

На правах рукописи

Власко Татьяна Алексеевна

**ЭНДОСКОПИЧЕСКАЯ ДИАГНОСТИКА СИНДРОМА ЮВЕНИЛЬНОГО ПОЛИПОЗА С
ПОРАЖЕНИЕМ ТОЛСТОЙ КИШКИ**

3.1.9. Хирургия

1.5.7. Генетика

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание ученой
степени кандидата медицинских наук

Москва – 2026

Работа выполнена в федеральном государственном бюджетном учреждении «Национальный медицинский исследовательский центр колопроктологии имени А.Н. Рыжих» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Научные руководители:

доктор медицинских наук

доктор медицинских наук, профессор РАН

Пономаренко Алексей Алексеевич

Цуканов Алексей Сергеевич

Официальные оппоненты:

Пирогов Сергей Сергеевич – доктор медицинских наук, заведующий отделом эндоскопии МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Акуленко Лариса Вениаминовна – доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедры медицинской генетики ФГБОУ «Российский университет медицины» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Ведущая организация: государственное бюджетное учреждение здравоохранения города Москвы «Московский Клинический Научно-практический Центр имени А.С. Логинова Департамента здравоохранения города Москвы»

Защита диссертации состоится «11» июня 2026 года в ___ часов на заседании диссертационного совета 21.1.030.01 на базе федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр колопроктологии имени А.Н. Рыжих» Министерства здравоохранения Российской Федерации по адресу: 123423, Москва, ул. Саляма Адила, дом 2

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

Автореферат разослан «__»_____2026 г.

Ученый секретарь диссертационного совета

кандидат медицинских наук

Суровегин Евгений Сергеевич

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы исследования

Синдром ювенильного полипоза (СЮП) – заболевание с аутосомно-доминантным типом наследования, которое характеризуется наличием множественных полипов различных гистологических типов в верхних и нижних отделах желудочно-кишечного тракта (Aretz S., 2010; Gammon A. et al., 2009). Диагноз устанавливается при наличии одного из клинических критериев (Cohen S. et al., 2019; Syngal S. et al., 2015): 1) Обнаружение 5 или более ювенильных полипов в толстой кишке; 2) Наличие множественных ювенильных полипов на протяжении всего желудочно-кишечного тракта; 3) Любое количество ювенильных полипов при наличии данного диагноза в семейном анамнезе.

Ювенильные полипы являются гамартомами – доброкачественными новообразованиями с признаками гиперпластических и воспалительных полипов, без диспластических изменений (Nagtegaal I. D. et al., 2020). При этом вероятность развития колоректального рака при синдроме ювенильного полипоза достигает 50%, также лица с данным синдромом подвержены повышенному риску развития рака желудка и двенадцатиперстной кишки – от 11% до 20% (Brosens L. A. A. et al., 2007).

Механизм развития колоректального рака у данной группы пациентов неизвестен, существует несколько гипотез: ранее считалось, что при СЮП злокачественная трансформация полипов происходит в результате постоянных механических повреждений и воспалительных изменений (Евсеев И.В., 2005; Reichelt U. et al., 2005). Помимо этого, существует теория, отражающаяся в последовательности гамартома-аденома-аденокарцинома: в результате роста полипов, в них могут возникать диспластические изменения, что в итоге приводит к развитию аденокарциномы (Евсеев И.В., 2005; Cone M.M. et al., 2016; Ramaswamy G. et al., 1984).

При анализе литературных источников выяснилось, что эндоскопические характеристики ювенильных полипов отражены только в единичных публикациях, но эндоскопические признаки, позволяющие дифференцировать данные новообразования от других типов полипов не разработаны (Brosens L.A.A. et al., 2011; Upadhyaya V.D. et al., 2008). Это может способствовать недостаточной диагностике синдрома ювенильного полипоза.

По данным литературы, ювенильные полипы небольших размеров имеют гладкую и гиперемированную поверхность, с налетом фибрина, но при увеличении размеров новообразований полипы приобретают более рыхлую поверхность и становятся дольчатыми, в них чаще возникают диспластические изменения (Евсеев И.В., 2005). Более чем у 50%, а по данным некоторых авторов у 90% пациентов, возможно выявление аденоматозных новообразований наравне с ювенильными полипами (Евсеев И.В., 2005; Blatter R. et al., 2020;

Gao X.H. et al., 2020). Также описаны клинические случаи, когда у пациентов с генетически подтвержденным диагнозом ювенильного полипоза выявлялись только аденоматозные новообразования толстой кишки (Rosner, G. et al., 2022). В таких случаях, когда эндоскопическая картина соответствует аденоматозному полипозному синдрому, решающим значением в постановке диагноза является проведение полноэкзомного секвенирования после исключения патогенных/вероятно патогенных вариантов генов *APC*, *MUTYH* (Шелыгин Ю.А. и др., 2013; Uson P.L.S. et al., 2022). Но на сегодняшний день только у 40-60% пациентов с СЮП при молекулярно-генетическом исследовании удается выявить патогенные/вероятно патогенные варианты генов *SMAD4* и *BMPRIA* (Vasen, H. F. A. et al., 2015).

Учитывая, что доступное в литературе описание ювенильных полипов напоминает воспалительные, возникает также вопрос дифференциального диагноза с воспалительными заболеваниями кишечника и другими воспалительными изменениями в толстой кишке (Reichelt U. et al., 2005).

Врач-эндоскопист одним из первых встречается с пациентами, страдающими наследственными полипозными синдромами, поэтому выделение эндоскопических признаков ювенильных полипов и описание эндоскопической картины заболевания, делает возможным улучшение диагностики синдрома ювенильного полипоза.

Учитывая все вышесказанное, в ФГБУ «НМИЦ колопроктологии имени А.Н. Рыжих» Минздрава России с сентября 2022 года по январь 2025 года было проведено обсервационное исследование, посвященное выявлению как эндоскопических, так клинических и генетических особенностей у российских пациентов с синдромом ювенильного полипоза.

Степень разработанности темы исследования

Описанию эндоскопической картины заболевания у пациентов с ювенильным полипозом посвящены исследования отечественных и зарубежных авторов (Евсеев И.В., 2005; Blatter R. et al., 2020; Brosens L.A.A. et al., 2011; Desai, D.C. et al., 1995; Gao X.H. et al., 2020; Jelsig A.M. et al., 2016; Rosner, G. et al., 2022; Takeda K. et al., 2016). Однако, сохраняется актуальность выделения эндоскопических признаков ювенильных полипов, которые могут использоваться специалистами в повседневной практике. Существуют также публикации, отражающие результаты молекулярно-генетического исследования данной категории больных (Calva-Cerqueira D., et al. 2009; Guillén-Ponce C. et al., 2015; Macaron C. et al., 2015; Stoffel E.M. et al., 2015; Tanaka T. et al., 2009; Vasen H.F.A. et al., 2015), но описание российской популяции пациентов отсутствует. На сегодняшний день в РФ не существует алгоритма диагностического поиска у пациентов с синдромом ювенильного полипоза, который бы включал в себя

эндоскопические и генетические аспекты. Устранение этих пробелов позволит улучшить диагностику заболевания.

Цель исследования

Разработать алгоритм эндоскопической диагностики синдрома ювенильного полипоза.

Задачи исследования

1. Выделить эндоскопические признаки ювенильных полипов и определить их диагностическую ценность.
2. Определить особенности эндоскопической картины у пациентов с синдромом ювенильного полипоза.
3. Определить спектр и частоту наследственных вариантов генов *BMPRIA* и *SMAD4* среди российских семей с ювенильным полипозом.
4. Оценить связь между патогенными/вероятно патогенными вариантами генов *BMPRIA* и *SMAD4* и клиническими проявлениями заболевания у пациентов с ювенильным полипозом.

