

<https://doi.org/10.33878/2073-7556-2024-23-1-142-151>



Синдром ювенильного полипоза (обзор литературы)

Власко Т.А.¹, Ликотов А.А.^{1,2}, Веселов В.В.^{1,2}, Пономаренко А.А.¹,
Цуканов А.С.¹

¹ФГБУ «НМИЦ колопроктологии имени А.Н. Рыжих» Минздрава России (ул. Саляма Адилы, д. 2, г. Москва, 123423, Россия)

²ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России (ул. Баррикадная, д. 2/1, стр. 1, г. Москва, 125993, Россия)

РЕЗЮМЕ

Обзор литературы посвящен описанию синдрома ювенильного полипоза (СЮП), крайне редкого заболевания с аутосомно-доминантным типом наследования, которое характеризуется наличием множественных полипов в различных отделах желудочно-кишечного тракта, преимущественно в толстой кишке. Выявление аденоматозных полипов у пациентов с СЮП помимо ювенильных значительно затрудняет диагностику заболевания, в том числе проведение дифференциального диагноза с семейным аденоматозом, при котором необходимо выполнять радикальный объем хирургического вмешательства — колпроктэктомия.

Только у 40–60% пациентов удается идентифицировать патогенные варианты генов SMAD4 и BMPR1A, для каждого из которых характерны свои клинические проявления.

К вариантам лечения пациентов с СЮП относят эндоскопическое и хирургическое, однако алгоритм принятия решений, а также сроки послеоперационного наблюдения не отражены в российских клинических рекомендациях.

Редкая встречаемость данного синдрома, трудности в эндоскопической диагностике и морфологической верификации, а также ограничения в определении молекулярно-генетической причины заболевания демонстрируют необходимость проведения дальнейших исследований.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: ювенильный полипоз, гамартomatous полип, SMAD4, BMPR1A

КОНФИКТ ИНТЕРЕСОВ: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов

ДЛЯ ЦИТИРОВАНИЯ: Власко Т.А., Ликотов А.А., Веселов В.В., Пономаренко А.А., Цуканов А.С. Синдром ювенильного полипоза (обзор литературы). *Колопроктология*. 2024; т. 23, № 1, с. 142–151. <https://doi.org/10.33878/2073-7556-2024-23-1-142-151>

Juvenile polyposis syndrome (review)

Tatyana A. Vlasko¹, Alexey A. Likutov^{1,2}, Viktor V. Veselov^{1,2},
Alexey A. Ponomarenko¹, Alexey S. Tsukanov¹

¹Ryzhikh National Medical Research Center of Coloproctology (Salyama Adilya st., 2, Moscow, 123423, Russia)

²Russian Medical Academy of Continuous Professional Education (Barrikadnaya st., 2/1, Moscow, 125993, Russia)

ABSTRACT

Juvenile polyposis syndrome (JPS), a rare disease with an autosomal dominant mode of inheritance, which is characterized with the presence of multiple polyps in various parts of the gastrointestinal tract, mainly in the colon. The detection of adenomatous polyps in patients with JPS, in addition to juvenile ones, significantly complicates the differential diagnosis with familial adenomatous polyposis, in which it is necessary to perform a radical surgery — proctocolectomy. Only in 40–60% of cases, pathogenic variants of the SMAD4 and BMPR1A genes can be identified, each of which is characterized with its own clinical manifestations. Treatment options for patients with JPS include endoscopic and surgical; however, the decision-making algorithm, as well as the timing of postoperative follow-up, are not evaluated in Russian clinical guidelines. The rare occurrence of this syndrome, difficulties in endoscopic diagnosis and morphological verification, as well as limitations in determining the molecular genetics cause of the disease demonstrate the need for further research.

KEYWORDS: juvenile polyposis syndrome, hamartomatous polyp, SMAD4, BMPR1A

CONFLICT OF INTEREST: authors declared no conflict of interest

FOR CITATION: Vlasko T.A., Likutov A.A., Veselov V.V., Ponomarenko A.A., Tsukanov A.S. Juvenile polyposis syndrome (review). *Koloproktologia*. 2024;23(1):142–151. (in Russ.). <https://doi.org/10.33878/2073-7556-2024-23-1-142-151>

АДРЕС ДЛЯ ПЕРЕПИСКИ: Власко Татьяна Алексеевна, ФГБУ «НМИЦ колопроктологии имени А.Н. Рыжих» Минздрава России, ул. Саляма Адилы, д. 2, Москва, 123423, Россия; e-mail: ta.vlasko@yandex.ru

ADDRESS FOR CORRESPONDENCE: Tatyana A. Vlasko, Ryzhikh National Medical Research Center of Coloproctology, Salyama Adilya st., 2, Moscow, 123423, Russia; e-mail: ta.vlasko@yandex.ru

Дата поступления — 21.11.2023
Received — 21.11.2023

После доработки — 25.12.2023
Revised — 25.12.2023

Принято к публикации — 12.02.2024
Accepted for publication — 12.02.2024

ВВЕДЕНИЕ

Синдром ювенильного полипоза (СЮП) — крайне редкое заболевание (распространенность 1:100 000 — 1:160 000) с аутосомно-доминантным типом наследования, характеризующееся наличием множественных полипов в различных отделах желудочно-кишечного тракта, преимущественно, в толстой кишке (98%) [1–4].

Только в 40–60% случаев при молекулярно-генетическом исследовании у пациентов удается выявить патогенные варианты генов *SMAD4* и *BMPR1A*, для каждого из которых характерны свои клинические проявления [5]. По данным Jelsig A.М. и соавт., при синдроме ювенильного полипоза, обусловленном патогенным вариантом гена *SMAD4*, чаще встречается поражение верхних отделов ЖКТ (в 70% случаев), а в публикации Blatter R. и соавт. отмечается, что сочетание с синдромом наследственных геморрагических телеангиоэктазий — болезнью Рендю-Ослера-Вебера у данной группы пациентов определяется в 30% случаев [6,7]. В 70% случаев при поражении толстой кишки ювенильные полипы локализованы в прямой и дистальной части сигмовидной кишки, имеют тенденцию к кровоточивости, самоампутации и к выпадению [8]. Первые клинические проявления заболевания неспецифичны и чаще всего возникают до 20-летнего возраста.

Трудность в выявлении данного заболевания заключается в том, что более чем у 50% пациентов помимо ювенильных полипов встречаются и аденоматозные, что затрудняет проведение дифференциального диагноза с семейным аденоматозом [9,10].

При анализе литературных источников выяснилось, что эндоскопические характеристики ювенильных полипов отражены только в единичных публикациях [11,12].

Среди всех полипозных синдромов в развитии колоректального рака вклад СЮП составляет менее 1% [13]. При этом риск развития колоректального рака при данном заболевании составляет до 50%, также лица с данным синдромом подвержены повышенному риску развития рака желудка и двенадцатиперстной кишки — от 11 до 20% [14–16]. Важно отметить, что внекишечные виды рака у пациентов с синдромом ювенильного полипоза не описаны.

