https://doi.org/10.33878/2073-7556-2021-20-2-85-96

Check for updates
CC BY 4.0

Синдром Пейтца-Егерса: что стало известно за 125 лет изучения? (обзор литературы)

Савельева Т.А., Пикунов Д.Ю., Кузьминов А.М., Цуканов А.С.

ФГБУ «НМИЦ колопроктологии имени А.Н. Рыжих» Минздрава России (ул. Саляма Адиля, д. 2, г. Москва, 123423, Россия)

РЕЗЮМЕ *Синдром Пейтца-Егерса (СПЕ) является крайне редким аутосомно-доминантным наследственным заболеванием, которое клинически характеризуется ростом гамартомных полипов в желудочно-кишечном тракте, слизисто-кожной пигментацией и повышенным риском возникновения злокачественных новообразований различной локализации. В большинстве случаев развитие СПЕ связано с наличием мутации в гене STK11, однако не у всех пациентов имеется данная мутация. В настоящем обзоре литературы представлены исторические аспекты появления данных о СПЕ, рассмотрены клинические проявления заболевания, актуальные методы диагностики, а также современные знания о генетических причинах развития СПЕ, риске возникновения злокачественных новообразований у пациентов с СПЕ, существующие рекомендации по скринингу и лечению пациентов с СПЕ. Однако наличие ряда нерешенных до настоящего времени вопросов в генетике, мониторинге и лечении свидетельствуют о необходимости дальнейших исследований.*

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: *синдром Пейтца-Егерса, гамартомные полипы, лентигиноз, STK11*

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ: *авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.*

ДЛЯ ЦИТИРОВАНИЯ: Савельева Т.А., Пикунов Д.Ю., Кузьминов А.М., Цуканов А.С. Синдром Пейтца-Егерса: Что стало известно за 125 лет изучения? (обзор литературы). *Колопроктология*. 2021; т. 20, № 2, с. 85–96. https://doi.org/10.33878/2073-7556-2021-20-2-85-96

Peutz-Jeghers syndrome: what has been known for 125 years of research? (review)

Tatiana A. Savelyeva, Dmitry Yu. Pikunov, Alexandr M. Kuzminov, Alexey S. Tsukanov

Ryzhikh National Medical Research Center of Coloproctology (Salyama Adilya str., 2, Moscow, 123423, Russia)

ABSTRACT *Peutz-Jeghers syndrome (PJS) is an extremely rare autosomal dominant hereditary disease characterized by the growth of hamartomatous polyps in the gastrointestinal tract, mucocutaneous pigmented macules and an increased risk of malignant neoplasms of various localizations. In most cases the development of PJS is associated with the presence of a mutation in the STK11 gene, but not all patients have this mutation. This review presents the historical aspects of the first data on PJS, considers the clinical manifestations of the disease, current diagnostic methods, as well as recent knowledge about the genetic causes, about the risk of malignant neoplasms in patients with PJS, existing guidelines for screening and treatment of patients with PJS. However, the presence of a number of unresolved issues in genetics, monitoring and treatment indicates the need for further research.*

KEYWORDS: *Peutz-Jeghers syndrome, hamartomatous polyps, lentiginosis, STK11*

CONFLICT OF INTEREST: *the authors declare no conflict of interest.*

FOR CITATION: Savelyeva T.A., Pikunov D.Yu., Kuzminov A.M., Tsukanov A.S. Peutz-Jeghers syndrome: what has been known for 125 years of research? (review). *Koloproktologia*. 2021;20(2):85–96. (in Russ.). https://doi.org/10.33878/2073-7556-2021-20-2-85-96

АДРЕС ДЛЯ ПЕРЕПИСКИ: *Савельева Т.А., ФГБУ «НМИЦ колопроктологии имени А.Н. Рыжих» Минздрава России, ул. Саляма Адиля, д. 2, Москва, 123423, Россия; тел.: +7 (901) 522-92-90; e-mail: saveleva_tatijana@mail.ru*

ADDRESS FOR CORRESPONDENCE: *Tatiana A. Savelyeva, Ryzhikh National Medical Research Center of Coloproctology, Salyama Adilya str., 2, Moscow, 123423, Russia; tel.: +7 (901) 522-92-90; e-mail: saveleva_tatijana@mail.ru*

Дата поступления — 26.01.2021 *После доработки — 11.03.2021* *Принято к публикации — 01.06.2021*
Received — 26.01.2021 *Revised — 11.03.2021* *Accepted for publication — 01.06.2021*

Синдром Пейтца-Егерса (СПЕ) является крайне редким аутосомно-доминантным наследственным заболеванием, которое клинически характеризуется ростом множественных гамартомных полипов в желудочно-кишечном тракте и слизисто-кожной пигментацией, а также высоким риском развития злокачественных новообразований различных локализаций [1]. При этом СПЕ занимает второе место по частоте встречаемости среди наследственных полипозов желудочно-кишечного тракта после аденоматозных полипозных синдромов [2,3]. По разным оценкам заболеваемость составляет приблизительно 1 случай на 50 000–200 000 новорожденных [4,5]. Около 55% пациентов имеют семейный анамнез [6].

История заболевания

В 1896 году лондонский врач Hutchinson J. описал клиническое наблюдение сестер-близнецов с «уникальной чернильной пигментацией губ и рта» и необычной судьбой — одна сестра погибла от кишечной непроходимости в возрасте 20 лет, а вторая умерла от рака молочной железы в возрасте 52 лет [7]. Затем в 1921 году голландский врач Peutz J. сообщил о семье с полипозом кишечника и слизисто-кожной пигментацией [8]. В 1949 году доктор Jeghers H. с коллегами опубликовал собственные данные о десяти случаях подобного полипоза в одной семье, подчеркнув при этом аутосомно-доминантный тип наследования заболевания [9]. В результате в 1954 году Bruwer A. с соавт. из клиники Мейо ввел эпоним «синдром Пейтца-Егерса», который принят и по настоящее время [10].

Клиническая картина

Синдром Пейтца-Егерса клинически характеризуется наличием желудочно-кишечных гамартом и слизисто-кожной пигментацией [1,2,11], называемой также лентиго [12].

Первые клинические симптомы, возникающие при СПЕ, такие как анемия, тошнота, боль в животе, кишечная непроходимость, кровь в стуле и выпадение полипов из заднего прохода могут встречаться при разных заболеваниях [13]. Однако чаще всего с клиническими проявлениями заболевания сталкиваются детские хирурги. Наиболее распространенным и значимым проявлением заболевания у детей и подростков является кишечная непроходимость, вызванная инвагинацией тонкой кишки с сопутствующим риском инфаркта кишечника, и желудочно-кишечное кровотечение [11,12], обуславливающие необходимость обращения за срочной медицинской помощью, зачастую, требующей хирургического вмешательства. В исследовании Hinds R., посвященном влиянию педиатрического скрининга при СПЕ, примерно 30% пациентов нуждались в хирургическом вмешательстве в возрасте до 10 лет и 68% — до 18 лет. Семьдесят процентов первоначальных лапаротомий были выполнены в срочном порядке по поводу кишечной непроходимости [14].

У 60–90% пациентов гамартомы локализуются в тонкой кишке, у 50–64% пациентов — в толстой кишке, у 25% пациентов — в желудке [11,15]. Порядок их распространенности: тощая кишка, подвздошная кишка, двенадцатиперстная кишка, затем толстая кишка и желудок [16]. Полипы при СПЕ наиболее часто расположены группами, и их размер может варьировать от нескольких миллиметров до нескольких сантиметров [1]. Гамартомные полипы развиваются уже в первом десятилетии жизни и к 10 годам наблюдаются у 33% пациентов, к 20 годам — у 50–60% пациентов [11,16]. Также полипы при СПЕ могут выявляться на внекишечных участках, таких как желчный пузырь, бронхи, мочевой пузырь и мочеточники [6,11,12,17].

Согласно литературным данным, до 95% инвагинаций происходит в тонкой кишке и лишь около 5% — в толстой кишке [18,19]. Это согласуется с тем, что гамартомы, преимущественно, локализуются в тощей кишке и играют ведущую роль в развитии клинической картины. Инвагинацию обычно вызывают гамартомы диаметром более 15 мм, причем размер полипа является наиболее важным фактором риска развития инвагинации тонкой кишки и кишечной непроходимости. Риск инвагинации не зависит от пола, семейного анамнеза и статуса мутации в гене *STK11* [18].

Совокупный риск инвагинации оценивается в 50–68% в детском возрасте [20]. Средний возраст первой инвагинации — от 10 до 16 лет, самые ранние эпизоды наблюдаются от 1 до 5 лет [12]. Корейское исследование показало, что средний возраст появления первых симптомов составляет 12,5 лет [20].

