

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

*На правах рукописи*

**Власко Татьяна Алексеевна**

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

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, профессор РАН

Цуканов Алексей Сергеевич

Москва – 2026

**ОГЛАВЛЕНИЕ**

ВВЕДЕНИЕ.....	4
ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ .....	12
1.1 Современное состояние проблемы.....	12
1.2 Исторические данные .....	15
1.3 Генетические аспекты.....	17
1.4 Клиническая картина и диагностика.....	19
1.5 Эндоскопическая картина .....	23
1.6 Дифференциальный диагноз.....	27
1.7 Морфологическое исследование ювенильных полипов .....	33
1.8 Развитие рака .....	34
1.9 Клинический мониторинг пациентов.....	37
1.10 Лечение пациентов.....	41
ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ .....	45
2.1 Общая характеристика исследования .....	45
2.2 Методы диагностики.....	47
2.2.1 Сбор анамнеза.....	47
2.2.2 Эндоскопические методы исследования .....	48
2.2.3 Лучевые методы исследования.....	50
2.2.4 Молекулярно-генетические методы исследования .....	50
2.2.5 Патоморфологические методы исследования.....	51
2.3 Статистическая обработка результатов .....	52
ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ ЭНДОСКОПИЧЕСКОГО ИССЛЕДОВАНИЯ.....	54
3.1 Характеристика полипов толстой кишки .....	54
3.2 Эндоскопические признаки ювенильных полипов толстой кишки .....	59
ГЛАВА 4. НЕПОСРЕДСТВЕННЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ ОБСЛЕДОВАНИЯ ПАЦИЕНТОВ .....	70
4.1 Особенности клинической картины .....	70
4.2 Наследственные патогенные/вероятно патогенные варианты генов.....	72

4.3 Эндоскопическое исследование верхних отделов желудочно-кишечного тракта .....	78
4.4 Спектр внекишечных проявлений у пациентов с ювенильным полипозом.....	80
4.5 Характеристика рака толстой кишки .....	83
ЗАКЛЮЧЕНИЕ .....	93
ВЫВОДЫ .....	98
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ.....	100
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ.....	102
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ.....	103

## ВВЕДЕНИЕ

### **Актуальность темы исследования и степень ее разработанности**

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 [21, 49].

Диагноз устанавливается при наличии одного из клинических критериев [35, 120]:

- обнаружение 5 или более ювенильных полипов в толстой кишке.
- наличие множественных ювенильных полипов на протяжении всего желудочно-кишечного тракта.
- 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 [94]. 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% [28].

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 [3, 104]. 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 [3, 36, 102].

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 [27, 123]. 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 [3]. Более чем у 50%, а по данным некоторых авторов у 90% пациентов, возможно выявление аденоматозных новообразований наравне с ювенильными полипами [3, 22, 50].

Также описаны клинические случаи, когда у пациентов с генетически подтвержденным диагнозом ювенильного полипоза выявлялись только аденоматозные новообразования толстой кишки [105]. 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* [7, 124]. Но на сегодняшний день только у 40-60% пациентов с СЮП при молекулярно-генетическом исследовании удастся выявить патогенные/вероятно патогенные варианты генов *SMAD4* и *BMPRIA* [125].

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 [104]. Несмотря на то, что сами ювенильные полипы обладают низким злокачественным потенциалом, их идентификация позволяет своевременно установить диагноз и определить соответствующую стратегию лечения.

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.

Таким образом, эндоскопическая оценка полипов у пациентов с наследственными полипозными синдромами имеет первостепенное значение, а молекулярно-генетическое исследование становится все более доступным, позволяя установить диагноз в сложных клинических случаях [102]. 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.

### **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 *BMPRI1A* и *SMAD4* среди российских семей с ювенильным полипозом.
4. Оценить связь между патогенными/вероятно патогенными вариантами генов *SMAD4* и *BMPRI1A* 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. 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.

Итогом диссертационной работы стала разработка комплексного алгоритма диагностики синдрома ювенильного полипоза, объединяющего эндоскопические, генетические и клинические критерии.

На основании проведенного исследования 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. Важным фактором является отсутствие признаков активного или ранее перенесенного воспаления в слизистой оболочке толстой кишки вне полипов для исключения воспалительных полипов. У 18/28 (64,3%) семей были выявлены патогенные и вероятно патогенные варианты генов *BMPRI1A* и *SMAD4*, при этом в 5 семьях были найдены ранее не описанные в мире герминальные варианты (3 в гене *BMPRI1A*, и 2 в гене *SMAD4*), для всех из них установлено вероятно патогенное значение, при этом крупные делеции и вставки были выявлены только при проведении MLPA диагностики.

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 делеций 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 *BMPRI1A* у пациентов. Указанные разработки могут быть приняты для широкого применения в клинической практике.

### **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 *BMPRI1A* 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

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 *BMPRIA*, 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 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)

- 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. Работа иллюстрирована 19 таблицами и 20 рисунками, клиническими примерами.

## ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

### 1.1 Современное состояние проблемы

Колоректальный рак (КРР) занимает третье место в мире по заболеваемости и является второй причиной смерти среди всех злокачественных новообразований [125]. Только 5–16% случаев КРР являются наследственно обусловленными [57, 88, 115, 117, 124]. Наследственный колоректальный рак включает группу синдромов, которые можно разделить на две основные группы: наследственный неполипозный колоректальный рак и наследственный полипозный колоректальный рак [1, 14, 19, 31, 112]. Частота встречаемости неполипозного КРР составляет около 3–5%, и наиболее известный из них – синдром Линча, синдромы полипозного колоректального рака составляют менее 1% и включают синдром аденоматозного, гамартomatного, зубчатого и смешанного полипоза в зависимости от характеристик новообразований, которые встречаются в толстой кишке при эндоскопическом исследовании [31, 103].

Синдром ювенильного полипоза (СЮП) – крайне редкое заболевание с распространенностью 1:100 000 – 1:160 000 человек, с аутосомно-доминантным типом наследования, характеризующееся наличием множественных полипов с различным гистологическим строением в верхних и нижних отделах желудочно-кишечного тракта, преимущественно в толстой кишке (в 98% случаев) [21, 112, 122].

Важно дифференцировать синдром ювенильного полипоза со спорадическими ювенильными полипами, которые, встречаются у 2% детей и подростков, составляя 80-90% от общего количества полипов у данной группы пациентов [128]. На сегодняшний день термин «ювенильный» характеризует не возрастные особенности заболевания, а морфологическую структуру полипов. По данным литературы, спорадические ювенильные полипы не связаны с синдромом ювенильного полипоза и с повышенным риском рака желудочно-кишечного тракта [52, 74]. В отличие от спорадических ювенильных полипов при синдроме

ювенильного полипоза полипы встречаются в большем количестве, а для пациентов характерны внекишечные проявления и повышенный риск развития рака [27].

Только в 40-60% случаев при молекулярно-генетическом исследовании у пациентов с СЮП удастся выявить патогенные/вероятно патогенные варианты генов *SMAD4* и *BMPRIA*, для каждого из которых характерны свои клинические проявления [120]. По данным Jelsig A.M. и соавт., при синдроме ювенильного полипоза, обусловленном патогенным/вероятно патогенным вариантом гена *SMAD4*, чаще встречается поражение верхних отделов ЖКТ (в 70% случаев) [75]. В публикации Blatter R. и соавт. отмечается, что сочетание с синдромом наследственных геморрагических телеангиоэктазий – болезнью Рендю-Ослера-Вебера у данной группы пациентов определяется в 30% случаев [22]. У носителей патогенного/вероятно патогенного варианта гена *BMPRIA* редко встречается поражение верхних отделов ЖКТ, а проявления заболевания в толстой кишке варьируют от наличия смешанного полипоза (в кишке определяются как ювенильные, так и аденоматозные полипы) до выявления колоректального рака на фоне отсутствия полипов в толстой кишке [129]. Некоторые авторы выделяют отдельный вид полипозного синдрома – наследственный смешанный полипозный синдром (hereditary mixed polyposis syndrome – HMPS), отмечая при этом его обусловленность патогенными/вероятно патогенными вариантами гена *BMPRIA* [31, 97].

Первые клинические проявления заболевания чаще всего возникают к 20-летнему возрасту. Пациенты с синдромом ювенильного полипоза могут не иметь специфических симптомов, но в случае их наличия наиболее распространенным проявлением является ректальное кровотечение с сопутствующей анемией, за которым следуют боли в животе, диарея, и также возможна инвагинация в месте расположения наиболее крупных полипов [111, 125]. Согласно данным литературы, в ~70% случаев ювенильные полипы локализованы в прямой кишке и в дистальной части сигмовидной кишки, имеют тенденцию к кровоточивости, самоампутации и к выпадению [3, 79]. У большинства пациентов с синдромом

ювенильного полипоза полипы появляются в первые два десятилетия жизни [76]. При этом, у части пациентов может быть всего несколько полипов за всю жизнь (менее 10), тогда как у других может развиваться клинический фенотип, напоминающий семейный аденоматоз толстой кишки (с количеством полипов более 100) [78, 80].

Ювенильные полипы могут различаться по размеру и виду: от мелких на широких основаниях до крупных новообразований на ножках. Макроскопически большинство полипов имеют гладкую, гиперемированную поверхность без трещин или долек в то время, как крупные полипы могут иметь многодольчатую структуру с белым экссудатом на поверхности (налетом фибрина) [3, 111, 120]. Однако, данное описание не имеет важного дифференциально-диагностического значения и может быть характерно для воспалительных полипов [104]. Диагноз у пациента устанавливается при соответствии одному из клинических критериев: наличие 5 или более ювенильных полипов в толстой кишке; наличие множественных ювенильных полипов на протяжении всего желудочно-кишечного тракта; любое количество ювенильных полипов при наличии данного диагноза в семейном анамнезе [35, 120].

Трудность в выявлении данного заболевания заключается в том, что более чем у 50% пациентов, а по данным некоторых авторов у 90% пациентов, помимо ювенильных полипов встречаются и аденоматозные, что затрудняет проведение дифференциального диагноза с семейным аденоматозом толстой кишки [3, 9, 22, 50, 129]. Также описаны клинические случаи, где у пациентов выявлялись только аденоматозные новообразования, что соответствует наследственному аденоматозному полипозному синдрому, однако, по результатам молекулярно-генетического исследования и полноэкзомного секвенирования были выявлены патогенные/вероятно патогенные варианты генов, характерные для синдрома ювенильного полипоза [9, 105].

При анализе литературных источников выяснилось, что эндоскопические характеристики ювенильных полипов отражены только в единичных публикациях [121]. Недостаточная диагностика ювенильных полипов может приводить к

несвоевременному выявлению синдрома ювенильного полипоза, тогда как риск развития колоректального рака при данном заболевании достигает 50% [28]. Также лица с данным синдромом подвержены повышенному риску развития рака желудка и двенадцатиперстной кишки – от 11 до 20%, описаны единичные случаи рака поджелудочной железы [24, 85, 118]. Важно отметить, что внекишечные виды рака для пациентов с синдромом ювенильного полипоза не характерны [78, 120].

Учитывая редкую встречаемость данного заболевания, вопросы выявления характерных диагностических признаков, а также изучения механизмов развития колоректального рака у данной группы пациентов остаются открытыми. На сегодняшний день к вариантам лечения относят эндоскопическое удаление полипов и хирургическое вмешательство, однако алгоритм принятия решений, а также сроки послеоперационного наблюдения в Российской Федерации еще не разработаны.

## **1.2 Исторические данные**

Первые публикации, доступные в литературе, посвященные ювенильным полипам, относятся к началу 20 века. Так, в 1914 г. Hertz A.F. ретроспективно описал ювенильные полипы прямой кишки, выявленные у четырех детей из одной семьи, которые не были подтверждены морфологически [62]. Первое гистологически подтвержденное описание ювенильных полипов, выявленных у 30-месячного ребенка, было выполнено в 1939 году [43]. В 1948 году Ravitch M.M. и соавт. описали первый случай ювенильных полипов, выявленных в желудке и в толстой кишке у 10-месячного ребенка с кровавистой диареей, истощением, тяжелой анемией, требующей гемотрансфузий, и рецидивирующим выпадением прямой кишки [103].

В 1946 году Helwig E.V. и соавт. более подробно описали гистологические характеристики гамартомных полипов: деформированные железы, заполненные слизью, воспалительная инфильтрация стромы, отсутствие признаков диспластических изменений [61]. В 1957 году Horrilleno E.G. и соавт. описали

результаты обследований с 1935 по 1955 г. пятидесяти пяти пациентов в возрасте 1-14 лет с ювенильными полипами. Была выявлена наиболее частая локализация полипов – прямая кишка (76,7%) [63]. В 1962 году Morson В.С. и соавт. были первыми, кто гистологически определили разницу между ювенильными полипами, полипами Пейтца-Егерса и аденоматозными новообразованиями [92]. Также Morson В.С. в 1962 году и Veale А.М. и соавт. в 1966 году выделили отличительные макроскопические особенности ювенильных полипов: гладкая поверхность, при оценке микрорельефа ювенильные полипы могут иметь папиллярный или дольчатый рисунок [92, 126]. Smilow Р.С. и соавт. в 1966 году описали пациентов с ювенильными полипами, которые являлись родственниками в трех поколениях и предположили доминантный тип наследования. Также авторы отметили повышенный риск развития злокачественных новообразований у пациентов с СЮП [114]. В 1975 году Stemper Т.Т. и соавт. описали родословную семьи из Айовы, у нескольких членов которой были единичные или множественные ювенильные полипы в желудке, в тонкой кишке и в толстой кишке. Кроме того, у 11 членов семьи был в анамнезе рак ЖКТ (у пяти пациентов – рак толстой кишки, у двух – рак желудка, у двух – рак двенадцатиперстной кишки, у одного – поджелудочной железы и одного неуточненной локализации) [116].

Начиная с 1978 года, появлялось все больше публикаций о злокачественном потенциале ювенильных полипов. В 1978 году Liu Т.Н. и соавт. опубликовали клинический случай 16-летнего пациента с ювенильным полипозом, у которого гистологически был обнаружен ювенильный полип с участком перстневидноклеточной карциномы [84]. Goodman Z.D. и соавт. также опубликовали клиническое наблюдение 23-летнего пациента, у которого диагностировали ювенильный полипоз и рак прямой кишки. Гистологически они обнаружили следующие новообразования: от гиперпластических/ювенильных полипов до ювенильных полипов с очаговыми диспластическими изменениями, аденомами и даже аденокарциномой [53]. Несколько других групп исследователей предоставили дополнительные доказательства, предполагающие, что ювенильные полипы действительно обладают злокачественным потенциалом [71, 102, 107].

В 1998 году Howe J.R. и соавт. изучали членов семьи из Айовы, впервые описанной Stemper и соавт., и обнаружили доказательства связи с патогенными /вероятно патогенными вариантами генов на хромосоме 18q21 [65]. Впоследствии его группа обнаружила делецию 4 пар оснований в экзоне 9 гена *SMAD4* у всех членов семьи с клиническими признаками полипоза [67]. Другие мутации в *SMAD4* были впоследствии обнаружены и подтверждены у других пациентов с ювенильным полипозом [45, 64, 106]. В 2001 году Howe J.R. и соавт. обнаружили патогенные варианты в 4 неродственных семьях с диагнозом ювенильного полипоза в участке хромосомы 10q22-23 вблизи гена *PTEN*. Впоследствии у всех лиц с полипозом были обнаружены патогенные/вероятно патогенные варианты в гене *BMPRI1A* [66]. Другие группы позже обнаружили патогенные/вероятно патогенные варианты в гене *BMPRI1A* в других семьях с ювенильным полипозом [46, 130].

### 1.3 Генетические аспекты

На сегодняшний день ДНК-диагностика не позволяет найти генетическую причину заболевания у всех пациентов с синдромом ювенильного полипоза. Только у 40-60% пациентов с СЮП удается выявить патогенные/вероятно патогенные варианты генов *SMAD4* (SMAD FAMILY MEMBER 4) или *BMPRI1A* (BONE MORPHOGENETIC PROTEIN RECEPTOR TYPE 1A), которые расположены на хромосомах 18q21 и 10q22, соответственно [122]. Примерно в 20-30% наблюдений СЮП обусловлен патогенными/вероятно патогенными вариантами гена *BMPRI1A*, а в 20-30% – патогенными/вероятно патогенными вариантами гена *SMAD4* [125]. Оба гена являются супрессорами опухолевого роста, участвуют в сигнальных путях bone morphogenetic protein (*BMP*) и трансформирующего фактора роста-бета (*TGF-β*), которые влияют на такие клеточные процессы, как рост, дифференцировка и апоптоз [118]. Большинство вариантов представляют собой точковые мутации или небольшие делеции/вставки

в кодирующих областях, а примерно 15% вариантов являются протяженными перестройками [85, 118].

Приблизительно 20-50% пациентов с синдромом ювенильного полипоза не имеют семейного анамнеза и обусловлены мутациями *de novo* [24, 85, 118]. Различные стратегии молекулярно-генетической диагностики доступны для лиц с подозрением на СЮП, включая одновременное исследование генов *BMPRIA* и *SMAD4*, последовательное исследование одного гена, использование мультигенной панели и полноэкзомного или полногеномного исследования [17]. Для тех пациентов, у кого клинические признаки указывают на СЮП, необходимо одновременное исследование генов *BMPRIA* и *SMAD4*, включая анализ последовательности гена, исследование промоторных областей и анализ крупных делеций/дупликаций гена [17].

Если патогенный/вероятно патогенный вариант не идентифицирован, рекомендуется исследовать ген *PTEN*, который ассоциирован с синдромом Коудена, при котором также встречаются гамартомные новообразования, а именно ювенильные полипы [17]. Альтернативой является последовательное тестирование одного гена, начиная с анализа последовательности и анализа делеции/дупликации *SMAD4*, с последующим аналогичным анализом *BMPRIA*, если патогенный/вероятно патогенный вариант *SMAD4* не обнаружен. Может быть рассмотрено дополнительное молекулярно-генетическое тестирование генов, связанных с наследственной геморрагической телеангиоэктазией (НГТ), если патогенные/вероятно патогенные варианты *SMAD4* или *BMPRIA* не идентифицированы. Мультигенная панель, включающая *BMPRIA*, *SMAD4* и другие соответствующие гены, в частности *PTEN*, может рассматриваться для лиц с подозрением на СЮП [25, 38].

Проба-зависимая лигазная реакция с последующей амплификацией (MLPA) – метод, который выявляет крупные делеции и дупликации. Это делается путем анализа отдельных зондов в экзонах *BMPRIA* и *SMAD4* и сравнения профиля амплификации с нормальными контролями. Результаты MLPA показали, что 4,3% (3,3–12%) пациентов с СЮП имеют крупные делеции в *SMAD4* и 3,8% (3,3–16,7%)

в *BMPRIA*. Это означает, что примерно у 43% пациентов с СЮП возможно идентифицировать мутацию в *BMPRIA* или *SMAD4* либо с помощью секвенирования, либо с помощью MLPA [20, 29, 59]. Согласно информации одной из наиболее полных баз данных о мутациях в геноме человека HGMD Professional в мире на данный момент описано всего более 160 патогенных/вероятно патогенных вариантов в гене *SMAD4* и более 180 – в гене *BMPRIA*. Вполне вероятно, что есть патогенные/вероятно патогенные варианты генов, связанных с СЮП, которые еще не идентифицированы.

#### 1.4 Клиническая картина и диагностика

Первые клинические проявления заболевания чаще встречается у пациентов мужского пола (61%), возникают до 20-летнего возраста и включают в себя боли в животе, диарею, выделение крови, а также выпадение полипов при их локализации в прямой кишке [78, 79, 120]. Veale A.M. и соавт. обнаружили, что средний возраст начала заболевания составляет 6 лет, при этом семейный ювенильный полипоз развивается в 9,5 лет, а случаи *de novo* – в 4,5 года [126]. Наиболее распространенным симптомом обычно является ректальное кровотечение, за которым следует выпадение полипов из прямой кишки, выделение слизи, диарея и спазмы в животе [126]. Когда у пациентов развивается большое количество полипов, наблюдается увеличение секреции слизи, что приводит к потере белка, которая в последующем может привести к гипоальбуминемии, гипопроотеинемии и задержке развития. Кроме того, у некоторых пациентов может развиваться секреторная диарея с гипокалиемией [55].

На основании выраженности клинических проявлений и возраста их возникновения в 1975 году были выделена следующая классификация ювенильного полипоза [120]:

**Детский ювенильный полипоз** – характеризуется более ранним возникновением симптомов и более тяжелым течением заболевания;

**Ювенильный полипоз толстой кишки и генерализованный ювенильный полипоз** – переменные формы одного заболевания, которые характеризуются более поздним началом и разнообразной клинической симптоматикой.

Детский ювенильный полипоз – это форма, возникающая у детей раннего возраста (первые проявления возможны в возрасте до 1 года), для которой характерен рост полипов в желудке, тонкой кишке и толстой кишке. Пациенты страдают от диареи, кровотечений, инвагинации [123]. По данным литературы, у пациентов младшей возрастной группы (от 5 до 14 лет) скопления полипов в 8% случаев приводят к повышенной потере сывороточных белков через желудочно-кишечный тракт с развитием выраженной гипопроотеинемии (гипоальбуминемия, гипогаммаглобулинемия) и отека синдрома [116, 123]. При тяжелом течении детского ювенильного полипоза смерть обычно наступает в раннем возрасте. Кроме того, многие из пациентов именно с данной формой СЮП имеют врожденные аномалии, в том числе макроцефалию и генерализованную гипотонию [26]. В зависимости от объема поражения органов желудочно-кишечного тракта отдельно были выделены генерализованный ювенильный полипоз и ювенильный полипоз толстой кишки [108, 120]. На сегодняшний день принят объединяющий термин – синдром ювенильного полипоза. Клинические проявления СЮП различаются у пациентов с патогенными и вероятно патогенными вариантами генов *SMAD4* и *BMPRI1A* [40, 116].

#### **Клинические проявления у пациентов с патогенным/вероятно патогенным вариантом гена *SMAD4***

Патогенные/вероятно патогенные варианты гена *SMAD4* связаны с более частым, чем у пациентов с патогенным/вероятно патогенным вариантом *BMPRI1A*, наличием полипов в верхних отделах желудочно-кишечного тракта (в 70% случаев) и повышенным риском развития рака желудка (до 20%) [63]. В нескольких исследованиях изучалось поражение желудка при ювенильном полипозе: полипы, преимущественно, являются гиперпластическими и располагаются в антральном отделе желудка. Также возможно выявление таких неспецифических признаков, как гиперемия, отек, контактная кровоточивость слизистой оболочки [75]. Leonard

N.B., Bronner M.P. и соавт. описали клинический случай изменений, имитирующих болезнь Менетрие, выявленных у пациентки с генетически подтвержденным синдромом ювенильного полипоза [81].

В 30% случаев возможно сочетание с синдромом наследственных геморрагических телеангиоэктазий (НГТ, синдром Рендю-Ослера-Вебера) [22, 75].

