; 2) полипы тонкой и толстой кишки представлены типичными гамартомными полипами Пейтца-Егерса (рисунок 47).



Рисунок 46 – Фотография удаленных однократно при энтероскопии гамартомных полипов. Пациентка Д.

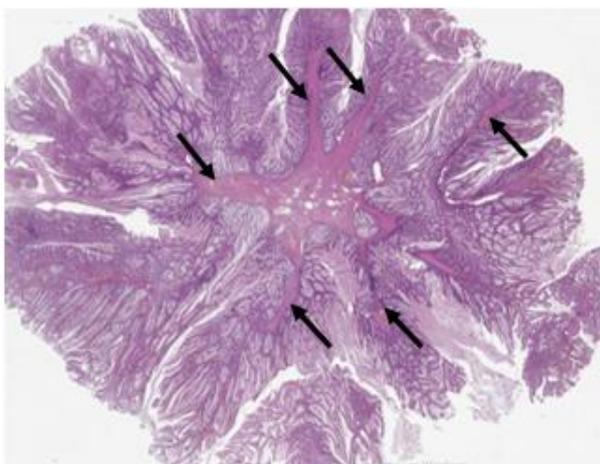


Рисунок 47 – Типичное морфологическое строение гамартомного полипа при синдроме Пейтца-Егера (окраска гематоксилин и эозин, х5): древовидно ветвящиеся пучки гладкомышечных волокон (указаны стрелками). Пациентка Д., 44 года

При последней энтероскопии спустя 2 года от начала лечения ориентировочно на границе ДПК и тощей кишки выявлено 3 крупных конгломерата протяженностью от 6 до 15 см, занимающих до 1/2 окружности кишки, основания образований не визуализировались. Было решено выполнить плановое хирургическое вмешательство лапаротомным доступом.

При ревизии отмечается выраженный спаечный процесс, тонкая кишка расширена, наибольший ее диаметр на уровне связки Трейтца составлял около 6 см, где определяется тонкокишечная инвагинация, фиксированная спайками. На всем протяжении тонкой кишки пальпаторно определялись множественные отдельно расположенные полипы от 0,5 до 3 см в Д, а также 8 конгломератов от 5 до 15 см в диаметре. После адгезиолизиса выполнена дезинвагинация кишки. В области пальпируемого конгломерата по противобрыжеечному краю тощей кишки выполнена энтеротомия: визуализирован конгломерат, состоящий из полипов разного диаметра – от 5 мм до 5 см (рисунок 48). При помощи ультразвукового скальпеля, а также путем пересечения на зажимах с прошиванием ножки полипов выполнено их удаление из указанной зоны тощей кишки.

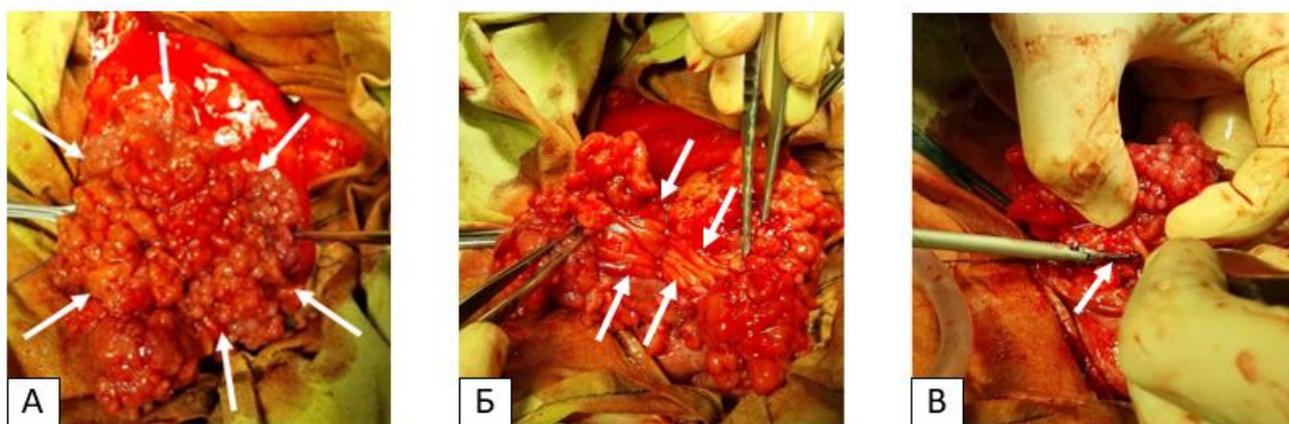


Рисунок 48 – Интраоперационные фотографии. Пациентка Д., 44 года: А – конгломерат гамартомных полипов на уровне связки Трейтца; Б – ревизия конгломерата; С – удаление гамартомных полипов через энтеротомное отверстие с помощью гармонического скальпеля

Через энтеротомное отверстие выполнена интраоперационная интестиноскопия. Эндоскоп проведен до уровня терминальной части подвздошной кишки с помощью ручного пособия. На всем протяжении осмотренной части тонкой кишки визуализируется 8 конгломератов размером до 8 см в Д, состоящих из полипов на ножках, гамартомного вида. Также определялось 10 полипов аналогичного вида до 3,0 см в Д на ножках размерами от 0,7 до 1,5 см.

Последовательно все выявленные новообразования размером более 1,0 см были отсечены эндоскопической петлей методом фрагментарной электроэксцизии, струпы сформировались хорошо, кровотечений не отмечалось. Наиболее крупные дефекты укрыты эндоскопическими клипсами. Полиповидные новообразования гамартного вида от 0,5 до 1,0 см в Д не удалялись в связи с большой травматичностью операции и низким риском инвагинации. После извлечения эндоскопа дефект в стенке тощей кишки ушит двухрядным швом. Лапаротомная рана ушита через все слои.

На 12 сутки у пациентки отмечена рвота цвета кофейной гущи. При экстренной гастроскопии в желудке выявлено большое количество кровяных сгустков, при детальной ревизии источник кровотечения установить не удалось. Учитывая наличие признаков продолжающегося кровотечения, пациентка оперирована в объеме релапаротомии, ревизии, при которой энтероскоп проведен за связку Трейтца, где определялся язвенный дефект, без признаков активного кровотечения. В зону язвенного дефекта введен гемостатический раствор Гемоблок. При дальнейшем продвижении энтероскопа изменений не выявлено.

На 14 сутки у больной вновь появилась рвота цвета кофейной гущи. Пациентке выполнена релапаротомия, разделение спаек, энтеротомия, эндоскопическая ревизия тонкой кишки, при которой в области связки Трейтца определялось новообразование на тонкой ножке размером 0,9 см, плотной консистенции, полностью покрытое налетом фибрина со сгустком крови. Выполнена экстракция сгустка при помощи эндоскопической петли, после чего началось активное кровотечение. Новообразование было удалено при помощи эндоскопической петли в режиме Forced coag, струп сформировался хорошо, достигнут гемостаз. Затем на ложе удаленного новообразования установлены 2 эндоскопические клипсы. В последующем послеоперационном периоде признаков кровотечения не отмечалось.

На 25 сутки после первой операции выявлена эвентрация. С целью адаптации краев раны и ее заживления, установлена VAC-система с отрицательным давлением 100 мм рт. ст. (рисунок 49). На 30 сутки отмечено уменьшение в

размерах дефекта лапаротомной раны, что позволило наложить вторичные швы с повторным установлением VAC-системы, смена которой производилась каждые 3-4 дня. Спустя 2 недели пациентка была выписана на амбулаторное долечивание.



Рисунок 49 – Фотографии послеоперационной раны. Пациентка Д., 44 года: А – эвентрация на 25 сутки; Б – вид раны с VAC-системой; В – состояние послеоперационной раны при выписке на 39 сутки

Анализируя историю заболевания пациентки Д., следует отметить, что частота операций с возраста 15 до 28 лет обусловлена тем, что ей не производились плановые обследования с возможным эндоскопическим удалением полипов несмотря на установленный диагноз СПЕ в возрасте 15 лет. Также у пациентки по месту жительства при гистологическом исследовании была ошибочная трактовка морфологической картины удаленного полипа, что могло привести к гипердиагностике ЗНО с вытекающим отсюда объемом операции.

