

СЕМЕЙНЫЙ АДЕНОМАТОЗНЫЙ ПОЛИПОЗ У ДЕТЕЙ И ВЗРОСЛЫХ

Лохматов М.М.^{1,2}, Королев Г.А.¹, Хватова Е.И.¹, Тупыленко А.В.¹, Олдаковский В.И.¹, Будкина Т.Н.¹, Дьяконова Е.Ю.¹

¹ Федеральное государственное автономное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр здоровья детей» Минздрава России, (Ломоносовский проспект, д.2, стр. 1, Москва, 119991, Россия)

² Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет), (ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2, Москва, 119048, Россия)

Лохматов Максим Михайлович, д.м.н., главный научный сотрудник, заведующий отделением эндоскопических исследований; профессор кафедры детской хирургии, урологии-андрологии им. профессора Л.П. Александрова

Королев Григорий Алексеевич, к.м.н., врач-эндоскопист, отделения эндоскопических исследований

Хватова Елизавета Игоревна, ординатор

Тупыленко Артём Викторович, к.м.н., врач-эндоскопист, старший научный сотрудник отделения эндоскопических исследований

Олдаковский Владислав Игоревич, врач-эндоскопист, младший научный сотрудник отделения эндоскопических исследований

Будкина Татьяна Николаевна, к.м.н., врач-эндоскопист, старший научный сотрудник отделения эндоскопических исследований

Дьяконова Елена Юрьевна, д.м.н., главный научный сотрудник, врач - детский хирург, заведующий отделением общей и плановой хирургии, заведующая кафедрой детской хирургия

Для переписки:

Королев Григорий
Алексеевич

e-mail:

Korolev G.A@yandex.ru

РЕЗЮМЕ

Актуальность. Синдром семейного аденоматозного полипоза является тяжелым онкоассоциированным заболеванием, которое, как правило, манифестирует в детском возрасте. Отсутствие лечения приводит к развитию колоректального рака в 100%.

Цель. Представить актуальные данные об этиологии, патогенезе, диагностике и лечении пациентов с семейным аденоматозным полипозом.

Основная часть. Семейный аденоматозный полипоз является генетически детерминированным заболеванием, которое развивается в следствие мутации в гене-супрессоре APC. Подавляющее количество аденоматозный полипов формируется в толстой кишке. Аденома – неопластическое образование, которая может стать аденокарциномой. Однако в связи с тем, что при САП в просвете кишки могут быть несколько тысяч полипов, риск малигнизации приближается к 100%.

Заключение. Радикальным лечением САП исключительно является тотальная колэктомия. Однако аденомы образуются и в тонкой кишке, в связи с чем пациентам требуется постоянное наблюдение и эндоскопическое лечение, так как рак двенадцатиперстной кишки является второй по распространенности причиной смерти у пациентов с САП.

Ключевые слова: семейный аденоматозный полипоз, MutYH – ассоциированный полипоз

Информация о конфликте интересов: конфликт интересов отсутствует.
Информация о спонсорстве: данная работа не финансировалась.

Для цитирования: Лохматов М.М., Королев Г.А., Хватова Е.И., Тупыленко А.В., Олдаковский В.И., Будкина Т.Н., Дьяконова Е.Ю. Семейный аденоматозный полипоз у детей и взрослых. Клиническая эндоскопия. 2025;67(3):86-92. doi: 10.31146/2415-7813-endo-67-3-86-92.



EDN: SFZEKP

FAMILY ADENOMATOUS POLYPOSIS IN CHILDREN AND ADULTS

M.M. Lokhmatov^{1,2}, G.A. Korolev¹, E.I. Khvatova¹, A.V. Tupylenko¹, V.I. Oldakovskiy¹, T.N. Budkina¹, E.Yu. Dyakonova¹

¹ National Medical Research Center for Children's Health of the Ministry of Health of the Russian Federation, (2, bldg 1, Lomonosovsky Prospekt, Moscow, 119991, Russia)

² First Moscow State Medical University named after I.M. Sechenov of the Ministry of Health of the Russian Federation (Sechenov University): (8, bldg 2, Trubetskaya St., Moscow, 119048, Russia)

Maxim M. Lokhmatov, MD, PhD, Chief Researcher, Head of the Endoscopic Research Department; Professor of the Department of Pediatric Surgery, Urology-Andrology named after Professor L.P. Alexandrov; ORCID: 0000-0002-8305-7592

Grigory A. Korolev, MD, Endoscopist, Endoscopic Research Department; ORCID: 0000-0001-5730-3684

Elizaveta I. Khvatova, Resident; ORCID: 0009-0009-4397-997X

Artem V. Tupylenko, MD, Endoscopist, Senior Researcher, Endoscopic Research Department; ORCID: 0000-0003-4299-3269

Vladislav I. Oldakovskiy, endoscopist, junior researcher, endoscopic examination department; ORCID: 0000-0002-8805-8164

Tatiana N. Budkina, MD, PhD, endoscopist, senior researcher, endoscopic examination department; ORCID: 0000-0002-7379-7298

Elena Y. Dyakonova, MD, chief researcher, pediatric surgeon, head of the general and planned surgery department, head of the pediatric surgery department; ORCID: 0000-0002-8563-6002

Corresponding author:

Grigory A. Korolev

e-mail:

Korolev G.A@yandex.ru

SUMMARY

Relevance. Familial adenomatous polyposis syndrome is a severe cancer-associated disease that usually manifests itself in childhood. If left untreated, it leads to the development of colorectal cancer in 100%.

