ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ АВТОНОМНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ
«НАЦИОНАЛЬНЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ
ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ ЦЕНТР ЗДОРОВЬЯ ДЕТЕЙ»
МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

На правах рукописи

Королев Григорий Алексеевич

ЛЕЧЕБНО-ДИАГНОСТИЧЕСКАЯ БАЛЛОННАЯ ЭНТЕРОСКОПИЯ ПРИ ГАМАРТОМАТОЗНЫХ ПОЛИПОЗАХ У ДЕТЕЙ

3.1.11. Детская хирургия

ДИССЕРТАЦИЯ
на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Научный руководитель:
доктор медицинских наук,
Лохматов Максим Михайлович

Москва – 2024

ОГЛАВЛЕНИЕ

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ 4

ВВЕДЕНИЕ 5

ГЛАВА 1. СОВРЕМЕННЫЙ ПОДХОД В ДИАГНОСТИКЕ И ЛЕЧЕНИИ ГАМАРТОМНЫХ ПОЛИПОВ ГЛУБОКИХ ОТДЕЛОВ ТОНКОЙ КИШКИ У ДЕТЕЙ (обзор литературы) 13

1.1 Общие положения и историческая справка о синдроме Пейтца-Егерса и ювенильного полипоза 13

1.2 Эпидемиология и патогенез 14

1.3 Морфологическая характеристика гамартомных полипов 15

1.4 Клиническая картина и критерии постановки диагноза 16

1.5 Дифференциальная диагностика и ассоциированные заболевания 19

1.6 Современные методы диагностики 20

1.7 Современные методы удаления полипов тонкой кишки 24

1.8 Онкологические риски, связанные с синдромом Пейтца-Егерса и ювенильного полипоза 26

ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ 28

2.1 Общая характеристика исследуемых групп 28

2.2 Характеристика инструментальных методов исследования 30

2.3 Дизайн исследования 32

2.4 Методы статистического анализа 34

ГЛАВА 3. СРАВНИТЕЛЬНАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ИССЛЕДУЕМЫХ ГРУПП ДО ЛЕЧЕНИЯ 38

ГЛАВА 4. АЛГОРИТМ ЛЕЧЕБНО-ДИАГНОСТИЧЕСКОЙ БАЛЛОННОЙ ЭНТЕРОСКОПИИ У ДЕТЕЙ С ГАМАРТОМАТОЗНЫМИ ПОЛИПОЗАМИ 47

4.1 Алгоритм проведения лечебно-диагностической баллонной энтероскопии 47

4.2 Алгоритм внутрипросветного удаления гамартомных полипов глубоких отделов тонкой кишки 52

4.3 Послеоперационный период 53

ГЛАВА 5. РЕЗУЛЬТАТЫ УЛЬТРАЗВУКОВОГО ИССЛЕДОВАНИЯ, ЭНДОСКОПИЧЕСКИХ МЕТОДОВ ДИАГНОСТИКИ И УДАЛЕНИЯ ГАМАРТОМНЫХ ПОЛИПОВ ГЛУБОКИХ ОТДЕЛОВ ТОНКОЙ КИШКИ У ДЕТЕЙ 55

5.1 Ультразвуковое исследование желудочно-кишечного тракта 55

5.2 Видеокапсульная энтероскопия 58

5.3 Лечебно-диагностическая баллонная энтероскопия 62

ГЛАВА 6. ТАКТИКА УДАЛЕНИЯ ГАМАРТОМНЫХ ПОЛИПОВ ГЛУБОКИХ ОТДЕЛОВ ТОНКОЙ КИШКИ У ДЕТЕЙ 72

6.1 Показания, противопоказания и осложнения внутрипросветного удаления гамартомных полипов глубоких отделов тонкой кишки у детей 72

6.2 Алгоритм лечения детей с гамартомными полипами глубоких отделов тонкой кишки 76

6.3 Клинические примеры 77

ГЛАВА 7. СРАВНЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ ЭНДОСКОПИЧЕСКОГО И ХИРУРГИЧЕСКОГО ЛЕЧЕНИЯ ДЕТЕЙ С ГАМАРТОМНЫМИ ПОЛИПАМИ ГЛУБОКИХ ОТДЕЛОВ ТОНКОЙ КИШКИ 84

ЗАКЛЮЧЕНИЕ 89

ВЫВОДЫ 94

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ 95

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ 96

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

СПЕ – синдром Пейтца-Егерса

ЮП – ювенильный полипоз

СЮП – синдром ювенильного полипоза

УЗИ – ультразвуковое исследование

КТ – компьютерная томография

МРТ – магнитно-резонансная томография

ВКЭ – видеокапсульная эндоскопия

ЖКТ – желудочно-кишечный тракт

СБРР – синдром Баяннаяна-Райли Рувалькаба

СЛХ – синдром Лажье-Хунцикера

СК – синдром Каудена

БЭ – баллонная энтероскопия

ЖКГ – желудочно-кишечный тракт

ЖКК – желудочно-кишечное кровотечение

ОБЭ – однобаллонная энтероскопия

ДБЭ – двухбаллонная энтероскопия

ВВЕДЕНИЕ

Синдром Пейтца-Егерса (СПЕ) и синдром ювенильного полипоза (СЮП) – генетически детерминированные варианты гамартоматозных полипозов желудочно-кишечного тракта, которые наследуются по аутосомно-доминантному типу [31]. При СПЕ подавляющее количество полипов формируется в желудке и тонкой кишке, преимущественно в двенадцатиперстной и тощей. При СЮП большинство гамартомных полипов образуется в толстой кишке, в тонкой кишке формируется около 15% [43, 87-88].

Оба заболевания достаточно редкие. СПЕ внесен в список орфанных патологий и встречается в диапазоне от 1:25,000 до 1:300,000 живых новорожденных детей [83]. СЮП встречается с частотой от 1:100,000 до 1:160,000 человек [96].

Как правило, гамартомные полипозы манифестируют в раннем детском возрасте. В основном у пациентов наблюдаются периодические абдоминальные боли, хроническая анемия, симптомы желудочно-кишечных кровотечений. При СПЕ специфическим симптомом является образование пигментных пятен на слизистой оболочке, коже и губах [27, 113]. Наиболее жизнеугрожающим осложнением полипов тонкой кишки является инвагинация, которая приводит к непроходимости ЖКТ и может быть причиной перфорации кишечника [48]. У 15% пациентов первый эпизод инвагинации тонкой кишки наблюдается в возрасте до 10 лет, а к 20 годам данный показатель возрастает до 50% [109]. Учитывая, что полипы при СЮП преобладают в толстой кишке, клиническая картина во многом неспецифична. Чаще всего пациенты предъявляют жалобы на ректальные кровотечения, анемию, пролабирование полипа через анальный канал, выпадение прямой кишки, диарею, абдоминальный болевой синдром. Однако полипы, которые образуются в тонкой кишке, приводят к тем же осложнения, что и СПЕ [27]. Полипы при СЮП и СПЕ образуются на протяжении всей жизни пациента. И большинству пациентов требуются периодические хирургические вмешательства для удаления крупных полипов. К 10 годам жизни 1/3 пациентов выполняется

хирургическое вмешательство по поводу осложнений, связанных с полипами, до 18 лет этот показатель возрастает до 70%, а 40% пациентов до 18 лет переносят две и более операции [124].

СПЕ и СЮП являются грозными заболеваниями не только по причине развития непроходимости ЖКТ, оба заболевания являются онкологически ассоциированными. По различным данным, пациенты с СПЕ имеют риск развития рака 81-93%, что в 15 раз выше, чем у населения в целом [59]. Общая смертность от рака у пациентов с СПЕ составляет 66%, а средний возраст пациентов – 42 года, по сравнению с 66 годами в популяции [111]. Риск развития колоректального рака у пациентов с СЮП, по различным данным, составляет от 17% до 22% [94]. Пожизненный риск развития аденокарциномы желудка при СЮП варьируется от 20 до 30%, а средний возраст формирования злокачественного очага – 58 лет [71]. Таким образом, своевременная диагностика, профилактика образования полипов, предупреждение развития осложнений, а также онкологических образований – являются важнейшей задачей при синдроме Пейтца-Егерса и ювенильного полипоза.

Диагностика и визуализация полипов ЖКТ при СПЕ и СЮП практически не отличается от других полипов. В настоящее время широко применяются такие инструментальные методы, как УЗИ органов брюшной полости, эзофагогастродуоденоскопия, колоноскопия, мультиспиральная компьютерная томография, магнитно-резонансная томография, видеокапсульная эндоскопия, однобаллонная и двухбаллонная энтероскопия, энтерография с рентгеноконтрастным веществом, а также виртуальная энтероскопия с 3D моделированием [103]. По различным данным МСКТ-энтероклиз очень эффективен для обнаружения образований тонкой кишки, чувствительность данного метода составляет 92,8%, а специфичность – 99,2%. Однако данный метод сопряжен с высокой лучевой нагрузкой [36, 97]. МР-энтерография менее чувствительна к обнаружению полипов размером < 15 мм, но позволяет точно определить локализацию в тонкой кишке [39]. Видеокапсульная энтероскопия высокоэффективный метод визуализации патологических изменений тонкой

кишки, однако чувствительность и специфичность данного метода при выявлении полипов тонкой кишки в педиатрической практике не установлена [57]. Баллонная энтероскопия позволяет выполнить детальный осмотр участка тонкой кишки. По данным исследований, БЭ и ВКЭ имеет практически одинаковую эффективность при выявлении полипов в тонкой кишке. ВКЭ обладает большей скоростью обнаружения, но имеет ряд недостатков, таких как меньшая маневренность и отсутствие инсуффляции просвета кишки. В свою очередь, БЭ позволяет точнее определить локализацию образований и при необходимости выполнить удаление. БЭ имеет одно ограничение: у пациентов, которым ранее выполнялось хирургическое вмешательство, отмечена низкая скорость продвижения по просвету и трудности со «сбариванием» кишки [84].

Степень разработанности темы

Вопрос малоинвазивного, внутрипросветного удаления гамартомных полипов в тонкой кишке берет свое начало с появления баллонной энтероскопии в клинической практике [119]. В связи с редкой встречаемостью СПЕ и СЮП в популяции, работ, посвященных применению БЭ, немного и, как правило, выборка пациентов в исследованиях небольшая. Баллонная энтероскопия признана эффективным методом не только диагностики, но и малоинвазивного лечения [33, 73]. Однако в настоящее время нет единого мнения о возрасте применения БЭ. Не сформулированы показания и противопоказания к применению данного метода в педиатрической практике. Также нет четкого понимания эффективности и безопасности энтероскопического удаления гамартомных полипов у детей.

Все вышеизложенное свидетельствует о том, что проблема малоинвазивного удаления гамартомных полипов тонкой кишки у пациентов с СПЕ и СЮП изучена не до конца. В связи с редкостью данных заболеваний, немногочисленные опубликованные исследования основаны на малых выборках пациентов [32-33, 73]. В литературе недостаточно данных об отдаленных результатах лечения.

Цель исследования:

Оптимизация тактики хирургического лечения детей с гамартомными полипами глубоких отделов тонкой кишки.

Задачи исследования:

1. Определить безопасность и эффективность антеградной и ретроградной лечебно-диагностической баллонной энтероскопии у детей с гамартоматозными полипозами.
2. Определить показания и противопоказания к проведению антеградной и ретроградной баллонной энтероскопии глубоких отделов тонкой кишки у детей с гамартоматозными полипозами.
3. Установить чувствительность и специфичность эндоскопических методов диагностики и ультразвукового исследования органов брюшной полости при выявлении гамартомных полипов тонкой кишки у детей.
4. Разработать алгоритм лечения детей с гамартомными полипами глубоких отделов тонкой кишки.

Научная новизна

Впервые в Российской Федерации на репрезентативной выборке пациентов проведена оценка эффективности ультразвукового исследования органов брюшной полости и эндоскопических методов диагностики при выявлении гамартомных полипов глубоких отделов тонкой кишки у детей с синдромом Пейтца-Егерса и синдромом ювенильного полипоза. Определена чувствительность и специфичность методов диагностики.

Проведена оценка эффективности и безопасности внутрипросветного удаления гамартомных полипов глубоких отделов тонкой кишки у детей. Сформулированы показания, противопоказания и ограничения к применению антеградной и ретроградной баллонной энтероскопии в педиатрической практике при синдроме Пейтца-Егерса и ювенильного полипоза. Впервые создан алгоритм хирургического лечения детей с гамартомными полипами тонкой кишки.

Теоретическая и практическая значимость

Лечебно-диагностическая баллонная энтероскопия сочетает в себе не только высокий диагностический потенциал, но и возможность проведения одномоментного радикального удаления гамартомных полипов в глубоких отделах тонкой кишки у детей. Внутрипросветное удаление не требует вскрытия брюшной полости и просвета кишки, что значительно уменьшает продолжительность стационарного лечения и послеоперационного периода.

Было установлено, что видеокапсульная энтероскопия является наиболее чувствительным и специфичным методом диагностики гамартомных полипов тонкой кишки и позволяет выполнить осмотр всей тонкой кишки и точно определить локализацию патологического процесса.

Ультразвуковое исследование органов брюшной полости не позволяет определить точное количество полипов в тонкой кишке и их локализацию, но при выявлении тонко-тонкокишечного инвагината в режиме цветового доплеровского картирования позволяет оценить интрамуральный кровоток и определить, является ли инвагинация ущемленной или носит транзиторный характер.

Внедрение результатов работы в практику

Основные положения диссертационного исследования внедрены в клиническую практику отделения эндоскопических исследований и отделения общей и плановой хирургии ФГАУ «НМИЦ здоровья детей» Министерства здравоохранения Российской Федерации, детского хирургического отделения ФГБУ «Центральная клиническая больница с поликлиникой» Управления делами Президента Российской Федерации.

Методология и методы исследования

Методология исследования включала оценку эффективности внутрипросветного удаления гамартомных полипов глубоких отделов тонкой кишки у детей с синдромом Пейтца-Егерса и ювенильного полипоза в ближайшем послеоперационном периоде.

Отбор пациентов для диссертационного исследования и статистический анализ результатов лечения выполнялся с соблюдением принципов доказательной медицины.

Дизайн работы разработан на основе прямого когортного, ретроспективного и проспективного исследования групп пациентов с гамартомными полипами глубоких отделов тонкой кишки при синдроме Пейтца-Егерса и ювенильного полипоза. В работе использовались клинические, инструментальные, лабораторные и статистические методы исследования.

Основные положения, выносимые на защиту:

1. Баллонная энтероскопия является чувствительным и специфичным методом диагностики гамартомных полипов в тонкой кишке у детей с синдромом Пейтца-Егерса и ювенильного полипоза.
2. Баллонная энтероскопия является эффективным и безопасным методом малоинвазивного, внутрипросветного удаления гамартомных полипов глубоких отделов тонкой кишки у детей.
3. Для определения распространённости и локализации гамартомных полипов глубоких отделов тонкой кишки детям с синдромом Пейтца-Егерса и ювенильного полипоза необходимо проведение видеокапсульной энтероскопии.
4. Всем пациентам с диагнозом синдром Пейтца-Егерса и ювенильного полипоза необходимо регулярное проведение ультразвукового исследования желудочно-кишечного тракта для выявления осложнений, вызванных гамартомными полипами, и определения показаний к эндоскопическому или хирургическому лечению.

Степень достоверности полученных результатов исследования

Достоверность полученных данных диссертационного исследования определяется репрезентативностью когорты пациентов. Результаты исследования подтверждены клиническими, лабораторными и инструментальными данными, а также их статистическим анализом.

Сформулированные выводы, положения и рекомендации диссертационного исследования аргументированы и являются логическим результатом системного анализа.

Апробация работы

Материалы и результаты диссертационного исследования были представлены на V Научно-практической конференции студентов и молодых учёных «Студеникинские чтения-2023» (г.Москва, 6 декабря 2023), III Всероссийской научно-практической конференции с международным участием «ORPHA-DA. Редкие болезни: от истоков к перспективам» (г.Москва, 15–16 ноября 2023), Международном образовательном эндоскопическом видео форуме «IEEF2023» (г.Москва, 3 – 4 ноября 2023).

Публикации по теме диссертационного исследования

По результатам диссертационного исследования было опубликовано 4 печатные работы: 3 статьи в рецензируемых изданиях, в том числе 2 статьи, входящие в перечень рекомендуемых ВАК изданий, рецензируемых по научной специальности «Детская хирургия» 3.1.11., и одно свидетельство о регистрации базы данных.

Личный вклад автора

Диссертационное исследование выполнено автором лично на всех этапах, включая разработку дизайна работы, изучение литературы, формирование базы данных, общение с пациентами и/или с их законными представителями, непосредственное участие в проведении эндоскопического лечения, а также выполнение статистической обработки и анализа результатов, написание и подготовку печатных работ, а также представление результатов исследования на научных конференциях и конгрессах.

Объем и структура диссертации

Диссертационное исследование состоит из введения, 7 глав, заключения, практических рекомендаций и списка литературы. Диссертация изложена на 109 страницах, содержит 61 иллюстрацию: 52 рисунка и 9 таблиц. Библиографический указатель содержит ссылки на 125 источника информации, из которых 25 отечественных и 100 зарубежных.

ГЛАВА 1. СОВРЕМЕННЫЙ ПОДХОД В ДИАГНОСТИКЕ И ЛЕЧЕНИИ ГАМАРТОМНЫХ ПОЛИПОВ ГЛУБОКИХ ОТДЕЛОВ ТОНКОЙ КИШКИ У ДЕТЕЙ (обзор литературы)

1.1 Общие положения и историческая справка о синдроме Пейтца-Егерса и ювенильного полипоза

Гамартомные полипы – собирательное понятие для характеристики доброкачественных образований, в тканях которых отмечается нарушение соотношения тканевых элементов и их гиперплазия, без признаков атипии и пролиферации. Преимущественно гамартомные полипы в тонкой кишке встречаются при синдроме Пейтца-Егерса и синдроме ювенильного полипоза [27, 69].

Синдром Пейтца-Егерса (СПЕ) – наследуемый по аутосомно-доминантному признаку полипоз желудочно-кишечного тракта (ЖКТ), который также характеризуется образованием пигментных пятен на губах, слизистых оболочках полости рта и коже [20, 31, 74]. Подавляющее большинство полипов формируется в тонкой кишке**.** По различным данным гамартомные полипы образуются в тонкой кишке в 50% случаев, в желудке в 36%, в толстой кишке в 21%. В литературе также описаны внекишечные гамартомные полипы в мочевом пузыре, носовой полости, бронхах и желчном пузыре [89, 99, 106]. Впервые в 1921 году, голландский врач Ян Пейтц описал полипоз кишечника, ассоциированный с пигментацией кожи и слизистой оболочки. Данное заболевание он выявил в трех поколениях одной семьи [87]. В 1949 году была опубликована работа «Генерализованный полипоз кишечника и меланиновые пятна на слизистой рта, губах и пальцах», в которой Гарольд Егерс описал десять клинических наблюдений [62]. В 1954 году Андре Брюер ввел в медицинскую практику термин – синдром Пейтца-Егерса [46].

Синдром ювенильного полипоза (СЮП) также наследуется по аутосомно-доминантному типу [27, 69]. По данным литературы, преимущественно полипы формируются в толстой кишке (98%), в желудке они встречаются в 14% случаев, в

двенадцатиперстной кишке в 7% и в тощей и подвздошной в 7% [87]. Впервые данное заболевание в 1964 году описал Мак Колл [76].

Часто возникает путаница между синдромом ювенильного полипоза и солитарными ювенильными полипами. Оба данных состояния характеризуются развитием морфологически идентичных гамартомных полипов, но в отличие от СЮП, единичные ювенильные полипы образуются только в толстой кишке [27].

1.2 Эпидемиология и патогенез

Синдром Пейтца-Егерса – редкое заболевание, внесенное в перечень орфанных патологий, и его точная распространенность в популяции неизвестна. СПЕ встречается в диапазоне от 1:25,000 до 1:300,000 живых новорожденных детей [11, 76]. Синдром может развиваться в любой этнической группе, а мужчины и женщины болеют с одинаковой частотой [115]. В 1969 году Dozois et al. проанализировали 321 пациента с СПЕ из разных этнических и географических групп и установили аутосомно-доминантную модель наследования [44]. Позже было установлено, что причиной развития СПЕ является мутация в гене, кодирующим серин/треонинкиназу 11(STK11/LKB1), отвечающую за супрессию опухолевого роста. Данный ген находится в локусе 11p13 [10, 63, 77, 102]. Мутация выявляется у 80-94% пациентов с СПЕ [108].

Синдром ювенильного полипоза также является редкой патологией. По последним данным, ЮП встречается с частотой от 1:100,000 до 1:160,000 человек [61, 70, 96]. Как правило, диагноз устанавливается в возрасте от 16 до 18 лет [40]. Наследственный характер прослеживается в 75% случаев, и только в 25% заболевание выявляется в семье впервые [125]. Установлено, что СЮП ассоциирован с мутацией в генах SMAD4 и BMPR1A. Белки гена SMAD4 участвуют в передаче сигнала, трансформирующего фактор роста β-пути (белка, контролирующего клеточную пролиферацию и дифференцировку клеток), а белок BMPR1A является трансмембранным рецептором серин/треонинкиназы. Таким образом, оба гена отвечают за пролиферацию и дифференциацию клеток слизистой оболочки кишечника [40].

1.3 Морфологическая характеристика гамартомных полипов

Гамартомные полипы при синдроме Пейтца-Егерса имеют микроскопические особенности: в строме наблюдаются характерные древовидноветвящиеся пучки гладкомышечных волокон собственной пластинки слизистой оболочки, покровный эпителий полипа высокий, цилиндрический, с многочисленными бокаловидными клетками, крипты, как правило, глубокие (Рисунок 1) [27, 33, 52].

