

Т.С. Бельшева<sup>1</sup>, Т.В. Наседкина<sup>2</sup>, Т.Т. Валиев<sup>1</sup>, Е.В. Шарাপова<sup>1</sup>, В.В. Семенова<sup>1, 2</sup>, В.М. Козлова<sup>1</sup>, С.Н. Михайлова<sup>1</sup>, И.С. Клецкая<sup>3</sup>, А.В. Бутузов<sup>3</sup>, Я.В. Вишневская<sup>1</sup>, В.В. Лозовая<sup>1</sup>, О.А. Гусарова<sup>1</sup>, А.О. Туманян<sup>1</sup>, О.А. Малихова<sup>1, 4</sup>, С.Р. Варфоломеева<sup>1</sup>

<sup>1</sup> НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина, Москва, Российская Федерация

<sup>2</sup> Институт молекулярной биологии им. В.А. Энгельгардта РАН, Москва, Российская Федерация

<sup>3</sup> РДКБ ФГАУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова, Москва, Российская Федерация

<sup>4</sup> РМАНПО, Москва, Российская Федерация

# Роль генетического тестирования и комплексного эндоскопического обследования в дифференциальной диагностике наследственных полипозов у пациентов детского и юношеского возраста: десятилетний опыт клиники

331

## Контактная информация:

Бельшева Татьяна Сергеевна, доктор медицинских наук, ведущий научный сотрудник научно-консультативного отделения

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России

Адрес: 115478, Москва, Каширское шоссе, 24, тел.: +7 (926) 262-56-03, e-mail: klinderma@bk.ru

Статья поступила: 09.01.2023, принята к печати: 11.08.2023

**Обоснование.** Наследственные полипозные синдромы (НПС) представляют собой группу редких генетических заболеваний, характеризующихся развитием множественных эпителиальных образований в желудочно-кишечном тракте (ЖКТ), обладающих высоким риском малигнизации и развития неоплазий других локализаций. Тактика динамического наблюдения при наследственных полипозах имеет существенные различия, и дифференциальная диагностика может представлять сложность ввиду вариабельности фенотипа и сходства клинических проявлений.

**Цель исследования** — определить роль молекулярно-генетического тестирования и эндоскопического исследования в диагностике и лечении детей с наследственными полипозными синдромами. **Материалы и методы.** В ретроспективное наблюдательное исследование были включены 17 пациентов с клиническими признаками наследственных полипозов, обратившихся в НИИ детской онкологии и гематологии им. Л.А. Дурнова за период с 2013 по 2023 г. Всем пациентам было выполнено молекулярно-генетическое тестирование и комплексное эндоскопическое исследование верхних и нижних отделов ЖКТ. **Результаты.** По результатам генетического тестирования выделены 7 групп пациентов с различными мутациями в генах, ассоциированных с наследственными опухолевыми синдромами: STK11 (35,3%; n = 6), APC (17,6%; n = 3), PTEN (11,8%; n = 2), SMAD4 (5,9%; n = 1), BMPR1A (5,9%; n = 1), MUTYH (5,9%; n = 1), MLH1 (5,9%; n = 1). Также у одной пациентки с колоректальным раком на фоне предшествующего аденоматозного полипа выявлены патогенные варианты мутаций в генах ATM и CHEK2, что можно рассматривать как наличие мультилокусного опухолевого синдрома (MINAS) (5,9%, n = 1). У одной (5,9%) пациентки с множественными гамартмными полипами тела желудка и множественными гастроинтестинальными стромальными опухолями желудка (ГИСО) патогенных мутаций не выявлено. Комплексное эндоскопическое исследование проведено 14 (82,3%) пациентам, во всех случаях были выявлены эпителиальные или неэпителиальные образования желудка и кишечника. Злокачественные новообразования 12-перстной и толстой кишок диагностированы у 3 из 14 пациентов (21,4%). Морфологические варианты выявленных образований в ЖКТ были представлены гамартмными, гиперпластическими и ювенильными полипами, аденомами, зубчатыми аденомами, аденокарциномой и ГИСО. Выявленные эпителиальные образования в желудке, 12-перстной кишке и толстой кишке у 8 из 14 пациентов (57,1%) были удалены методами эндоскопической полипэктомии и эндоскопической резекции слизистой оболочки. В отдельных случаях проводили резекцию тонкой кишки (14,3%, n = 2), тотальную колэктомию (14,3%, n = 2) и гастрэктомию (14,3%, n = 2). **Заключение.** Понимание молекулярно-биологической этиологии развития НПС, особенностей эндоскопической диагностики и лечения позволяет оптимизировать тактику ведения данной группы пациентов и минимизировать риски развития злокачественных новообразований верхних и нижних отделов ЖКТ, а также опухолей внекишечной локализации путем проведения своевременных лечебно-профилактических мероприятий.

**Ключевые слова:** наследственные полипозные синдромы, гамартмные полипозы, аденоматозные полипозы, синдром Пейтца – Егерса, синдром Коудена, наследственный ювенильный полипоз, семейный аденоматозный полипоз, MUTYH-ассоциированный полипоз, синдром Линча, эндоскопическая диагностика, эндоскопическое лечение, полипэктомия, колоректальный рак, генные мутации, APC, MUTYH, STK11, SMAD4, BMPR1A, PTEN

**Для цитирования:** Бельшева Т.С., Наседкина Т.В., Валиев Т.Т., Шарапова Е.В., Семенова В.В., Козлова В.М., Михайлова С.Н., Клецкая И.С., Бутузов А.В., Вишневская Я.В., Лозовая В.В., Гусарова О.А., Туманян А.О., Малихова О.А., Варфоломеева С.Р. Роль генетического тестирования и комплексного эндоскопического обследования в дифференциальной диагностике наследственных полипозов у пациентов детского и юношеского возраста: десятилетний опыт клиники. *Вопросы современной педиатрии*. 2023;22(4):331–342. doi: <https://doi.org/10.15690/vsp.v22i4.2614>

## ВВЕДЕНИЕ

Наследственные полипозные синдромы (НПС) представляют собой группу редких генетических заболеваний, характеризующихся развитием множественных эпителиальных образований в желудочно-кишечном тракте (ЖКТ), обладающих высоким риском малигнизации [1]. Все пациенты, вне зависимости от фенотипических проявлений заболевания, имеют повышенный риск развития злокачественных опухолей, в частности колоректального рака (КРР), в структуре заболеваемости которого от 3 до 5% всех случаев связано с наличием генетических мутаций. Большинство наследственных полипозных синдромов характеризуются аутосомно-доминантным типом наследования, что может играть важную роль при планировании деторождения [2].

Все НПС условно можно разделить на две основные группы — гамартомные (развивающиеся в рамках

синдрома Пейтца – Егерса, синдрома Коудена и наследственного ювенильного полипоза) и аденоматозные полипозы (семейный аденоматозный полипоз и *MUTYH*-ассоциированный полипоз) [2]. К отдельной группе заболеваний относится синдром Линча, клиническая манифестация которого происходит преимущественно во взрослом возрасте, в связи с чем крайне важными являются раннее выявление носительства генетических мутаций и своевременное начало скринингового наблюдения [3].

Синдром Пейтца – Егерса (СПЕ; OMIM #175200) относится к группе гамартомных полипозов, наследуется по аутосомно-доминантному типу, патогенез развития связан с повреждением гена *STK11*. Распространенность в популяции составляет приблизительно 1 на 50–200 тыс. новорожденных [4]. К основным проявлениям заболевания относятся множественные эпителиальные образования ЖКТ, нарушение пигментации кожных покровов

Tatiana S. Belysheva<sup>1</sup>, Tatiana V. Nasedkina<sup>2</sup>, Timur T. Valiev<sup>1</sup>, Elena V. Sharapova<sup>1</sup>, Vera V. Semenova<sup>1, 2</sup>, Valentina M. Kozlova<sup>1</sup>, Svetlana N. Mikhaylova<sup>1</sup>, Irina S. Kletskaya<sup>3</sup>, Alexey V. Butuzov<sup>3</sup>, Yana V. Vishnevskaja<sup>1</sup>, Valeria V. Lozovaya<sup>1</sup>, Olga A. Gusarova<sup>1</sup>, Armen O. Tumanyan<sup>1</sup>, Olga A. Malichova<sup>1, 4</sup>, Svetlana R. Varfolomeeva<sup>1</sup>

<sup>1</sup> National Medical Research Center of Oncology named after N.N. Blokhin, Moscow, Russian Federation

<sup>2</sup> Engelhardt Institute of Molecular Biology, RAS, Moscow, Russian Federation

<sup>3</sup> Russian Children's Clinical Hospital, Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russian Federation

<sup>4</sup> Russian Medical Academy of Continuing Professional Education, Moscow, Russian Federation

## Role of Genetic Testing and Complex Endoscopic Examination in Differential Diagnosis of Hereditary Polyposes in Pediatric and Adolescent Patients: 10 Years Clinical Experience