The purpose of this study is to provide up-to-date information on the etiology, pathogenesis, diagnosis, and treatment of patients with familial adenomatous polyposis.

The main part. Familial adenomatous polyposis is a genetically determined disease that develops as a result of a mutation in the APC suppressor gene. The vast majority of adenomatous polyps are formed in the colon. An adenoma is a neoplastic growth that can become an adenocarcinoma. However, due to the fact that there can be several thousand polyps in the intestinal lumen in FAP, the risk of malignancy is close to 100%.

Conclusion. The only radical treatment for SAP is total colectomy. However, adenomas can also form in the small intestine, requiring ongoing monitoring and endoscopic treatment, as duodenal cancer is the second leading cause of death in patients with SAP.

Keywords: familial adenomatous polyposis, MutYH-associated polyposis

Information on conflicts of interest: there is no conflict of interest.

Sponsorship Information: This work was not funded.

For citation: Lokhmatov M.M., Korolev G.A., Khvatova E.I., Tupylenko A.V., Oldakovskiy V.I., Budkina T.N., Dyakonova E.Yu. Family adenomatous polyposis in children and adults. *Filin's Clinical endoscopy*. 2025;67(3):86-92. (in Russ.) doi: 10.31146/2415-7813-endo-67-3-86-92.

ВВЕДЕНИЕ

В настоящее время большое внимание в детской эндоскопической практике и детской хирургии уделяется полипозам желудочно-кишечного тракта (ЖКТ). Это обусловлено не только высоким риском развития жизнеугрожающих осложнений, таких как кровотечение, инвагинация и перфорация кишечной стенки, но и повышенным риском развития злокачественных образований в старшем возрасте. Полипозы ЖКТ можно условно разделить на аденоматозные (неопластические образования) и гамартomatозные (гиперплазия тканевых элементов кишечной стенки). Наиболее

предрасположенным к малигнизации является семейный аденоматозный полипоз (САП, диффузный семейный полипоз), который приводит к злокачественной трансформации аденом в аденокарциному с вероятностью практически 100% [1].

Семейный аденоматозный полипоз представляет собой заболевание с аутосомно-доминантным типом наследования, сопровождающееся ростом множественных аденоматозных полипов в желудочно-кишечном тракте (ЖКТ) [2]. САП встречается 1:10 000 новорожденных женского пола (17:1) [3].

ЭТИОЛОГИЯ И ПАТОГЕНЕЗ

Причиной развития данного синдрома является герминальная мутация в гене-супрессоре APC (Adenomatous polyposis coli), расположенном на пятой хромосоме – 5q21 [4]. Ген кодирует сигнальный путь

WNT/β-катенин [5]. Данная мутация является начальным звеном каскада канцерогенеза. В норме APC участвует в деградации β-катенина, который является важным звеном сигнального пути Wnt (Wingless + Int-1) [6].

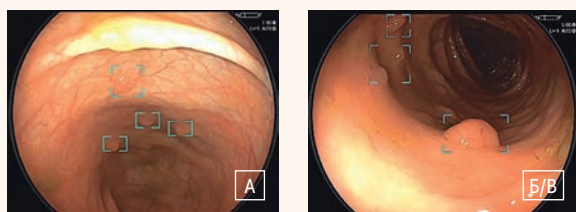


Рис. 1. Эндоскопическая картина аттенуированной формы САП.

Fig. 1. Endoscopic picture of attenuated form of SAP.

При этом в APC происходит накопление β -катенина, что приводит к активации пролиферации клеток. В результате наблюдается неконтролируемое разрастание эпителия слизистой оболочки полых органов и формирование сотен и тысяч тубулярных и тубуло-ворсинчатых аденом. Аденоматозные полипы характеризуются гиперплазией крипт кишечника и нарушением клеточного апоптоза, изменением архитектоники кишечных желез, активацией воспалительных медиаторов, стимулирующих ангиогенез и рост новообразований, а также прогрессией диспластических процессов, которые в результате приводят к развитию колоректального рака (КРР) [7].