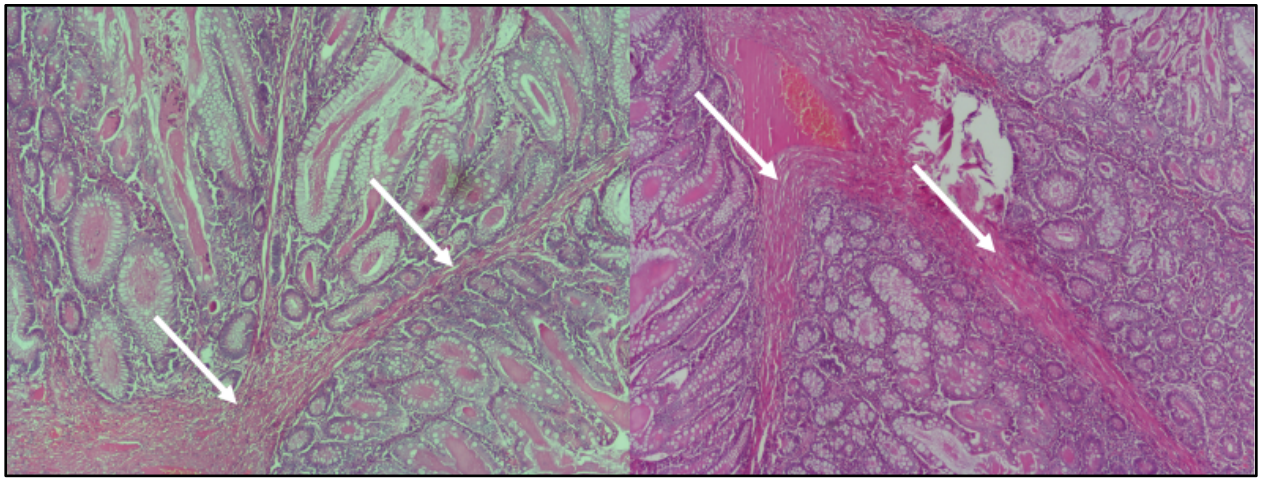


Рисунок 1. Микроскопическое изображение гамартомных полипов при синдроме Пейтца-Егерса. Окраска гематоксилин и эозин. Стрелками показаны древовидноветвящиеся пучки гладкомышечных волокон

Ювенильные полипы также имеют свои морфологические особенности. Образования покрыты нормальным кишечным эпителием с плотной стромой, очагами воспалительного инфильтрата и гладкой поверхностью, содержат большое количество эпителиальных трубочек, заполненных слизью и плотно прилегающих к собственной пластинке слизистой оболочки. Крипты разноразмерные, кистозно расширены, в их просвете скопления сегментоядерных лейкоцитов (Рисунок 2) [69].

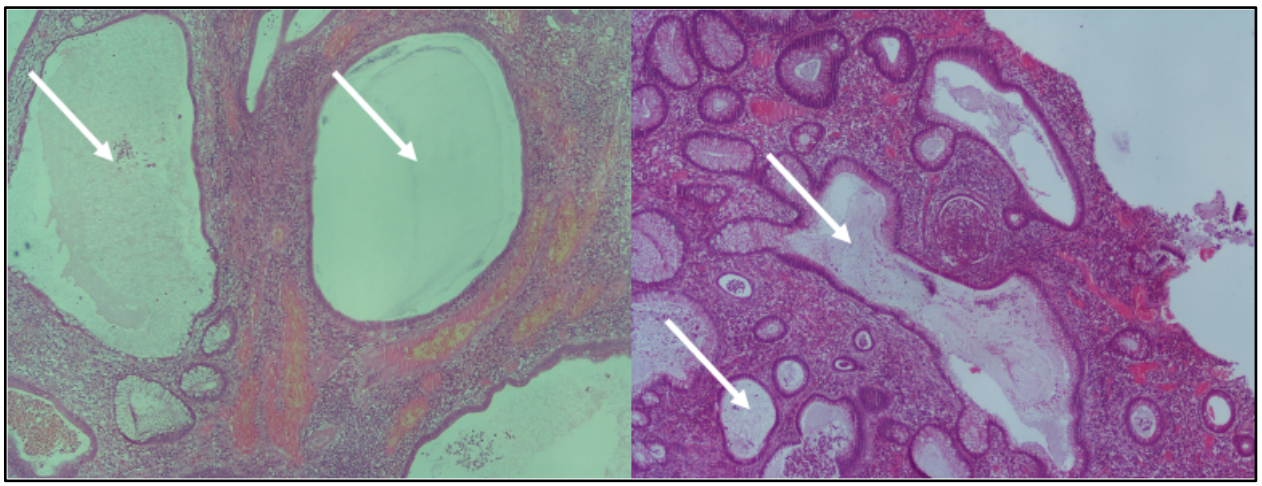


Рисунок 2. Микроскопическое изображение гамартомных полипов при синдроме ювенильного полипоза. Окраска гематоксилин и эозин. Стрелками показаны кистозно расширенные крипты

1.4 Клиническая картина и критерии постановки диагноза

Как правило, синдром Пейтца-Егерса диагностируется у 25-50% пациентов в раннем детском возрасте. Наиболее распространенной жалобой у пациентов является абдоминальный болевой синдром. Также пациенты обращают внимание на наличие пигментных пятен на слизистых оболочках, губах и коже [27]. Также у людей с СПЕ, как и у других пациентов с полипами, могут наблюдаться симптомы желудочно-кишечного кровотечения, анемия и симптомы непроходимости ЖКТ [43, 113]. Наиболее грозным и жизнеугрожающим проявлением СПЕ является инвагинация тонкой кишки, которая может носить как транзиторный, эпизодический характер, так и приводить к экстренной хирургической ситуации – странгуляционной кишечной непроходимости. В случае ущемления возникает риск ишемии кишечной стенки и перфорации некротизированного участка [4, 8, 48]. Риск развития непроходимости ЖКТ у пациентов с СПЕ очень высокий. Первый эпизод инвагинации тонкой кишки у пациентов до 10 лет наблюдается в 15% случаев, а к 20 годам данный показатель возрастает до 50%. К инвагинации, по данным литературы, могут приводить полипы размерами 10 – 15 мм в диаметре [99, 109]. По данным Zhang et al., к 10 годам жизни 1/3 пациентов выполнялось хирургическое вмешательство по поводу осложнений, связанных с полипами, до

18 лет этот показатель возрастает до 70%, а 40% пациентов до 18 лет переносят две и более операции [124]. Эти данные подтверждаются серией наблюдений Hinds et al [60].

В 1997 году Tomlinson and Houlston предложили критерии, по которым справедлива постановка диагноза СПЕ:

1. Два или более гамартомных полипа ЖКТ, которые в строме имеют древовидноветвящиеся гладкомышечные волокна собственной пластинки слизистой оболочки;
2. Один полип ЖКТ, который морфологически соответствует СПЕ, при условии положительного семейного анамнеза образования полипов ЖКТ, соответствующих микроскопической картинке СПЕ [104].

В 2000 году Всемирная организация здравоохранения (ВОЗ) опубликовала критерии СПЕ и разделила их относительно семейного анамнеза:

А – положительный семейный анамнез СПЕ у членов семьи:

1. Любое количество морфологически подтвержденных полипов;
2. Характерные пигментные пятна на слизистой оболочке и/или коже.

Б – отрицательный семейный анамнез СПЕ:

1. Три гистологически подтвержденных полипа;
2. Любое количество морфологически подтвержденных полипов и пигментные пятна [81].

В 2010 году Beggs et al. опубликовали рекомендации по диагностике СПЕ и сформулировали критерии для постановки диагноза:

1. Два и более полипа, гистологическая картина которых соответствует СПЕ;
2. Любое количество полипов у пациента с подтвержденным семейным анамнезом;
3. Наличие пигментных пятен на слизистых оболочках, губах или коже у пациента с подтвержденным семейным анамнезом;
4. Любое количество гамартомных полипов и наличие характерных пигментных пятен [31].

Европейское общество эндоскопистов в 2019 году пришли к консенсусу, что все пациенты с пигментацией губ и слизистых оболочек, у которых выявлено два и

более гамартомных полипа с древовидноветвящимися гладкомышечными волокнами в строме, или у которых подтвержден СПЕ у членов семьи должны направляться на генетическое исследование для выявления мутаций в гене STK11/LKB1 [108]. Таким образом, для постановки диагноза СПЕ требуется сопоставление клинической картины, семейного анамнеза, данных эндоскопического и морфологического исследования, а также генетического анализа [70,79].

Учитывая, что полипы при СЮП преобладают в толстой кишке, клиническая картина во многом неспецифична. Чаще всего пациентов беспокоят ректальные кровотечения, анемия, пролабирование полипов через анальный канал, выпадение прямой кишки, диарея, абдоминальный болевой синдром. Могут наблюдаться симптомы толсто-тонкокишечной и тонко-тонкокишечной инвагинации и симптомы кишечной непроходимости [27, 69, 96].

Диагноз ювенильный полипоз устанавливается преимущественно на основании клинических данных: эндоскопической и морфологической картины. Для установления СЮП также есть критерии соответствия:

1. Множественные ювенильные полипы (от 3 до 10) в толстой и прямой кишке;
2. Любое количество ювенильных полипов в толстой кишке, при установленном положительном семейном анамнезе;
3. Наличие ювенильных полипов вне толстой кишки (в желудке или тонкой кишке) [40, 107].

Sachatello et al. выделили три формы течения ЮП:

1. Ювенильный полипоз у младенцев (очень редкая форма с тяжелым течением и плохим прогнозом);
2. Обычный ювенильный полипоз, при котором полипы встречаются во всех отделах ЖКТ вне зависимости от семейного анамнеза;
3. Изолированный ювенильный полипоз, при котором полипы образуются только в толстой кишке вне зависимости от семейного анамнеза [91].

1.5 Дифференциальная диагностика и ассоциированные заболевания

СПЕ имеет ряд хорошо изученных особенностей, однако стоит упомянуть о патологиях, с которыми требуется проведение дифференциальной диагностики.

Синдром Баяннаяна-Райли Рувалькаба (СБРР) может быть трудно отличить от СПЕ. Оба синдрома характеризуются развитием гамартомных полипов в ЖКТ и наличием пигментных пятен на слизистых оболочках, однако при СБРР, как правило, наблюдается гидроцефалия и задержка умственного развития. Установлено, что СБРР также генетически детерминирован и развивается вследствие мутации гомолога фосфатазы и тенсина в гене супрессора опухоли 10 хромосомы [38, 50, 58].

Синдром Лажье-Хунцикера (СЛХ) характеризуется развитием периоральных пигментных пятен на губах и образованием немногочисленных полипов ЖКТ. Однако в отличие от СПЕ, данный синдром доброкачественный, и обычно диагноз устанавливается при исключении других вариантов. В большинстве случаев лечение не требуется [45, 82].

Синдром Каудена (СК) характеризуется развитием множественных гамартомных полипов ЖКТ, лейкоплакией, мастопатией, недоразвитием матки, нарушениями речи и дискоординацией движений. Также как у людей с СБРР, у пациентов с СК выявляется мутация гомолога фосфатазы и тенсина в гене супрессора опухоли 10 хромосомы [30, 65].

Как правило, СЮП приходится дифференцировать со спорадическими ювенильными полипами или с СПЕ. По данным различных работ установлено, что СЮП ассоциирован со множеством заболеваний, среди которых мальротации кишечника и дивертикул Меккеля. Описана связь с врожденными пороками сердца, патологиями центральной нервной системы и мочевыделительной системы, а также с синдактилией, гипертелоризма, расщелиной губы и неба [41-42, 56].

В 2004 году Gallione et al. описал сочетание СЮП и очень редкого синдрома Ослера-Вебера-Ренду (наследственная геморрагическая телеангиоэктазия). В

настоящее время данное сочетание выделено в отдельное заболевание – синдром ювенильного полипоза с наследственной геморрагической телеангиоэктазией. Для данной ассоциации характерно образование гамартомных полипов в ЖКТ, телеангиоэктазий, эпистаксисов, внутричерепных кровоизлияний и гемангиом [49].

1.6 Современные методы диагностики

Диагностика полипов желудка, толстой кишки и начальных отделов тонкой не вызывает трудностей. Однако этого нельзя сказать об образованиях глубоких отделов тонкой кишки (областей, недоступных осмотру при ЭГДС и колоноскопии). Проблема мониторинга и диагностики образований тонкой кишки при синдроме Пейтца-Егерса и ювенильного полипоза актуальна в настоящее время. Как описано ранее, практически 70% пациентов с полипами тонкой кишки до совершеннолетия перенесли оперативное вмешательство [49]. Большинство авторов сходятся во мнении, что наблюдение и диагностика полипов тощей и подвздошной кишки преследует две основные цели: избежать механической непроходимости (инвагинации кишечника и сопутствующих этому состоянию осложнений) и предупредить малигнизацию доброкачественных полипов [31, 47, 60, 78].

Согласно различным исследованиям установлено, что инвагинация тонкой кишки развивается на фоне полипов размерами ≥ 10 - 15 мм [84, 110]. Следовательно, крупные полипы (10-15 мм) или быстрорастущие полипы должны быть удалены до развития осложнений [54, 84, 118].

Большинство авторов сходятся во мнении, что пациентам, у которых отмечается образование полипов в тонкой кишке, необходимо наблюдение, однако консенсуса относительно того, какие отделы ЖКТ, с какой частотой, какими методами и с какого возраста необходимо контролировать нет [28, 47, 53, 60, 70, 72].

В 2010 году Beggs совместно с группой европейских экспертов, предложили базовый принцип наблюдения пациентов. Авторы рекомендуют проведение ЭГДС в возрасте 8 лет, колоноскопию 1-2 раза в год после достижения 8 лет и проведение

видеокапсульной эндоскопии (ВКЭ) в возрасте 8-10 лет [31]. Также Achatz et al. в своем исследовании пришли к выводу, что скрининговая диагностика (ЭГДС, колоноскопия, ВКЭ) должны начинаться с 8 лет [26]. К похожему мнению пришли и Latchford et al. в своем исследовании [70].

Однако Goldstein и Hoffenberg считают, что мониторинг должен начинаться уже в 4-5 лет, так как у 40% детей к возрасту 8 лет наблюдаются такие симптомы как ректальные кровотечения, инвагинации кишечника, выпадение полипов из прямой кишки [55]. Дальнейшее наблюдение пациентов напрямую зависит от данных о распространенности процесса и размерах выявленных полипов и должно определяться индивидуально [70].

В настоящее время предпочтение при диагностике полипов в глубоких отделах тонкой кишки отдается магнитно-резонансной томографии (МРТ) с пероральным введением контрастного вещества (барий/водорастворимый контраст), компьютерной томографии (КТ), видеокапсульной энтероскопии (ВКЭ) и баллонной энтероскопии (БЭ) [23, 103].

ВКЭ является малоинвазивным методом визуализации тонкой кишки. Метод широко применяется для первичного поиска патологических изменений и имеет высокую эффективность [13, 22].

Рентгенконтрастная МР-энтерография также позволяет визуализировать образования тонкой кишки. Для проведения данного исследования пациенту необходимо введение 1,5 – 2 литров контрастного вещества. В настоящее время применяется два способа контрастирования ЖКТ: введение контраста per os, второй – введение через назо-тонкокишечный/назогастральный зонд [29, 98].

Gupta et al. проанализировали 19 пациентов с СПЕ, которым выполнялось МР энтерография и ВКЭ. По данным анализа при выполнении МР исследования было выявлено 13 полипов от 11 до 15 мм, в то время как ВКЭ обнаружила 10 мелких образований, также МР исследование выявило 10 больших полипов (> 15 мм) против 7 на ВКЭ. Таким образом, авторы пришли к выводу, что МР исследование тонкой кишки более чувствительно как к мелким полипам, так и к большим [57]. Caspari et al. провели аналогичное исследование и обнаружили, что МР-

энтерография имеет более низкую чувствительность при обнаружении полипов диаметром менее 15 мм. Авторы пришли к выводу, что МР исследование позволяет точнее определить размер полипа и его точную локализацию в тонкой кишке [39].

Альтернативный метод диагностики - мультиспиральная компьютерная томография с введением в просвет кишки жидкости – МСКТ-энтероклизис. Перед началом исследования просвет кишки заполняется жидкостью (вода, физиологический раствор, раствор бария и др.): per os или через назо-тонкокишечный/назогастральный зонд в объеме 1 – 1,5 литра [97-98]. По различным данным МСКТ-энтероклиз очень эффективен при обнаружении образований тонкой кишки, чувствительность данного метода составляет 92,8%, а специфичность 99,2%. Однако компьютерная томография сопряжена с высокой лучевой нагрузкой [36,97].

Прорывом в диагностике и лечении образований тонкой кишки стала баллонная энтероскопия (БЭ). За более чем 20 лет данная технология модифицировалась и претерпела ряд изменений: от двухбаллонной энтероскопии (ДБЭ) до однобаллонной энтероскопии (ОБЭ) [112]. Впервые данный метод был описан в 2001 году Yamamoto et al. Авторы отметили, что данный метод позволяет выполнить осмотр тонкой кишки, оценить макроскопическую картину образований, определить локализацию, взять биологический материал для гистологического исследования и при необходимости выполнить малоинвазивное радикальное удаление [119]. ОБЭ выполняется с использованием системы, состоящей из энтероскопа и тубуса с баллоном на дистальном конце, размещенном поверх эндоскопа, при ДБЭ первый баллон располагается на дистальной части энтероскопа, а второй на дистальной части тубуса. Суть самого исследования состоят в последовательном антеградном или ретроградном продвижении энтероскопа и «сосбариванием» петель кишки на внешнем тубусе путем периодического сдувания и раздувания баллона. Оба метода обладают приблизительно равными лечебно-диагностическими возможностями, различия заключаются только в техническом подходе (Рисунок 3,4) [5, 51].

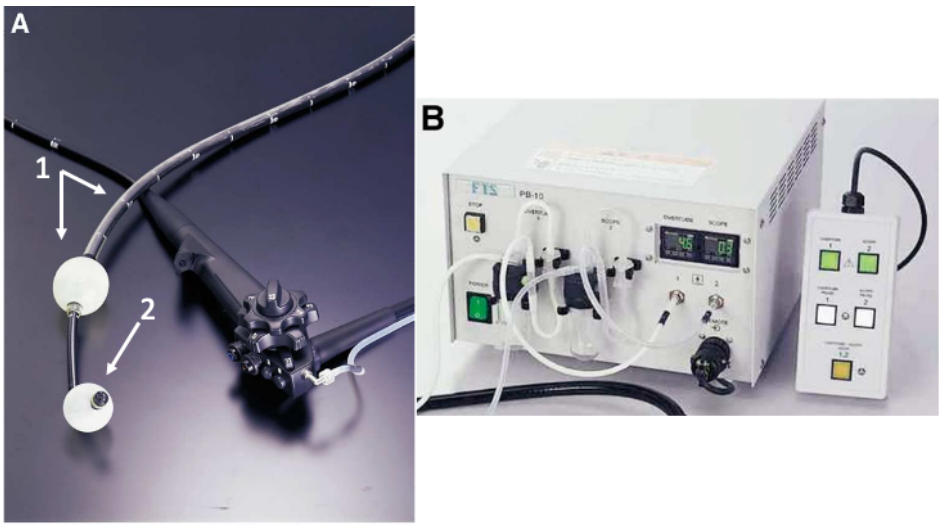


Рисунок 3. А – Двухбаллонный энтероскоп: 1 – внешний тубус с баллоном на дистальном конце; 2 – дистальный конец энтероскопа со вторым баллонном. В – Блок для раздувания и сдувания баллонов [117]

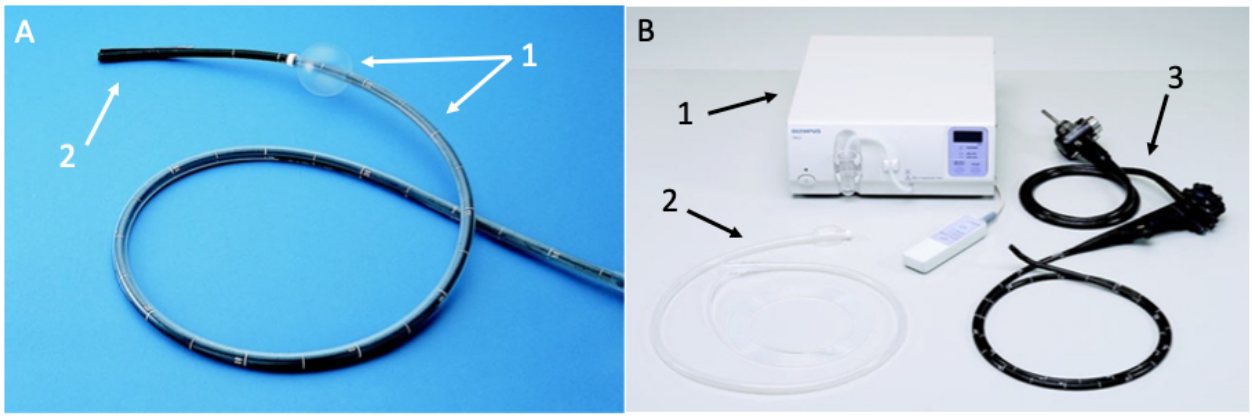


Рисунок 4. А – однобаллонный энтероскоп: 1 – внешний тубус с баллонном на дистальном конце, 2 – дистальный конец энтероскопа. В – комплект оборудования, необходимый для проведения однобаллонной энтероскопии: 1 – блок для раздувания и сдувания баллонов, 2 – внешний тубус, 3 – энтероскоп [75]

БЭ сочетает в себе как метод диагностики, так и способ малоинвазивного, внутрипросветного лечения. Как и любой метод эндоскопического вмешательства БЭ сопряжена с рисками развития осложнений [12]. Работ, посвященных сравнению данного метода с другими, немного. Ohmiya et al. провели сравнение эффективности БЭ, МСКТ-энтероклизиса и ВКЭ. В результате исследования авторы установили, что при БЭ и ВКЭ выявлено одинаковое количество полипов,

при выполнении энтероклизиса выявлено меньшее количество полипов. Авторы отметили, что ВКЭ обладает большей скоростью обнаружения, но имеет ряд недостатков, таких как меньшая маневренность и отсутствие инсуффляции просвета кишки, также БЭ позволяет точнее определить локализацию образований и при необходимости выполнить одномоментное удаление. БЭ по результатам исследования, имеет одно ограничение: у пациентов, которым ранее выполнялось хирургическое вмешательство, отмечена низкая скорость продвижения по просвету и трудности со «сбариванием» кишки [84].