Еще одним характерным для СПЕ признаком является наличие периорального лентигиноза, который имеет место более чем в 95% случаев и оказывает значительную помощь в постановке правильного диагноза (Рис. 1). Чаще всего пигментация появляется в детстве после 5 лет вокруг естественных «отверстий»: рта, ноздрей, перианальной области, а также в области ладоней, кончиков пальцев рук и ног. В подавляющем большинстве случаев пигментные пятна сохраняются в течение всей жизни, особенно на слизистой, но они могут бледнеть или исчезать после полового созревания [12,15].

Появление пигментных пятен связано с увеличением секреции меланина в базальных клетках, вероятно, вследствие воспалительной блокады при миграции меланина из меланоцитов в кератиноциты [15]. Однако периоральный лентигиноз не является патогномоничным для СПЕ — его также можно встретить

Рисунок 1. *Периоральный лентигиноз*
Figure 1. *Perioral lentiginoses*

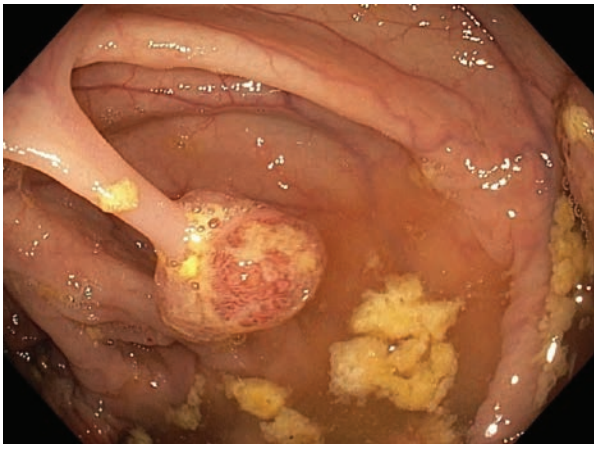

Рисунок 2. *Гамартомный полип ободочной кишки при синдроме Пейтца-Егерса, выявленный при колоноскопии*
Figure 2. *Hamartomatous polyp of the colon in Peutz-Jeghers syndrome detected by colonoscopy*

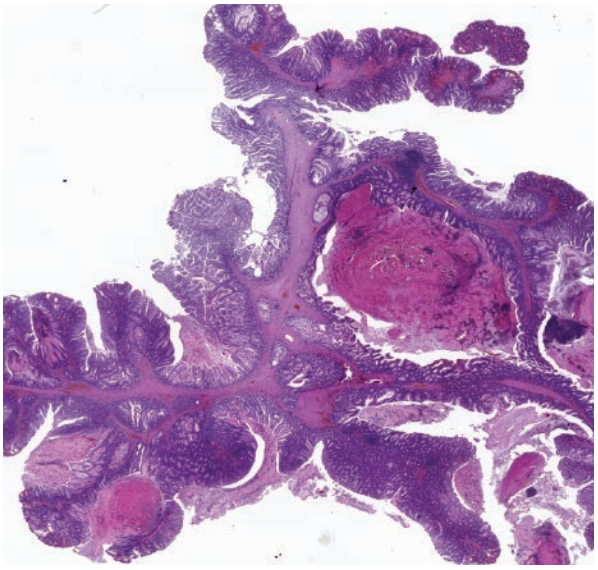

Рисунок 3. *Типичное морфологическое строение гамартомного полипа при синдроме Пейтца-Егерса. Окраска гематоксилин-эозином.*
Figure 3. *Typical morphological structure of the hamartomatous polyp in Peutz-Jeghers syndrome. Hematoxylin-eosin staining*

у пациентов с комплексом Карни [21] и синдромом LEOPARD [22].

Клинические критерии для диагностики СПЕ были установлены ВОЗ в 2000 году, а затем пересмотрены Европейским консенсусом экспертов в 2007 году. Клинический диагноз СПЕ устанавливается, если присутствует один из следующих критериев [11,12,15,18]:

1. Два или более гистологически подтвержденных гамартомных полипов;
2. Любое количество гамартомных полипов, обнаруженных у одного пациента с подтвержденным семейным анамнезом;
3. Наличие характерной слизисто-кожной пигментации у пациента, имеющего родственников с подтвержденным СПЕ;
4. Любое количество гамартомных полипов у пациента, у которого также есть характерная пигментация слизистой оболочки.

Исследование Aretz S. и соавт. показало корреляцию диагностических критериев СПЕ с частотой выявления мутаций в гене *STK11*. Из 71 пациента, которые соответствовали критериям СПЕ, более 94% имели выявленную мутацию [23].

Морфология полипов

Внешний вид полипов при СПЕ эндоскопически может напоминать гиперпластические полипы [15], однако по гистологической структуре полипы ПЕ относят к гамартомам [12].

Термин «гамартома» — (от др.-греч. αμαρτημα: αμαρτία — «ошибка», «изъян» и -ωμα (от ογκωμα) — «опухоль») — узловое доброкачественное опухолевидное образование, представляющее собой тканевую аномалию развития, впервые использовал в 1904 году немецкий патоморфолог Albrecht E. [24]. Гамартомы состоят из тех же тканевых компонентов, что и орган, где они расположены. При этом они отличаются аномальным строением и степенью дифференцировки тканей. Большинство гамартом имеют ножку, которая содержит эпителиальные компоненты, типичные для конкретного участка желудочно-кишечного тракта (Рис. 2) [15].

Полипы при синдроме Пейтца-Егерса отличаются от других наличием в строме древовидноветвящихся пучков гладких мышц, исходящих из собственной мышечной пластинки слизистой оболочки. Гладкомышечные пучки покрыты удлиненными и разветвленными железами, выстланными зрелым эпителием. Крипты и железы часто удлиняются, слизистая оболочка как бы драпируется на сердцевине растягивающихся мышечных пучков, простирающихся от ножки до головки полипа (Рис. 3) [19,25,26].

Для большей достоверности диагноза СПЕ необходимо проведение ИГХ-исследования, при котором вокруг этих долек выявляют десмин-положительные

гладкомышечные волокна [19], что является патогномичным признаком гамартомных полипов.

Хотя морфология гамартом отличается от других полипов, она не является полностью специфичной. Критерием для уверенной патоморфологической верификации гамартомного полипа является наличие у пациента соответствующего анамнеза или генетического подтверждения заболевания. В противном случае, в заключении морфологического исследования должно быть написано: полип соответствует полипу ПЕ [25].

Гамартомные полипы следует также дифференцировать с выпадением слизистой оболочки, которое может происходить в разных отделах желудочно-кишечного тракта, в связи с чем могут быть установлены различные диагнозы, такие как синдром пролапса слизистой оболочки, клоакогенный полип и синдром солитарной язвы прямой кишки. Подобно гамартомным полипам, эти поражения характеризуются наличием в центре пролиферирующих мышечных волокон, окруженных нормальной или реактивной слизистой оболочкой, которая, как полагают, является вторичной по отношению к пролапсу или выпячиванию слизистой оболочки в просвет желудочно-кишечного тракта [25].

Еще одна особенность, наблюдаемая в результате пролапса слизистой оболочки, — «псевдоинвазия», которая может быть ошибочно принята за инвазивную карциному. Отсутствие атипии при гистологическом исследовании помогает исключить рак [20].

Тем не менее, на сегодняшний день диагноз СПЕ в значительной степени основывается на патоморфологическом распознавании полипа [19].

Генетические аспекты заболевания

В 1998 г. ген *STK11* (serine/threonine kinase gene), ранее известный как ген *LKB1* (печеночная киназа), расположенный на хромосоме 19p13.3 был картирован двумя независимыми группами исследователей: Jenn D. с соавт. [27], а также Hemminki A. с соавт. [28]. Наследственные мутации гена *STK11* были выявлены у 5 и 12 пациентов с СПЕ из неродственных семей, соответственно. Было доказано, что герминальные мутации в данном гене обусловливают синдром Пейтца-Егерса [28,29]. Пенетрантность мутации *STK11* составила 100% [12].

Следует отметить, что ген *STK11* редко мутирует в большинстве типов опухолей спорадического происхождения. Так, согласно данным Sanchez-Cespedes M. с соавт., мутация в гене *STK11* имела место лишь в 4% случаев рака поджелудочной железы [30]. При этом в исследованиях, проведенных Resta N. и соавт., при спорадическом колоректальном раке соматические мутации в гене *STK11* не выявлены вообще [31].