В противоположность вышеизложенному клиническому случаю приведем клинический пример пациентки У. также без семейного анамнеза. Диагноз СПЕ был заподозрен в возрасте 24 лет на основании имеющейся пигментации губ и подтвержден выявлением большой делеции (del 7,8) в гене *STK11*. Пациентка ранее не была оперирована. При эндоскопическом обследовании выявлено 10 полипов до 3 см в Д в тонкой кишке и 3 полипа до 4 см в Д в толстой кишке. Произведено их эндоскопическое удаление. Морфологическая картина удаленных полипов соответствовала гамартomным полипам Пейтца-Егерса. При контрольном исследовании спустя год в тонкой кишке определяется 10 полипов до 0,6 см в Д, в

толстой кишке полипов нет. Таким образом, при своевременной диагностике заболевания единственным методом лечения может стать эндоскопическое удаление гамартомных полипов из желудочно-кишечного тракта.

#### **4.2 Характеристика осложнений, связанных с хирургическими вмешательствами, у пациентов с синдромом Пейтца-Егерса**

Проведена оценка осложнений после хирургических вмешательств (таблица 15).

Таблица 15 – Частота осложнений при различных операциях

Виды операций	Частота осложнений
Экстренные операции (N=73)	7 (9,6%)
Плановые операции (N=50)	2 (4%)
Эндоскопическое удаление полипов (N=272)	5 (1,8%)

Наибольшая частота осложнений отмечена после экстренных операций (таблица 16).

В их структуре были:

1) ранняя спаечная тонкокишечная непроходимость у 4 пациентов, потребовавшая адгезиолизиса;

2) несостоятельность тонкокишечного анастомоза у 2 пациентов, сопровождающаяся перитонитом, приведшим к разобщению анастомоза;

3) мезентериальный тромбоз у 1 пациента, потребовавший резекции 180 см тонкой кишки и формирования еюностоми.

После плановых хирургических вмешательств отмечены осложнения только у 1 пациентки в позднем послеоперационном периоде в виде кровотечения из оставшегося полипа диаметром 1,0 см, вероятнее всего, травмированного во время множественной интраоперационной полипэктомии из тонкой кишки, и эвентрации,

связанной с многократными лапаротомиями, перенесенными пациенткой, особенностями ушивания брюшной стенки, описанными нами выше.

Таблица 16 – Спектр осложнений при различных операциях

Характер осложнений	Экстренные операции (N=73)	Плановые операции (N=50)	Эндоскопическое удаление полипов (N=272)
Интраоперационные	–	–	1) перфорация - желудка 1 (0,4%) - ДПК 1 (0,4%) - сигмовидной кишки 1(0,4%) 2) кровотечение - из желудка 1 (0,4%) - из тощей кишки 1 (0,4%)
Послеоперационные	1) ранняя спаечная непроходимость 4 (5,5%) 2) несостоятельность тонкокишечного анастомоза 2 (2,7%) 3) мезентериальный тромбоз 1 (1,4%)	1) кровотечение 1 (2%) 2) эвентрация 1 (2%)	
Отдаленные	учащенный стул до 4-6 раз в сутки 4 (5%)	–	–

При эндоскопических вмешательствах произошли интраоперационные осложнения. В структуре осложнений были по одной перфорации желудка, ДПК, сигмовидной кишки и неконтролируемое кровотечение при удалении полипа из желудка и тонкой кишки, приведшие к выполнению экстренных операций.

Таким образом частота осложнений при эндоскопическом удалении гамартомных полипов была меньше и 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) ( $p=0,3$ ).

На основании вышеизложенного следует отметить, что все осложнения, возникшие у пациентов во время и после оперативного лечения, привели к выполнению экстренных хирургических вмешательств. Однако летальных исходов среди пациентов не было.

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.

### **4.3 Морфологическая характеристика удаленных полипов**

Ретроспективно проанализированы результаты морфологических исследований биоптатов и удаленных полипов, проведенных в ФГБУ «НМИЦ колопроктологии имени А.Н. Рыжих» Минздрава России.

На этапе обследования было изучено 22 биоптата из желудка, 31 биоптат из ДПК и 32 биоптата из толстой кишки, полученных при эндоскопических исследованиях. Обследование тонкой кишки выполнялось неинвазивными методами, что не позволяло производить забор материала из полипов тонкой кишки. Наличие гладкомышечных пучков, характерных для полипов Пейтца-Еггерса, определялось в 2/22 (9%) фрагментах биопсийного материала из желудка и в 10/32 (31%) фрагментах биопсийного материала из толстой кишки. Низкая частота выявляемости гладкомышечных пучков в биопсийном материале свидетельствует о том, что в большинстве случаев биопсия является неинформативной.

При эндоскопическом удалении полипов из желудочно-кишечного тракта для снижения травматизации стенки кишки при многократном прохождении аппаратом извлекался только один наиболее крупный полип с помощью эндоскопической петли «на выходе», так как диаметр аспирационного канала эндоскопа меньше диаметра удаляемых полипов. При этом учитывали низкий

процент дисплазии/атипии (0,24%) гамартомных полипов по данным литературы [69]. При хирургических вмешательствах изучались все удаленные полипы.

Все исследованные полипы имели типичную морфологическую картину, характерную для гамартомных полипов Пейтца-Егерса (рисунок 50).

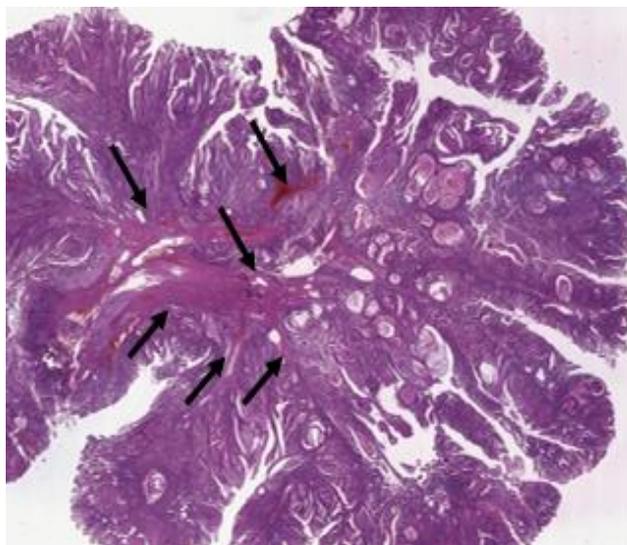


Рисунок 50 – Типичное морфологическое строение гамартомного полипа при синдроме Пейтца-Егерса (окраска гематоксилин и эозин, х5): древовидно ветвящиеся пучки гладкомышечных волокон (указаны стрелками)

Образования были представлены ветвящимися пучками гладкомышечных волокон в фиброзированной строме, покрытых кишечным эпителием, соответствующим отделу кишечника, из которого удалялся полип, с большим количеством бокаловидных клеток, клетками Панета, группами деформированных, кистозно-расширенных крипт без признаков дисплазии.

Было исследовано 27 полипов ДПК, 255 полипов тонкой кишки, 100 полипов толстой кишки (таблица 17).

Очаги эрозий имелись в 2/27 (7%) полипах, удаленных из ДПК, в 27/255 (11%) – тонкой кишки и в 13 (13%) из толстой кишки. Это, вероятнее всего, обусловлено повышенной подвижностью полипов в связи с наличием длинных ножек.

Таблица 17 – Морфологическая картина полипов желудочно-кишечного тракта у пациентов с СПЕ

Показатели	ДПК (N=27)	Тонкая кишка (N=255)	Толстая кишка (N=100)
Полипы Пейтца-Егерса	27 (100%)	255 (100%)	100 (100%)
Очаги эрозий	2 (7 %)	27 (11%)	13 (13%)
Очаги низкой (low grade) дисплазии эпителия в полипах Пейтца-Егерса	2 (7%)	-	-
Очаги высокой (high grade) дисплазии эпителия в полипах Пейтца-Егерса	-	-	-

Лишь в 2 полипах ДПК у одной пациентки были выявлены очаги low grade дисплазии эпителия. Очагов high grade дисплазии, а также атипии не обнаружено.

Два ЗНО тонкой и одно ЗНО толстой кишки в нашем исследовании были представлены умеренно дифференцированной аденокарциномой. При этом нельзя было определить, возникли ли опухоли из гамартомных полипов или *de novo*.

Исходя из вышеизложенного, можно сделать 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.

#### 4.4 Клинический мониторинг пациентов с СПЕ

В настоящее время в нашей стране отсутствуют рекомендации по мониторингу пациентов с СПЕ [21]. 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.

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.