Учитывая все вышеперечисленное, можно прийти к выводу, что в настоящее время нет «золотого стандарта» диагностики полипов тонкой кишки у детей с СПЕ и ЮП.

1.7 Современные методы удаления полипов тонкой кишки

Полипы, обнаруженные при проведении ЭГДС и колоноскопии, размерами ⩾ 10 мм или с признаками механического повреждения (очаги эрозирования, наложения фибрина) подлежат внутрипросветному удалению [59, 109]. В общепринятой практике считается, что пациентам, у которых выявлены полипы > 10 мм в тонкой кишке, симптомы инвагинации или непроходимости ЖКТ, показано лапароскопическое или лапаротомическое хирургическое вмешательство. В подавляющем большинстве случаев оперативное лечение выполняется, когда имеются клинические и инструментальные данные об экстренной хирургической патологии – стронгуляционной кишечной непроходимости [24, 67, 85]. Альтернативным малоинвазивным методом хирургического удаления полипов тонкой кишки у детей с СПЕ и СЮП является БЭ. Однако работ, посвященных данной теме, немного, и в настоящее время не определены четкие показания к проведению данной манипуляции, возраст, с которого можно проводить БЭ, неизвестна безопасность данного метода для детей. В 2020 году Li et al. опубликовали данные применения БЭ (ОБЭ и ДБЭ) у 41 ребенка с СПЕ, которым выполнили 82 диагностические БЭ. Авторы разделили пациентов на две группы: младшую (5-10 лет) и старшую (11-14 лет). 33 пациентам (80,5%) была выполнена

внутрипросветная полипэктомия, было удалено 242 полипа. У 8 пациентов (19,5%) в ходе диагностической БЭ полипы не выявлены. У 10 детей (24,4%) выполнено удаление одного или нескольких гигантских полипов (диаметром более 5 см). Только у одного пациента 11 лет (1,2%) в ходе полипэктомии произошла перфорация стенки кишки. В младшей возрастной группе авторы осложнений не наблюдали [73]. В 2017 году Blanco-Velasco et al. провели анализ 4 детей в возрасте от 11-16 лет с СПЕ, которым выполнено 12 БЭ. Авторы применяли как ОБЭ (7 процедур), так и ДБЭ (5 процедур), 8 вмешательств выполнялось антеградно, 4 ретроградно. Авторы сообщают о 35 успешно выполненных внутрипросветных полипэктомиях (средний размер образования составил 1,6 см (min – 1 см; max – 4 см)). Только у одного пациента описано послеоперационное осложнение – острый панкреатит [33]. Belsha et al. опубликовали данные о применении ДБЭ у 16 детей в возрасте от 8 до 16 лет с СПЕ. Всего было выполнено 22 манипуляции. У 14 пациентов были выявлены полипы диаметром ≥1 см. По данным авторов, 11 пациентам удалось выполнить внутрипросветную полипэтомию, трем пациентам пришлось выполнять лапароскопически ассистированную БЭ для удаления полипов тонкой кишки. Авторы сообщают только об одном послеоперационном осложнении – тазовый абсцесс после лапароскопически ассистированной БЭ [32]. Данных о внутрипросветном лечении гамартомных полипов тощей и подвздошной кишки при ювенильном полипозе у детей в литературе мы не обнаружили.

Ведутся экспериментальные работы на лабораторных животных с генетически воссозданным СПЕ. Цель исследований: определить влияние иммуносупрессивных и противоопухолевых препаратов на образование полипов. Препарат Сиролимус показал статистически значимое снижение количества и размера полипов [90]. В другом исследовании сообщается о применении Эверолимуса в качестве средства для снижения активности образования гамартомных полипов, однако полученных результатов недостаточно для формулирования выводов [68]. Данных, свидетельствующих об опыте применения лекарственных препаратов, способных снижать количество образовывающихся полипов у людей, нет. Подобные работы имеют высокий теоретический потенциал,

однако исследования находятся на ранней стадии и данных о ближайшей перспективе использования химиотерапевтических лекарственных препаратов в клинической практике нет [70].

1.8 Онкологические риски, связанные с синдромом Пейтца-Егерса и ювенильного полипоза

Развитие рака в педиатрической практике – редкость, но учитывая, что основная причина развития СПЕ – мутация гена-супрессора опухолевого роста – у пациентов данной группы повышается риск развития онкологических заболеваний. [65, 80, 92]. Utsunomiya et al. проанализировали историю СПЕ в Японии и пришли к выводу, что у данной когорты пациентов повышается риск смертности от злокачественных образований [106]. По различным данным, пациенты с СПЕ имеют риск развития рака 81-93% и в 15 раз выше, чем у населения в целом [53, 59, 99]. Общая смертность от рака у пациентов с СПЕ составляет 66%, а средний возраст пациентов 42 года, по сравнению с 66 годами населения в целом [111]. Как правило, СПЕ ассоциирован с развитием злокачественных образований тонкой, толстой кишки, а также органов панкреато-биллиарной зоны (поджелудочной железы, фатерова соска) [35, 53, 100]. Помимо опухолей ЖКТ, опубликованы данные о связи СПЕ с раком молочных желез, яичников и шейки матки [34, 95, 105, 120]. Также имеются работы, описывающие потенциальную роль гена STK11 в развитии рака легких у пациентов с СПЕ [64]. У некоторых пациентов была выявлена KRAS-положительная аденокарцинома легких [122]. Есть данные, что у пациентов с раком легких и СПЕ повышается риск метастатического поражения кожи головы [121]. Роль мутации в гене LKB1 до конца не изучена. В настоящее время установлено, что 1/3 аденокарцином легких ассоциирована с данной мутацией независимо от СПЕ [86]. Также установлены случаи развития спорадического колоректального рака у пациентов с мутацией в гене STK11, не связанные с синдромом Пейтца-Егерса [66]. Таким образом, пациенты с СПЕ входят в группу повышенной онкологической настороженности, а своевременная диагностика и мультидисциплинарный подход к лечению должны быть

направлены на пациентов с самого раннего возраста для предотвращения и предупреждения развития злокачественных новообразований.

Ювенильный полипоз, так же как и СПЕ, является онкоассоциированным заболеванием. Пациенты с СЮП подвержены большему риску развития рака желудка и колоректального рака [71]. Риск развития колоректального рака у пациентов с ЮП, по различным данным, составляет от 17% до 22% [37, 94]. Пожизненный риск развития аденокарциномы желудка при СЮП варьируется от 20 до 30%; средний возраст образования злокачественных опухолей составляет 58 лет [18, 71, 96, 101]. В то время как спорадические ювенильные полипы толстой кишки не ассоциированы с образованием рака [123].

Несмотря на то что большинство данных указывает на то, что преимущественно взрослые пациенты подвержены образованию онкологического процесса при СПЕ и ЮП, в литературе описаны случаи рака у детей с данными патологиями [1-2].

В 2013 году Wangler et al. представили случай развития аденокарциномы тонкой кишки у мальчика 13 лет с СПЕ [114].

Saranrittichai в 2008 году сообщил о случае аденокарциномы толстой кишки, обнаруженной при проведении повторной лапаротомии по поводу инвагинации толстой кишки, у мальчика 10 лет с СПЕ [93].

ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Диссертационное исследование было проведено на базе отделения эндоскопических исследований (заведующий отделением – д.м.н., Лохматов Максим Михайлович) федерального государственного автономного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр здоровья детей» Министерства здравоохранения Российской Федерации (директор – д.м.н., профессор Фисенко Андрей Петрович).

2.1 Общая характеристика исследуемых групп

В исследование включено 46 пациентов (♀ (девочки) - n=16 (34,78%); ♂ (мальчики) - n=30 (65,22%)), среди которых 37 (80,4%) с диагнозом синдром Пейтца-Егерса (СПЕ) и 9 (19,6%) с диагнозом синдром ювенильного полипоза (СЮП). По гендерному признаку дети с СПЕ распределились в соотношении 1/3: ♀ (девочки) - n=13 (35,2%); ♂ (мальчики) - n=24 (64,8%), подобное соотношение отмечено у детей с ЮП: ♀ (девочки) - n=3 (33,3%); ♂ (мальчики) - n=6 (66,7%).

У каждого ребенка, включенного в исследование, диагноз был подтвержден морфологически. В период с 2012 по 2024 год в ФГАУ «НМИЦ здоровья детей» Минздрава России [1] пациенты 98 раз находились на плановом стационарном лечении в отделении общей и плановой хирургии по поводу диагностики и лечения полипов глубоких отделов тонкой кишки [14].

Полипы при СПЕ и СЮП образуются на протяжении всей жизни. Пациенты требуют длительного наблюдения, проведения контрольных инструментальных исследований (эзофагогастродуоденоскопия (ЭГДС) и колоноскопия). Контроль и лечение полипов тонкой кишки во время каждой госпитализации требует нового диагностического поиска и определения тактики лечения. В связи с этим было принято решение проводить оценку и анализ каждой госпитализации как нового случая, а не в качестве рецидива основного заболевания. За вышеописанный период времени 20 детей (43,4%) находились на стационарном лечении по поводу

[1] Далее «НМИЦ здоровья детей»

полипов глубоких отделов тонкой кишки в «НМИЦ здоровья детей» один раз, 26 пациентов (56,6%) находились на стационарном лечении неоднократно. Среднее количество повторных госпитализаций – 3,27 (Min=2; Max=9; Me=3).

Все случаи были распределены на две группы в зависимости от способа удаления гамартомных полипов. Таким образом, дети, котором в разные временные промежутки выполнялось разное лечение, включались в разные группы.

Группа I – госпитализации (n=84), во время которых проводилась лечебно-диагностическая баллонная энтероскопия (БЭ), и группа II – случаи, когда выполнялось хирургическое удаление гамартомных полипов (n=14).

Антеградная и ретроградая БЭ имеют ряд технических особенностей, в связи с этим было принято решение разделить группу I: подгруппа Ia – госпитализации, когда пациентам проводилась лечебно-диагностическая антеградная баллонная энтероскопия (n=76: 60 (78,9%) с синдромом Пейтца-Егерса, 16 (21,1%) с синдромом ювенильного полипоза), подгруппа Ib – случаи, когда пациентам выполнялась лечебно-диагностическая ретроградная баллонная энтероскопия (n=8 – с СПЕ (100%)). В группу II также вошли только дети с диагнозом СПЕ (n=14; 100%).

Характеристика подгруппы Ia:

В подгруппе Ia возраст пациентов на момент госпитализации составил от 3 лет 6 месяцев до 17 лет 10 месяцев (ср. 12,68±3,29 лет). В возрасте от 1 года до 5 лет – 1 случай (1,31%); от 6 до 12 лет – 32 (42,1%); от 13 лет до 17 лет 11 месяцев – 43 (56,47%).

Характеристика подгруппы Ib:

В подгруппе Ib возраст детей на момент госпитализации составил от 7 лет 5 месяцев до 17 лет 9 месяцев (ср. 12,63±3,9 лет). Распределение по возрасту: от 1 года до 5 лет – 0 (0%); от 6 до 12 лет – 4 (50%); от 13 лет до 17 лет 11 месяцев - 4 (50%).

Характеристика группы II:

В группе II возраст пациентов на момент госпитализации составил от 2 лет 5 месяцев до 17 лет 10 месяцев (ср. 8,5±3,4 лет). Распределение по возрасту: от 1 года до 5 лет – 2 (14,2%); от 6 до 12 лет – 10 (71,4%); от 13 лет до 17 лет 11 месяцев – 2 (14,2%).

2.2 Характеристика инструментальных методов исследования

Для оценки общего состояния организма во время каждой госпитализации всем детям проводились клинико-лабораторные исследования.

Для проведения общего анализа крови использовался анализатор Sysmex XN-1000 и Siemens Advia 2120; для проведения биохимического анализа крови использовался анализатор Roche Cobas c311.

Оценка антропометрических параметров проводилась путем расчета индекса массы тела по формуле m/h2 (где: m=масса тела в кг, h=рост в метрах).

Всем детям выполнялось ультразвуковое исследование желудочно-кишечного тракта при поступлении, а также через 4-5 дней после проведения баллонной энтероскопии (аппарат General Electric Voluson E8 (GE)). При выявлении полипа в тонкой кишке или тонко-тонкокишечного инвагината проводилось доплеровское сканирование для оценки интрамурального кровотока. Определение размера выявленных патологических изменений брюшной полости проводилось в двух проекциях при помощи встроенного ультразвукового инструмента «линейка».

Части пациентов во время госпитализации проводилась видеокапсульная энтероскопия (видеокапсулы - Given Imaging PillCam SB3).

С целью визуализации глубоких отделов тонкой кишки у детей с синдромом Пейтца-Егерса и ювенильного полипоза проводилась лечебно-диагностическая баллонная энтероскопия (энтероскоп – Olympus SIF Q180; видеосистема - Olympus Evis Exera III; внешний тубус с баллоном на дистальном конце; блок-инсуффлятор для раздувания/сдувания баллона).

При выявлении полипа в тонкой кишке его размер оценивался относительно расстояния между открытыми браншами биопсийных щипцов (6 мм). Выявленные полипы классифицировались относительно размера (Таблица 1).

Оценка протяжённости осмотренного участка тонкой кишки при антеградной баллонной энтероскопии проводилась от луковицы двенадцатиперстной кишки, при ретроградной баллонной энтероскопии — от баугиневой заслонки. За единицу измерения длинны принят «сегмент тонкой кишки». Один сегмент представляет собой расстояние между двух петель тонкой кишки, в который, как правило, входит 6 - 8 складок. Протяженность одного сегмента составляет ≈ 10 см (Рисунок 5). Данная величина получена эмпирическим путем. Во время экстубации просвета тонкой кишки выполняется фиксация изменений эндоскопической картины и замер расстояния по меткам энтероскопа.

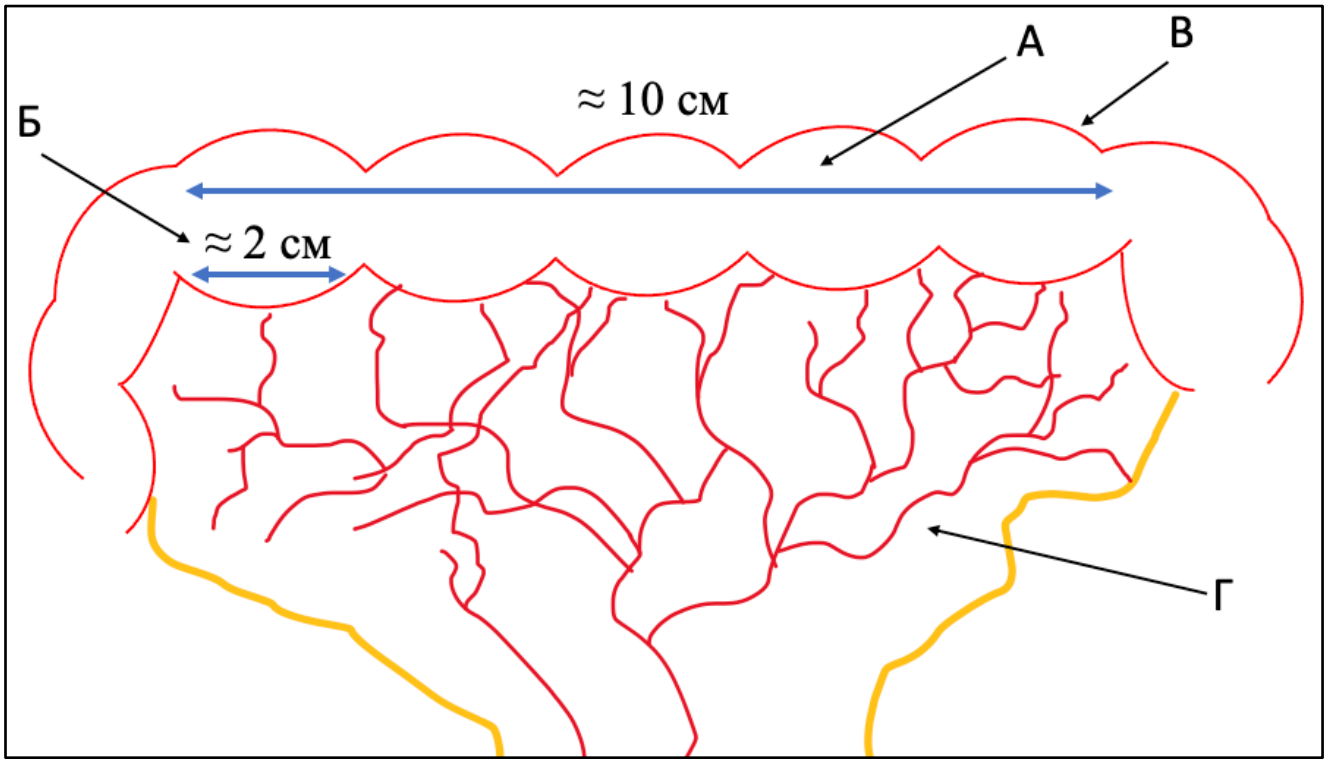


Рисунок 5. Схематическое изображение сегмента тонкой кишки: А – расстояние между двумя петлями тонкой кишки; Б – расстояние между двумя складками тонкой кишки; В – схематическое изображение тонкой кишки; Г – схематическое изображение брыжейки тонкой кишки

Таблица 1. Классификация полипа по размеру

Характеристика полипа	**Размер полипа (мм)**
Мелкий полип	< 5
Средний полип	от 5 до 9
Крупный полип	от 10 до 29
Гигантский полип	≥ 30

2.3 Дизайн исследования

Проведено прямое когортное, ретроспективное и проспективное исследование, в которое было включено 46 пациентов с диагнозом синдром Пейтца-Егерса (n=37 (80,4%)) и ювенильного полипоза (n=9 (19,6%)), которые в период с 2012 по 2024 год находились на плановом стационарном лечении 98 раз в отделении общей и плановой хирургии ФГАУ «НМИЦ здоровья детей» Минздрава России (Рисунок 6).

Для достижения поставленной цели исследования и выполнения сформулированных задач группы были сформированы на основе методов лечения согласно принципам рандомизации и статистического анализа данных. Так как каждый случай диагностики и лечения полипов глубоких отделов тонкой кишки рассматривается в рамках исследования как отдельный случай, за единицу измерения групп взято количество госпитализаций, а не пациенты. Таким образом, все случаи лечения полипов тонкой кишки были разделены на две группы: I – внутрипросветное удаление гамартомных полипов; II – хирургическое удаление полипов тонкой кишки. Внутрипросветное удаление подразумевает использование антеградной и ретроградной баллонной энтероскопии. Данные методы имеют ряд технических особенностей, в связи с чем группа I была разделена на подгруппы: Ia – случаи, когда выполнена антеградная баллонная энтероскопия, Ib – случаи, когда выполнена ретроградная баллонная энтероскопия. Всего в первую группу вошло 84 случая: подгруппа Ia – 76, подгруппа Ib – 8. Исследование было разделено на три основные этапа.

При госпитализации всем пациентам проводилось ультразвуковое исследование органов брюшной полости. Шестнадцати пациентам выполнена видеокапсульная энтероскопия. Первым этапом проведено сравнение результатов УЗИ органов брюшной полости, видеокапсульной энтероскопии с данными баллонной энтероскопии относительно количества полипов, их размера и локализации, и на основании полученных данных определена чувствительность и специфичность инструментальных методов диагностики гамартомных полипов тонкой кишки.

Вторым этапом был проведен анализ всех проведенных баллонных энтероскопий и оценка результатов внутрипросветной диагностики и лечения. Проанализировав анамнез пациентов, возраст и данные эндоскопического исследования, определены факторы, влияющие на успешность баллонной энтероскопии у детей с синдромом Пейтца-Егерса и ювенильного полипоза. На основании полученных данных были определены показания и противопоказания к проведению баллонной энтероскопии у детей.

Третьим этапом выполнено сравнение результатов эндоскопического и хирургического лечения, таким образом, определена эффективность и безопасность баллонной энтероскопии. Эффективность удаления полипов тонкой кишки оценивалась на 4-5 послеоперационные сутки при помощи УЗИ органов брюшной полости, общего состояния пациента, наличия или отсутствия жалоб после операции, а также по наличию/отсутствию осложнений.

В заключении исследования был разработан алгоритм лечения детей с гамартомными полипами глубоких отделов тонкой кишки при СПЕ и СЮП.

Интервалы между госпитализациями, включающими баллонную энтероскопию/хирургическое вмешательство, зависели от жалоб, данных УЗИ органов брюшной полости, данных видеокапсульной энтероскопии, данных предыдущих эндоскопических исследований.



Рисунок 6. Дизайн исследования

2.4 Методы статистического анализа

Данные историй болезни накапливались на персональном компьютере в программе Microsoft Excel 2021 для перевода и систематизации данных, а также для их внесения в электронный формат, дальнейшей обработки и статистического анализа. Цифровая обработка и статистический анализ данных выполнялся с использованием компьютерного программного обеспечения: Microsoft Excel 2021 («Формула» и «Мастер диаграмм»), StatPlus 7.8 for Mac, SPSS Statistica v26 for Mac [17, 19, 21]

Математический и статистический анализ данных включал [3, 6, 25]:

- Расчет числовых характеристик выборки
- Построение факторных таблиц
- Дисперсионный анализ
- Графическое представление полученных результатов
- Расчет структурных и частотных характеристик качественных показателей

Оценка значимости различий средних значений и медиан в исследуемых группах проводилась с помощью параметрических и непараметрических методов статистического анализа:

- Т-критерий Стьюдента
- U-критерий Манная-Уитни
- Критерий Краскела-Уоллиса
- ANOVA test
- Критерий χ2 Пирсона
- Критерий Фишера
- Коэффициент ранговой корреляции Спирмена
- Построение ROC-кривых
- Однофакторная линейная регрессия
- Однофакторная логистическая регрессия

Описательная статистика количественных показателей выполнена с указанием среднего (Mean), стандартного отклонения (SD) – для переменных, имеющих нормальное распределение или стандартную ошибку среднего (SE) или медианы (Me), 25-ого и 75-ого процентиля (25%;75%) – для переменных, имеющих распределение, отличное от нормального.