Ген *STK11* включает 10 экзонов, 9 из которых кодируют белок серин-треонинкиназу, содержащий 433 аминокислоты [28]. Экспрессия белка *STK11* наблюдается во всех тканях взрослого человека и плода, но в разной степени [27,28,32]. Особенно выражена экспрессия белка в сердце, пищеводе, поджелудочной железе, печени, яичках и скелетных мышцах [30]. Кроме того, была отмечена его гиперэкспрессия в тонкой кишке и ткани желудка плода по сравнению со взрослыми, что указало на роль *STK11* в развитии полипов желудочно-кишечного тракта [33]. Потеря белка *STK11* влияет на полярность клеток, переход эпителия в мезенхиму, апоптоз, ангиогенез и ингибирование клеточного цикла [33,34]. В итоге мутация *STK11* приводит к смещению эпителия со вторичными изменениями из-за выпадения слизистой оболочки и образованию «гамартомных» полипов, типичных для СПЕ [25].

Потеря аллеля дикого типа при гамартомах и аденокарциномах, возникающих у пациентов с СПЕ, позволяет предположить, что *STK11* является геном-супрессором опухоли. Мутации в гене *STK11* способствуют онкогенезу посредством различных механизмов, таких как индукция ангиогенеза, апоптоз и потеря клеточной полярности [35].

Патогенные мутации в гене *STK11* обычно выявляют у 75–94% пациентов с характерной клинической картиной СПЕ при использовании традиционных методов скрининга мутаций, таких как прямое секвенирование отдельных экзонов и поиск больших вставок/делеций. Были обнаружены различные типы мутаций, включая небольшие вставки, делеции, дефекты участков сплайсинга, крупные перестройки. Примерно в 30% случаев обнаруживают частичные или полные делеции гена, в 64% — точечные мутации [27]. На сегодняшний день зарегистрировано в общей сложности около 200 различных мутаций гена зародышевой линии *STK11* [36]. Большинство исследований проводилось на западноевропейских популяциях, однако изучение латиноамериканских пациентов с СПЕ выявило 2 новые мутации в экзоне 2 (c.350_351insT) и экзоне 6 (c.811_813delAG) гена *STK11* [37].

Amos C. и соавт. сообщают о генотип-фенотипической корреляции при СПЕ. Авторы пришли к заключению, что у людей с миссенс-мутациями симптомы проявлялись позже, чем у пациентов с другими видами мутаций в *STK11* [38]. Schumacher V. и соавт. предположили, что мутации в доменах, кодирующих белок и связывание АТФ, редко ассоциированы с раком, а миссенс-мутации в С-конце и в части гена, кодирующего белковые домены для распознавания субстрата, были чаще связаны со злокачественными новообразованиями, тогда как у пациентов с карциномой молочной железы преобладали мутации, приводящие к укорочению белка [35].

Таблица 1. *Кумулятивный риск развития рака при синдроме Пейтца-Егерса [47]*
Table 1. *Cumulative cancer risk in Peutz-Jeghers syndrome [47]*

Локализации рака	Общий риск развития рака для населения, %	Синдром Пейтца-Егерса	
		Риск развития рака, %	Средний возраст диагностики рака, лет
Толстая кишка	5	39	42–46
Желудок	< 1	29	30–40
Тонкая кишка	< 1	13	37–42
Молочные железы	12,4	32–54	37–59
Яичники	1,6	21	28
Шейка матки	< 1	10	34–40
Тело матки	2,7	9	43
Поджелудочная железа	1,5	11–36	41–52
Яички (клеточная опухоль Сертоли)	< 1	9	6–9
Легкие	6,9	7–17	47

Mehenni H. и соавт. изучили 49 семей с СПЕ с выявленными мутациями и обнаружили 32 рака. Они заключили, что при мутациях в экзоне 6 гена *STK11* имеется высокий риск развития рака [39].

В свою очередь, Giardiello F. и соавт. проанализировали данные 240 пациентов с СПЕ, имеющих мутацию в гене *STK11*, однако при этом не выявили различий между индивидуумами с миссенс-мутациями и мутациями, приводящими к укорачиванию белка, а также между семейными и спорадическими случаями, хотя было высказано предположение о более высоком риске развития рака у носителей мутации в экзоне 3 [40].

Данные исследования проведены на небольших выборках пациентов, в связи с чем на основании представленных результатов трудно сделать окончательные выводы [39].

Hearle N. и соавт., проанализировав клинические данные 419 пациентов с СПЕ, у 297 из которых имелась мутация в гене *STK11*, пришли к выводу, что тип и местоположение мутации не влияют на риск развития рака [41]. Таким образом, не выявлено четкой генотип-фенотипической корреляции при СПЕ. Кроме того, не найдено значимых различий в клинической картине между пациентами с мутацией *STK11* и теми, у кого мутация не была идентифицирована [12].

Следует отметить, что до настоящего времени у пациентов без выявленной мутации в *STK11* не обнаружено другого гена, вызывающего СПЕ [11,12].

Риск развития рака

До 1987 года синдром Пейтца-Егерса считался состоянием без злокачественного потенциала [42]. Giardiello F. и соавт. отметили 18-кратное увеличение риска развития злокачественных опухолей пищеварительного тракта и внекишечной локализации у пациентов с СПЕ в течение всей жизни по сравнению с общей популяцией [43].

В японском исследовании, включающем 222 пациента с СПЕ, 60% смертей в возрасте старше 30 лет было связано со злокачественными новообразованиями [44].

В систематическом обзоре двадцати когортных исследований с участием 1644 пациентов с СПЕ, проведенном Van Lier и соавт., у 349 из них развилось 384 злокачественных новообразований. Средний возраст диагноза рака составил 42 года [45].

Одним из крупных многоцентровых исследований с участием группы пациентов с СПЕ из Европы, Австралии, США является исследование Hearle N. и соавт. Из 419 пациентов (в том числе, 297 с мутацией *STK11*) у 85 пациентов было диагностировано 96 раковых опухолей. Риск развития рака в возрасте 20, 30, 40, 50, 60 и 70 лет составил 2%, 5%, 17%, 31%, 60% и 85%, соответственно. Наиболее распространенные виды рака были желудочно-кишечного происхождения: гастроэзофагеальный, тонкой кишки, колоректальный и поджелудочной железы. Риск этих видов рака в возрасте 30, 40, 50 и 60 лет составили 1%, 9%, 15% и 33% соответственно [41].

В более поздних итальянских и голландских исследованиях получены аналогичные результаты. Так, по данным AIFEG (Итальянская ассоциация по изучению семейных и наследственных опухолей желудочно-кишечного тракта), совокупный риск развития рака при СПЕ составляет 20% — в 40 лет, 43% — в 50 лет, 71% — в 60 лет, 89% — после 65 лет [46]. По данным Van Lier с соавт., этот риск достигает 20% ± 5% — в 40 лет, 36% ± 5% — в 50 лет, 58% ± 7% — в 60 лет, 76% ± 8% — в 70 лет [45]. Кумулятивный риск развития рака представлен в таблице 1.

В связи с повышенным риском развития рака молочной железы Chen H. и соавт. отмечают значительно более высокий риск развития рака у женщин с СПЕ, чем у мужчин ($p < 0,05$) [48]. Риск развития рака молочной железы оценивается Hearle N. в 8% в 40 лет и в 31% — в 60 лет [41]. Как и у пациентов с мутациями в генах *BRCA1/2*, существует повышенный риск двустороннего развития рака. Основным

гистологическим типом является инвазивная протоковая карцинома, но возможны также инфильтративные лобулярные карциномы [15,49]. Также в исследовании Hearle N. показано, что после 50 лет возрастает риск развития для всех видов рака [41], однако этот факт не учитывается в большинстве современных протоколов эпиднадзора [11]. Кроме того, авторы отмечают высокой риск развития рака легких, почек, предстательной железы, костей и лейкемии [41]. Анализ Каплана-Мейера показал, что риск заболевания раком был одинаковым у пациентов с СПЕ с идентифицированной *STK11* мутацией и без обнаруживаемой мутации. Кроме того, тип мутации *STK11* существенно не влиял на риск развития рака [24].

Вопрос возникновения рака желудочно-кишечного тракта при СПЕ и роль гамартомных полипов в развитии опухоли остается невыясненным до настоящего времени. Было высказано предположение, что существует уникальный путь гамартома-аденома-карцинома [50,51]. Эта гипотеза подтверждается обнаружением аденоматозных очагов в гамартомных полипах, а также развившегося рака [52]. Другие исследователи показали, что гамартомные полипы не имеют злокачественного потенциала. Злокачественная трансформация в нем рассматривается только как редкое событие, подтверждающее эту гипотезу [53]. Latchford A. и соавт. в одноцентровом исследовании из почти 2500 удаленных гамартомных полипов выявили дисплазию/атипию только в 6 (0,24%) из них [54]. При этом отсутствие злокачественного потенциала в гамартомных полипах может означать, что рак возникает на фоне нестабильности слизистой оболочки, предположительно, через обычные пути канцерогенеза [15].