Учитывая редкую встречаемость данного заболевания, вопросы выявления характерных диагностических

признаков, а также изучения механизмов развития колоректального рака у данной группы пациентов остаются открытыми. На сегодняшний день к вариантам лечения относят эндоскопическое и хирургическое, однако алгоритм принятия решений, а также сроки послеоперационного наблюдения еще не разработаны.

Исторические аспекты

Первое описание ювенильных полипов, выявленных в прямой кишке 30-месячного ребенка, было выполнено в 1939 году [17]. Термин «ювенильный полип» впервые встречается в публикации Horrilleno et al. в 1957 году [18]. Авторы описали результаты обследований с 1935 по 1955 гг. пятидесяти пяти пациентов в возрасте 1–14 лет с ювенильными полипами. Veale et al. в 1966 году выделили отличительные макроскопические и гистологические особенности ювенильных полипов [19].

Изначально заболевание трактовалось, как характерное для пациентов младшей возрастной группы. Действительно, ювенильные полипы встречаются у 2% детей и подростков, составляя 80–90% от общего количества полипов у данной группы пациентов [20,21]. Спорадические (единичные) ювенильные полипы толстой кишки встречаются у 2% пациентов детского возраста, а также у пациентов старше 18 лет и не связаны с повышенным риском рака желудочно-кишечного тракта [22–24]. Термин «ювенильный» определяет гистологическую структуру полипа, а не возрастные особенности заболевания [10].

Генетические аспекты заболевания

На сегодняшний день ДНК-диагностика позволяет найти генетическую причину заболевания не у всех пациентов с синдромом ювенильного полипоза. Только в 40–60% случаев у пациентов с СЮП удается выявить патогенные варианты генов *SMAD4* или *BMPR1A*, которые расположены на хромосомах 18q21 и 10q22, соответственно [5]. Примерно в 20–30% случаев СЮП обусловлен патогенными вариантами гена *BMPR1A*, а в 20–30% — патогенными вариантами гена *SMAD4*. Оба гена являются супрессорами опухолевого роста, участвуют в сигнальных путях bone morphogenetic protein (BMP) и трансформирующего фактора роста-бета (TGF- β), которые влияют на такие клеточные процессы, как рост, дифференцировка и апоптоз [5]. Большинство вариантов представляют собой

точковые мутации или небольшие делеции/вставки в кодирующих областях, а примерно 15% вариантов являются протяженными перестройками [14,15]. Приблизительно 20–50% случаев синдрома ювенильного полипоза не имеют семейного анамнеза и обусловлены мутациями *de novo* [14–16,25].

Согласно информации одной из наиболее полных баз данных о мутациях в геноме человека HGMD Professional, в мире описано всего 166 патогенных вариантов в гене *SMAD4* и 168 — в гене *BMPR1A*. Вполне вероятно, что есть патогенные варианты генов, связанных с СЮП, которые еще не идентифицированы.

Клиническая картина

Первые клинические проявления заболевания чаще встречается у пациентов мужского пола (61%), возникают до 20-летнего возраста и включают в себя боль в животе, диарею, выделение крови, а также выпадение полипов при их локализации в прямой кишке [3,8,44].

На основании выраженности клинических проявлений и возраста их возникновения в 1975 году была выделена следующая классификация ювенильного полипоза [30]:

- детский ювенильный полипоз, который характеризуется более ранним возникновением симптомов и более тяжелым течением заболевания;
- ювенильный полипоз толстой кишки и генерализованный ювенильный полипоз — варибельные формы одного заболевания, которые характеризуются более поздним началом и разнообразной клинической симптоматикой.

Детский ювенильный полипоз — это форма, возникающая у детей раннего возраста (первые проявления возможны в возрасте до 1 года), для которой характерен рост полипов в желудке, тонкой кишке и толстой кишке. Пациенты страдают от диареи, кровотечений, инвагинации.

По данным литературы, у пациентов младшей возрастной группы (от 5 до 14 лет) скопления полипов в 8% случаев приводят к повышенной потере сывороточных белков через желудочно-кишечный тракт с развитием выраженной гипопротеинемии (гипоальбуминемия, гипогаммаглобулинемия) и отека синдрома [26,29,30].

При тяжелом течении детского ювенильного полипоза смерть обычно наступает в раннем возрасте. Кроме того, многие из этих пациентов имеют врожденные аномалии, в том числе макроцефалию и генерализованную гипотонию [27].

В зависимости от объема поражения органов желудочно-кишечного тракта отдельно были выделены генерализованный ювенильный полипоз и ювенильный полипоз толстой кишки [28]. На сегодняшний день

принят объединяющий термин — синдром ювенильного полипоза. Как правило, первые клинические проявления возникают в возрасте до 20 лет и зависят от патогенного варианта наследуемого гена [29,30].

Клинические проявления у пациентов с патогенным вариантом гена *SMAD4*

Патогенные варианты гена *SMAD4* связаны с более частым, чем у пациентов с патогенным вариантом *BMPR1A*, поражением верхних отделов желудочно-кишечного тракта (в 70% случаев) и повышенным риском развития рака желудка (до 20%) [6,31–35]. В 30% случаев возможно сочетание с синдромом наследственных геморрагических телеангиоэктазий (НГТ, синдром Рендю-Ослера-Вебера) [7,31]. Первые проявления в виде носовых кровотечений у пациентов с НГТ в 50–95% случаев возникают до 20-летнего возраста. Синдром наследственных геморрагических телеангиоэктазий выставляется при наличии трех и более из следующих клинических критериев Кюрасао: спонтанные рецидивирующие носовые кровотечения, множественные телеангиоэктазии кожи и слизистых оболочек, наличие сосудистых мальформаций в различных органах, семейный анамнез заболевания [36].

В работе Lin A.E. и соавт. отмечается, что некоторые патогенные варианты гена *SMAD4* приводят к ауто-сомно-доминантному синдрому Майра — заболеванию соединительной ткани с мультисистемным поражением и умственной отсталостью [37].

Клинические проявления у пациентов с патогенным вариантом гена *BMPR1A*

У носителей патогенного варианта гена *BMPR1A* редко встречается поражение верхних отделов ЖКТ, а проявления заболевания в толстой кишке варьируют от наличия смешанного полипоза (в кишке определяются как ювенильные, так и аденоматозные полипы) до выявления колоректального рака на фоне отсутствия полипов в толстой кишке [38]. Некоторые авторы даже выделяют отдельный вид полипозного синдрома — наследственный смешанный полипозный синдром (hereditary mixed polyposis syndrome — HMPS), отмечая при этом его обусловленность патогенными вариантами гена *BMPR1A* [39,40].

На основании анализа данных литературы была составлена таблица, в которой отражены различные клинические проявления синдрома ювенильного полипоза у тех 40–60% пациентов, у которых удалось выявить генетическую причину заболевания (Табл. 1).