Описательная статистика качественных показателей представлена в виде абсолютных значений (абс.) и процентных долей (%).

Первым этапом, при обработке полученных данных, выполнено определение соответствия количественных показателей выборки распределению Гаусса - нормальное распределение или близкое к таковому. Для выполнения данной задачи были применены критерии Колмогорова-Смирнова и Шапиро-Уилкса.

Для сравнения количественных показателей, имеющих нормальное распределение, применялся t-критерия Стьюдента (число групп 2) и ANOVA test (при числе групп более 2). При распределении, отличном от нормального, достоверность различий между группами оценивались при помощи критерия Манна-Уитни (число

групп 2) или Краскела-Уоллиса (при числе групп более 2). Вероятность ошибки $p<0,05$ расценивалась как значимая, $p<0,01$ – очень значимая и $p<0,001$ – максимально значимая [7].

Для определения наличия взаимосвязи между двумя явлениями применялся непараметрический коэффициент ранговой корреляции Спирмена. Различия считались статистически значимыми при значении $p<0,05$.

Для сравнения качественных показателей в исследуемых группах использовались критерий $\chi 2$ Пирсона или критерий Фишера [25].

С целью определения чувствительности и специфичности методов диагностики гамартомных полипов в тонкой кишке проводилось построение ROC-кривых.

В ходе анализа получены истинно положительные, ложноположительные результаты, а также истинно отрицательные и ложноотрицательные результаты, и на основании этих данных определен процент чувствительности (часть пациентов с истинно установленным диагнозом получит истинно положительный результат) и специфичности (часть пациентов истинно здоровых получит истинно отрицательный результат).

Для определения факторов, влияющих на максимальную длину осмотренного участка тонкой кишки при проведении БЭ, проведена однофакторная линейная регрессия. В качестве предполагаемых предикторов выбраны: возраст на момент проведения БЭ; антропометрические показатели (вес, рост, ИМТ); клинический диагноз (синдром Пейтца-Егерса/синдром ювенильного полипоза); ранее перенесенные оперативные вмешательства; способ проведения баллонной энтероскопии (антеградная/ретроградная); время проведения баллонной энтероскопии.

Для определения факторов, которые могут являться причиной развития осложнений при проведении БЭ, проведена однофакторная логистическая регрессия. В качестве предполагаемых предикторов выбраны: возраст на момент проведения БЭ; антропометрические показатели (вес, рост, ИМТ); клинический диагноз (синдром Пейтца-Егерса/синдром ювенильного полипоза); ранее

перенесенные оперативные вмешательства; способ проведения баллонной энтероскопии (антеградная/ретроградная); время проведения баллонной энтероскопии, длина осмотренного участка; наличие/отсутствие анемии на момент проведения БЭ; количество удаленных полипов при проведении БЭ. Результаты регрессионного анализа для каждой переменной представлены в виде ОШ (95% ДИ) [9].

Принимая во внимание все вышеперечисленное, результаты, представленные в диссертационном исследовании, а также выводы и положения, выносимые на защиту, основаны на достоверных результатах, которые были получены в ходе статистического анализа с использованием современного программного обеспечения.

ГЛАВА 3. СРАВНИТЕЛЬНАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ИССЛЕДУЕМЫХ ГРУПП ДО ЛЕЧЕНИЯ

С целью обеспечения достоверности выводов по результатам проведенной работы был проведен анализ репрезентативности и однородности исследуемых групп пациентов, которым проводились различные методы диагностики и объем лечения.

Первым важным критерием, на наш взгляд, который может напрямую повлиять на диагностический поиск гамартомных полипов в тонкой кишке и успешность внутрипросветного эндоскопического лечения, является возраст пациентов, так как кишечник ребенка имеет ряд анатомических особенностей: подвижность, толщина кишечной стенки, диаметр просвета. На рисунке 7 представлено распределение по возрасту в исследуемых группах. Согласно представленным данным, в подгруппе Ia средний возраст на момент госпитализации составил 12,68±3,29 лет, а в подгруппе Ib 12,63±3,9 лет. Данные различия статистически не значимые ($p>0,05$). Таким образом, обе подгруппы, в которых проводилась лечебно-диагностическая БЭ, однородны. Средний возраст пациентов группы II составил 8,5±3,4 лет, что статистически значимо ниже по сравнению с группой I ($p<0,01$).

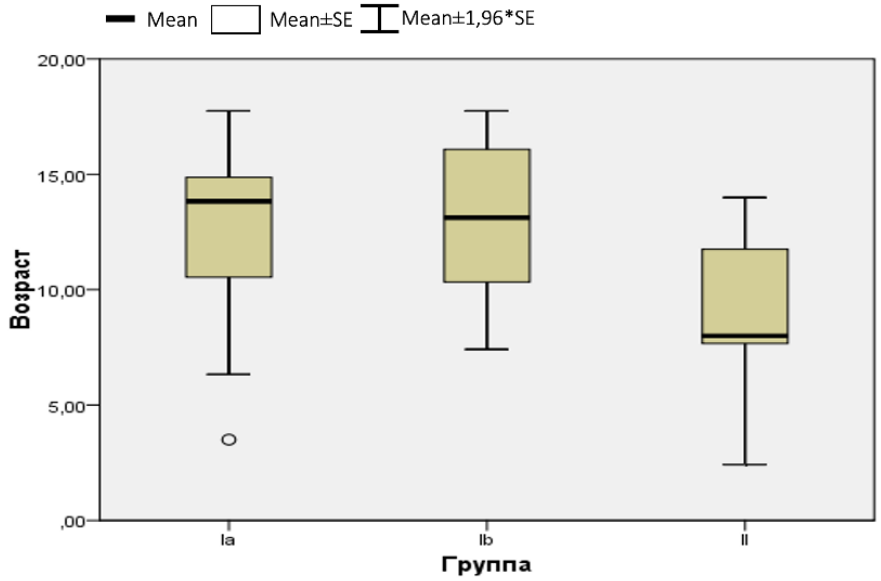


Рисунок 7. Распределение по возрасту (годы) в подгруппах Ia, Ib и группе II ($p<0,01$)

С возрастом риск развития осложнений, вызванных полипами тонкой кишки, повышается. Острые хирургические состояния требуют экстренного оперативного лечения, после которых в брюшной полости часто образуются спайки, которые могут стать механическим препятствием для продвижения энтероскопа в просвете тонкой кишки. Среди 98 наблюдений в 35 случаях (35,7%) на момент госпитализации в анамнезе пациентов были перенесенные ранее оперативные вмешательства по поводу осложнений, вызванных полипами глубоких отделов тонкой кишки. В подгруппе Ia - 28 (36%); в подгруппе Ib - 3 (37,5%); в группе II – 4 (28,5%). Данные различия статистически не значимые ($p>0,05$; $p = 0,45$).

Гамартомные полипы в тонкой кишке могут иметь различные клинические проявления. Мы выделили основные жалобы, которые пациенты предъявляли при каждой госпитализации: абдоминальный болевой синдром, слабость/вялость, тошнота/периодическая рвота, частые дефекации, примесь крови в стуле. С целью оценки однородности исследуемых групп, выполнен анализ жалоб, предъявляемых при каждой госпитализации (Таблица 2).

Таблица 2. Сравнительная характеристика жалоб в подгруппах Ia и Ib, группе II, предъявляемых на момент госпитализации

Группа:	**Ia**		**Ib**		**II**		χ^2 =	**p=**
Жалобы:	n=	%	n=	%	n=	%		
Болевой синдром	49	64,47	6	75	10	71,4	0,30	0,75
Общее недомогание	22	28,94	3	37,5	2	14,2	1,63	0,44
Тошнота/рвота	10	13,15	1	12,5	6	42,8	7,26	0,02
Снижение аппетита	13	19,7	2	25	2	14,2	0,4	0,81
Частая дефекация	10	13,15	3	37,5	5	35,7	6,9	0,03
Кровь в стуле	8	10,52	1	12,5	3	21,4	1,26	0,53
Отсутствие жалоб	11	14,47	0	-	0	-	3,6	0,16

На основании полученных данных установлено, что статистически значимых различий в частоте встречаемости таких жалоб, как абдоминальный болевой синдром, общая слабость, снижение аппетита и кровь в стуле нет. Однако достоверно чаще в подгруппе Ia встречались жалобы «тошнота/рвота» и «частая дефекация». Также в данной подгруппе выявлены случаи, когда жалобы при поступлении не предъявлялись, и данные различия статистически не значимые.

Проведено сравнение анализируемых групп по антропометрическим показателям: рост, вес, индекс массы тела.

ИМТ рассчитывался по формуле m/h^2 (где: m – масса тела в кг; h – рос с метра). Распределение по антропометрическим показателям представлено в таблице 3 (Рисунке 8,9,10).

Таблица 3. Сравнительная характеристика антропометрических показателей в подгруппах Ia, Ib и группе II

	Подгруппа Ia	**Подгруппа Ib**	**Группа II**	**$\chi 2$ =**	**p=**
Рост (см)	153±19	159±21	136±22	7,1	0,002
Вес (кг)	48,03±19,6	55,9±26,1	30,5±16,8	5,8	0,007
ИМТ	18,3±6,12	20,5±5,76	16,1±3,7	1,02	0,26

Исследуемые группы при оценке антропометрических показателей (рост; вес) продемонстрировали статистически значимые различия. В подгруппах Ia и Ib статистически значимые различия в росте и весе не выявлены (рост: $p>0,05$; $p=0,39$; вес: $p>0,05$; $p=0,39$). В группе II на момент госпитализации рост и вес были статистически значимо меньше относительно группы I (рост: $p<0,05$; $p= 0,001$; вес: $p<0,05$; $p=0,005$). При анализе ИМТ установлено, что статистически значимых различий между группой I и II нет ($p>0,05$; $p= 0,26$). Данная картина объясняется тем, что возраст на момент госпитализации в группе II статистически значимо был

ниже, чем в группе I, что, в свою очередь, влияет на антропометрические показатели.

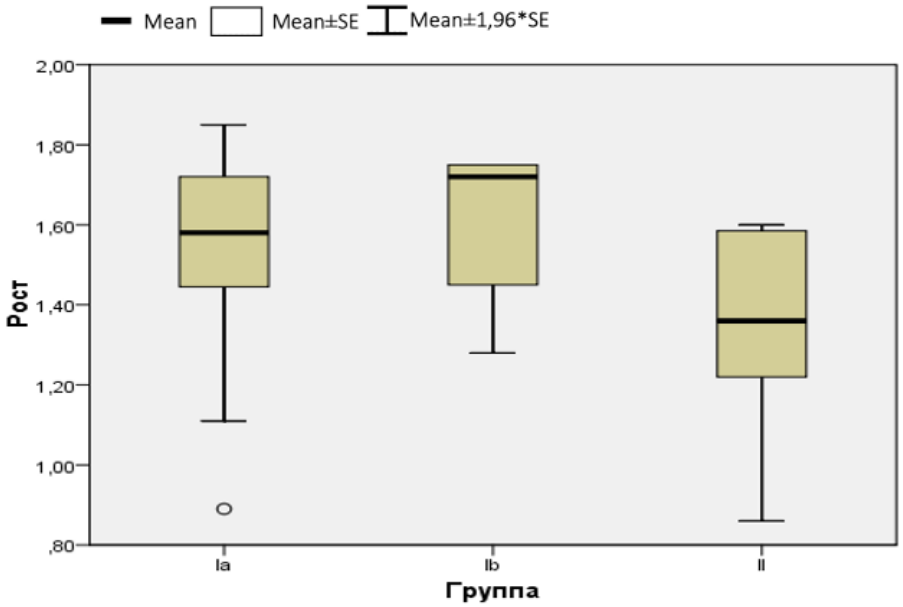


Рисунок 8. Распределение по росту (м) в подгруппах Ia, Ib и группе II ($p<0,05$)

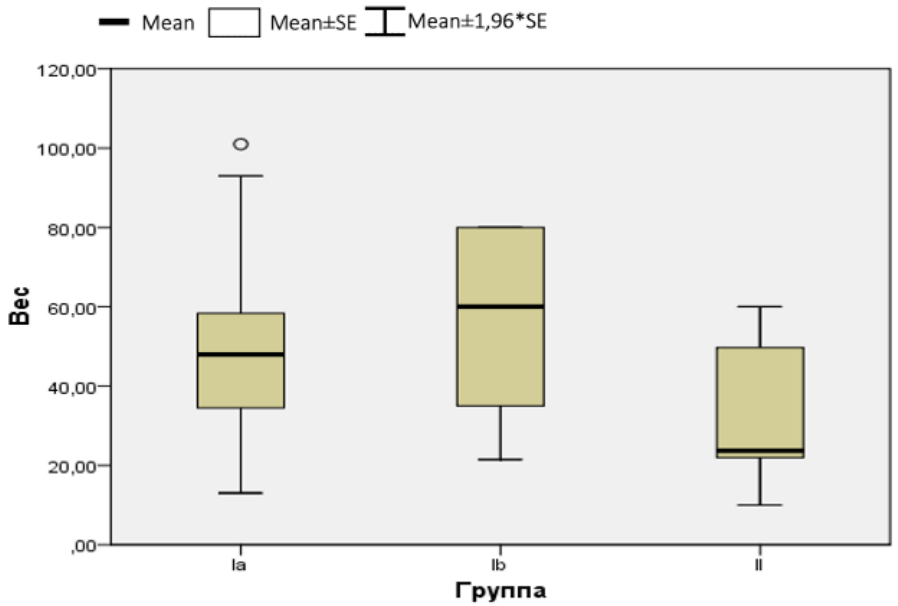


Рисунок 9. Распределение по весу (кг) в подгруппах Ia, Ib и группе II ($p<0,05$)

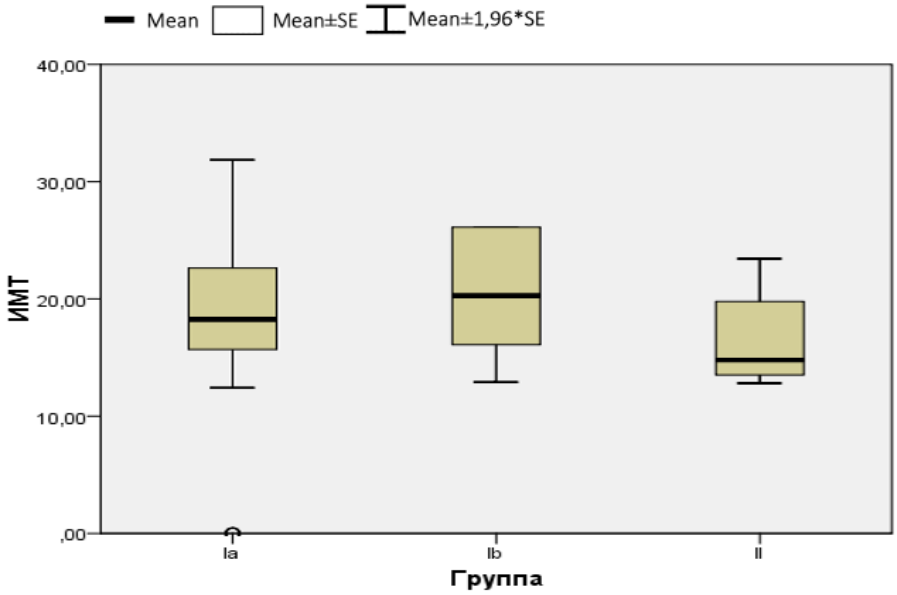


Рисунок 10. Распределение по ИМТ (m/h^2) в подгруппах Ia, Ib и группе II ($p>0,05$)

Была проведена оценка лабораторных показателей в подгруппах Ia, Ib и группе II для определения однородности. Оценивались показатели гемоглобина (Hb; г/л), эритроцитов (RBC; x10 ^ 12/л), общего белка крови (г/л), альбумина (г/л), гематокрита крови (Ht; %) и уровня сывороточного железа (Fe; мкмоль/л).

Полипы при СПЕ и ЮП зачастую подвержены механической травматизации, что, в свою очередь, приводит к желудочно-кишечным кровотечениям, в связи с этим у пациентов может наблюдаться анемия. В исследовании анемия оценивалась по показателю Hb как легкой тяжести (120-90 г/л), средней степени тяжести (90-70 г/л), тяжелая (<70 г/л). В подгруппе Ia практически в половине наблюдений была выявлена анемия (n=33; 43,4%): легкой степени в 25 случаях (n=25; 32,8%), средней тяжести в 8 (n=8; 10,5%). У трех пациентов (n=3; 3,9%) наблюдалась гипоальбуминэмия и у – 10 снижение уровня сывороточного железа (n=10; 13,1%). В подгруппе Ib в двух случаях (n=2; 25%) выявлена анемия легкой степени выраженности, и в одном (n=1; 12,5%) гипоальбуминэмия и снижение уровня железа в крови. В группе II в восьми случаях (n=8; 57,1%) отмечена анемия легкой степени тяжести, и снижение сывороточного железа в двух (n = 2; 14,2%).

Среднее содержание в крови Hb в подгруппе Ia составило 120,4±21,2 г/л, в подгруппе Ib 136,1±22,3 г/л, а в группе II 117,8±11,3. Несмотря на то что данные

показатели статистически не значимые (p=0,08) (Рисунок 11), распределение случаев анемии показало статистическую неоднородность (χ^2 = 9,26; p=0,009) с преобладанием в группе II (Рисунок 12).

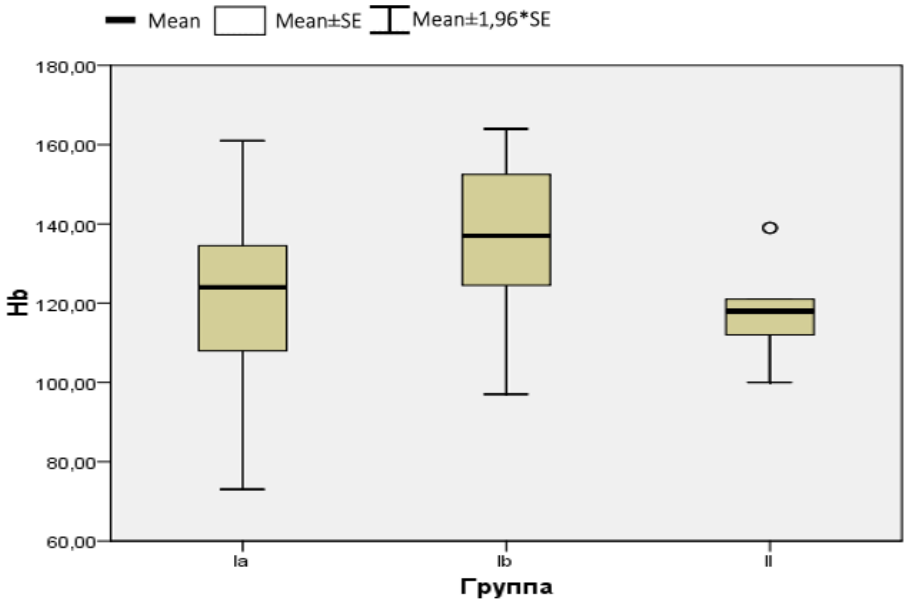


Рисунок 11. Сравнительная оценка содержания Hb в подгруппах Ia, Ib и группе II (p=0,08)

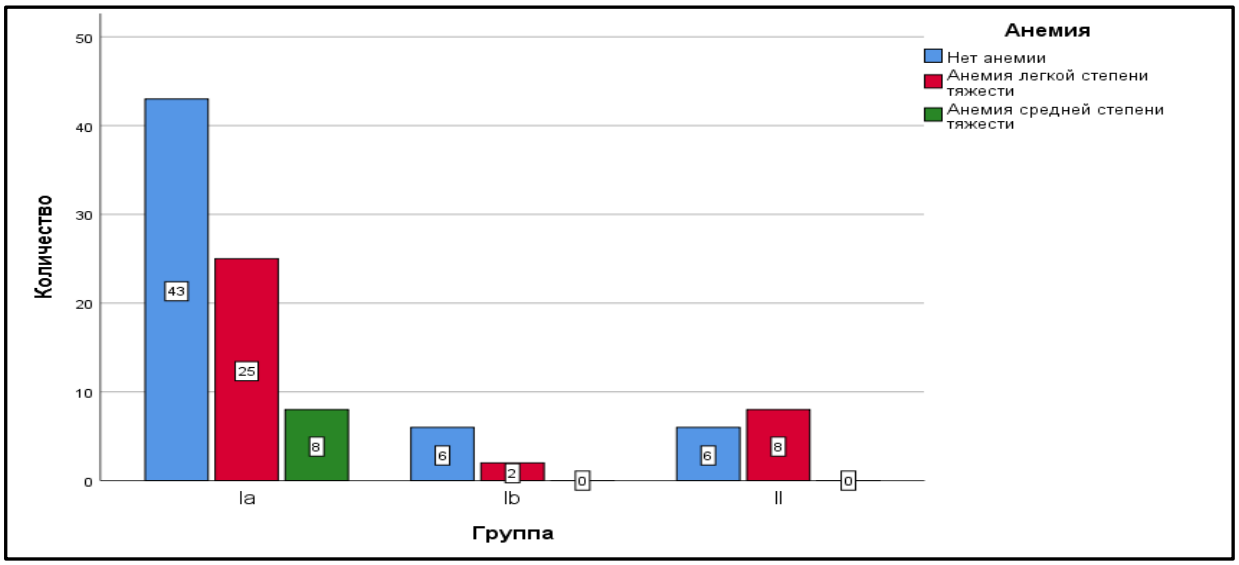


Рисунок 12. Распределение в подгруппах Ia, Ib и группе II по количеству случаев и степени выраженности анемии (χ^2 = 9,26; p=0,009)

Средняя концентрация эритроцитов в подгруппе Ia составила 5,04±0,97 x10 ^ 12/л, а гематокрит 36,4±4,67%. В подгруппе Ib концентрация эритроцитов

составила 5,97±2,54 x10 ^ 12/л, а гематокрит 41,8±6,55%. В группе II средняя концентрация эритроцитов составила 4,62±0,39, а гематокрит 36,5±2,1%. Различия в уровне эритроцитов крови статистически не значимые (p=0,23) (Рисунок 13). В то же время показатель уровня гематокрита оказался выше в подгруппе Ib и данные различия статистически значимые (p=0,02) (Рисунок 14).