Поражается, как правило, толстая кишка, но образование полипов также возможно в верхних отделах ЖКТ. Также возможно формирование новообразований внекишечной локализации: остеомы области головы и шеи, ангиофибромы носоглотки, стоматологические аномалии (анкилозы), гипертрофии сетчатки глаза, карциномы щитовидной железы, кисты / фибромы / фиброматозы кожи, десмоидные опухоли, медуллобластомы, гепатобластомы, карциномы поджелудочной железы, аденоматозные изменения желчного пузыря, желчевыводящих путей, а также надпочечников [8]. Отдаленные исследования демонстрируют, что риск КРР при САП пропорционален количеству полипов в толстой кишке [9, 10].

Существует три клинические формы аденоматозного полипозного синдрома в зависимости от количества полипов:

1. Слабовыраженная (аттенуированная): при этой форме количество формирующихся полипов небольшое и составляет от 20 до 100 аденом, локализующихся в правой половине толстой кишки.

Эти полипы начинают появляться после 15 лет. Малигнизация полипов в этой форме происходит только в возрасте старше 50 лет, что делает данную форму менее агрессивной (рис. 1);

2. Умеренная (классическая): наиболее часто встречающаяся форма, характеризуется наличием более 100, но менее 1000 аденом в левой половине толстой кишки, что может приводить к частым кишечным проявлениям, таким как боли в животе, изменения стула и наличие крови в кале. Эти симптомы обычно начинают появляться в возрасте 10-20 лет. Малигнизация полипов в этой форме наступает примерно в возрасте 18-40 лет (рис. 2);

3. Тяжелая форма или профузный полипоз: эта форма характеризуется тенденцией к формированию более 1000 полипов, преимущественно в левых отделах толстой кишки, с ранней манифестацией (до 10 лет). В раннем возрасте начинается активное развитие полипов, что ведет к раннему проявлению заболевания и возможной малигнизации полипов уже к 35 годам (рис. 3).

Также можно выделить два синдрома – Гарднера и Тюрко. Первый включает в себя ассоциацию аденоматозного полипоза с опухолями мягких тканей и остеомы костей черепа. Чаще всего врачи сталкиваются с десмосомами – высокодифференцированные соединительнотканые опухоли, которые локализуются в передней брюшной стенке, брыжейке тонкой или толстой кишки и в мышцах спины и плечевого пояса. Второй синдром сочетает в себе аденоматозный полипоз и медуллобластомы [11].

Кроме трех классических форм семейного аденоматозного полипоза существует MutYH – ассоциированный полипоз (МАП). Данную биаллельную мутацию описали в начале XXI века, располагающуюся на первой хромосоме в локусе 1p34 [12]. Этот синдром является заболеванием с аутосомно-рецессивным типом наследования. Для него характерно не только формирование множественных аденоматозных полипов, но и наличие стелющихся зубчатых аденом [13]. В отличие от мутаций в гене APC, МАП чаще встречается у Европейской расы, и имеет особенность, заключающуюся в более раннем возрасте развития

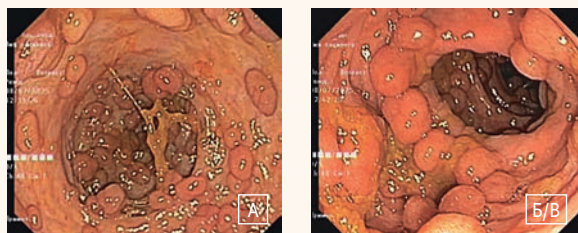


Рис. 2. Эндоскопическая картина умеренной формы САП.

Fig. 2. Endoscopic picture of moderate form of SAP.

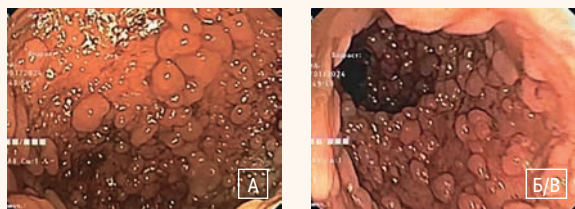


Рис. 3. Эндоскопическая картина тяжелой формы САП.

Fig. 3. Endoscopic picture of severe form of SAP.

полипоза и увеличении риска развития рака ЖКТ. Мутации в этом гене приводят к повышенному риску образования экстраинтестинальных опухолей, включая рак щитовидной железы, мочевого пузыря, верхних дыхательных путей, головного мозга, гепатобластомы и опухоли гепатобилиарной системы. В отличие от САП, вызванного мутациями в гене APC, синдром MutYH имеет более агрессивное течение, требующее более интенсивного наблюдения и лечения [8, 14].

КЛИНИЧЕСКИЕ ПРОЯВЛЕНИЯ

У большинства детей течение семейного аденоматозного полипоза может быть бессимптомным или неспецифичным, однако следующий ряд клинических проявлений, которые должны насторожить врачей. К основным симптомам заболевания у детей относятся: рецидивирующие боли в животе неясной этиологии, диарейный синдром с метаболическими нарушениями, примесь крови в стуле, выделение слизи из толстой кишки и анемия. Симптомы обычно начинают проявляться в возрасте от 10 до 30 лет, но у некоторых пациентов, особенно при аттенуированной форме САП, они могут появиться позднее [18].