На сегодняшний день для клинической постановки диагноза синдрома ювенильного полипоза необходимо наличие одного из следующих критериев [3]:

Таблица 1. Различие клинических проявлений в зависимости от патогенного варианта наследуемого гена
Table 1. Differences in clinical manifestations depending on the pathogenic variant of the inherited gene

Патогенный вариант <i>BMPT1A</i>	Патогенный вариант <i>SMAD4</i>
Редкое поражение верхних отделов ЖКТ	Поражение верхних отделов ЖКТ в 70% случаев, высокий риск развития рака желудка
В толстой кишке чаще встречаются аденоматозные полипы, характерен смешанный полипоз, возможно выявление колоректального рака без наличия полипов в толстой кишке	В толстой кишке чаще встречаются ювенильные полипы, возможно выявление аденоматозных
–	В 30% случаев сочетание с синдромом наследственных геморрагических телеангиоэктазий

- 1) наличие 5 или более ювенильных полипов в толстой кишке;
- 2) наличие множественных ювенильных полипов на протяжении всего желудочно-кишечного тракта;
- 3) любое количество ювенильных полипов при наличии данного диагноза в семейном анамнезе.

Пациенты с синдромом ювенильного полипоза подвержены повышенному риску развития колоректального рака, рака тонкой кишки и желудка, но, в отличие от больных с синдромом Пейтца-Егерса и аденоматозным полипозным синдромом, для данной группы пациентов нехарактерны внекишечные виды злокачественных новообразований [41,42].
Кумулятивный риск колоректального рака составляет от 17 до 22% в возрасте 35 лет и 68% — в возрасте

Риск развития рака



Рисунок 1. Ювенильные полипы толстой кишки (осмотр в белом свете) — фотографии из архива отдела эндоскопической диагностики и хирургии ФГБУ «НМИЦ колопроктологии имени А.Н. Рыжих» Минздрава России
Figure 2. Juvenile colon polyps (white-light examination) — from the archive of the Department of Endoscopic Diagnostics and Surgery of the Ryzhikh National Medical Research Center of Coloproctology

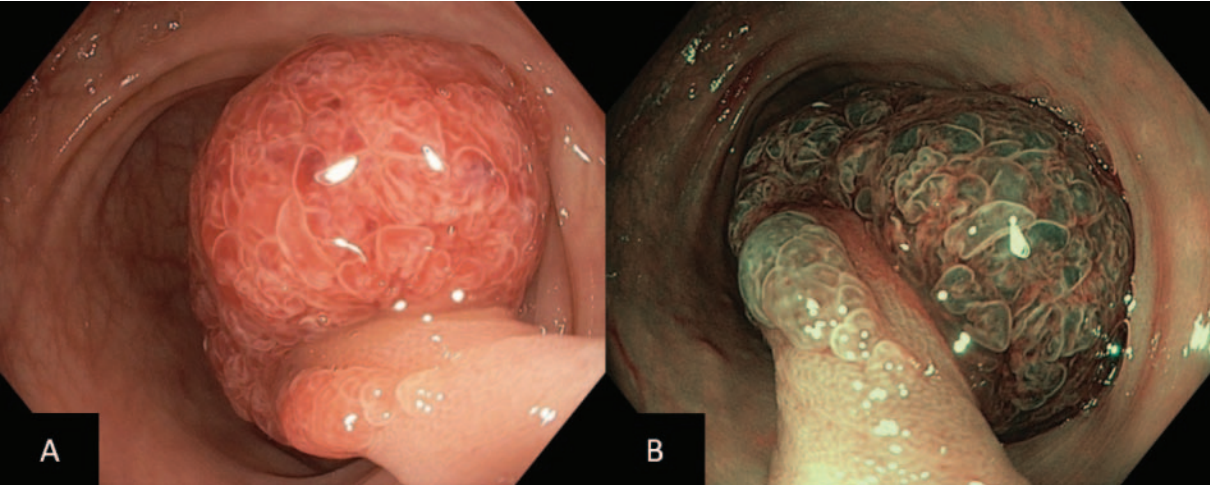


Рисунок 2. Ювенильные полипы толстой кишки (А. Осмотр в белом свете, В. Осмотр в узком спектре света) — фотографии из архива отдела эндоскопической диагностики и хирургии ФГБУ «НМИЦ колопроктологии имени А.Н. Рыжих» Минздрава России
Figure 2. Juvenile colon polyps (A. White-light examination, B. Narrow-band imaging examination) — from the archive of the Department of Endoscopic Diagnostics and Surgery of the Ryzhikh National Medical Research Center of Coloproctology

60 лет [4,43]. Средний возраст постановки диагноза колоректального рака у пациентов с СЮП составляет 34 года. Лица с данным синдромом также подвержены повышенному риску развития рака желудка и двенадцатиперстной кишки — от 11 до 20% [3,4,44,45].

Теории канцерогенеза

Ранее считалось, что при СЮП злокачественная трансформация полипов происходит в результате постоянных механических повреждений и воспалительных изменений [44,46].

Помимо этого существует теория, выражающаяся в последовательности: гамартома-аденома-аденокарцинома. В результате роста полипов, в них возникают диспластические изменения, что в итоге приводит к развитию аденокарциномы [47]. В 1994 г. Subramony С. и соавт. отметили, что новообразования размером менее 1 см при патоморфологическом исследовании имеют структуру, характерную для ювенильных полипов, однако при увеличении размеров от 1 до 2,9 см увеличивается частота встречаемости диспластических изменений, при размерах более 3 см большинство ювенильных полипов покрыты эпителием с диспластическими изменениями, визуально выглядя как аденомы [48].

Но, учитывая, что аденоматозные новообразования встречаются более чем в 50% случаев у пациентов с синдромом ювенильного полипоза, наиболее вероятным является предположение, что колоректальный рак у пациентов развивается из аденоматозных структур по классическому пути канцерогенеза [49].

Эндоскопическая картина

Полипы при синдроме ювенильного полипоза, преимущественно, локализируются в толстой кишке (98%), реже в желудке (14%) и в тонкой кишке (7%) [3,44]. Их максимальное количество может достигать нескольких сотен.

Ювенильные полипы являются гамартомами — образуются из нормальных тканей стенки кишки в необычном их сочетании с нарушением соотношения тканевых элементов и преобладанием стромы.

Эндоскопическая картина ювенильных полипов достаточно вариабельна: ювенильные полипы толстой кишки локализируются в 70% случаев в дистальной части сигмовидной кишки и в прямой кишке, могут быть на широких основаниях размером в несколько миллиметров, а также на ножках размером в несколько сантиметров. Крупные полипы могут быть многодольчатыми, тогда как мелкие полипы обычно круглые и гладкие. На поверхности полипов достаточно часто определяются эрозии и грануляционная ткань [11,50].

Инфильтрация окружающей полипы слизистой оболочки (признак «chicken skin mucosa») наиболее часто определяется при локализации полипов в сигмовидной и прямой кишке [51,52].

При анализе литературных источников эндоскопическое описание структуры ювенильных полипов толстой кишки при СЮП встречается только в работах Brosens L.A. и соавт, а также van Hattem W.A. и соавт. [11,12].