**Background.** Hereditary polyposis syndromes (HPS) are a group of rare genetic diseases characterized by multiple epithelial lesions in the gastrointestinal tract (GIT) with high risk of malignancy and neoplasia development in other localizations. The case follow-up tactics in hereditary polyposes have significant differences, and differential diagnosis can be complicated due to the phenotype variability and the clinical manifestations similarity. **Objective. The aim of the study is** to determine the role of molecular genetic testing and endoscopic examination in the diagnosis and management of children with HPS. **Materials and methods.** The retrospective observational study included 17 patients with clinical signs of hereditary polyposes who applied to the L.A. Durnov Research Institute of Pediatric Oncology and Hematology during the period from 2013 to 2023. All patients underwent molecular genetic testing and comprehensive endoscopic examination of upper and lower GIT. **Results.** We have divided patients into 7 groups according to the results of genetic testing. Patients had various mutations in genes associated with hereditary tumor syndromes: *STK11* (35.3%;  $n = 6$ ), *APC* (17.6%;  $n = 3$ ), *PTEN* (11.8%;  $n = 2$ ), *SMAD4* (5.9%;  $n = 1$ ), *BMPR1A* (5.9%;  $n = 1$ ), *MUTYH* (5.9%;  $n = 1$ ), *MLH1* (5.9%;  $n = 1$ ). One female patient with colorectal cancer with history of adenomatous polyp had pathogenic variants in the *ATM* and *CHEK2* genes; it could be considered as multi-locus tumor syndrome (MINAS) (5.9%,  $n = 1$ ). Another female patient (5.9%) had multiple gastric body hamartoma polyps and multiple gastric gastrointestinal stromal tumors (GIST) but with no pathogenic mutations. Complex endoscopic examination was performed in 14 (82.3%) patients. Epithelial or non-epithelial lesions of the stomach and intestine were revealed in all cases. Malignant tumors of duodenum and colon were diagnosed in 3 out of 14 patients (21.4%). Morphological variants of these GIT lesions were represented by hamartoma, hyperplastic, and juvenile polyps, adenomas, serrated adenomas, adenocarcinoma, and GIST. The diagnosed epithelial lesions of the stomach, duodenum, and colon were removed via endoscopic polypectomy and endoscopic mucosal resection in 8 out of 14 patients (57.1%). Some cases required small bowel resection (14.3%,  $n = 2$ ), total colectomy (14.3%,  $n = 2$ ), and gastrectomy (14.3%,  $n = 2$ ). **Conclusion.** Understanding the molecular and biological etiology of HPS, its endoscopic diagnosis, and treatment features allows us to optimize the management of such patients and to minimize the risks of developing malignant tumors in upper and lower GIT, as well as extraintestinal tumors by carrying out timely medical and preventive measures.

**Keywords:** hereditary polyposis syndromes, hamartomatous polyposis, adenomatous polyposis, Peutz-Jeghers syndrome, Cowden syndrome, hereditary juvenile polyposis, familial adenomatous polyposis, *MUTYH*-associated polyposis, Lynch syndrome, endoscopic examination, endoscopic treatment, polypectomy, colorectal cancer, gene mutation, *APC*, *MUTYH*, *STK11*, *SMAD4*, *BMPR1A*, *PTEN*

**For citation:** Belysheva Tatiana S., Nasedkina Tatiana V., Valiev Timur T., Sharapova Elena V., Semenova Vera V., Kozlova Valentina M., Mikhaylova Svetlana N., Kletskaya Irina S., Butuzov Alexey V., Vishnevskaja Yana V., Lozovaya Valeria V., Gusarova Olga A., Tumanyan Armen O., Malichova Olga A., Varfolomeeva Svetlana R. Role of Genetic Testing and Complex Endoscopic Examination in Differential Diagnosis of Hereditary Polyposes in Pediatric and Adolescent Patients: 10 Years Clinical Experience. *Voprosy sovremennoy pediatrii — Current Pediatrics*. 2023;22(4):331–342. (In Russ). doi: <https://doi.org/10.15690/vsp.v22i4.2614>

вов и высокий риск развития опухолевых заболеваний в течение жизни (табл. 1). Для заболевания характерны нарушения пигментации кожных покровов по типу лентиго — на красной кайме губ, коже вокруг рта, на щеках, ладонях и подошвах [5]. В 20% наблюдений клиническая манифестация СПЕ происходит вследствие развития острой кишечной непроходимости или толстокишечной инвагинации, а также анемии неясного генеза или мальабсорбции [4]. Частота локализации эпителиальных образований в ЖКТ различна: в 60–90% наблюдений — проксимальные отделы тонкой кишки (преимущественно тощая кишка), в 20–30% — толстая кишка, в 20–25% — желудок [6].

Основными методами эндоскопической диагностики у данной группы пациентов являются эзофагогастродуоденоскопия (ЭГДС), тонкокишечная и толстокишечная эндоскопия, а также эндосонографическое исследование. Количество эпителиальных образований в ЖКТ может быть переменным (так же, как и размеры) — от единичных до нескольких сотен. Гамартомные полипы при СПЕ характеризуются многодольчатой структурой, папиллярным типом поверхности, покрытой гиперплазированной железистой слизистой оболочкой. При осмотре в режимах узкоспектральной визуализации и увеличения изменения сосудистого и ямочного рисунков соответствуют 1-му типу по классификации Narrow-Band Imaging International Colorectal Endoscopic (NICE). При инструментальной пальпации отмечается плотность структуры образований в связи с наличием множественных разветвленных дре-

вовидных пучков гладких мышечных волокон в строме, что является важным дифференциально-диагностическим признаком в сравнении с аденоматозными полипами ЖКТ [7]. Следует отметить, что у пациентов с СПЕ возможно формирование не только гамартомных, но и аденоматозных образований, обнаружение которых может стать причиной ошибочного диагноза [8]. Эндоскопическая тактика лечения эпителиальных образований ЖКТ аналогична изложенной в рекомендациях, разработанных Европейским обществом гастроинтестинальных эндоскопистов (European Society of Gastrointestinal Endoscopy; ESGE) и Американской коллегией гастроэнтерологов (American College of Gastroenterology; ACG) для взрослых пациентов (рис. 1). В связи с высоким риском развития эпителиальных образований в тонкой кишке пациентам с СПЕ рекомендовано также проведение капсульной тонкокишечной эндоскопии и двухбаллонной энтероскопии, показывающих большую диагностическую точность по сравнению с рентгенологическим исследованием [9–11]. Кроме того, метод двухбаллонной энтероскопии используется также для эндоскопического удаления образований и уменьшения объема больших хирургических операций. При подозрении на злокачественные новообразования поджелудочной железы у пациентов с СПЕ рекомендовано эндосонографическое исследование, обладающее высокой чувствительностью и специфичностью [12]. Проведение скрининговых эндоскопических исследований при СПЕ начинается в возрасте 8 лет (по показанию — раньше) (табл. 2).

**Таблица 1.** Наследственные полипозы. Этиология, фенотипические особенности и опухолевый риск [2]

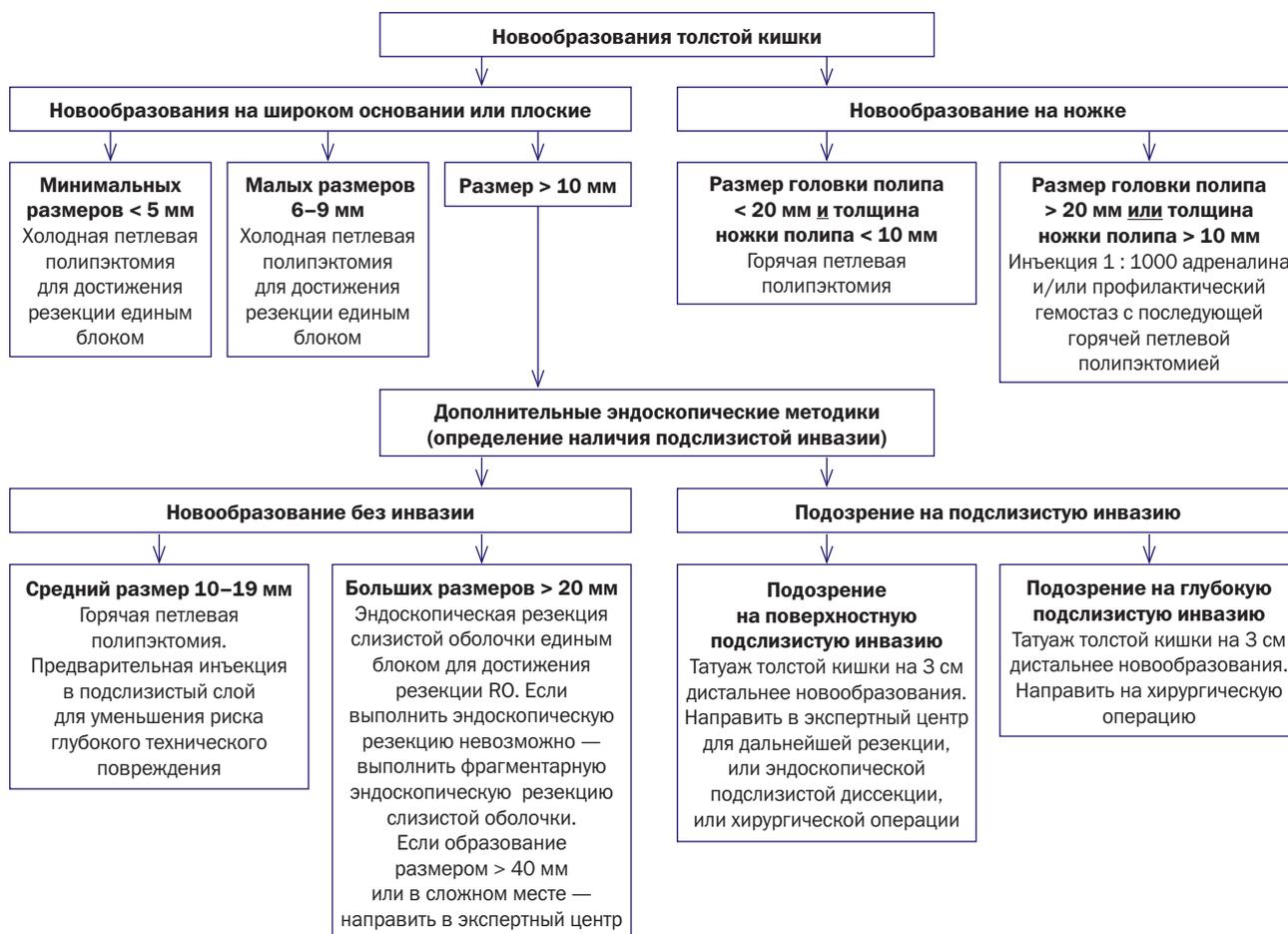
**Table 1.** Hereditary polyposis. Etiology, phenotypic features, and tumor risk [2]