Первые проявления в виде носовых кровотечений у пациентов с НГТ в 50-95% случаев возникают до 20-летнего возраста. Синдром наследственных геморрагических телеангиоэктазий выставляется при наличии трех и более из следующих клинических критериев Кюрасао: спонтанные рецидивирующие носовые кровотечения, множественные телеангиоэктазии кожи и слизистых оболочек, наличие сосудистых мальформаций в различных органах, семейный анамнез заболевания [18]. В работе Lin A.E. и соавт. отмечается, что некоторые патогенные/вероятно патогенные варианты гена *SMAD4* приводят к аутосомно-доминантному синдрому Майра – заболеванию соединительной ткани с мультисистемным поражением и умственной отсталостью [83].

### **Клинические проявления у пациентов с патогенным/вероятно патогенным вариантом гена *BMPRI1A***

У носителей патогенного/вероятно патогенного варианта гена *BMPRI1A* редко встречается поражение верхних отделов ЖКТ, а проявления заболевания в толстой кишке варьируют от наличия смешанного полипоза (в кишке определяются как ювенильные, так и аденоматозные полипы) до выявления колоректального рака на фоне отсутствия полипов в толстой кишке [129]. Некоторые авторы даже выделяют отдельный вид полипозного синдрома – наследственный смешанный полипозный синдром (hereditary mixed polyposis syndrome – HMPS), отмечая при этом его обусловленность патогенными/вероятно патогенными вариантами гена *BMPRI1A* [97]. На основании анализа данных литературы, была составлена таблица, в которой отражены различные клинические проявления синдрома ювенильного полипоза у тех 40-60% пациентов, у которых удалось выявить генетическую причину заболевания (таблица 1).

Таблица 1 – Различие клинических проявлений в зависимости от патогенного/вероятно патогенного варианта наследуемого гена [11, 22, 63, 75, 97, 129]

Патогенный/вероятно патогенный вариант <i>BMPRIA</i>	Патогенный/вероятно патогенный вариант <i>SMAD4</i>
Редкое поражение верхних отделов ЖКТ*	Поражение верхних отделов ЖКТ* в 70% случаев, высокий риск развития рака желудка
В толстой кишке чаще встречаются аденоматозные полипы, характерен смешанный полипоз, возможно выявление колоректального рака без наличия полипов в толстой кишке	В толстой кишке чаще встречаются ювенильные полипы, возможно выявление аденоматозных
	В 30% случаев сочетание с синдромом наследственных геморрагических телеангиоэктазий
Примечание: *ЖКТ – желудочно-кишечный тракт	

### **Внекишечные проявления синдрома ювенильного полипоза**

В литературе описано сочетание синдрома ювенильного полипоза с такими аномалиями, как мальротация кишечника, дивертикул Меккеля, гидроцефалия, расщелина неба, сердечно-сосудистые пороки развития, полидактилия, задержка психомоторного развития и крипторхизм [54, 69, 78, 110].

Desai и соавт. обнаружили, что примерно у 11-20% пациентов с СЮП есть внекишечные проявления, которые включают следующее: макроцефалия, гипертелоризм, врожденная амиотония, дополнительные пальцы на стопе, дивертикул Меккеля с пупочным свищом, легкая сообщающаяся гидроцефалия, незавершенный поворот кишечника, неопущение яичек, брыжеечная лимфангиома, незавершенный поворот слепой кишки и острая порфирия [41].

Soburn и соавт. описали врожденные аномалии сердца, такие как дефекты межпредсердной перегородки, артериовенозные мальформации (АВМ) легких, стеноз легочной артерии, тетрада Фалло, коарктация аорты, открытый артериальный проток и подклапанный аортальный стеноз [34]. Desai и соавт. обнаружили, что мужчины чаще имели подобные аномалии по сравнению с женским полом [41].

Более четко была описана ассоциация СЮП с синдромом наследственных геморрагических телеангиэктазий (НГТ). В 1980 году Сох и соавт. описали 28-летнюю женщину и ее 10-летнюю дочь с генерализованным СЮП, утолщением пальцев и АВМ, диагностированными с помощью легочной ангиографии сосудистой системы органов грудной клетки [37].

Другие группы исследователей также описали пациентов с СЮП, сочетающегося с кожными телеангиэктазиями и легочными АВМ. Только в 1999 году Inoue и соавт. предположили связь между НГТ и СЮП, описав 14-летнюю девочку с ювенильными полипами, сопровождавшимися ректальными кровотечениями, анемией и носовыми кровотечениями [69].

Gallione и соавт. сообщили о 13 пациентах из 6 семей и 1 случае *de novo* с СЮП и НГТ. У всех пациентов были слизисто-кожные телеангиэктазии, у 7 были легочные АВМ, у 4 были внутрипеченочные АВМ и у 1 была мозжечковая кавернозная гемангиома. У 9 из 14 пациентов отмечались носовые кровотечения, а у 2 – зафиксировано внутричерепное кровотечение [47]. На генетическом уровне они обнаружили, что ни у одного из пациентов не было патогенных/вероятно патогенных вариантов генов *ENG* или *ALK1*, которые были связаны с НГТ, но вместо этого у всех были патогенные/вероятно патогенные варианты гена *SMAD4*. Они предложили, чтобы пациенты с НГТ и патогенным/вероятно патогенным вариантом гена *SMAD4* проходили эндоскопическое обследование с целью выявления полипов в толстой кишке и в желудке, чтобы исключить СЮП [47, 48].

### 1.5 Эндоскопическая картина

В отличие от синдрома Пейтца-Егерса, который обычно характеризуется полипами тонкой кишки (96% случаев), при синдроме ювенильного полипоза полипы в основном локализованы в толстой кишке (98% случаев) [12, 56, 120]. Синдром ювенильного полипоза следует клинически подозревать, когда исключаются другие синдромы гамартозного полипоза (например, синдром

Пейтца-Егерса и синдром Каудена), при наличии многочисленных ювенильных полипов в толстой кишке или других отделах ЖКТ [39].

В 1995 году Desai и соавт. провели обзор литературы и обнаружили, что у пациентов с СЮП наблюдается большой разброс в количестве полипов (от 5 до 200) в течение жизни [42]. Также эта группа авторов описала, что у 98% пациентов полипы равномерно распределены во всех отделах толстой кишки, у 14% пациентов с СЮП выявляются полипы в желудке, у 2,3% – полипы в двенадцатиперстной кишке и у 6,5% – полипы в тощей и подвздошной кишке [42].

Согласно данным других авторов, в толстой кишке полипы в 70% случаев локализуются в дистальной части сигмовидной кишки и в прямой кишке, могут быть на широких основаниях размером в несколько миллиметров, а также на ножках размером в несколько сантиметров. Крупные полипы могут быть многодольчатыми, тогда как мелкие полипы обычно круглые и гладкие. На поверхности полипов достаточно часто определяются эрозии и грануляционная ткань [27, 76].

По данным диссертационной работы Евсеева И.В., ювенильные полипы чаще локализуются в правых отделах толстой кишки и в дистальной части сигмовидной и прямой кишке, полипы диаметром 0,1-1 см – изолированные новообразования округлой или овальной формы с гладкой поверхностью, часто покрыты налетом фибрина. У новообразований размером более 1см, как правило, имеется хорошо выраженная, но часто очень тонкая ножка (0,2 – 0,5 см), нередко достигающая нескольких сантиметров в длину. Наиболее крупные новообразования, локализующиеся обычно в дистальных и проксимальных отделах толстой кишки, достигают диаметра 2,5-3 см, а в некоторых случаях 4-5 см, а в отдельных 6 см, сливаясь между собой, формируют конгломераты и именно их трудно отличить от ворсинчатых аденом [3].

Мелкие полипы диаметром 0,1 – 0,4 см, как правило, розоватого цвета, тогда как с увеличением размеров они приобретают более интенсивную окраску, становясь красными и даже бордовыми. Крупные образования с дольчатой,

бахромчатой и ворсинчатой поверхностью выглядят резко полнокровными и отечными [3].

Описание выделенных разными авторами признаков не позволяет отличить ювенильные полипы от других типов новообразований толстой кишки.

При анализе литературных источников подробное эндоскопическое описание структуры поверхности ювенильных полипов толстой кишки при СЮП встречается только в работе Takeda K. и соавт. В общей сложности поверхность 154 ювенильных полипов была оценена во время эндоскопического исследования с применением красителя и увеличения, 20 из полипов также были оценены с помощью эндоцитоскопии (с использованием эндоскопа со сверхвысоким увеличением – х380). Эндоскопические изображения оценивали с точки зрения общего вида полипов, характеристики поверхности, цвета, рисунка ямок эпителия и сосудистой архитектоники [121].

Согласно полученным данным, характерными эндоскопическими признаками ювенильных полипов являются: гиперемия поверхности, наличие эрозии, шапочки белой слизи. При оценке структуры поверхности выявляются открытые ямки с воспалительными изменениями, низкая плотность ямочного рисунка. Открытые ямки соответствуют кистозно-расширенным железистым протокам, заполненным слизью. Низкая плотность ямок обусловлена увеличенным интерстициальным объемом [121]. Вышеописанные признаки могут быть характерны и для воспалительных полипов, а рутинное эндоскопическое исследование толстой кишки выполняется без сверхвысокого увеличения, поэтому сохраняется актуальность выделения эндоскопических признаков ювенильных полипов, которые могут использоваться специалистами в повседневной практике. Стоит также отметить, что результаты данной работы, а именно выделение открытых ямок на поверхности полипов, послужили опорой для выполнения нашего исследования [11].

Несмотря на то, что ювенильные полипы считаются доброкачественными, в литературе встречаются единичные описания ювенильных полипов с

диспластическими изменениями. O’Riordan и соавт. обнаружили, что 7-14% полипов у пациентов с СЮП могут иметь диспластические изменения [97].

В работе Gao X.H. и соавт. при патоморфологических исследованиях 767 новообразований у пациентов с СЮП в 8,5% полипов была выявлена дисплазия низкой степени и в 0,3% полипов дисплазия высокой степени или аденокарцинома [50]. По данным литературы, ювенильный полип без диспластических изменений чаще имеет гладкую сферическую, зачастую эрозированную, поверхность. При наличии диспластических изменений у полипа чаще встречается дольчатая поверхность и присутствует ворсинчатый компонент [50]. Таким образом, формируется понимание, что при наличии ворсинчатой структуры поверхности новообразования чаще содержат аденоматозные изменения, а описание гладкой поверхности может быть характерно и для воспалительных полипов [11].

Помимо ювенильных, у этих пациентов могут встречаться и аденоматозные полипы, что затрудняет диагностику заболевания [50]. Blatter R. и соавт. провели ретроспективное когортное исследование, в которое был включен 221 пациент с СЮП из 10 европейских центров и установили, что аденоматозные или зубчатые новообразования в дополнение к ювенильным полипам встречаются в 40-90% случаев [22]. В 2022 году Rosner G. и соавт. описали 8 пациентов с генетически подтвержденным синдромом ювенильного полипоза исключительно с аденоматозными полипами в толстой кишке [105].

На сегодняшний день повсеместно для эндоскопического описания эпителиальных новообразований толстой кишки применяются следующие классификации: для описания ямочного рисунка классификация S.Kudo, а для характеристики сосудистого рисунка – классификация Y.Sano.

Согласно классификации S.Kudo: I тип ямочного рисунка соответствует нормальной слизистой оболочке, для гиперпластических и зубчатых новообразований характерен II тип ямочного рисунка (II-о – отдельный подтип ямочного рисунка, который встречается при зубчатых новообразованиях), для аденоматозных новообразований – III, III<sub>L</sub>, IV, V типы [82]. Согласно классификации Y.Sano – I тип сосудистого рисунка определяется в

гиперпластических и зубчатых новообразованиях, для аденоматозных новообразований характерны II и IIIa/IIIb типы [101].

Также существуют объединенные классификации, включающие в себя оценку как ямочного, так и сосудистого рисунка – NICE и JNET [60, 77]. Цель применения данных классификаций – предположить морфологическую структуру новообразования и определиться с дальнейшей тактикой лечения. Важно отметить, что с помощью существующих эндоскопических классификаций, которые характеризуют поверхность эпителиальных новообразований, структуру гамартомных полипов, к которым относятся ювенильные, описать невозможно. Ни в одной публикации, отражающей описание поверхности ювенильных полипов, не была применена ни одна из вышеупомянутых классификаций.

## 1.6 Дифференциальный диагноз

Дифференциальный диагноз синдрома ювенильного полипоза может представлять сложности, требовать междисциплинарного подхода и требовать учета не только эндоскопической картины заболевания, но и результатов клинического, генетического и патоморфологического обследования. При проведении дифференциального диагноза необходимо учитывать следующие заболевания: семейный аденоматоз толстой кишки (классическая и аттенуированная форма), *MUTYH*-ассоциированный полипоз, синдром Пейтца-Егерса, синдром Коудена, воспалительные полипы и псевдополипы толстой кишки (как признак ранее перенесенного выраженного воспаления) [21].

Семейный аденоматоз толстой кишки – аутосомно-доминантное наследственное заболевание желудочно-кишечного тракта, которое характеризуется развитием в молодом возрасте множественных (более 20) аденоматозных полипов в толстой кишке и крайне высоким (от 80% до 100%) риском развития колоректального рака на их фоне при отсутствии своевременного хирургического лечения. Для данного заболевания характерно поражение верхних отделов желудочно-кишечного тракта (наличие полипов фундальных желез в

желудке и аденоматозных новообразований в 12-перстной кишке), а также наличие специфических сопутствующих клинических проявлений (например, десмоидные опухоли) [4, 6].

*MUTYH*-ассоциированный полипоз является аутосомно-рецессивным заболеванием, характеризующимся развитием множественных аденом толстой кишки и риском колоректального рака на их фоне, достигающим 80% в случае несвоевременной диагностики и лечения. Характерной особенностью является наличие в толстой кишке наравне с аденоматозными полипами зубчатых и гиперпластических новообразований (смешанный полипоз) [93].

Синдром Пейтца-Егерса – редкий наследственный синдром, характеризующийся ростом гамартомных полипов в желудочно-кишечном тракте, периоральной пигментацией и повышенным риском развития злокачественных новообразований. У 96% пациентов с данным синдромом полипы локализируются в тонкой кишке, при увеличении их размеров (>15 мм) происходит формирование инвагинатов в тонкой кишке и развитие острой тонкокишечной непроходимости. Полипы Пейтца-Егерса являются истинными гамартомами, их рост происходит из собственной мышечной пластинки слизистой оболочки, покрыты гиперплазированным эпителием [10, 12].

Синдром Коудена – редкое аутосомно-доминантное заболевание, обусловленное патогенным вариантом гена *PTEN*. В толстой кишке возможно выявление смешанного полипоза: гамартомные, гиперпластические и аденоматозные новообразования. Особенностью является тяжелое клиническое течение: предрасположенность к раку молочной железы, эндометрия, щитовидной железы, почек, кожи, макроцефалия, трихилеммы, наличие пигментации, гипертрофия слизистой оболочки десен или языка, соединительнотканые и эпидермальные невусы, гиперостозы [33]. Синдром Баннаяна-Райли-Рувалькабы также обусловлен патогенным вариантом гена *PTEN*. Данный синдром имеет характерные клинические особенности, включая триаду макроцефалии, наличие полипов в желудочно-кишечном тракте, другие сопутствующие заболевания, как липоматоз, сосудистые мальформации, задержка психомоторного развития,

интеллектуальные нарушения и гипермобильность суставов, наличие пигментации на головке полового члена [33].

Основные клиничко-диагностические признаки наследственных полипозных синдромов представлены в таблице 2.

Помимо основных генетически-детерминированных синдромов, учитывая схожесть эндоскопической и морфологической картины, важным является проведение дифференциального диагноза с истинными воспалительными полипами, которые определяются у пациентов с существующим или ранее перенесенным воспалением в толстой кишке, могут встречаться в любых отделах толстой кишки, а также в зоне анастомозов. В окружающей полипы слизистой оболочке могут отмечаться признаки активного (наличие гиперемии, отека, эрозий, язв) или перенесенного воспаления (наличие перестроенности сосудистого рисунка, рубцов). Воспалительные полипы красного цвета, могут быть на широких основаниях и на ножках, на поверхности выявляются эрозия и налет фибрина [94]. Важным диагностическим шагом может являться тщательный сбор анамнеза и выполнение биопсии из окружающей слизистой оболочки.

Таблица 2 – Сравнительная таблица наследственных полипозных синдромов с локализацией полипов в толстой кишке [4, 6, 7, 11, 12, 93]

Заболевание	Встречаемость	Патогенный/ вероятно патогенный вариант гена	Тип наследования	Локализация полипов	Новообразования толстой кишки	Полипы тонкой кишки	Клинические особенности
Семейный аденоматоз толстой кишки	1:10 000	<i>APC</i>	АД	Толстая кишка, двенадцатиперстна я кишка, желудок	Аденомы (более 100)	25-50%, преимущественн о 12-перстная	Десмоидные опухоли, полипы фундальных желез в желудке, аденомы 12-перстной кишки, рак других локализаций
<i>MUTYH</i> - ассоциированны й полипоз	1:20 000 – 1:60 000	<i>MUTYH</i>	АР	Толстая кишка, двенадцатиперстна я кишка, желудок	Более 20 новообразований: аденомы, гиперпластически е полипы, зубчатые новообразования	Поражение тонкой кишки в 17-34% случаев, преимущественн о 12-перстная кишка. Риск развития рака 12- перстной кишки – 4%.	Рак других локализаций

Продолжение таблицы 2

Синдром Пейтца-Егерса	1:150 000	<i>STK11</i>	АД	Тонкая кишка, толстая кишка, желудок	Полипы Пейтца- Егерса (более 2)	60-90%, преимущественно в тощей, подвздошной, реже в 12- перстной	Пигментация в периоральной области, стопы, ладони, аногенитальная зона, наличие в анамнезе операций на тонкой кишке Рак других локализаций
СЮП	1:100 000 – 1:160 000	<i>SMAD4, BMPR1A</i>	АД	Тонкая кишка, толстая кишка, желудок	Ювенильные полипы, гиперпластически е полипы, аденомы (более 5)	7%, все отделы тонкой кишки	Сочетание с синдромом наследственных телеангиоэктазий Гиперпластические полипы желудка, у пациентов с патогенным вариантом гена <i>SMAD4</i> повышен риск развития рака желудка

## Продолжение таблицы 2

Синдром Коудена Синдром Баннаяна-Райли-Рувалькабы	1:200 000	<i>PTEN</i>	АД	Тонкая кишка, толстая кишка, желудок	Гамартомные, гиперпластически е и аденоматозные полипы	36% в 12- перстной кишке	Предрасположенность к раку: молочной железы, эндометрия, щитовидной железы, почек, кожи. Макроцефалия. Повреждения кожи и слизистых оболочек: трихилеммы. Наличие пигментации, гипертрофия слизистой оболочки десен или языка, соединительнотканнне и эпидермальные невусы. Гиперостозы
Примечание: СЮП – синдром ювенильного полипоза. ДПК – двенадцатиперстная кишка. АД – Аутосомно-доминантный (тип наследования). АР – аутосомно-рецессивный (тип наследования)							

## 1.7 Морфологическое исследование ювенильных полипов

На морфологическом уровне гамартома – опухолевидное локальное разрастание тканей, характерных для данного органа [94]. При микроскопическом исследовании в ювенильном полипе обнаруживаются мелкие и крупные кистозно-расширенные, гиперплазированные железы, заполненные слизью, эпителий без признаков дисплазии, строма развита хорошо, содержит участки воспалительной инфильтрации [94]. Данное описание встречается в большинстве публикаций, посвященных ювенильным полипам и ювенильному полипозу [11].

Ювенильный полип, вероятно, отнесен в группу гамартонных полипов, так как не является аденоматозным новообразованием, но имеет схожие особенности строения с гиперпластическими и воспалительными полипами. Таким образом, морфологические признаки ювенильных полипов неспецифичны [2, 112].

В ювенильных полипах может определяться реактивная атипия на фоне воспалительных изменений, которая может быть обратима в отличие от истинных диспластических изменений [87, 104]. Диагностика данных изменения требует высокой квалификации и большого опыта специалиста.

Подробное описание морфологических изменений отражено в работе Евсеева И.В., данные изменения имеют различную выраженность в зависимости от размера новообразований, условно можно выделить 4 стадии формирования ювенильных полипов:

*1 стадия* – мелкие полипы до 0,2 см диаметром, в которых железистый компонент преобладает над стромой, с избыточным содержанием бокаловидных клеток и выраженными явлениями воспаления в строме;

*2 стадия* – полипы диаметром 0,5-0,8 см с равными соотношениями стромы и железистого компонента, изъявленной поверхностью и густой воспалительной инфильтрацией в строме; бокаловидные клетки могут быть в избыточном количестве;

*3 стадия* – полипы диаметром 1-1,5 см с формирующейся ножкой, частично эпителизированной поверхностью и умеренно выраженными явлениями

воспаления в строме; строма преобладает над железистым компонентом, в отдельных железах – избыточная пролиферация эпителия;

*4 стадия* – полипы диаметром свыше 2 см; в строме – слабо выраженное воспаление, эпителий с выраженными явлениями пролиферации, вследствие чего формируются сложные ветвящиеся железистые структуры, формирующие участки аденоматозных изменений с признаками дисплазии; у таких полипов, как правило, сформирована ножка.

Дальнейшее усложнение строения полипов ведет к формированию дольчатых и ворсинчатых структур с различной степенью дисплазии эпителия, вплоть до развития аденокарциномы [3].

## 1.8 Развитие рака

В первых публикациях, посвященных ювенильному полипозу, был сделан вывод, что гамартомные полипы не имеют признаков диспластических изменений, и, следовательно, не имеют злокачественного потенциала [126].

Stemper и соавт. не предположили взаимосвязь между СЮП и развитием рака, когда сообщили о родословной семье из Айовы в 1975 году, которая состояла из 56 членов, из которых у 15 был диагностирован СЮП, а у 11 – злокачественные новообразования ЖКТ [116].

Jass и соавт. проанализировали 1032 ювенильных полипа у 80 пациентов с ювенильным полипозом и обнаружили, что 840 были типичными ювенильными полипами с гладкой поверхностью, 169 были многодольчатыми или ворсинчатыми полипами, 21 аденомами и 2 были классифицированы как гиперпластические полипы. В типичных ювенильных полипах в 9% обнаружены диспластические изменения, в то время как в ворсинчатых полипах – в 47%. Также было установлено, что у пациентов с СЮП колоректальный рак развивался в среднем в 34 года. При этом у пациентов с СЮП, в отличие от пациентов со спорадическими ювенильными полипами, риск развития колоректального рака превышал 50% [73]. Важность работы заключается в том, что выделение такого макроскопического

признаки, как ворсинчатый компонент чаще будет характерен для новообразований с диспластическими изменениями.