В публикации van Hattem W.A. и соавт. в общей сложности поверхность 154 ювенильных полипов была оценена во время эндоскопического исследования с применением красителя и увеличения, 20 из полипов также были оценены с помощью эндоцитоскопии (с использованием эндоскопа со сверхвысоким увеличением — $\times 380$). Эндоскопические изображения оценивали с точки зрения общего вида полипов, характеристики поверхности, цвета, рисунка ямок эпителия и сосудистой архитектоники [12].

Согласно полученным данным, характерными эндоскопическими признаками ювенильных полипов являются: гиперемия поверхности, наличие эрозии, шапочки белой слизи. При оценке структуры поверхности выявляются открытые ямки с воспалительными изменениями, низкая плотность ямочного рисунка [12]. Открытые ямки соответствуют кистозно-расширенным железистым протокам, заполненным слизью. Низкая плотность ямок обусловлена увеличенным интерстициальным объемом [53].

Несмотря на то, что ювенильные полипы считаются доброкачественными, в литературе встречаются единичные описания ювенильных полипов с диспластическими изменениями. O'Riordan и соавт. обнаружили, что 7–14% полипов у пациентов с СЮП могут иметь диспластические изменения [39].

В работе Gao X.H. и соавт. при патоморфологическом исследовании 767 новообразований у пациентов с СЮП в 8,5% полипов была выявлена легкая дисплазия и в 0,3% полипов — тяжелая дисплазия или аденокарцинома [9].

По данным литературы, ювенильный полип без диспластических изменений чаще имеет гладкую сферическую, зачастую эрозированную, поверхность. При наличии диспластических изменений у полипа чаще встречается дольчатая поверхность и присутствует ворсинчатый компонент [12].

Учитывая редкую встречаемость в литературе сообщений, необходимо проведение дополнительных исследований для подтверждения данных выводов. Помимо ювенильных, у этих пациентов могут встречаться и аденоматозные полипы, что затрудняет диагностику заболевания [9].

Blatter R. и соавт. провели ретроспективное когортное исследование, в которое был включен 221

пациент с СЮП из 10 европейских центров, и установили, что аденоматозные или зубчатые новообразования в дополнение к ювенильным полипам встречаются в 40–90% случаев [7].

В 2022 году Rosner G. и соавт. описали 8 пациентов с генетически подтвержденным синдромом ювенильного полипоза исключительно с аденоматозными полипами в толстой кишке [54].

Важно отметить, что с помощью имеющихся эндоскопических классификаций структуру ювенильных полипов описать невозможно [55–58].

В статье Watanabe и соавт. указано, что возможно выявление полипов желудка при отсутствии полипов в толстой кишке [59]. Как отмечалось ранее, полипы верхних отделов желудочно-кишечного тракта и рак желудка чаще связаны с патогенным вариантом гена *SMAD4* [31–33]. В нескольких исследованиях изучалось поражение верхних отделов желудочно-кишечного тракта при ювенильном полипозе: полипы, преимущественно, являются гиперпластическими и располагаются в антральном отделе желудка [60–62]. Также возможно выявление таких неспецифических признаков, как гиперемия, отек, контактная кровоточивость слизистой оболочки [6]. Leonard N.B., Bronner M.P. и соавт. описали клинический случай изменений, имитирующих болезнь Менетрие, выявленных у пациентки с генетически подтвержденным синдромом ювенильного полипоза [63].

В тонкой кишке полипы выявляются редко (в 7% случаев) и, преимущественно, локализуется в двенадцатиперстной кишке [3,44,64–66]. Wain и соавт. обнаружили, что полипы двенадцатиперстной кишки чаще встречаются у носителей патогенного варианта гена *SMAD4* [65].

Морфологическое исследование

Гиперплазия муцинозных желез и слизистых кист разных размеров — характерные изменения, которые выявляются при патоморфологическом исследовании ювенильных полипов. Данные полипы состоят из дифференцированных железистых протоков, а железистая полость расширена в разной степени. Это расширение обычно сопровождается интерстициальной гиперплазией и инфильтрацией стромы большим количеством воспалительных клеток, таких как лимфоциты, плазматические клетки, нейтрофилы и эозинофилы [67]. Зачастую на морфологическом уровне трудно отличить ювенильные полипы от воспалительных полипов [53,68].

Дифференциальный диагноз

Для проведения дифференциального диагноза важны: тщательный сбор анамнеза, учет клинической и эндоскопической картины, результаты

морфологического исследования и молекулярно-генетической диагностики. При проведении дифференциального диагноза СЮП необходимо учитывать следующие заболевания и состояния: семейный аденоматозный полипозный синдром (классическая и аттенуированная форма), *MutYH*-ассоциированный полипоз, синдром Пейтца-Егерса, синдром Каудена, воспалительные полипы и псевдополипы толстой кишки (как признак ранее перенесенного выраженного воспаления), спорадические ювенильные полипы, эндометриоз толстой кишки (полиповидная форма) [80].

Лечение и мониторинг пациентов

Эндоскопическое удаление полипов является приоритетным методом лечения пациентов с синдромом ювенильного полипоза [27]. Согласно рекомендациям европейского общества гастроинтестинальной эндоскопии (ESGE) следует удалять полипы толстой кишки размером более 1 см [69]. Выбор способа эндоскопического удаления зависит от эндоскопических характеристик новообразования и оснащения клиники. На сегодняшний день доступны такие методики, как полипэктомия, мукозэктомия (EMR), диссекция в подслизистом слое (ESD).

Несмотря на приоритет эндоскопического лечения данной группы пациентов, его применение возможно только при правильной и своевременной постановке диагноза, что бывает затруднительно, особенно когда при эндоскопическом исследовании в толстой кишке определяются только аденоматозные полипы, а при молекулярно-генетическом исследовании не удается определить патогенные варианты генов *SMAD4* и *BMPRI1A*. В литературе описаны случаи, когда выявленные множественные полипы в толстой кишке трактовали, как семейный аденоматозный полипозный синдром и выполняли соответствующие оперативные вмешательства [9,10].

Встает вопрос, что необходимо выполнить в первую очередь: молекулярно-генетическое исследование, которое не всегда позволяет определиться с диагнозом, или непосредственно приступить к хирургическому лечению?