Наследственные полипозные синдромы	Генетические мутации	Риск колоректального рака	Риск поражения других отделов ЖКТ	Другие проявления / опухолевый риск
<b>Синдромы гамартомных полипозов</b>				
Синдром Пейтса – Егерса	<i>STK11</i> (80–94%) AD	15–57%	Желудок: 29% Тонкий кишечник: 13% Поджелудочная железа: 11–36%	Пигментация красной каймы губ, рак молочных желез (32–54%), яичек (15%), матки (9%), шейки матки (10%), яичников (21%), легких (7–17%)
Синдром Коудена	<i>PTEN</i> (70–80%) AD	9–16%	Ассоциаций не выявлено	Макроцефалия, макулярная пигментация головки полового члена, трихилеммы, ладонно-подошвенный кератоз, веррукозные папулы кожи лица, расстройства аутистического спектра; рак молочных желез (25–85%), щитовидной железы (3–38%), эндометрия (5–28%), рак почек (15–34%), меланома (6%)
Наследственный ювенильный полипоз	<i>SMAD4</i> ; <i>BMPR1A</i> (40–60%) AD	39–68%	Желудок / тонкий кишечник / поджелудочная железа (21%)	Пролапс митрального клапана, дефект межжелудочковой перегородки, эпилепсия, врожденные аномалии глаза, телеангиэктазии, артериальные аневризмы
<b>Синдромы аденоматозных полипозов</b>				
Семейный аденоматозный полипоз (САП)	<i>APC</i> (70–90%) AD	САП 100% Аттенуированный САП 70%	12-перстная кишка: 4–12% Желудок: < 1% Поджелудочная железа: 1,7%	Остеомы, кисты сальных желез, эпидермоидные кисты, фибромы, липомы (синдром Гарднера); врожденная гетеротопия пигментного эпителия сетчатки; гепатобластома, десмоидные опухоли, опухоли ЦНС (< 1%) и щитовидной железы (1–12%)
<i>MUTYH</i> -ассоциированный полипоз	<i>MUTYH</i> (16–40%) AR	19–43%	Желудок: 1% 12-перстная кишка: 4%	Рак яичников, мочевого пузыря, молочных желез, эндометрия (риск неизвестен)

*Примечание.* ЖКТ — желудочно-кишечный тракт; AD — аутомомно-доминантный тип наследования; AR — аутомомно-рецессивный тип наследования.

*Note.* GIT (ЖКТ) — gastrointestinal tract; AD — autosomal dominant inheritance; AR — autosomal recessive inheritance.

**Рис. 1.** Тактика эндоскопического удаления эпителиальных образований толстой кишки, согласно клиническим рекомендациям ESGE [34]  
**Fig. 1.** Endoscopic removal of colon epithelial lesions as per ESGE guidelines [34]



**Таблица 2.** Основные положения клинических рекомендаций ESGE и ACG по наблюдению и лечению пациентов с наследственными полипозными синдромами [2]

**Table 2.** Summary of ESGE and ACG guidelines on follow-up and management of patients with hereditary polyposis syndromes [2]

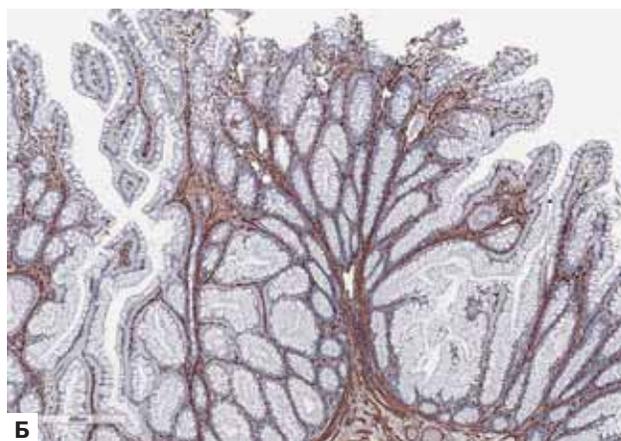
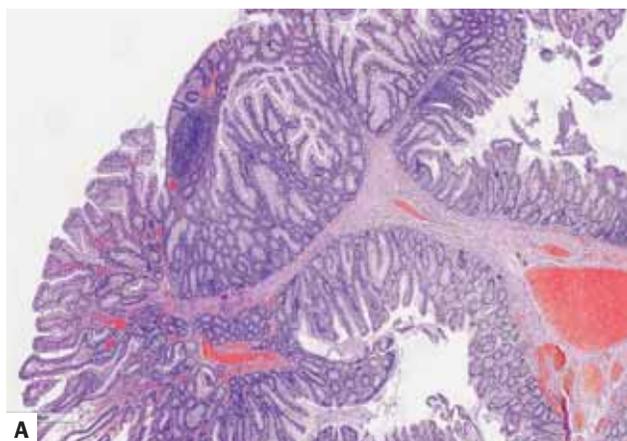
Исследование	Возраст начала скрининга, годы	Временной интервал, годы
<b>Семейный аденоматозный полипоз</b>		
ЭГДС	25–30	1–3
Толстокишечная эндоскопия	ACG — 10–15; ESGE — 12–14	1–2
<b>MUTYH-ассоциированный полипоз</b>		
ЭГДС	25–30	1–3
Толстокишечная эндоскопия	ACG — 25–30; ESGE — 18	1–2
<b>Синдром Пейтца – Егерса</b>		
ЭГДС	8 (если нет полипов, повторное исследование в 18 лет)	ACG — 3; ESGE — 1–3
Толстокишечная эндоскопия	8 (если нет полипов, повторное исследование в 18 лет)	ACG — 3; ESGE — 1–3
Тонкокишечная эндоскопия / МРТ брюшной полости	8 (если нет полипов, повторное исследование в 18 лет)	ACG — 3; ESGE — 1–3
Эндо-УЗИ поджелудочной железы / МРТ панкреатобилиарной области	30	ACG — 3; ESGE — 1–3
<b>Ювенильный полипоз</b>		
ЭГДС	ACG — 12–15; ESGE: мутации SMAD4 — 18, BMPR1A — 25	1–3
Толстокишечная эндоскопия	12–15	1–3
<b>Синдром Коудена</b>		
ЭГДС	15	2–3
Толстокишечная эндоскопия	15	2

Примечание. ЭГДС — эзофагогастродуоденоскопия.

Note. EGD (ЭГДС) — esophagogastroduodenoscopy.

**Рис. 2.** Полип Пейтца – Егерса в толстой кишке. А — гистологическое исследование. В основании полипа определяются пучки гладкомышечных волокон с формированием древовидной конфигурации. Окраска гематоксилином и эозином. Ув. ×40. Б — иммуногистохимическое исследование. Экспрессия SMA в гладкомышечных волокнах. Ув. ×80

**Fig. 2.** Peutz-Jeghers polyp in the colon. А — histological examination. Smooth muscle fibers with tree-like structure were determined in the bottom of polyp. Hematoxylin and eosin staining; ×40. Б — immunohistological analysis. SMA expression in smooth muscle fibers; ×80



Полипы Пейтца – Егерса имеют характерное гистологическое строение: для них свойственна ворсинчатая архитектура с древовидно ветвящимися гладкомышечными элементами в основании. Полипы Пейтца – Егерса, локализованные в желудке, часто морфологически неотличимы от ювенильных или гиперпластических полипов [13, 14], в связи с чем в таких случаях всегда важна корреляция с клиническими и эндоскопическими данными (рис. 2А, Б).