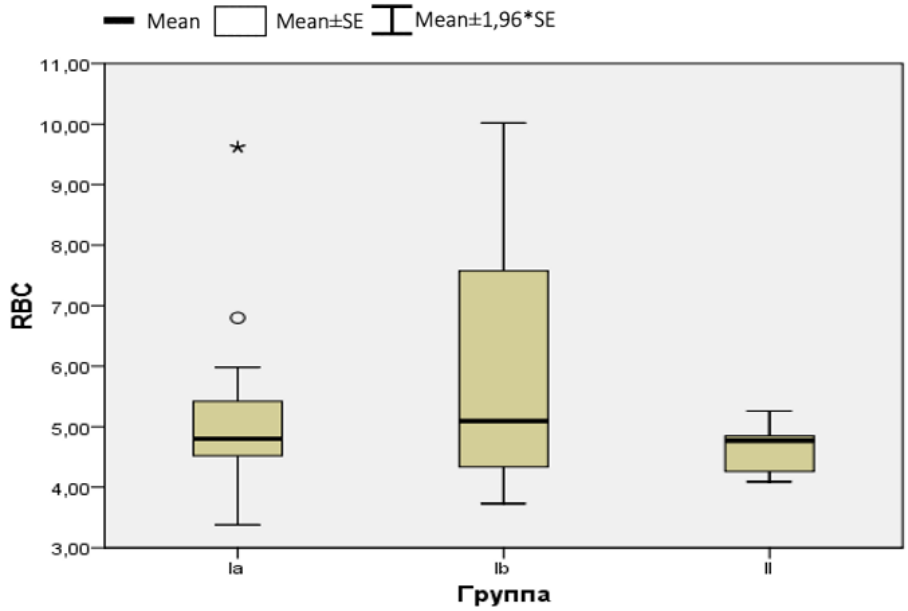


Рисунок 13. Сравнительная оценка содержания RBC в подгруппах Ia, Ib и группе II (p=0,23)

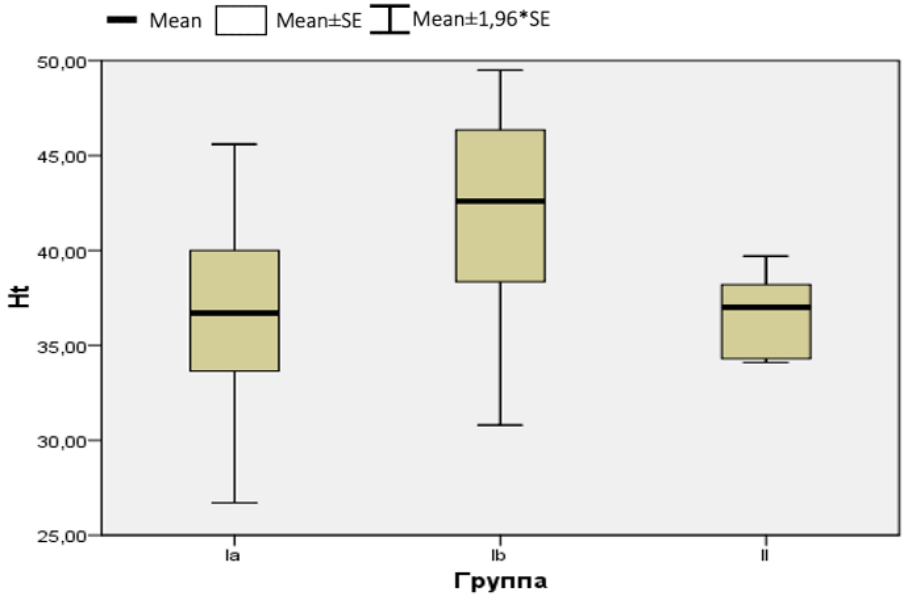


Рисунок 14. Сравнительная оценка уровня Ht в подгруппах Ia, Ib и группе II (p=0,02)

Средний уровень общего белка крови в подгруппе Ia составил 64,9±9,1 г/л, уровень альбумина 42±7,49 г/л, в подгруппе Ib уровень общего белка 67,2±0,14 г/л, альбумина 40,9±5,06 г/л. В группе II показатель общего белка крови составил 56,5±17,5 г/л, а альбумина 51,5±15,7 г/л. Различия обоих показателей статистически не значимые в исследуемых группах (общий белок - p=0,69; альбумин - p=0,89) (Рисунок 15,16).

Уровень сывороточного железа крови в подгруппе Ia составил 8,4±5,22 мкмоль/л, в подгруппе Ib 10,8±6,23 мкмоль/л, в группе II 5,95±3,4 мкмоль/л. Данные различия статистически не значимые (p=0,43) (Рисунок 17).

Таким образом, исследуемые группы по возрасту, клиническим данным, антропометрическим данным, а также по лабораторным показателям в большей степени оказались однородными. Данный факт позволяет нам предполагать, что результаты лечения и течения послеоперационного периода определялись непосредственно методом лечения.

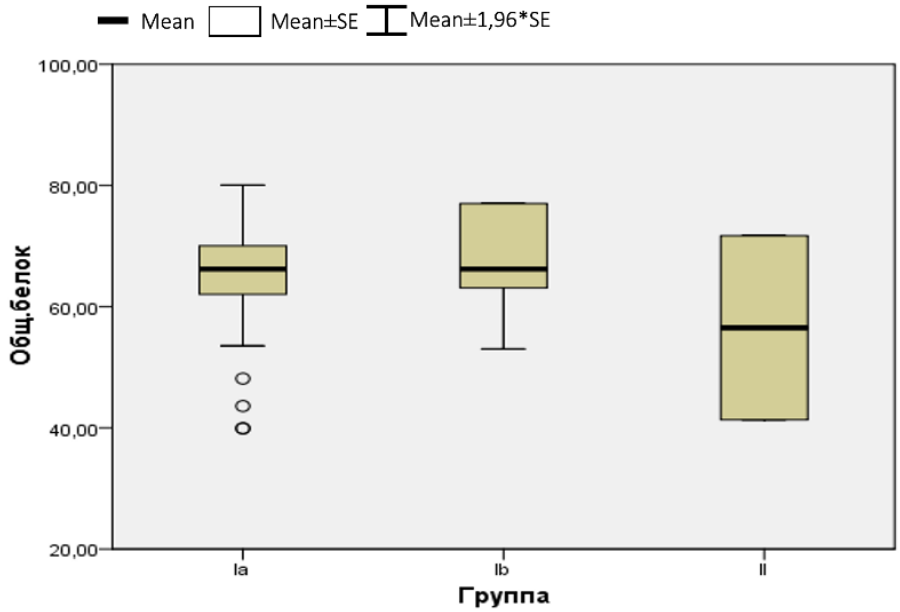


Рисунок 15. Сравнительная оценка содержания общего белка крови в подгруппах Ia, Ib и группе II (p=0,69)

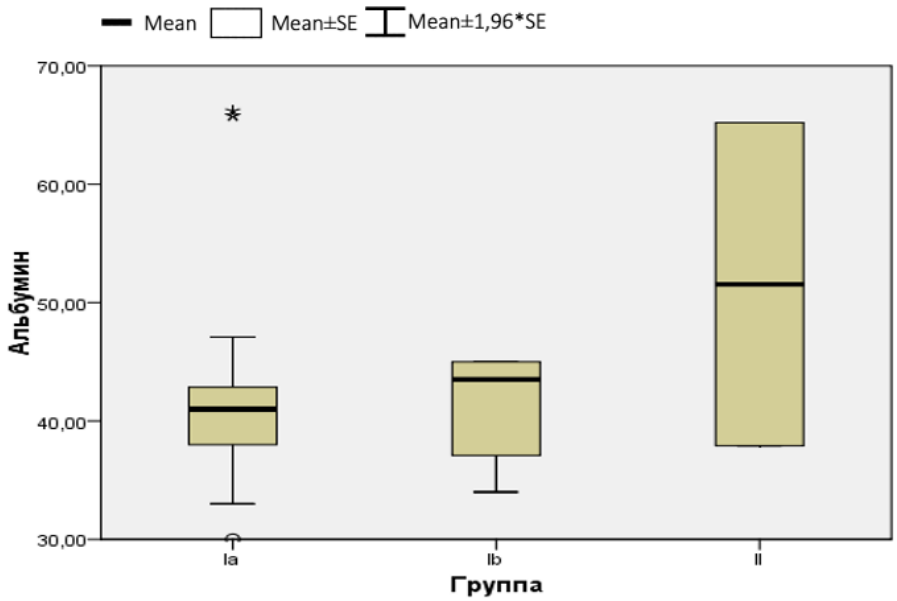


Рисунок 16. Сравнительная оценка содержания альбумина в подгруппах Ia, Ib и группе II (p=0,89)

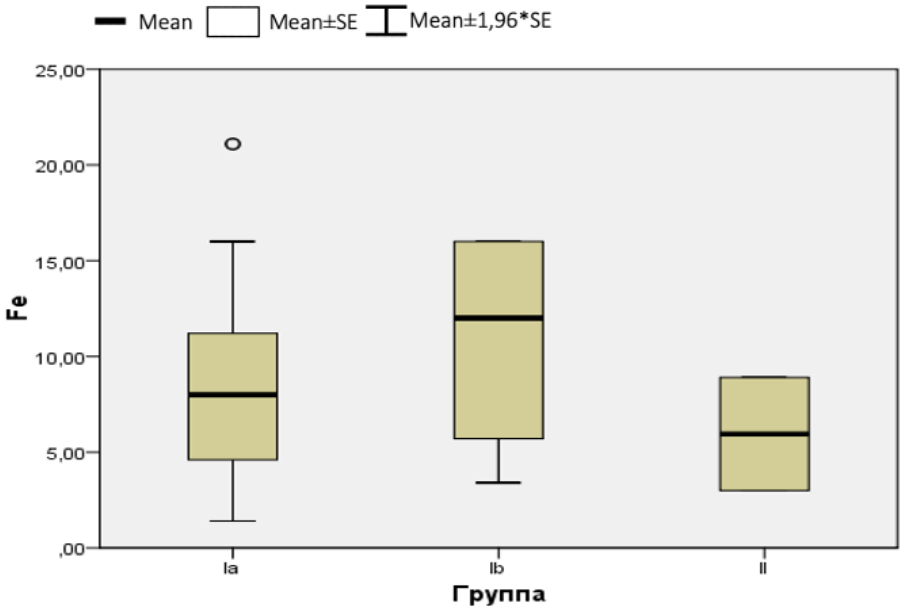


Рисунок 17. Сравнительная оценка содержания сывороточного железа в подгруппах Ia, Ib и группе II (p=0,43)

ГЛАВА 4. АЛГОРИТМ ЛЕЧЕБНО-ДИАГНОСТИЧЕСКОЙ БАЛЛОННОЙ ЭНТЕРОСКОПИИ У ДЕТЕЙ С ГАМАРТОМАТОЗНЫМИ ПОЛИПОЗАМИ

4.1 Алгоритм проведения лечебно-диагностической баллонной энтероскопии

Для проведения баллонной энтероскопии применялся энтероскоп Olympus SIF Q180 (диаметр 9,2 мм; длина 200 см) и внешний силиконовый тубус (длина 100 см) с баллоном на дистальном конце (который одевается поверх энтероскопа), видеосистема Olympus Evis Exera III, блок для инсуффляции баллона (Рисунок 18).

Антеградная и ретроградная баллонная энтероскопия технически не имеет отличий при осмотре тонкой кишки, имеются различия в начальном, подготовительном этапе, а также в техническом заведении прибора в тонкую кишку. Первый этап разделен для описания подготовки к проведению антеградного и ретроградного исследования.

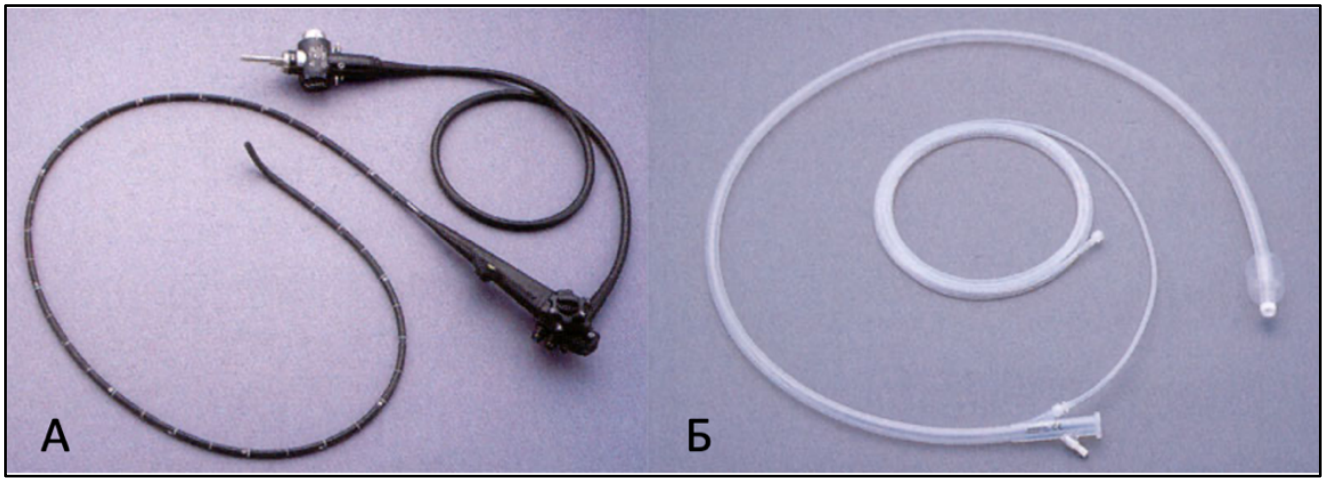


Рисунок 18. А - энтероскоп Olympus SIF Q180 (диаметром 9,2 мм, длина 200 мм); Б - внешний тубус с баллоном на дистальном конце

Этап 1а – антеградная баллонная энтероскопия

У пациентов с синдромом Пейтца-Егерса и ювенильного полипоза антеградная баллонная энтероскопия проводилась в условиях операционной под интубационным наркозом с искусственной вентиляцией легких.

Укладка пациента (Рисунок 19)**:** в положении ребенка на спине, головной конец ротирован в сторону оператора на 30-45°.



Рисунок 19. Положение пациента при антеградной БЭ

Через эндоскопический загубник в ротовую полость заводится смазанный гелем «Aquasonic 100» (для уменьшения трения прибора и загубника) энтероскоп. Вначале производится детальный осмотр пищевода и желудка. После прибор заводится в луковицу и проксимальный отдел двенадцатиперстной кишки. Затем к

дистальному отделу энтероскопа подводится внешний тубус и производится раздувание баллона для первичной фиксации в тонкой кишке (Рисунок 20).

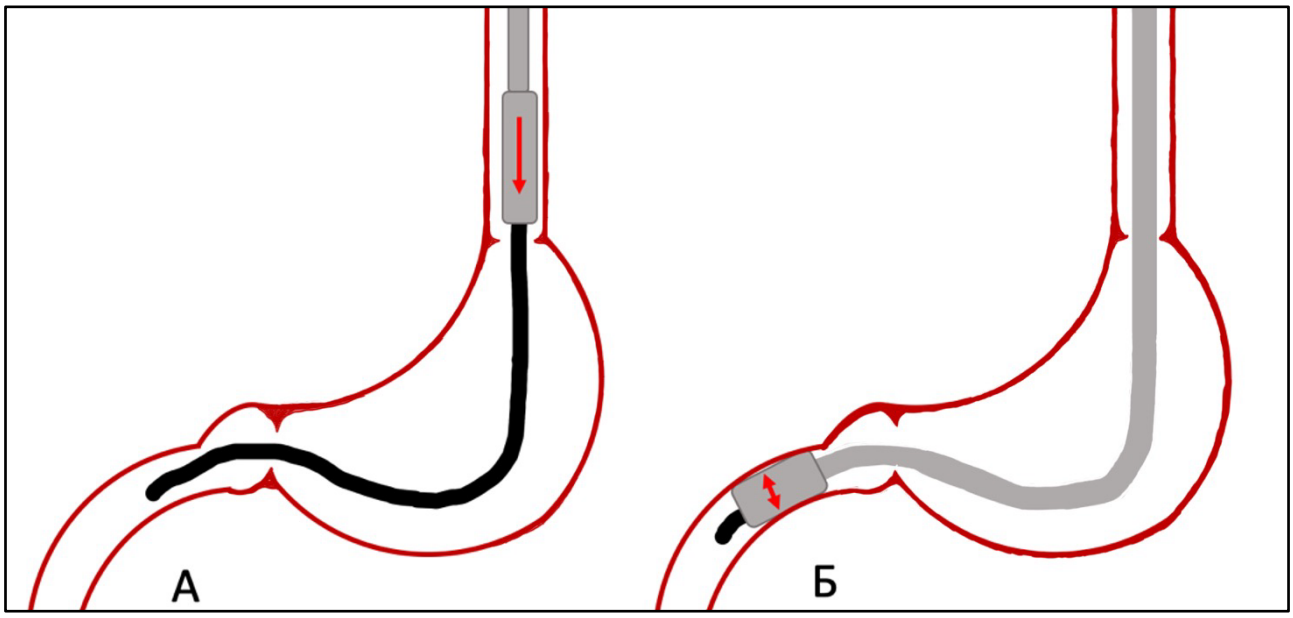


Рисунок 20. А – заведение энтероскопа в проксимальный отдел двенадцатиперстной кишки; Б – продвижение внешнего тубуса к дистальному концу и раздувание баллона для первичной фиксации в тонкой кишке

Этап 1б – ретроградная баллонная энтероскопия

У пациентов с синдромом Пейтца-Егерса и ювенильного полипоза ретроградная баллонная энтероскопия проводилась в условиях операционной под эндотрахельным наркозом с искусственной вентиляцией легких.

Укладка пациента (Рисунок 21)**:** в положении на спине с согнутыми ногами в тазобедренном и коленном суставе под 30-35°.

Через анальное отверстие в толстую кишку вводится энтероскоп. Проводится последовательный осмотр всех отделов толстой кишки: прямая, сигмовидная, нисходящая ободочная, поперечно-ободочная, восходящая ободочная и слепая кишка. После осмотра купола слепой кишки энтероскоп через баугиневую заслонку проводится в терминальный отдел подвздошной кишки. К дистальному

отделу энтероскопа продвигается внешний тубус и раздувается баллон для первичной фиксации в тонкой кишке (Рисунок 22).



Рисунок 21. Положение пациента при ретроградной БЭ

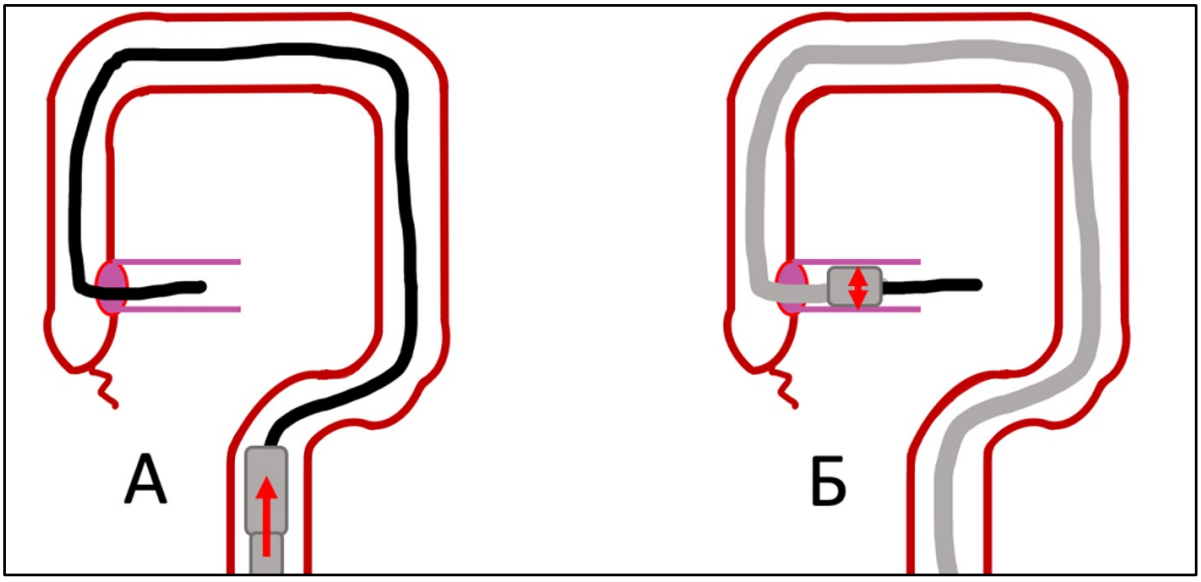


Рисунок 22. А – проведение энтероскопа в толстой кишке и заведение в терминальный отдел подвздошной. Б – продвижение внешнего тубуса к дистальному концу и раздувание баллона для первичной фиксации в тонкой кишке

Этап 2.

После первичной фиксации баллона в тонкой кишке антеградно происходит продвижение энтероскопа. При достижении максимального расстояния и дальнейшей невозможности продвинуть энтероскоп в антеградном направлении, выполняется сдувание баллона и продвижение внешнего тубуса к дистальной части энтероскопа. После этого выполняется раздувание баллона и одновременное ретроградное «подтягивание» энтероскопа и внешнего тубуса. При выполнении этого шага происходит «созбаривание» петель тонкой кишки на внешнем тубусе. После этого вновь начинается проксимальное продвижение энтероскопа в просвете тонкой кишки. При достижении максимального расстояния описанный выше алгоритм повторяется. Таким образом, происходит постепенное продвижение эндоскопа путем антеградного и ретроградного продвижения прибора, посредством последовательного сдувания и раздувания баллона и созбаривания петель тонкой кишки на внешнем тубусе (Рисунок 23).