Nowicki M.J. и соавт., а также Oncel M. и соавт. выделили следующие критерии для выполнения хирургического лечения: колэктомия может быть выполнена при большом количестве полипов, крупных полипах или полипах с подозрением на злокачественную трансформацию [70]. Профилактическая радикальная операция показана пациентам с полипами толстой кишки, не поддающимися эндоскопическому лечению (> 50–100 полипов), ювенильными полипами с диспластическими изменениями, а также пациентам с тяжелыми желудочно-кишечными кровотечениями

Таблица 2. Сроки эндоскопического наблюдения пациентов с ювенильным полипозом [65]
Table 2. Terms of endoscopic observation of patients with juvenile polyposis

Возраст начала	Исследование
С 12–15 лет	Колоноскопия каждые 1–3 года
С 18 лет	ЭГДС у пациентов с патогенным вариантом гена <i>SMAD4</i> каждые 1–3 года, <i>BMPR1A</i> — начало в 25 лет с интервалом 1–3 года

Таблица 3. Сроки наблюдения за пациентами с синдромом наследственных телеангиоэктазий [71]
Table 3. Duration of observation of patients with hereditary telangiectasia syndrome

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

или диареей [71,72]. Но, учитывая активное развитие эндоскопической хирургии, данные критерии могут быть пересмотрены. Хирургические варианты лечения включают субтотальную колэктомию с илеоректальным анастомозом или тотальную колпроктэктомию с формированием тонкокишечного резервуара. Как и при *MutYH*-ассоциированном полипозном синдроме, хирургический объем оперативного вмешательства может зависеть от распространенности полипов в прямой кишке [72]. При выявлении полипов в желудке эндоскопическое лечение может быть затруднено, и пациентам при наличии симптомов (например, тяжелой анемии) может потребоваться субтотальная или тотальная резекция желудка [73]. После проведения хирургического лечения пациенты нуждаются в регулярном послеоперационном эндоскопическом наблюдении, сроки которого на сегодняшний день четко не определены.

Скрининг и наблюдение

В национальных клинических рекомендациях в настоящее время нет алгоритма диагностики, лечения и последующего наблюдения пациентов с синдромом ювенильного полипоза, что говорит о необходимости дальнейших исследований для его разработки и внедрения [74,75]. Рутинное генетическое тестирование детей с риском развития СЮП следует начинать в возрасте 12–15 лет. Детям, у которых развивается ректальное кровотечение раньше этого возраста, следует пройти колоноскопию, а затем приступить к генетическому исследованию при выявлении полипов толстой кишки [76]. Нарушение стула (диарея), выпадение полипов, выделение крови при акте дефекации, клинические проявления анемии, положительный анализ кала на скрытую кровь являются показанием для выполнения эндоскопического исследования органов ЖКТ. Также необходимо выполнить эндоскопическое исследование у пациентов, относящихся к группам

риска (например, родственники пациентов с полипозными синдромами) [77]. Сроки начала эндоскопического исследования и последующего наблюдения приведены в таблице 2. Колоноскопия рекомендована пациентам или родственникам пациентов, начиная с 12–15 летнего возраста с интервалом раз в 1–3 года. Сроки выполнения эзофагогастродуоденоскопии зависят от выявленного патогенного варианта гена: у пациентов с патогенным вариантом гена *SMAD4* каждые 1–3 года, начиная с 18 лет. У пациентов с патогенным вариантом гена *BMPR1A* — начало в 25 лет с интервалом 1–3 года [69]. Данные сроки наблюдения также отражены в японских клинических рекомендациях от 2023 года по диагностике и лечению синдрома ювенильного полипоза у детей и взрослых [80]. Рутинное выполнение видеокапсульной эндоскопии данной группе пациентов не рекомендовано. Тем не менее, оно может применяться у пациентов с патогенным вариантом гена *SMAD4* и с наличием сосудистых мальформаций (в том числе, предположительно, в тонкой кишке), с клиническими проявлениями анемии, несмотря на эндоскопическое удаление полипов и тщательное эндоскопическое исследование органов ЖКТ [69]. Эксперты ESGE рекомендуют ограничиться осмотром 12-перстной кишки у пациентов с синдромом ювенильного полипоза [78]. Согласно рекомендациям NHT Foundation International, пациенты с мутацией *SMAD4* должны проходить скрининг для выявления сосудистых поражений, связанных с синдромом наследственных телеангиоэктазий: в момент постановки диагноза следует пройти скрининг на наличие сосудистых мальформаций головного мозга, а также пройти не менее одной МРТ в период полового созревания. Начиная с возраста 35 лет, пациентам необходима ежегодная оценка уровня гемоглобина или гематокрита [79]. При выявлении сосудистой мальформации легкого при постановке диагноза рекомендуется последующее наблюдение каждые 3–5 лет с проведением

пульсоксиметрии и трансторакальной эхокардиографии [79].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Учитывая крайне редкую встречаемость синдрома ювенильного полипоза, разнообразные неспецифические клинические проявления, отсутствие четко разработанных эндоскопических критериев, ограничения в ДНК-диагностике заболевания, зачастую возникают сложности при постановке правильного диагноза, данный обзор литературы демонстрирует необходимость проведения дальнейших исследований.

УЧАСТИЕ АВТОРОВ

Концепция и дизайн исследования: Власко Т.А., Ликуттов А.А., Цуканов А.С., Пономаренко А.А.

Сбор и обработка материалов: Власко Т.А.

Написание текста: Власко Т.А.

Редактирование: Ликуттов А.А., Веселов В.В., Цуканов А.С., Пономаренко А.А.

AUTHORS CONTRIBUTION

Concept and design of the study: Tatyana A. Vlasko, Alexey A. Likutov, Alexey S. Tsukanov, Alexey A. Ponomarenko

Collection and processing of the material: Tatyana A. Vlasko

Writing of the text: Tatyana A. Vlasko

Editing: Alexey A. Likutov, Viktor V. Veselov, Alexey S. Tsukanov, Alexey A. Ponomarenko

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ (ORCID)

Власко Т.А. — 0000-0003-4533-6555

Ликуттов А.А. — 0000-0001-5848-4050

Веселов В.В. — 0000-0001-9992-119X

Цуканов А.С. — 0000-0001-8571-7462

Пonomаренко А.А. — 0000-0001-7203-1859

INFORMATION ABOUT THE AUTHORS (ORCID)