Синдром Коудена (OMIM #158350) относится к группе гамартомных полипозов, наследуется по аутосомно-доминантному типу, патогенез развития связан с инактивацией гена *PTEN*. С повреждением гена *PTEN* также сопряжено развитие двух других синдромов — Лермитта – Дюкло и Баннаяна – Райли – Рувалькабы. Характерной особенностью всех трех синдромов является образование множественных гамартом в различных органах и тканях, включая ЖКТ (см. табл. 1).

По данным зарубежной литературы, наиболее частыми вариантами локализации эпителиальных образований в ЖКТ являются желудок (75%), толстая кишка (66%), пищевод (66%) и 12-перстная кишка (37%) [15].

Эндоскопическая картина и тактика лечения гамартомных полипов при синдроме Коудена аналогичны таковым при СПЕ [7] (см. рис. 1). Также при эндоскопическом исследовании возможно выявление участков гликогенного акантоза слизистой оболочки пищевода в виде множественных плоско-возвышающихся белесоватого цвета изменений размерами 1–2 мм в диаметре [16].

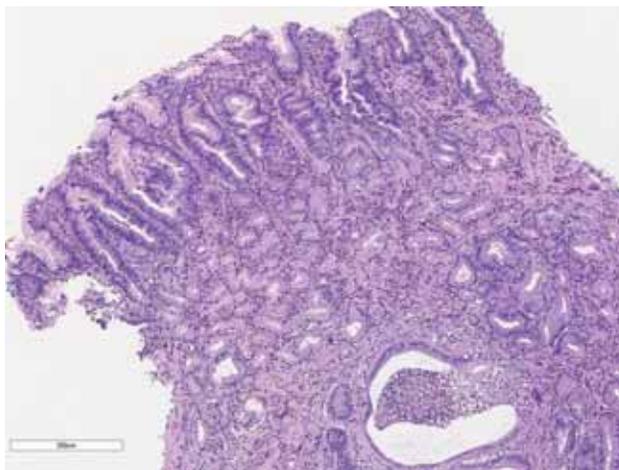
Другими характерными клиническими проявлениями синдрома Коудена являются макроцефалия, расстройства аутистического спектра, задержка умственного развития и кожные изменения — макулярная пигментация головки полового члена, трихолеммумы, ладонно-подошвенный кератоз, веррукозные папулы кожи лица [17] (см. табл. 1). Проведение скрининговых эндоскопических исследований начинается в возрасте 15 лет (см. табл. 2).

Полипы ЖКТ при *PTEN*-синдромах могут быть представлены различными гистологическими типами и их комбинациями [18]. Наиболее часто встречаются гиперпластические, гамартомные, ювенильные полипы, аденомы и ганглионейромы [14], при этом гиперпластические полипы сами по себе не являются диагностическими для синдрома Коудена.

В 12-перстной кишке чаще всего определяются гамартомные полипы, ганглионейромы и аденомы [14]. У большинства пациентов диагностируются полипы желудка [19], часто множественные, диаметром 1–20 мм и более, гистологически представленные гиперпластическими и гамартомными полипами. Дисплазия в них не описана (рис. 3).

Наследственный ювенильный полипоз (НЮП; OMIM #175050, 174900) относится к группе гамартомных полипозов, наследуется по аутосомно-доминантному типу, патогенез развития в 60% наблюдений связан с мутациями в генах *SMAD4* и *BMPR1A*, которые в 25–50% случаев возникают *de novo* [6]. Распространенность в популяции составляет 1 на 100 тыс. [20]. Заболевание характеризуется наличием множественных эпителиальных образований в различных отделах ЖКТ, преимущественно в толстой кишке. Ювенильные полипы при НЮП могут возникать в любом возрасте.

**Рис. 3.** Гамартомный полип антрального отдела желудка у пациента с синдромом Коудена, гистологическое исследование. Гиперплазированные и извитые желудочные ямки, кистозно расширенная железа. Строма с воспалительным инфильтратом. Окраска гематоксилином и эозином. Ув. ×80



Характерными эндоскопическими особенностями данных образований являются крупный размер, подвижное сформированное основание, гиперемированная поверхность, обусловленная усиленным извитым микрососудистым рисунком, и густой налет слизи на поверхности.

При морфологическом исследовании отмечаются отек собственной пластинки слизистой оболочки, кистозные железы в структуре образования со слизистым содержимым и примесью нейтрофилов [21].

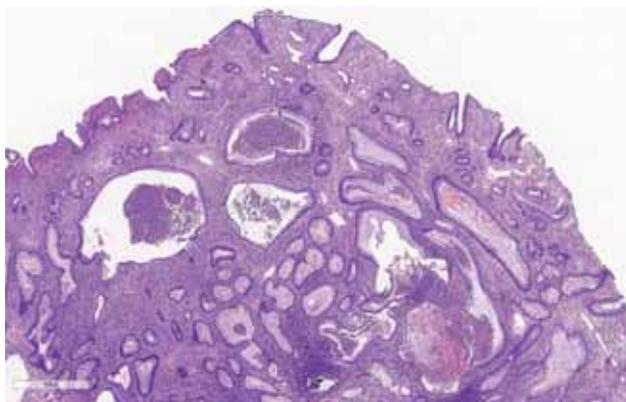
Мелкие ювенильные полипы при НЮП неотличимы от спорадических. Их поверхность часто эрозирована, строма отечна, с выраженной воспалительной инфильтрацией, встречаются кистозно расширенные железы с реактивными изменениями эпителия (рис. 4). В мультибулярных или атипичных вариантах полипов поверхность может быть дольчатой, отмечается ветвление и почкование желез, а кистозные изменения выражены в меньшей степени. Очаги дисплазии эпителия встречаются достаточно часто, особенно в мультилобулированных или атипичных полипах [22].

Ювенильные полипы желудка характеризуются выраженной фовеолярной гиперплазией, отеком стромы. Дисплазия отмечается в 15% полипов. Бывает крайне затруднительно достоверно дифференцировать гиперпластические, ювенильные полипы и полипы Пейтца – Егерса желудка на основании только гистологических данных, поэтому в таких случаях допустимо использовать термин «гамартомный полип, без дополнительных условий» [13, 14].

Для ювенильного полипоза, связанного с мутациями в гене *SMAD4*, характерны более тяжелые фенотипические проявления заболевания в виде множественных сосудистых аномалий — артериовенозных мальформаций, телеангиэктазий и, как следствие, повышенного риска развития кровотечения [23]. Нередко клиническая манифестация заболевания происходит вследствие развития желудочно-кишечного кровотечения [24]. У пациентов с НЮП отмечается высокий риск развития КРР (39–68%) и злокачественных опухолей желудка, тонкой кишки и поджелудочной железы (21%), возникающих преимущественно в возрасте старше 15 лет (см. табл. 1, 2). В связи с чем данной группе пациентов при отсутствии клинических проявлений заболевания рекомендовано проведение диагностических эндоскопических исследований — толстокишечной эндоскопии и ЭГДС — в воз-

**Рис. 4.** Ювенильный полип толстой кишки, гистологическое исследование. Отек и плотный воспалительный инфильтрат в строме. Кистозно расширенные крипты. Окраска гематоксилином и эозином. Ув.  $\times 40$

**Fig. 4.** Juvenile colon polyp, histological examination. Edema and sclerotic inflammatory infiltrate in the stroma. Cystic dilatation of the crypts. Hematoxylin and eosin staining;  $\times 40$



расте 15 лет [25, 26]. Скрининговые эндоскопические исследования следует повторять ежегодно при обнаружении полипов в ЖКТ или каждые 2–3 года, если таковые не определяются [25, 26] (см. табл. 2). Тактика лечения гамартомных полипов аналогична общепринятым стандартам эндоскопического лечения эпителиальных образований ЖКТ — петлевая полипэктомия, эндоскопическая резекция слизистой оболочки (ЭРС) и ЭРС с диссекцией в подслизистом слое (см. рис. 1). При невозможности проведения эндоскопического лечения (большое количество образований, особенности локализации, инвазия образований в мышечный слой стенки и пр.) показано проведение хирургического вмешательства в объеме колэктомии, гастрэктомии или резекции тонкой кишки). При подозрении на наличие гамартомных образований в тонкой кишке рекомендовано проведение тонкокишечной эндоскопии, а также интраоперационной энтероскопии с целью минимизации объема резекции тонкой кишки [26].

Семейный аденоматозный полипоз (САП; OMIM #175100) относится к группе аденоматозных полипозов и является самым распространенным наследственным полипозным синдромом. Распространенность в популяции составляет 1 на 8–10 тыс. новорожденных [2]. САП характеризуется аутосомно-доминантным типом наследования, патогенез развития связан с повреждением гена *APC* [27].

Для САП характерен крайне высокий риск развития рака толстой кишки, достигающий 100%. Несмотря на то, что КРР крайне редко развивается у пациентов моложе 20 лет, скрининговую толстокишечную эндоскопию необходимо выполнять с возраста 12–14 лет, что обусловлено сроками формирования первых аденоматозных образований [28] (см. табл. 2). В зависимости от количества аденоматозных образований в толстой кишке САП разделяют на три формы: слабовыраженную (аттенуированную), при которой количество образований варьирует от 20 до 100, умеренную (классическую) — более 100 образований, тяжелую — более 2000–5000 полипов [29]. Для аденоматозных эпителиальных образований при осмотре в режимах узко-спектральной визуализации и увеличения характерны изменения сосудистого и ямочного рисунка, соответствующие 2-му типу по классификации NICE [30].