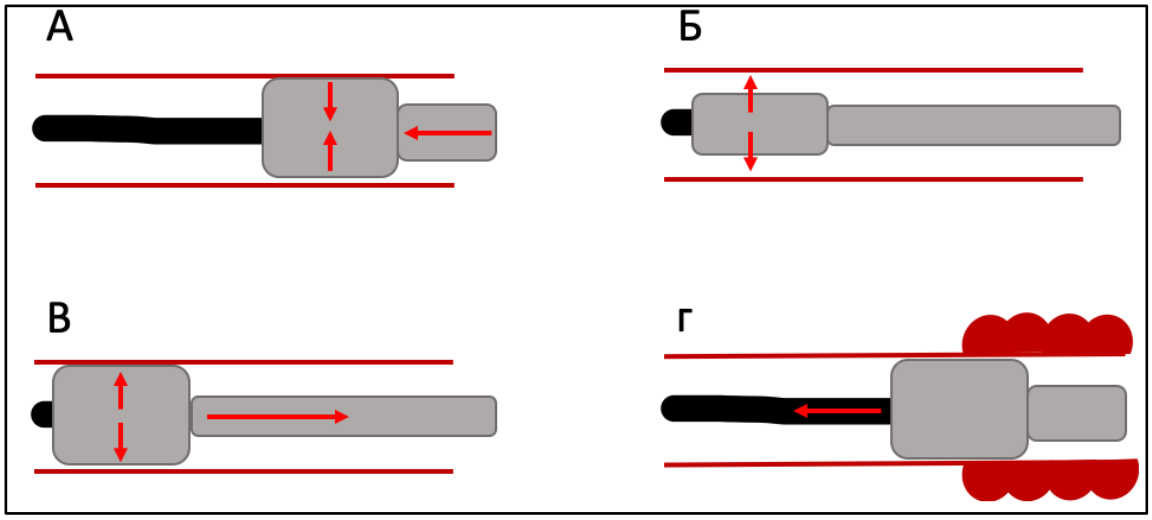


Рисунок 23. А – сдувание баллона и продвижение тубуса к дистальному концу энтероскопа; Б – раздувание баллона в области дистального конца энтероскопа; В – одновременное подтягивание энтероскопа и тубуса в проксимальном направлении – созбаривание петель тонкой кишки на внешнем тубусе; Г – антеградное проведение энтероскопа с фиксированным в просвете баллоном и внешним тубусом. После цикл повторяется

Продвижение по просвету тонкой кишки проводится максимально удаленно, когда дальнейшее продвижение прибора невозможно, петли кишки не созбариваются и в ходе последовательного антеградного и ретроградного продвижения эндоскопическая картина не меняется.

4.2 Алгоритм внутрипросветного удаления гамартомных полипов глубоких отделов тонкой кишки

При выявлении полипа в просвете тонкой кишки в инструментальный канал энтероскопа вводится эндоскопическая игла. В основание полипа вводится раствор подкрашенной гиалуроновой кислоты (1/4 гиалуроновая кислота, ¾ 0,9% раствора NaCl (стерильный физиологический раствор), 0,5 мл индигокармина) в объеме 1-2 мл с целью отслоения слизистой оболочки от подслизистого слоя. Данная процедура выполняется с целью снижения риска перфорации кишечной стенки и снижения риска кровотечения после полипэктомии. После введения раствора гиалуроновой кислоты накидывается эндоскопическая монополярная электропетля на основание головки полипа, после чего в режиме Cut 30 ватт выполняется полипэктомия. На ложе полипа накладывается эндоскопическая клипса с целью снижения риска перфорации кишечной стенки и снижения риска кровотечения после полипэктомии (Рисунок 24).

Выявленные полипы удаляются последовательно при экстубации просвета тонкой кишки. Удаленный полип захватывается эндоскопическим инструментом «трезубцом» или «корзинкой» и удаляется из просвета, после чего помещается в емкость с 10% раствором формалина.

Удаленный биологический материал направляется на морфологическое исследование для верификации образования.

По окончании манипуляции пациент, под контролем анестезиолога, переводится в палату пробуждения отделения эндоскопических исследований до полного пробуждения. После, в положении лежа, ребенок переводится в профильное отделение для наблюдения в раннем и ближайшем послеоперационном периоде и для проведения консервативного лечения.

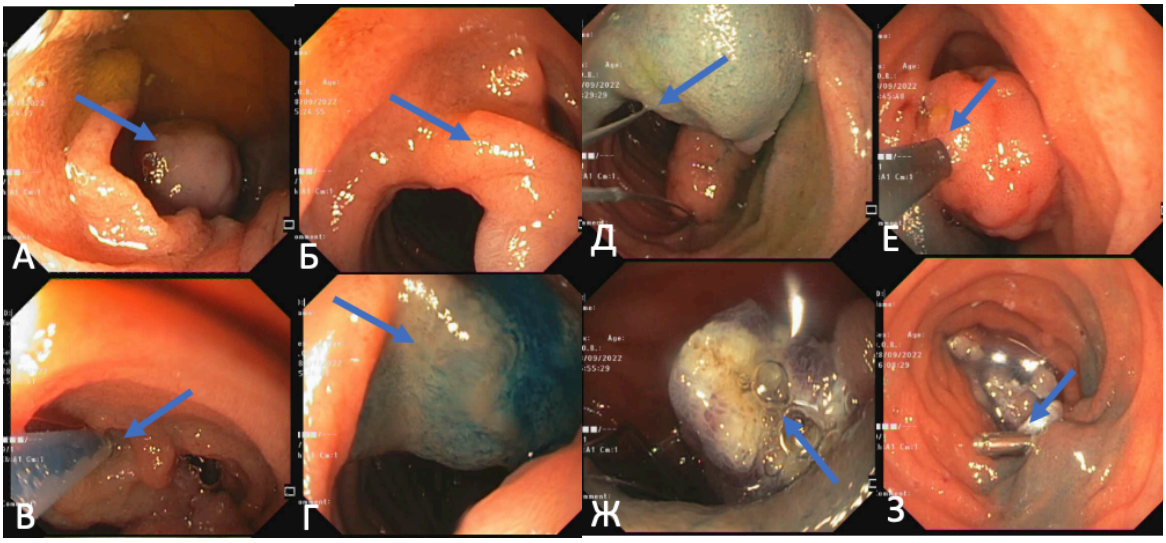


Рисунок 24. А – эндоскопическая картина крупного полипа (диаметр = 2 – 2,5 см) в просвете тонкой кишки. Б – эндоскопическая картина «ножки» полипа. В – введение эндоскопической иглы и подслизистое введение раствора гиалуроновой кислоты в основание полипа. Г – эндоскопическая картина слизистой оболочки после введения раствора гиалуроновой кислоты. Д – наложение эндоскопической монополярной электропетли. Е – электроэксцизия полипа. Ж – внешний вид ложа полипа. З – наложение эндоскопической клипсы и внешний вид ложа удаленного полипа

4.3 Послеоперационный период

В послеоперационном периоде всем пациентам в течение 1-2 суток после оперативного вмешательства был показан строгий постельный режим с постепенной активизацией для снижения риска осложнений в раннем послеоперационном периоде. Также обязательно в 1-2 сутки пациентам назначалась снижение энтеральной нагрузки.

- 1-2 сутки после операции – дробное питье комнатной температуры (вода, чай)
- Со 2-3 послеоперационных суток до момента выписки из стационара назначался стол 1А – протертая пища для минимизации травмирования

послеоперационной раны, также из рациона исключались мучные продукты, для снижения газообразования в ЖКТ

Для минимизации послеоперационных осложнений, а также для улучшения процесса регенерации пациентам назначалась медикаментозная терапия в возрастных дозировках.

- Для снижения кислотности среды ЖКТ назначалась антисекреторная терапия ингибиторов протонной помпы препаратом Эзомепразол 2 р/с на 3-5 дней;
- Спазмолитическая терапия с целью снижения моторики гладкой мускулатуры тонкой кишки – препарат Дротаверин 3 р/с на 3-5 дней;
- Противовоспалительная/анальгетическая терапия препаратом Парацетамол 3 р/с на 3-5 дней
- Антибактериальная терапия для снижения бактериальных осложнений – препараты группы цефалоспоринового ряда – Цефазолин 3 р/с на 3-5 дней;
- Инфузионная терапия в возрастных дозировках с целью коррекции водно-электролитных нарушений.

На 4-5 послеоперационные сутки пациентам выполнялось УЗИ органов брюшной полости с целью контроля эффективности лечения: исключение тонко-тонкокишечных инвагинаций, полипов в просвете интактной кишки, определения свободной жидкости в брюшной полости.

ГЛАВА 5. РЕЗУЛЬТАТЫ УЛЬТРАЗВУКОВОГО ИССЛЕДОВАНИЯ, ЭНДОСКОПИЧЕСКИХ МЕТОДОВ ДИАГНОСТИКИ И УДАЛЕНИЯ ГАМАРТОМНЫХ ПОЛИПОВ ГЛУБОКИХ ОТДЕЛОВ ТОНКОЙ КИШКИ У ДЕТЕЙ

5.1 Ультразвуковое исследование желудочно-кишечного тракта

Ультразвуковое исследование является наиболее распространенным диагностическим методам при выявлении патологических изменений органонов брюшной полости [14].

Всем пациентам при поступлении на стационарное лечение с диагнозом синдром Пейтца-Егерса и ювенильного полипоза выполнялось ультразвуковое исследование (УЗИ) органов брюшной полости.

В подгруппе Iа в 48 случаях (63,15%) выявлена тонко-тонкокишечная инвагинация (Рисунок 25), в 2 случаях (2,63%) выявлено одномоментно 2 инвагината в брюшной полости. Средняя протяженность инвагината составила 82,5±33,7 мм и ширина 33,7±9,8 мм. В восьми случаях (n=8; 16,5%) в просвете инвагината выявлено полиповидное образование размерами от 12 х 7 мм до 23 х 17 мм. В четырех наблюдениях (Рисунок 26) в просвете интактной тонкой кишки выявлены полиповидные образования размером от 26 х 18 мм до 34 х 27 мм (Рисунок 27).

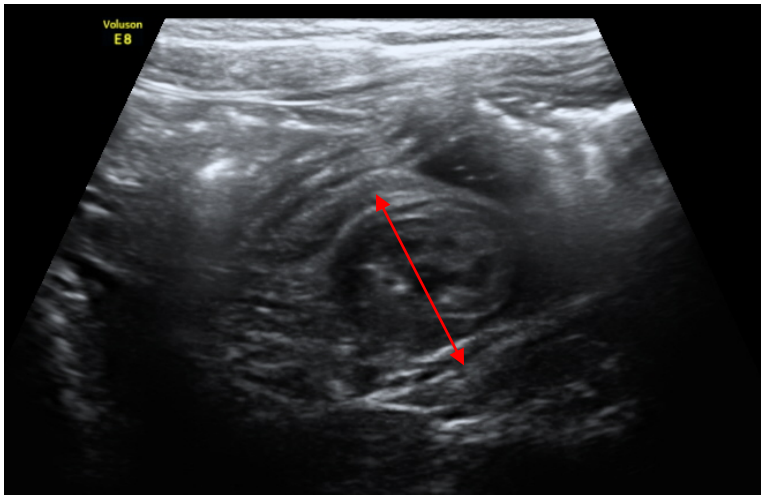


Рисунок 25. Ультразвуковая картина тонко-тонкокишечного инвагината

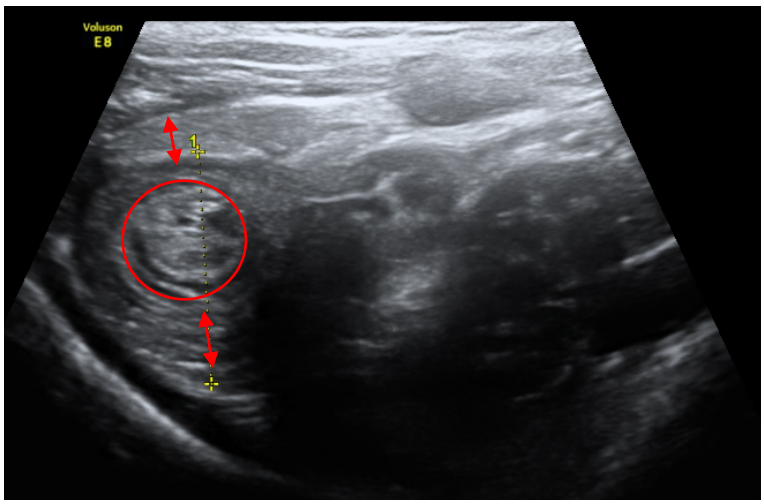


Рисунок 26. Ультразвуковая картина тонко-тонкокишечного инвагината, в просвете которого определяется полиповидное образование

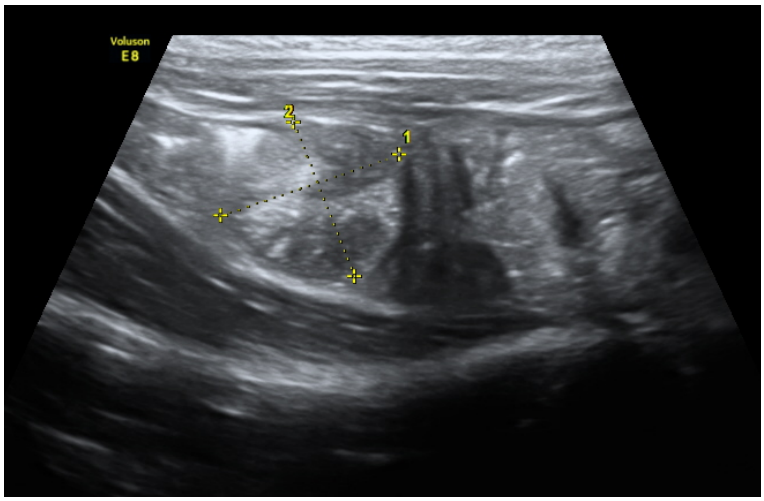


Рисунок 27. Ультразвуковая картина гамартомного полипа в просвете интактной тонкой кишки

В подгруппе Ib в 5 (62,5%) случаях выявлена тонко-тонкокишечная инвагинация. Средняя протяженность инвагината составила 78,2±54 мм и ширина 33,7±7,5 мм. В одном наблюдении (20%) в просвете инвагината выявлен полип размерами 33 х 18 мм, и в одном наблюдении (12,5%), в просвете интактной тонкой кишки выявлены полиповидные образования размером от 19 х 18 мм.

В группе II в 10 случаях (71,4%) обнаружена тонко-тонкокишечная инвагинация (размерами 44,4±13,4 мм на 32,7±11,5 мм), в двух случаях (14,2%) выявлено по два инвагината. В 5 наблюдениях (35,7%) данной группы в просвете инвагината выявлен полип (max 38 х 22 мм). В двух наблюдениях (14,2%) в просвете интактной тонкой кишки выявлены полиповидные образования размерами 21 х 15 мм и 24 х 17 мм.

Таким образом, суммарно в 63 случаях (64,2%) на УЗИ исследовании брюшной полости была выявлена тонко-тонкокишечная инвагинация. В 14 случаях (20,8%) в просвете инвагината выявлен полип, и в 7 случаях (7,14%) выявлен полип в просвете интактной тонкой кишки. В 70 случаях (71,4%) из 98 наблюдений по данным УЗИ органов брюшной полости выявлены специфичные изменения, характерные для СПЕ и СЮП. На основании полученных данных была построена ROC-кривая с порогом отсечения – «наличие» патологических образований в брюшной полости. Анализ проводился относительно результатов интраоперационной картины (баллонная энтероскопия/оперативное лечение). Площадь под кривой (AUC) составила 0,803 ($p<0,05$). Для УЗИ органов брюшной полости прогнозируется специфичность 81% и чувствительность 78% при выявлении патологических изменений тонкой кишки у детей с синдромом Пейтца-Егерса и ювенильного полипоза (Рисунок 28) [14].

Несмотря на то что УЗИ органов брюшной полости является информативным методом диагностики, данное исследование не позволяет определить количество полипов и их точную локализацию в тонкой кишке.

УЗИ брюшной полости в режиме цветового доплеровского картирования позволяет оценить интрамуральный кровоток в области инвагината (Рисунок 29) и таким образом определить, является ли инвагинация ущемленной или носит механический, транзиторный характер, что напрямую определяет тактику дальнейшего лечения. Ущемленная тонко-тонкокишечная инвагинация является причиной стронгуляционной кишечной непроходимости и требует экстренного хирургического вмешательства. Во всех случаях (n=63) интрамуральный кровоток был сохранен.

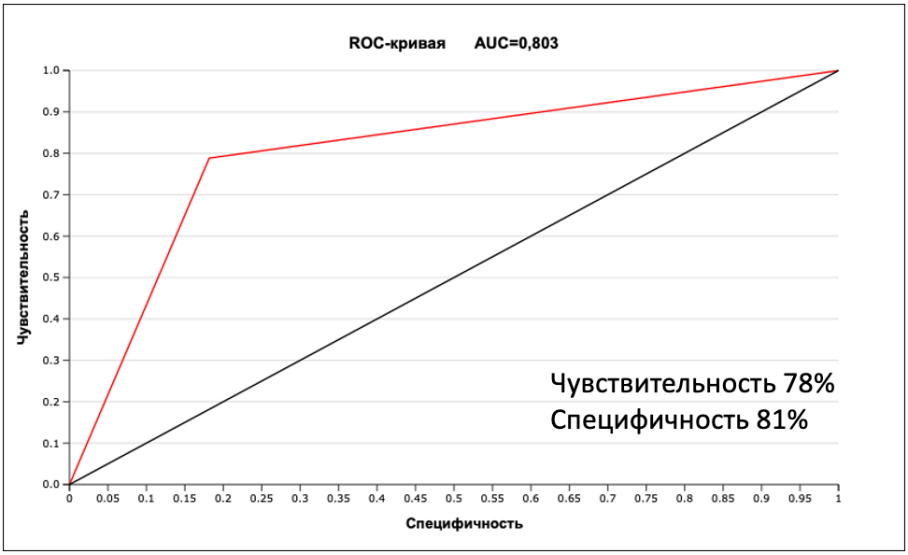


Рисунок 28. ROC-кривая выявления патологических изменений в брюшной полости у детей с синдромом Пейтца-Егерса и ювенильного полипоза по данным УЗИ

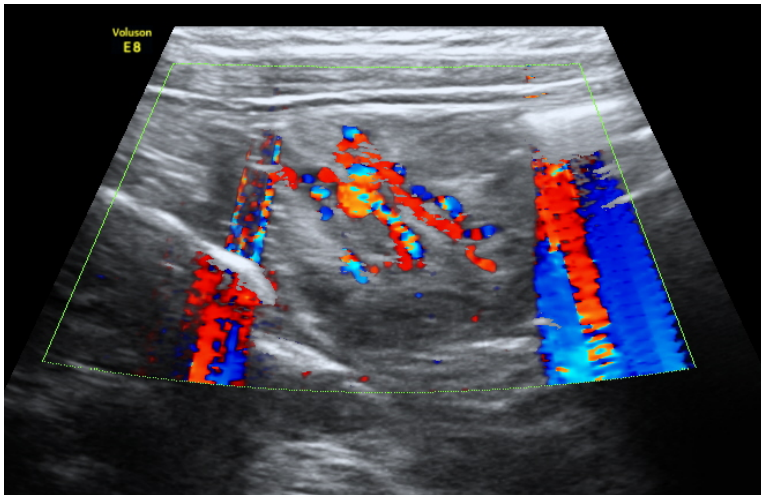


Рисунок 29. ЦДК картина интрамурального кровотока при доплеровском сканировании

5.2 Видеокапсульная энтероскопия

Видеокапсульная энтероскопия является высокоинформативным методом диагностики патологических изменений тонкой кишки. Однако ВКЭ имеет ряд технических недостатков: отсутствие инсуффляции просвета кишки, низкая

маневренность, отсутствие возможности осмотра патологического очага в узкоспектральном свете, невозможность забора биопсийного материала [14].

В группе I с целью визуализации тонкой кишки в 16 случаях проведена видеокапсульная энтероскопия (подгруппа Ia – n = 14; подгруппа Ib – n = 2). Средний возраст на момент исследования составил 13,4±2,3 года, а время прохождения тонкой кишки 5,6±1,7 часов.

В данном исследовании тонкая кишка не оценивалась анатомическими отделами (двенадцатиперстная, тощая, подвздошная кишка), а, учитывая среднюю протяженность тонкой кишки (5 лет ≈ 450 см; 10 лет ≈ 500 см; 20 лет ≈ 575 см), была разделена на 3 приблизительно равные части: верхняя треть тонкой кишки (двенадцатиперстная, тощая и проксимальный отдел подвздошной кишки), средняя треть (первая половина подвздошной кишки) и нижняя треть (вторая половина подвздошной кишки). Таким образом, протяженность каждого сегмента, в зависимости от возраста, составила 1,5 – 2 метра.

Эндоскопическая картина четко не позволяет разделить отделы тонкой кишки, для этого использовались косвенные ориентиры:

- **В верхней трети** тонкой кишки в просвете определяется прозрачное содержимое, с примесью желчи; слизистая оболочка розовая, чистая, ворсины крупные, высокие; сосудистый рисунок несколько смазан.
- **В средней трети** в просвете определяется мутное кишечное содержимое; слизистая оболочка может быть покрыта умеренным количеством тонкокишечного содержимого, ворсины несколько укороченные, тонкие.
- **В нижней трети** в просвете определяется большое количество мутного кишечного содержимого; слизистая оболочка обычно покрыта тонкокишечным содержимым, определяется лимфофолликулярная гиперплазия.