Tatyana A. Vlasko — 0000-0003-4533-6555

Alexey A. Likutov — 0000-0001-5848-4050

Viktor V. Veselov — 0000-0001-9992-119X

Alexey S. Tsukanov — 0000-0001-8571-7462

Alexey A. Ponomarenko — 0000-0001-7203-1859

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Aretz S. The differential diagnosis and surveillance of hereditary gastrointestinal polyposis syndromes. *Dtsch Arztebl Int.* 2010 Mar;107(10):163–73. doi: 10.3238/arztebl.2010.0163
2. Nielsen M, Franken PF, Reinards TH, et al. Multiplicity in polyp count and extracolonic manifestations in 40 Dutch patients with MYH associated polyposis coli (MAP). *J Med Genet.* 2005 Sep;42(9):e54. doi: 10.1136/jmg.2005.033217
3. Syngal S, Brand RE, Church JM, et al. American College of Gastroenterology. ACG clinical guideline: Genetic testing and management of hereditary gastrointestinal cancer syndromes. *Am J Gastroenterol.* 2015 Feb;110(2):223–62; quiz 263. doi: 10.1038/ajg.2014.435
4. Schreibman IR, Baker M, Amos C, et al. The hamartomatous polyposis syndromes: a clinical and molecular review. *Am J Gastroenterol.* 2005 Feb;100(2):476–90. doi: 10.1111/j.1572-0241.2005.40237.x
5. Vasen HF, Tomlinson I, Castells A. Clinical management of hereditary colorectal cancer syndromes. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol.* 2015 Feb;12(2):88–97. doi: 10.1038/nrgastro.2014.229
6. Jelsig AM, Qvist N, Bertelsen B, et al. Distinct gastric phenotype in patients with pathogenic variants in *SMAD4*: A nationwide cross-sectional study. *Endosc Int Open.* 2022 Dec 15;10(12):E1537–E1543. doi: 10.1055/a-1954-0522
7. Blatter R, Tschupp B, Aretz S, et al. Disease expression in juvenile polyposis syndrome: a retrospective survey on a cohort of 221 European patients and comparison with a literature-derived cohort of 473 *SMAD4*/*BMPR1A* pathogenic variant carriers. *Genet Med.* 2020 Sep;22(9):1524–1532. doi: 10.1038/s41436-020-0826-1
8. Lee BG, Shin SH, Lee YA, et al. Juvenile polyp and colonoscopic polypectomy in childhood. *Pediatr Gastroenterol Hepatol Nutr.* 2012 Dec;15(4):250–5. doi: 10.5223/pghn.2012.15.4.250
9. Gao XH, Li J, Zhao ZY, et al. Juvenile polyposis syndrome might be misdiagnosed as familial adenomatous polyposis: a case report and literature review. *BMC Gastroenterol.* 2020 Jun 1;20(1):167. doi: 10.1186/s12876-020-01238-7
10. Пикун Д.Ю., Логинова А.Н., Кузьминов А.М., и соавт. Ювенильный полипоз под маской семейного аденоматоза толстой кишки. *Колопроктология.* 2022;21(2):25–33. doi: 10.33878/2073-7556-2022-21-2-25-33 / Pikunov D.Yu., Loginova A.N., Kuzminov A.M., et al. Juvenile polyposis in a family with «familial adenomatous polyposis» — an accidental find or a natural phenomenon? *Koloproktologiya.* 2022;21(2):25–33. (in Russ.). doi: 10.33878/2073-7556-2022-21-2-25-33
11. Brosens LA, Langeveld D, van Hattum WA, et al. Juvenile polyposis syndrome. *World J Gastroenterol.* 2011 Nov 28;17(44):4839–44. doi: 10.3748/wjg.v17.i44.4839
12. van Hattum WA, Langeveld D, de Leng WW, et al. Histologic variations in juvenile polyp phenotype correlate with genetic defect underlying juvenile polyposis. *Am J Surg Pathol.* 2011 Apr;35(4):530–6. doi: 10.1097/PAS.0b013e318211cae1
13. Tomita N, Ishida H, Tanakaya K, et al. Japanese Society for Cancer of the Colon, Rectum. Japanese Society for Cancer of the Colon and Rectum (JSCCR) guidelines 2020 for the Clinical Practice of Hereditary Colorectal Cancer. *Int J Clin Oncol.* 2021 Aug;26(8):1353–1419. doi: 10.1007/s10147-021-01881-4
14. Stoffel EM, Boland CR. Genetics and genetic testing in hereditary colorectal cancer. *Gastroenterology.* 2015;149(5):1191–1203.e2. doi: 10.1053/j.gastro.2015.07.021
15. Brandão C, Lage J. Management of Patients with Hereditary Colorectal Cancer Syndromes. *GE Port J Gastroenterol.* 2015 Aug 14;22(5):204–212. doi: 10.1016/j.jpgge.2015.06.003
16. Macaron C, Leach BH, Burke CA. Hereditary colorectal cancer syndromes and genetic testing. *J Surg Oncol.* 2015 Jan;111(1):103–11. doi: 10.1002/jso.23706
17. Diamond M. Adenoma of the rectum in children: Report of a case in a thirty month old girl. *Am J Dis Child.* 1939;57:360–7. doi: 10.1001/archpedi.1939.01990020118012