К исключительно важным следует отнести исследование, опубликованное в 1991 году Giardiello и соавт., они обнаружили, что риск развития аденоматозных новообразований, наличия аденокарциномы или диспластических изменений в ювенильных полипах толстой кишки был примерно одинаковым как для случаев семейного СЮП, так и для спорадических случаев ювенильного полипоза, при этом средний возраст диагностики данных изменений составлял 37 лет [52].

Coburn и соавт. установили, что рак ЖКТ развивается у 17% пациентов с СЮП, при этом средний возраст обнаружения злокачественных трансформаций составил 35,5 лет [34]. Было отмечено, что злокачественные новообразования чаще встречались при ювенильном полипозе толстой кишки (у лиц с ювенильным полипозом, у которых полипы ограничены толстой кишкой) по сравнению с двумя другими подтипами (детский ювенильный полипоз и генерализованный полипоз), особенно если имелись сведения о семейном анамнезе [86].

В 1998 году Howe и соавт. рассмотрели самую большую родословную семьи с СЮП, описанную в литературе (родословная Айова) которая насчитывала 117 членов; у 29 из них был диагностирован ювенильный полипоз, включая 11 пациентов с раком толстой кишки, 4 с раком желудка, 1 с раком двенадцатиперстной кишки и 1 с аденокарциномой поджелудочной железы. В этой семье с генерализованным ювенильным полипозом общий риск колоректального рака составил 38%, рака желудка – 21%, а общий риск злокачественных новообразований ЖКТ – 55% [68].

Вероятность развития рака желудочно-кишечного тракта в семьях с СЮП колеблется от 11% до 86% [22, 70].

Таким образом, пациенты с синдромом ювенильного полипоза подвержены повышенному риску развития колоректального рака, рака тонкой кишки и желудка, но в отличие от больных с синдромом Пейтца-Егерса и аденоматозного полипозного синдрома, для данной группы пациентов не характерны внекишечные виды злокачественных новообразований [32].

Кумулятивный риск колоректального рака составляет от 17 до 22% к возрасту 35 лет и 68% к возрасту 60 лет [28, 111]. Средний возраст установления диагноза колоректального рака у пациентов с СЮП составляет 34 года. Лица с данным синдромом также подвержены повышенному риску развития рака желудка и двенадцатиперстной кишки – от 11 до 20% [78, 111, 120]. В контексте синдрома ювенильного полипоза также сообщалось о риске возникновения рака поджелудочной железы [16, 127].

Ранее считалось, что при СЮП злокачественная трансформация полипов происходит в результате постоянных механических повреждений и воспалительных изменений [78, 104]. Помимо этого, существует теория, отражающаяся в последовательности гамартома-аденома-аденокарцинома. В результате роста полипов в них возникают диспластические изменения, что в итоге приводит к развитию аденокарциномы [3, 36, 44, 102].

В исследовании Евсеева И.В. было продемонстрировано, что воспаление, возникая на самых ранних стадиях развития ювенильных полипов, в различной степени выраженности на протяжении всего периода существования, стимулирует процессы пролиферации и способствует нарастанию степени дисплазии эпителия вплоть до развития аденокарциномы [3].

В 1994 г. Subramony С. и соавт. отметили, что новообразования размером менее 1 см при патоморфологическом исследовании имеют структуру характерную для ювенильных полипов, однако при увеличении размеров от 1 до 2,9 см увеличивается частота встречаемости диспластических изменений, при размерах более 3 см большинство ювенильных полипов покрыты эпителием с диспластическими изменениями, визуально выглядя как аденомы [119]. Схожие данные отражены и в работе Евсеева И.В. [3]. Обобщая признаки, приведенные в вышеописанных работах, более крупный размер новообразований и наличие ворсинчатой поверхности чаще характерны для новообразований с дисплазией эпителия.

Учитывая, что аденоматозные новообразования встречаются более чем в 50% случаев у пациентов с синдромом ювенильного полипоза, наиболее вероятным

является предположение, что колоректальный рак у пациентов развивается из аденоматозных структур, по классическому пути канцерогенеза [122].

### 1.9 Клинический мониторинг пациентов

В национальных клинических рекомендациях в настоящее время нет алгоритма диагностики, лечения и последующего наблюдения пациентов с синдромом ювенильного полипоза, что говорит о необходимости дальнейших исследований для его разработки и внедрения [13].

Нарушение стула (диарея), выпадение полипов, выделение крови при акте дефекации, наличие анемии, положительный анализ кала на скрытую кровь являются показанием к выполнению эндоскопического исследования органов ЖКТ. Также необходимо выполнить эндоскопическое исследование у пациентов, относящихся к группам риска (например, родственники пациентов с полипозными синдромами) [5].

Пациентам с генерализованным ювенильным полипозом рекомендуется проходить периодическое эндоскопическое обследование верхних отделов желудочно-кишечного тракта, начиная с 15 лет при отсутствии симптомов или в более раннем возрасте при появлении симптомов. Если при проведении ЭГДС не были выявлены полипы верхних отделов ЖКТ, повторные обследования следует проводить каждые 2-3 года [23, 35, 51, 80, 89, 91].

По мнению ведущих эндоскопических сообществ, рутинное выполнение видеокапсульной эндоскопии данной группе пациентов не рекомендовано. Тем не менее, оно может применяться у пациентов с патогенным/вероятно патогенным вариантом гена *SMAD4* при наличии анемии и предполагаемых сосудистых мальформациях (в том числе в тонкой кишке) [80]. Эксперты ESGE рекомендуют ограничиться осмотром 12-перстной кишки у пациентов с синдромом ювенильного полипоза [100]. Сроки наблюдения за пациентами с СЮП согласно основным руководствам по клиническому мониторингу отражены в таблице 3.

Таблица 3 – Руководства по клиническому мониторингу пациентов с ювенильным полипозом [23, 35, 51, 80, 89, 91]

Организация	Гены	Метод скрининга	Частота скрининга	Начало скрининга, возраст	Комментарий
The British Society of Gastroenterology (BSG)/Association of Coloproctology of Great Britain and Ireland (ACPGBI)/ United Kingdom Cancer Genetics Group (UKCGG) [91]	<i>SMAD4</i> и <i>BMPRIA</i>	Колоноскопия	1-3 года	15	Частота зависит от фенотипа
	<i>SMAD4</i>	ЭГДС		18	
	<i>BMPRIA</i>			25	
The European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE) [80]	<i>SMAD4</i> и <i>BMPRIA</i>	Колоноскопия	1-3 года	12-15	–
	<i>SMAD4</i>	ЭГДС		18	
	<i>BMPRIA</i>			25	
ESPGHAN Polyposis Working Group [35]	<i>SMAD4</i> и <i>BMPRIA</i>	Колоноскопия	1-5 лет	12-15 или раньше при наличии симптомов	Если полипы >10 мм – их следует удалить, колоноскопию повторяют ежегодно до тех пор, пока все полипы размером более 10 мм будут резецированы, затем повторять каждые 1–5 лет
		ЭГДС		12-25 лет	При подтвержденном или предполагаемом патогенным/вероятно патогенным вариантом гена <i>SMAD4</i> – целесообразно выполнить исследование верхних отделов ЖКТ в более поздние подростковые годы у тех, у кого нет симптомов; У пациентов без патогенного/вероятно патогенного варианта гена <i>SMAD4</i> (согласно существующим данным) гастроскопия в

## Продолжение таблицы 3

					детском и подростковом возрасте не показана, кроме случаев, когда у пациента имеются соответствующие симптомы со стороны верхних отделов ЖКТ или анемия, которая не объясняется только полипами толстой кишки.
The U.S. Multi-Society Task Force [23]	<i>SMAD4</i> и <i>BMPRI1A</i>	ЭГДС и колоноскопия	1-3 года	12-15	В зависимости от наличия полипов
The Japan Society of Coloproctology [89]	<i>SMAD4</i> и <i>BMPRI1A</i>	ЭГДС и колоноскопия	1-3 года	12-15	Тотальную колоноскопию рекомендуется проводить ежегодно при обнаружении полипов, соответствующих поражению в рамках СЮП, или каждые 2-3 года, если нет
	<i>SMAD4</i> и <i>BMPRI1A</i>	Обследование тонкой кишки			Баллонно-ассистированная энтероскопия, капсульная эндоскопия и КТ-энтерография рекомендуются при наличии полипов, соответствующих СЮП и в случаях, когда есть подозрение на тонкокишечное кровотечение или гастроэнтеропатию с потерей белка
National Comprehensive Cancer Network, NCCN [51]	<i>SMAD4</i> , <i>BMPRI1A</i> , без патогенного варианта гена	ЭГДС и колоноскопия	1-3 года	12-15	Сроки наблюдения определяются наличие полипов, их количеством, размером и результатами патоморфологического исследования. При отсутствии полипов интервал наблюдения может составлять 5 лет

Генетическое тестирование детей с риском развития СЮП следует начинать в возрасте 12-15 лет. Детям, у которых развивается ректальное кровотечение раньше этого возраста, следует выполнить колоноскопию, а затем приступить к генетическому исследованию при выявлении полипов в толстой кишке [19, 118].

Согласно рекомендациям ННТ Foundation International, у пациентов с патогенными/вероятно патогенными вариантами гена *SMAD4* необходимо проводить скрининг для выявления сосудистых поражений, связанных с синдромом наследственных телеангиоэктазий: после генетического подтверждения диагноза СЮП следует исключить сосудистые мальформации в головном мозге, а также выполнить не менее одной МРТ в период полового созревания. Начиная с возраста 35 лет, пациентам необходима регулярная оценка уровня гемоглобина или гематокрита [23, 35].

Сроки наблюдения за пациентами с синдромом наследственных телеангиоэктазий отражены в таблице 4.

Таблица 4 – Сроки наблюдения за пациентами с синдромом наследственных телеангиоэктазий

Возраст	Обследования
Детский возраст (на момент постановки диагноза)	Детям необходимо пройти скрининг на наличие сосудистой мальформации головного мозга и пройти не менее 1 последующей МРТ в период полового созревания
Всем пациентам старше 35 лет	Ежегодная оценка уровня гемоглобина или гематокрита

При выявлении сосудистой мальформации легкого после генетического подтверждения диагноза рекомендуется последующее обследование каждые 3-5 лет с проведением пульсоксиметрии и эхокардиографии [23].

## 1.10 Лечение пациентов

Подходы к лечению пациентов претерпевали изменения, изначально отдавалось предпочтение хирургическому лечению. Хирургические варианты лечения включают колэктомию с формированием илеоректального анастомоза или колпроктэктомию с формированием тонкокишечного резервуара. Вместе с тем, объем оперативного вмешательства может зависеть от распространенности полипов в прямой кишке [98]. В 1974 году Sachatello и соавт. у пациента с поражением ободочной кишки ограничились резекцией пораженных участков [109]. В 1986 году Grosfeld и соавт. опубликовали результаты лечения пациентов с генерализованным СЮП толстой кишки, перенесших колэктомию с формированием илеоректального анастомоза, и пришли к заключению, что данный объем хирургического вмешательства может быть операцией выбора у отдельных пациентов с СЮП [55]. Показаниями для операции у пациентов детского возраста были: анемия, гипопропротеинемия, приводящая к задержке развития, и инвагинации, приводящие к кишечной непроходимости [55]. В 1993 году Jarvinen и соавт. предложили профилактическую колэктомию с илеоректальным анастомозом для пациентов с СЮП из-за высокого риска развития колоректального рака. Они выступали за проведение операции уже в возрасте 20-25 лет [72].

Howe и соавт. поддержали идею колэктомии у пациентов с ювенильным полипозом, у которых наличие множественных полипов в толстой кишке сопровождается рецидивирующей анемией, требующей гемотрансфузии, энтеропатией со снижением уровня белков крови или обнаружении неустраняемой инвагинации. Они считали, что выполнение колэктомии значительно облегчает последующее наблюдение [68]. Вместе с тем, при использовании консервативного подхода с эндоскопической полипэктомией возможно в ряде случаев избежать выполнения вмешательства с формированием илеоректального/илеоанального анастомоза, сопровождающегося негативными социальными и психосоциальными последствиями, особенно у детей [123]. Колпроктэктомию с формированием илеоанального анастомоза или J-образного резервуара показана пациентам с

трудно контролируемым ростом полипов в толстой кишке [98]. Nowicki M.J. и соавт., а также Oncel M. и соавт. выделили следующие критерии для выполнения хирургического лечения: колэктомия показана при большом количестве полипов, а также при больших размерах полипов, которые невозможно удалить эндоскопически или в случае обнаружения полипов с подозрением на злокачественную трансформацию [96, 98]. Ряд авторов отразили в своих работах следующие критерии для выполнения хирургического лечения: большое количество полипов (>50–100 полипов), наличие диспластических изменений в ювенильных полипах, большие размеры полипов, которые невозможно удалить эндоскопически, а также возникновение тяжелых желудочно-кишечных кровотечений или наличия выраженной диареи у пациентов [28, 96, 98]. Учитывая стремительное развитие эндоскопической хирургии, данные критерии пересматриваются и на сегодняшний день эндоскопическое удаление полипов является приоритетным методом лечения пациентов с синдромом ювенильного полипоза. Согласно рекомендациям большинства международных сообществ, следует удалять полипы толстой кишки размером более 0,5-1 см [35,80,89]. Выбор способа эндоскопического удаления зависит от эндоскопических характеристик новообразования и оснащения клиники. На сегодняшний день доступны такие методики, как полипэктомия, мукозэктомия (EMR), диссекция в подслизистом слое (ESD). Применение эндоскопической стратегии лечения возможно только при правильной и своевременной постановке диагноза, что бывает затруднительно, особенно когда при эндоскопическом исследовании в толстой кишке определяются только аденоматозные полипы, а при молекулярно-генетическом исследовании не удается определить патогенные/вероятно патогенные варианты генов *SMAD4* и *BMPRI1A*, таким пациентам чаще всего выставляется диагноз наследственный аденоматозный полипозный синдром и выполняется хирургическое лечение в соответствующем объеме.

При выявлении полипов в желудке эндоскопическое лечение может быть затруднено, поскольку чаще всего наблюдается диффузный рост (в виде «ковра») с развитием тяжелой анемии, обильных кровотечений и обструкции дистальных

отделов желудка. Нередко выявляются признаки дисплазии высокой степени или аденокарциномы, что служит поводом к выполнению резекции желудка [68, 80]. Стратегии лечения пациентов с СЮП, согласно основным руководствам, отражены в таблице 5.

Таблица 5 – Руководства по лечению пациентов с ювенильным полипозом

Рекомендации	Лечение
The Japan Society of Coloproctology [89]	<p>Лекарственного лечения не существует.</p> <p>Эндоскопическое удаление рекомендовано при полипах, которые вызывают клинические проявления, а хирургическое лечение – пациентам с инвазивной карциномой, кишечной инвагинацией, рефрактерной анемией и гипопротеинемией; Эндоскопическая удаление также рекомендуется при полипах размером более 5 мм для предотвращения развития инвагинации и колоректального рака</p>
ACG Guidelines [120]	<p>Колэктомия с формированием илеоректального анастомоза или колпроктэктомия с илео-анальным анастомозом показаны при наличии не поддающихся эндоскопическому удалению полипов, а также выраженных метаболических нарушениях</p>
Management of Juvenile Polyposis Syndrome in Children and Adolescents: A Position Paper From the ESPGHAN Polyposis Working Group [35]	<p>Показано удаление полипов размерами &gt;10 мм с последующим регулярным выполнением колоноскопии;</p> <p>Показания к колэктомии следует у пациентов с множественными полипами, которые невозможно удалить эндоскопически и/или приводящими к неконтролируемой анемии или гипоальбуминемии</p>
Endoscopic management of polyposis syndromes: European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE) guideline [80]	<p>Рекомендуется эндоскопическое удаление полипов толстой кишки размерами &gt; 10 мм для предотвращения возможных осложнений и развития колоректального рака; При наличии полипов в желудке рекомендуют междисциплинарное обсуждение выбора тактики лечения – полипэктомия или хирургическое лечение, поскольку на сегодняшний нет четкого алгоритма принятия решений</p>

## Продолжение таблицы 5

NCCN 2025 [51]	Приоритетно эндоскопическое удаление полипов в толстой кишке и в желудке, но в случаях тяжелой анемии или кровотечения, которое нельзя остановить эндоскопически, рекомендуется рассмотреть вопрос гастрэктомии/колэктомии
----------------	--

**Резюме**

Синдром ювенильного полипоза несмотря на низкую распространенность сопровождается повышенным риском развития колоректального рака – до 50%. Проведенный нами обзор литературы свидетельствует о малой изученности и трудностях дифференциальной диагностики ювенильного полипоза.

Клинические проявления неспецифичны, но течение заболевания различается в зависимости от молекулярно-генетических особенностей: патогенных/вероятно патогенных вариантов генов *SMAD4* и *BMPRIA*, которые удается выявить у 40-60% пациентов.

По данным литературы, у пациентов с ювенильным полипозом в толстой кишке могут быть не только ювенильные полипы, но и смешанный полипоз. Описаны серии случаев, когда у пациентов с генетически-подтвержденным диагнозом ювенильного полипоза в толстой кишке определялись только аденоматозные новообразования. В таких клинических ситуациях важное значение имеет молекулярно-генетическая диагностика.

В Российской Федерации до настоящего времени не были проведены исследования, направленные на изучение эндоскопической картины, а также клинико-генетических особенностей пациентов с синдромом ювенильного полипоза, а в русскоязычной литературе доступны единичные статьи, посвященные этому заболеванию, которые описывают в основном пациентов детского и подросткового возраста.

## ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

### 2.1 Общая характеристика исследования

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 *BMPRI1A*, мы добавили в критерии включения еще один – результат молекулярно-генетического исследования:

1. Наличие 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.
4. При несоответствии клиническим критериям, но в случае выявления при молекулярно-генетическом исследовании патогенных/вероятно патогенных вариантов генов *SMAD4* и *BMPRI1A*.

Дизайн исследования в виде блок-схемы представлен на рисунке 1.

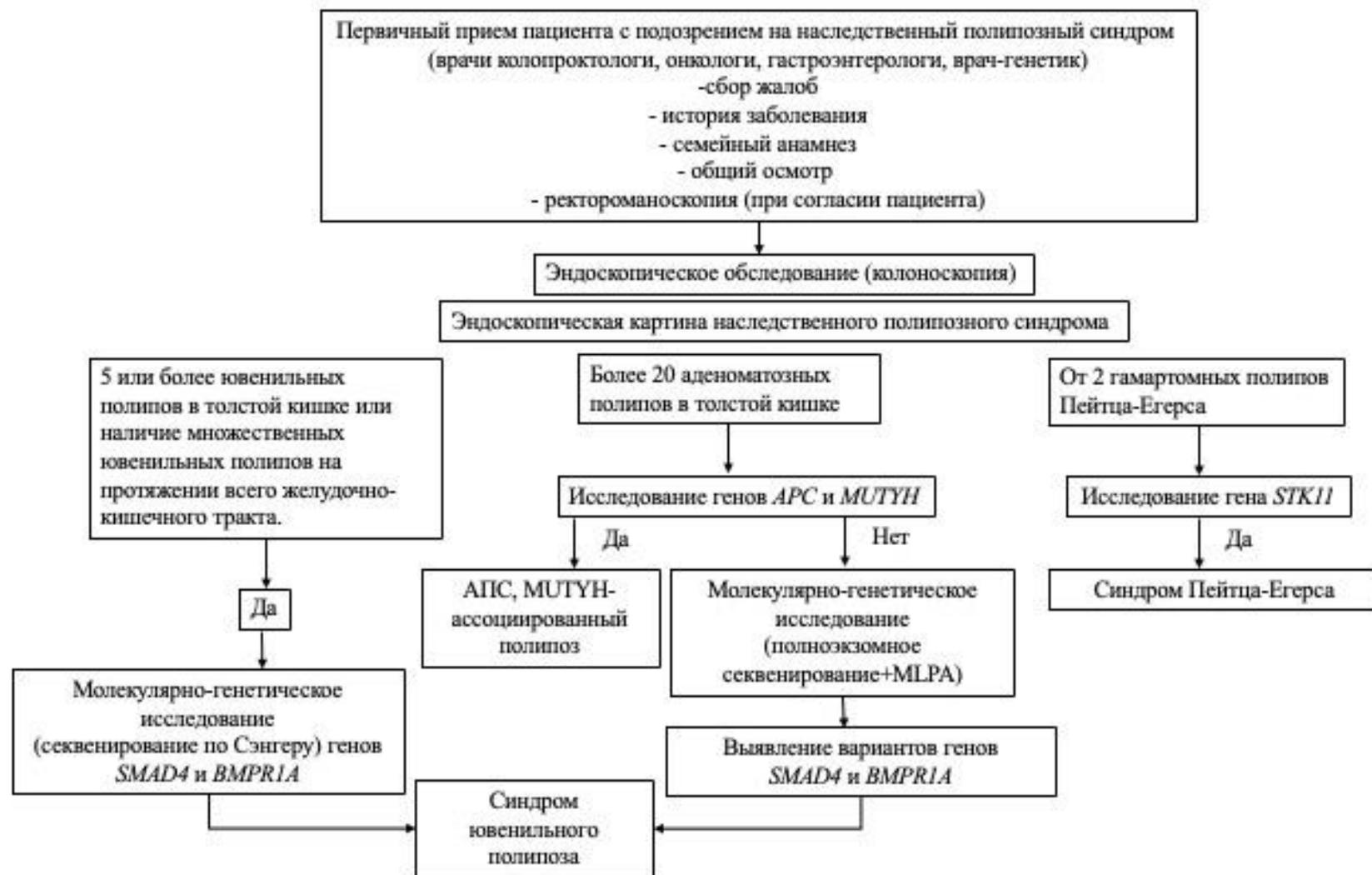


Рисунок 1 – Блок-схема диагностического поиска пациентов с подозрением на синдром ювенильного полипоза

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.

## **2.2 Методы диагностики**

### **2.2.1 Сбор анамнеза**

При первичном обращении все пациенты проходили консультацию профильных специалистов: врача-колопроктолога или врача-онколога, на приеме выполнялись сбор жалоб и анамнеза заболевания, анамнеза жизни, семейного анамнеза, выполняли физикальный осмотр, затем пациент направлялся на эндоскопическое исследование толстой кишки – колоноскопию.

При выявлении эндоскопических признаков наследственного полипозного синдрома, он направлялся на консультацию к врачу-генетику, где более подробно уточнялись следующие данные:

- начало и последующее течение заболевания;
- информация о всех кровных родственниках с составлением родословной.

### 2.2.2 Эндоскопические методы исследования

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-Ip 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. Примеры аденоматозных полипов с рыхлой поверхностью и наличием ворсинчатых

структур; ювенильных полипов с дольчатой, но гладкой поверхностью, без ворсичнатых структур отражены на рисунке 2.