Медиана прослеженности 50 пациентов составила 3 (2;13) (1-13) года от момента обращения в ФГБУ «НМИЦ колопроктологии имени А.Н. Рыжих» Минздрава России. До достижения 18 лет 48% пациентов перенесли хотя бы одно хирургическое вмешательство по поводу кишечной непроходимости, а еще у 25 % пациентов полипы тонкой кишки клинически проявились к 25 годам, что также потребовало хирургического вмешательства. После постановки диагноза, ежегодного обследования и эндоскопического удаления полипов ни у одного нашего пациента не было выполнено экстренного хирургического вмешательства в отличие от двух пациентов с установленным диагнозом, которые не проходили рекомендованные обследования. Они были оперированы в экстренном порядке спустя 9 и 12 лет после постановки диагноза.

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 [130]. 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 [77].

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

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В настоящее время, несмотря на развитие медицинских технологий, остро стоит проблема диагностики, мониторинга и лечения пациентов с синдромом Пейтца-Егерса.

Наличие лишь единичных публикаций в отечественной литературе, посвященных в основном изучению клинических случаев больных синдромом Пейтца-Егерса, побудили нас к проведению собственного клинико-генетического исследования 50 пациентов с СПЕ, обратившихся в ФГБУ «НМИЦ колопроктологии имени А.Н. Рыжих» Минздрава России в период с января 2011г. по декабрь 2023г. Медиана возраста пациентов на момент первых жалоб составила 11 (6;18) (0,5-24) лет, на момент первой операции – 17 (11;24) (0,5-45) лет, что соответствует данным мировой литературы. Однако медиана возраста на момент постановки диагноза у наших пациентов была 23 (15;34) (1-53) лет, тогда как по данным Salloch H. и соавт. средний латентный период между появлением первых симптомов и постановкой диагноза СПЕ составлял 2 года. При этом наличие периоральной пигментации, семейного анамнеза в сочетании с гастроэнтерологическими жалобами, анемией должны были наталкивать врача на мысль о синдроме Пейтца-Егерса. Тем более, что меланиновая пигментация, являющаяся клиническим маркером СПЕ, была выявлена у 100% наших пациентов, а семейный анамнез прослеживался в 52% (23/44) семей. Несвоевременная постановка диагноза привела к тому, что в экстренном порядке первично было прооперировано 64% (32/50) пациентов. А 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. Также следует отметить, что после плановых операций на желудке и прямой кишке 2 пациентам с неустановленным диагнозом потребовались экстренные операции по поводу тонкокишечной непроходимости.

Из анамнеза пациентов было установлено, что в нашем исследовании в возрасте до 18 лет было оперировано 48% (24/50) пациентов, что ниже частоты в исследовании Hinds R. и соавт. (68%). Повторно до совершеннолетия было прооперировано 24% (12/50) пациентов, тогда как в исследовании Hinds R. и соавт. – 39% [62]. Это можно объяснить тем, что Hinds R. брал данные о пациентах за 70 лет, когда еще не были развиты эндоскопические технологии и применялась выжидательная тактика. Тем не менее с данным заболеванием первыми сталкиваются педиатры и от их правильной трактовки симптомов зависит последующая судьба пациента.

Для выявления групп риска обязателен сбор семейного анамнеза и составление регистра. В нашем исследовании при составлении родословной в 24/44 семьях выявлено 42 ребенка. При обследовании 19 детей патогенный вариант в гене *STK11* аналогичный родительскому выявлен у 15/19 (79%) детей, и у 4/19 (21%) детей патогенные варианты в гене *STK11* отсутствовали, что позволило считать их здоровыми. У 10/15 детей с ПВ в гене *STK11* диагноз был установлен на доклинической стадии. Всем детям с ПВ была рекомендована постановка на учет в специализированных педиатрических центрах, остальным 23/42 детям рекомендовано генетическое тестирование для исключения СПЕ. Таким образом своевременная диагностика синдрома Пейтца-Егерса и обследование пациентов могут позволить им избежать экстренных хирургических вмешательств.

Исходя из вышеизложенного следует, что при подозрении на СПЕ для подтверждения диагноза следует рекомендовать проведение молекулярно-генетического тестирования гена *STK11* вне зависимости от возраста пациента, поскольку различные патогенные варианты в гене *STK11* обнаруживаются почти в 90% семей. Следует подчеркнуть, что 10/39 (26%) ПВ нами описаны впервые, что расширило спектр ранее обнаруженных патогенных вариантов в гене *STK11*. Это подтверждается тем, что выявленные нами ПВ не встретились в базах данных генов человека ([www.hgmd.cf.ac.uk](http://www.hgmd.cf.ac.uk), [www.ncbi.nlm.nih.gov/clinvar](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/clinvar)). Важно отметить, что в зарубежных исследованиях крупные делеции составляют до 30% от выявленных ПВ в гене *STK11*, тогда как в нашей группе пациентов их частота составила 15%.

Тем не менее выявление крупных делеций говорит о необходимости включения в рутинную ДНК-диагностику метода MLPA.

В ходе исследования патогенные варианты, возникшие *de novo*, выявлены у 49% (18/37) пациентов, что выше 25-45% данных мировой литературы [28, 39, 93, 103].

Противоречивые данные о наличии клиничко-генетических корреляций в зарубежной литературе [28, 46, 57, 86, 121] побудили нас провести собственный анализ. При генетическом тестировании наших пациентов установлено, что патогенные варианты в гене *STK11* локализовались со 109 по 1011 кодирующий нуклеотид, и не было выявлено связи возраста манифестации заболевания с тем или иным участком гена. Кроме того, нами не выявлено различий между пациентами с миссенс-вариантами и пациентами с наличием вариантов, приводящих к укорочению кодируемого белка, в отличие от исследования Amos C. I. и соавт. Возраст манифестации заболевания в этих группах составил 11 (5;16) (0,5-24) лет и 13 (7;18) (1-24) лет соответственно, что является статистически незначимым ( $p=0,6$ ). Также среди членов одной семьи и среди неродственных пациентов, но имеющих одинаковые патогенные варианты, описано существенное различие возраста первых жалоб и других фенотипических проявлений заболевания. Именно эти факты проведенного нами анализа позволили сделать вывод об отсутствии генетико-фенотипической корреляции у российских пациентов.

«Золотым стандартом» обследования являются инвазивные эндоскопические методы, позволяющие производить забор материала для морфологического исследования. При биопсии наличие гладкомышечных пучков, характерных для полипов Пейтца-Егерса, определялось лишь в 2/22 (9%) фрагментах полипов из желудка и в 10/32 (31%) фрагментах полипов из толстой кишки. Низкая частота обнаружения гладкомышечных пучков в биопсийном материале свидетельствует о том, что в большинстве случаев биопсия является неинформативной. Исходя из этого, мы сделали вывод, что только полное удаление и морфологическое исследование полипа может помочь в установлении диагноза синдрома Пейтца-Егерса. Поэтому на этапе обследования мы рекомендуем выполнять не биопсию, а

производить полноценное удаление полипа. Врачам-патоморфологам необходимо помнить о явлении «псевдоинвазии» в гамартомных полипах Пейтца-Егерса и даже при небольших сомнениях для исключения гипердиагностики ЗНО рекомендовать выполнение цитологического исследования для исключения атипии клеток.

При обследовании наших пациентов с СПЕ установлено, что частота поражения отделов желудочно-кишечного тракта не отличается от европейских пациентов ( $p > 0,05$ ) и значимо выше по сравнению с пациентами из Северной Америки и Юго-Восточной Азии ( $p < 0,05$ ) [31, 49, 103, 118, 131].

При первом обследовании в нашем Центре у 16/50 (32%) ранее оперированных пациентов выявлены тонкокишечные инвагинации с компенсированной тонкокишечной непроходимостью. У 3/16 (18,7%) пациентов инвагинации до 5 см удалось расправить эндоскопически с одномоментным удалением гамартомного полипа, приведшего к инвагинации. Расправление инвагината было подтверждено при контрольном УЗ-исследовании кишечника. Остальные 13/16 (81,7%) пациенты были прооперированы в плановом порядке в объеме лапаротомии, расправления инвагината, энтеротомии, полипэктомии с применением эндоскопа. Ни одному пациенту из этой группы не потребовалось резецировать участок кишки. Минимальный размер полипа, вызвавшего инвагинацию, составил 15 мм в диаметре, что соответствует данным исследования van Lier M. и соавт. Мы полностью согласны с вышеупомянутым автором, что необходимо удаление всех полипов более 1 см, поскольку целью полипэктомии является предотвращение инвагинации [121].