18. Horrilleno EG, Eckert C, Ackerman LV. Polyps of the rectum and colon in children. *Cancer*. 1957;10:1210–20. doi: 10.1002/1097-0142(195711/12)10:6 < 1210::aid-cnrcr2820100619 > 3.0.co;2-2
19. Veale AM, McColl I, Bussey HJ, et al. Juvenile polyposis coli. *J Med Genet*. 1966 Mar;3(1):5–16. doi: 10.1136/jmg.3.1.5
20. Zbuk KM, Eng C. Hamartomatous polyposis syndromes. *Nat Clin Pract Gastroenterol Hepatol*. 2007;4:492–502. doi: 10.1038/ncpgasthep0902
21. Chow E, Macrae F. A review of juvenile polyposis syndrome. *J Gastroenterol Hepatol*. 2005;20:1634–1640. doi: 10.1111/j.1440-1746.2005.03865.x
22. Giardiello FM, Hamilton SR, Kern SE, et al. Colorectal neoplasia in juvenile polyposis or juvenile polyps. *Arch Dis Child*. 1991;66:971–975. doi: 10.1136/adc.66.8.971
23. Nugent KP, Talbot IC, Hodgson SV, et al. Solitary juvenile polyps: not a marker for subsequent malignancy. *Gastroenterology*. 1993;105:698–700. doi: 10.1016/0016-5085(93)90885-g
24. Jelsig AM, Wullum L, Kuhlmann TP, et al. Cancer risk and mortality in patients with solitary juvenile polyps-A nationwide cohort study with matched controls. *United European Gastroenterol J*. 2023 Oct;11(8):745–749. doi: 10.1002/ueg2.12441
25. Guillén-Ponce C, Serrano R, Sánchez-Heras AB, et al. Clinical guideline seom: hereditary colorectal cancer. *Clin Transl Oncol*. 2015 Dec;17(12):962–71. doi: 10.1007/s12094-015-1439-z
26. Upadhyaya VD, Gangopadhyaya AN, Sharma SP, et al. Juvenile polyposis syndrome. *J Indian Assoc Pediatr Surg*. 2008 Oct;13(4):128–31. doi: 10.4103/0971-9261.44762
27. Brosens LA, van Hattem WA, Jansen M, et al. Gastrointestinal polyposis syndromes. *Curr Mol Med*. 2007 Feb;7(1):29–46. doi: 10.2174/156652407779940404
28. Sachatello CR, Griffen WO Jr. Hereditary polypoid diseases of the gastrointestinal tract: a working classification. *Am J Surg*. 1975 Feb;129(2):198–203. doi: 10.1016/0002-9610(75)90298-6
29. Delnatte C, Sanlaville D, Mougnot JF, et al. Contiguous gene deletion within chromosome arm 10q is associated with juvenile polyposis of infancy, reflecting cooperation between the BMPR1A and PTEN tumor-suppressor genes. *Am J Hum Genet*. 2006 Jun;78(6):1066–74. doi: 10.1086/504301
30. Stemper TJ, Kent TH, Summers RW. Juvenile polyposis and gastrointestinal carcinoma. A study of a kindred. *Ann Intern Med*. 1975 Nov;83(5):639–46. doi: 10.7326/0003-4819-83-5-639
31. Aretz S, Stienen D, Uhlhaas S, et al. High proportion of large genomic deletions and a genotype phenotype update in 80 unrelated families with juvenile polyposis syndrome. *J Med Genet*. 2007 Nov;44(11):702–9. doi: 10.1136/jmg.2007.052506
32. Handra-Luca A, Condroyer C, de Moncuit C, et al. Vessels' morphology in SMAD4 and BMPR1A-related juvenile polyposis. *Am J Med Genet A*. 2005 Oct 1;138A(2):113–7. doi: 10.1002/ajmg.a.30897
33. Friedl W, Uhlhaas S, Schulmann K, et al. Juvenile polyposis: massive gastric polyposis is more common in MADH4 mutation carriers than in BMPR1A mutation carriers. *Hum Genet*. 2002 Jul;111(1):108–11. doi: 10.1007/s00439-002-0748-9
34. Gallione CJ, Repetto GM, Legius E, et al. A combined syndrome of juvenile polyposis and hereditary haemorrhagic telangiectasia associated with mutations in MADH4 (SMAD4). *Lancet*. 2004 Mar 13;363(9412):852–9. doi: 10.1016/S0140-6736(04)15732-2
35. O'Malley M, LaGuardia L, Kalady MF, et al. The prevalence of hereditary hemorrhagic telangiectasia in juvenile polyposis syndrome. *Dis Colon Rectum*. 2012 Aug;55(8):886–92. doi: 10.1097/DCR.0b013e31825aad32
36. Angel CM. Hereditary Hemorrhagic Telangiectasia: Diagnosis and Management. *J Clin Med*. 2022 Aug 11;11(16):4698. doi: 10.3390/jcm11164698
37. Lin AE, Michot C, Cormier-Daire V, et al. Gain-of-function mutations in SMAD4 cause a distinctive repertoire of cardiovascular phenotypes in patients with Myhre syndrome. *Am J Med Genet A*. 2016 Oct;170(10):2617–31. doi: 10.1002/ajmg.a.37739
38. Zhao ZY, Lei Y, Wang ZM, et al. Re-recognition of BMPR1A-related polyposis: beyond juvenile polyposis and hereditary mixed polyposis syndrome. *Gastroenterol Rep (Oxf)*. 2023 Jan 5;11:goac082. doi: 10.1093/gastro/goac082
39. O'Riordan JM, O'Donoghue D, Green A, et al. Hereditary mixed polyposis syndrome due to a BMPR1A mutation. *Colorectal Dis*. 2010 Jun;12(6):570–3. doi: 10.1111/j.1463-1318.2009.01931.x
40. Cao X, Eu KW, Kumarasinghe MP, et al. Mapping of hereditary mixed polyposis syndrome (HMPS) to chromosome 10q23 by genome-wide high-density single nucleotide polymorphism (SNP) scan and identification of BMPR1A loss of function. *J Med Genet*. 2006 Mar;43(3):e13. doi: 10.1136/jmg.2005.034827
41. Chow E, Macrae F. A review of juvenile polyposis syndrome. *J Gastroenterol Hepatol*. 2005 Nov;20(11):1634–40. doi: 10.1111/j.1440-1746.2005.03865.x
42. Цуканов А.С. Стратегия комплексного молекулярно-генетического изучения наследственных форм колоректального рака у российских пациентов (автореф. ... д-ра. мед. наук). Москва. 2017; 48 с. / Tsukanov A.S. Strategy of complex molecular genetics study of hereditary forms of colorectal cancer in Russian patients (abstract. ... doctor of medical sciences). Moscow. 2017; 48 p. (in Russ.).
43. Brosens LA, van Hattem A, et al. Risk of colorectal cancer in juvenile polyposis. *Gut*. 2007 Jul;56(7):965–7. doi: 10.1136/gut.2006.116913
44. Latchford AR, Neale K, Phillips RK, et al. Juvenile polyposis syndrome: a study of genotype, phenotype, and long-term outcome. *Dis Colon Rectum*. 2012 Oct;55(10):1038–43. doi: 10.1097/DCR.0b013e31826278b3
45. Katabathina VS, Menias CO, Khanna L, et al. Hereditary Gastrointestinal Cancer Syndromes: Role of Imaging in Screening, Diagnosis, and Management. *Radiographics*. 2019 Sep-Oct;39(5):1280–1301. doi: 10.1148/rg.2019180185
46. Reichelt U, Hopfer H, Roch N, et al. Juvenile polyposis coli: a facultative precancerosis with some similarities to ulcerative colitis? *Pathol Res Pract*. 2005;201(7):517–20. doi: 10.1016/j.prp.2005.05.001
47. Cone MM. Hamartomatous Polyps and Associated Syndromes. *Clin Colon Rectal Surg*. 2016 Dec;29(4):330–335. doi: 10.1055/s-0036-1582441
48. Subramony C, Scott-Conner CE, Skelton D, et al. Familial juvenile polyposis. Study of a kindred: evolution of polyps and relationship to gastrointestinal carcinoma. *Am J Clin Pathol*. 1994 Jul;102(1):91–7. doi: 10.1093/ajcp/102.1.91
49. Tanaka T. Colorectal carcinogenesis: Review of human and experimental animal studies. *J Carcinog*. 2009;8:5. doi: 10.4103/1477-3163.49014
50. Jelsig AM. Hamartomatous polyps — a clinical and molecular genetic study. *Dan Med J*. 2016 Aug;63(8):B5280.
51. Hirotani A, Sakai E, Nakajima A, et al. Endoscopic findings of atypical juvenile colonic polyps. *Gastrointest Endosc*. 2016 Feb;83(2):476–7; discussion 477. doi: 10.1016/j.gie.2015.08.032
52. Dong J, Ma TS, Xu YH, et al. Characteristics and potential malignancy of colorectal juvenile polyps in adults: a single-center retrospective study in China. *BMC Gastroenterol*. 2022 Feb 21;22(1):75. doi: 10.1186/s12876-022-02151-x
53. Ricci MT, Salemm M, Villanacci V, et al. The genetics of inherited predispositions to colorectal polyps: a quick guide for clinicians. *Colorectal Dis*. 2015 Jan;17Suppl 1:3–9. doi: 10.1111/codi.12814
54. Rosner G, Petel-Galil Y, Laish I, et al. Adenomatous Polyposis Phenotype in BMPR1A and SMAD4 Variant Carriers. *Clin Transl Gastroenterol*. 2022 Oct 1;13(10):e00527. doi: 10.14309/ctg.0000000000000527
55. Pu LZCT, Cheong KL, Koay DSC, et al. Randomised controlled trial comparing modified Sano's and narrow band imaging international colorectal endoscopic classifications for colorectal lesions. *World*