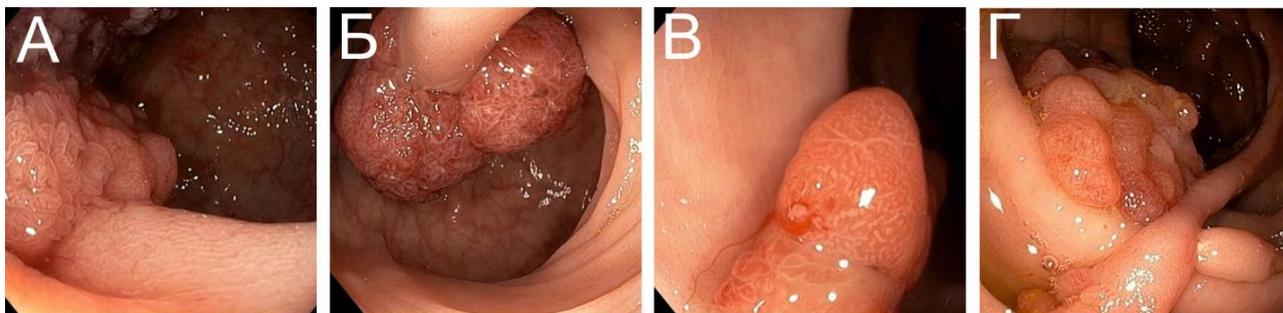


Рисунок 2 – Полипы, выявленные в толстой кишке, у пациентов с ювенильным полипозом: А, Б – полипы с рыхлой поверхностью, с наличием ворсичнатых структур. В, Г – полипы с дольчатой, но гладкой поверхностью, без ворсичнатых структур

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).

Эзофагогастродуоденоскопию (ЭГДС) проводили пациентам с целью диагностики заболеваний верхних отделах желудочно-кишечного тракта, также учитывались результаты обследований из других учреждений не позднее 6 месяцев до момента обращения. ЭГДС выполняли врачи-эндоскописты с различным стажем работы – от 3 до 10 лет на аппаратуре фирм Olympus (процессор EVIS EXERA III CV-190 PLUS). Исследование проводилось натощак. При наличии плохой переносимости или при желании пациента ЭГДС выполнялась в условиях внутривенной седации (с применением 1% Пропофола).

В процессе исследования проводился осмотр пищевода, желудка, луковицы и нисходящей части двенадцатиперстной кишки, выполнялась оценка рисунка

поверхности и сосудистого рисунка, наличие признаков воспалительных изменений. При выявлении полипов описывались их эндоскопические признаки и локализация.

### **2.2.3 Лучевые методы исследования**

При выявлении злокачественных новообразований и/или крупных новообразований толстой кишки на амбулаторном этапе выполняли компьютерную томографию (КТ) органов грудной клетки, брюшной полости и малого таза с внутривенным контрастированием препаратами Ультравист 370 и Омнипак 350 (аппарат Philips Brilliance – 64 СТ, Нидерланды).

При локализации новообразований в прямой кишке пациентам выполнялась магнитно-резонансная томография (МРТ) малого таза без контрастирования для оценки распространенности опухоли, состояния регионарных лимфоузлов на аппарате Philips Achieva 1,5Т. Также пациентам выполнялась МРТ органов брюшной полости с целью выявления отдаленных метастазов. При необходимости пациентам выполняли ультразвуковое исследование органов брюшной полости, малого таза для уточнения диагноза с помощью аппаратов Hi Vision Preirus Hitachi и Philips iU 22.

### **2.2.4 Молекулярно-генетические методы исследования**

ДНК выделяли из периферической крови пациентов с помощью автоматической станции MagNa pure compact, используя набор MagNa Pure Compact Nucleic Acid Isolation Kit (Roche, Швейцария). Концентрацию ДНК измеряли с помощью прибора Denovix, используя набор Qubit HS assay (Thermo Fisher, Латвия). Первым этапом секвенировали экзоны с прилегающими интронами генов *SMAD4* и *BMPRIA* методом Сэнгера на приборе «ABI PRISM 3500» (8 capillaries; Applied Biosystems), далее анализировали крупные перестройки методом MLPA (MRC Holland SALSA MLPA Probemix P158-D1 JPS). Часть ДНК

пациентов исследовали с помощью метода полноэкзомного секвенирования на приборе NextSeq 550 фирмы Illumina, согласно протоколу производителя, с подтверждением выявленных вариантов генов *SMAD4* и *BMPRIA* методом секвенирования по Сэнгеру. Значение для выявленных вариантов генов определялось с помощью рекомендаций CanVIG (CanVIG-UK Gene Specific Recommendations), а также ресурсов Franklin, GnomAD, Broad Institute Genomics и SpliceAI Lookup Broad Institute: патогенное, вероятно патогенное, вариант неясного значения, вероятно доброкачественное и доброкачественное.

### 2.2.5 Патоморфологические методы исследования

На амбулаторном этапе при колоноскопии выполнялась биопсия только из новообразований с признаками глубокой инвазии (при их наличии), в остальных случаях приоритет отдавался исследованию новообразования целиком – эндоскопически удаленные новообразования в процессе полипэктомии (которые были извлечены через колоноскоп) и операционные препараты.

Фиксацию препарата выполняли в 10%-м растворе формалина. С помощью микротомы производили срез. Окрашивание препарата выполняли гематоксилином-эозином. При наличии злокачественного новообразования определялась его природа, степень дифференцировки, глубина инвазии опухоли, наличие метастазов в лимфатические узлы, перивазальный и периневральный рост опухоли, наличие опухолевых депозитов в клетчатке.

При оценке операционного макропрепарата также определяли длину удаленной части кишки, расстояние от края опухоли до дистальной и проксимальной границ резекции.

При наличии полипов в макропрепарате при патоморфологическом исследовании оценивались: количество в каждом отделе толстой кишки, размер, гистологический тип, степень дисплазии.

### 2.3 Статистическая обработка результатов

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 GenVinomApps. 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 Лилiefорса, 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  $\chi^2$ -Пирсона (при минимальном ожидаемом значении 10 и более) или точный критерий Фишера (при минимальном ожидаемом значении  $<10$ ).

При сравнении трех независимых групп по количественному признаку применяли непараметрический H-критерий Краскела-Уоллиса. При значении  $p < 0,05$  применялась поправка на множественность сравнений Бонферрони с применением критерия Данна.

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  $p < 0,05$ .

## ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ ЭНДОСКОПИЧЕСКОГО ИССЛЕДОВАНИЯ

### 3.1 Характеристика полипов толстой кишки

#### *Характеристика новообразований толстой кишки, выявленных у 30 пациентов с СЮП*

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%) (рисунок 3).

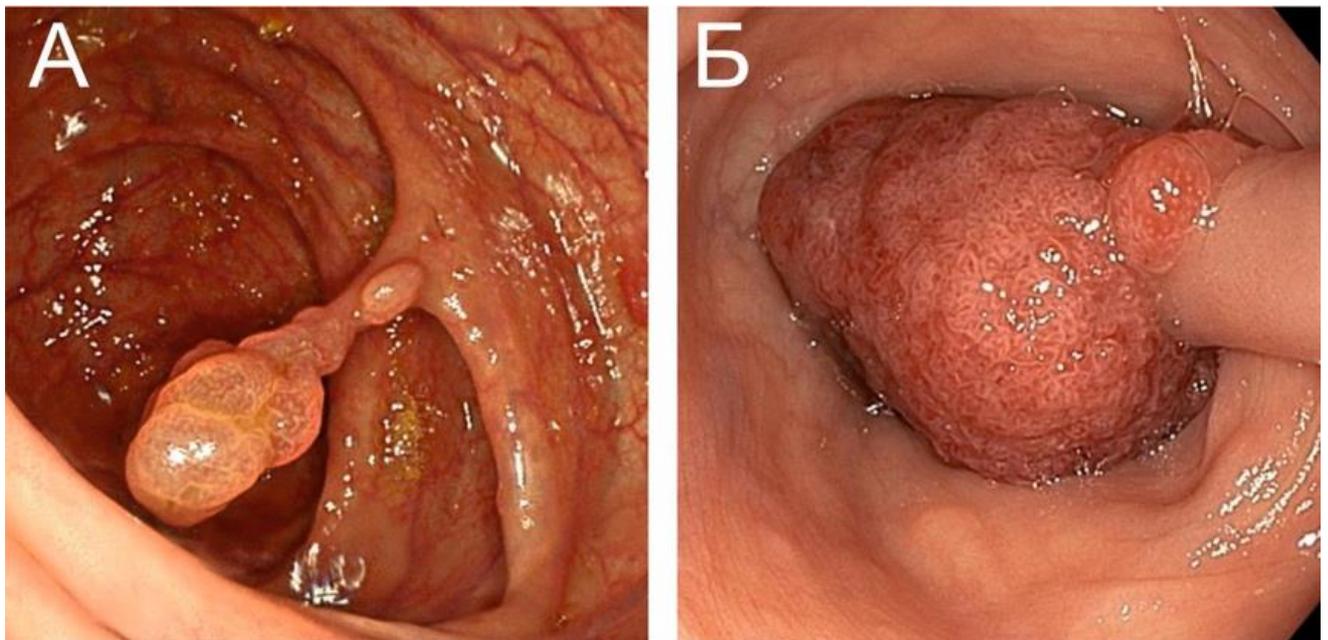


Рисунок 3 – Ювенильные (А) и аденоматозные (Б) полипы толстой кишки (осмотр в белом свете), выявленные у пациентов с ювенильным полипозом

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 6).

Таблица 6 – 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

***Характеристики эндоскопической картины заболевания в зависимости от патогенных/вероятно патогенных вариантов наследуемого гена***

Молекулярно-генетическую причину заболевания удалось установить у 20/30 (66,7%) пациентов (таблица 7). Из 20 пациентов с выявленными патогенными/вероятно патогенными вариантами: у 10/20 (50%) в толстой кишке были только ювенильные полипы, у 5/20 (25%) пациентов был смешанный полипоз, у 5/20 (25%) были аденоматозные новообразования.

Таблица 7 – Частота патогенных/вероятно патогенных вариантов в генах *SMAD4* и *BMPR1A* в зависимости от эндоскопической картины новообразований толстой кишки у пациентов с СЮП

Показатель	Только ювенильные полипы, n (%) N=10	Смешанный полипоз, n (%) N=5	Только аденоматозные полипы, n (%) N=5
Патогенный (вероятно патогенный) вариант гена <i>SMAD4</i>	5(50)	1(20)	3(60)
Патогенный (вероятно патогенный) вариант гена <i>BMPR1A</i>	5(50)	4(80)	2(40)
Примечание: *включены пациенты с патогенными/вероятно патогенным вариантами в генах <i>SMAD4</i> и <i>BMPR1A</i>			

***Сравнительные характеристики аденоматозных и ювенильных полипов, выявленных у пациентов, включенных в исследование***

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.

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

(таблица 8). Объяснение морфологической структуры белесоватых ямок будет приведено далее.

Таблица 8 – 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	<b>&lt;0,001</b>
Локализация, n (%) Прямая кишка Ободочная кишка	103 (30,0) 240 (70,0)	216 (31,6) 467 (68,4)	0,602
Парижская классификация, n (%) O-Is тип (на широком основании) O-Ir тип (на ножке)	275 (80,2) 68 (19,8)	350 (51,2) 333 (48,8)	<b>&lt;0,001</b>
Поверхность, n (%) Гладкая Рыхлая	331 (96,5) 12 (3,5)	590 (86,4) 93 (13,6)	<b>&lt;0,001</b>
Наличие белесоватых ямок округлых, вытянутой или неправильной формы, которые не соответствуют классификациям*, n (%)	0	559 (81,8)	<b>&lt;0,001</b>
Соответствие аденоматозным структурам*, n (%)	343 (100,0)	0	<b>&lt;0,001</b>
Ямочный рисунок Kudo S., n(%) III S III L IV	249(72,5) 83 (24,2) 11 (3,3)	–	–
Сосудистый рисунок по классификации Y.Sano, n(%) II	343 (100,0)	–	–
Результаты патоморфологического исследования, n/N (%) Аденомы	322/343 (93,9)	163/683 (23,9)	–

## Продолжение таблицы 8

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.			

***Характеристики новообразований с расхождением эндоскопической и морфологической картины***

Расхождение результатов эндоскопической диагностики и морфологической картины было выявлено в 191/683 (28%) новообразованиях, которые по эндоскопическим критериям изначально трактовались, как ювенильные полипы, их характеристики приведены в таблице 9. Размер данных новообразований составлял от 0,2 до 7,0 см, с медианой 1,2 (0,6;2) см, что не отличалось от других новообразований. Несмотря на гладкую поверхность характеризовать данные новообразования по классификации S.Kudo и Y.Sano не представлялось возможным. По результатам морфологического исследования 161/191 (84,3%) новообразований имели строение аденом с дисплазией эпителия низкой степени, 1/191 (0,5%) новообразование – аденомы с дисплазией эпителия высокой степени, 1/191 (0,5%) – аденокарциномы, другие новообразования были воспалительными и гиперпластическими полипами 28/191 (14,7%).

Таблица 9 – Характеристики полипов, которые эндоскопически были расценены, как ювенильные, но не подтвердились при патоморфологическом исследовании (n=191)

Показатели	Полипы N=191
Размер (см)	
Me (Q1;Q3)	1,2 (0,6,2)
Min-Max	0,2-7,0

## Продолжение таблицы 9

Локализация, n (%)	Ободочная кишка	103 (54)
	Прямая кишка	88 (46)
Поверхность полипов, n (%)	Гладкая	104 (54,5)
	Рыхлая	87 (45,5)
Результаты патоморфологического исследования, n (%)	Аденома low-grade	161 (84,3)
	Аденома high-grade	1 (0,5)
	Аденокарцинома	1 (0,5)
	Воспалительные и гиперпластические полипы	28 (14,7)

### 3.2 Эндоскопические признаки ювенильных полипов толстой кишки

На основании приведенных выше данных, был сформирован алгоритм эндоскопической диагностики новообразований у пациентов с синдромом ювенильного полипоза. Результаты эндоскопического исследования новообразований и их морфологической верификации представлены в виде блок-схемы (рисунок 4).

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.

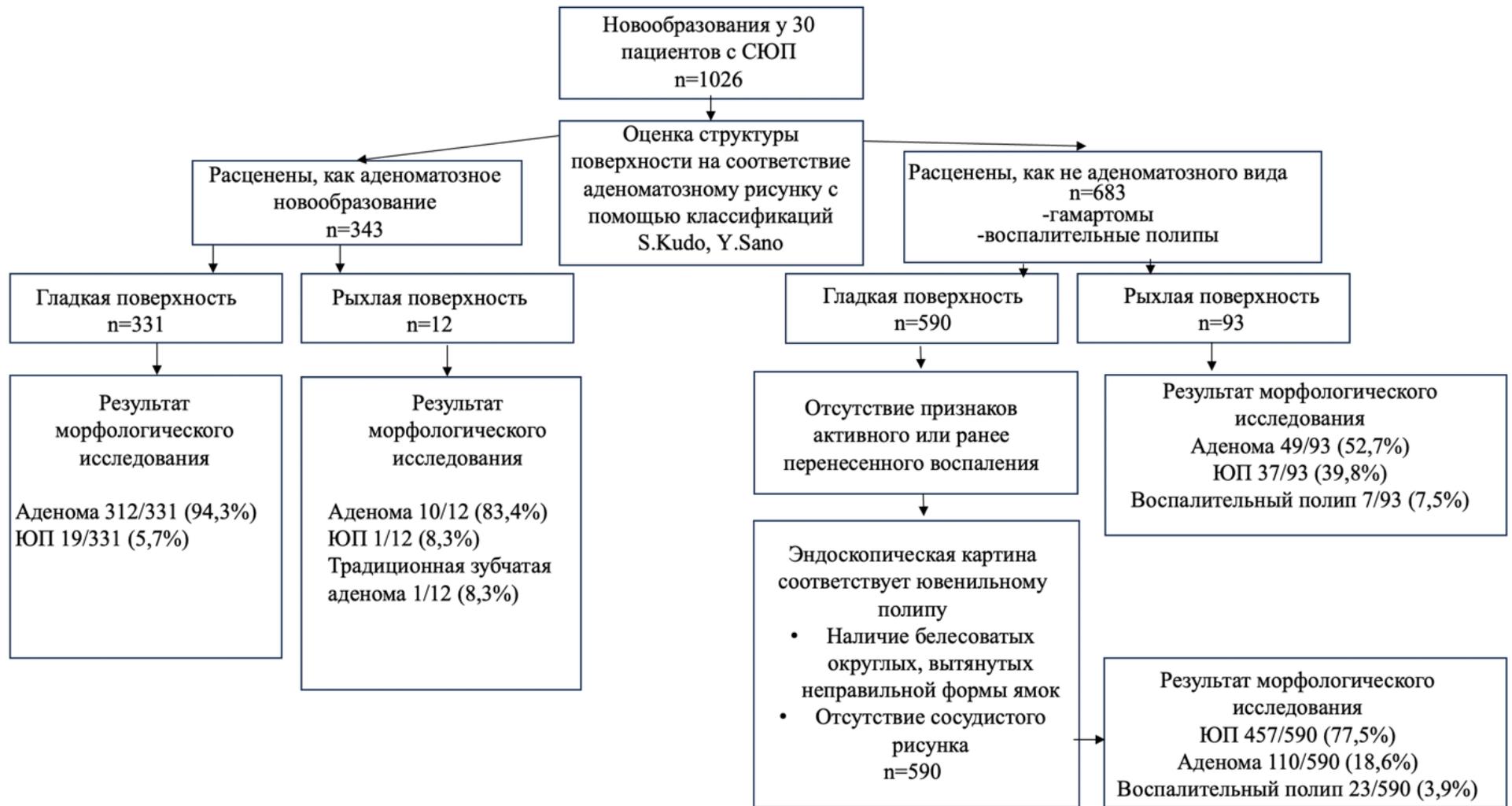


Рисунок 4 – Блок-схема диагностики новообразований, выявленных у пациентов с ювенильным полипозом (разработан автором)

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.

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 5–8.

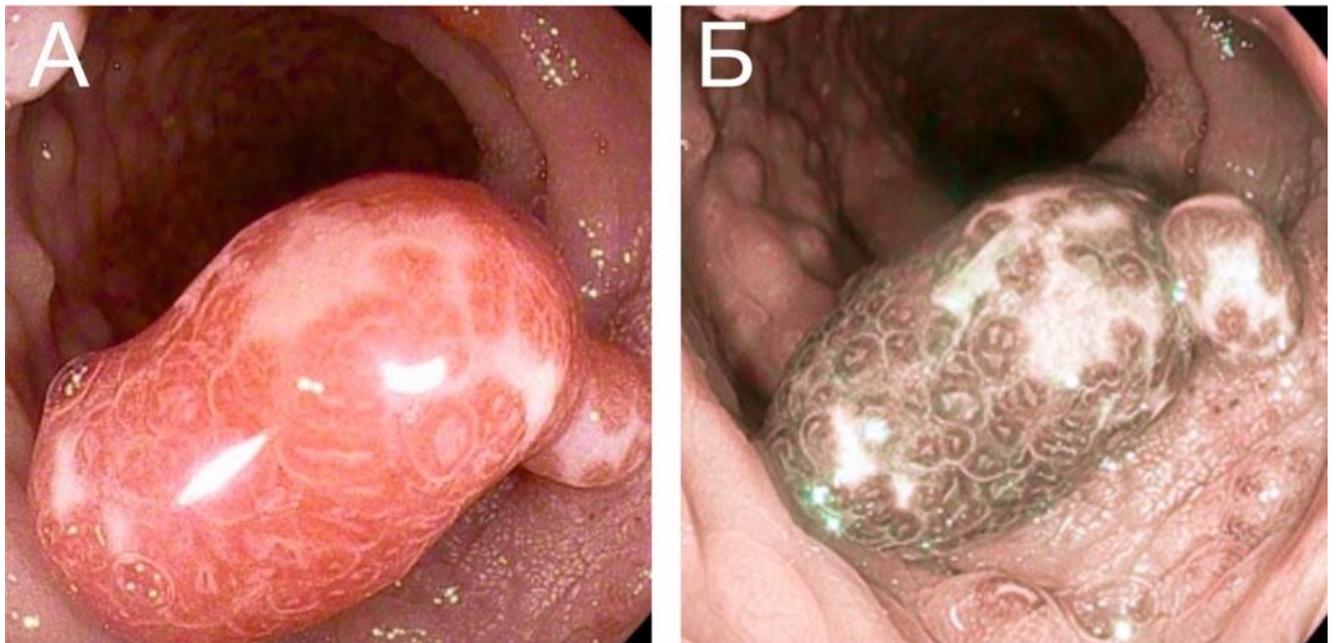


Рисунок 5 – Эндоскопические изображения ювенильных полипов толстой кишки.