Благодаря эндоскопическому удалению полипов 94% (47/50) пациентов удалось избежать абдоминальных операций на протяжении 8 (4;13) (1-13) лет, а 6% (3/50) пациентов были повторно оперированы в связи с формированием тонкокишечных инвагинаций.

Всего у 50 пациентов выполнено 73 экстренных и 50 плановых операций. Медиана количества операций, перенесенных одним пациентом, составила 2 (2;3) (1-11), что соответствует данным Spigelman A. D. и соавт., в исследовании которого на одного пациента приходилось 2,4 операции [109].

Наименьшая частота осложнений отмечалась при эндоскопическом удалении гамартомных полипов и 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) ( $p=0,3$ ). Это свидетельствует о том, что эндоскопическое вмешательство должно быть более предпочтительным методом удаления полипов, и только при невозможности эндоскопического удаления полипов необходимо проводить плановые абдоминальные вмешательства, которые должны сопровождаться эндоскопическим удалением максимального количества полипов через энтеротомное отверстие. По данным литературы после повторных операций, сопровождающихся резекцией участков кишки, у 25% пациентов возникает синдром короткой кишки [43, 77, 84, 109]. У наших пациентов во время экстренных операций резецировалось 95 (50;110) (20-180) см кишки, при плановых – 10 (0;20) (0-50) см, различия были статистически значимыми ( $p<0,0001$ ), однако ни у одного пациента синдрома короткой кишки не наблюдалось. Тем не менее 8% (4/50) пациентов, перенесших более 3 операций отмечался учащенный стул до 6-8 раз в сутки.

Следует подчеркнуть, что после постановки пациентов на учет, регулярного обследования и своевременного эндоскопического удаления гамартомных полипов не было зафиксировано ни одного эпизода острой кишечной непроходимости или острого кишечного кровотечения, вызванного гамартомными полипами, потребовавших экстренного хирургического вмешательства.

Таким образом основным методом лечения данной категории пациентов при своевременной постановки диагноза может стать эндоскопическая полипэктомия.

При этом следует помнить, что эндоскопическое удаление гамартомных полипов отличается от обычной полипэктомии из-за морфологических особенностей строения гамартом, имеющих длинную толстую ножку с наличием гладкомышечных волокон, исходящих из собственной мышечной пластинки слизистой оболочки, и крупных сосудов. Такая особенность полипов приводит к высокому риску перфорации стенки кишки или кровотечению при полипэктомиях.

Sakamoto H. и соавт. также отмечают увеличение частоты осложнений на 6,8% при эндоскопическом удалении полипов из тонкой кишки у пациентов с СПЕ по сравнению с другими пациентами в связи с тем, что одновременно удаляется несколько крупных «технически сложных» полипов [102]. На основании этого, мы считаем, что гамартомные полипы должны удаляться в специализированных медицинских Центрах.

Второй основной проблемой данной группы больных является повышенное развитие ЗНО различных локализаций. В нашем исследовании для женщин медиана возраста заболевания ЗНО составила 45 (37; 54) лет, для мужчин – 48 (33; 56) лет, что является статистически незначимым ( $p=0,65$ ). В различных исследованиях средний возраст при первом диагнозе рака отличается. Так в голландском исследовании средний возраст при первом раке был 45 лет [121], в немецком – 40 лет [103], в китайском – 40 лет, однако у пациентов, родившихся после 1980 года, рак был диагностирован в более раннем среднем возрасте – 30,5 лет [126], в корейском 41 год (диапазон 21–67 лет) [43], в уругвайском – 45 лет [114]. Несмотря на современные технологии, смертность от ЗНО среди больных СПЕ сохраняется высокой. Так среди наших пациентов смерть у 7/50 (14%) человек наступила от прогрессирования заболевания в возрасте 42 (41;59) (39-62) лет и у 21/23 (91%) родственника в возрасте 52 (35;56) (30-62) лет. Важно отметить, что ЗНО обладают высокой степенью агрессивности. Среди пациентов, включенных в данное исследование, менее чем за 1 год развились местно-распространенные опухоли: 1 рак желудка в 59 лет, 1 рак поджелудочной железы в 42 года, 1 рак тонкой кишки в 42 года, 2 рака легких в 41 и 48 лет и у 2/11 пациентов метастатический рак толстой кишки в 61 год и молочной железы в 39 лет. Таким образом, ЗНО являются основной причиной смерти этой группы пациентов с общей выживаемостью ниже, чем у населения в целом ( $p<0,001$ ) [135].

Выявленные клинические особенности у больных с СПЕ позволили разработать собственные рекомендации по диагностике и амбулаторному наблюдению за такого рода пациентами. Однако в дальнейшем необходимо проведение междисциплинарного заседания с включением педиатров для более

четкого определения возраста, методов и регулярности обследования органов-мишеней для ЗНО при синдроме Пейтца-Егерса.

## ВЫВОДЫ

1. Среди всех российских пациентов с синдромом Пейтца-Еггерса 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 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 энтероскопа/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 [121].

5. Учитывая сложность обследования пациентов, наличие специфической аппаратуры для обследования (видеокапсула, энтероскоп), 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 СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ**

АД – аутосомно-доминантный

АР – аутосомно-рецессивный

ВКЭ – видеокапсульная эндоскопия

ДБЭ – двухбаллонная энтероскопия

ДИ – доверительный интервал

ДНК – дезоксирибонуклеиновая кислота

ДПК – двенадцатиперстная кишка

ЖКТ – желудочно-кишечный тракт

ЗНО – злокачественные новообразования

КРР – колоректальный рак

КТ – компьютерная томография

МРТ – магнитно-резонансная томография

ПВ – патогенный вариант

СПЕ – синдром Пейтца-Егерса

УЗИ – ультразвуковое исследование

ЭГДС – эзофагогастродуоденоскопия

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Акуленко, Л. В. Клиническая лекция: о наследственном раке органов женской репродуктивной системы / Л. В. Акуленко // Онкогинекология. – 2012. – №1. – С. 24–31.
2. Акуленко, Л. В. Наследственный рак толстой кишки / Л. В. Акуленко, Л. З. Вельшер, М. В. Лозовецкая / Российский медицинский журнал. – 2008. – № 3. – С. 47–51.
3. Аруин, Л. И. Морфологическая диагностика болезней желудка и кишечника / Л. И. Аруин, Л. Л. Капуллер, В. А. Исаков. – М: Триада-Х, 1998. – 441 с.
4. Баранова, Е. Е. Наследственные опухолевые синдромы: современная парадигма / Е. Е. Баранова, Н. А. Бодунова, М. В. Воронцова [и др.] // Проблемы Эндокринологии. – 2020. – № 66 (4). – С. 24–34.
5. Власко, Т. А. Синдром ювенильного полипоза (обзор литературы) / Т. А. Власко, А. А. Ликутков, В. В. Веселов [и др.] // Колопроктология. – 2024. – № 23 (1). – С. 142–151.
6. Голикова В. Д. Синдром Пейтца-Егерса: сложности диагностики на догоспитальном этапе / В. Д. Голикова, Е. В. Рыблова, Ю. М. Спиваковский [и др.] // Сборник Week of Russian science (WeRus-2024). – Саратов, 2024. – С. 910–912.
7. Дьяконова, Е. Ю. Синдром Пейтца-Егерса у детей – трудности диагностики на примере клинического случая / Е. Ю. Дьяконова, А.С. Бекин, М. М. Лохматов [и др.] // Status Praesens. Педиатрия. – 2023. – № 2 (102) – С. 13–20.
8. Лаптева, Е. А. Полипы толстой кишки: эпидемиология, факторы риска, критерии диагностики, тактики ведения / Е. А. Лаптева, И. В. Козлова, Ю. Н. Мялина [и др.] // Саратовский научно-медицинский журнал. – 2013. – № 9 (2). – С. 252–259.
9. 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 [и др.] // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. – 2023. – № 33 (1). – С. 59–67.

10. Мамадалиева, Л. И. Мутация сайта сплайсинга с.290+1G>A в гене *STK11* в семье с синдромом Пейтца-Егерса / Л. И. Мамадалиева, Е. А. Иванова, А. Х. Нургалиева [и др.] // Вопросы онкологии. – 2024. – № 70 (1). – С. 127–131.

11. Орлова, Е. М. Карни-комплекс – синдром множественных эндокринных неоплазий / Е. М. Орлова, М. А. Карева // Проблемы эндокринологии. – 2012. – № 58 (3). – С. 22–30.

12. Пикунов, Д. Ю. Роль регистров наследственных форм колоректального рака выявлении групп риска и улучшении результатов лечения / Д. Ю. Пикунов, М. Х. Тобоева, А. С. Цуканов // Альманах клинической медицины. – 2018. – № 46 (1). – С. 16–22.