Таким образом, у пациентов с СПЕ имеется необходимость в проведении раннего скрининга рака различных локализаций.

Обследование

Наличие классической пигментации слизистой оболочки позволяет предположить диагноз даже до прогностического тестирования, но пятна могут отсутствовать в первые несколько лет жизни или могут быть незаметными даже у человека с генетическим диагнозом СПЕ. Следовательно, отсутствие лентигиноза не может полностью исключить СПЕ [12].

Молекулярный анализ гена *STK11* рекомендован всем пациентам с клиническим подозрением на СПЕ с целью выявления всех носителей мутации и постановки их на пожизненный клинический мониторинг. Если у пробанда мутация не идентифицирована, то другим кровным родственникам молекулярная диагностика не показана. В связи с этим необходимо проводить тщательный клинический мониторинг всех родственников с детства, чтобы у них своевременно выявить клинические признаки СПЕ [15].

Генетическое тестирование может быть выполнено на образце крови или буккальном образце [12]. С появлением новых методов полноэкзонного и полногеномного секвенирования, а также метода MLPA существенно расширена возможность выявления новых мутаций у пациентов с СПЕ. Так среди российских пациентов было выявлено 3 новых мутации, ранее не описанных в базе данных Human Gene Mutation Database [55].

Протоколы наблюдения пациентов с СПЕ имеют две основные цели. Одной из них является выявление гамартом, которые могут вызвать инвагинацию/обструкцию или кровотечение/анемию. Другая — обнаружение рака на ранней стадии. Поэтому показания к скринингу зависят от возраста: осложнения, связанные с полипами, могут возникать в детстве, тогда как риск развития рака, в основном, относят к взрослому населению [11,15,29].

Большинство руководств рекомендуют проведение контрастной рентгенографии тонкой кишки, начиная с 8 лет и интервалом в пределах от 2 до 5 лет [12,48]. У пациентов с СПЕ возможно также использование ультразвуковой (УЗ) диагностики для исследования тонкой кишки с целью выявления инвагинации, а у худых детей может быть визуализирован полип, вызвавший инвагинацию. Однако использование ультразвука для скрининга полипов тонкой кишки не всегда информативно [12].

Учитывая риск радиационного облучения, только после проведения УЗ-исследования у пациентов с острой кишечной непроходимостью для верификации инвагината при сохранении диагностической неопределенности должна быть проведена компьютерная томография (КТ)[12]. Чувствительность и специфичность КТ у взрослых пациентов оценивают в 93% и 99%, соответственно [56].

В последнее время появились новые варианты обследования тонкой кишки при СПЕ. Это видеокапсульная эндоскопия (ВКЭ), баллонная энтероскопия (БЭС), магнитно-резонансная энтерография (МРТ-энтерография), виртуальная колоноскопия [57,58]. Эти методы стали широко доступны для клинической практики. Преимущество БЭС состоит в том, что она позволяет не только произвести визуализацию полипа, но дает возможность эндоскопического удаления полипов тонкой кишки. Это может предотвратить такое осложнение как инвагинация, снижает частоту лапаротомий и, тем самым, улучшает результаты лечения [18,22]. Однако было высказано предположение о невозможности выполнения БЭС у пациентов с СПЕ в случае ранее перенесенного хирургического вмешательства на брюшной полости. Послеоперационные внутрибрюшные спайки могут

Таблица 2. *Рекомендации по скринингу для пациентов с синдромом Пейтца-Егерса [6]*
Table 2. *Recommendations for screening for patients with Peutz-Jeghers syndrome [6]*

Скрининг рака	Возраст начала скрининга (лет)	Интервал (лет)	Виды обследования
Толстая кишка	25	2	Колоноскопия
Желудок и тонкий кишечник	10	2	Эзофагогастродуоденоскопия, рентгенография тонкой кишки, ВКЭ, БЭС
Поджелудочная железа	30	1–2	УЗ-исследование
Молочные железы	20	2	Маммография
Матка	20	1	Трансвагинальное или трансабдоминальное УЗ-исследование
Шейка матки	20	1	Мазок для цитологического исследования
Яички	10	1	Физикальное исследование, УЗ-исследование

препятствовать свободному продвижению аппарата по тонкой кишке, влияя на глубину максимального осмотра [59].

Postgate A. с соавт. было проведено сравнение эффективности применения рентгенологического исследования тонкой кишки с барием и видеокапсульной эндоскопии у детей с СПЕ. При этом существенных различий при обнаружении полипов > 1 см не было выявлено, однако при этом в процессе ВКЭ выявлялось больше полипов < 1 см. Также была отмечена гораздо лучшая переносимость ВКЭ [60].

В настоящее время во многих диагностических центрах используют исключительно ВКЭ, поскольку при равной диагностической значимости с рентгенологическим исследованием с барием при ВКЭ отсутствует лучевая нагрузка [11]. Однако признано, что двенадцатиперстная кишка и проксимальный отдел тощей кишки являются наиболее сложными для исследования с помощью ВКЭ из-за быстрого прохождения капсулы и относительно узкого просвета кишки. Кроме того, следует также отметить, что одним из наиболее серьезных осложнений ВКЭ является застревание капсулы в каком-либо из отделов ЖКТ, что обычно требует хирургического вмешательства.

В исследованиях Caspari R. и соавт. было проведено сравнение МРТ-энтерографии и ВКЭ. При этом была выявлена меньшая чувствительность МРТ-энтерографии при выявлении полипов тонкой кишки < 15 мм. Однако, несмотря на это, авторы пришли к выводу, что МРТ-энтерография дает преимущество более точной оценки размера полипа и его локализации в конкретном сегменте тонкой кишки [58].

Изучение роли виртуальной энтероскопии в исследованиях тонкой кишки при СПЕ Su X. и соавт. показало более высокую диагностическую точность указанного метода при выявлении опухолей тонкой кишки [61].

Таким образом, современные методики позволяют выявлять большинство полипов у пациентов с СПЕ. Пропущенные полипы обычно имеют размер менее 10 мм и не считаются клинически значимыми [57].

Учитывая повышенный риск развития рака, всем пациентам с СПЕ необходимо проводить скрининг на своевременное выявление возможных злокачественных новообразований. Пожизненный скрининг является обязательным на регулярной основе (Табл. 2). Также необходимо обследование всех родственников первой степени родства [1].

Дифференциальный диагноз

Гамартомные полипы не являются патогномоничными для СПЕ, так как встречаются и при других гамартомных полипозах: ювенильном полипозе (связан с мутациями в генах *SMAD4* или *BMPR1A*) и синдроме Каудена (связан с мутацией в гене *PTEN*), при котором также наблюдается дисморфия (макроцефалия), частые поражения слизистой оболочки и повышенный риск рака молочной железы, щитовидной железы и толстой кишки [15].

Тем не менее, ювенильные полипы отличаются от полипов при СПЕ тем, что их железы заполнены слизью, между криптами большое количество стромы с признаками отека и воспаления, и практически отсутствуют гладкомышечные прослойки [17,23]. При синдроме Каудена выявляются воспалительные и гиперпластические полипы [62]. Полипы при СПЕ отличаются от аденоматозных наличием в строме древовидно-ветвящихся пучков гладких мышц, исходящих из собственной мышечной пластинки слизистой оболочки [23].

На дерматологическом уровне СПЕ следует дифференцировать с комплексом Карни [21] и синдромом LEOPARD [22].

Лечение

В прошлом инвагинации тонкой кишки были основной причиной смерти у пациентов с СПЕ [18]. Инвагинация происходит, когда проксимальный сегмент кишки и связанная с ним брыжейка по инерции скользят за полипом в просвет соседнего дистального сегмента, что приводит к обструкции кишки, ишемии, некрозу и перфорации. Ретроспективные данные свидетельствуют о риске инвагинации и экстренной лапаротомии у 70% пациентов с СПЕ в возрасте до 18 лет, но это происходило до введения программы наблюдения за тонкой кишкой [12,14]. Несвоевременное выявление крупных полипов

тонкой кишки приводит к необходимости повторных операций с резекцией кишечника, что может привести к синдрому короткой кишки и нарушению всасывания [6].

В исследовании Van Lier M. с соавт. в группе из 110 пациентов с СПЕ средний размер полипа, приводящего к инвагинации в тонкой кишке, составил 35 мм (15–60 мм) [18]. Кроме размера полипов, нет никаких других предикторов, позволяющих определить, у каких пациентов с СПЕ разовьется инвагинация [18,63]. Пациентам была рекомендована лапаротомия с интраоперационной энтероскопией для удаления полипов тонкой кишки диаметром более 1,5 см [6].