Хронические желудочно-кишечные кровотечения (ЖКК) могут привести к железодефицитной анемии. Снижение уровня гемоглобина и эритроцитов проявляется в виде общей слабости, усталости, бледности и головокружения. Это может быть одним из первых симптомов САП, особенно если кровотечения

ДИАГНОСТИКА

Диагностика семейного аденоматозного полипоза основана на клинических, молекулярно-генетических и эндоскопических исследованиях.

При выявлении у пациентов более 20 аденоматозных полипов толстой кишки следует выполнить молекулярно-генетическое исследование на наличие мутаций в генах APC и MutYH [19]. Причем, если у пациента было выявлено более 100 полипов, то целесообразнее начинать поиск мутации в гене APC, а если количество не превышает 100 аденом, то с гена MutYH. В случае выявления мутации в одном из генов, проводят генетическое исследование у кровных родственников пациента. При этом, если у пациента имеются клинические проявления САП, но мутации выявлено не было, то генетическое тестирование родственников проводить не обязательно, однако они нуждаются в периодическом эндоскопическом наблюдении [20, 21].

Кроме того, у пациентов с подозрением на полипоз ЖКТ по результатам лабораторных анализов может быть диагностирована железодефицитная анемия, а биохимическое исследование крови может позволяет обнаружить электролитные

Отдельное внимание необходимо уделить аттенуированному полипозу у женщин, так как у них могут наблюдаться особенности клинического течения. Женщины с САП имеют повышенный риск развития рака молочной железы и яичников, что связано с присутствием мутаций в генах BRCA1 и BRCA2 [15]. Это важное наблюдение указывает на необходимость комплексного подхода в диагностике и лечении, включающего не только обследования ЖКТ, но и раннее выявление экстракишечных заболеваний [16, 17].

происходили на протяжении длительного времени, но оставались незамеченными [8].

Экстраинтестинальные проявления САП могут также проявляться экстракишечными симптомами, связанными с развитием опухолевых процессов в других органах. У пациентов с этим заболеванием существует повышенный риск развития опухолей – молочной железы, яичников и других экстракишечных опухолей, что следует учитывать при диагностике и лечении. Кроме того, у некоторых пациентов могут быть выявлены изменения в коже и мягких тканях, такие как кожные фибромы или эпителиальные кисты.

При отсутствии своевременной диагностики и лечения аденомы могут достигать значительного размера и могут привести к развитию ряда серьезных осложнений, таких как непроходимость кишки, инвагинация и перфорация стенки кишки [11].

и метаболические нарушения, в частности гипоальбуминемия [21].

Наиболее важным методом, который выполняют всем пациентам с подозрением на САП, является колоноскопия [22]. После экспертной оценки сосудистого и ямочного рисунка полипа выполняется его радикальное удаление с последующим морфологическим исследованием биопсийного материала. Важным аспектом колоноскопии является определение распространенности патологического процесса и определение формы САП. Обязательным также является выполнение эзофагогастродуоденоскопии для выявления возможных поражений верхних отделов желудочно-кишечного тракта. В дополнении может быть использована видеокапсульная энтероскопия, позволяющая оценить слизистую оболочку тонкой кишки [23].

Поскольку существует риск развития опухолей внекишечной локализации, всем пациентам рекомендуется выполнение КТ органов брюшной полости и малого таза, для исключения наличия десмоидных образований. А также следует выполнить КТ органов грудной клетки [24, 25].

СОВРЕМЕННЫЕ МЕТОДЫ ЭНДОСКОПИЧЕСКОГО ЛЕЧЕНИЯ

В эндоскопической практике в лечении семейного аденоматозного полипоза различают три основных подхода: полипэктомия, эндоскопическая резекция слизистой оболочки (EMR) и подслизистая диссекция (ESD) [8, 25]. Выбор тактики лечения зависит от распространенности процесса, его локализации и размеров новообразований. При небольших полипах (до 10 мм) применяется «холодная» полипэктомия (без использования электроинструментов), полипы размером 10–20 мм удаляются при помощи «горячей» полипэктомии (с использованием электропетли), а EMR и ESD эффективны при крупных аденомах, которые превышают размер эндоскопической петли и тем самым повышают риск перфорации кишечной стенки или нерадикального удаления. В случае подозрения на малигнизацию полипа в первую очередь важно оценить степень инвазии с дальнейшим определением тактики лечения [5, 26].

В желудке у пациентов с САП можно обнаружить различные полипы, наиболее распространенными из них являются полипы фундальных желез. Как правило, они представляют собой небольшие (менее 5 мм), гиперплазированные фундальные железы с микрокистами на широком основании [27, 28]. Кроме того, часто формируются аденомы в антральном отделе желудка, которые обычно имеют плоский вид, едва заметны, с ворсинчатой красной поверхностью. Такие аденомы следует удалять с помощью ESD и EMR [5].