Научная новизна

В Российской Федерации впервые было проведено исследование с целью изучения эндоскопических признаков ювенильных полипов и молекулярно-генетических особенностей у пациентов с синдромом ювенильного полипоза, при этом в 5 семьях были найдены ранее не описанные в мире герминальные варианты. В процессе работы у этих пациентов удалось выявить три эндоскопических варианта изменений в толстой кишке: наличие только ювенильных полипов, только аденоматозных полипов и наличие смешанного полипоза. На основании проведенной научной работы были установлены визуальные признаки (гладкая поверхность, несоответствие аденоматозному рисунку по классификациям S.Kudo и Y.Sano, наличие белесоватых ямок округлой, неправильной или вытянутой формы), позволяющие с высокой вероятностью отнести выявленные при эндоскопическом исследовании новообразования к ювенильным полипам. Итогом диссертационной работы стала разработка комплексного алгоритма диагностики синдрома ювенильного полипоза, объединяющего эндоскопические, генетические и клинические критерии. В случаях, когда эндоскопическая картина соответствует аденоматозному полипозному синдрому, решающим значением в постановке диагноза является проведение высокопроизводительного секвенирования после исключения патогенных и вероятно патогенных вариантов генов *APC* и *MUTYH*. Необходимым является включение метода MLPA в рутинную ДНК-диагностику для выявления крупных

делений и вставок у пациентов с предположительным диагнозом ювенильного полипоза, в том случае, когда метод секвенирования не выявляет у них точковые наследственные варианты.

Теоретическая и практическая значимость работы

Благодаря проведенному исследованию, впервые описаны эндоскопические признаки ювенильных полипов и клинические особенности течения синдрома ювенильного полипоза в российской популяции пациентов, а также разработан оптимальный алгоритм диагностики пациентов с СЮП, описаны спектр, частота и типы наследственных вариантов генов *SMAD4* и *BMPRIA* у пациентов. Указанные разработки могут быть приняты для широкого применения в клинической практике.

Методология и методы исследования

Работа проведена в формате одноцентрового ретроспективного исследования с группой проспективного набора с использованием современных методов сбора данных, инструментальной диагностики и достаточным количеством клинических наблюдений. Статистическая обработка данных проводилась с помощью программного обеспечения SPSS 26.0 (IBM Corp. Released 2019. IBM SPSS Statistics for Windows, Version 26.0. Armonk, NY: IBM Corp) и RStudio (R v. 4.3.2 (R Core Team, Vienna, Austria)) с применением библиотек base, dplyr, gtsummary, rms, MASS, pROC и GenBinomApps. Для определения целесообразности применения параметрических методов статистического анализа количественных переменных, каждая из сравниваемых совокупностей оценивалась на предмет ее соответствия закону нормального распределения. При числе исследуемых более 50 применялся критерий Колмогорова Смирнова с коррекцией Лилефорса, при числе менее 50 использовался критерий Шапиро-Уилка. Принимались во внимание значения асимметрии и эксцесса, учитывались данные гистограммы исследуемой выборки. При соответствии нормальному распределению количественные переменные были представлены в виде среднего и стандартного отклонения с указанием 95% доверительного интервала выборки (($M \pm SD$) 95% ДИ); в случае отличного от нормального распределения – в виде медианы, нижнего и верхнего квартилей, минимального и максимального значений – Me (Q1; Q3) Min – Max. Качественные переменные были представлены в виде абсолютных значений с процентной долей от общего числа: n/N (%). Для сравнения количественных переменных в зависимости от нормальности распределения применяли t-критерий Стьюдента, либо U-критерий Манна-Уитни. Для сравнения качественных переменных использовали критерий χ^2 -Пирсона (при минимальном ожидаемом значении 10 и более) или точный критерий Фишера (при минимальном ожидаемом значении 10 и более). Для построения математической модели случайным образом было выполнено разбиение

выборки ($N = 995$) на обучающую и тестовую в соотношении $\sim 7:3$. Был проведен уни- и мультивариантный логистический регрессионный анализ на обучающей выборке. Ассоциацию факторов с исходом оценивали путем вычисления отношения шансов (ОШ) с 95% ДИ. В мультивариантную модель отбор предикторов проводили путем пошагового исключения. Качество модели оценивалось по R^2 Макфаддена (модель считали приемлемой при $R^2 > 0,4$). На тестовой выборке проводили ROC-анализ, оценивали площадь под ROC-кривой, ее стандартное отклонение, 95% ДИ и уровень значимости. Отрезную точку определяли критерием Йодена; для нее рассчитывали чувствительность, специфичность, предсказательную ценность положительного результата (ПЦПР) и предсказательную ценность отрицательного результата (ПЦОР), общую точность, а также их 95% ДИ (определяли по методу Клоппера-Пирсона). В качестве графического представления полученной модели для оценки вероятности исходов была построена номограмма. Во всех расчетах различие между признаками считали достоверным при уровне статистической значимости $p < 0,05$.

Положения, выносимые на защиту

1. У пациентов с синдромом ювенильного полипоза возможны три эндоскопических варианта новообразований в толстой кишке (только ювенильные полипы, смешанный полипоз и только аденоматозные новообразования).
2. Признаками ювенильного полипа являются: гладкая поверхность, несоответствие аденоматозному рисунку (невозможность оценки поверхности с применением классификации S.Kudo и Y.Sano), наличие белесоватых округлых, вытянутой или неправильной формы ямок. Наличие рыхлой поверхности у новообразований затрудняет эндоскопическую верификацию новообразования.
3. Для определения патогенных и вероятно патогенных вариантов генов *BMPRIA* и *SMAD4* у пациентов с ювенильным полипозом необходимо применение не только секвенирования по методу Сэнгера и полноэкзомного секвенирования, но и метода MLPA.
4. Сосудистые мальформации и более низкий уровень гемоглобина определяются у пациентов с патогенным/вероятно патогенным вариантом гена *SMAD4*.

Соответствие диссертации паспорту научной специальности

В процессе научного диссертационного исследования разработан алгоритм эндоскопической диагностики пациентов с ювенильным полипозом, что соответствует п. 2 «Разработка и усовершенствование методов диагностики и 9 предупреждения хирургических заболеваний» Паспорта специальности 3.1.9. – хирургия. В рамках работы был предложен алгоритм ДНК-диагностики патогенных и вероятно патогенных вариантов генов *SMAD4* и

BMRIA, включающий целесообразность применения метода МЛРА. 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 аномалий в рамках персонализированной медицины.

Степень достоверности и апробация результатов

Количество больных, включенных в исследование, продолжительность наблюдения за пациентами, анализ исходов лечения, применение современных молекулярно-генетических методов диагностики и методов медицинской статистики обеспечивают достоверность сформулированных выводов. Утверждение темы диссертационной работы состоялась 26 сентября 2022 года на заседании ученого совета ФГБУ «НМИЦ колопроктологии имени А.Н. Рыжих» Минздрава России. Диссертационное исследование одобрено локальным независимым этическим комитетом ФГБУ «НМИЦ колопроктологии имени А. Н. Рыжих» Минздрава России 24 ноября 2022 года (№30/22).

Диссертационная работа апробирована 26.12.2025 на совместной научно-практической конференции отдела общей колопроктологии и 1-го хирургического отделения колоректальной хирургии ФГБУ «НМИЦ колопроктологии имени А.Н. Рыжих» Минздрава России.