Выявленные эпителиальные образования при САП подлежат эндоскопическому удалению или хирургическому вмешательству (большое количество образований, особенности локализации, инвазия образований в мышечный слой стенки и пр.) (см. рис. 1).

Также при САП в желудке могут определяться множественные полипы фундальных желез, иногда занимающие все тело и свод желудка, характеризующиеся небольшими размерами, по цвету не отличающиеся от окружающей слизистой оболочки, эндоскопическое удаление которых не показано [31].

К внекишечным проявлениям заболевания относятся остеомы, кисты сальных желез, эпидермоидные кисты, фибромы, врожденная гетеротопия пигментного эпителия сетчатки, нарушения пигментации кожи (фенотип синдрома Гарднера) [2]. У пациентов с САП также повышен риск развития гепатобластомы, десмоидного фиброматоза, рака щитовидной железы, опухолей центральной нервной системы, опухолей других отделов ЖКТ (см. табл. 1).

*MUTYH*-ассоциированный полипоз (OMIM #608456) относится к группе аденоматозных полипозов, наследуется по аутосомно-рецессивному типу, патогенез развития связан с наличием гетерозиготных или компаунд-гетерозиготных мутаций в гене *MUTYH* [2]. Риск

развития КРР у данной группы пациентов составляет от 19 до 90%. Также отмечается повышенный риск развития рака желудка, 12-перстной кишки и опухолей других локализаций (см. табл. 1). При *MUTYH*-ассоциированном полипозе часто наблюдается сочетание аденоматозных и зубчатых образований. Эндоскопическая картина аденоматозных образований аналогична таковой при САП, для зубчатых аденом наиболее характерны плоско-выступающий тип, наличие на поверхности слизи желтого цвета — «муцинозной шапки», фестончатые края, мелкозернистая поверхность, по цвету не отличающаяся от окружающей слизистой оболочки [32]. Тактика эндоскопического лечения аналогична таковой для пациентов с САП (см. рис. 1). Проведение скрининговых эндоскопических исследований при отсутствии клинических проявлений заболевания происходит в возрасте 18–30 лет (см. табл. 2).

К настоящему времени выявлен еще ряд генов, повреждение которых связано с развитием полипов и повышением онкологического риска: *POLE*, *POLD1*, *EPCAM*, *RNF43*, *SCG5/GREM1* и др., однако их роль в развитии опухолевых заболеваний у детей до конца не ясна [2]. Кроме того, по всей видимости, в ряде случаев КРР на фоне предшествующего полипоза у молодых пациентов может манифестировать в рамках мультилокусного наследственного опухолевого синдрома (MINAS) [33].

### Цель исследования

Целью настоящего исследования является определение роли молекулярно-генетического тестирования и эндоскопического обследования в диагностике и лечении детей с наследственными полипозными синдромами.

### МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В ретроспективное наблюдательное исследование были включены 17 пациентов с клиническими признаками наследственных полипозных синдромов, обратившихся в НИИ детской онкологии и гематологии им. Л.А. Дурнова для определения тактики лечения за период с 2013 по 2023 г.

Всем пациентам было выполнено молекулярно-генетическое исследование путем секвенирования панели 415 онкоассоциированных генов методом NGS (next generation sequencing), включающей гены, связанные с развитием наследственных полипозов (*APC*, *MUTYH*, *STK11*, *SMAD4*, *BMPR1A*, *PTEN*).

Комплексное эндоскопическое исследование верхних и нижних отделов ЖКТ проведено у 14 (82,3%) пациентов. Эндоскопическое исследование выполнялось с применением всех уточняющих методов эндоскопической диагностики — осмотра в режимах узкоспектральной визуализации и увеличения. При подозрении на наличие подслизистых образований в стенке желудка и образований в проекции поджелудочной железы проводили эндосконографическое исследование. При обнаружении эпителиальных и неэпителиальных образований в верхних и нижних отделах ЖКТ выполнялись эндоскопическая щипцовая биопсия и/или тонкоигльная пункция с целью проведения морфологической верификации диагноза. При обнаружении эпителиальных образований и возможности их эндоскопического удаления проводились полипэктомии, ЭРС и ЭРС с диссекцией в подслизистом слое.

### РЕЗУЛЬТАТЫ

В исследуемой группе из 17 пациентов с направительным диагнозом «наследственный полипозный синдром»

мальчики составили 52,9% ( $n = 9$ ), девочки — 47,1% ( $n = 8$ ), средний возраст — 10,7 года. По результатам молекулярно-генетического тестирования были выделены следующие группы пациентов: с мутациями в генах *STK11* (35,3%;  $n = 6$ ), *APC* (17,6%;  $n = 3$ ), *PTEN* (11,7%;  $n = 2$ ), *SMAD4* (5,9%;  $n = 1$ ), *BMPR1A* (5,9%;  $n = 1$ ), *MUTYH* (5,9%;  $n = 1$ ), *MLH1* (5,9%;  $n = 1$ ). У одной пациентки с КРР на фоне предшествующего аденоматозного полипа выявлены патогенные варианты в генах *ATM* и *CHEK2*, что свидетельствует о наличии у нее мультилокусного опухолевого синдрома (MINAS). У одной пациентки с множественными гамартонными полипами тела желудка и множественными гастроинтестинальными стромальными опухолями (ГИСО) желудка патогенных мутаций не выявлено (табл. 3).

По результатам комплексного эндоскопического исследования 14 (100%) пациентов в 14,3% наблюдений ( $n = 2$ ) эпителиальные и неэпителиальные образования локализовались только в желудке, в 7,1% ( $n = 1$ ) — в желудке и 12-перстной кишке, в 14,3% ( $n = 2$ ) — в желудке и толстой кишке, в 7,1% ( $n = 1$ ) — в желудке, 12-перстной и толстой кишках, в 7,1% ( $n = 1$ ) — в 12-перстной и толстой кишках, в том числе в 7,1% ( $n = 1$ ) злокачественная опухоль большого дуоденального сосочка, в 7,1% ( $n = 1$ ) — в тощей кишке, в 7,1% ( $n = 1$ ) — в тонкой и толстой кишках, из которых в 7,1% ( $n = 1$ ) отмечалась злокачественная опухоль толстой кишки, в 28,6% ( $n = 4$ ) — в толстой кишке, из которых в 7,1% ( $n = 1$ ) диагностированы рак толстой кишки и в 7,1% ( $n = 1$ ) — злокачественная опухоль толстой кишки без эпителиальных образований в других отделах толстой кишки. Множественные эпителиальные и неэпителиальные образования верхних и нижних отделов ЖКТ были выявлены в 85,7% наблюдений ( $n = 12$ ), единичные — в 14,3% наблюдений ( $n = 2$ ).

Распределение пациентов в зависимости от морфологического варианта выявленных образований в ЖКТ было следующим: гамартонные полипы ( $n = 2$ ; 14,3%), гиперпластические полипы ( $n = 9$ ; 64,3%), ювенильные полипы ( $n = 1$ ; 7,1%), аденомы ( $n = 7$ ; 50%), зубчатые аденомы ( $n = 1$ ; 7,1%), аденокарцинома ( $n = 3$ ; 21,4%) и ГИСО ( $n = 1$ ; 7,1%) (табл. 4).

Выявленные эпителиальные образования в желудке, 12-перстной кишке и толстой кишке у 8 пациентов (57,1%) были удалены методами эндоскопической полипэктомии и ЭРС. У 2 пациентов (14,3%) была выполнена резекция тонкой кишки, в 2 случаях проведена тотальная колэктомия (14,3%) и в 2 — гастрэктомия (14,3%).

Трое пациентов из семнадцати (17,6%) выбыли из-под наблюдения, данные об эндоскопическом обследовании отсутствовали.

### ОБСУЖДЕНИЕ

В описанной когорте пациентов с наследственными полипозными синдромами отмечались выраженный клинический полиморфизм и вариативность возрастных рамок манифестации заболеваний. Фенотипические проявления заболеваний могут быть общими для ряда наследственных полипозных синдромов (СПЕ, синдром Коудена, НЮП, САП, *MUTYH*-ассоциированный полипоз), что указывает на важность проведения молекулярно-генетического тестирования пациентов с подозрением на наследственный характер заболевания с целью определения оптимального объема диагностических методов и тактики лечения [6, 7].