Эндоскопическая диагностика верхних отделов ЖКТ также важна из-за высокого риска формирования аденоматозных полипов в двенадцатиперстной кишке (ДПК) и, как следствие, развития рака [29]. По расчетам, рак двенадцатиперстной кишки является второй по распространенности причиной смерти в группе пациентов с САП, после рака толстой кишки. Для оценки тяжести полипоза ДПК используется классификация Шпигельмана, которая дает возможность прогнозирования риска развития рака кишки у данной категории пациентов. Данная классификация подразумевает 4 стадии в зависимости от количества полипов, их размера и гистологического строения. В случае если у пациента выявлена 1-а стадия контрольная ЭГДС проводится через 2–3 года, при 2-й через 1–3 года, при 3-ей через 6–12 месяцев, а при 4-й необходима оценка возможности выполнения хирургического лечения. В педиатрической практике аденомы в ДПК образуются редко, но несмотря на это, также как и у взрослых пациентов, должны быть под наблюдением и требуют своевременного удаления [30, 31].

Большинство полиповидных образований двенадцатиперстной кишки (ДПК) можно успешно удалить с помощью эндоскопических методов. Основной целью удаления во всех отделах ЖКТ является выполнение резекции по типу R0 (в пределах здоровых тканей). Практическую значимость имеет различие

аденом ДПК, которые бывают ампулярные и неампулярные [32]. Последние не имеют связи с большим и малым дуоденальными сосочками. Оценка типа образования рекомендуется по Парижской классификации, которые в большинстве случаев являются плоскими образованиями (0 – IIa). Методы удаления таких полипов аналогичны резекции полипов в толстой кишке, но имеют более высокий риск осложнений в связи с богатой васкуляризацией стенки ДПК и тонким субмукозным слоем [33].

Некоторые аденомы двенадцатиперстной кишки не подходят для резекции EMR или ESD. Одной из причин может быть труднодоступное расположение в сочетании с формой полипа, а также распространенный фиброз. Такие полипы можно удалить с помощью эндоскопической резекции на всю толщину слизистой оболочки (EFTR) с использованием клипатора (OTSC) [34]. Однако этот метод подходит только для образований размером менее 20 мм из-за размера колпачка. Полипы более 20 мм рекомендуются удалять фрагментарной резекцией [35, 36].

Аденомы фатерова сосочка (ампулярные) связаны с меньшим риском развития осложнений [37]. Одним из недостатков эндоскопической аденомэктомии является интрадуоденальный рост полипа, поскольку при инфильтрации глубже 1 см не представляется возможным выполнить радикальное лечение, соответствующее резекции R0 [38]. Поэтому ESGE рекомендует удалять такие образования при помощи горячих щипцов без предварительной субмукозной инъекции с установкой стента в проток поджелудочной железы [39].

Основной целью лечения пациентов с САП является удаление всех аденом в толстой кишке. Эндоскопическое удаление возможно у пациентов с аттенуированной формой. Для пациентов с умеренной и тяжелой формой единственным радикальным методом лечения является тотальная колэктомия с формированием илеоанального анастомоза или постоянной илеостомы [39]. Ряд авторов полагают, что возможно сохранить часть культи прямой кишки с формированием илоректального анастомоза после удаления всех полипов в этой области. Однако культа прямой кишки значительно повышает риск метастатического рака: около 4% через 10 лет и около 25% через 25 лет [40]. В настоящее время нет точной тактики в отношении детей с умеренной и тяжелой формой САП. Как и у взрослых пациентов радикальным лечением является колэктомия, однако возраст, в котором следует выполнять данную операцию, не определен. Некоторые авторы полагают, что удаление толстой кишки следует проводить сразу при обнаружении САП, включая детей младшего школьного и подросткового возраста. Другие полагают, что радикальное хирургическое лечение стоит проводить после совершеннолетия [5].

Современные исследования направлены на поиск новых стратегий в лечении, включая генетическую терапию, направленную на ингибирование путей Wnt/ β -катенина, которые играют ключевую роль в развитии аденоматозных полипов. Несмотря на выраженную генетическую предрасположенность, изучаются также эпигенетические факторы, способствующие ускорению роста полипов, включая влияние окружающей среды, дисбаланс кишечной микрофлоры и воспалительные заболевания кишечника [41]. Учитывая значительный прогресс в области знаний о генетической

основе САП, химиопрофилактика прогрессирования рака может быть очень ценным терапевтическим методом в дополнение к эндоскопическому и хирургическому лечению, упомянутому выше. К сожалению, не было доказано, что какое-либо лекарственное средство может предотвратить или замедлить прогрессирование злокачественной опухоли у пациентов с FAP [42]. В недавних исследованиях ингибиторы сигнального пути mTOR оказались одной из наиболее перспективных групп препаратов, но для их применения на практике всё ещё недостаточно доказательств [43, 44].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Современные методы диагностики и лечения позволяют существенно улучшить прогноз при семейном аденоматозном полипозе. Генетическое тестирование, регулярные скрининги и своевременное хирургическое вмешательство являются основными мерами для предотвращения рака толстой и двенадцатиперстной кишки у пациентов с САП.