Основные положения работы доложены на отечественных и международных конференциях: МОСЭНДО (18 января 2023 г., Москва), 10 Российская эндоскопическая колопроктологическая секция в рамках "Съезда колопроктологов России" (12 октября 2023 г., Москва), Орфанный практикум (28 октября 2023 г., Москва), «Генетические аспекты гастроэнтерологических заболеваний» (1 марта 2024 г., Москва), Российская эндоскопическая колопроктологическая секция в рамках "Съезда колопроктологов России" (4 октября 2024 г., Москва), Научная конференция центра НМИЦ колопроктологии (2 декабря 2024 г., Москва), Southern forum on GI Disease&Endoscopy (12 июля 2025 г., Гуанчжоу).

Внедрение результатов исследования в практику

Разработанные рекомендации апробированы и внедрены в клиническую практику ФГБУ «НМИЦ колопроктологии имени А. Н. Рыжих» Минздрава России, а также в работу эндоскопического отделения государственного бюджетного учреждения здравоохранения

города Москвы «Городская клиническая больница №67 имени Л. А. Ворохобова» Департамента Здравоохранения г. Москвы.

Личный вклад автора

Соискателем проведен обзор литературы по изучаемому вопросу, на основании чего была обоснована актуальность, разработан дизайн, сформулированы цель и задачи диссертационного исследования. Диссертант участвовал в эндоскопической диагностике проспективной группы пациентов с синдромом ювенильного полипоза, а также в эндоскопическом удалении новообразований, выявленных у данной группы пациентов. Автором была осуществлена статистическая обработка материала, получены результаты, на основании которых сформулированы и изложены положения диссертационного исследования, выводы и практические рекомендации, а также полностью подготовлена рукопись диссертации.

Публикации

По теме диссертации опубликованы 3 научные работы в журналах, рекомендованных ВАК РФ для публикации кандидатских и докторских диссертаций.

Структура и объем диссертации

Диссертация изложена на 115 страницах машинописного текста и состоит из введения, 4 глав, заключения, выводов, практических рекомендаций, списка сокращений и условных обозначений, списка литературы, включающего 130 отечественных и зарубежных источников. Разработанные рекомендации апробированы и внедрены в клиническую практику ФГБУ «НМИЦ колопроктологии имени А. Н. Рыжих» Минздрава России, а также в работу эндоскопического отделения государственного бюджетного учреждения здравоохранения города Москвы «Городская клиническая больница №67 имени Л. А. Ворохобова» Департамента Здравоохранения г. Москвы. отечественных и зарубежных источников. Работа иллюстрирована 19 таблицами и 20 рисунками, клиническими примерами.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Материалы и методы

В ФГБУ «НМИЦ колопроктологии имени А.Н. Рыжих» Минздрава России проведено одноцентровое ретроспективное исследование с группой проспективного набора. Включено 30 пациентов из 28 семей, соответствующих критериям синдрома ювенильного полипоза, находившихся под наблюдением с 2012 по 2024 г. Из них ретроспективно в группу было

включено 17 пациентов из 15 семей, которые наблюдались с 2012 по 2021 год, проспективно 13 пациентов из 13 семей, которые находились под наблюдением с 2022 по 2024 год. В ретроспективную группу включались пациенты с уже установленным диагнозом ювенильного полипоза, которые соответствовали клиническим критериям или же диагноз был подтвержден при молекулярно-генетическом исследовании. В качестве критериев включения были использованы постулаты международного общества наследственных опухолей желудочно-кишечного тракта (The International Society for Gastrointestinal Hereditary Tumours (InSiGHT)), кроме того, учитывая ранее доказанную и общепринятую связь наличия патогенного варианта в генах *SMAD4* и *BMPRIA*, мы добавили в критерии включения еще один – результат молекулярно-генетического исследования.

Среди 30 пациентов было 19 (63%) мужчин и 11 (37%) женщин. Во всех наблюдениях были проанализированы клинико-демографические и молекулярно-генетические особенности, а также эндоскопическая картина новообразований толстой кишки. У 22/30 (73,3%) человек новообразования были удалены эндоскопически, 8/30 (26,7%) пациентам была выполнена колпроктэктомия или резекция части толстой кишки, во всех наблюдениях патоморфологическому исследованию подвергались все удаленные новообразования и ткани. Таким образом, у 30 пациентов в общей сложности было выполнено сравнение эндоскопической картины и результатов морфологического исследования 1026 новообразований толстой кишки.

У всех пациентов ретроспективной группы, включенных в исследование, анализировали описательную часть протоколов эндоскопического исследования, соотносили ее с фото- и видеоизображениями.

Всем пациентам проспективной группы, включенным в исследование, проводили эндоскопическое исследование толстой кишки – колоноскопию. Видеоколоноскопии выполнялись врачами-эндоскопистами с различным стажем работы – от 3 до 20 лет на аппаратуре фирм Olympus (процессор EVIS EXERA III CV-190 PLUS) и Pentax (процессор EPK-i7000). Пациенты готовились к исследованию препаратами на основе полиэтиленгликоля, а также с предварительным соблюдением 2-3 дневного белкового рациона питания. При наличии выраженного болевого синдрома или при желании пациента колоноскопия выполнялась в условиях внутривенной седации (с применением 1% Пропофола).

У всех пациентов при выявлении новообразований в толстой кишке оценивались следующие характеристики:

1. Ямочный и сосудистый рисунок поверхности при осмотре в белом и в узком спектре света, определение соответствия аденоматозным новообразованиям с помощью существующих классификаций (S.Kudo, Y.Sano);

2. Рыхлая или гладкая поверхность полипов;
3. Макроскопический тип роста новообразований по Парижской классификации: на широком основании (O-Is тип) или на ножке (O-Is тип);
4. Размер новообразований;
5. Количество выявленных новообразований;
6. Локализация в различных отделах толстой кишки (ободочная и прямая).

Гладкой считалась поверхность без ворсинчатых структур и напротив, рыхлой поверхность трактовалась при наличии ворсинчатых структур. При этом цвет поверхности новообразований не был включен в анализ, так как является субъективной характеристикой, его интерпретация зависит от технических особенностей аппаратуры и восприятия специалиста.

У всех пациентов также оценивали окружающую полипы слизистую оболочку, определяли наличие активного (наличие гиперемии, отека, эрозий, язв) или ранее перенесенного воспаления (наличие перестроенности сосудистого рисунка, рубцов).

Результаты исследования и их обсуждение

При характеристике новообразований по классификациям S.Kudo и Y.Sano, наблюдалась высокая частота совпадения эндоскопического и морфологического диагноза, так на морфологическом уровне аденоматозными оказались 323/343 (94,2%) новообразований (95% ДИ: 91,1-96,4). Согласно выделенным признакам (гладкая поверхность, для оценки которой невозможно было применить классификации S. Kudo и Y. Sano, но представленную в виде белесоватых округлых, вытянутой или неправильной формы ямок, а также отсутствие сосудистого рисунка) ювенильными оказались 457/590 (77,5%) (95% ДИ: 73,9-80,8) полипов. Даже при наличии гладкой поверхности и белесоватых ямок у новообразований, которые эндоскопически трактовались, как ювенильные, при морфологическом исследовании аденоматозными оказались 110/590 (18,6%) новообразований.

При наличии у неаденоматозных новообразований рыхлой поверхности, которую невозможно оценить при помощи классификаций S.Kudo и Y.Sano, ювенильными были только 37/93 (39,8%) новообразований (95% ДИ: 29,8-50,5), а аденомами – 49/93 (52,7%). Наличие рыхлой поверхности затрудняет верификацию новообразований (рисунок 1).