Как видно из табл. 3, одни и те же морфологические варианты новообразований ЖКТ встречаются при разных

**Таблица 3.** Характеристика пациентов с наследственными полипозными синдромами

**Table 3.** Characteristics of patients with hereditary polyposis syndromes

Наследственный полипозный синдром (мутации)	Кол-во пациентов, абс. (%)	Распределение пациентов по полу и возрасту	Эндоскопические особенности	Другие проявления
Синдром Пейтца – Егерса ( <i>STK11</i> ) (рис. 5)	6 (35,3)	м — 6 лет  м — 8 лет м — 11 лет м — 6 лет  ж — 4 года ж — 5 лет	Нет данных  Нет данных Нет данных Эпителиальные образования тощей кишки Гамартомный полип тела желудка Гиперпластические полипы желудка и 12-перстной кишки	Нарушение пигментации, двусторонняя гинекомастия с 2,5 лет, мутация в гене <i>STK11</i> у мамы и сестры, РТК у бабушки (40 лет), РМЖ у прабабушки Нарушение пигментации Нарушение пигментации Нарушение пигментации  Нарушение пигментации Нарушение пигментации
Наследственный ювенильный полипоз ( <i>SMAD4</i> , <i>n</i> = 1, 5,9%; ( <i>BMPR1A</i> , <i>n</i> = 1, 5,9%) (рис. 6)	2 (11,8)	м — 18 лет  м — 8 лет	Множественные полипы в толстой и тонкой кишке, РТК  Множественные ювенильные полипы в толстой кишке	Геморрагические артериовенозные мальформации легких, печени, ЖКТ Мутация в гене <i>BMPR1A</i> у мамы, РТК — у прадедушки и бабушки, рак мочевого пузыря — у деда
Синдром Коудена ( <i>PTEN</i> ) (рис. 7)	2 (11,8)	м — 5 лет  ж — 14 лет	Участок гиперплазии кардиоэзофагеального перехода, БДС и добавочного панкреатического сосочка. Единичные эпителиальные образования (гиперпластические полипы) толстой кишки Гиперпластические полипы антрального отдела желудка и постбульбарных отделов 12-перстной кишки. Аденома прямой кишки	Гиперплазия небной миндалины справа 2-й ст. Мутация в гене <i>PTEN</i> у отца, в гене <i>SDHB</i> — у матери.  Олигофрения, множественный фиброматоз обеих молочных желез, многоузловой зуб, полип эндометрия. Протоковая киста молочной железы у мамы, внутривисцеральная киста молочной железы у тети, РМЖ у бабушки
Семейный аденоматозный полипоз ( <i>APC</i> ) (рис. 8, 9)	3 (17,6)	м — 7 лет  ж — 18 лет  ж — 11 лет	Формирующийся полип толстой кишки в 6 лет Множественные полипы толстой кишки  Гиперпластический полип тела желудка. Множественные тубулярные аденомы толстой кишки	Десмоидный фиброматоз с 1 года, липофиброматоз с 3 лет Опухоль брюшной полости, состояние после тотальной колэктомии в 14 лет. Полипоз толстой кишки у отца Десмоидный фиброматоз с 8 мес. Аденоматозный полипоз толстого кишечника у мамы, колэктомия в 36 лет
<i>MUTYH</i> -ассоциированный полипоз ( <i>MUTYH</i> ) (рис. 10)	1 (5,9)	ж — 14 лет	Аденокарцинома БДС 12-перстной кишки. Множественные полипы толстой кишки	Многоузловой зуб, халязион левого верхнего века
Синдром Линча ( <i>MLH1</i> )	1 (5,9)	м — 17 лет	Аденокарцинома прямой кишки. Множественные аденомы восходящей ободочной кишки	Рак глотки у дедушки, рак желудка у бабушки
MINAS ( <i>ATM</i> + <i>CHEK2</i> )	1 (5,9)	ж — 15 лет	Аденокарцинома восходящего отдела толстой кишки	У мамы дисплазия шейки матки, у бабушки РМЖ, у дедушки — рак мочевого пузыря
Мутаций не выявлено	1 (5,9)	ж — 15	Множественные гамартомные полипы тела желудка. Множественные ГИСО желудка. (рис. 11)	Неполная триада Карнея — узловое образование левого легкого, ГИСО желудка

Примечание. БДС — большой дуоденальный сосочек; ГИСО — гастроинтестинальная стромальная опухоль; РТК — рак толстой кишки; РМЖ — рак молочной железы; ЖКТ — желудочно-кишечный тракт.

Note. MDP (БДС) — major duodenal papilla; GIST (ГИСО) — gastrointestinal stromal tumor; CC (РТК) — colon cancer; BC (РМЖ) — breast cancer; GIT (ЖКТ) — gastrointestinal tract.

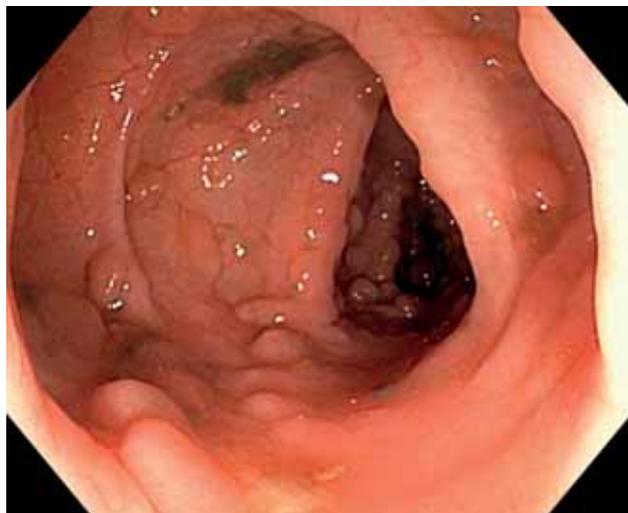
**Рис. 5.** Гамартомные полипы при синдроме Пейтца – Егерса. Отмечаются множественные эпителиальные образования с многодольчатой структурой, разрыхленной и гиперемированной поверхностью

**Fig. 5.** Hamartoma polyp at Peutz-Jeghers syndrome. Multiple epithelial lesions with multilobar structure, loosened and hyperemic surface



**Рис. 7.** Гамартомные эпителиальные образования толстой кишки при осмотре в режиме белого света. Отмечаются множественные образования, овальной и округлой формы, на широком основании, с гладкой, бледно-розового цвета поверхностью

**Fig. 7.** Hamartomatous epithelial lesions of the colon in white light examination. There are multiple lesions, oval and round-shaped, on wide base, with smooth pale pink surface



наследственных опухолевых синдромах, например, гиперпластические полипы могут быть ассоциированы с мутациями в генах *STK11*, *PTEN* и *APC*. Дифференциальную диагностику также нужно проводить с синдромом Линча (наследственным неполипозным раком толстого кишечника), мультилокусными вариантами опухолевых синдромов и ненаследственными состояниями (полная и неполная триада Карнея). Оптимальным методом обследованием пациентов с подозрением на наследственный полипозный синдром является секвенирование панелей онкоассоциированных генов методом NGS, включающих основные

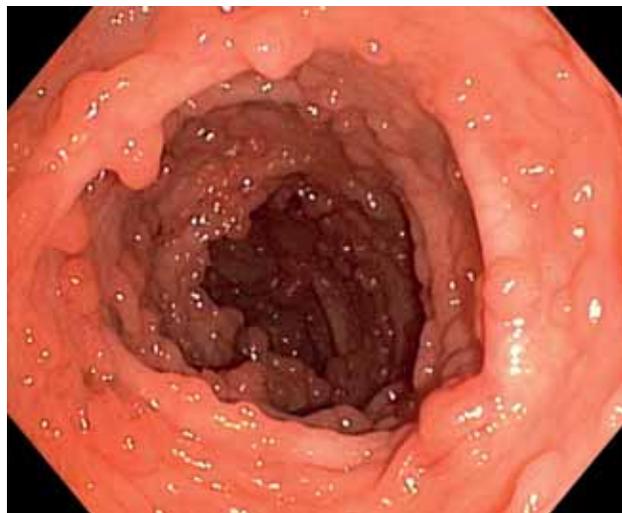
**Рис. 6.** Ювенильный полип толстой кишки при осмотре в режиме белого света. Единичное образование, крупных размеров, на подвижном сформированном основании, с гиперемированной поверхностью, густым налетом слизи. При инструментальной пальпации отмечается повышенная кровоточивость

**Fig. 6.** Juvenile colon polyp in white light examination. Single large lesion, movable base, with hyperemic surface, and thick mucus coating. Instrumental palpation has shown increased bleeding



**Рис. 8.** Множественные аденоматозные образования толстой кишки при семейном аденоматозном полипозе (умеренная форма, количество образований — более 100 на протяжении всей толстой кишки) при осмотре в режиме белого света (мутация в гене *APC*)

**Fig. 8.** Multiple adenomatous lesions of the colon in familial adenomatous polyposis (moderate form, more than 100 lesions throughout the colon) in white light examination (mutation in the *APC* gene)



гены наследственных полипозов (*PTEN*, *BMPR1A*, *SMAD4*, *STK11*, *APC*, *MUTYH*) [3, 35–37]. Кроме того, необходимо оценивать генетический статус членов семьи пациентов из группы риска. При наличии подтвержденного патогенного варианта в семье при планировании деторождения возможна дородовая диагностика. Следует отметить, что практически все гамартомные синдромы связаны с высоким риском развития рака верхних и нижних отделов ЖКТ, в большей мере КРР, а также повышенным риском развития злокачественных новообразований внекишечной локализации. Понимание генетических основ наслед-