13. Полунина, Д. А. Синдром Коудена / Д. А. Полунина, М. Э. Багаева, И. Ф. Тин [и др.] // Вопросы детской диетологии. – 2020. – № 18 (6). – С. 76–84.

14. 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.

15. 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.

16. Тобоева, М. Х. MutYH-ассоциированный полипоз толстой кишки / М. Х. Тобоева, Ю. А. Шелыгин, С. А. Фролов [и др.] // Терапевтический архив. – 2019. – № 91 (2). – С. 97–100.

17. Цуканов, А. С. Наследственные раки желудочно-кишечного тракта / А. С. Цуканов, В. П. Шубин, Н. И. Поспехова [и др.] // Практическая онкология. – 2014. – № 15 (3). – С. 126–133.

18. Цуканов, А. С. Семейный аденоматоз толстой кишки / А. С. Цуканов, Ю. А. Шелыгин, С. А. Фролов, А. М. Кузьминов // Хирург. – 2017. – № 3. – С. 14–24.

19. Цуканов, А. С. Стратегия комплексного молекулярно-генетического изучения наследственных форм колоректального рака у российских пациентов : автореферат дис. ... доктора медицинских наук : 03.02.07 / Цуканов Алексей Сергеевич; [Место защиты: Мед.-генет. науч. центр РАМН]. – Москва, 2017. – 47 с.
20. Шельгин, Ю. А. Злокачественные опухоли тела матки, головного мозга, щитовидной железы в семье с аденоматозным полипозом / Ю. А. Шельгин, А. А. Потапов, А. М. Кузьминов [и др.] // Колопроктология. – 2018. – № 1 (63). – С. 69–73.
21. Шельгин, Ю. А. Клинические рекомендации. Аденоматозный полипозный синдром / Ю. А. Шельгин, Е. Н. Имянитов, С. И. Куцев [и др.] // Колопроктология. – 2022. – № 2 (21). – С. 10–24.
22. Шельгин, Ю. А. Молекулярно-генетическое исследование наследственной предрасположенности к разным формам полипоза толстой кишки / Ю. А. Шельгин, В. Н. Кашников, С. А. Фролов [и др.] // Колопроктология. – 2013. – № 43 (1). – С. 9–14.
23. Шельгин, Ю. А. Пилотное клинико-генетическое исследование российских пациентов с синдромом Пейтца-Егерса / Ю. А. Шельгин, Н. И. Поспехова, В. П. Шубин [и др.] // Вопросы онкологии. – 2016. – № 62 (1). – С. 112–116.
24. 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. – № 21 (2). – С. 72–80.
25. Achatz, M. I. Cancer Screening Recommendations and Clinical Management of Inherited Gastrointestinal Cancer Syndromes in Childhood / M. I. Achatz, C. C. Porter, L. Brugières [et al.] // Clinical Cancer Research. – 2017. – Vol. 23 (13). – P. e107–e114.
26. Algarni, M. Small bowel intussusception and concurrent sigmoid polyp with malignant transformation in Peutz-Jeghers syndrome / M. Algarni, E. Raml, N. Trabulsi [et al.] // Journal of Surgical Case Reports. – 2019. – Vol. 2019 (1). – P. rjz 004.

27. Altamish, M. Role of the Serine/Threonine Kinase 11 (*STK11*) or Liver Kinase B1 (*LKB1*) Gene in Peutz-Jeghers Syndrome / M. Altamish, R. Dahiya, A. K. Singh [et al.] // *Critical Reviews in Eukaryotic Gene Expression*. – 2020. – Vol. 30 (3). – P. 245–252.
28. Amos, C. I. Genotype-phenotype correlations in Peutz-Jeghers syndrome / C. I. Amos, M. B. Keitheri-Cheteri, M. Sabripour [et al.] // *Journal of Medical Genetics*. – 2004. – Vol. 41 (5). – P. 327–333.
29. Aretz, S. High proportion of large genomic *STK11* deletions in Peutz-Jeghers syndrome / S. Aretz, D. Stienen, S. Uhlhaas [et al.] // *Human Mutation*. – 2005. – Vol. 26 (6). – P. 513–519.
30. Banno, K. Hereditary gynecological tumors associated with Peutz-Jeghers syndrome (Review) / K. Banno, I. Kisu, M. Yanokura [et al.] // *Oncology Letters*. – 2013. – Vol. 6 (5). – P. 1184–1188.
31. Bartholomew, L. G. Intestinal polyposis associated with mucocutaneous melanin pigmentation. Peutz-Jeghers syndrome / L. G. Bartholomew, D. C. Dahlin, J. M. Waugh // *Gastroenterology* – 1957. – Vol. 32. – P. 434–451.
32. Beggs, A. Peutz-Jeghers syndrome: a systematic review and recommendations for management / A. Beggs, A. Latchford, H. Vasen [et al.] // *Gut*. – 2010. – Vol. 59 (7). – P. 975–986.
33. Ben Hammouda, S. An unusual presentation revealing Peutz-Jeghers syndrome in adult // S. Ben Hammouda, M. Njima, N. Ben Abdeljelil [et al.] // *Annals of Medicine and Surgery (London)*. – 2020. – Vol. 1 (58). – P. 87–90.
34. Boardman, L. A. Increased risk for cancer in patients with the Peutz-Jeghers syndrome / L. A. Boardman, S. N. Thibodeau, D. J. Schaid [et al.] // *Annals of Internal Medicine*. – 1998. – Vol. 128 (11). – P. 896–899.
35. Bosman, F. T. The hamartoma-adenoma-carcinoma sequence / F. T. Bosman // *The Journal of Pathology*. – 1999. – Vol. 188 (1). – P. 1 – 2.
36. Bouraoui, S. Peutz-Jeghers' syndrome with malignant development in a hamartomatous polyp: report of one case and review of the literature (In French) / S.

Bouraoui, H. Azouz, H. Kechrid [et al.] // *Gastroenterologie Clinique et Biologique*. – 2008. – Vol. 32. – P. 250–254.

37. Bruwer, A. Surface pigmentation and generalized intestinal polyposis; (Peutze-Jeghers syndrome) / A. Bruwer, J. Bargaen, R. Kierland // *Proceedings of the Staff Meetings. Mayo Clinic*. – 1954. – Vol. 29. – P. 168–171.

38. Caspari, R. Comparison of capsule endoscopy and magnetic resonance imaging for the detection of polyps of the small intestine in patients with familial adenomatous polyposis or with Peutz-Jeghers' syndrome / R. Caspari, M. von Falkenhausen, C. Krautmacher [et al.] // *Endoscopy*. – 2004. – Vol. 36 (12). – P. 1054–1059.

39. Chen, H. M. Genetics of the hamartomatous polyposis syndromes: a molecular review / H. M. Chen, J. Y. Fang // *International Journal of Colorectal Disease*. – 2009. – Vol. 24 (8). – P. 865–874.

40. Chen, H. Y. Cancer risk in patients with Peutz-Jeghers syndrome: A retrospective cohort study of 336 cases / H. Y. Chen, X. W. Jin, B. R. Li [et al.] // *Tumour Biology*. – 2017. – Vol. 39 (6). – P. 1010428317705131.

41. Chiang, J. M. Clinical manifestations and *STK11* germline mutations in Taiwanese patients with Peutz-Jeghers syndrome / J. M. Chiang, T. C. Chen // *Asian Journal of Surgery*. – 2018. – Vol. 41 (5). – P. 480–485.

42. Ching, H. L. An update on small bowel endoscopy / H. L. Ching, M. E. McAlindon, R. Sidhu [et al.] // *Current Opinion in Gastroenterology*. – 2017. – Vol. 33 (3). – P. 181–188.

43. Choi, H. S. Clinical characteristics of Peutz-Jeghers syndrome in Korean polyposis patients / H. S. Choi, Y. J. Park, E.G. Youk [et al.] // *International Journal of Colorectal Disease*. – 2000. – Vol. 15 (1). – P. 35–38.

44. Corredor, J. Gastrointestinal polyps in children: advances in molecular genetics, diagnosis, and management / J. Corredor, J. Wambach, J. Barnard [et al.] // *The Journal of Pediatrics*. – 2001. – Vol. 138 (5). – P. 621–628.

45. Corvatta, F. A. Hybrid management for intestine preservation in intussusception due to Peutz-Jeghers syndrome in an adult patient / F. A. Corvatta, S.