В последнее время был предложен более активный подход к лечению — выполнение эндоскопического исследования с одновременной полипэктомией [64–66]. Latchford A., Van Lier M. рекомендуют удалять полипы размером 10 мм и более, поскольку целью полипэктомии является предотвращение инвагинации [12,18].

Выбор метода удаления гамартом должен быть сделан индивидуально в зависимости от места расположения и размера полипа на основании ранее проведенного обследования. Эндоскопический, хирургический и комбинированный подходы имеют свои достоинства и недостатки. Эндоскопическая полипэктомия при СПЕ требует опыта и должна выполняться только специалистом в этой области. Риск перфорации кишки во время полипэктомии при СПЕ выше, чем у других гастроинтестинальных полипов. При полипэктомии необходимо применять методы, снижающие риск перфорации и кровотечения, включая лифтинг слизистой оболочки, эндоклипсы, латексные петли и электрохирургический нож [12,48].

Баллонная энтероскопия дает возможность удаления полипов тонкой кишки без применения лапароскопии. Появляется больше данных, касающихся безопасности БЭС. Sakamoto H. предлагает полипэктомию при двойной баллонной энтероскопии как альтернативу хирургическому вмешательству [67].

Нет данных о размере гамартомных полипов, которые следует удалять из желудка или толстой кишки, но эндоскопическая полипэктомия из этих органов несет такой же риск осложнений, как при удалении полипов из тонкой кишки. Считается, что небольшие полипы желудка и толстой кишки от 3 до 5 мм не требуют удаления. Для более крупных полипов следует выбирать оптимальную стратегию: либо эндоскопическую полипэктомию, либо лапароскопическую клиновидную резекцию [12].

В настоящее время проводятся экспериментальные исследования по использованию различных химиотерапевтических агентов для профилактики роста полипов.

Исследования на мышах показали, что рапамицин (иммунодепрессант) при ежедневном применении в течение длительного периода эффективен в отношении снижения количества и размера полипов в мышиной модели СПЕ [68].

Также в качестве потенциального агента для лечения СПЕ изучают иммунодепрессант Эверолимус. Kuwada S. сообщает о первом опыте его использования у пациентов с СПЕ [69].

Таким образом, до настоящего времени не выработано какой-либо стратегии химиопрофилактики при СПЕ, и поэтому фармакологические препараты для лечения СПЕ пока не могут быть рекомендованы к широкому использованию [12].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В заключении необходимо отметить, что, несмотря на более чем вековой период наблюдения за пациентами с редким наследственным заболеванием, «синдромом Пейтца-Егерса», в настоящее время остается значительное количество вопросов, не нашедших своего решения. В первую очередь, это касается молекулярно-генетической основы заболевания, так как не у всех пациентов может быть идентифицирована мутация, что может быть связано с методикой выполнения ДНК-диагностики. Кроме того, у пациентов может быть мутация в альтернативном гене, который ещё не описан как ассоциированный с данным синдромом. В-третьих, может присутствовать соматический мозаицизм [43]. С современным развитием генетики и успехом в изучении генома человека возможен поиск вполне вероятных дополнительных генетических причин СПЕ.

Еще одним невыясненным вопросом остается механизм развития злокачественных новообразований у пациентов с СПЕ и спектр злокачественных опухолей. Риск возникновения злокачественной опухоли может варьироваться в зависимости от этнической принадлежности, окружающей среды, образа жизни [70]. Таким образом, программы эпиднадзора за злокачественными опухолями, предлагаемые западными странами, не могут быть безоговорочно приняты для российских пациентов. Остается актуальным продолжение исследования с целью выявления всех возможных клинико-генетических характеристик пациентов с СПЕ.

Учитывая редкую частоту встречаемости СПЕ и отсутствие необходимого опыта ведения подобных больных в общебольничной сети, необходима разработка четких критериев для ранней диагностики заболевания для предотвращения развития острой кишечной непроходимости, показаний к тому или иному методу

лечения, а также дальнейшего мониторинга пациентов с СПЕ в российской популяции.

УЧАСТИЕ АВТОРОВ
Концепция и дизайн исследования: *Савельева Т.А.*
Сбор и обработка материалов: *Савельева Т.А.*
Написание текста: *Савельева Т.А., Цуканов А.С., Пикунов Д.Ю.*
Редактирование: *Кузьминов А.М., Цуканов А.С., Пикунов Д.Ю.*

AUTHORS CONTRIBUTION
Concept and design of the study: *Tatiana A. Savelyeva*
Collection and processing of materials: *Tatiana A. Savelyeva*
Text writing: *Tatiana A. Savelyeva, Alexey S. Tsukanov, Dmitry Yu. Pikunov*
Editing: *Alexandr M. Kuzminov, Alexey S. Tsukanov, Dmitry Yu. Pikunov*

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ (ORCID)
Савельева Т.А. — ORCID 0000-0001-9934-3596
Пикунов Д.Ю. — ORCID 0000-0001-7040-6979
Кузьминов А.М. — ORCID 0000-0002-8489-1853
Цуканов А.С. — ORCID 0000-0001-8571-7462

INFORMATION ABOUT THE AUTHORS (ORCID)
Tatiana A. Savelyeva — ORCID 0000-0001-9934-3596
Dmitry Yu. Pikunov — ORCID 0000-0001-7040-6979
Alexandr M. Kuzminov — ORCID 0000-0002-8489-1853
Alexey S. Tsukanov — ORCID 0000-0001-8571-7462

ЛИТЕРАТУРА

1. Kopacova M, Tacheci I, Rejchrt S. et al. Peutz-Jeghers syndrome: diagnostic and therapeutic approach. *World J Gastroenterol*. 2009;15(43):5397–5408.
2. Цуканов А.С., Шелыгин Ю.А., Фролов С.А. и соавт. Семейный аденоматоз толстой кишки. *Хирург*. 2017;3:14–23.
3. Шелыгин Ю.А., Кашников В.Н., Фролов С.А. и соавт. Молекулярно-генетическое исследование наследственной предрасположенности к разным формам полипоза толстой кишки. *Колопроктология*. 2013;1(43):9–14.
4. Giardiello F, Trimbath J. Peutz-Jeghers syndrome and management recommendations. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2006;4(4):408–415.
5. Schreibman I, Baker M, Amos C. et al. The hamartomatous polyposis syndromes: a clinical and molecular review. *Am J Gastroenterol*. 2005 Feb;100(2):476–90.
6. McGarrity T, Amos C. Peutz-Jeghers syndrome: clinicopathology and molecular alterations. *Cell Mol Life Sci*. 2006;63(18):2135–2144.
7. Hutchinson J. Pigmentation of lips and mouth. *Archives of Surgery*. 1896;7:290–291.
8. Peutz J. Over een zeer merkwaardige, gecombineerde familiaire polyposis van de slijmliezen van den tractus intestinalis met die van de neuskeelholte en gepaard met eigenaardige pigmentaties van huid-enslijmvliezen. *Ned Maandschr Gen*. 1921;10:134–146.
9. Jeghers H, McKusick V, Katz K. Generalized intestinal polyposis and melanin spots of the oral mucosa, lips and digits; a syndrome of diagnostic significance. *N Engl J Med*. 1949;241:1031–1036.
10. Bruwer A, Bargen J, Kierland R. Surface pigmentation and generalized intestinal polyposis; (Peutze-Jeghers syndrome). *Proc Staff Meet Mayo Clin*. 1954;29:168–171.
11. Beggs A, Latchford A, Vasen H. et al. Peutz-Jeghers syndrome: a systematic review and recommendations for management. *Gut*. 2010;59(7):975–986.
12. 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.
13. Zheng Z, Xu R, Yin J. et al. Malignant tumors associated with Peutz-Jeghers syndrome: Five cases from a single surgical unit. *World J Clin Cases*. 2020;8(2):264–275.
14. Hinds R, Philp C, Hyer W. et al. Complications of childhood Peutz-Jeghers syndrome: implications for pediatric screening. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2004;39(2):219–20.
15. Turpin A, Cattan S, Leclerc J. et al. Prédisposition héréditaire aux cancers digestifs, mammaires, gynécologiques et gonadiques : état des lieux du syndrome de Peutz-Jeghers [Hereditary predisposition to cancers of the digestive tract, breast, gynecological and gonadal: focus on the Peutz-Jeghers]. *Bull Cancer*. 2014;101(9):813–822.
16. Gao H, van Lier M, Poley J. et al. Endoscopic therapy of small-bowel polyps by double-balloon enteroscopy in patients with Peutz-Jeghers syndrome. *Gastrointest Endosc*. 2010;71(4):768–773.
17. Vogel T, Schumacher V, Saleh A. et al. Extraintestinal polyps in Peutz-Jeghers syndrome: presentation of four cases and review of the literature. Deutsche Peutz-Jeghers-Studiengruppe. *Int J Colorectal Dis*. 2000;15(2):118–123.
18. Van Lier M, Mathus-Vliegen E, Wagner A. et al. High cumulative risk of intussusceptions in patients with Peutz-Jeghers syndrome: time to update surveillance guidelines? *Am J Gastroenterol*. 2011;106(5):940–945.
19. Tse J, Wu S, Shinagare S. et al. Peutz-Jeghers syndrome: a critical look at colonic Peutz-Jeghers polyps. *Mod Pathol*. 2013;26(9):1235–1240.
20. Choi H, Park Y, Youk E. et al. Clinical characteristics of Peutz-Jeghers syndrome in Korean polyposis patients. *Int J Colorectal Dis*. 2000;15(1):35–38.
21. Kamilaris C, Faucz F, Voutetakis A. et al. Carney Complex. *Exp Clin Endocrinol Diabetes*. 2019;127(2–03):156–164.
22. Sarkozy A, Conti E, Digilio M. et al. Clinical and molecular analysis of 30 patients with multiple lentigines LEOPARD syndrome. *J Med Genet*. 2004;41(5):e68.
23. Aretz S, Stienen D, Uhlhaas S. et al. High proportion of large genomic *STK11* deletions in Peutz-Jeghers syndrome. *Hum Mutat*. 2005;26(6):513–519.
24. Ober W. Selected items from the history of pathology: Eugen Albrecht, MD (1872–1908): hamartoma and choristoma. *Am J Pathol*. 1978;91(3):606.
25. Jansen M, de Leng W, Baas A. et al. Mucosal prolapse in the pathogenesis of Peutz-Jeghers polyposis. *Gut*. 2006;55(1):1–5.
26. Аруин Л.И., Капуллер Л.Л., Исаков В.А. Морфологическая диагностика болезней желудка и кишечника. Москва: «Триада-Х». 1998; с. 441.
27. Jenne D, Reimann H, Nezu J. et al. Peutz-Jeghers syndrome is caused by mutations in a novel serine threonine kinase. *Nat Genet*. 1998;18(1):38–43.
28. Hemminki A, Markie D. Tomlinson I. et al. A serine/threonine kinase gene defective in Peutz-Jeghers syndrome. *Nature*.