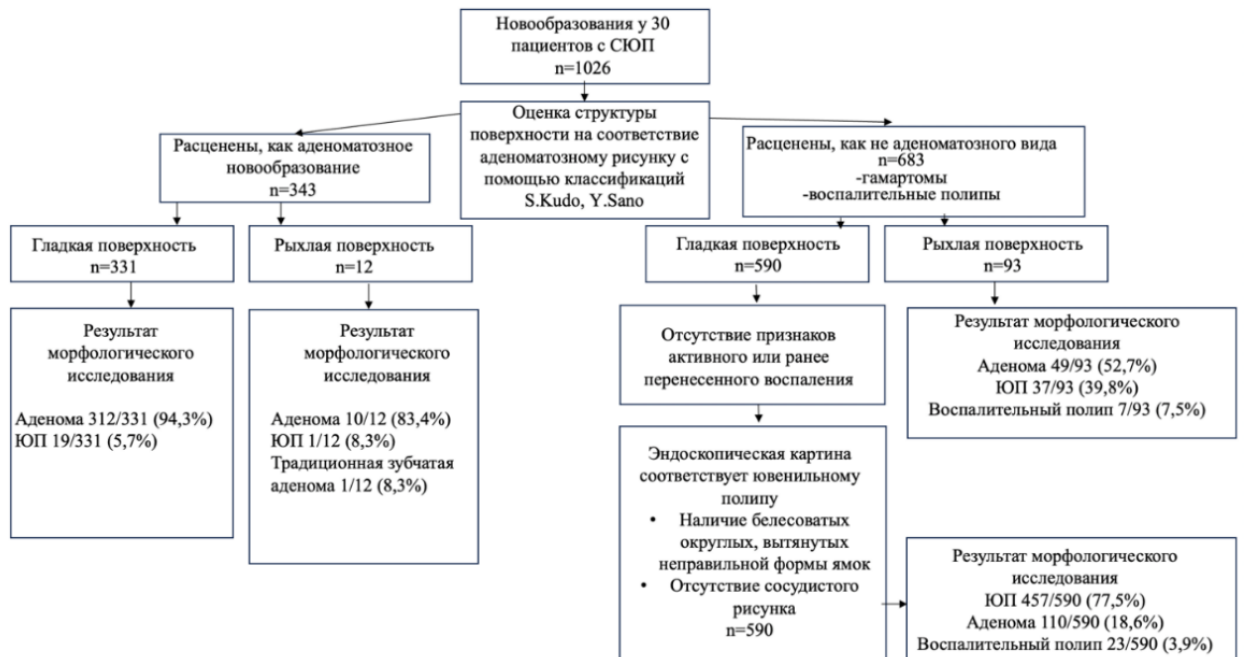


Рисунок 1 – Блок-схема диагностики новообразований, выявленных у пациентов с ювенильным ПОЛИПОЗОМ

В связи с тем, что у всех пациентов, включенных в работу при эндоскопическом исследовании, были выявлены только аденоматозные и ювенильные полипы, с целью выделения характерных эндоскопических признаков было выполнено сравнение этих двух видов новообразований (таблица 1).

Таблица 1 – Эндоскопические характеристики полипов толстой кишки, выявленных у пациентов с синдромом ювенильного полипоза

Показатели	Аденоматозные полипы N=343	Ювенильные полипы N=683	p-value
Размер (см) Me (Q1;Q3); Min-Max	0,6 (0,4,1,0) 0,2,-4,5	0,8 (0,6,1,5) 0,2-7,0	<0,001
Локализация, n (%)			
Прямая кишка	103 (30,0)	216 (31,6)	0,602
Ободочная кишка	240 (70,0)	467 (68,4)	
Парижская классификация, n (%)			
O-Is тип (на широком основании)	275 (80,2)	350 (51,2)	<0,001
O-Is тип (на ножке)	68 (19,8)	333 (48,8)	
Поверхность, n (%)			
Гладкая	331 (96,5)	590 (86,4)	<0,001
Рыхлая	12 (3,5)	93 (13,6)	
Наличие белесоватых ямок округлых, вытянутой или неправильной формы, которые не соответствуют классификациям*, n (%)	0	559 (81,8)	<0,001

Продолжение таблицы 1

Соответствие аденоматозным структурам*, n (%)	343 (100,0)	0	<0,001
Ямочный рисунок Kudo S., n(%)			
III S	249(72,5)		
III L	83 (24,2)	–	–
IV	11 (3,3)		
Сосудистый рисунок по классификации Y.Sano, n(%)	343 (100,0)	–	–
II			
Результаты патоморфологического исследования, n/N (%)			
Аденомы	322/343 (93,9)	163/683 (23,9)	
ЮП	20/343 (5,8)	492/683 (72)	
Традиционная зубчатая аденома	1/343 (0,3)	–	–
Воспалительные и гиперпластические полипы	–	28/683 (4,1)	
Примечание: *оценка ямочного рисунка с применением классификации Kudo S. и сосудистого рисунка с применением классификации Sano Y.			

Мы определили, что такие критерии, как размер, локализация, макроскопический вид и поверхность, дифференциально-диагностического значения не имеют, поскольку разница в показателях минимальна и любой из этих признаков может наблюдаться в любой из групп. Наиболее важным диагностическим признаком из всех характеристик является возможность оценки поверхности новообразований по классификациям S. Kudo и Y. Sano. В отличие от ювенильных полипов поверхность всех аденоматозных новообразований 343/343 (100%) можно было охарактеризовать при помощи данных классификаций. При этом у 559/590 (94,8%) ювенильных полипов с гладкой поверхностью были выявлены белесоватые ямки округлой, вытянутой или неправильной формы

На основании эндоскопической картины новообразований, выявленных в толстой кишке, и их патоморфологического исследования, удалось выделить три варианта: только ювенильные полипы определялись у 14/30 (46,7%) пациентов, смешанный полипоз – у 11/30 (36,7%), только аденоматозные новообразования толстой кишки – у 5/30 (16,7%).

У 30 пациентов количество полипов варьировало от 1 до 201 полипа с медианой 16,5 (4;29), медиана размеров составила 0,8 (0,5;1,2) см с минимальным и максимальным значением 0,2-7,0 см. По количеству полипов группы статистически значимо не различались ($p=0,52$), но отличались по размеру ($p<0,001$). При сравнении групп попарно было установлено, что размеры новообразований отличаются в группах смешанного полипоза и ювенильных полипов, а также аденоматозных и ювенильных полипов ($p<0,001$). Однако, учитывая разброс размеров новообразований, клинического значения этот показатель не имеет (таблица 2).

Таблица 2 – Характеристика количества и размеров полипов при различных эндоскопических вариантах синдрома ювенильного полипоза (n=30)

Показатель	Только ювенильные полипы	Только аденоматозные полипы	Смешанный полипоз
Количество больных, n	14	5	11
Количество новообразований, Me (Q1;Q3); Min-Max	N=14 15 (3;21) 2-47	N=5 4 (2;64) 1-200	N=11 21 (12,5;32) 4-201
Размер новообразований (см), Me (Q1;Q3); Min-Max	N=214 1,0 (0,8;1,5) 0,2-4,0	N=271 0,6 (0,4;1,0) 0,2-3,0	N=541 0,8 (0,5;1,5) 0,3-7,0

У ювенильных полипов с гладкой поверхностью были выявлены белесоватые ямки на поверхности, которые могут быть округлой, вытянутой или неправильной формы. Данные ямки соответствуют мелким и крупным кистозно-расширенным, гиперплазированным железам, заполненным слизью, которые выявляются при микроскопическом исследовании полипов. Эндоскопические изображения ювенильных полипов, а также их схематическое изображение представлены на рисунках 2 и 3.