ЛИТЕРАТУРА | REFERENCES

- Half E, Bercovich D, Rozen P. Familial adenomatous polyposis. *Orphanet journal of rare diseases*. 2009;4:22. doi: 10.1186/1750-1172-4-22.
- Kazubskaya T.P., Belev N.F., Kozlova V.M. et al. The Hereditary Syndromes Associated with Polyps and Development of Malignant Tumours in Children. *Onkopediatria*. 2015; 2 (4): 384-395. (in Russ.) doi: 10.15690/onco.v2.i4.1465.
Казубская Т.П., Белев Н.Ф., Козлова В.М. и др. Наследственные синдромы, ассоциированные с полипами и развитием злокачественных опухолей у детей. *Онкопедиатрия*. 2015;2(4):384-395. doi: 10.15690/onco.v2.i4.1465.
- Kazubskaya T.P., Kozlova V.M., Filippova M.G. et al. Rare hereditary syndromes associated with polyposis and the development of malignant tumors. *Russian Journal of Archive of Pathology*. 2016;78(2):10-18. (In Russ.) doi: 10.17116/patol201678210-18.
Казубская Т.П., Козлова В.М., Филиппова М.Г. и др. Редкие наследственные синдромы, ассоциированные с полипозом и развитием злокачественных опухолей. *Архив патологии*. 2016;78(2):10-18. doi: 10.17116/patol201678210-18.
- Tsukanov A.S., Pospekhova N.I., Shubin V.P. et al. Mutations in the APC gene in Russian patients with classic form of familial adenomatous polyposis. *Russian Journal of Genetics*. 2017;53(3):369-375. doi: 10.1134/S1022795417030139.
- Belyaev S.S. [Hereditary tumor syndromes]. Saint Petersburg. 2023, 85P. (in Russ.)
Беляев С.С. Наследственные опухолевые синдромы. *Санкт-Петербург*. 2023, – С.85.
- Nusse R., Varmus H.E. Many tumors induced by the mouse mammary tumor virus contain a provirus integrated in the same region of the host genome. *Cell*. 1982;31(1):99-109.
- Smirnova N.N. Intestinal polyposis: mechanisms of development. *Russian Journal of Oncology*. 2020:97. (in Russ.)
Смирнова Н.Н. Полипоз кишечника: механизмы развития. *Российский онкологический журнал*. 2020:97.
- Dinarvand P., Davaro E.P., Doan J.V. et al. Familial Adenomatous Polyposis Syndrome: An Update and Review of Extraintestinal Manifestations. *Archives of pathology & laboratory medicine*. 2019;143(11):1382-1398. doi: 10.5858/arpa.2018-0570-RA.
- Friedl W., Aretz S. Familial adenomatous polyposis: experience from a study of 1164 unrelated German polyposis patients. *Hereditary cancer in clinical practice*. 2005;3(3):95-114. doi: 10.1186/1897-4287-3-3-95.
- Worthley D.L., Phillips K.D., Wayte N. et al. Gastric adenocarcinoma and proximal polyposis of the stomach (GAPPS): a new autosomal dominant syndrome. *Gut*. 2012; 61(5), 774-779. doi: 10.1136/gutjnl-2011-300348.
- Tsukanov A.S., Shelygin Yu.A., Frolov S.A., Kuzminov A.M. Familial adenomatosis of the colon. *Surgeon*. 2017;3:14-24. (in Russ.)
Цуканов А.С., Шельгин Ю.А., Фролов С.А., Кузьминов А.М. Семейный аденоматоз толстой кишки. *Хирург*. 2017;3:14-24.
- Al-Tassan N., Chmiel N.H., Maynard J. et al. Inherited variants of MYH associated with somatic G: C-T: A mutations in colorectal tumors. *Nature genetics*. 2002;30(2), 227-232. doi: 10.1038/ng828.
- Kantor M., Sobrado J., Patel S., Eiseler S., Ochner C. Hereditary Colorectal Tumors: A Literature Review on MUTYH-Associated Polyposis. *Gastroenterology Research and Practice*. 2017:2-4. doi: 10.1155/2017/8693182.
- Sutcliffe E.G., Thompson A.B., Stettner A.R. et al. Multi-gene panel testing confirms phenotypic variability in MUTYH-associated polyposis. *Familial cancer*. 2019;18(2):203-209. doi: 10.1007/s10689-018-00116-2.
- Tsukanov S.A. [Strategy for a comprehensive molecular genetic study of hereditary forms of colorectal cancer in Russian patients]. Diss... Med. Sciences. 2017. (in Russ.)
Цуканов С.А. Стратегия комплексного молекулярно-генетического изучения наследственных форм колоректального рака у российских пациентов. Автореферат диссертации на соискание степени д.м.н. 2017.
- Aihara H., Kumar N., Thompson C.C. Diagnosis, surveillance, and treatment strategies for familial adenomatous polyposis: rationale and update. *European journal of gastroenterology & hepatology*. 2014;26(3):255-262. doi: 10.1097/MEG.000000000000010.
- Brosens L.A., Offerhaus G.J., Giardiello F.M. Hereditary Colorectal Cancer: Genetics and Screening. *The Surgical clinics of North America*. 2015; 95(5):1067-1080. doi: 10.1016/j.suc.2015.05.004.