Перечисленные признаки позволяют сориентироваться в сегменте и предположительно оценить удаленность гамартомных полипов. При выявлении полипа достоверно определить его размер нельзя. В данном исследовании принята следующая градация:

- **Мелкие полипы** – образования на широком основании, покрытые интактной слизистой оболочкой тонкой кишки (1-5 мм);
- **Средние полипы** – образования на ножке, покрытые интактной слизистой оболочкой тонкой кишки (5-9 мм);
- **Крупные полипы** – образования на ножке, ворсины слизистой оболочки сглажены, укорочены, могут быть очаги эрозирования с наложениями фибрина (10 – 30 мм);
- **Гигантские полипы** - образования на ножке, могут иметь дольчатое, неоднородное строение, перекрывают не менее ½ просвета тонкой кишки, ворсины слизистой оболочки сглажены, укорочены, могут быть очаги эрозирования с наложениями фибрина (>30 мм) (Рисунок 30).

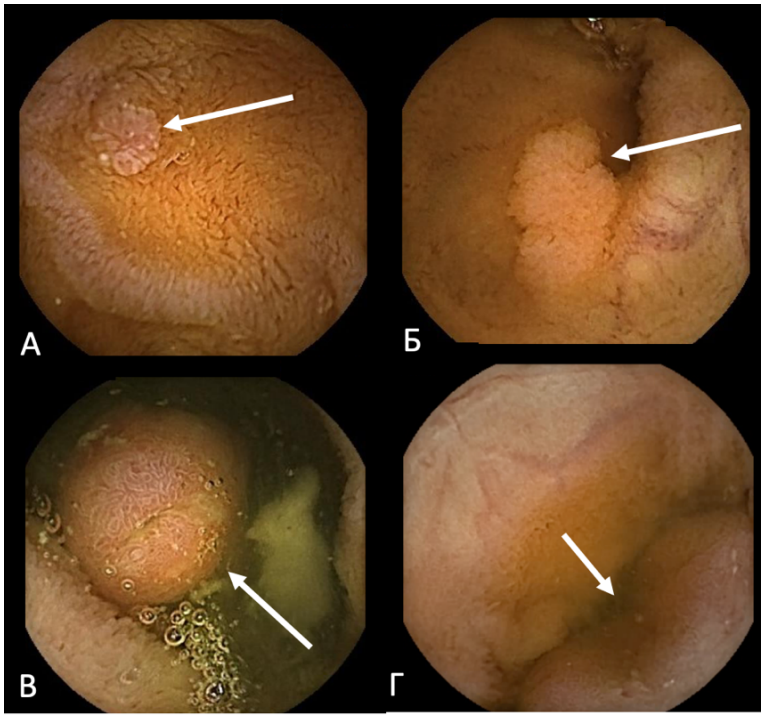


Рисунок 30. Эндоскопическая картина полипов тонкой кишки при синдроме Пейтца-Егерса и ювенильного полипоза: А – мелкий полип (1-5 мм); Б – средний полип (5-9 мм); В – крупный полип (10 – 30 мм): Г – гигантский полип, перекрывающий практически полностью просвет тонкой кишки (> 30мм)

Во всех случаях, при выполнении ВКЭ, были выявлены полипы в тонкой кишке (n=16; 100%). Всего было выявлено 156 полипов. Среди которых 80 мелких, 38 средних, 24 крупных и 12 гигантских. Среднее количество выявленных полипов составило 11,6±4,4 штук. В подавляющем большинстве полипы всех размеров выявлялись в верхней трети тонкой кишки, эти различия статистически значимые ($p<0,05$) (Таблица 4).

Таблица 4. Распределение полипов, выявленных при проведении видеокапсульной энтероскопии, по размеру и локализации в тонкой кишке у пациентов с синдромом Пейтца-Егерса и ювенильного полипоза

Размер	**в/3**	**с/3**	**н/3**	**Всего:**	**Достоверность, p=**
1-5 мм	66	14	0	80	0,012
5-9 мм	30	8	0	38	0,023
10 – 30 мм	18	4	2	24	0,032
>30 мм	10	0	2	12	0,045
Всего:	124	26	4	154	

На наш взгляд, наиболее важным диагностическим критерием ВКЭ при выявлении полипов тонкой кишки у пациентов с СПЕ и ЮП является способность выявлять небольшие образования (1-5 мм). Учитывая технические особенности данного эндоскопического метода, именно способность достоверно визуализировать небольшие патологические изменения позволяет достоверно оценить распространенность процесса при СПЕ и СЮП. Была построена ROC-кривая с порогом отсечения «выявление мелких полипов тонкой кишки». AUC = 0,938 ($p<0,05$) и для ВКЭ прогнозируется чувствительность 98% и специфичность 85,7% (Рисунок 31).

Таким образом, ВКЭ является эффективным методом диагностики полипов тонкой кишки у пациентов с СПЕ и ЮП. Данный метод позволяет выявить полипы всех размеров и оценить распространенность процесса и, на основании

локализации и размера образования, позволяет сформулировать показания для дальнейшего лечения.

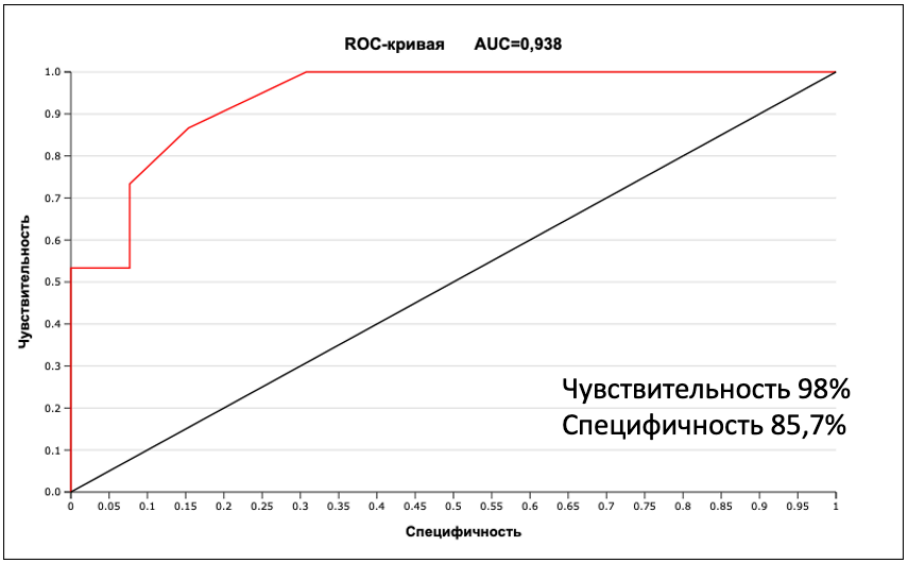


Рисунок 31. ROC-кривая прогнозирования выявления «мелких» полипов тонкой кишки при проведении ВКЭ у детей с синдромом Пейтца-Егерса и ювенильного полипоза ($p<0,05$)

5.3 Лечебно-диагностическая баллонная энтероскопия

За период наблюдения были проведены 84 лечебно-диагностические баллонные энтероскопии: 76 антеградные (90,4%) – подгруппа Ia и 8 ретроградные (9,6%) – подгруппа Ib. Средняя протяженность осмотренного участка тонкой кишки при антеградном исследовании составила 130,3±52,5 см (max – 240 см; min – 40 см), а при ретроградном 51,4±27,3 см (max – 100 см; min – 30 см). Данные различия статистически значимые ($p=0,0002$) [15].

В девяти случаях (n=9; 10,7%) в процессе выполнения БЭ полипы на протяжении осмотренного участка не выявлены: в подгруппе Ia n=6 (7,14%) и в подгруппе Ib n=3 (3,56%).

С целью стандартизации данных полипы классифицировались таким же образом, как и при видеокапсульной энтероскопии. Всего было выявлено 345 полипов: в верхней трети тонкой кишки 317 (среднее 4,2±2,79), в нижней трети 28

(среднее 3,28±3,49). Данные различия статистически не значимые (p=0,16). Количество выявленных полипов при выполнении БЭ не зависит от протяженности осмотренного участка (R=0,06; p=0,58) (Рисунок 32). Средний размер гигантских полипов составил 4,3±1,65 х 3,5±0,7 см (max – 8 х 4 см). Распределение полипов по размеру представлено в таблице 5.

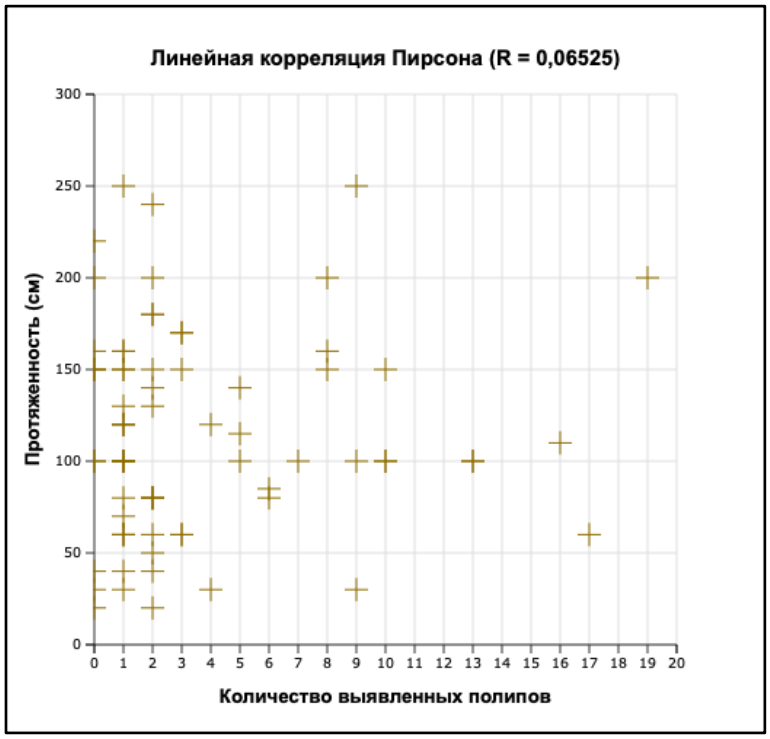


Рисунок 32. Корреляция протяженности осмотренного участка тонкой кишки при БЭ и количества выявленных полипов (p=0,12)

Таблица 5. Распределение полипов, выявленных при проведении антеградной и ретроградной баллонной энтероскопии, по размеру у пациентов с синдромом Пейтца-Егерса и ювенильного полипоза

Размер	Антеград. БЭ	Ретроград. БЭ	Достоверность, p=
1-5 мм	141	20	0,31
5-9 мм	86	3	0,06
10 – 30 мм	55	3	0,18
>30 мм	35	2	0,15

На наш взгляд, основными критериями эффективности БЭ является протяженность осмотренного участка тонкой кишки, а также выявляемость клинически значимых полипов (>10 мм), которые способны приводить к осложнениям: инвагинация и непроходимость ЖКТ. Исходя из этого, была определена гипотеза с порогом отсечения – выявление крупных и гигантских полипов и построена ROC-кривая (Рисунок 33). Полученная модель является статистически значимой (AUC=0,859; p<0,05). Для баллонной энтероскопии прогнозируется выявление клинически значимых полипов с чувствительностью 91,1% и специфичностью 80,9%. Таким образом, БЭ является эффективным методом диагностики полипов тонкой кишки у детей с СПЕ и СЮП.

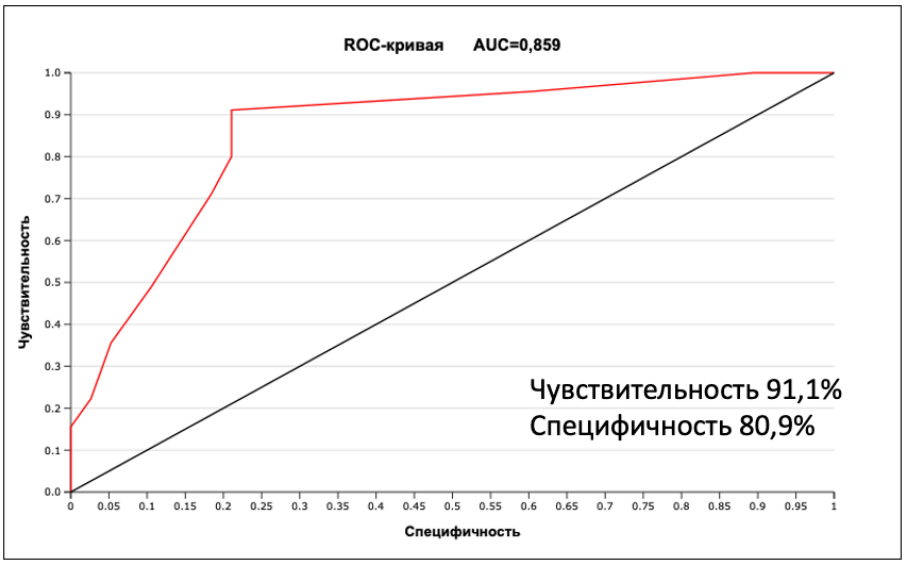


Рисунок 33. ROC-кривая прогнозирования выявления клинически значимых полипов при проведении БЭ у детей с синдромом Пейтца-Егерса и ювенильного полипоза

Для выявления факторов, влияющих на протяженность осмотренного участка тонкой кишки, проведена однофакторная линейная регрессия (Таблица 6) [15]. В качестве предикторов выбраны:

1. Возраст
2. Антропометрические показатели: вес, рост, ИМТ
3. Клинический диагноз (синдром Пейтца-Егерса/ювенильного полипоза)

4. Ранее перенесенные оперативные вмешательства
5. Способ проведения баллонной энтероскопии (антеградная/ретроградная)
6. Время проведения баллонной энтероскопии

Таблица 6. Результаты анализа ассоциации потенциальных предикторов, влияющих на протяженность участка тонкой кишки при проведении баллонной энтероскопии

Предикторы:	**R-квадрат**	**ШО [95% ДИ]**	**P=**
Возраст	0,75951	8,8 [7,8; 9,9]	0,00782
Рост	0,80083	76,9 [68,5; 85,3]	0,00790
Вес	0,66693	2,06 [1,74; 2,38]	0,00016
ИМТ	0,78001	5,9 [5,22; 6,6]	0,00011
Клин. диагноз	0,32201	1,9 [1,77; 2,18]	0,06572
Операции в анамнезе	0,21430	130 [87,8; 172,1]	0,36614
Способ БЭ	0,70652	99,5 [85,5; 113,5]	0,01445
Время проведения БЭ	0,69652	143,4 [123,5; 163,2]	0,07921

Таким образом, было установлено пять параметров, которые могут непосредственно влиять на максимальную протяженность участка тонкой кишки, доступную для осмотра при БЭ. На основании полученных данных для каждого параметра была построена линейная регрессия для определения статистической зависимости и оценки рассеивания полученных результатов [15].

Полученные результаты доказывают прямую зависимость протяженности осмотренного участка тонкой кишки от возраста пациента (Рисунок 34). Таким образом, чем старше пациент, тем выше вероятность выполнить осмотр большего участка тонкой кишки (p=0,00782). Также выявлено, что статистически значимыми факторами являются антропометрические показатели: рост (p=0,00790), вес (p=0,00016) и ИМТ (p=0,00011) (Рисунок 35, 36, 37). Чем выше значения антропометрических показателей, тем выше вероятность осмотреть больший отрезок тонкой кишки.

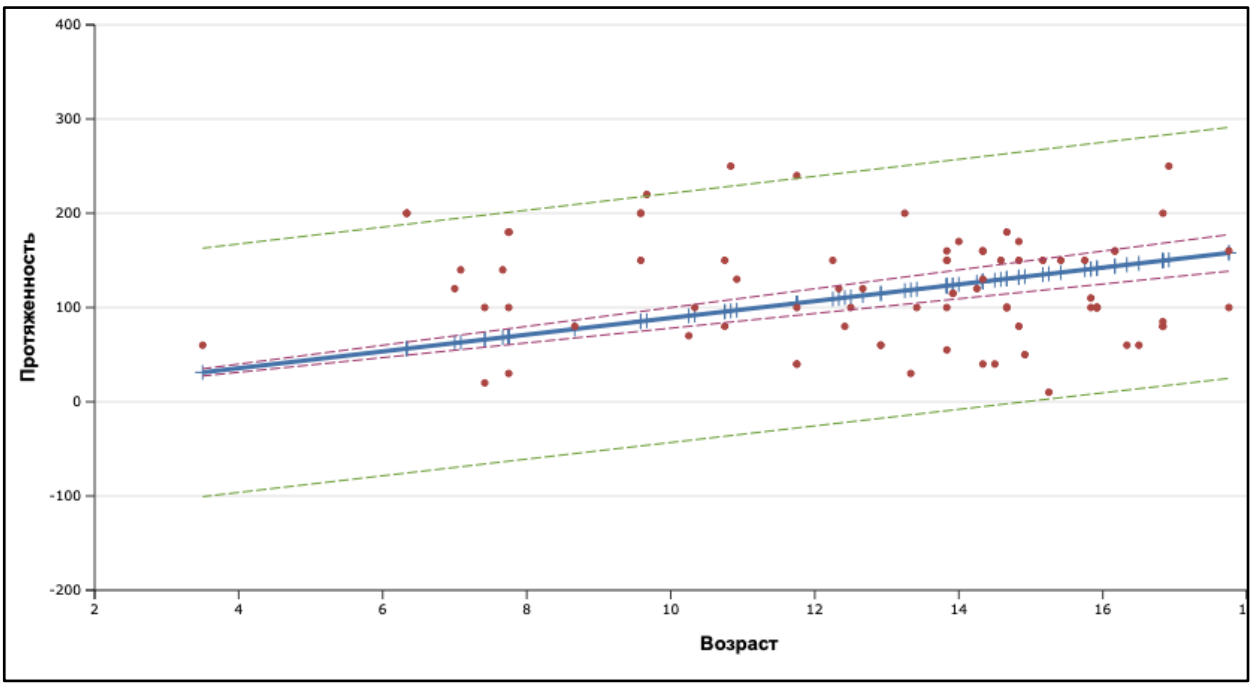


Рисунок 34. Линейная регрессия протяженности осмотренного участка относительно возраста

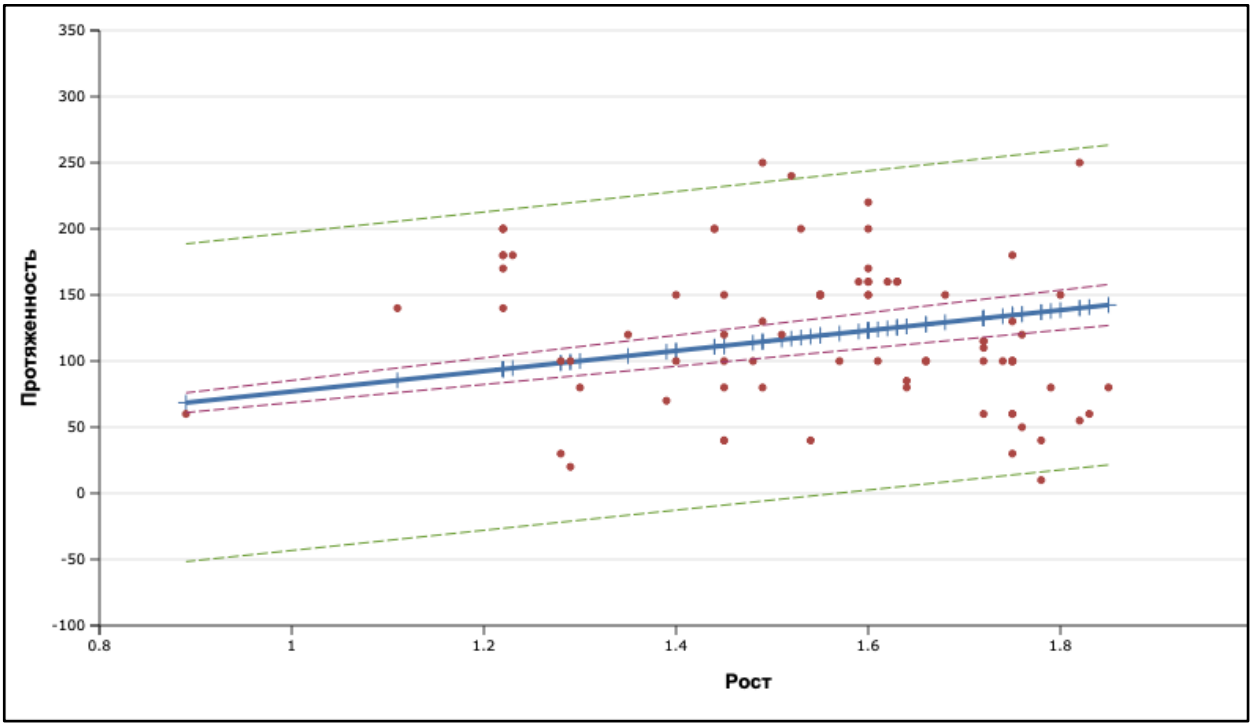


Рисунок 35. Линейная регрессия протяженности осмотренного участка относительно роста