Durán, V. M. Cano Busnelli // *Cirugia Espanola (English Edition)*. – 2021. – Vol. 99 (4). – P. 319–321.

46. Daniell, J. An exploration of genotype-phenotype link between Peutz-Jeghers syndrome and *STK11*: a review / J. Daniell, J. P. Plazzer, A. Perera [et al.] // *Familial Cancer*. – 2018. – Vol. 17 (3). – P. 421–427.

47. Friemel, J. Tumor im Dünndarm bei Peutz-Jeghers-Syndrom [Tumor in the small intestine in Peutz-Jeghers syndrome] / J. Friemel, Z. Varga, A. Weber // *Der Pathologe*. – 2013. – Vol. 34 (2). – P. 170–172.

48. Gammon, A. Hamartomatous polyposis syndromes / A. Gammon, K. Jasperson, W. Kohlmann [et al.] // *Best Practice and Research Clinical Gastroenterology*. – 2009. – Vol. 23. – P. 219–231.

49. Gao, H. Endoscopic therapy of small-bowel polyps by double-balloon enteroscopy in patients with Peutz-Jeghers syndrome / H. Gao, M. van Lier, J. Poley [et al.] // *Gastrointestinal Endoscopy*. – 2010. – Vol. 71 (4). – P. 768–773.

50. Georgescu, E. F. Peutz-Jeghers syndrome: case report and literature review / E. F. Georgescu, L. Stănescu, C. Simionescu [et al.] // *Romanian Journal of Morphology and Embryology*. – 2008. – Vol. 49 (2). – P. 241–245.

51. Giardiello F. M. Peutze-Jeghers syndrome and management recommendations / F. M. Giardiello, J. D. Trimbath // *Clinical Gastroenterology and Hepatology*. – 2006. – Vol. 4 (4). – P. 408–415.

52. Giardiello, F. M. Increased risk of cancer in the Peutz-Jeghers syndrome / F. M. Giardiello, S. B. Welsh, S. R. Hamilton [et al.] // *The New England Journal of Medicine*. – 1987. – Vol. 316 (24). – P. 1511–1514.

53. Giardiello, F. M. Very high risk of cancer in familial Peutz-Jeghers syndrome / F. M. Giardiello, J. D. Brensinger, A. C. Tersmette [et al.] // *Gastroenterology*. – 2000. – Vol. 119 (6). – P. 1447–1453.

54. Goldstein, S. A. Peutz-Jegher syndrome in childhood: need for updated recommendations? / S. A. Goldstein, E. J. Hoffenberg // *Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition*. – 2013. – Vol. 56 (2). – P. 191–195.

55. Gorji, L. A case of sporadic Peutz-Jeghers syndrome presenting as multiple intussusceptions / L. Gorji, G. Huish, J. Morgan [et al.] // *Journal of Surgical Case Reports*. – 2022. – Vol. 2022 (3). – P. rjac070.
56. Gruber, S. B. Pathogenesis of adenocarcinoma in Peutz-Jeghers syndrome / S. B. Gruber, M. M. Entius, G. M. Petersen [et al.] // *Cancer Research*. – 1998. – Vol. 58 (23). – P. 5267–5270.
57. Gu, G. L. Detection and analysis of common pathogenic germline mutations in Peutz-Jeghers syndrome / G. L. Gu, Z. Zhang, Y. H. Zhang [et al.] // *World Journal of Gastroenterology*. – 2021. – Vol. 27 (39). – P. 6631–6646.
58. Hearle, N. Frequency and spectrum of cancers in the Peutz-Jeghers syndrome / N. Hearle, V. Schumacher, F. H. Menko // *Clinical Cancer Research*. – 2006 – Vol. 12 (10). – P. 3209–3215.
59. Hearle, N. *STK11* status and intussusception risk in Peutz-Jeghers syndrome / N. Hearle, V. Schumacher, F. Menko [et al.] // *Journal of Medical Genetics*. – 2006. – Vol. 43 (8). – eP. 41.
60. Hemminki, A. A serine/threonine kinase gene defective in Peutz-Jeghers syndrome / A. Hemminki, D. Markie, I. Tomlinson [et al.] // *Nature*. – 1998. – Vol. 391 (6663). – P. 184–187.
61. Hemminki, A. The molecular basis and clinical aspects of Peutz-Jeghers syndrome / A. Hemminki // *Cellular and Molecular Life Sciences*. – 1999. – Vol. 5 (5). – P. 735–750.
62. Hinds, R. Complications of childhood Peutz-Jeghers syndrome: implications for pediatric screening / R. Hinds, C. Philp, W. Hyer [et al.] // *Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition*. – 2004. – Vol. 39 (2). – P. 219–220.
63. Hizawa, K. Neoplastic transformation arising in Peutz-Jeghers polyposis / K. Hizawa, M. Iida, T. Matsumoto [et al.] // *Diseases of the Colon and Rectum*. – 1993. – Vol. 36. – P. 953–957.
64. Horrilleno, E. G. Polyps of the rectum and colon in children / Horrilleno, E. G. Eckert C, Ackerman LV. // *Cancer*. – 1957. – Vol. 10. – P. 1210–1220.

65. Hutchinson, J. Pigmentation of lips and mouth / J. Hutchinson // Archives of Surgery. – 1896 – Vol. 7. – P. 290–291.
66. Ishida, H. Update on our investigation of malignant tumors associated with Peutz-Jeghers syndrome in Japan / H. Ishida, Y. Tajima, T. Gonda [et al.] // Surgery Today. – 2016. – Vol. 46. – P. 1231–1242.
67. Jansen, M. Mucosal prolapse in the pathogenesis of Peutz-Jeghers polyposis / M. Jansen, W. W. de Leng, A. F. Baas [et al.] // Gut. – 2006. – Vol. 55 (1). – P. 1–5.
68. Jasperson, K.W. Hereditary and familial colon cancer / K. W. Jasperson, T. M. Tuohy, D. W. Neklason [et al.] // Gastroenterology. – 2010. – Vol. 138 (6). – P. 2044–2058.
69. Jeghers, H. Generalized intestinal polyposis and melanin spots of the oral mucosa, lips and digits; a syndrome of diagnostic significance / H. Jeghers, V. A. McKusick, K. Katz // The New England Journal of Medicine. – 1949. – Vol. 241. – P. 1031–1036.
70. Jelsig, A. M. Disease pattern in Danish patients with Peutz-Jeghers syndrome / A. M. Jelsig, N. Qvist, L. Sunde [et al.] // International Journal Colorectal Disease – 2016. – Vol. 31 (5). – P. 997–1004.
71. Jenne, D. E. Peutz-Jeghers syndrome is caused by mutations in a novel serine threonine kinase / D. E. Jenne, H. Reimann, J. Nezu [et al.] // Nature Genetics – 1998. – Vol. 18 (1). – P. 38–43.
72. Kalliakmanis, V. Massive intussusception caused by a solitary Peutz-Jeghers type hamartomatous polyp / V. Kalliakmanis, I. Perysinakis, K. Koutsouvas [et al.] // The Annals of the Royal College of Surgeons of England. – 2018. – Vol. 100 (4). – P. e91–93.
73. Katajisto, P. The LKB1 tumor suppressor kinase in human disease / P. Katajisto, T. Vallenius, K. Vaahtomeri [et al.] // Biochimica et Biophysica Acta. – 2007. – Vol. 1775 (1). – P. 63–75.
74. Khashab, M. Predictors of depth of maximal insertion at double-balloon enteroscopy / M. Khashab, D. J. Helper, C. S. Johnson [et al.] // Digestive Diseases Sciences. – 2010. – Vol. 55 (5). – P. 1391–1395.

75. Kopacova, M. Peutz-Jeghers syndrome: diagnostic and therapeutic approach / M. Kopacova, I. Tacheci, S. Rejchrt [et al.] // *World Journal of Gastroenterology*. – 2009. – Vol. 15 (43). – P. 5397–5408.

76. Kuwada, S. A rationale for mTOR inhibitors as chemoprevention agents in Peutz-Jeghers syndrome / S. Kuwada, R. Burt // *Familial Cancer*. – 2011. – Vol. 10 (3). – P. 469–472.

77. Latchford, A. R. Management of Peutz-Jeghers Syndrome in Children and Adolescents: A Position Paper from the ESPGHAN Polyposis Working Group / A. R. Latchford, S. Cohen, M. Auth [et al.] // *Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition*. – 2019. – Vol. 68 (3). – P. 442–452.