**Рис. 9.** Множественные аденоматозные образования толстой кишки при семейном аденоматозном полипозе (тяжелая форма, количество образований — более 2000 на протяжении всей толстой кишки) при осмотре в режиме белого света (мутация в гене *APC*)

**Fig. 9.** Multiple adenomatous lesions of the colon in familial adenomatous polyposis (severe form, more than 2000 lesions throughout the colon) in white light examination (mutation in the *APC* gene)



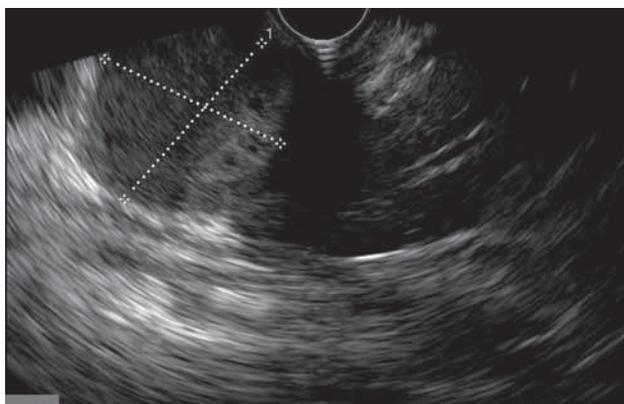
**Рис. 10.** Множественные аденоматозные образования толстой кишки при *MUTYH*-ассоциированном полипозе при осмотре в режиме белого света. Определяются множественные овальной формы образования на широком и сформированном подвижном основании, с овальными, тубулярными изменениями ямочного рисунка

**Fig. 10.** Multiple adenomatous lesions of the colon in *MUTYH*-associated polyposis in white light examination. Multiple oval-shaped lesions on wide, movable base with oval, tubular changes in pits pattern



**Рис. 11.** Гастроинтестинальная стромальная опухоль желудка при эндосонографическом исследовании. Отмечается гипохогенное образование, крупных размеров, с четкими контурами, исходящее из мышечного слоя стенки желудка

**Fig. 11.** Gastrointestinal (gastric) stromal tumor at endosonography. There is large hypoechogenic lesion with sharp contours from the muscular layer of the stomach wall



ственных полипозных синдромов необходимо для выбора правильной тактики динамического наблюдения и соблюдения сроков проведения скрининговых исследований как для пациентов из группы риска, так и для их ближайших родственников.

Роль комплексного эндоскопического исследования в диагностике пациентов с наследственными полипозными синдромами чрезвычайно велика, так как позволяет выявлять предопухолевую и раннюю опухолевую патологию ЖКТ и тем самым способствует удалению выявленных образований малоинвазивными эндоскопическими методами — ЭРС и ЭРС с диссекцией в подслизистом слое.

В настоящее время основными этапами эндоскопической диагностики пациентов из группы риска является проведение ЭГДС и тотальной толстокишечной эндоскопии

с интубацией терминального отдела подвздошной кишки, сопровождающихся обязательным взятием биопсийного материала методом щипцовой биопсии. С целью определения возможности проведения ЭРС и/или ЭРС с диссекцией в подслизистом слое, для оценки глубины инвазии опухоли, в частности ранних форм рака ЖКТ, или при подозрении на наличие подслизистых неэпителиальных образований рекомендовано проведение эндосонографического исследования, сопровождающегося при необходимости забором материала для морфологической верификации. Пациентам в возрасте старше 1,5 лет при подозрении на наличие образований в тонкой кишке и отсутствии признаков тонкокишечной непроходимости также возможно проведение тонкокишечной капсульной эндоскопии.

#### ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Понимание молекулярно-биологической этиологии развития наследственных полипозных синдромов, особенностей эндоскопической диагностики и лечения позволяет оптимизировать тактику ведения данной группы пациентов и минимизировать риски развития злокачественных новообразований верхних и нижних отделов ЖКТ, а также опухолей внекишечной локализации путем проведения своевременных скрининговых исследований.

#### ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

Отсутствует.

#### FINANCING SOURCE

Not specified.

#### РАСКРЫТИЕ ИНТЕРЕСОВ

Авторы статьи подтвердили отсутствие конфликта интересов, о котором необходимо сообщить.

#### DISCLOSURE OF INTEREST

Not declared.

**Таблица 4.** Распределение пациентов в зависимости от морфологического варианта выявленных образований в желудочно-кишечном тракте

**Table 4.** Distribution of patients according to the morphological variant of the revealed gastrointestinal tract lesions

Локализация	Макроскопический тип	Морфологическая верификация	Кол-во пациентов, абс. (%)	Мутация в гене
Желудок	Многодольчатая структура, папиллярный тип поверхности, гиперплазированная железистая структура слизистой оболочки, плотность при инструментальной пальпации	Гамартомные полипы	2 (14,3%)	STK11, неполная триада Карнея
Желудок	Образования овальной и округлой формы, на широком или узком подвижном основании, 1-й тип по классификации NICE	Гиперпластические полипы	4 (28,6%)	STK11, APC, PTEN
Желудок	Неэпителиальные образования шаровидной формы, исходящие из мышечного слоя стенки желудка, с неизменной слизистой оболочкой	ГИСО	1 (7,1%)	Неполная триада Карнея
12-перстная кишка	Образования овальной формы, на широком основании, с регулярным дифференцируемым ямочным рисунком, 1-й тип по классификации NICE	Гиперпластические полипы	3 (21,4%)	STK11, PTEN
12-перстная кишка	Язвенно-инфильтративная опухоль с участками депрессии, аморфным ямочным рисунком	Аденокарцинома	1 (7,1%)	MUTYH
Тощая кишка	Образования овальной формы, на широком основании	Аденомы	2 (14,3%)	PTEN, APC
Толстая кишка	Образования овальной формы, на широком основании, с расширенным дифференцируемым ямочным рисунком	Гиперпластические полипы	2 (14,3%)	STK11, PTEN
Толстая кишка	Крупный размер, подвижное сформированное основание, гиперемированная поверхность, густой налет слизи на поверхности	Ювенильные полипы	1 (7,1%)	BMPR1A
Толстая кишка	Образования овальной формы, на широком основании, 2-й тип по классификации NICE	Аденомы	5 (35,7%)	MLH1, APC, PTEN, MUTYH
Толстая кишка	Плоско-возвышающийся тип, наличие «муцинозной шапки», фестончатые края, мелкозернистая поверхность, по цвету не отличающаяся от окружающей слизистой оболочки	Зубчатые аденомы	1 (7,1%)	MLH1
Толстая кишка	Язвенно-инфильтративная опухоль с участком депрессии в центре, нерегулярным ямочным и патологически измененным сосудистым рисунком	Аденокарцинома	2 (14,3%)	MLH1, ATM + CHEK2

Примечание. Трое пациентов из семнадцати (17,6%) выбыли из-под наблюдения, данные об эндоскопическом обследовании отсутствовали.

Note. Three out of seventeen patients (17.6%) dropped out of observation, there were no data on endoscopic examination.