Пациент Н., 60 лет: А – осмотр в белом свете. Б – осмотр в узком спектре света

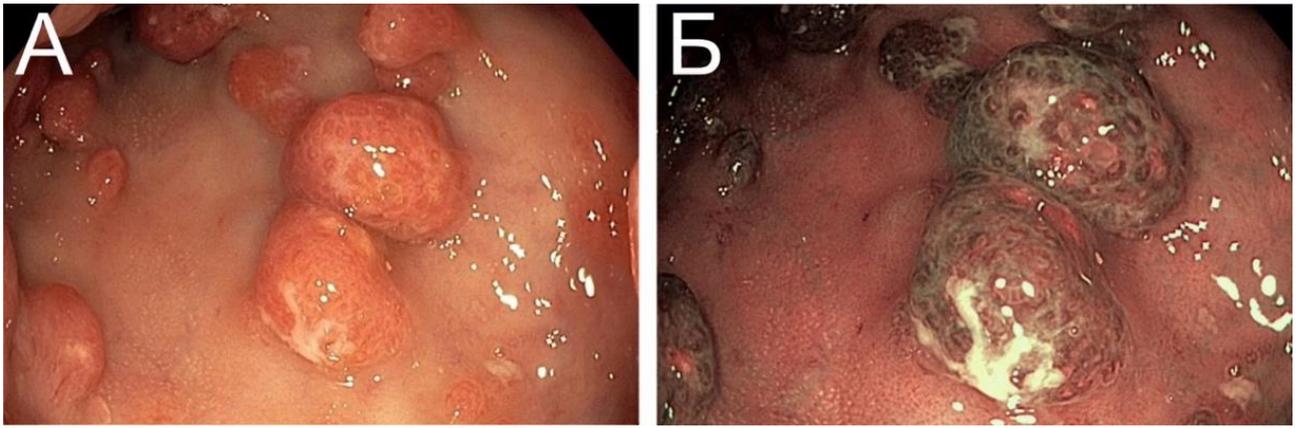


Рисунок 6 – Эндоскопические изображения ювенильных полипов толстой кишки, Пациентка В., 37 лет: А – осмотр в белом света; Б – осмотр в узком спектре света

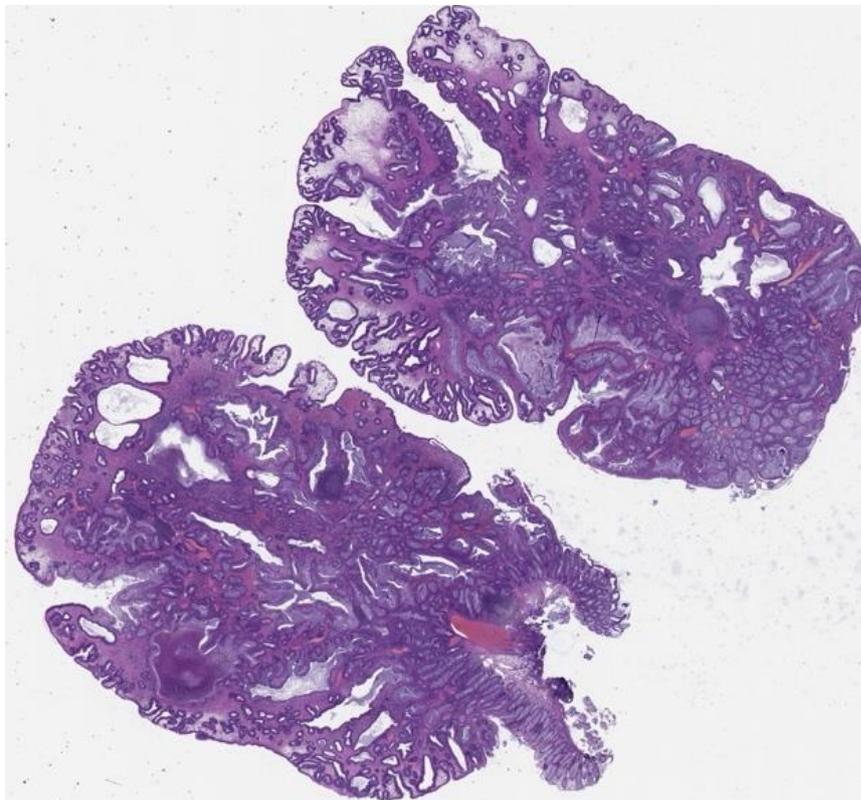


Рисунок 7 – Морфологическое исследование ювенильного полипа толстой кишки (увеличение x15; окраска гематоксилин-эозином). Пациентка М., 23 года

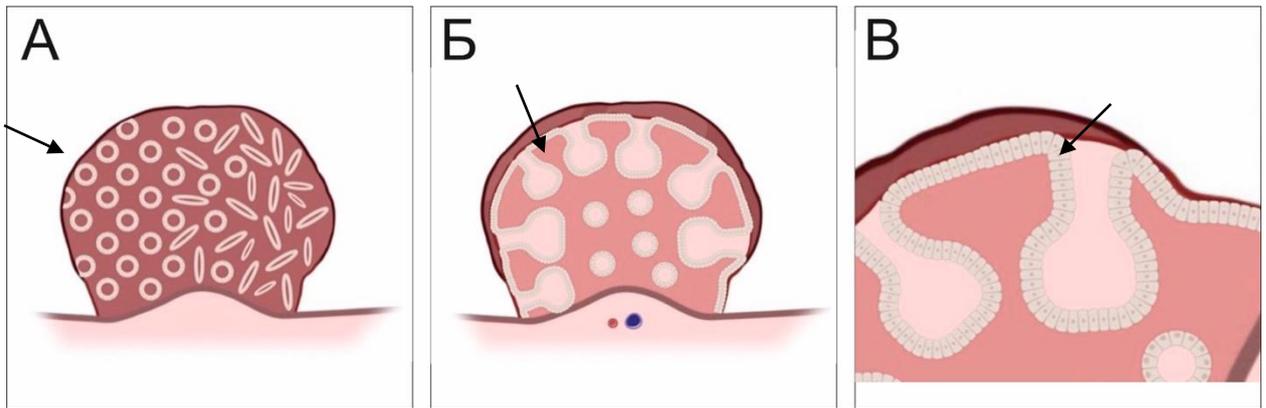


Рисунок 8 – Схематичное изображение ювенильного полипа (разработан автором): А – макроскопический вид ювенильного полипа (стрелкой указана белесоватая ямка); Б – срез ювенильного полипа (стрелкой указана расширенная и деформированная крипта); В – срез ювенильного полипа при увеличении (стрелкой указана расширенная и деформированная крипта)

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.

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 10).

Таблица 10 – 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	252 (72,0%)	237 (70,5%)	0,7
Прямая кишка	98 (28,0%)	99 (29,5%)	
Парижская классификация			
На ножке (O-Ip)	141 (40,3%)	118 (35,1%)	0,2
На широком основании (O-Is)	209 (59,7%)	218 (64,9%)	
Поверхность полипа			
Гладкая	329 (94,0%)	295 (87,8%)	0,005
Рыхлая	21 (6,0%)	41 (12,2%)	
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 11). 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).

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.

Таблица 11 – 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)	<b>0,028</b>
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)	<b>0,005</b>
Рисунок поверхности соответствует аденоматозному	0,01 (0,01 – 0,03)	<b>&lt;0,001</b>
Белесоватые ямки	88,7 (51,6 – 162,0)	<b>&lt;0,001</b>

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 12). 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 12 – Мультивариантный анализ предсказательной ценности эндоскопических критериев в выявлении ювенильных полипов, подтвержденных морфологическим исследованием

Переменная	$\beta$ (SD)	ОШ (95% ДИ)	p-value
Константа уравнения регрессии	-2,37 (0,49)	0,09 (0,03 – 0,23)	<b>&lt;0,001</b>
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)	<b>0,007</b>
Белесоватые ямки	3,34 (0,48)	28,32 (11,81 – 80,06)	<b>&lt;0,001</b>

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 9). 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.

На тестовой выборке (N=309) был проведен ROC-анализ и построена ROC-кривая (рисунок 10). 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 13).

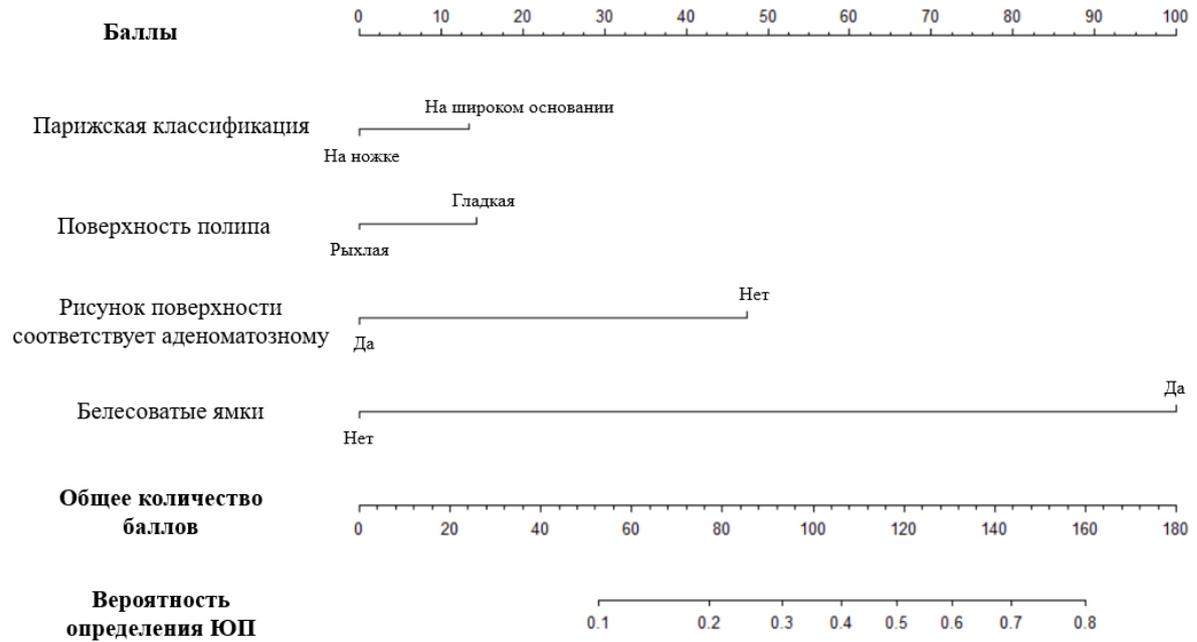


Рисунок 9 – Номограмма по оценке вероятности выявления ювенильных полипов на основании эндоскопических критериев (разработан автором)

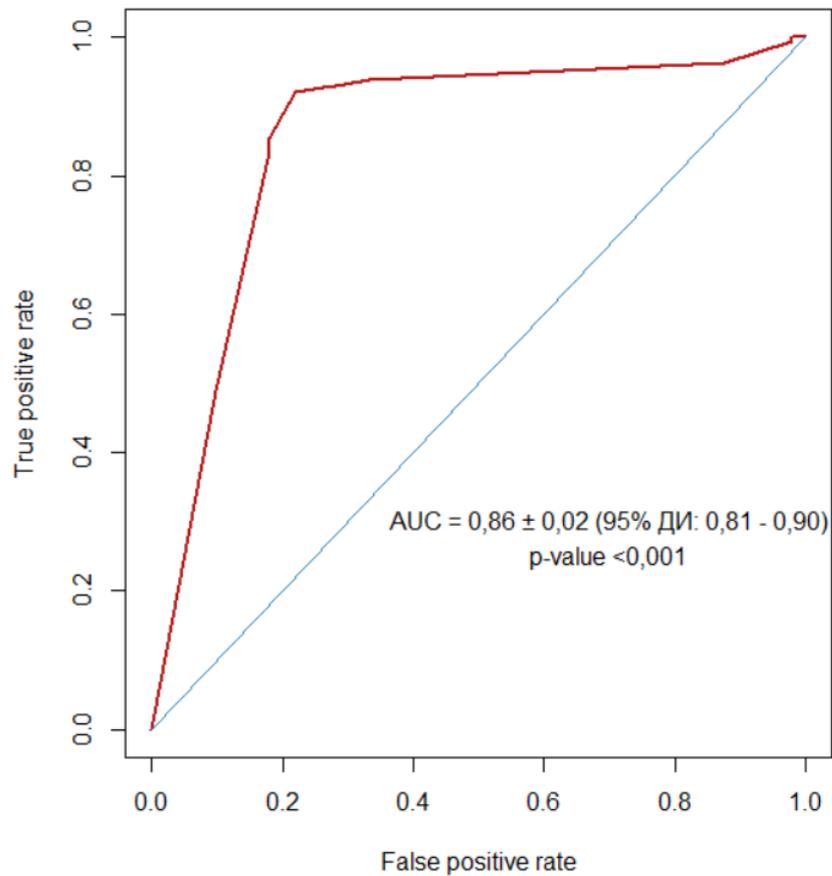


Рисунок 10 – ROC-кривая полученной модели, построенная на тестовой выборке (разработан автором)

Таблица 13 – 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 14).

Таблица 14 – 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  $p_{\text{общая точность}}=0,16$ ).

## ГЛАВА 4. НЕПОСРЕДСТВЕННЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ ОБСЛЕДОВАНИЯ ПАЦИЕНТОВ

### 4.1 Особенности клинической картины

Синдром ювенильного полипоза чаще встречался у пациентов мужского пола – 19/30 (63,3%). У половины пациентов 15/30 (50%) изначальным направительным диагнозом в других лечебных учреждениях был семейный аденоматозный полипозный синдром. Среди всех (n=30) пациентов только у 25 были доступны данные по семейному анамнезу – у 16/25 (64%) пациентов он был отягощен. Клинические проявления были неспецифичны и наблюдались у 25/30 (83,3%) пациентов с синдромом ювенильного полипоза. Наиболее частыми клиническими проявлениями у пациентов были выделение крови со стулом – у 20/25 (80%) пациентов, проявления анемии – у 11/25 (44%) пациентов, учащение стула и боль в животе у 9/25 (36%) и 2/25 (8%) пациентов, соответственно. Первые клинические проявления наблюдались у пациентов с 3 до 62 лет с медианой 24,5 (14; 36,5). При этом жалобы на учащение стула и примесь крови были первыми проявлениями, начиная с раннего возраста, учитывая анамнез пациентов. Эндоскопическое исследование верхних отделов желудочно-кишечного тракта (ЭГДС) было выполнено у 19/30 (63,3%) пациентов. Патогенные/вероятно патогенные варианты генов были определены у 18/28 (64,3%) семей. Полная информация по пациентам приведена в таблице 15.

Таблица 15 – Клинические особенности пациентов с синдромом ювенильного полипоза

Показатели	Пациенты, n = 30
Пол, n (%)	
Мужской	19 (63,3)
Женский	11 (36,7)
Наличие семейного анамнеза, n / N (%)	16/25 (64,0)

Продолжение таблицы 15

Возраст первых клинических проявлений, лет Me (Q1;Q3); Min-Max	24,5 (14; 36,5) 3 – 62
Изначальный направительный диагноз, n (%)	
АПС	15 (50,0)
СПЕ	2 (6,7)
СЮП	8 (26,7)
СРК	5 (16,7)
Наличие клинических проявлений, n (%)	25 (83,3)
Клинические проявления, n / N (%)	
Примесь крови в стуле	20/25 (80,0)
Анемия	11/25 (44,0)
Диарея	9/25 (36,0)
Боль в животе	2/25 (8,0)
Наличие патогенного/вероятно патогенного варианта гена в семье, n(%)	18/28 (64,3)
Наличие патогенного/вероятно патогенного варианта гена, n / N (%)	
<i>SMAD4</i>	7/18 (38,9)
<i>BMPR1A</i>	11/18 (61,1)
Наличие колоректального рака, n (%)	4 (13,3)
Наличие полипов в верхних отделах желудочно- кишечного тракта, n / N (%)	12/19 (63,2)
Полипы в верхних отделах желудочно- кишечного тракта, n / N (%)	
Полипы желудка	7/12 (58,3)
Полипы 12-перстной кишки	3/12 (25,0)
Полипы желудка и 12-перстной кишки	2/12 (16,7)
Наличие сосудистых мальформаций, n (%)	4 (13,3)
Наличие сопутствующих заболеваний, n (%)	5 (16,7)
Уровень гемоглобина, г/л Me (Q1;Q3); Min-Max	123,5 (98; 149) 69 – 160
Примечание: АПС – наследственный аденоматозный полипозный синдром. СПЕ – синдром Пейтца-Егерса. СЮП – синдром ювенильного полипоза. ЖКТ – желудочно-кишечный тракт. СРК – синдром раздраженного кишечника	

#### 4.2 Наследственные патогенные/вероятно патогенные варианты генов

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 16).

Таблица 16 – 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 17), в гене *SMAD4* – 7 вариантов, среди них 1 крупная делеция и 1 крупная дупликация (таблица 18). 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 17 – Наследственные варианты гена *BMPRIA* (NM\_004329.3) (n=11)

Точковый вариант	Протяженная перестройка	Новый вариант	Патогенность (критерии)
c.675+4del		да	LP PM2 (M) PP3 (supp) PP1 (Strong)
c.1081C>T p.(Arg361Ter)		–	–
	del 9-13 ex [NC_000010.9g.(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_88649630)del]	–	–

## Продолжение таблицы 17

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 18 – 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_4682746 0)_(46858720_?)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)	–	–	–
–	del 1 ex [NC_000018.8 g.(?_46810320)_(4681 1230_46827460)del]	–	–
Примечание: LP – likely pathogenic (вероятно патогенный вариант гена). *c.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			

Обобщенная схема эндоскопического обследования и последующего генетического поиска представлена на рисунке 11.



Рисунок 11 – Блок-схема эндоскопического и генетического обследования пациентов с подозрение на синдром ювенильного полипоза

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 *BMPRI1* ( $n=11$ ). Кроме того, еще у двух пациентов были обнаружены варианты неясного значения гена *BMPRI1*, однако, данные пациенты соответствовали клиническим критериям ювенильного полипоза. У 8 пациентов ( $n=8$ ) варианты генов *SMAD4* или *BMPRI1* 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 *BMPRI1*, 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 189).

Таблица 19 – 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
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

Продолжение таблицы 19

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 (Q <sub>1</sub> ;Q <sub>3</sub> ); 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> )			

Показаниями для выполнения оперативных вмешательств были:

У 2 пациентов – членов одной семьи с патогенным/вероятно патогенным вариантом гена *SMAD4* были выполнены резекция 1/3 и 2/3 желудка из-за тяжелой анемии и множественных полипов, которые невозможно было удалить эндоскопически.

Колэктомия и колпроктэктомия были выполнены (n=3) пациентам, у которых в толстой кишке в процессе эндоскопического исследования были выявлены множественные полипы (от 65 до 200 штук), у двух из этих пациентов был рак прямой кишки.

У двух (n=2) пациентов с диагностированным раком левого изгиба ободочной кишки и раком нисходящей кишки была выполнена резекция толстой

кишки. У одного (n=1) пациента была выполнена резекция сигмовидной кишки и правосторонняя гемиколэктомия, из-за крупных новообразований более 4 сантиметров, которые нельзя было удалить эндоскопически.

Остальным (n=12) пациентам была выполнена полипэктомия, так как была возможность эндоскопической санации выявленных в толстой кишке новообразований.

Другим 10 пациентам без выявленных патогенных/вероятно патогенных вариантов наследуемых генов были проведены: 1 пациенту выполнена колпроктэктомия, так как были множественные (в количестве 201) полипы и анемия (был установлен диагноз семейный аденоматоз и на тот момент не было технической возможности выполнить полноэкзомное секвенирование), 1 пациенту – резекция толстой кишки по месту жительства из-за множественных (точное количество не было отражено в выписных документах) полипов и выраженной анемии, 8 пациентам – эндоскопическая полипэктомия.

Таким образом эндоскопическое удаление новообразований толстой кишки было выполнено у 20/30 (66,7%) пациентов.

#### **4.3 Эндоскопическое исследование верхних отделов желудочно-кишечного тракта**

Исследование верхних отделов желудочно-кишечного тракта было выполнено у 19/30 (63,3%) пациентов, включенных в исследование. В процессе эзофагогастродуоденоскопии полипы верхних отделов желудочно-кишечного тракта были выявлены у 11/19 (57,9%) пациентов. Полипы желудка были диагностированы у 6/11 (54,6%) пациентов; полипы тонкой кишки – у 3/11 (27,3%) пациентов, наличие полипов как в желудке, так и в двенадцатиперстной кишке было выявлено у 2/11 (18,2%) пациентов. Выявленные полипы представлены на рисунках 12 и 13, соответственно.

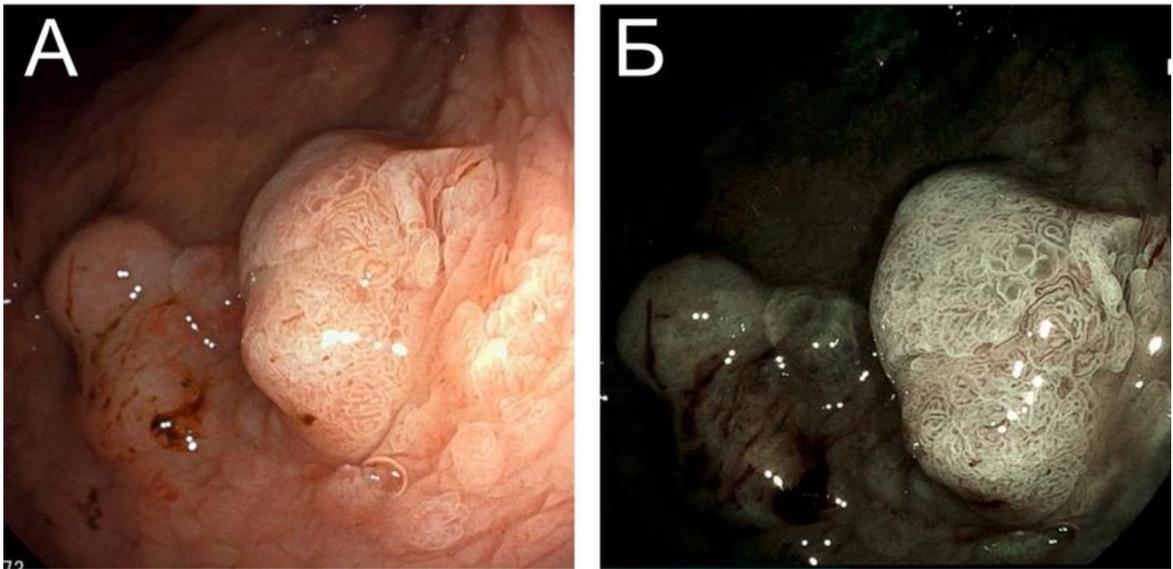


Рисунок 12 – Гиперпластические полипы желудка. Пациент С., 30 лет: А – осмотр в белом свете; Б – осмотр в узком спектре света

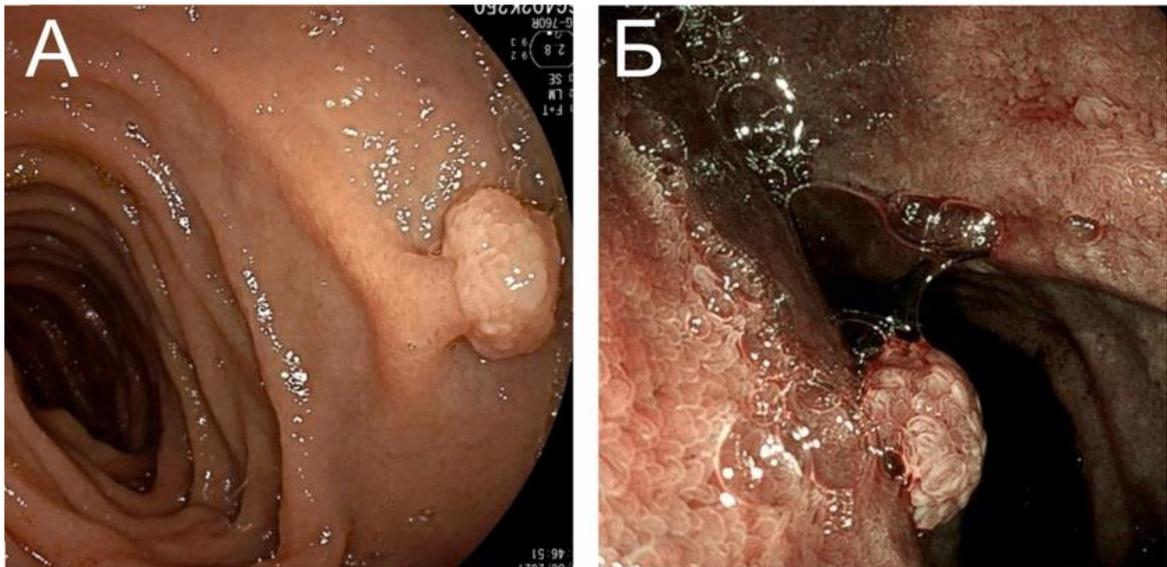


Рисунок 13 – Полип терминальной части подвздошной кишки, пациентка В. 33 года: А – осмотр в белом свете; Б – осмотр в узком спектре света

Из 11 пациентов с наличием полипов в верхних отделах желудочно-кишечного тракта: у 4 (36,4%) пациентов был определен патогенный/вероятно патогенный вариант гена *SMAD4*, у 4 (36,4%) патогенный/вероятно патогенный вариант гена *BMPRI1A* и у 3 (27,3%) пациентов патогенный/вероятно патогенный вариант гена не был определен.