78. Latchford, A. R. Gastrointestinal aspects of Peutz-Jeghers syndrome / A. R. Latchford, S. K. Clark // *Best Practice and Research Clinical Gastroenterology*. – 2022. – Vol. 58–59. – P. 101789.

79. Latchford, A. R. Peutz-Jeghers syndrome: intriguing suggestion of gastrointestinal cancer prevention from surveillance / A. R. Latchford, K. Neale, R. K. Phillips [et al.] // *Diseases of the Colon and Rectum*. – 2011. – Vol. 54 (12). – P. 1547–1551.

80. Lee, D. H. Polyp Clearance via Operative and Endoscopic Polypectomy in Patients with Peutz-Jeghers Syndrome After Multiple Small Bowel Resections / D. H. Lee, H. D. Shin, W. H. Cho // *Intestinal Research*. – 2014. – Vol. 12 (4). – P. 320–327.

81. Lin, B. C. Combined endoscopic and surgical treatment for the polyposis of Peutz-Jeghers syndrome / B. C. Lin, J. M. Lien, R. J. Chen [et al.] // *Surgical Endoscopy*. – 2000. – Vol. 14. – P. 1185–1187.

82. Lindor, N. M. Concise handbook of familial cancer susceptibility syndromes – second edition / N. M. Lindor, M. L. McMaster, C. J. Lindor [et al.] // *Journal of the National Cancer Institute Monographs*. – 2008. – Vol. 38. – P. 1–93.

83. Marmo, C. Risk for Surgery in Patients with Polyposis Syndrome after Therapy by Device-Assisted Enteroscopy (DAE): Long-Term Follow Up / C. Marmo, A. Tortora, G. Costamagna [et al.] // *Journal of Clinical Medicine*. – 2022. – Vol. 11 (4). – P. 899.

84. McGarrity, T. J. Peutz-Jeghers syndrome: clinicopathology and molecular alterations / T. J. McGarrity, C. Amos // *Cellular and Molecular Life Sciences*. – 2006. – Vol. 63 (18). – P. 2135–2144.
85. McGarrity, T. J. Peutz-Jeghers syndrome / T. J. McGarrity, H. E. Kulin, R. J. Zaino // *American Journal of Gastroenterology*. – 2000. – Vol. 95 (3). – P. 596–604.
86. Mehenni, H. Molecular and clinical characteristics in 46 families affected with Peutz-Jeghers syndrome / H. Mehenni, N. Resta, G. Guanti [et al.] // *Digestive Diseases and Sciences*. – 2007. – Vol. 52 (8). – P. 1924–1933.
87. Mehenni, H. Cancer risks in *LKB1* germline mutation carriers / H. Mehenni, N. Resta, J. G. Park [et al.] // *Gut*. – 2006. – Vol. 55 (7). – P. 984–990.
88. Monahan, K. J. Guidelines for the management of hereditary colorectal cancer from the British Society of Gastroenterology (BSG) / Association of Coloproctology of Great Britain and Ireland (ACPGBI) / United Kingdom Cancer Genetics Group (UKCGG) / K. J. Monahan, N. Bradshaw, S. Dolwani [et al.] // *Gut*. – 2020. – Vol. 69 (3). – P. 411–444.
89. Ohmiya, N. Management of small-bowel polyps in Peutz-Jeghers syndrome by using enteroclysis, double-balloon enteroscopy, and videocapsule endoscopy / N. Ohmiya, M. Nakamura, H. Takenaka [et al.] // *Gastrointestinal Endoscopy*. – 2010. – Vol. 72 (6). – P. 1209–1216.
90. Oncel, M. Benefits of 'clean sweep' in Peutz-Jeghers patients / M. Oncel, F. H. Remzi, J. M. Church [et al.] // *Colorectal Disease*. – 2004. – Vol. 6 (5). – P. 332–335.
91. Ortegón-Gallareta, R. Peutz-Jeghers syndrome in pediatric patients: experience in a tertiary care institution in Mexico / R. Ortegón-Gallareta, R. Vázquez-Frías, G. Blanco-Rodríguez // *Boletine Medico del Hospital Infantil de Mexico*. – 2022. – Vol. 79 (6). – P. 357–362.
92. Panta, O.B. A rare case of synchronous colocolic intussusception in association with Peutz-Jeghers syndrome / O. B. Panta, S. Maharjan, S. Manandhar [et al.] // *BJR Case Reports*. – 2016. – Vol. 3 (1). – 20150314.

93. Papp, J. High prevalence of germline *STK11* mutations in Hungarian Peutz-Jeghers Syndrome patients / J. Papp, M.E. Kovacs, S. Solyom [et al.] // *BMC Medical Genetics*. – 2010. – Vol. 11. – P. 169.
94. Peutz, J. Over een zeer merkwaardige, gecombineerde familiale polyposis van de slijmliezen van den tractus intestinalis met die van de neuskeelholte en gepaard met eigenaardige pigmentaties van huid-enslijmvliezen / J. Peutz // *Nederland Maandschr Geneesk.* – 1921. – Vol. 10. – P. 134–146.
95. Pilleul, F. Possible small-bowel neoplasms: contrast-enhanced and water-enhanced multidetector CT enteroclysis / F. Pilleul, M. Penigaud, L. Milotet [et al.] // *Radiology*. – 2006. – Vol. 241 (3). – P. 796–801.
96. Postgate, A. Feasibility of video capsule endoscopy in the management of children with Peutz-Jeghers syndrome: a blinded comparison with barium enterography for the detection of small bowel polyps / A. Postgate, W. Hyer, R. Phillips [et al.] // *Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition*. – 2009. – Vol. 49 (4). – P. 417–423.
97. Qiu, Y. Clinical characteristics and genetic analysis of gene mutations in a Chinese pedigree with Peutz-Jeghers syndrome / Y. Qiu, T. Xuan, M. Yin [et al.] // *Clinical Case Reports*. – 2019. – Vol. 7 (4). – P. 735–739.
98. Resta, N. Cancer risk associated with *STK11/LKB1* germline mutations in Peutz-Jeghers syndrome patients: Results of an Italian multicenter study / N. Resta, D. Pierannunzio, G. M. Lenato [et al.] // *Digestive and Liver Disease*. – 2013. – Vol. 45 (7) – P. 606–611.
99. Robinson, J. Oral rapamycin reduces tumour burden and vascularization in *LKB1+/-* mice / J. Robinson, C. Lai, A. Martin A. [et al.] // *The Journal of Pathology*. – 2009. – Vol. 219 (1). – P. 35–40.
100. Rodríguez Lagos, F.A. Register and clinical follow-up of patients with Peutz-Jeghers syndrome in Valencia / F. A. Rodríguez Lagos, J. V. Sorlí Guerola, I. M. Romero Martínez [et al.] // *Revista Gastroenterologia de Mexico (English Editon)*. – 2020. – Vol. 85 (2). – P. 123–139.
101. Ross, A. S. Laparoscopic-assisted double-balloon enteroscopy for small-bowel polyp surveillance and treatment in patients with Peutz-Jeghers syndrome / A. S.

Ross, C. Dye, V. N. Prachand [et al.] // *Gastrointestinal Endoscopy*. – 2006. – Vol. 64 (6). – P. 984–988.

102. Sakamoto, H. Nonsurgical management of small-bowel polyps in Peutz-Jeghers syndrome with extensive polypectomy by using double-balloon endoscopy / H. Sakamoto, H. Yamamoto, Y. Hayashi [et al.] // *Gastrointestinal Endoscopy*. – 2011. – Vol. 74 (2). – P. 328–333.

103. Salloch, H. Truncating mutations in Peutz-Jeghers syndrome are associated with more polyps, surgical interventions and cancers / H. Salloch, A. Reinacher-Schick, K. Schulmann [et al.] // *International Journal of Colorectal Disease*. – 2010. – Vol. 25 (1). – P. 97–107.

104. Schreiber, I.R. The hamartomatous polyposis syndromes: a clinical and molecular review / I. R. Schreiber, M. Baker, C. Amos // *The American Journal of Gastroenterology*. – 2005. – Vol. 100 (2). – P. 476–490.

105. Shah, Z. A. Peutz-Jeghers syndrome with polyps in the stomach, duodenum, and small and large intestine: a case report / Z. A. Shah, M. Zeb, M. Ilyas [et al.] // *Journal of Medical Case Reports*. – 2024. – Vol. 18 (1). – P. 86.