1998;391(6663):184–187.
29. Van Lier M, Wagner A, Mathus-Vliegen E. et al. High cancer risk in Peutz-Jeghers syndrome: a systematic review and surveillance recommendations. *Am J Gastroenterol*. 2010;105(6):1258–1265.
30. Sanchez-Cespedes M. A role for *LKB1* gene in human cancer beyond the Peutz-Jeghers syndrome. *Oncogene*. 2007 Dec 13;26(57):7825–32.
31. Resta N, Simone C, Mareni C. et al. *STK11* mutations in Peutz-Jeghers syndrome and sporadic colon cancer. *Cancer Res*. 1998 Nov 1;58(21):4799–801.
32. Jishage K, Nezu J, Kawase Y. et al. Role of *LKB1*, the causative gene of Peutz-Jegher's syndrome, in embryogenesis and polyposis. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2002;99(13):8903–8908.
33. Tiainen M, Vaahtomeri K, Ylikorkala A, Mäkelä T. Growth arrest by the *LKB1* tumor suppressor: induction of p21 (*WAF1/CIP1*). *Hum Mol Genet*. 2002;11(13):1497–1504.
34. Sfakianaki M, Papadaki C, Tzardi M. et al. Loss of *LKB1* Protein Expression Correlates with Increased Risk of Recurrence and Death in Patients with Resected, Stage II or III Colon Cancer. *Cancer Res Treat*. 2019 Oct;51(4):1518–1526.
35. Schumacher V, Vogel T, Leube B. et al. *STK11* genotyping and cancer risk in Peutz-Jeghers syndrome. *J Med Genet*. 2005;42(5):428–435.
36. Chen C, Zhang X, Wang D. et al. Genetic Screening and Analysis of *LKB1* Gene in Chinese Patients with Peutz-Jeghers Syndrome. *Med Sci Monit*. 2016 Oct 10;22:3628–3640.
37. Vélez A, Gaitan M, Marquez J. et al. Two novel *LKB1* mutations in Colombian Peutz-Jeghers syndrome patients. *Clin Genet*. 2009;75(3):304–306.
38. Amos C, Keitheri-Cheteri M, Sabripour M. et al. Genotype-phenotype correlations in Peutz-Jeghers syndrome. *J Med Genet*. 2004;41(5):327–333.
39. Mehenni H, Resta N, Park J. et al. Cancer risks in *LKB1* germ line mutation carriers. *Gut*. 2006;55(7):984–990.
40. Giardiello F, Brensinger J, Tersmette A. et al. Very high risk of cancer in familial Peutz-Jeghers syndrome. *Gastroenterology*. 2000;119(6):1447–1453.
41. Hearle N, Schumacher V, Menko F. et al. Frequency and spectrum of cancers in the Peutz-Jeghers syndrome. *Clin Cancer Res*. 2006;12(10):3209–3215.
42. Daniell J, Plazzer J, Perera A, Macrae F. An exploration of genotype-phenotype link between Peutz-Jeghers syndrome and *STK11*: a review. *Fam Cancer*. 2018;17:421–427.
43. Giardiello F, Welsh S, Hamilton S. et al. Increased risk of cancer in the Peutz-Jeghers syndrome. *N Engl J Med*. 1987;316(24):1511–1514.
44. Utsunomiya J, Gocho H, Miyanaga T. et al. Peutz-Jeghers syndrome: its natural course and management. *Johns Hopkins Med J*. 1975;136(2):71–82.
45. Van Lier M, Westerman A., Wagner A. et al. High cancer risk and increased mortality in patients with Peutz-Jeghers syndrome. *Gut*. 2011;60:141–147.
46. Resta N, Pierannunzio D, Lenato G. et al. Cancer risk associated with *STK11/LKB1* germline mutations in Peutz-Jeghers syndrome patients: results of an Italian multicenter study. *Dig Liver Dis*. 2013;45:606–611.
47. McGarrity T, Amos C, Baker M. Peutz-Jeghers Syndrome. 2001 Feb 23 [updated 2016 Jul 14]. In: Adam M., Ardinger H., Pagon R., Wallace S. et al. Gene Reviews® [Internet]. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993–2020.
48. Chen H, Jin X, Li B. et al. Cancer risk in patients with Peutz-Jeghers syndrome: A retrospective cohort study of 336 cases. *Tumour Biol*. 2017;39(6):1010428317705131.
49. Taheri D, Afshar-Moghadam N, Mahzoni P. et al. Cancer problem in Peutz-Jeghers syndrome. *Adv Biomed Res*. 2013;2:35.
50. Bosman F. The hamartoma–adenoma–carcinoma sequence. *J Pathol*. 1999;188:1–2.
51. Wang Z, Ellis I, Zauber P. et al. Allelic imbalance at the *LKB1(STK11)* locus in tumors from patients with Peutz-Jeghers' syndrome provides evidence for ahamartoma-(adenoma)-carcinoma sequence. *J Pathol*. 1999;188(1):9-13.
52. Bouraoui S, Azouz H, Kechrid H, et al. PeutzeJeghers' syndrome with malignant development in a hamartomatous polyp: report of one case and review of the literature (In French). *Gastroenterol Clin Biol*. 2008;32:250–254.
53. Hizawa K, Iida M, Matsumoto T. et al. Neoplastic transformation arising in Peutz-Jeghers polyposis. *Dis Colon Rectum*. 1993;36:953–957.
54. Latchford A, Phillps R. Gastointestinal polyps and cancer in Peutz-Jeghers syndrome: clinical aspects. *Fam Cancer*. 2011;10:455–61.
55. Шелыгин Ю.А., Поспехова Н.И., Шубин В.П. и соавт. Пилотное клинико-генетическое исследование российских пациентов с синдромом Пейтца-Егерса. *Вопросы онкологии*. 2016;62(1):112–116.
56. Pilleul F, Penigaud M, Milot L. et al. Possible small-bowel neoplasms: contrast-enhanced and water-enhanced multidetector CT enteroclysis. *Radiology*. 2006 Dec;241(3):796–801.
57. Tomas C, Soyer P, Dohan A. et al. Update on imaging of Peutz-Jeghers syndrome. *World J Gastroenterol*. 2014 Aug 21;20(31):10864–75.
58. Caspari R, von Falkenhausen M, Krautmacher C. et al. Comparison of capsule endoscopy and magnetic resonance imaging for the detection of polyps of the small intestine in patients with familial adenomatous polyposis or with Peutz-Jeghers' syndrome. *Endoscopy*. 2004;36:1054–1059.
59. Ross A, Dye C, Prachand V. Laparoscopic-assisted double-balloon enteroscopy for small-bowel polyp surveillance and treatment in patients with Peutz-Jeghers syndrome. *Gastrointestinal Endoscopy*. 2006;64:984–988.
60. Postgate A, Hyer W, Phillips R. et al. Feasibility of video capsule endoscopy in the management of children with Peutzejeghers syndrome: a blinded comparison with barium enterography for the detection of small bowel polyps. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2009;49:417–23.
61. Su X, Ge Y. Liang B.et al. Small intestinal tumors: diagnostic accuracy of enhanced multi-detector CT virtual endoscopy. *Abdom Imaging*. 2012 Jun;37(3):465–74.
62. Jee Hee Son, Bo Young Chung, Min Je Junget al. Cowden Disease: Case Report and Review of the Literature. *Ann Dermatol*. 2019;Jun;31(3):325–330.
63. Hearle N, Schumacher V, Menko F. et al. *STK11* status and intussusception risk in Peutz-Jeghers syndrome. *J Med Genet*. 2006;43(8):e41.
64. Spigelman A, Thomson J, Phillips R. Towards decreasing the relaparotomy rate in the Peutz-Jeghers syndrome: the role of peroperative small bowel endoscopy. *Br J Surg*. 1990;77(3):301–302.
65. Amaro R., Diaz G., Schneider J.et al. Peutz-Jeghers syndrome managed with a complete intraoperative endoscopy and extensive polypectomy. *Gastrointest Endosc*. 2000;52(4):552–554.
66. Edwards D, Khosraviani K, Stafferton R, Phillips R. Long-term results of polyp clearance by intraoperative enteroscopy in the Peutz-Jeghers syndrome. *Dis Colon Rectum*. 2003;46(1):48–50.
67. Sakamoto H, Yamamoto H, Hayashi Y. et al. Nonsurgical management of small-bowel polyps in Peutz-Jeghers syndrome with extensive polypectomy by using double-balloon endoscopy. *Gastrointest Endosc*. 2011;74(2):328–333.
68. Robinson J, Lai C, Martin A. et al. Oral rapamycin reduces tumour burden and vascularization in *LKB1*$^{+/-}$ mice. *J Pathol*. 2009;219(1):35–40.
69. Kuwada S, Burt R. A rationale for mTOR inhibitors as chemoprevention agents in Peutz-Jeghers syndrome. *Fam Cancer*. 2011;10(3):469–472.
70. Ishida H, Tajima Y, Gonda T. et al. Update on our investigation of malignant tumors associated with Peutz-Jeghers syndrome in Japan. *Surg Today*. 2016 Nov;46(11):1231–42.