Признаки, выделенные нами в качестве характерных для ювенильных полипов: размер, локализация, оценка новообразования по Парижской классификации (на широком основании или на ножке), гладкая или рыхлая поверхность, соответствие аденоматозному рисунку по классификациям S.Kudo и Y.Sano, наличие белесоватых ямок были включены в унивариантный и мультивариантный анализ с составлением номограммы и ROC-кривой. При этом расчет выделенных эндоскопических признаков был выполнен, исходя из определения типа новообразований по результатам морфологического исследования.

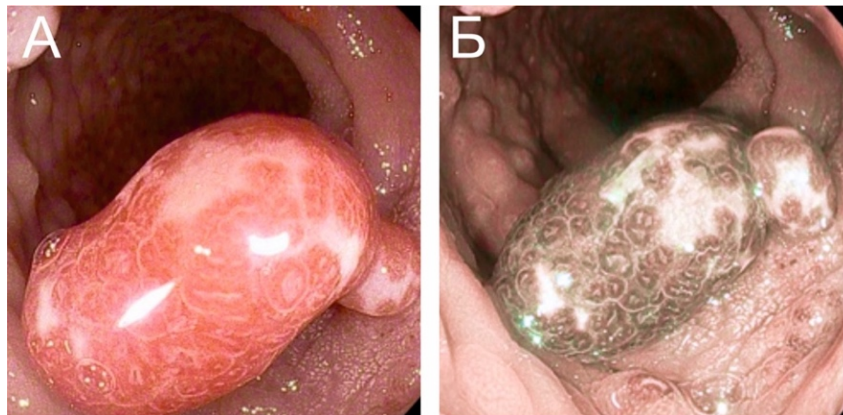


Рисунок 2 – Эндоскопические изображения ювенильных полипов толстой кишки. Пациент Н., 60 лет: А – осмотр в белом свете. Б – осмотр в узком спектре света

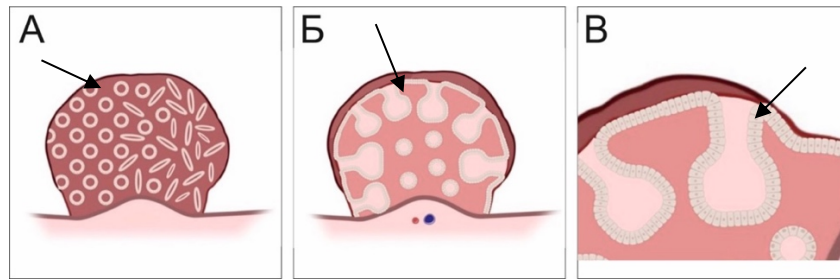


Рисунок 3 – Схематичное изображение ювенильного полипа (разработан автором): А – макроскопический вид ювенильного полипа (стрелкой указана белесоватая ямка); Б – срез ювенильного полипа (стрелкой указана расширенная и деформированная крипта); В – срез ювенильного полипа при увеличении (стрелкой указана расширенная и деформированная крипта)

Морфологическое исследование ювенильного полипа толстой кишки представлено на рисунке 4.

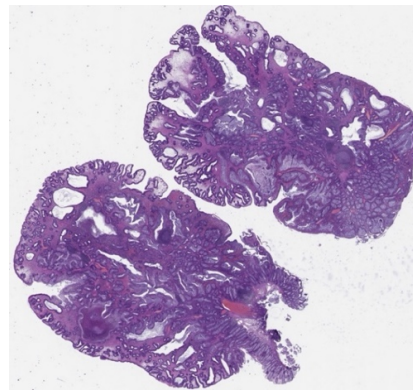


Рисунок 4 – Морфологическое исследование ювенильного полипа толстой кишки (увеличение $\times 15$; окраска гематоксилин-эозином). Пациентка М., 23 года

На обучающей выборке ($N=686$) было проведено сравнение ювенильных полипов и аденоматозных по всем вышеперечисленным характеристикам. У 329/350 (94,0%) ювенильных полипов чаще определялась гладкая поверхность по сравнению с аденоматозными – 295/336 (87,8%) ($p=0,005$). У 334/350(95,4%) ювенильных полипов определялись белесоватые ямки, что значительно чаще, чем в аденоматозных – 64/336 (19,0%) ($p<0,001$). У аденоматозных полипов – 225/336 (67,0%) чаще встречался аденоматозный рисунок поверхности по сравнению с ювенильными: 10/350 (2,9%) ($p<0,001$) (таблица 3).

Таблица 3 – Описательная статистика эндоскопических характеристик ювенильных и аденоматозных полипов с учетом морфологического исследования (обучающая выборка)

Показатели	Ювенильные полипы N=350	Аденоматозные полипы N=336	p-value
Размер, см Me (Q1;Q3); Min-Max	0,8 (0,5; 1,2) 0,3 – 3,0	0,8 (0,5; 1,5) 0,2 – 7,0	0,8
Локализация Ободочная кишка Прямая кишка	252 (72,0%) 98 (28,0%)	237 (70,5%) 99 (29,5%)	0,7
Парижская классификация На ножке (O-Ip) На широком основании (O-Is)	141 (40,3%) 209 (59,7%)	118 (35,1%) 218 (64,9%)	0,2
Поверхность полипа Гладкая Рыхлая	329 (94,0%) 21 (6,0%)	295 (87,8%) 41 (12,2%)	0,005
Рисунок поверхности соответствует аденоматозному	10 (2,9%)	225 (67,0%)	<0,001
Белесоватые ямки	334 (95,4%)	64 (19,0%)	<0,001

Был проведен унивариантный анализ по поиску эндоскопических характеристик, способных предсказать морфологическую структуру новообразования (таблица 4). Были выявлены 4 статистически значимые переменные: размер новообразования, гладкая поверхность, соответствие рисунка поверхности аденоматозному и наличие белесоватых ямок. При малых размерах новообразования, шанс его определения, как ювенильный полип, а не аденоматозный больше в 1,3 раза (ОШ=0,77; 95% ДИ: 0,61 – 0,97).

Таблица 4 – Унивариантный анализ предсказательной способности эндоскопических критериев в определении морфологической структуры полипов (обучающая выборка)

Показатели	ОШ (95% ДИ)	p-value
Размер новообразования (см)	0,77 (0,61 – 0,97)	0,028
Локализация в ободочной кишке	1,07 (0,77 – 1,50)	0,7
Новообразование на широком основании (O-Is по Парижской классификации)	0,80 (0,59 – 1,09)	0,2
Гладкая поверхность новообразования	2,18 (1,27 – 3,83)	0,005
Рисунок поверхности соответствует аденоматозному	0,01 (0,01 – 0,03)	<0,001
Белесоватые ямки	88,7 (51,6 – 162,0)	<0,001

При соответствии аденоматозному рисунку поверхности шанс определения ювенильного полипа при морфологическом исследовании в 100 раз меньше, чем аденоматозного (ОШ=0,01; 95% ДИ: 0,01-0,03). При выявлении белесоватых ямок вероятность того, что при морфологическом исследовании выявленное новообразование окажется ювенильным полипом,

а не аденоматозным в 89 раз больше (ОШ=88,7; 95% ДИ: 51,6 – 162,0). При наличии гладкой поверхности шанс того, что выявленное новообразование окажется ювенильным, а не аденоматозным в 2 раза больше (ОШ=2,18; 95% ДИ: 1,27 – 3,83). Другие факторы значимо не влияют на итоговое морфологическое заключение.