18. Lapteva E.A., Kozlova I.V., Myalina Yu.N., Pakhomova A.L. Colon polyps: epidemiology, risk factors, diagnostic criteria, management tactics (review). *Saratov Scientific Medical Journal*. 2013;9(2):252-259. (in Russ.)
Лаптева Е.А., Козлова И.В., Мялина Ю.Н., Пахомова А.Л. Полипы толстой кишки: эпидемиология, факторы риска, критерии диагностики, тактики ведения (обзор). *Саратовский научно-медицинский журнал*. 2013;9(2):252-259.
19. Herzog D., Hardiman K., Weiser M. et al. The American Society of Colon and Rectal Surgeons Clinical Practice Guidelines for the Management of Inherited Polyposis Syndromes. *Diseases of the colon and rectum*. 2017;60(9):881-894. doi: 10.1097/DCR.0000000000000912.
20. Lami G., Galli A., Macri G. et al. Gastric and duodenal polyps in familial adenomatous polyposis patients: Conventional endoscopy vs virtual chromoendoscopy (fujinon intelligent color enhancement) in dysplasia evaluation. *World journal of clinical oncology*. 2017;8(2):168-177. doi: 10.5306/wjco.v8.i2.168.
21. Tsukanov A.S., Shubin V.P., Kuzminov A.M., Toboeva M. Kh., Savelyeva T.A., Kashnikov V.N., Shelygin Yu.A. Differential Diagnosis of MutYH-Associated Polyposis from Sporadic Colon Polyps. *Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology*. 2018;28(6):51-57. (In Russ.) doi: 10.22416/1382-4376-2018-28-6-51-57.
Цуканов А.С., Шубин В.П., Кузьминов А.М., Тобоева М.Х., Савельева Т.А., Кашников В.Н., Шельгин Ю.А. Дифференциальный диагноз MutYH-ассоциированного полипоза и спорадических полипов толстой кишки. *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии*. 2018;28(6):51-57. doi: 10.22416/1382-4376-2018-28-6-51-57.
22. Leone P.J., Mankaney G., Sarvapelli Sh. et al. Endoscopic and histologic features associated with gastric cancer in familial adenomatous polyposis. *Gastrointestinal endoscopy*. 2019;89(5):961-968. doi: 10.1016/j.gie.2018.12.018.
23. de Marchis M.L., Tonelli F., Quaresmini D. et al. Desmoid Tumors in Familial Adenomatous Polyposis. *Anticancer research*. 2017;37(7):3357-3366. doi: 10.21873/anticancer.11702.
24. Poylin V.Y., Shaffer V.O., Felder S.I. et al. The American Society of Colon and Rectal Surgeons Clinical Practice Guidelines for the Management of Inherited Polyposis Syndromes. *Diseases of the colon and rectum*. 2024; 67(2):213-227. doi: 10.1097/DCR.00000000000003072.
25. Banks M., Graham D., Jansen M. et al. British Society of Gastroenterology guidelines on the diagnosis and management of patients at risk of gastric adenocarcinoma. *Gut*. 2019;68:1545-1575. doi: 10.1136/gutjnl-2018-318126.
26. Yang J., Gurudu S.R., Koptiuch C. et al. American Society for Gastrointestinal Endoscopy guideline on the role of endoscopy in familial adenomatous polyposis syndromes. *Gastrointestinal endoscopy*. 2020;91:963-982.e2. doi: 10.1016/j.gie.2020.01.028.
27. Hyer W., Cohen S., Attard T. et al. Management of Familial Adenomatous Polyposis in Children and Adolescents: Position Paper From the ESPGHAN Polyposis Working Group. *Journal of pediatric gastroenterology and nutrition*. 2019; 68(3):428-441. doi: 10.1097/MPG.0000000000002247.
28. Andreev S.S. [Clinical guidelines for the management of patients with familial adenomatous polyposis]. National guidelines. 2022:104. (in Russ.)
Андреев С.С. Клинические рекомендации по ведению пациентов с семейным аденоматозным полипозом. *Национальное руководство*. 2022:104.
29. Paszkowski J., Samborski P., Kucharski M., Cwaliński J., Banasiewicz T., Pławski A. Endoscopic Surveillance and Treatment of Upper GI Tract Lesions in Patients with Familial Adenomatous Polyposis-A New Perspective on an Old Disease. *Genes*. 2022;13(12):2329. doi:10.3390/genes13122329.