REFERENCES

1. Kopacova M, Tacheci I, Rejchrt S. et al. Peutz-Jeghers syndrome: diagnostic and therapeutic approach. *World J Gastroenterol*. 2009;15(43):5397–5408.
2. Tsukanov A.S., Shelygin Yu.A., Frolov S.A. et al. Familial adenomatosis of the colon. *Surgeon*. 2017;3:14–23. (in Russ.).
3. Shelygin Yu.A., Kashnikov V.N., Frolov S.A. et al. Molecular genetic study of hereditary predisposition to various forms of colon polyposis. *Koloproktologia*. 2013;1:9–14. (in Russ.).
4. Giardiello F, Trimbath J. Peutz-Jeghers syndrome and management recommendations. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2006;4(4):408–415.
5. Schreibman I, Baker M, Amos C. et al. The hamartomatous polyposis syndromes: a clinical and molecular review. *Am J Gastroenterol*. 2005 Feb;100(2):476–90.
6. McGarrity T, Amos C. Peutz-Jeghers syndrome: clinicopathology and molecular alterations. *Cell Mol Life Sci*. 2006;63(18):2135–2144.
7. Hutchinson J. Pigmentation of lips and mouth. *Archives of Surgery*. 1896;7:290–291.
8. Peutz J. Over een zeer merkwaardige, gecombineerde familiaire polyposis van de slijmliezen van den tractus intestinalis met die van de neuskeelholte en gepaard met eigenaardige pigmentaties van huid-enslijmvliezen. *Ned Maandschr Gen*. 1921;10:134–146.
9. Jeghers H, McKusick V, Katz K. Generalized intestinal polyposis and melanin spots of the oral mucosa, lips and digits; a syndrome of diagnostic significance. *N Engl J Med*. 1949;241:1031–1036.
10. Bruwer A, Bargen J, Kierland R. Surface pigmentation and generalized intestinal polyposis; (Peutze-Jeghers syndrome). *Proc Staff Meet Mayo Clin*. 1954;29:168–171.
11. Beggs A, Latchford A, Vasen H. et al. Peutz-Jeghers syndrome: a systematic review and recommendations for management. *Gut*. 2010;59(7):975–986.
12. 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.
13. Zheng Z, Xu R, Yin J. et al. Malignant tumors associated with Peutz-Jeghers syndrome: Five cases from a single surgical unit. *World J Clin Cases*. 2020;8(2):264–275.
14. Hinds R, Philp C, Hyer W. et al. Complications of childhood Peutz-Jeghers syndrome: implications for pediatric screening. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2004;39(2):219–20.
15. Turpin A, Cattan S, Leclerc J. et al. Prédisposition héréditaire aux cancers digestifs, mammaires, gynécologiques et gonadiques : état des lieux du syndrome de Peutz-Jeghers [Hereditary predisposition to cancers of the digestive tract, breast, gynecological and gonadal: focus on the Peutz-Jeghers]. *Bull Cancer*. 2014;101(9):813–822.
16. Gao H, van Lier M, Poley J. et al. Endoscopic therapy of small-bowel polyps by double-balloon enteroscopy in patients with Peutz-Jeghers syndrome. *Gastrointest Endosc*. 2010;71(4):768–773.
17. Vogel T, Schumacher V, Saleh A. et al. Extraintestinal polyps in Peutz-Jeghers syndrome: presentation of four cases and review of the literature. Deutsche Peutz-Jeghers-Studiengruppe. *Int J Colorectal Dis*. 2000;15(2):118–123.
18. Van Lier M, Mathus-Vliegen E, Wagner A. et al. High cumulative risk of intussusceptions in patients with Peutz-Jeghers syndrome: time to update surveillance guidelines? *Am J Gastroenterol*. 2011;106(5):940–945.
19. Tse J, Wu S, Shinagare S. et al. Peutz-Jeghers syndrome: a critical look at colonic Peutz-Jeghers polyps. *Mod Pathol*. 2013;26(9):1235–1240.
20. Choi H, Park Y, Youk E. et al. Clinical characteristics of Peutz-Jeghers syndrome in Korean polyposis patients. *Int J Colorectal Dis*. 2000;15(1):35–38.
21. Kamilaris C, Faucz F, Voutetakis A. et al. Carney Complex. *Exp Clin Endocrinol Diabetes*. 2019;127(2–03):156–164.
22. Sarkozy A, Conti E, Digilio M. et al. Clinical and molecular analysis of 30 patients with multiple lentigines LEOPARD syndrome. *J Med Genet*. 2004;41(5):e68.
23. Aretz S, Stienen D, Uhlhaas S. et al. High proportion of large genomic *STK11* deletions in Peutz-Jeghers syndrome. *Hum Mutat*. 2005;26(6):513–519.
24. Ober W. Selected items from the history of pathology: Eugen Albrecht, MD (1872–1908): hamartoma and choristoma. *Am J Pathol*. 1978;91(3):606.
25. Jansen M, de Leng W, Baas A. et al. Mucosal prolapse in the pathogenesis of Peutz-Jeghers polyposis. *Gut*. 2006;55(1):1–5.
26. Aruin L.I., Kapuller L.L., Isakov V.A. Morphological diagnosis of diseases of the stomach and intestines. Moscow: "Triada-X". 1998; p. 441. (in Russ.).
27. Jenne D, Reimann H, Nezu J. et al. Peutz-Jeghers syndrome is caused by mutations in a novel serine threonine kinase. *Nat Genet*. 1998;18(1):38–43.
28. Hemminki A, Markie D. Tomlinson I. et al. A serine/threonine kinase gene defective in Peutz-Jeghers syndrome. *Nature*. 1998;391(6663):184–187.
29. Van Lier M, Wagner A, Mathus-Vliegen E. et al. High cancer risk in Peutz-Jeghers syndrome: a systematic review and surveillance recommendations. *Am J Gastroenterol*. 2010;105(6):1258–1265.
30. Sanchez-Cespedes M. A role for *LKB1* gene in human cancer beyond the Peutz-Jeghers syndrome. *Oncogene*. 2007 Dec 13;26(57):7825–32.
31. Resta N, Simone C, Mareni C. et al. *STK11* mutations in Peutz-Jeghers syndrome and sporadic colon cancer. *Cancer Res*. 1998 Nov 1;58(21):4799–801.
32. Jishage K, Nezu J, Kawase Y. et al. Role of *LKB1*, the causative gene of Peutz-Jegher's syndrome, in embryogenesis and polyposis. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2002;99(13):8903–8908.
33. Tiainen M, Vaahtomeri K, Ylikorkala A, Mäkelä T. Growth arrest by the *LKB1* tumor suppressor: induction of p21 (*WAF1/CIP1*). *Hum Mol Genet*. 2002;11(13):1497–1504.
34. Sfakianaki M, Papadaki C, Tzardi M. et al. Loss of *LKB1* Protein Expression Correlates with Increased Risk of Recurrence and Death in Patients with Resected, Stage II or III Colon Cancer. *Cancer Res Treat*. 2019 Oct;51(4):1518–1526.
35. Schumacher V, Vogel T, Leube B. et al. *STK11* genotyping and cancer risk in Peutz-Jeghers syndrome. *J Med Genet*. 2005;42(5):428–435.
36. Chen C, Zhang X, Wang D. et al. Genetic Screening and Analysis of *LKB1* Gene in Chinese Patients with Peutz-Jeghers Syndrome. *Med Sci Monit*. 2016 Oct 10;22:3628–3640.
37. Vélez A, Gaitan M, Marquez J. et al. Two novel *LKB1* mutations in Colombian Peutz-Jeghers syndrome patients. *Clin Genet*. 2009;75(3):304–306.
38. Amos C, Keitheri-Cheteri M, Sabripour M. et al. Genotype-phenotype correlations in Peutz-Jeghers syndrome. *J Med Genet*. 2004;41(5):327–333.
39. Mehenni H, Resta N, Park J. et al. Cancer risks in *LKB1* germ line mutation carriers. *Gut*. 2006;55(7):984–990.
40. Giardiello F, Brensinger J, Tersmette A. et al. Very high risk of cancer in familial Peutz-Jeghers syndrome. *Gastroenterology*. 2000;119(6):1447–1453.
41. Hearle N, Schumacher V, Menko F. et al. Frequency and spectrum of cancers in the Peutz-Jeghers syndrome. *Clin Cancer Res*. 2006;12(10):3209–3215.
42. Daniell J, Plazzer J, Perera A, Macrae F. An exploration of genotype-phenotype link between Peutz-Jeghers syndrome and *STK11*: a review. *Fam Cancer*. 2018;17:421–427.