В результате пошагового отбора параметров в мультивариантную модель было включено 3 признака: новообразования на широком основании, соответствие рисунка поверхности аденоматозному и наличие белесоватых ямок, однако с учетом важности оценки поверхности полипа, такой признак, как гладкая поверхность был включен принудительно (таблица 5). Было установлено, что выявление белесоватых ямок (ОШ=28,32; 95% ДИ: 11,81 – 80,06) и несоответствие аденоматозному рисунку (ОШ=0,20; 95% ДИ: 0,07 – 0,68) являются независимыми факторами, статистически значимо повышающими шанс того, что выявленное новообразование является ювенильным полипом. R^2 Макфаддена=0,51, что говорит о приемлемом соответствии регрессионной модели реальным данным.

Таблица 5 – Мультивариантный анализ предсказательной ценности эндоскопических критериев в выявлении ювенильных полипов, подтвержденных морфологическим исследованием

Переменная	β (SD)	ОШ (95% ДИ)	p-value
Константа уравнения регрессии	-2,37 (0,49)	0,09 (0,03 – 0,23)	<0,001
Новообразование на широком основании (O-Is по Парижской классификации)	0,45 (0,27)	1,56 (0,93 – 2,64)	0,094
Гладкая поверхность новообразования	0,48 (0,43)	1,62 (0,68 – 3,67)	0,3
Рисунок поверхности соответствует аденоматозному	-1,59 (0,59)	0,20 (0,07 – 0,68)	0,007
Белесоватые ямки	3,34 (0,48)	28,32 (11,81 – 80,06)	<0,001

В качестве графического представления полученной модели по оценке вероятности того, что визуализируемое эндоскопически новообразование по результатам морфологического исследования окажется ювенильным полипом, была построена номограмма (рисунок 5). Номограмма представлена как совокупность шкал, каждая из которых соответствует некоей переменной – размер, оценка по Парижской классификации, а также поверхности полипа, соответствие аденоматозному рисунку поверхности, наличие белесоватых ямок. Исходному параметру задаются определенные баллы, в зависимости от величины его значения, затем подсчитывается сумма каждого параметра баллов и определяется процентная вероятность того, что новообразование является ювенильным полипом.

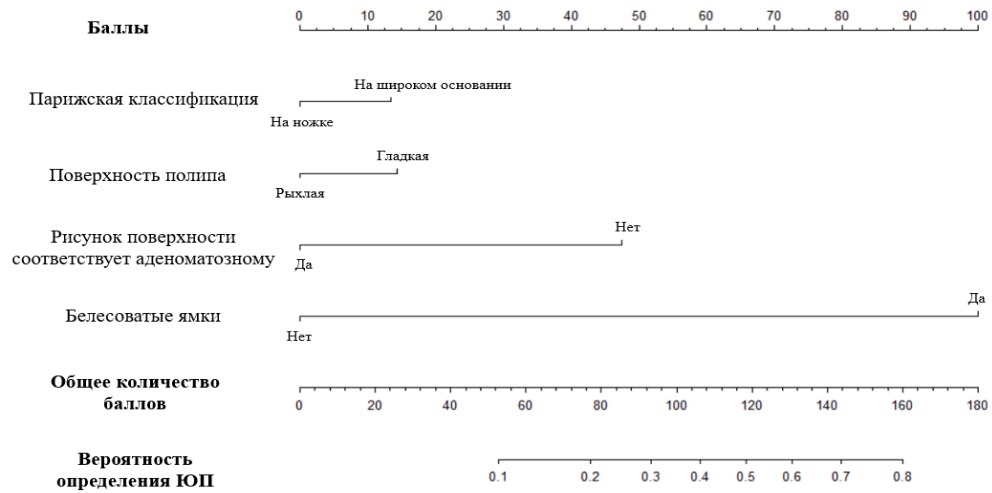


Рисунок 5 – Номограмма по оценке вероятности выявления ювенильных полипов на основании эндоскопических критериев (разработан автором)

На тестовой выборке (N=309) был проведен ROC-анализ и построена ROC-кривая (рисунок 6). В качестве отрезной точки критерием Йодена было выбрано значение функции, составляющее 0,43. Площадь под ROC-кривой $AUC = 0,86 \pm 0,02$ (95% ДИ: 0,81-0,90), $p < 0,001$, что говорит о том, что эндоскопический метод исследования обладает хорошей диагностической способностью в определении ювенильных полипов толстой кишки (таблица 6).

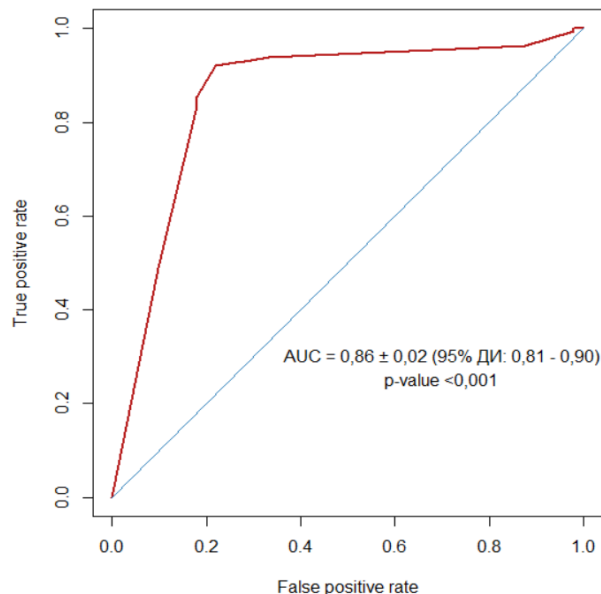


Рисунок 6 – ROC-кривая полученной модели, построенная на тестовой выборке (разработан автором)

Таблица 6 – Матрица классификации для оценки диагностической эффективности определения ювенильных полипов по результатам полученной математической модели

	ЮП (морфология)	Аденома (морфология)	Сумма
ЮП (модель)	151	32	183
Аденома (модель)	13	113	126
Сумма	164	145	309

Примечание: ЮП – ювенильный полип

При проверке диагностической эффективности определения ювенильных полипов по результатам полученной математической модели чувствительность составила 92,1% (95% ДИ: 86,8 – 95,7), специфичность – 77,9% (95% ДИ: 70,3 – 84,4), ПЦПР – 82,5% (95%ДИ: 76,2 – 87,7), ПЦОР – 89,7% (95%ДИ: 83,0 – 94,4) и общая точность – 85,4% (95% ДИ: 81,0 – 89,2) (таблица 7).

Таблица 7 – Матрица классификации для оценки диагностической эффективности определения ювенильных полипов по результатам эндоскопического исследования

	ЮП (морфология)	Аденома (морфология)	Сумма
ЮП (эндоскопия)	154	48	202
Аденома (эндоскопия)	10	97	107
Сумма	164	145	309

Примечание: ЮП – ювенильный полип

При проверке диагностической эффективности определения ювенильных полипов по результатам эндоскопического исследования на тестовой выборке чувствительность составила 93,9% (95% ДИ: 89,1 – 97,0), специфичность – 66,9% (95% ДИ: 58,6 – 74,5), ПЦПР – 76,2% (95%ДИ: 69,8 – 81,9), ПЦОР – 90,7% (95% ДИ: 83,5 – 95,4) и общая точность – 81,2% (95% ДИ: 76,4 – 85,4), соответственно.

При сравнении полученных результатов диагностических характеристик математической модели и эндоскопического исследования в сравнении с морфологическим исследованием, статистически значимые различия были выявлены только по специфичности ($p=0,036$), с большим значением у математической модели (доверительные интервалы при этом пересекались). Несмотря на то, что точные значения чувствительности и ПЦОР были несколько выше у эндоскопического исследования, а ПЦПР и общая точность ниже, чем у математической модели, статистически значимых различий по этим показателям достигнуто не было ($p_{\text{чувствительность}}=0,5$; $p_{\text{ПЦОР}}=0,8$; $p_{\text{ПЦПР}}=0,13$ и $p_{\text{общая точность}}=0,16$).