106. Shorning, B. Y. Energy sensing and cancer: *LKB1* function and lessons learnt from Peutz-Jeghers syndrome / B. Y. Shorning, A. R. Clarke // *Seminars in Cell and Developmental Biology*. – 2016. – Vol. 52. – P. 21–29.

107. Son, J. H. Cowden Disease: Case Report and Review of the Literature / J. H. Son, B. Y. Chung, M. J. Junget [et al.] // *Annals of Dermatology*. – 2019. – Vol. 31 (3). – P. 325–330.

108. Spigelman, A. D. Cancer and the Peutz-Jeghers syndrome / A. D. Spigelman, V. Murday, R. K. Phillips // *Gut*. – 1989. – Vol. 30 (11). – P. 1588–1590.

109. Spigelman, A. D. Towards decreasing the relaparotomy rate in the Peutz-Jeghers syndrome: the role of preoperative small bowel endoscopy / A. D. Spigelman, J. P. Thomson, R. K. Phillips // *British Journal of Surgery*. – 1990. – Vol. 77 (3). – P. 301–302.

110. Sreemantula, H. S. Intussusception caused by Peutz-Jeghers syndrome / H. S. Sreemantula, C. A. Joseph, F. Jamal [et al.] // *Cureus*. – 2022. – Vol. 14 (4). – P. e23792.
111. Stasinou, I. Single incision laparoscopic assisted double balloon enteroscopy: a novel technique to manage small bowel pathology / I. Stasinou, N. Kamperidis, A. Murino [et al.] // *Surgical Endoscopy*. – 2020. – Vol. 34 (6). – P. 2773–2779.
112. Syngal, S. American College of Gastroenterology. ACG clinical guideline: Genetic testing and management of hereditary gastrointestinal cancer syndromes / S. Syngal, R. E. Brand, J. M. Church [et al.] // *The American Journal of Gastroenterology*. – 2015. – Vol. 110 (2). – P. 223–262.
113. Tacheci, I. Peutz-Jeghers syndrome / I. Tacheci, M. Kopacova, J. Bures // *Current Opinion in Gastroenterology*. – 2021. – Vol. 37 (3). – P. 245–254.
114. Tchekmedyian A. Findings from the Peutz-Jeghers syndrome registry of Uruguay / A. Tchekmedyian, C. I. Amos, S. J. Bale [et al.] // *PLoS One*. – 2013. – Vol. 8 (11). – P. e79639.
115. Tomas, C. Update on imaging of Peutz-Jeghers syndrome / C. Tomas, P. Soyer, A. Dohan [et al.] // *World Journal of Gastroenterology*. – 2014. – Vol. 20 (31). – P. 10864–10875.
116. Tse, J. Peutz-Jeghers syndrome: a critical look at colonic Peutz-Jeghers polyps / J. Tse, S. Wu, S. Shinagare [et al.] // *Modern Pathology*. – 2013. – Vol. 26 (9). – P. 1235–1240.
117. Turpin, A. Prédilection héréditaire aux cancers digestifs, mammaires, gynécologiques et gonadiques: état des lieux du syndrome de Peutz-Jeghers [Hereditary predisposition to cancers of the digestive tract, breast, gynecological and gonadal: focus on the Peutz-Jeghers / A. Turpin, S. Cattani, J. Leclerc [et al.] // *Bulletin du Cancer*. – 2014. – Vol. 101 (9). – P. 813–822.
118. Utsunomiya, J. Peutz-Jeghers syndrome: its natural course and management / J. Utsunomiya, H. Gocho, T. Miyanaga [et al.] // *The Johns Hopkins Medical Journal*. – 1975. – Vol. 136 (2). – P. 71–82.

119. Van Lier, M. G. High cancer risk and increased mortality in patients with Peutz-Jeghers syndrome / M. G. Van Lier, A. M. Westerman, A. Wagner [et al.] // *Gut*. – 2011. – Vol. 60 (2). – P. 141–147.

120. Van Lier, M. G. High cancer risk in Peutz-Jeghers syndrome: a systematic review and surveillance recommendations / M. G. van Lier, A. Wagner, E. M. Mathus-Vliegen // *The American Journal of Gastroenterology*. – 2010. – Vol. 105 (6). – P. 1258–1264.

121. Van Lier, M. G. High cumulative risk of intussusception in patients with Peutz-Jeghers syndrome: time to update surveillance guidelines? / M. G. van Lier, E. M. Mathus-Vliegen, A. Wagner // *The American Journal of Gastroenterology*. – 2011. – Vol. 106 (5). – P. 940–945.

122. Vélez, A. Two novel *LKB1* mutations in Colombian Peutz-Jeghers syndrome patients / A. Vélez, M. Gaitan, J. Marquez [et al.] // *Clinical Genetics*. – 2009. – Vol. 75 (3). – P. 304–306.

123. Vidal, I. Follow-up and surgical management of Peutz-Jeghers syndrome in children / I. Vidal, G. Podevin, H. Piloquet [et al.] // *Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition*. – 2009. – Vol. 48 (4). – P. 419–425.

124. Vogel, T. Extraintestinal polyps in Peutz-Jeghers syndrome: presentation of four cases and review of the literature. Deutsche Peutz-Jeghers-Studiengruppe / T. Vogel, V. Schumacher, A. Saleh [et al.] // *International Journal of Colorectal Disease*. – 2000. – Vol. 15 (2). – P. 118–123.

125. Wagner, A. The Management of Peutz-Jeghers Syndrome: European Hereditary Tumour Group (EHTG) Guideline / A. Wagner, S. Aretz, A. Auranen [et al.] // *Journal of Clinical Medicine*. – 2021. – Vol. 10 (3). – P. 473.

126. Wang, Z. High risk and early onset of cancer in Chinese patients with Peutz-Jeghers syndrome / Z. Wang, Z. Wang, Y. Wang [et al.] // *Frontiers in Oncology*. – 2022. – Vol. 2. – P. 900516.

127. World Health Organization. Global cancer burden growing, amidst mounting need for services. – Lyon, France; Geneva, Switzerland, 2024.

128. Wu, B. D. Clinical and Genetic Analyses of 38 Chinese Patients with Peutz-Jeghers Syndrome / B. D. Wu, Y. J. Wang, L. L. Fan [et al.] // *Biomed Research International*. – 2020. – Vol. 2020. – P. 9159315.

129. Wu, L. Unusual ultrasound appearance of small bowel intussusception and secondary bowel obstruction in a child with Peutz-Jeghers syndrome / L. Wu, R. S. Iyer, G. T. Drugas [et al.] // *Clinical Imaging*. – 2017. – Vol. 43. – P. 136–139.

130. Wu, M. Peutz-Jeghers Syndrome / M. Wu, K. Krishnamurthy. – StatPearls, 2023.

131. Xu, X. Multidisciplinary management for Peutz-Jeghers syndrome and prevention of vertical transmission to offspring using preimplantation genetic testing / X. Xu, R. Song, K. Hu [et al.] // *Orphanet Journal of Rare Diseases*. – 2022. – Vol. 17 (1). – P. 64.

132. Yamamoto, H. Clinical Guidelines for Diagnosis and Management of Peutz-Jeghers Syndrome in Children and Adults / H. Yamamoto, H. Sakamoto, H. Kumagai // *Digestion*. – 2023. – Vol. 104 (5). – P. 335–347.

133. Yamamoto, H. Clinical outcomes of double-balloon endoscopy for the diagnosis and treatment of small-intestinal diseases / H. Yamamoto, H. Kita, K. Sunada [et al.] // *Clinical Gastroenterology and Hepatology*. – 2004. – Vol. 2 (11). – P. 1010–1016.

134. Yoo, L. I. LKB1 – A master tumour suppressor of the small intestine and beyond / L. I. Yoo, D. C. Chung, J. Yuan // *Nature Reviews Cancer*. – 2002. – Vol. 2 (7). – P. 529–535.

135. You, Y. N. Peutz-Jeghers syndrome: a study of long-term surgical morbidity and causes of mortality / Y. N. You, B. G. Wolff, L. A. Boardman // *Familial Cancer*. – 2010. – Vol. 9 (4). – P. 609–616.

136. Yu, Z. A novel missense mutation of the *STK11* gene in a Chinese family with Peutz-Jeghers syndrome / Z. Yu, L. Liu, F. Jiang, Y. et al. // *BMC Gastroenterology*. – 2022. – Vol. 22 (1). – P. 536.

137. Zyla, R. E. Gene of the month: *STK11* / R. E. Zyla, E. Hahn, A. Hodgson // *Journal of Clinical Pathology*. – 2021. – Vol. 74 (11). – P. 681–685.