43. Giardiello F, Welsh S, Hamilton S. et al. Increased risk of cancer in the Peutz-Jeghers syndrome. *N Engl J Med*. 1987;316(24):1511–1514.
44. Utsunomiya J, Gocho H, Miyanaga T. et al. Peutz-Jeghers syndrome: its natural course and management. *Johns Hopkins Med J*. 1975;136(2):71–82.
45. Van Lier M, Westerman A., Wagner A. et al. High cancer risk and increased mortality in patients with Peutz-Jeghers syndrome. *Gut*. 2011;60:141–147.
46. Resta N, Pierannunzio D, Lenato G. et al. Cancer risk associated with *STK11/LKB1* germ line mutations in Peutz-Jeghers syndrome patients: results of an Italian multicenter study. *Dig Liver Dis*. 2013;45:606–611.
47. McGarrity T, Amos C, Baker M. Peutz-Jeghers Syndrome. 2001 Feb 23 [updated 2016 Jul 14]. In: Adam M., Ardinger H., Pagon R., Wallace S. et al. Gene Reviews® [Internet]. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993–2020.
48. Chen H, Jin X, Li B. et al. Cancer risk in patients with Peutz-Jeghers syndrome: A retrospective cohort study of 336 cases. *Tumour Biol*. 2017;39(6):1010428317705131.
49. Taheri D, Afshar-Moghadam N, Mahzoni P. et al. Cancer problem in Peutz-Jeghers syndrome. *Adv Biomed Res*. 2013;2:35.
50. Bosman F. The hamartoma–adenoma–carcinoma sequence. *J Pathol*. 1999;188:1–2.
51. Wang Z, Ellis I, Zauber P. et al. Allelic imbalance at the *LKB1(STK11)* locus in tumors from patients with Peutz-Jeghers' syndrome provides evidence for ahamartoma-(adenoma)-carcinoma sequence. *J Pathol*. 1999;188(1):9-13.
52. Bouraoui S, Azouz H, Kechrid H, et al. PeutzeJeghers' syndrome with malignant development in a hamartomatous polyp: report of one case and review of the literature (In French). *Gastroenterol Clin Biol*. 2008;32:250–254.
53. Hizawa K, Iida M, Matsumoto T. et al. Neoplastic transformation arising in Peutz-Jeghers polyposis. *Dis Colon Rectum*. 1993;36:953–957.
54. Latchford A, Phillps R. Gastointestinal polyps and cancer in Peutz-Jeghers syndrome: clinical aspects. *Fam Cancer*. 2011;10:455–61.
55. Shelygin Yu.A., Pospekhova N.I., Shubin V.P. et al. Pilot clinical genetic study of Russian patients with Peitz-Jeghers syndrome. *Oncology issues*. 2016;62(1):112–116. (in Russ.).
56. Pilleul F, Penigaud M, Milot L. et al. Possible small-bowel neoplasms: contrast-enhanced and water-enhanced multidetector CT enteroclysis. *Radiology*. 2006 Dec;241(3):796–801.
57. Tomas C, Soyer P, Dohan A. et al. Update on imaging of Peutz-Jeghers syndrome. *World J Gastroenterol*. 2014 Aug 21;20(31):10864–75.
58. Caspari R, von Falkenhausen M, Krautmacher C. et al. Comparison of capsule endoscopy and magnetic resonance imaging for the detection of polyps of the small intestine in patients with familial adenomatous polyposis or with Peutz-Jeghers' syndrome. *Endoscopy*. 2004;36:1054–1059.
59. Ross A, Dye C, Prachand V. Laparoscopic-assisted double-balloon enteroscopy for small-bowel polyp surveillance and treatment in patients with Peutz-Jeghers syndrome. *Gastrointestinal Endoscopy*. 2006;64:984–988.
60. Postgate A, Hyer W, Phillips R. et al. Feasibility of video capsule endoscopy in the management of children with Peutzejeghers syndrome: a blinded comparison with barium enterography for the detection of small bowel polyps. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2009;49:417–23.
61. Su X, Ge Y. Liang B.et al. Small intestinal tumors: diagnostic accuracy of enhanced multi-detector CT virtual endoscopy. *Abdom Imaging*. 2012 Jun;37(3):465–74.
62. Jee Hee Son, Bo Young Chung, Min Je Junget al. Cowden Disease: Case Report and Review of the Literature. *Ann Dermatol*. 2019;Jun;31(3):325–330.
63. Hearle N, Schumacher V, Menko F. et al. *STK11* status and intussusception risk in Peutz-Jeghers syndrome. *J Med Genet*. 2006;43(8):e41.
64. Spigelman A, Thomson J, Phillips R. Towards decreasing the relaparotomy rate in the Peutz-Jeghers syndrome: the role of peroperative small bowel endoscopy. *Br J Surg*. 1990;77(3):301–302.
65. Amaro R., Diaz G., Schneider J.et al. Peutz-Jeghers syndrome managed with a complete intraoperative endoscopy and extensive polypectomy. *Gastrointest Endosc*. 2000;52(4):552–554.
66. Edwards D, Khosraviani K, Stafferton R, Phillips R. Long-term results of polyp clearance by intraoperative enteroscopy in the Peutz-Jeghers syndrome. *Dis Colon Rectum*. 2003;46(1):48–50.
67. Sakamoto H, Yamamoto H, Hayashi Y. et al. Nonsurgical management of small-bowel polyps in Peutz-Jeghers syndrome with extensive polypectomy by using double-balloon endoscopy. *Gastrointest Endosc*. 2011;74(2):328–333.
68. Robinson J, Lai C, Martin A. et al. Oral rapamycin reduces tumour burden and vascularization in *LKB1*$^{+/-}$ mice. *J Pathol*. 2009;219(1):35–40.
69. Kuwada S, Burt R. A rationale for mTOR inhibitors as chemoprevention agents in Peutz-Jeghers syndrome. *Fam Cancer*. 2011;10(3):469–472.
70. Ishida H, Tajima Y, Gonda T. et al. Update on our investigation of malignant tumors associated with Peutz-Jeghers syndrome in Japan. *Surg Today*. 2016 Nov;46(11):1231–42.