#### 4.4 Спектр внекишечных проявлений у пациентов с ювенильным полипозом

Возможные клинические проявления синдрома наследственных геморрагических телеангиоэктазий (НГТ) – различные сосудистые мальформации – были выявлены у 4/9 (44,4%) пациентов с патогенным/вероятно патогенным вариантом гена *SMAD4*: у 2 пациентов по данным КТ гемангиома печени; у 1 пациентки по результатам видеокапсульной эндоскопии была выявлена ангиоэктазия тонкой кишки; у 1 пациента по данным КТ артерио-венозная мальформация легкого.

На рисунке 14 представлено КТ-изображение гемангиомы печени у пациента с ювенильным полипозом — образование более 6 см в диаметре, с четкими бугристыми контурами, четко отграниченное от окружающей ткани. С периферическим «глубчатым» накоплением контрастного вещества по типу незамкнутого кольца в артериальную и венозную фазу усиления и последующими центростремительным накоплением контрастного вещества к отсроченной фазе без признаков периферического вымывания.

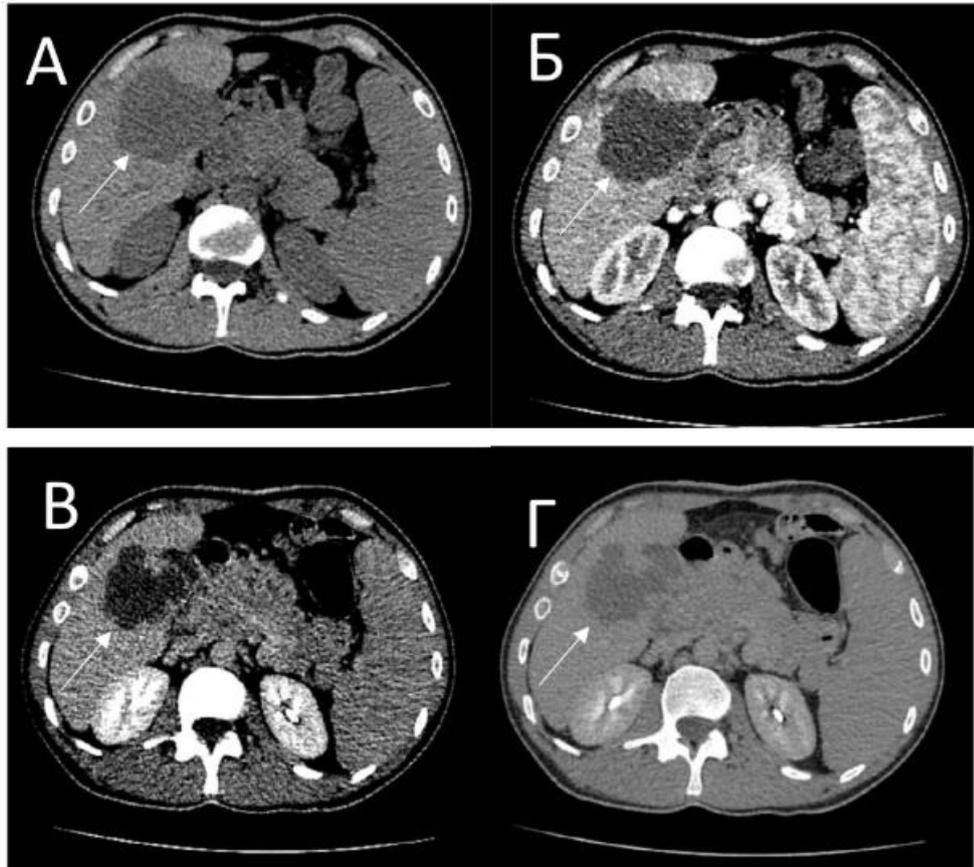


Рисунок 14 – Кавернозная гемангиома печени у пациента с ювенильным полипозом, указана стрелкой. Пациент К., 33 года: А – натив; Б – артериальная фаза; В – венозная фаза; Г – отсроченная фаза

Особый интерес представляет клиническое наблюдение пациентки с ангиоэктазией в тонкой кишке.

#### *Клинический пример №1*

Пациентка Г. обратилась в ФГБУ «НМИЦ колопроктологии имени А.Н. Рыжих» в 2018 году в возрасте 18 лет с жалобами на тянущие боли в животе, кашицеобразный и жидкий стул 2-3 раз в сутки, периодическое выделение алой крови при дефекации.

Из анамнеза известно, что в 2014 г. у пациентки по месту жительства диагностирована анемия со снижением уровня гемоглобина до 55 г/л, в связи с чем пациентка была госпитализирована по месту жительства в реанимационное отделение, где выполнялись гемотрансфузии, а также осуществлялся прием

железосодержащих препаратов. Несмотря на проводимую терапию жалобы сохранялись. При колоноскопии по месту жительства в 2018 году во всех отделах толстой кишки были выявлены множественные полипы до 1,5-2,5 см, выполнено их эндоскопическое удаление. При морфологическом исследовании: ювенильные полипы с очаговой дисплазией эпителия, пациентке был установлен диагноз ювенильного полипоза.

Учитывая снижение уровня гемоглобина до 68 г/л, проводилась гемотрансфузия, инфузия препаратов железа. В 2018 году было выполнено еще два этапа эндоскопического удаления полипов толстой кишки.

В условиях ФГБУ «НМИЦ колопроктологии имени А.Н. Рыжих» начиная с 2018 по 2022 год было выполнено 4 этапа эндоскопического удаления полипов толстой кишки, по данным морфологического исследования – ювенильные полипы толстой кишки.

Был проведен молекулярно-генетический анализ ДНК – выявлен патогенный вариант гена *SMAD4(NM\_005359.6):c.1081C>A p.(Arg361Ser;)*, диагноз ювенильного полипоза был подтвержден.

Учитывая снижение уровня гемоглобина, несмотря на эндоскопическое удаление полипов толстой кишки, в 2024 году пациентке было выполнено видеокапсульное исследование тонкой кишки: ориентировочно в проксимальной трети тощей кишки была выявлена ангиоэктазия размером до 0,3-0,4 см (рисунок 15), пациентке было рекомендовано выполнить энтероскопию с аргоно-плазменной коагуляцией ангиоэктазии, однако, пациентка по семейным обстоятельствам выбыла из-под наблюдения.

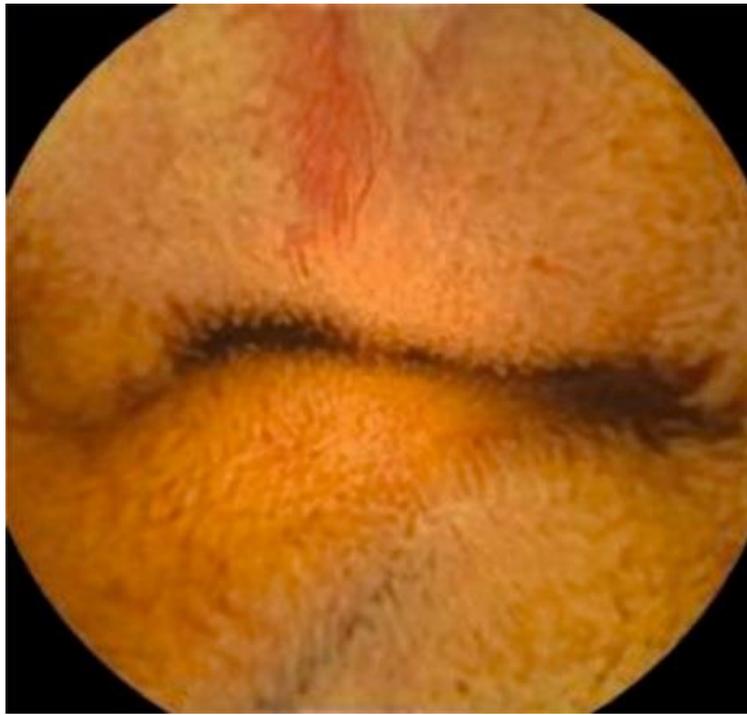


Рисунок 15 – Ангиоэктазия в тощей кишке, выявленная по результатам видеокапсульной эндоскопии. Пациентка Г., 24 года

#### **Спектр сопутствующих заболеваний у пациентов с ювенильным полипозом**

Гипергонадотропный гипогонадизм, синдром Клейнфельтера, тестикулярный микролитиаз, идиопатическая гиперпролактинемия, субклинический гипотиреоз, нарушение толерантности к глюкозе (n=1), ожирение (n=1), умственная отсталость и желчно-каменная болезнь (n=1), врожденный порок сердца (n=1) определялись у пациентов с наследуемым патогенным/вероятно патогенным вариантом гена *BMPRI1A* (n=4), а у 1 пациента с патогенным/вероятно патогенным вариантом гена *SMAD4* была бронхиальная астма.

#### **4.5 Характеристика рака толстой кишки**

В нашем исследовании у 4/30 (13,3%) пациентов был выявлен колоректальный рак: у 2/4 (50%) с патогенным вариантами гена *SMAD4* в возрасте 33 лет и 34 лет, у 2/4 (50%) с патогенными вариантами гена *BMPRI1A* в возрасте 56 лет

и 46 лет, что соотносится с данными мировой литературы. Далее все вышеописанные случаи будут приведены в виде клинических примеров.

### ***Клинический пример №2***

Пациент А. в возрасте 46 лет обратился в 2020 году в ФГБУ «НМИЦ колопроктологии имени А.Н. Рыжих» Минздрава России с жалобами на выделение алой крови при акте дефекации. Ранее при плановом обследовании по месту жительства были выявлены множественные полипы толстой кишки, крупное новообразование прямой кишки. При колоноскопии в ФГБУ «НМИЦ колопроктологии имени А.Н. Рыжих» Минздрава России был диагностирован рак нижнеампулярного отдела прямой кишки на фоне наличия множественных (до 60 штук) аденоматозных полипов, локализующихся во всех отделах толстой кишки размерами от 0,2 до 3,0 см в Д. Семейный анамнез отягощен: бабушка пациента по материнской линии умерла в возрасте 65 лет с установленной причиной смерти – полипоз толстой кишки.

Пациент был консультирован в кабинете наследственных заболеваний кишечника: учитывая клиническую картину, возраст пациента, было заподозрено развитие рака прямой кишки на фоне генетически-детерминированного полипоза толстой кишки – семейный аденоматозный полипозный синдром. Был проведен молекулярно-генетический анализ ДНК – патогенные/вероятно патогенные варианты генов *APC* и *MUTYH* не выявлены. Пациенту была выполнена лапароскопически-ассистированная колпроктэктомия с формированием тонкокишечного J-образного резервуара, резервуаро-анального анастомоза, илеостомией по Торнболлу. При гистологическом исследовании удаленного препарата – аденокарцинома прямой кишки G2, pT3 pN1a(1/77) cM0, L1, V1, R0, на фоне полипоза толстой кишки (аденоматозные и гиперпластические полипы).

Послеоперационный период проходил на фоне несостоятельности резервуаро-ректального анастомоза с формированием пресакральной патологической полости. Проводилась инфузионная, антибактериальная, корригирующая терапия, а также местная терапия, направленная на купирование

воспалительных реакций – с положительным эффектом. В послеоперационном периоде пациенту по месту жительства проведено 4 курса адьювантной системной ХТ по схеме XELOX. При контрольном обследовании в 2021г. признаков возврата заболевания не выявлено, дефектов стенки резервуара, а также стенки кишки в области анастомоза не выявлено, выполнена реконструктивно-восстановительная операция. По данным полноэкзомного секвенирования, выполненного в 2022 году, у пациента был выявлен патогенный вариант гена *BMPRIA*(*BMPRIA: del 9-13 ex[NC\_000010.9 g.(88662150\_88667040)\_(88673810\_?)del]*) и был установлен диагноз – синдром ювенильного полипоза.

### ***Клинический пример № 3***

Пациент Н. наблюдался в ФГБУ «НМИЦ колопроктологии имени А.Н. Рыжих» Минздрава России, начиная с 1981г. (в возрасте 18 лет) по 1992г. по поводу семейного аденоматоза толстой кишки.

Семейный анамнез отягощен: у матери пациента с 40-летнего возраста выполняли удаление полипов толстой кишки, умерла в 74 года от рака толстой кишки. У отца колоректальный рак в 70 лет; у деда по линии матери рак пищевода в 60 лет. С 1981 по 1992 год пациенту ежегодно выполнялись полипэктомии. С 1992 г. по декабрь 2019 г. по месту жительства ему выполнялись полипэктомии 1 раз в 2 года. В сентябре 2020г. по месту жительства в срочном порядке по поводу острой кишечной непроходимости опухолевого генеза (рак нисходящего отдела ободочной кишки) был оперирован в объеме обструктивной левосторонней гемиколэктомии, расширенной лимфаденэктомии, с формированием концевой трансверзостомы. В дальнейшем проведено 6 курсов ХТ по схеме CAPOX. Обратился в ФГБУ «НМИЦ колопроктологии имени А.Н.Рыжих» в 2022 году для выполнения реконструктивно-восстановительной операции. Пациент был комплексно обследован. При колоноскопии были выявлены множественные новообразования гамартomatного и аденоматозного вида в функционирующих (слепая, восходящая ободочная и поперечная ободочная кишка) и в отключенных отделах (сигмовидная и прямая кишка) (рисунок 16). Проведен молекулярно-

генетический анализ ДНК – патогенные/вероятно патогенные варианты генов *APC* и *MUTYH* не выявлены. По данным полноэкзомного секвенирования был обнаружен патогенный вариант гена *BMPRIA (NM\_004329.3):c.127\_128del p.(Lys43ValfsTer27)*, таким образом был установлен диагноз ювенильного полипоза. В течение 2022 года было выполнено 5 этапов эндоскопического удаления новообразований толстой кишки. Морфологическая картина удаленных в процессе полипэктомий полипов соответствует ювенильным и воспалительным полипам. В мае 2023г. пациенту выполнена реконструктивно-восстановительная операция с ликвидацией трансверзостомы и формированием трансверзосигмоидного анастомоза. В 2024 году пациенту также выполнялась эндоскопическая полипэктомия.

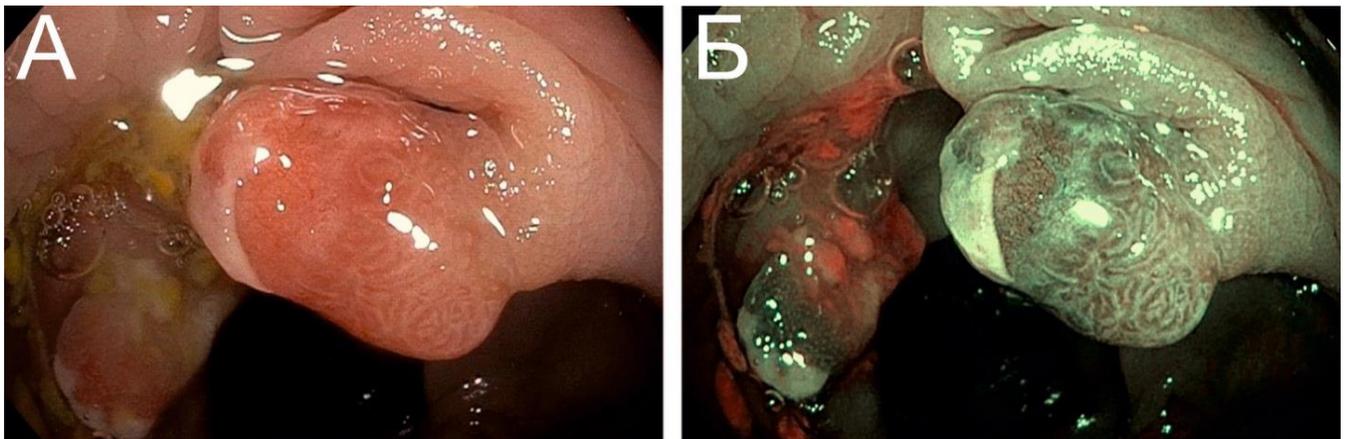


Рисунок 16 – Ювенильные полипы толстой кишки. Пациент Н., 60 лет: А – полипы в белом свете; Б – полипы в узком спектре света

#### ***Клинический пример № 4***

Пациент Н. обратился в 2018 году в возрасте 34 лет в ФГБУ «НМИЦ колопроктологии имени А.Н. Рыжих» Минздрава России с жалобами на выделение крови во время дефекации, дискомфорт в животе, полуоформленный стул до 3-4 раз в день. По месту жительства был установлен диагноз – аденоматозный полипоз толстой кишки. Семейный анамнез отягощен: у матери был рак толстой кишки. Направлен в ФГБУ «НМИЦ колопроктологии имени А.Н. Рыжих» Минздрава России для обследования и определения тактики лечения. При колоноскопии: в

различных отделах ободочной и прямой кишок обнаружено более 100 аденоматозных полипов. Была выполнена биопсия из наиболее крупных новообразований – аденомы со слабой дисплазией эпителия, с умеренной дисплазией эпителия и с тяжелой дисплазией эпителия. Проведен молекулярно-генетический анализ ДНК – патогенные/вероятно патогенные варианты генов *APC* и *MUTYH* не выявлены, но установлен диагноз: семейный аденоматоз толстой кишки. Выполнена колпроктэктомия с демукозацией дистального отдела прямой кишки и формированием тонкокишечного J-образного резервуара, илеоректального анастомоза, илеостомии по Торнболлу. Гистологическое исследование удаленного препарата: аденоматоз толстой кишки с участком умеренно дифференцированной аденокарциномы в тубулярной аденоме прямой кишки, pT1N0(0/117)Mx, R0.

Пациенту выполнена плановая реконструктивно-пластическая операция по восстановлению непрерывности кишечника в объеме внутрибрюшного закрытия илеостомы. В 2020 году пациент повторно обратился по поводу острого парапроктита и наличия свища. В 2021 году было выполнено иссечение свища, введение фибринового клея, бужирование резервуароректального анастомоза. В 2022 году по данным полноэкзомного секвенирования у пациента был выявлен патогенный вариант гена *SMAD4* (*dup2-12[NC\_000018.8g.(46811230\_46827460)(46858720\_?) dup]*) и установлен диагноз – синдром ювенильного полипоза.

### **Клинический пример № 5**

Пациент К. обратился в 2021 году в ФГБУ «НМИЦ колопроктологии имени А.Н. Рыжих» Минздрава России в возрасте 33 лет. 19.03.2021г. пациент был госпитализирован и в связи с острой кишечной непроходимостью, обусловленной раком ободочной кишки в области селезеночного изгиба, в экстренном порядке была сформирована петлевая трансверзостома. Из анамнеза известно, что с 6 лет у пациента анемия, в возрасте 8 лет были выявлены полипы желудка, было рекомендовано динамическое наблюдение. Семейный анамнез отягощен: у матери

и родной сестры пациента, а также у двоюродного брата выявлены полипы желудка. При эндоскопическом исследовании в области левого изгиба ободочной кишки выявлена циркулярная, резко суживающая просвет кишки опухоль, а также крупное эпителиальное новообразование верхнеампулярного отдела прямой кишки на фоне множественных ювенильных и воспалительных полипов (рисунок 17).



Рисунок 17 – Эпителиальные новообразования толстой кишки, выявленные у пациента. Пациент К., 33 года: А – циркулярная опухоль левого изгиба ободочной кишки; Б – крупное эпителиальное новообразование верхнеампулярного отдела прямой кишки; В – ювенильные полипы толстой кишки

Проведен молекулярно-генетический анализ ДНК – патогенные/вероятно патогенные варианты генов *APC* и *MUTYH* не выявлены, но по данным полноэкзомного секвенирования был обнаружен патогенный вариант гена *SMAD4* (*SMAD4*(NM\_005359.6):c.346C>T p.(Gln116Ter)) и был установлен диагноз ювенильного полипоза.

Пациенту была выполнена сочетанная резекция левых отделов ободочной кишки с ликвидацией двуствольной трансверзостомы и формированием трансверзосигмоидного анастомоза ручным швом; удаление ворсинчатой опухоли прямой кишки.

При морфологическом исследовании удаленного препарата: слизистая аденокарцинома левого изгиба ободочной кишки на фоне ворсинчатой аденомы, pT4apN2a(6/62)pM1c(PER), L1, Pn1, V1, R1, ворсинчатая аденома прямой кишки с дисплазией эпителия низкой степени и небольшим участком тяжелой дисплазии.

Морфологическая картина в других полипах более всего соответствует воспалительным псевдополипам толстой кишки.

Приведенные нами клинические примеры подчеркивают важность своевременной диагностики и соблюдения интервалов наблюдения у пациентов с ювенильным полипозом. Можно предположить, что своевременная постановка диагноза, а также регулярный эндоскопический контроль новообразований в толстой кишке могли повлиять на стратегию лечения и применить органосохраняющий подход. В качестве демонстрации возможностей эндоскопической санации большого количества полипов (50) и новообразований размерами до 2,0 см у пациента с ювенильным полипозом хотелось бы представить заключительный клинический пример:

#### ***Клинический пример № 6***

Пациент Б. 2003 года рождения обратился в ФГБУ «НМИЦ колопроктологии имени А.Н. Рыжих» Минздрава России в возрасте 20 лет с жалобами на периодическое выделение крови из носа, изредка – кровь в кале, начиная с 16-летнего возраста. Пациент был обследован по месту жительства, при этом выявлены множественные полипы в толстой кишке, дважды проводилось их эндоскопическое удаление (около 10 штук). При гистологическом исследовании удаленных новообразований – гиперпластические и воспалительные полипы. Проводился дифференциальный диагноз между болезнью Крона и наследственным полипозным синдромом.

При колоноскопии в ФГБУ «НМИЦ колопроктологии имени А.Н.Рыжих» Минздрава России в 2022 году были выявлены воспалительные полипы толстой кишки (в количестве 10) в области правого изгиба ободочной кишки и в прямой кишке от 0,3 до 1,0 см в Д., однако, признаков активного или ранее перенесенного воспаления в толстой кишке выявлено не было, рекомендовано наблюдение и выполнение колоноскопии через 1 год. Пациент выбыл из-под наблюдения на два года. При обследовании в 2024 г. отмечена динамика в росте количества (до 50) и

размеров полипов до 1,5-2,0 см во всех отделах толстой кишки, рекомендовано их эндоскопическое удаление.

В августе 2024 года первым этапом было выполнено эндоскопическое удаление 10 новообразований прямой кишки до 2,0 см в диаметре, учитывая выраженную кровоточивость полипов при данной локализации.

В ноябре 2024 года вторым этапом было выполнено эндоскопическое удаление 15 новообразований прямой и дистальной трети сигмовидной кишки до 1,5 см в диаметре. Морфологическая картина удаленных полипов соответствует как ювенильным полипам, так и воспалительным полипам толстой кишки (рисунок 18–20).