30. Nakagawa K., Sho M., Fujishiro M. et al. Clinical practice guidelines for duodenal cancer 2021. *Journal of gastroenterology*. 2022;57(12):927-941. doi: 10.1007/s00535-022-01919-y.
31. Dang D.T., Suresh S., Vance R.B. et al. Outcomes of cold snare piecemeal endoscopic mucosal resection for nonampullary small-bowel adenomas larger than 1 centimeter: a retrospective study. *Gastrointestinal endoscopy*. 2022;95(6):1176-1182. doi: 10.1016/j.gie.2021.12.018.
32. Shi X., Luo H., Ning B. et al. Effect of cap-assisted esophagogastroduodenoscopy on examination of the major duodenal papilla: a non-inferior, randomized controlled trial. *Endoscopy*. 2019;51(5):427-435. doi: 10.1055/a-0767-6529.
33. Gaspar J.P., Stelow E.B., Wang A.Y. Approach to the endoscopic resection of duodenal lesions. *World journal of gastroenterology*. 2016;22(2):600-617. doi: 10.3748/wjg.v22.i2.600.
34. Hara Y., Goda K., Dobashi A. et al. Short- and long-term outcomes of endoscopically treated superficial non-ampullary duodenal epithelial tumors. *World journal of gastroenterology*. 2019;25(6):707-718. doi: 10.3748/wjg.v25.i6.707.
35. Okimoto K., Maruoka D., Matsumura T. et al. Utility of underwater EMR for nonpolypoid superficial nonampullary duodenal epithelial tumors ≤ 20 mm. *Gastrointestinal endoscopy*. 2022;95(1):140-148. doi: 10.1016/j.gie.2021.07.011.
36. Wei Y., Zhou Q., Ji M., Zhang S., Li P. Over-the-scope clip-assisted endoscopic full-thickness resection has potential to treat complex nonampullary duodenal lesions: a single-center case series. *BMC gastroenterology*. 2021;21(1):476. doi: 10.1186/s12876-021-02068-x.
37. Nair S.S., Abdelrahim M., Varytimadis L. et al. PTU-53 Efficacy and safety of endoscopic ampullectomy in the UK. *Gut*. 2021;70(4):A69.1-A69. doi: 10.1136/gutjnl-2021-BSG.126.
38. Vanbiervliet G., Strijker M., Arvanitakis M. et al. Endoscopic management of ampullary tumors: European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE) Guideline. *Endoscopy*. 2021;53(4):429-448. doi: 10.1055/a-1397-3198.
39. Soons E., Bisseling T.M., van Kouwen M.C., Möslin G., Siersema P.D. Endoscopic management of duodenal adenomatosis in familial adenomatous polyposis - A case-based review. *United European gastroenterology journal*. 2021;9:461-468. doi: 10.1002/ueg2.12071.
40. Lynch P.M., Morris J.S., Wen S. et al. A proposed staging system and stage-specific interventions for familial adenomatous polyposis. *Gastrointestinal endoscopy*. 2016;84(1):115-125. doi: 10.1016/j.gie.2015.12.029.
41. Kemp Bohan P.M., Mankaney G., Vreeland T.J. et al. Chemoprevention in familial adenomatous polyposis: past, present and future. *Familial cancer*. 2021;20(1):23-33. doi: 10.1007/s10689-020-00189-y.
42. Mirinezhad S.K., Mousavi F., Baghri M. et al. Congenital Hypertrophy of Retinal Pigment Epithelium for Diagnosis of Familial Adenomatous Polyposis - the First FAP registry in Iran. *Asian Pacific journal of cancer prevention: APJCP*. 2018; 19(1): 167-169. doi: 10.22034/APJCP.2018.19.1.167.
43. Dutta A.K., Chacko A. Emerging role of narrow band imaging in duodenum. *World journal of gastrointestinal endoscopy*. 2015;7(16):1216-1221. doi: 10.4253/wjge.v7.i16.1216.
44. Zaffaroni G., Mannucci A., Koskenvuo L. et al. Updated European guidelines for clinical management of familial adenomatous polyposis (FAP), MUTYH-associated polyposis (MAP), gastric adenocarcinoma, proximal polyposis of the stomach (GAPPS) and other rare adenomatous polyposis syndromes: a joint EHTG-ESCP revision. *The British journal of surgery*. 2024; 111(5), znae070. doi: 10.1093/bjs/znae070.