- J Gastrointest Endosc.* 2018 Sep 16;10(9):210–218. doi: 10.4253/wjge.v10.i9.210
56. Li M, Ali SM, Umm-a-Omarah Gilani S, et al. Kudo's pit pattern classification for colorectal neoplasms: a meta-analysis. *World J Gastroenterol.* 2014 Sep 21;20(35):12649–56. doi: 10.3748/wjg.v20.i35.12649
57. Hattori S, Iwatate M, Sano W, et al. Narrow-band imaging observation of colorectal lesions using NICE classification to avoid discarding significant lesions. *World J Gastrointest Endosc.* 2014 Dec 16;6(12):600–5. doi: 10.4253/wjge.v6.i12.600
58. Kobayashi S, Yamada M, Takamaru H, et al. Diagnostic yield of the Japan NBI Expert Team (JNET) classification for endoscopic diagnosis of superficial colorectal neoplasms in a large-scale clinical practice database. *United European Gastroenterol J.* 2019 Aug;7(7):914–923. doi: 10.1177/2050640619845987
59. Watanabe A, Nagashima H, Motoi M, et al. Familial juvenile polyposis of the stomach. *Gastroenterology.* 1979 Jul;77(1):148–51. PMID: 447014.
60. Lawless ME, Towell DL, Jewell KD, et al. Massive Gastric Juvenile Polyposis: A Clinicopathologic Study Using SMAD4 Immunohistochemistry. *Am J Clin Pathol.* 2017 Apr 1;147(4):390. doi: 10.1093/ajcp/axq015
61. Gonzalez RS, Adsay V, Graham RP, et al. Massive gastric juvenile-type polyposis: a clinicopathological analysis of 22 cases. *Histopathology.* 2017 May;70(6):918–928. doi: 10.1111/his.13149
62. Bronner MP. Gastrointestinal inherited polyposis syndromes. *Mod Pathol.* 2003 Apr;16(4):359–65. doi: 10.1097/01.MP.0000062992.54036.E4 PMID: 12692201.
63. Leonard NB, Bronner MP. Giant Gastric Folds in Juvenile Polyposis. *Case Rep Gastroenterol.* 2021 Dec 23;15(3):985–993. doi: 10.1159/000521125
64. Ma C, Giardiello FM, Montgomery EA. Upper tract juvenile polyps in juvenile polyposis patients: dysplasia and malignancy are associated with foveolar, intestinal, and pyloric differentiation. *Am J Surg Pathol.* 2014 Dec;38(12):1618–26. doi: 10.1097/PAS.0000000000000283
65. Wain KE, Ellingson MS, McDonald J, et al. Appreciating the broad clinical features of SMAD4 mutation carriers: a multicenter chart review. *Genet Med.* 2014 Aug;16(8):588–93. doi: 10.1038/gim.2014.5
66. Postgate AJ, Will OC, Fraser CH, et al. Capsule endoscopy for the small bowel in juvenile polyposis syndrome: a case series. *Endoscopy.* 2009 Nov;41(11):1001–4. doi: 10.1055/s-0029-1215175
67. Pathology and genetics of tumours of the digestive system / ed. Aaltonen L.A. et al. Lyon : Oxford: IARC Press ; Oxford University Press (distributor). 2000; 314 p.
68. Shussman N, Wexner SD. Colorectal polyps and polyposis syndromes. *Gastroenterol Rep (Oxf).* 2014 Feb;2(1):1–15. doi: 10.1093/gastro/got041
69. van Leerdam ME, Roos VH, van Hooft JE, et al. Endoscopic management of polyposis syndromes: European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE) Guideline. *Endoscopy.* 2019 Sep;51(9):877–895. doi: 10.1055/a-0965-0605
70. Nowicki MJ, Bishop PR. Successful endoscopic removal of an appendiceal polyp in a child with juvenile polyposis syndrome. *Gastrointest Endosc.* 2011 Aug;74(2):441–3. doi: 10.1016/j.gie.2011.01.027
71. Brosens LA, van Hattem A, Hyland LM, et al. Risk of colorectal cancer in juvenile polyposis. *Gut.* 2007 Jul;56(7):965–7. doi: 10.1136/gut.2006.116913
72. Oncel M, Church JM, Remzi FH, et al. Colonic surgery in patients with juvenile polyposis syndrome: a case series. *Dis Colon Rectum.* 2005 Jan;48(1):49–55; discussion 55–6. doi: 10.1007/s10350-004-0749-y
73. van Leerdam ME, Roos VH, van Hooft JE, et al. Endoscopic management of polyposis syndromes: European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE) Guideline. *Endoscopy.* 2019 Sep;51(9):877–895. doi: 10.1055/a-0965-0605
74. Федянин М.Ю., Ачкасов С.И., Болотина Л.В., и соавт. Практические рекомендации по лекарственному лечению рака ободочной кишки и ректосигмоидного соединения. *Злокачественные опухоли.* 2021;11(3s2-1):330–372. doi: 10.18027/2224-5057-2021-11-3s2-22 / Fedyanin M.Yu., Achkasov S.I., Bolotina L.V., et al. Practical recommendations for the drug treatment of colon cancer and rectosigmoid junction. *Malignant Tumors.* 2021;11(3s2-1):330–372. (in Russ). doi: 10.18027/2224-5057-2021-11-3s2-22
75. Шелыгин Ю.А., Имянитов Е.Н., Куцев С.И., и соавт. Аденоматозный полипозный синдром. *Колопроктология.* 2022;21(2):10–24. doi: 10.33878/2073-7556-2022-21-2-10-24 / Shelygin Y.A., Imyanitov E.N., Kutsev S.I., et al. Adenomatous polyposis syndrome. *Koloproktologia.* 2022;21(2):10–24. (in Russ). doi: 10.33878/2073-7556-2022-21-2-10-24
76. Cohen S, Hyer W, Mas E, et al. Management of Juvenile Polyposis Syndrome in Children and Adolescents: A Position Paper From the ESPGHAN Polyposis Working Group. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2019 Mar;68(3):453–462. doi: 10.1097/MPG.00000000000002246
77. Галкова З.В., Кашин С.В., Никонов Е.Л., и соавт. Стандарты качественной колоноскопии (пособие для врачей). *Доказательная гастроэнтерология.* 2018;7(4):107133. / Galkova Z.V., Kashin S.V., Nikonov E.L., et al. Quality colonoscopy standards (doctor's guide). *Russian Journal of Evidence-Based Gastroenterology.* 2018;7(4):107133. (in Russ.).
78. Pennazio M, Rondonotti E, Despott EJ, et al. Small-bowel capsule endoscopy and device-assisted enteroscopy for diagnosis and treatment of small-bowel disorders: European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE) Guideline — Update 2022. *Endoscopy.* 2023 Jan;55(1):58–95. doi: 10.1055/a-1973-3796
79. Boland CR, Idos GE, Durno C, et al. Diagnosis and Management of Cancer Risk in the Gastrointestinal Hamartomatous Polyposis Syndromes: Recommendations From the US Multi-Society Task Force on Colorectal Cancer. *Am J Gastroenterol.* 2022 Jun 1;117(6):846–864. doi: 10.14309/ajg.0000000000001755
80. Matsumoto T, Umeno J, Jimbo K, et al. Clinical Guidelines for Diagnosis and Management of Juvenile Polyposis Syndrome in Children and Adults-Secondary Publication. *J Anus Rectum Colon.* 2023 Apr 25;7(2):115–125. doi: 10.23922/jarc.2023-002