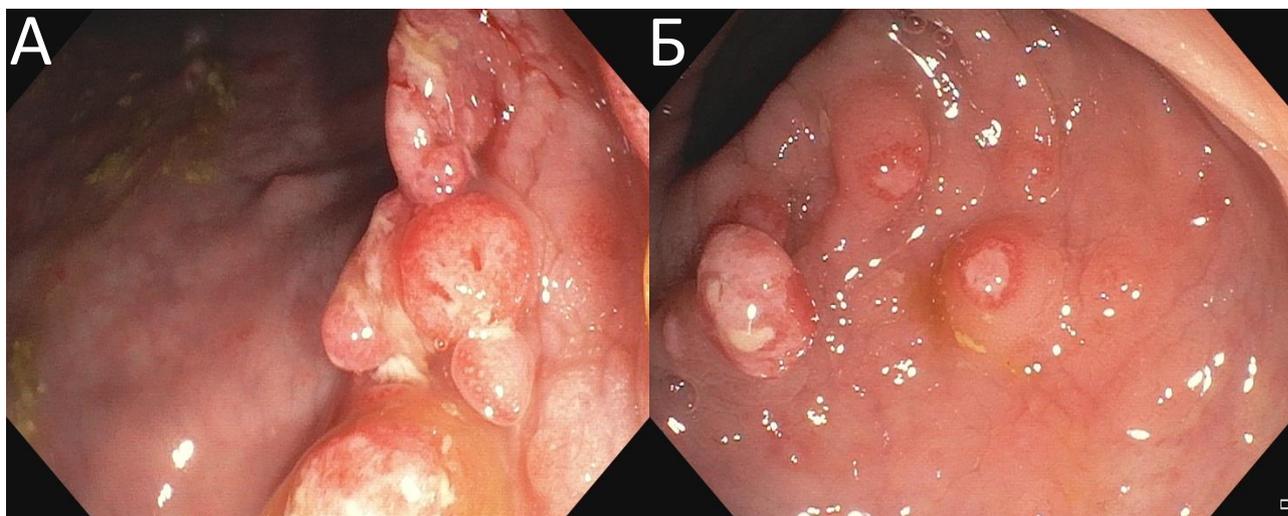


Рисунок 18 – Новообразования толстой кишки, выявленные у пациента. Пациент Б., 23 года: А – ювенильные полипы дистальной трети сигмовидной кишки;  
Б – ювенильные полипы прямой кишки

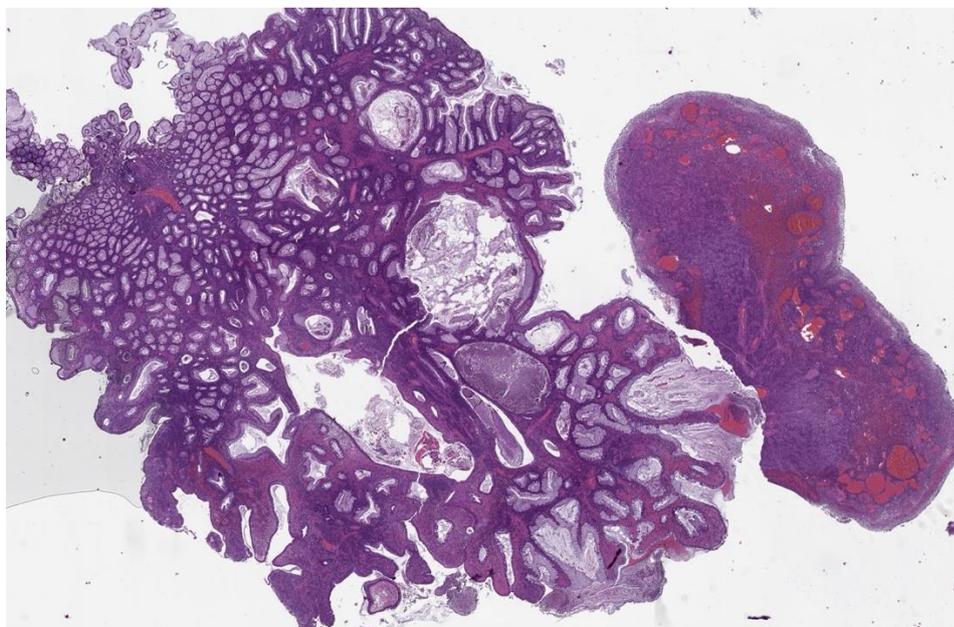


Рисунок 19 – Морфологическое исследование ювенильного полипа толстой кишки (увеличение x15; окраска гематоксилин-эозином). Пациент Б., 23 года

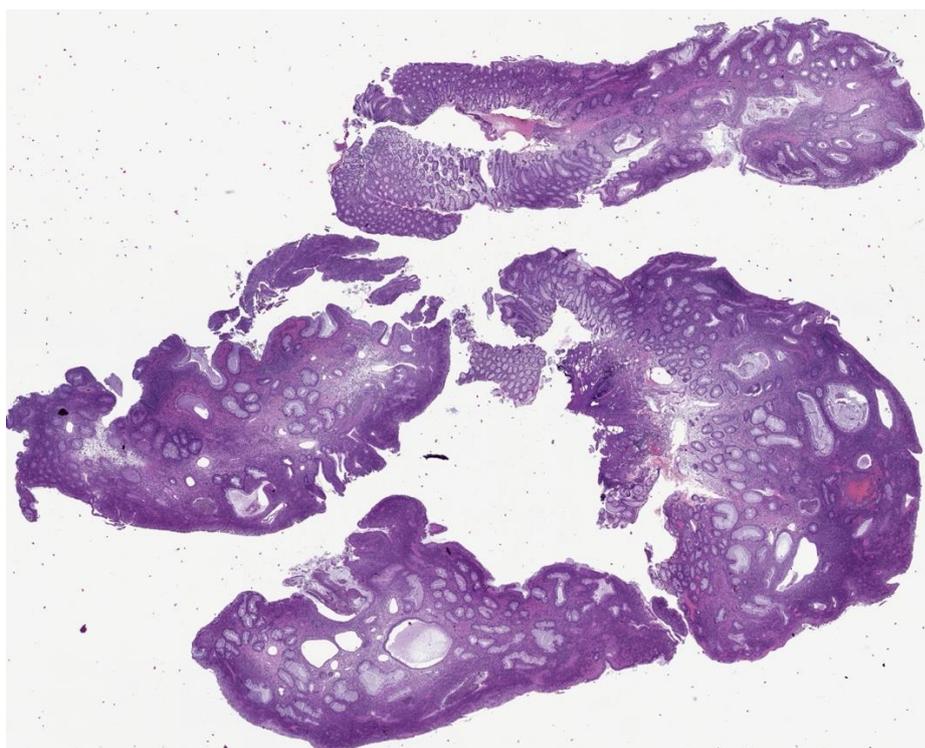


Рисунок 20 – Морфологическое исследование воспалительного полипа толстой кишки (увеличение x15; окраска гематоксилин-эозином). Пациент Б., 23 года

После эндоскопического удаления пациент отметил прекращение выделения крови из прямой кишки при акте дефекации.

Проведен молекулярно-генетический анализ ДНК, был обнаружен патогенный вариант гена *SMAD4* с.403C>T (p.Arg135).

В августе 2025 года, спустя 9 месяцев после эндоскопического удаления новообразований пациенту была выполнена контрольная колоноскопия: эндоскопическая картина множественных (около 30 штук) ювенильных полипов толстой кишки до 1,0 см. Пациенту планируется выполнить полную эндоскопическую санацию с последующим ежегодным контролем раз в 6-12 месяцев.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Настоящее исследование представляет собой первую в Российской Федерации комплексную работу, посвященную всестороннему изучению синдрома ювенильного полипоза (СЮП) с интеграцией эндоскопических, клинических и молекулярно-генетических методов. Актуальность работы обусловлена редкостью заболевания (распространенность 1:100 000 – 1:160 000), отсутствием стандартизированных диагностических подходов в отечественной практике и чрезвычайно высоким онкологическим риском (кумулятивный риск колоректального рака до 68% к 60 годам, риск рака желудка и двенадцатиперстной кишки – 11–20%) [21, 28, 112, 122]. Исследование выполнено в соответствии с международными стандартами и включает анализ данных 30 пациентов из 28 семей, наблюдавшихся в период с 2012 по 2024 год. Проведенная работа не только заполняет существующий пробел в знаниях о фенотипических и генетических особенностях СЮП в российской популяции, но и предлагает практически применимый диагностический алгоритм, способный изменить существующую парадигму ведения таких пациентов.

Ключевым достижением нашей работы является пересмотр классической эндоскопической картины СЮП. Впервые на российской когорте доказано существование трех различных эндоскопических вариантов поражения толстой кишки:

- **Только ювенильные полипы** (46,7% пациентов).
- **Смешанный полипоз** (сочетание ювенильных и аденоматозных полипов) (36,7%).
- **Только аденоматозные полипы** (16,7%).

Полученные нами данные опровергают упрощенный постулат «нет ювенильных полипов – нет СЮП» и доказывает, что эндоскопическая картина, характерная для аденоматозного полипоза (АПС), не исключает диагноз СЮП. В представленных клинических примерах это приводило к первоначальному ошибочному диагнозу АПС (у 50% пациентов) и выполнению колпроктэктомии, в

то время как при ювенильном полипозе более оправданы органосохраняющие оперативные вмешательства. Данный факт является центральным аргументом в пользу обязательного углубленного молекулярно-генетического тестирования у всех пациентов с полипозом толстой кишки, особенно при неполном соответствии классической картине АПС.

Вторым важным результатом работы стала формализация эндоскопических признаков ювенильных полипов на основе анализа 1026 новообразований. Выделены статистически значимые критерии.

1. **Гладкая (неворсинчатая) поверхность** (94,0% ювенильных полипов против 87,8% аденом,  $p=0.005$ ).

2. **Невозможность применения классификаций Kudo и Sano** для характеристики поверхности (абсолютный признак; ОШ=0.01,  $p<0.001$ ).

3. **Наличие белесоватых ямок округлой, вытянутой или неправильной формы** (95,4% ювенильных полипов против 19,0% аденом, ОШ=88.7,  $p<0.001$ ), имеющих морфологическое соответствие кистозно-расширенным железам.

4. **Отсутствие признаков активного или ранее перенесенного воспаления в окружающей слизистой** как ключевой дифференциальный признак, позволяющий отличить ювенильный полип от воспалительного.

На основе этих признаков создана математическая модель (номограмма) с высокой диагностической эффективностью (чувствительность 92,1–93,9%, специфичность 66,9–77,9%, общая точность 81,2–85,4%). Однако выявлено важное ограничение: при наличии рыхлой (ворсинчатой) поверхности диагностическая точность резко падает (ювенильными оказались лишь 39,8% таких полипов, аденоматозными – 52,7%), что подчеркивает необходимость обязательного гистологического исследования всех сомнительных новообразований.

Генетические исследования, проведенные в рамках работы, позволили выявить несколько критически важных для клинической практики положений: частота обнаружения патогенных/вероятно патогенных вариантов в генах *SMAD4* и *BMPRI1A* составила 64,3% (18 из 28 семей), что соответствует мировым данным (40–60%).

**Наследственные варианты.** Выявлено 11 патогенных вариантов в *BMPRIA* (из них 3 крупные делеции) и 7 – в *SMAD4* (включая 1 делецию и 1 дупликацию). Качественно новым результатом является высокая доля крупных геномных перестроек (делеций/дупликаций) – 27,8% от всех найденных мутаций, что превышает среднемировые показатели (~15%) [20, 22]. Этот факт имеет прямое практическое следствие: стандартное секвенирование по Сэнгеру или секвенирование генных панелей (или полного экзона) без анализа крупных вставок/делеций недостаточно для полной генетической диагностики СЮП. Рутинное включение метода MLPA в алгоритм для пациентов с клиническим СЮП и отрицательным результатом секвенирования является обязательным.

**Новые варианты.** Описано 5 ранее не зарегистрированных в мировых базах герминальных вариантов (3 в *BMPRIA*, 2 в *SMAD4*), классифицированных как вероятно патогенные, что подчеркивает генетическое разнообразие синдрома и важность популяционных исследований.

Исследование подтвердило и статистически обосновало на российской популяции фенотипические различия между носителями мутаций в разных генах: пациенты с патогенными вариантами *SMAD4* достоверно чаще имели сосудистые мальформации (44,4% против 0% в группе *BMPRIA*,  $p=0,026$ ) и более низкий уровень гемоглобина (медиана 105 г/л против 140 г/л,  $p=0,03$ ).

Пациенты с патогенными вариантами *BMPRIA* чаще демонстрировали смешанный или чисто аденоматозный фенотип в толстой кишке, что согласуется с концепцией наследственного смешанного полипозного синдрома.

Эти корреляции трансформируют подход к наблюдению. Для носителя мутации *SMAD4* алгоритм диспансеризации должен включать не только регулярные гастро- и колоноскопии, но и скрининг на сосудистые мальформации. Таким образом, диагноз СЮП перестает быть сугубо гастроэнтерологическим и требует обязательного междисциплинарного взаимодействия.

Высокая частота аденоматозного компонента (обнаружена у 53,4% пациентов) создает серьезные трудности в дифференциальной диагностике с семейным аденоматозом толстой кишки. В исследовании у 50% пациентов

первоначальным направительным диагнозом был САТК. Во всех случаях с исключительно аденоматозными новообразованиями диагноз СЮП был установлен только после расширенного молекулярно-генетического тестирования. Это подчеркивает важность выполнения генетического анализа генов *APC* и *MUTYH*, а при их отрицательном результате – генов *SMAD4* и *BMPRI1A* с обязательным включением метода MLPA.

Полипы верхних отделов ЖКТ выявлены у 57,9% обследованных пациентов, однако в отличие от литературных данных [32, 75], в нашем исследовании не обнаружено статистически значимых различий в частоте их выявления между носителями наследственных вариантов *SMAD4* и *BMPRI1A* ( $p=1,0$ ). Это подтверждает необходимость раннего и регулярного эндоскопического мониторинга верхних отделов ЖКТ у всех пациентов с СЮП независимо от генотипа, начиная с 15–18 лет.

У большинства пациентов было выполнено эндоскопическое удаление новообразований (66,7%), данный подход соответствует современным международным рекомендациям. Хирургическое вмешательство с резекцией кишки или резекция желудка потребовались лишь 33,3% пациентов, в основном при развитии колоректального рака, тяжелой анемии или невозможности эндоскопического контроля. Это демонстрирует сдвиг парадигмы от профилактической колэктомии по количественным критериям (>50-100 полипов) к индивидуализированной тактике, учитывающей скорость рецидивирования, размер полипов, развитие резистентной анемии и неэффективность эндоскопического контроля.

Результаты в целом соотносятся с мировыми данными, но выявляют особенности российской популяции: высокая частота крупных геномных перестроек (27,8%), относительно более поздний средний возраст диагностики колоректального рака (42,3 года). Ограничениями исследования являются его частично ретроспективный дизайн, относительно небольшой размер выборки для редкого заболевания и отсутствие контрольной группы с другими полипозными синдромами.

Разработанный нами комплексный диагностический алгоритм, объединяющий эндоскопические, генетические и клинические критерии, включая детальную эндоскопическую оценку по предложенным критериям, обязательное последовательное молекулярно-генетическое тестирование: *APC/MUTYH* → при отрицательном результате *SMAD4/BMPRI1A* (секвенирование по методу Сэнгера, полноэкзомное секвенирование + MLPA).

Данный алгоритм необходимо внедрить в клиническую практику, что позволит повысить выявляемость патогенных вариантов и существенно снизить количество диагностических ошибок, избегая необоснованных обширных операций.

Таким образом, проведенное исследование может внести вклад в совершенствование диагностики и лечения СЮП в России. Расширение эндоскопического фенотипа, формализация диагностических критериев, выявление особенностей генетического ландшафта и клинико-генетических корреляций создают основу для перехода к персонализированной медицине. Предложенный алгоритм способен изменить парадигму ведения пациентов с СЮП, обеспечивая своевременную диагностику, адекватный мониторинг и органосохраняющее лечение, что в конечном итоге направлено на улучшение качества и продолжительности жизни пациентов.

## 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 *BMPRI1A* и *SMAD4* обнаружены в 18 из 28 семей (64,3%). В гене *BMPRI1A* 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 *BMPRI1A*, 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 *BMPIA*. 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 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

MLPA – зондо-зависимая лигазная реакция с последующей амплификацией

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

**СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ**

1. Акуленко, Л. В. Наследственный рак толстой кишки / Л. В. Акуленко, Л. З. Вельшер, М. В. Лозовецкая // Российский медицинский журнал. – 2008. – № 3. – С. 47–51.
2. Аруин, Л. И. Морфологическая диагностика болезней желудка и кишечника / Л. И. Аруин, Л. Л. Капуллер, В. А. Исаков. – Москва : Триада-Х, 1998. – 441 с.
3. Евсеев, И. В. Клиническая морфология ювенильных полипов и полипоза толстой кишки : диссертация ... кандидата медицинских наук : 14.00.15 / Евсеев Игорь Вячеславович; [Место защиты: Научно-исследовательский институт морфологии человека РАМН]. - Москва, 2005. - 115 с.
4. 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.
5. Кашин, С. В. Стандарты качественной колоноскопии / С. В. Кашин, Е. Л. Никонов, Н. В. Нехайкова // Доказательная гастроэнтерология. – 2019. – Т. 8, № 1-2. – С. 3–34.
6. Клинические рекомендации. Аденоматозный полипозный синдром / Ю. А. Шельгин, Е. Н. Имянитов, С. И. Куцев [и др.] // Колопроктология. – 2022. – Т. 21, № 2. – С. 10–24.
7. 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.
8. Молекулярно-генетическое исследование российских пациентов с подозрением на синдром ювенильного полипоза / Т. А. Власко, А. Н. Логинова, А. А. Баринов [и др.] // Колопроктология. – 2026. – Т. 27, № 1.

9. Пикунов, Д. Ю. Ювенильный полипоз под маской семейного аденоматоза толстой кишки / Д. Ю. Пикунов // Колопроктология. – 2022. – Т. 21, № 2. – С. 25–33.
10. Савельева, Т. А. Синдром Пейтца-Егерса: что стало известно за 125 лет изучения? (обзор литературы) / Т. А. Савельева // Колопроктология. – 2021. – Т. 20, № 2. – С. 85–96.
11. Синдром ювенильного полипоза (обзор литературы) / Т. А. Власко, А. А. Ликутов, В. В. Веселов [и др.] // Колопроктология. – 2024. – Т. 23, № 1. – С. 142–151.
12. Течение и клинические проявления синдрома Пейтца-Егерса в российской популяции / Т. А. Савельева, А. А. Пономаренко, Ю. А. Шельгин [и др.] // Терапевтический архив. – 2023. – Т. 95, № 2. – С. 145–151.
13. Федянин, М. Ю. Практические рекомендации по лекарственному лечению рака ободочной кишки и ректосигмоидного соединения / М. Ю. Федянин // Злокачественные опухоли. – 2021. – Т. 11, № 3s2-1. – С. 330–372.
14. Цуканов, А. С. Стратегия комплексного молекулярно-генетического изучения наследственных форм колоректального рака у российских пациентов : диссертация ... доктора медицинских наук : 03.02.07 / Цуканов Алексей Сергеевич; [Место защиты: Мед.-генет. науч. центр РАМН]. - Москва, 2017. - 233 с.
15. Эндоскопические дифференциальные критерии различных типов полипов у пациентов с синдромом ювенильного полипоза / Т. А. Власко, А. А. Ликутов, С. И. Ачкасов [и др.] // Колопроктология. – 2025. – Т. 24, № 2. – С. 10–21.
16. Agnifili, A. Juvenile polyposis: case report and assessment of the neoplastic risk in 271 patients reported in the literature / A. Agnifili // Digestive Surgery. – 1999. – Vol. 16, № 2. – P. 161–166.
17. Alimi, A. Overlap of Juvenile polyposis syndrome and Cowden syndrome due to de novo chromosome 10 deletion involving BMPR1A and PTEN: implications for treatment and surveillance / A. Alimi // American Journal of Medical Genetics. Part A. – 2015. – Vol. 167, № 6. – P. 1305–1308.

18. Angel, C. M. Hereditary Hemorrhagic Telangiectasia: Diagnosis and Management / C. M. Angel // *Journal of Clinical Medicine*. – 2022. – Vol. 11, № 16. – P. 4698.
19. Aoun, R. J. N. The importance of genetics for timing and extent of surgery in inherited colorectal cancer syndromes / R. J. N. Aoun // *Surgical Oncology*. – 2022. – Vol. 43. – P. 101765.
20. Aretz, S. High proportion of large genomic deletions and a genotype phenotype update in 80 unrelated families with juvenile polyposis syndrome / S. Aretz // *Journal of Medical Genetics*. – 2007. – Vol. 44, № 11. – P. 702–709.
21. Aretz, S. The Differential Diagnosis and Surveillance of Hereditary Gastrointestinal Polyposis Syndromes / S. Aretz // *Deutsches Arzteblatt International*. – 2010. – Vol. 107, № 10. – P. 163–173.
22. Blatter, R. Disease expression in juvenile polyposis syndrome: a retrospective survey on a cohort of 221 European patients and comparison with a literature-derived cohort of 473 SMAD4/BMPR1A pathogenic variant carriers / R. Blatter // *Genetics in Medicine*. – 2020. – Vol. 22, № 9. – P. 1524–1532.
23. Boland, C. R. Diagnosis and Management of Cancer Risk in the Gastrointestinal Hamartomatous Polyposis Syndromes: Recommendations From the US Multi-Society Task Force on Colorectal Cancer / C. R. Boland // *The American Journal of Gastroenterology*. – 2022. – Vol. 117, № 6. – P. 846–864.
24. Brandão, C. Management of Patients with Hereditary Colorectal Cancer Syndromes / C. Brandão // *GE Portuguese journal of gastroenterology*. – 2015. – Vol. 22, № 5. – P. 204–212.
25. Breckpot, J. BMPR1A is a candidate gene for congenital heart defects associated with the recurrent 10q22q23 deletion syndrome / J. Breckpot // *European Journal of Medical Genetics*. – 2012. – Vol. 55, № 1. – P. 12–16.
26. Brosens, L. A. A. Gastrointestinal polyposis syndromes / L. A. A. Brosens // *Current Molecular Medicine*. – 2007. – Vol. 7, № 1. – P. 29–46.
27. Brosens, L. A. A. Juvenile polyposis syndrome / L. A. A. Brosens // *World Journal of Gastroenterology*. – 2011. – Vol. 17, № 44. – P. 4839–4844.