#### ORCID

**Т.С. Бельшева**

<https://orcid.org/0000-0001-5911-553X>

**Т.В.Наседкина**

<https://orcid.org/0000-0002-2642-4202>

**Т.Т. Валиев**

<https://orcid.org/0000-0002-1469-2365>

**Е.В.Шарапова**

<https://orcid.org/0000-0002-5836-0338>

**В.В.Семенова**

<https://orcid.org/0000-0002-9705-1001>

**В.М. Козлова**

<https://orcid.org/0000-0002-0442-5810>

**С.Н. Михайлова**

<https://orcid.org/0000-0002-9502-072X>

**И.С. Клецкая**

<https://orcid.org/0000-0002-4066-179X>

**А.В. Бутузов**

<https://orcid.org/0009-0001-1849-9239>

**Я.В. Вишневская**

<https://orcid.org/0000-0002-4066-179X>

**В.В. Лозовая**

<https://orcid.org/0000-0001-6262-7763>

**О.А. Гусарова**

<https://orcid.org/0000-0001-6179-1115>

**А.О. Туманян**

<https://orcid.org/0000-0001-5863-5197>

**О.А. Малихова**

<https://orcid.org/0000-0003-0829-7809>

**С.Р. Варфоломеева**

<https://orcid.org/0000-0001-6131-1783>

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ / REFERENCES

1. Vyas M, Yang X, Zhang X. Gastric Hamartomatous Polyps-Review and Update. *Clin Med Insights Gastroenterol*. 2016;9:3–10. doi: <https://doi.org/10.4137/CGast.S38452>
2. Kidambi TD, Kohli DR, Samadder NJ, Singh A. Hereditary Polyposis Syndromes. *Curr Treat Options Gastroenterol*. 2019;17(4): 650–665. doi: <https://doi.org/10.1007/s11938-019-00251-4>
3. Pachler FR, Byrjalsen A, Karstensen JG, Jelsig AM. Hereditary polyposis syndromes remain a challenging disease entity: Old dilemmas and new insights. *World J Gastrointest Surg*. 2023;15(1): 1–8. doi: <https://doi.org/10.4240/wjgs.v15.i1.1>
4. Latchford A, Cohen S, Auth M, et al. Management of Peutz-Jeghers Syndrome in Children and Adolescents: A Position Paper From the ESPGHAN Polyposis Working Group. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2019;68(3):442–452. doi: <https://doi.org/10.1097/MPG.0000000000002248>
5. Tacheci I, Kopacova M, Bures J. Peutz-Jeghers syndrome. *Curr Opin Gastroenterol*. 2021;37(3):245–254. doi: <https://doi.org/10.1097/MOG.0000000000000718>
6. Gammon A, Jaspersen K, Kohlmann W, Burt RW. Hamartomatous polyposis syndromes. *Best Pract Res Clin Gastroenterol*. 2009;23(2): 219–231. doi: <https://doi.org/10.1016/j.bpg.2009.02.007>
7. Jass JR. Colorectal polyposis: from phenotype to diagnosis. *Pathol Res Pract*. 2008;204(7):431–447. doi: <https://doi.org/10.1016/j.prp.2008.03.008>
8. Wu M, Krishnamurthy K. Peutz-Jeghers Syndrome. In: *StatPearls*. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2022.
9. Burke CA, Santisi J, Church J, Levinthal G. The utility of capsule endoscopy small bowel surveillance in patients with polyposis. *Am J Gastroenterol*. 2005;100(7):1498–1502. doi: <https://doi.org/10.1111/j.1572-0241.2005.41506.x>
10. Mata A, Llach J, Castells A, et al. A prospective trial comparing wireless capsule endoscopy and barium contrast series for small-bowel surveillance in hereditary GI polyposis syndromes. *Gastrointest Endosc*. 2005;61(6):721–725. doi: [https://doi.org/10.1016/S0016-5107\(05\)00289-0](https://doi.org/10.1016/S0016-5107(05)00289-0)
11. Soares J, Lopes L, Vilas Boas G, Pinho C. Wireless capsule endoscopy for evaluation of phenotypic expression of small-bowel polyps in patients with Peutz-Jeghers syndrome and in symptomatic first-degree relatives. *Endoscopy*. 2004;36(12):1060–1066. doi: <https://doi.org/10.1055/s-2004-826038>
12. Hruban RH, Canto MI, Yeo CJ. Prevention of pancreatic cancer and strategies for management of familial pancreatic cancer. *Dig Dis*. 2001;19(1):76–84. doi: <https://doi.org/10.1159/000050656>
13. Lam-Himlin D, Park JY, Cornish TC, et al. Morphologic characterization of syndromic gastric polyps. *Am J Surg Pathol*. 2010;34(11):1656–1662. doi: <https://doi.org/10.1097/PAS.0b013e3181f2b1f1>
14. Brosens LA, Wood LD, Offerhaus GJ, et al. Pathology and Genetics of Syndromic Gastric Polyps. *Int J Surg Pathol*. 2016;24(3): 185–199. doi: <https://doi.org/10.1177/1066896915620013>
15. Kato M, Mizuki A, Hayashi T, et al. Cowden's disease diagnosed through mucocutaneous lesions and gastrointestinal polyposis with recurrent hematochezia, unrevealed by initial diagnosis. *Intern Med*. 2000;39(7):559–563. doi: <https://doi.org/10.2169/INTERNALMED.39.559>
16. McGarrity TJ, Wagner Baker MJ, Ruggiero FM, et al. GI polyposis and glycogenic acanthosis of the esophagus associated with PTEN mutation positive Cowden syndrome in the absence of cutaneous manifestations. *Am J Gastroenterol*. 2003;98(6):1429–1434. doi: <https://doi.org/10.1111/j.1572-0241.2003.07496.x>
17. Garofola C, Jamal Z, Gross GP. Cowden Disease. In: *StatPearls*. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2023.
18. Heald B, Mester J, Rybicki L, et al. Frequent gastrointestinal polyps and colorectal adenocarcinomas in a prospective series of PTEN mutation carriers. *Gastroenterology*. 2010;139(6): 1927–1933. doi: <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2010.06.061>
19. Coriat R, Mozer M, Caux F, et al. Endoscopic findings in Cowden syndrome [published correction appears in *Endoscopy*. 2011;43(12):1096. *Endoscopy*. 2011;43(8):723–726. doi: <https://doi.org/10.1055/s-0030-1256342>
20. Chung DC, Adar T. Juvenile polyposis syndrome. In: *UpToDate*. Available online: <https://www.uptodate.com/contents/juvenile-polyposis-syndrome>. Accessed on August 20, 2023.
21. van Hattem WA, Langeveld D, de Leng WW, et al. Histologic variations in juvenile polyp phenotype correlate with genetic defect underlying juvenile polyposis. *Am J Surg Pathol*. 2011;35(4): 530–536. doi: <https://doi.org/10.1097/PAS.0b013e318211cae1>
22. Jass JR, Williams CB, Bussey HJ, Morson BC. Juvenile polyposis — a precancerous condition. *Histopathology*. 1988;13(6):619–630. doi: <https://doi.org/10.1111/j.1365-2559.1988.tb02093.x>
23. Kang B, Hwang SK, Choi S, et al. Case report of juvenile polyposis/hereditary hemorrhagic telangiectasia syndrome: first report in Korea with a novel mutation in the SMAD4 gene. *Transl Pediatr*. 2021;10(5):1369–1376. doi: <https://doi.org/10.21037/tp-21-12>
24. Upadhyaya VD, Gangopadhyaya AN, Sharma SP, et al. Juvenile polyposis syndrome. *J Indian Assoc Pediatr Surg*. 2008;13(4): 128–131. doi: <https://doi.org/10.4103/0971-9261.44762>
25. Schreibman IR, Baker M, Amos C, McGarrity TJ. The hamartomatous polyposis syndromes: a clinical and molecular review. *Am J Gastroenterol*. 2005;100(2):476–490. doi: <https://doi.org/10.1111/j.1572-0241.2005.40237.x>
26. Zbuk KM, Eng C. Hamartomatous polyposis syndromes. *Nat Clin Pract Gastroenterol Hepatol*. 2007;4(9):492–502. doi: <https://doi.org/10.1038/ncpgasthep0902>
27. Half E, Bercovich D, Rozen P. Familial adenomatous polyposis. *Orphanet J Rare Dis*. 2009;4:22. doi: <https://doi.org/10.1186/1750-1172-4-22>
28. Aelvoet AS, Buttitta F, Ricciardiello L, Dekker E. Management of familial adenomatous polyposis and MUTYH-associated polyposis; new insights. *Best Pract Res Clin Gastroenterol*. 2022;58-59: 101793. doi: <https://doi.org/10.1016/j.bpg.2022.101793>
29. Carr S, Kasi A. Familial Adenomatous Polyposis. In: *StatPearls*. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2023.
30. Hayashi N, Tanaka S, Hewett DG, et al. Endoscopic prediction of deep submucosal invasive carcinoma: validation of the narrow-band imaging international colorectal endoscopic (NICE) classification. *Gastrointest Endosc*. 2013;78(4):625–632. doi: <https://doi.org/10.1016/j.gie.2013.04.185>
31. Coffey A, Patel K, Quintanilla N, et al. Fundic Gland Polyps in the Pediatric Population: Clinical and Histopathologic Studies. *Pediatr Dev Pathol*. 2017;20(6):482–489. doi: <https://doi.org/10.1177/1093526617706816>
32. Guarinos C, Juárez M, Egoavil C, et al. Prevalence and characteristics of MUTYH-associated polyposis in patients with multiple adenomatous and serrated polyps. *Clin Cancer Res*. 2014;20(5):1158–1168. doi: <https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-13-1490>
33. McGuigan A, Whitworth J, Andreou A, et al. Multilocus Inherited Neoplasia Allele Syndrome (MINAS): an update. *Eur J Hum Genet*. 2022;30(3):265–270. doi: <https://doi.org/10.1038/s41431-021-01013-6>
34. Ferlitsch M, Moss A, Hassan C, et al. Colorectal polypectomy and endoscopic mucosal resection (EMR): European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE) Clinical Guideline. *Endoscopy*. 2017;49(3):270–297. doi: <https://doi.org/10.1055/s-0043-102569>
35. Rebuzzi F, Ulivi P, Tedaldi G. Genetic Predisposition to Colorectal Cancer: How Many and Which Genes to Test? *Int J Mol Sci*. 2023;24(3):2137. doi: <https://doi.org/10.3390/ijms24032137>
36. Yalcintepe S, Gurkan H, Demir S, et al. Targeted next-generation sequencing as a diagnostic tool in gastrointestinal system cancer/polyposis patients. *Tumori*. 2020;106(6):510–517. doi: <https://doi.org/10.1177/0300891620919171>
37. Wang D, Liang S, Zhang X, et al. Targeted next-generation sequencing approach for molecular genetic diagnosis of hereditary colorectal cancer: Identification of a novel single nucleotide germline insertion in adenomatous polyposis coli gene causes familial adenomatous polyposis. *Mol Genet Genomic Med*. 2019;7(1):e00505. doi: <https://doi.org/10.1002/mgg3.505>