Результаты молекулярно-генетического обследования пациентов

Всего в работе молекулярно-генетическое исследование проведено у 30 пациентов из 28 семей (в одной семье было сразу 3 пораженных родственника). Патогенные и вероятно патогенные варианты генов *BMPRIA* и *SMAD4* обнаружены в 18 из 28 семей (64,3%): у 7/18 (38,9%) семей патогенный/вероятно патогенный вариант гена *SMAD4*, у 11/18 (61,1%) семей патогенный/вероятно патогенный вариант гена *BMPRIA*. Кроме того, у 2/28 (7,1%) пациентов были обнаружены миссенс-варианты, которые были классифицированы, как варианты неясного значения гена *BMPRIA*: с.385T>G р.(Leu129Val) и с.94G>C р.(Gly32Arg). У 8 пробандов из 28 семей (28,6%) наследственных вариантов генов *BMPRIA* и *SMAD4* обнаружено не было (таблица 8).

Таблица 8 – Результаты молекулярно-генетического исследования семей (n=28), включенных в исследование

Наследственные варианты	Гены	Частота
Патогенные и вероятно патогенные	<i>SMAD4</i> <i>BMPRIA</i>	18/28 (64,3%)
Варианты неясного значения	<i>BMPRIA</i>	2/28 (7,1%)
Отсутствуют	–	8/28 (28,6%)

В гене *BMPRIA* выявлено 11 патогенных/вероятно патогенных вариантов, из которых 3 крупные делеции (таблица 9), в гене *SMAD4* – 7 вариантов, среди них 1 крупная делеция и 1 крупная дупликация (таблица 10). Таким образом, сразу 5/18 (27,8%) наследственных вариантов данных генов являются крупными перестройками, что говорит о необходимости включения метода MLPA в рутинную ДНК-диагностику пациентов с предположительным диагнозом ювенильного полипоза, в том случае, когда метод секвенирования не выявляет у них точковые наследственные варианты. В 5 семьях найдены ранее не описанные в мире герминальные варианты (3 в гене *BMPRIA*, и 2 в гене *SMAD4*), для всех из них установлено вероятно патогенное значение.

Таблица 9 – Наследственные варианты гена *BMPRIA* (NM_004329.3) (n=11)

Точковый вариант	Протяженная перестройка	Новый вариант	Патогенность (критерии)
с.675+4del		да	LP PM2 (M) PP3 (supp) PP1 (Strong)
с.1081C>T р.(Arg361Ter)		–	–

Продолжение таблицы 9

	del 9-13 ex [NC_000010.9.g.(88662150_88667040))_(88673810_?)del]	–	–
	del 8 ex [NC_000010.9 g.(88649700_88662150)_(88662150_ 88667040)del]	–	–
c.127_128del p.(Lys43ValfsTer27)	–	да	LP PVS1 (VS) PM2 (M)
c.333+5G>C	–	–	–
c.128_137del p.(Lys43MetfsTer3)	–	–	–
c.1473+1G>T	–	–	–
c.1537_1559del p.(Thr513AlafsTer6)	–	да	LP PVS1 (VS) PM2 (M)
	del 1-5 ex [NC_000010.9 g.(?_88506400)_(88641940_8864963 0)del]	–	–
c.355C>T p.(Arg119Cys)	–	–	–
Примечание: LP – likely pathogenic (вероятно патогенный вариант гена); PM2 – вариант отсутствует в контрольных выборках (или встречается с крайне низкой частотой); PP3 – результаты не менее трех программ предсказания патогенности <i>in silico</i> подтверждают патогенное действие варианта на ген или продукт гена; PP1 – вариант в гене, для которого точно установлена косегрегация с болезнью у нескольких пораженных членов семьи в двух поколениях; PVS1 – варианты, приводящие к прекращению синтеза белка, если LOF варианты являются известной причиной заболевания			

Таблица 10 – Наследственные варианты гена *SMAD4* (NM_005359.6) (n=7)

Точковый вариант	Протяженная перестройка	Новый вариант	Патогенность (критерии)
c.346C>T p.(Gln116Ter)	–	да	LP PVS1 (VS) PM2 (M)
–	dup 2-12 [NC_000018.8 g.(46811230_46827460)_(46858 720_?)dup]	–	–
c.1081C>A p.(Arg361Ser)	–	–	–
c.425-6A>G	–	–	–
c.705dup* p.(Gly236ArgfsTer28)	–	да	LP PVS1 (VS) PM2 (M)
c.403C>T p.(Arg135Ter)	–	–	–

Продолжение таблицы 10

–	del 1 ex [NC_000018.8 g.(?_46810320)_ (46811230_468 27460)del]	–	–
Примечание: LP – likely pathogenic (вероятно патогенный вариант гена). *с.705dup – вариант обнаружен у 3 пораженных родственников из одной семьи. PM2 – вариант отсутствует в контрольных выборках (или встречается с крайне низкой частотой); PVS1 – варианты, приводящие к прекращению синтеза белка, если LOF варианты являются известной причиной заболевания			

Для анализа клинической картины анализировались все пациенты (n=30), включенные в исследование. Среди 30 пациентов (включая 3 родственников из одной семьи), у 20 был идентифицирован патогенный/вероятно патогенный вариант гена: *SMAD4** (n=9) или *BMPRIA* (n=11). Кроме того, еще у двух пациентов были обнаружены варианты неясного значения гена *BMPRIA*, однако, данные пациенты соответствовали клиническим критериям ювенильного полипоза. У 8 пациентов (n=8) варианты генов *SMAD4* или *BMPRIA* определены не были. Необходимо отметить, что у 4/9 (44,4%) пациентов с патогенным/вероятно патогенным вариантом гена *SMAD4* были выявлены сосудистые мальформации в различных органах в отличие от пациентов с патогенным/вероятно патогенным вариантом гена *BMPRIA*, у которых сосудистые мальформации не были обнаружены ни в одном наблюдении (p=0,026). У пациентов с патогенным/вероятно патогенным вариантом гена *SMAD4* уровень гемоглобина колебался от 75 до 125 с медианой 105 (90;115) и был ниже, чем у пациентов с патогенным/вероятно патогенным вариантом гена *BMPRIA*, у которых уровень гемоглобина варьировал от 69 до 160 с медианой 140 (122;150) (p=0,03). По остальным параметрам не было выявлено статистически значимых различий (таблица 11).