28. Brosens, L. A. A. Risk of colorectal cancer in juvenile polyposis / L. A. A. Brosens // *Gut*. – 2007. – Vol. 56, № 7. – P. 965–967.
29. Calva-Cerqueira, D. The rate of germline mutations and large deletions of SMAD4 and BMPR1A in juvenile polyposis / D. Calva-Cerqueira // *Clinical Genetics*. – 2009. – Vol. 75, № 1. – P. 79–85.
30. Cao, X. Mapping of hereditary mixed polyposis syndrome (HMPS) to chromosome 10q23 by genomewide high-density single nucleotide polymorphism (SNP) scan and identification of BMPR1A loss of function / X. Cao // *Journal of Medical Genetics*. – 2006. – Vol. 43, № 3. – P. e13.
31. Chen, L. Hereditary Colorectal Cancer Syndromes: Molecular Genetics and Precision Medicine / L. Chen // *Biomedicines*. – 2022. – Vol. 10, № 12. – P. 3207.
32. Chow, E. A review of juvenile polyposis syndrome / E. Chow // *Journal of Gastroenterology and Hepatology*. – 2005. – Vol. 20, № 11. – P. 1634–1640.
33. Clinical Guidelines for Diagnosis and Management of Cowden Syndrome/PTEN Hamartoma Tumor Syndrome in Children and Adults-Secondary Publication / T. Takayama, N. Muguruma, M. Igarashi [et al.] // *Journal of the Anus, Rectum and Colon*. – 2023. – Vol. 7, № 4. – P. 284–300.
34. Coburn, M. C. Malignant potential in intestinal juvenile polyposis syndromes / M. C. Coburn // *Annals of Surgical Oncology*. – 1995. – Vol. 2, № 5. – P. 386–391.
35. Cohen, S. Management of Juvenile Polyposis Syndrome in Children and Adolescents: A Position Paper From the ESPGHAN Polyposis Working Group / S. Cohen // *Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition*. – 2019. – Vol. 68, № 3. – P. 453–462.
36. Cone, M. M. Hamartomatous Polyps and Associated Syndromes / M. M. Cone // *Clinics in Colon and Rectal Surgery*. – 2016. – Vol. 29, № 4. – P. 330–335.
37. Cox, K. L. Hereditary generalized juvenile polyposis associated with pulmonary arteriovenous malformation / K. L. Cox // *Gastroenterology*. – 1980. – Vol. 78, № 6. – P. 1566–1570.

38. Dahdaleh, F. S. Juvenile polyposis and other intestinal polyposis syndromes with microdeletions of chromosome 10q22-23 / F. S. Dahdaleh // *Clinical Genetics*. – 2012. – Vol. 81, № 2. – P. 110–116.
39. Dal Buono, A. Juvenile polyposis syndrome: An overview / A. Dal Buono // *Best Practice & Research. Clinical Gastroenterology*. – 2022. – Vol. 58–59. – P. 101799.
40. Delnatte, C. Contiguous gene deletion within chromosome arm 10q is associated with juvenile polyposis of infancy, reflecting cooperation between the BMPR1A and PTEN tumor-suppressor genes / C. Delnatte // *American Journal of Human Genetics*. – 2006. – Vol. 78, № 6. – P. 1066–1074.
41. Desai, D. C. A survey of phenotypic features in juvenile polyposis / D. C. Desai // *Journal of Medical Genetics*. – 1998. – Vol. 35, № 6. – P. 476–481.
42. Desai, D. C. Juvenile polyposis / D. C. Desai // *The British Journal of Surgery*. – 1995. – Vol. 82, № 1. – P. 14–17.
43. Diamond, M. Adenoma of the rectum in children: report of a case in a thirty month old girl / M. Diamond // *American Journal of Diseases of Children*. – 1939. – Vol. 57, № 2. – P. 360–367.
44. Dong, J. Characteristics and potential malignancy of colorectal juvenile polyps in adults: a single-center retrospective study in China / J. Dong // *BMC Gastroenterology*. – 2022. – Vol. 22, № 1. – P. 75.
45. Friedl, W. Frequent 4-bp deletion in exon 9 of the SMAD4/MADH4 gene in familial juvenile polyposis patients / W. Friedl // *Genes, Chromosomes & Cancer*. – 1999. – Vol. 25, № 4. – P. 403–406.
46. Friedl, W. Juvenile polyposis: massive gastric polyposis is more common in MADH4 mutation carriers than in BMPR1A mutation carriers / W. Friedl // *Human Genetics*. – 2002. – Vol. 111, № 1. – P. 108–111.
47. Gallione, C. J. A combined syndrome of juvenile polyposis and hereditary haemorrhagic telangiectasia associated with mutations in MADH4 (SMAD4) / C. J. Gallione // *Lancet (London, England)*. – 2004. – Vol. 363, № 9412. – P. 852–859.
48. Gallione, C. J. SMAD4 mutations found in unselected HHT patients / C. J. Gallione // *Journal of Medical Genetics*. – 2006. – Vol. 43, № 10. – P. 793–797.

49. Gammon, A. Hamartomatous polyposis syndromes / A. Gammon // Best practice & research. Clinical gastroenterology. – 2009. – Vol. 23, № 2. – P. 219–231.
50. Gao, X. H. Juvenile polyposis syndrome might be misdiagnosed as familial adenomatous polyposis: a case report and literature review / X. H. Gao // BMC Gastroenterology. – 2020. – Vol. 20. – P. 167.
51. Genetic/Familial High-Risk Assessment: Colorectal, Endometrial, and Gastric, Version 3.2024, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology / R. Hodan, S. Gupta, J. M. Weiss [et al.] // Journal of the National Comprehensive Cancer Network. – 2024. – Vol. 22, № 10. – P. 695–711.
52. Giardiello, F. M. Colorectal neoplasia in juvenile polyposis or juvenile polyps / F. M. Giardiello // Archives of Disease in Childhood. – 1991. – Vol. 66, № 8. – P. 971–975.
53. Goodman, Z. D. Pathogenesis of colonic polyps in multiple juvenile polyposis: report of a case associated with gastric polyps and carcinoma of the rectum / Z. D. Goodman // Cancer. – 1979. – Vol. 43, № 5. – P. 1906–1913.
54. Grigioni, W. F. Atypical juvenile polyposis / W. F. Grigioni // Histopathology. – 1981. – Vol. 5, № 4. – P. 361–376.
55. Grosfeld, J. L. Generalized juvenile polyposis coli. Clinical management based on long-term observations / J. L. Grosfeld // Archives of Surgery (Chicago, Ill.: 1960). – 1986. – Vol. 121, № 5. – P. 530–534.
56. Guillén-Ponce, C. Clinical guideline seom: hereditary colorectal cancer / C. Guillén-Ponce // Clinical & Translational Oncology. – 2015. – Vol. 17, № 12. – P. 962–971.
57. Hampel, H. Hereditary Colorectal Cancer / H. Hampel // Hematology/Oncology Clinics of North America. – 2022. – Vol. 36, № 3. – P. 429–447.
58. Handra-Luca, A. Vessels' morphology in SMAD4 and BMPR1A-related juvenile polyposis / A. Handra-Luca // American Journal of Medical Genetics. Part A. – 2005. – Vol. 138A, № 2. – P. 113–117.
59. Hattem, W. A. Large genomic deletions of SMAD4, BMPR1A and PTEN in juvenile polyposis / W. A. Hattem // Gut. – 2008. – Vol. 57, № 5. – P. 623–627.

60. Hattori, S. Narrow-band imaging observation of colorectal lesions using NICE classification to avoid discarding significant lesions / S. Hattori // *World Journal of Gastrointestinal Endoscopy*. – 2014. – Vol. 6, № 12. – P. 600–605.
61. Helwig, E. B. Adenomas of the large intestine in children / E. B. Helwig // *American Journal of Diseases of Children (1911)*. – 1946. – Vol. 72. – P. 289–295.
62. Hertz, A. F. Four Cases of Rectal Polypus occurring in One Family / A. F. Hertz // *Proceedings of the Royal Society of Medicine*. – 1914. – Vol. 7 (Surg Sect). – P. 255–256.
63. Horrilleno, E. G. Polyps of the rectum and colon in children / E. G. Horrilleno // *Cancer*. – 1957. – Vol. 10, № 6. – P. 1210–1220.
64. Houlston, R. Mutations in DPC4 (SMAD4) cause juvenile polyposis syndrome, but only account for a minority of cases / R. Houlston // *Human Molecular Genetics*. – 1998. – Vol. 7, № 12. – P. 1907–1912.
65. Howe, J. R. A gene for familial juvenile polyposis maps to chromosome 18q21.1 / J. R. Howe // *American Journal of Human Genetics*. – 1998. – Vol. 62, № 5. – P. 1129–1136.
66. Howe, J. R. Germline mutations of the gene encoding bone morphogenetic protein receptor 1A in juvenile polyposis / J. R. Howe // *Nature Genetics*. – 2001. – Vol. 28, № 2. – P. 184–187.
67. Howe, J. R. Mutations in the SMAD4/DPC4 gene in juvenile polyposis / J. R. Howe // *Science (New York, N.Y.)*. – 1998. – Vol. 280, № 5366. – P. 1086–1088.
68. Howe, J. R. The risk of gastrointestinal carcinoma in familial juvenile polyposis / J. R. Howe // *Annals of Surgical Oncology*. – 1998. – Vol. 5, № 8. – P. 751–756.
69. Inoue, S. Juvenile polyposis occurring in hereditary hemorrhagic telangiectasia / S. Inoue // *The American Journal of the Medical Sciences*. – 1999. – Vol. 317, № 1. – P. 59–62.
70. Ishida, H. Malignant tumors associated with juvenile polyposis syndrome in Japan / H. Ishida // *Surgery Today*. – 2018. – Vol. 48, № 3. – P. 253–263.

71. Järvinen, H. J. Familial juvenile polyposis coli; increased risk of colorectal cancer / H. J. Järvinen // *Gut*. – 1984. – Vol. 25, № 7. – P. 792–800.
72. Jarvinen, H. J. Juvenile gastrointestinal polyposis / H. J. Jarvinen // *Problems in General Surgery*. – 1993. – Vol. 10. – P. 749–757.
73. Jass, J. R. Juvenile polyposis – a precancerous condition / J. R. Jass // *Histopathology*. – 1988. – Vol. 13, № 6. – P. 619–630.
74. Jelsig, A. M. Cancer risk and mortality in patients with solitary juvenile polyps-A nationwide cohort study with matched controls / A. M. Jelsig // *United European Gastroenterology Journal*. – 2023. – Vol. 11, № 8. – P. 745–749.
75. Jelsig, A. M. Distinct gastric phenotype in patients with pathogenic variants in SMAD4: A nationwide cross-sectional study / A. M. Jelsig // *Endoscopy International Open*. – 2022. – Vol. 10, № 12. – P. E1537–E1543.
76. Jelsig, A. M. Hamartomatous polyps – a clinical and molecular genetic study / A. M. Jelsig // *Danish Medical Journal*. – 2016. – Vol. 63, № 8. – P. B5280.
77. Kobayashi, S. Diagnostic yield of the Japan NBI Expert Team (JNET) classification for endoscopic diagnosis of superficial colorectal neoplasms in a large-scale clinical practice database / S. Kobayashi // *United European Gastroenterology Journal*. – 2019. – Vol. 7, № 7. – P. 914–923.
78. Latchford, A. R. Juvenile polyposis syndrome: a study of genotype, phenotype, and long-term outcome / A. R. Latchford // *Diseases of the Colon and Rectum*. – 2012. – Vol. 55, № 10. – P. 1038–1043.
79. Lee, B. G. Juvenile Polyp and Colonoscopic Polypectomy in Childhood / B. G. Lee // *Pediatric Gastroenterology, Hepatology & Nutrition*. – 2012. – Vol. 15, № 4. – P. 250–255.
80. Leerdam, M. E. Endoscopic management of polyposis syndromes: European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE) Guideline / M. E. Leerdam // *Endoscopy*. – 2019. – Vol. 51, № 9. – P. 877–895.
81. Leonard, N. B. Giant Gastric Folds in Juvenile Polyposis / N. B. Leonard // *Case Reports in Gastroenterology*. – 2021. – Vol. 15, № 3. – P. 985–993.

82. Li, M. Kudo's pit pattern classification for colorectal neoplasms: a meta-analysis / M. Li // *World Journal of Gastroenterology*. – 2014. – Vol. 20, № 35. – P. 12649–12656.
83. Lin, A. E. Gain-of-function mutations in SMAD4 cause a distinctive repertoire of cardiovascular phenotypes in patients with Myhre syndrome / A. E. Lin // *American Journal of Medical Genetics. Part A*. – 2016. – Vol. 170, № 10. – P. 2617–2631.
84. Liu, T. H. Malignant change of juvenile polyp of colon: a case report / T. H. Liu // *Chinese Medical Journal*. – 1978. – Vol. 4, № 6. – P. 434–439.
85. Macaron, C. Hereditary colorectal cancer syndromes and genetic testing / C. Macaron // *Journal of Surgical Oncology*. – 2015. – Vol. 111, № 1. – P. 103–111.
86. MacFarland, S. P. Phenotypic Differences in Juvenile Polyposis Syndrome With or Without a Disease-causing SMAD4/BMPR1A Variant / S. P. MacFarland // *Cancer Prevention Research (Philadelphia, Pa.)*. – 2021. – Vol. 14, № 2. – P. 215–222.
87. Mafficini, A. Juvenile polyposis diagnosed with an integrated histological, immunohistochemical and molecular approach identifying new SMAD4 pathogenic variants / A. Mafficini // *Familial Cancer*. – 2022. – Vol. 21, № 4. – P. 441–451.
88. Magrin, L. POLE, POLD1, and NTHL1: the last but not the least hereditary cancer-predisposing genes / L. Magrin // *Oncogene*. – 2021. – Vol. 40, № 40. – P. 5893–5901.
89. Matsumoto, T. Clinical Guidelines for Diagnosis and Management of Juvenile Polyposis Syndrome in Children and Adults—Secondary Publication / T. Matsumoto // *Journal of the Anus, Rectum and Colon*. – 2023. – Vol. 7, № 2. – P. 115–125.
90. Medina Pabón, M. A. A Review of Hereditary Colorectal Cancers / M. A. Medina Pabón. – Treasure Island (FL) : StatPearls Publishing, 2025.
91. 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 // *Gut*. – 2020. – Vol. 69, № 3. – P. 411–444.

92. Morson, B. C. Some peculiarities in the histology of intestinal polyps / B. C. Morson // *Diseases of the Colon & Rectum*. – 1962. – Vol. 5, № 5. – P. 337–344.
93. MutYH-ассоциированный полипоз толстой кишки / М. Х. Тобоева, Ю. А. Шельгин, С. А. Фролов [и др.] // *Терапевтический архив*. – 2019. – Т. 91, № 2. – С. 97–100.
94. Nagtegaal, I. D. The 2019 WHO classification of tumours of the digestive system / I. D. Nagtegaal // *Histopathology*. – 2020. – Vol. 76, № 2. – P. 182–188.
95. Nielsen, M. Multiplicity in polyp count and extracolonic manifestations in 40 Dutch patients with MYH associated polyposis coli (MAP) / M. Nielsen // *Journal of Medical Genetics*. – 2005. – Vol. 42, № 9. – P. e54.
96. Nowicki, M. J. Successful endoscopic removal of an appendiceal polyp in a child with juvenile polyposis syndrome / M. J. Nowicki // *Gastrointestinal Endoscopy*. – 2011. – Vol. 74, № 2. – P. 441–443.
97. O’Riordan, J. M. Hereditary mixed polyposis syndrome due to a BMPR1A mutation / J. M. O’Riordan // *Colorectal Disease*. – 2010. – Vol. 12, № 6. – P. 570–573.
98. Oncel, M. Colonic surgery in patients with juvenile polyposis syndrome: a case series / M. Oncel // *Diseases of the Colon and Rectum*. – 2005. – Vol. 48, № 1. – P. 49–55.
99. Pachler, F. R. Hereditary polyposis syndromes remain a challenging disease entity: Old dilemmas and new insights / F. R. Pachler // *World Journal of Gastrointestinal Surgery*. – 2023. – Vol. 15, № 1. – P. 1–8.
100. Pennazio, M. Small-bowel capsule endoscopy and device-assisted enteroscopy for diagnosis and treatment of small-bowel disorders: European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE) Guideline – Update 2022 / M. Pennazio // *Endoscopy*. – 2023. – Vol. 55, № 1. – P. 58–95.
101. Pu, L. Z. C. T. Randomised controlled trial comparing modified Sano's and narrow band imaging international colorectal endoscopic classifications for colorectal lesions / L. Z. C. T. Pu // *World Journal of Gastrointestinal Endoscopy*. – 2018. – Vol. 10, № 9. – P. 210–218.

102. Ramaswamy, G. Juvenile polyposis of the colon with atypical adenomatous changes and carcinoma in situ. Report of a case and review of the literature / G. Ramaswamy // *Diseases of the Colon and Rectum*. – 1984. – Vol. 27, № 6. – P. 393–398.
103. Ravitch, M. M. Polypoid Adenomatosis of the Entire Gastrointestinal Tract / M. M. Ravitch // *Annals of Surgery*. – 1948. – Vol. 128, № 2. – P. 283–298.
104. Reichelt, U. Juvenile polyposis coli: a facultative precancerosis with some similarities to ulcerative colitis? / U. Reichelt // *Pathology – Research and Practice*. – 2005. – Vol. 201, № 7. – P. 517–520.
105. Rosner, G. Adenomatous Polyposis Phenotype in BMPR1A and SMAD4 Variant Carriers / G. Rosner // *Clinical and Translational Gastroenterology*. – 2022. – Vol. 13, № 10. – P. e00527.
106. Roth, S. SMAD genes in juvenile polyposis / S. Roth // *Genes, Chromosomes & Cancer*. – 1999. – Vol. 26, № 1. – P. 54–61.
107. Rozen, P. Familial juvenile colonic polyposis with associated colon cancer / P. Rozen // *Cancer*. – 1982. – Vol. 49, № 7. – P. 1500–1503.
108. Sachatello, C. R. Hereditary polypoid diseases of the gastrointestinal tract: a working classification / C. R. Sachatello // *American Journal of Surgery*. – 1975. – Vol. 129, № 2. – P. 198–203.
109. Sachatello, C. R. Juvenile gastrointestinal polyposis in a female infant: report of a case and review of the literature of a recently recognized syndrome / C. R. Sachatello // *Surgery*. – 1974. – Vol. 75, № 1. – P. 107–114.
110. Sassatelli, R. Generalized juvenile polyposis with mixed pattern and gastric cancer / R. Sassatelli // *Gastroenterology*. – 1993. – Vol. 104, № 3. – P. 910–915.
111. Schreiber, I. R. The hamartomatous polyposis syndromes: a clinical and molecular review / I. R. Schreiber // *The American Journal of Gastroenterology*. – 2005. – Vol. 100, № 2. – P. 476–490.
112. Short, E. Chapter Six – The role of inherited genetic variants in colorectal polyposis syndromes / E. Short. – Academic Press, 2019. – P. 183–217.
113. Shussman, N. Colorectal polyps and polyposis syndromes / N. Shussman // *Gastroenterology Report*. – 2014. – Vol. 2, № 1. – P. 1–15.

114. Smilow, P. C. Juvenile polyposis coli. A report of three patients in three generations of one family / P. C. Smilow // *Diseases of the Colon and Rectum*. – 1966. – Vol. 9, № 4. – P. 248–254.

115. Stadler, Z. Therapeutic Implications of Germline Testing in Patients With Advanced Cancers / Z. Stadler // *Journal of Clinical Oncology*. – 2021. – Vol. 39, № 24. – P. 2698–2709.

116. Stemper, T. J. Juvenile polyposis and gastrointestinal carcinoma. A study of a kindred / T. J. Stemper // *Annals of Internal Medicine*. – 1975. – Vol. 83, № 5. – P. 639–646.

117. Stoffel, E. M. Epidemiology and Mechanisms of the Increasing Incidence of Colon and Rectal Cancers in Young Adults / E. M. Stoffel // *Gastroenterology*. – 2020. – Vol. 158, № 2. – P. 341–353.

118. Stoffel, E. M. Genetics and Genetic Testing in Hereditary Colorectal Cancer / E. M. Stoffel // *Gastroenterology*. – 2015. – Vol. 149, № 5. – P. 1191-1203.e2.

119. Subramony, C. Familial Juvenile Polyposis: Study of a Kindred: Evolution of Polyps and Relationship to Gastrointestinal Carcinoma / C. Subramony // *American Journal of Clinical Pathology*. – 1994. – Vol. 102, № 1. – P. 91–97.

120. Syngal, S. ACG Clinical Guideline: Genetic Testing and Management of Hereditary Gastrointestinal Cancer Syndromes / S. Syngal // *The American journal of gastroenterology*. – 2015. – Vol. 110, № 2. – P. 223–263.

121. Takeda, K. Magnifying chromoendoscopic and endocytoscopic findings of juvenile polyps in the colon and rectum / K. Takeda // *Oncology Letters*. – 2016. – Vol. 11, № 1. – P. 237–242.

122. Tanaka, T. Colorectal carcinogenesis: Review of human and experimental animal studies / T. Tanaka // *Journal of Carcinogenesis*. – 2009. – Vol. 8. – P. 5.

123. Upadhyaya, V. D. Juvenile polyposis syndrome / V. D. Upadhyaya // *Journal of Indian Association of Pediatric Surgeons*. – 2008. – Vol. 13, № 4. – P. 128–131.

124. Uson, P. L. S. Germline Cancer Susceptibility Gene Testing in Unselected Patients With Colorectal Adenocarcinoma: A Multicenter Prospective Study / P. L. S.

Uson // *Clinical Gastroenterology and Hepatology*. – 2022. – Vol. 20, № 3. – P. e508–e528.

125. Vasen, H. F. A. Clinical management of hereditary colorectal cancer syndromes / H. F. A. Vasen // *Nature Reviews. Gastroenterology & Hepatology*. – 2015. – Vol. 12, № 2. – P. 88–97.

126. Veale, A. M. Juvenile polyposis coli / A. M. Veale // *Journal of Medical Genetics*. – 1966. – Vol. 3, № 1. – P. 5–16.

127. Woodford-Richens, K. Analysis of genetic and phenotypic heterogeneity in juvenile polyposis / K. Woodford-Richens // *Gut*. – 2000. – Vol. 46, № 5. – P. 656–660.

128. Zbuk, K. M. Hamartomatous polyposis syndromes / K. M. Zbuk // *Nature Clinical Practice. Gastroenterology & Hepatology*. – 2007. – Vol. 4, № 9. – P. 492–502.

129. Zhao, Z.-Y. Re-recognition of BMPR1A-related polyposis: beyond juvenile polyposis and hereditary mixed polyposis syndrome / Z.-Y. Zhao // *Gastroenterology Report*. – 2023. – Vol. 11. – P. goac082.

130. Zhou, X. P. Germline mutations in BMPR1A/ALK3 cause a subset of cases of juvenile polyposis syndrome and of Cowden and Bannayan-Riley-Ruvalcaba syndromes / X. P. Zhou // *American Journal of Human Genetics*. – 2001. – Vol. 69, № 4. – P. 704–711.