Таблица 11 – Клинические особенности пациентов с синдромом ювенильного полипоза в зависимости от патогенного/вероятно патогенного варианта наследуемого гена

Показатель	Пациенты с патогенным / вероятно патогенным вариантом гена <i>SMAD4</i> N=9*	Пациенты с патогенным / вероятно патогенным вариантом гена <i>BMPRIA</i> N=11	p-value
Пол, n (%)			0,07
Мужской	4 (44,4)	8 (72,7)	
Женский	5 (55,6)	3 (27,3)	
Возраст первых клинических проявлений (лет), Me (Q1;Q3); Min-Max	45 (38,5;55) 24-66	33,5 (28;46) 22-60	0,17

Продолжение таблицы 11

Возраст на момент постановки диагноза (лет), Me (Q1;Q3); Min-Max	16 (13,5;32,5) 8-37	24,5 (15;31) 3-47	0,83
Наличие семейного анамнеза, n / N (%)	7 (77,8)	7/9 (77,8)	1,0
Наличие колоректального рака, n (%)	2 (22,2)	2 (16,7)	0,6
Количество полипов в толстой кишке, Me (Q1;Q3); Min-Max	15 (5;43) 4-200	20 (10,5;30) 3-65	0,83
Наличие полипов в верхних отделах желудочно-кишечного тракта, n (%)	4 (44,4)	4 (36,4)	1,0
Наличие сосудистых мальформаций, n (%)	4 (44,4)	0	0,026
Уровень гемоглобина, г/л Me (Q1;Q3); Min-Max	105 (90;115) 75-125	140 (122;150) 69-160	0,03
Наличие сопутствующих заболеваний, n (%)	1(11,1)	3 (27,3)	0,11
Выполнение хирургической операции по поводу полипов, n(%)	5 (55,6)	3 (27,3)	0,07
Выполнение операции, n / N (%)			
Полипэктомия	5/10 (50)	7/10 (70%)	
Колэктомия	-	1/10 (10)	
Колпроктэктомия	1/10 (10)	1/10 (10)	
Резекция толстой кишки	2/10 (20)	1/10 (10)	
Резекция желудка	2/10 (20)	-	
Примечание: *9 пациентов из 7 семей (у 3 пациентов из одной семьи один патогенный вариант гена <i>SMAD4</i>)			

ВЫВОДЫ

1. Такие эндоскопические признаки, как гладкая поверхность, несоответствие аденоматозному рисунку поверхности (невозможность оценки поверхности с применением классификации S.Kudo и Y.Sano), но наличие белесоватых округлых, вытянутой или неправильной формы ямок являются признаками ювенильных полипов. Чувствительность и специфичность данной модели составляют 93,9 % и 66,9 % соответственно, общая точность — 81,2 %. Сочетание выделенных признаков в виде модели позволяет определить, что с вероятностью до 80% выявленное новообразование будет являться ювенильным полипом. Важным фактором является исключение признаков активного или ранее перенесенного

воспаления в окружающей слизистой оболочке. Наличие рыхлой поверхности затрудняет эндоскопическое определение типа новообразования.

2. У пациентов с синдромом ювенильного полипоза выделены три эндоскопических варианта новообразований в толстой кишке: только ювенильные полипы определялись у 46,7% пациентов, у 36,7% – смешанный полипоз, у 16,7% только аденоматозные новообразования. Этот факт подчеркивает необходимость комплексного подхода к диагностике, поскольку отсутствие ювенильных полипов в толстой кишке не исключает синдром ювенильного полипоза.

3. Патогенные и вероятно патогенные варианты генов *BMPRIA* и *SMAD4* обнаружены в 18 из 28 семей (64,3%). В гене *BMPRIA* выявлено 11/18 (61,1%) наследственных вариантов, из которых 3 крупные делеции, в гене *SMAD4* – 7/18 (38,9%) наследственных вариантов, среди них 1 крупная делеция и 1 крупная дупликация. Таким образом, сразу пять из 18 (27,8%) наследственных вариантов данных генов являются крупными перестройками. В 5 семьях найдены ранее не описанные в мире герминальные варианты (3 в гене *BMPRIA*, и 2 в гене *SMAD4*), для всех из них установлено вероятно патогенное значение.

4. Клинические проявления синдрома ювенильного полипоза отличались у пациентов с патогенным/вероятно патогенным вариантом гена *SMAD4* по наличию сосудистых мальформаций ($p=0,026$) и по уровню гемоглобина ($p=0,03$) при сравнении с пациентами с патогенным/вероятно патогенным вариантом гена *BMPRIA*. Различия в других клинических проявлениях не выявлены.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Алгоритм диагностики синдрома ювенильного полипоза должен включать в себя оценку эндоскопической картины новообразований в толстой кишке по выделенным дифференциальным признакам и обязательное молекулярно-генетическое исследование.

2. У пациентов с предполагаемым или установленным диагнозом ювенильного полипоза в процессе выполнения эндоскопического исследования толстой кишки для характеристики новообразований необходимо, если это представляется возможным, применять классификации S. Kudo и Y. Sano, оценивать поверхность новообразований, отражать наличие или отсутствие белесоватых ямок и характеризовать окружающую слизистую оболочку для определения активного или ранее перенесенного воспаления.

3. Пациентам с 20 и более (в том числе только с аденоматозными) новообразованиями толстой кишки рекомендовано проведение молекулярного генетического исследования для выявления патогенных/вероятно патогенных вариантов генов *APC* и *MUTYH*, а при их отсутствии применение расширенного генетического поиска. Необходимо включение

метода MLPA в рутинную ДНК диагностику пациентов с предположительным диагнозом ювенильного полипоза, в том случае, когда методы секвенирования не выявляют у них точковые наследственные варианты.

4. При выявлении у пациентов с ювенильным полипозом сосудистых мальформаций и признаков анемии следует при молекулярно-генетическом исследовании предполагать наличие патогенного/вероятно патогенного варианта гена *SMAD4*.

5. Выполнение исследования верхних отделов желудочно-кишечного тракта у пациентов с установленным диагнозом синдрома ювенильного полипоза для оценки наличия полипов в желудке и в 12-перстной кишке.

6. Учитывая сложности эндоскопической, морфологической и молекулярно-генетической диагностики, а также дифференциального диагноза, рекомендовано направление пациентов с предполагаемым диагнозом ювенильного полипоза в экспертный центр.

СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. Синдром ювенильного полипоза (обзор литературы) / **Т.А. Власко**, А.А. Ликотов, В.В. Веселов, А.А. Пономаренко, А.С. Цуканов // Колопроктология. – 2024. – Т. 23, №1. – С. 142–151. – doi: 10.33878/2073-7556-2024-23-1-142-151.

2. Эндоскопические дифференциальные критерии различных типов полипов у пациентов с синдромом ювенильного полипоза / **Т.А. Власко**, А.А. Ликотов, С.И. Ачкасов, В.В. Веселов, Д.Ю. Пикунов, О.А. Майновская, М.А. Игнатенко, А.С. Цуканов, Ю.А. Шельгин, А.А. Пономаренко // Колопроктология. – 2025. – Т. 24, №2. – С. 10–21. – doi: 10.33878/2073-7556-2025-24-2-10-21.

3. Молекулярно-генетическое исследование российских пациентов с подозрением на синдром ювенильного полипоза / **Т.А. Власко**, А.Н. Логинова, А.А. Баринов, А.А. Пономаренко, А.С. Цуканов // Колопроктология. – 2026. – Т. 25, №1. – С. 12–18. – doi: 10.33878/2073-7556-2026-25-1-12-18.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ

АД – аутосомно-доминантный

АПС – наследственный аденоматозный полипозный синдром

АР – аутосомно-рецессивный

ДИ – доверительный интервал

ДНК – дезоксирибонуклеиновая кислота

ДПК – двенадцатиперстная кишка

ЖКТ – желудочно-кишечный тракт

ИРА – илеоректальный анастомоз

КПЭ – колпроктэктомия

КРР – колоректальный рак

КТ – компьютерная томография

КЭ – колэктомия

МРТ – магнитно-резонансная томография

ОР – отношение рисков

ОШ – отношение шансов

ПЦОР – предсказательная ценность отрицательного результата

ПЦПР – предсказательная ценность положительного результата

ПЦР – полимеразная цепная реакция

ПЭ – полипэктомия

СПЕ – синдром Пейтца-Егерса

СЮП – синдром ювенильного полипоза

УЗИ – ультразвуковое исследование

ЭГДС – эзофагогастродуоденоскопия

ЮП – ювенильный полип

MLPA – англ. – Multiplex ligation-dependent probe amplification – Зондо-зависимая лигазная реакция с последующей амплификацией