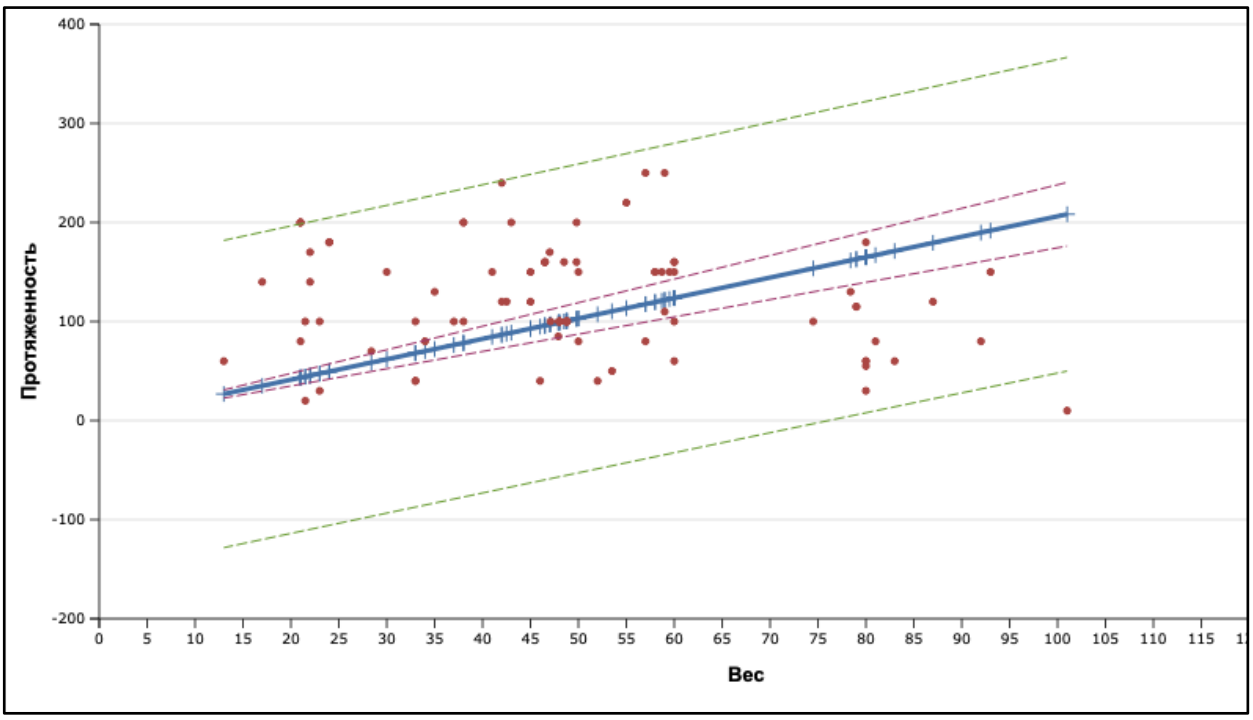


Рисунок 36. Линейная регрессия протяженности осмотренного участка относительно веса

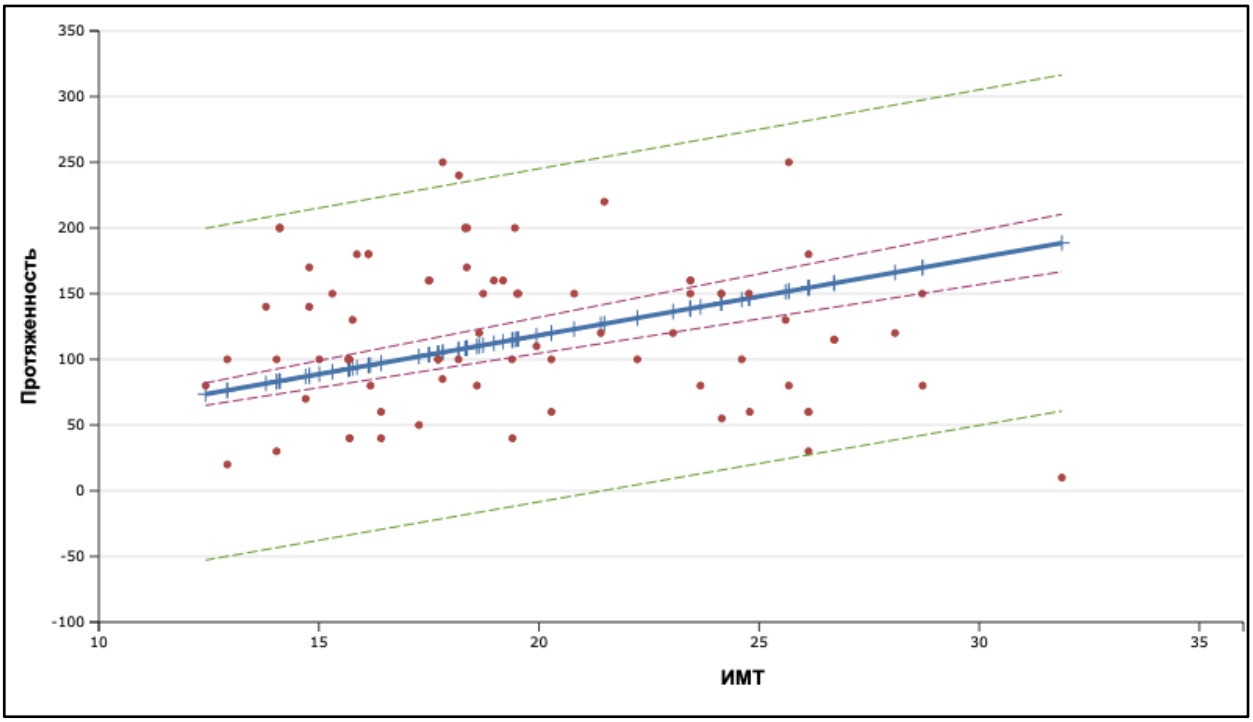


Рисунок 37. Линейная регрессия протяженности осмотренного участка относительно ИМТ

Установлена прямая сильная корреляция между возрастом пациентов на момент госпитализации и антропометрическими показателями: рост (p=0,0001), вес (p=0,0001) и ИМТ (p=0,0002) (Рисунок 38, 39, 40). Таким образом, возраст пациентов напрямую отображает антропометрические показатели, и каждый параметр может в равной степени использоваться в предоперационном планировании и выборе тактики лечения.

Также на основании результатов линейной регрессии установлено, что на протяженность осмотренного участка тонкой кишки влияет доступ БЭ (p=0,01445). При проведении ретроградной БЭ протяженность осмотренного участка достоверно ниже, чем при антеградной (Рисунок 41).

Важными параметрами, которые достоверно не влияют на протяженность осмотренного участка, являются время проведения энтероскопии (p=0,07921) и ранее перенесенные операции (p=0,36614).

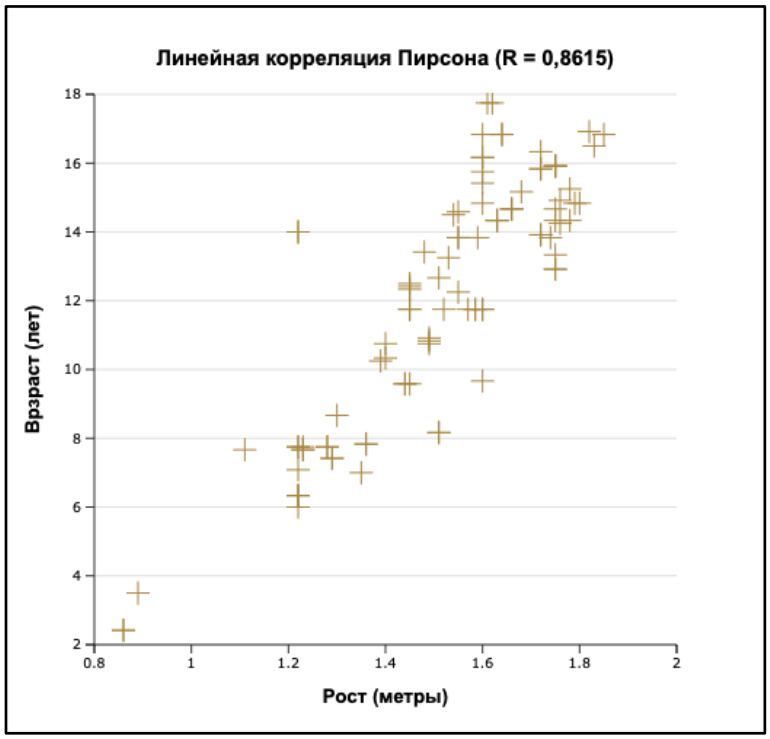


Рисунок 38. Корреляция возраста подгрупп Ia, Ib и группы II и роста (p=0,0001)

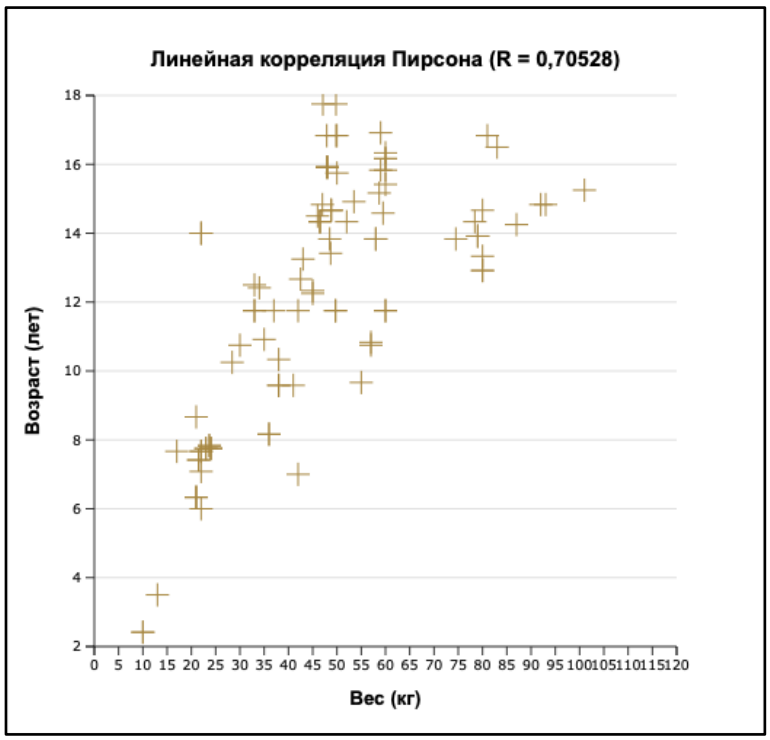


Рисунок 39. Корреляция возраста подгрупп Ia, Ib и группы II и веса (p=0,0001)

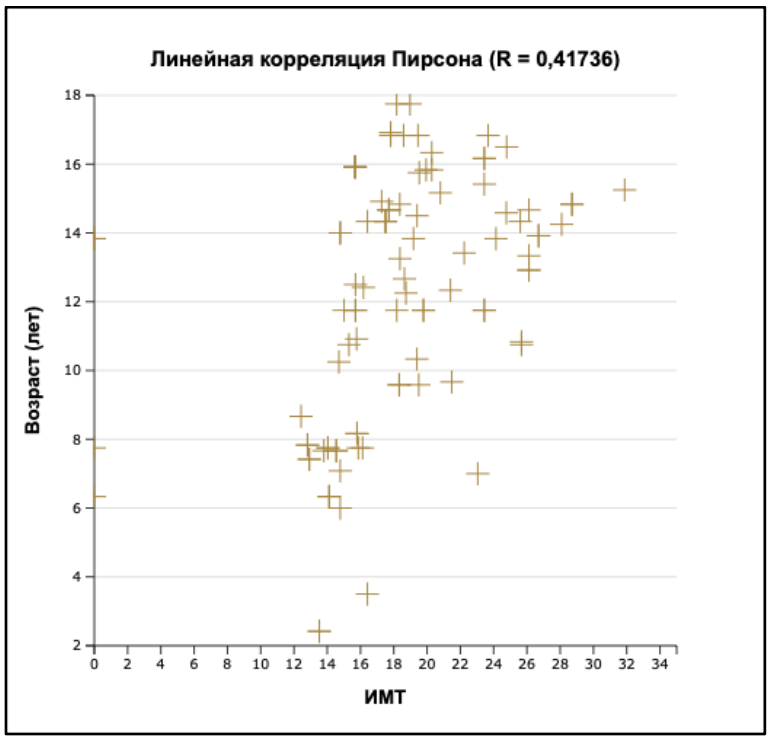


Рисунок 40. Корреляция возраста подгрупп Ia, Ib и группы II и ИМТ (p=0,0002)

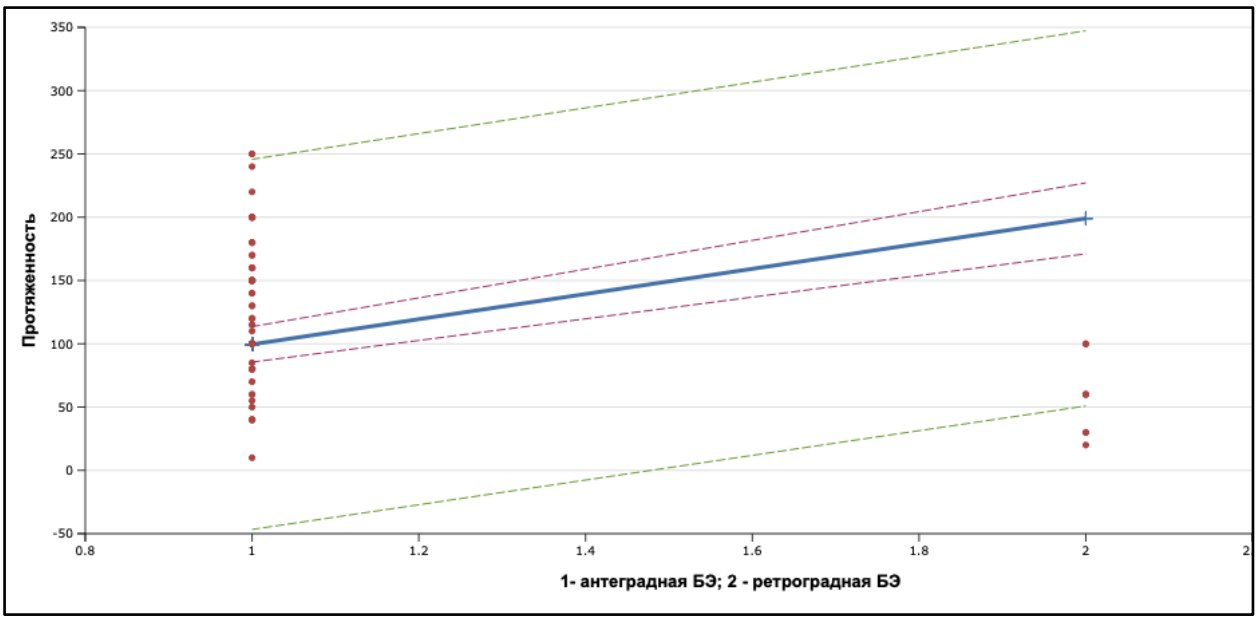


Рисунок 41. Диаграмма рассеивания протяженности относительно вида БЭ

Эндоскопическая диагностика полипов глубоких отделов тонкой кишки одновременно сочетается с малоинвазивным радикальным удалением. Высокая диагностическая чувствительность и специфичность БЭ в сочетании с высоким терапевтическим потенциалом позволяет рассматривать данный эндоскопический метод как альтернативу хирургического вмешательства.

Всего в ходе проведения баллонных энтероскопий внутрипросветно было удалено 135 полипов: 124 (91,8%) при антеградной БЭ и 11 (8,2%) при проведении ретроградной БЭ, данные различия статистически не значимые ($p>0,05$) (Таблица 7).

В подгруппах Ia и Ib практически 40% выявленных полипов были удалены эндоскопически и данные различия статистически не значимые ($p>0,05$). Все гигантские и крупные полипы подлежали внутрипросветному радикальному удалению. Средние и мелкие полипы удалялись в случае наличия механических повреждений (очаги эрозирования и/или наложения фибрина), так как они являются потенциальным источником хронических желудочно-кишечных кровотечений и анемии.

Таблица 7. Распределение полипов, выявленных и удаленных при проведении антеградной и ретроградной баллонной энтероскопии, по размеру у пациентов с синдромом Пейтца-Егерса и ювенильного полипоза

	Антегр. БЭ		**Ретрогр. БЭ**		**Достоверность, p=**
Размер	Выявили – n	Удалили – n (%)	Выявили – n	Удалили – n (%)	
1-5 мм	141	0 (0)	20	3 (15)	0,31
5-9 мм	86	34 (39,5)	3	3 (100)	0,06
10 – 30 мм	55	55 (100)	3	3 (100)	0,18
>30 мм	35	35 (100)	2	2 (100)	0,15
Всего:	317	124 (39,1)	28	11 (39,28)	0,41

ГЛАВА 6. ТАКТИКА УДАЛЕНИЯ ГАМАРТОМНЫХ ПОЛИПОВ ГЛУБОКИХ ОТДЕЛОВ ТОНКОЙ КИШКИ У ДЕТЕЙ

6.1 Показания, противопоказания и осложнения внутрипросветного удаления гамартомных полипов глубоких отделов тонкой кишки у детей

Среди осложнений, которые могут развиваться в ходе выполнения баллонной энтероскопии, можно выделить перфорацию стенки кишечника в процессе продвижения прибора, перфорацию стенки вследствие удаления полипа (непосредственно в момент удаления или в раннем послеоперационном периоде) и желудочно-кишечные кровотечения вследствие травматизации слизистой оболочки при антеградном и ретроградном продвижении энтероскопа.

Вследствие проведения 84 проведенных баллонных энтероскопий в семи случаях (n=7) наблюдались осложнения. В пяти случаях (n=5) в раннем послеоперационном периоде после удаления полипов, произошла перфорация кишечной стенки и потребовалось экстренное оперативное вмешательство, в двух (n=2) во время проведения БЭ и внутрипросветного удаления полипов отмечалась выраженная травматизация слизистой оболочки, на фоне чего развилось ЖКК. В обоих случаях кровотечение было купировано консервативно, и дополнительных эндоскопических или хирургических вмешательств не потребовалось. И, несмотря на травматизацию кишечной стенки, внутрипросветное удаление расценено как успешное, так как основная лечебная цель БЭ была достигнута.

В подгруппе Ia осложнения наблюдались в 4/76 случаев (5,26%), в то время как в подгруппе Ib осложнения выявлены в 3/8 случаев (37,5%). В таблице 8 представлено распределение осложнений в исследуемых подгруппах и данные различия статистически значимые.

Непосредственная перфорация стенки тонкой кишки во время проведения БЭ не наблюдалась. Таким образом, антеградная БЭ была безопасной в 94,74% случаев, в то же время ретроградная БЭ оказалась безопасной только в 62,5%.

В шести случаях (n=6) после внутрипросветного удаления полипов на контрольном УЗИ органов брюшной полости была выявлена инвагинация и

потребовалось оперативное лечение: в подгруппе Ia в четырех (n=4; 5,26%); в подгруппе Ib в двух (n=2; 25%). Полученные различия статистически значимые (p<0,05). Данные исследования расценены нами как неудачные, так как клинически значимый полип, вызвавший осложнения, не был выявлен и удален. Также, принимая во внимания осложнения, потребовавшие хирургического вмешательства, антеградная БЭ была не эффективна в подгруппе Ia в 7/76 случаев (9,21%); в подгруппе Ib n = 4/8 (50%). Данные различия статистически значимые (χ^2 = 10,3; p=0,001). Таким образом, лечебно-диагностическая антеградная БЭ была эффективной в 90,79% случаев, а ретроградная БЭ только в 50%.

Таблица 8. Распределение осложнений в подгруппах Ia и Ib на фоне проведения БЭ

	Подгруппа Ia (%)	**Подгруппа Ib (%)**	**Достоверность, p=**
Перфорация	3 (3,94%)	2 (25%)	χ^2 = 5,63; p=0,017
Кровотечение	1 (1,31%)	1 (12,5%)	χ^2 = 3,85; p=0,05
Всего	4 (5,26%)	3 (37,5%)	χ^2 = 9,68; p=0,001

Для выявления возможных факторов, влияющих на развитие осложнений, была проведена однофакторная логистическая регрессия (Таблица 9). В качестве предикторов выбраны:

1. Возраст
2. Антропометрические показатели:
   A. Вес
   B. Рост
   C. ИМТ
3. Клинический диагноз (синдром Пейтца-Егерса/ювенильного полипоза)
4. Ранее перенесенные оперативные вмешательства
5. Способ проведения баллонной энтероскопии (антеградная/ретроградная)
6. Время проведения баллонной энтероскопии

7. Количество удаленных полипов при выполнении баллонной энтероскопии
8. Длина осмотренного участка тонкой кишки
9. Наличие/отсутствие анемии на момент проведения баллонной энтероскопии

Таблица 9. Результаты анализа ассоциации потенциальных предикторов, влияющих на развитие осложнений при проведении баллонной энтероскопии

Предикторы:	**ШО [95% ДИ]**	**P =**
Возраст	1,14 [0,92; 1,40]	0,21582
Рост	2,29 [0,06; 76,7]	0,64689
Вес	1,00 [0,96; 1,04]	0,78908
ИМТ	1,04 [0,87; 1,24]	0,62483
Длина осмотренного участка	1,01 [0,99; 1,03]	0,06193
Клинический диагноз	0,57 [0,06; 5,00]	0,61330
Операции в анамнезе	1,59 [0,29; 8,45]	0,58522
Способ БЭ	17,5 [3,54; 86,4]	0,00045
Время проведения БЭ	0,98 [0,96; 1,00]	0,06732
Анемия да/нет	2,35 [0,44; 12,4]	0,31755
Количество удаленных полипов	1,54 [0,69; 3,42]	0,28114

На основании проведенного анализа установлено, что способ выполнения БЭ может достоверно влиять на частоту развития осложнений ($p<0,05$). При проведении ретроградной БЭ риск развития осложнения выше, чем при проведении антеградного исследования. Остальные предикторы не показали достоверную зависимость с риском развития осложнений.

В ходе анализа опыта использования БЭ как метода диагностики и малоинвазивного внутрипросветного удаления гамартомных полипов глубоких отделов тонкой кишки у детей с синдромом Пейтца-Егерса и ювенильного полипоза, были сформулированы показания и противопоказания в педиатрической практике.

Жалобы, которые предъявляют пациенты, так же как и хроническая анемия, не специфичны и могут сопровождать множество патологических состояний. Однако при установленном диагнозе СПЕ и СЮП косвенно являются маркерами полипов глубоких отделов тонкой кишки. На наш взгляд, всем пациентам с данными заболеваниями показано проведение диагностической антеградной БЭ. Однако мы установили ряд ограничений и противопоказаний к применению БЭ.

Противопоказанием к проведению как антеградной, так и ретроградной баллонной энтероскопии является клиническая картина и данные инструментальных методов диагностики, указывающие на ущемленную тонко-тонкокишечную инвагинацию и стронгуляционную кишечную непроходимость.

Ограничения:

1. Опыт применения БЭ у детей младшей возрастной группы (1-5 лет) единичный, рекомендовано применения БЭ у пациентов ≥ 6 лет.
2. Выявленные клинически значимые полипы в средней трети тонкой кишки при проведении видеокапсульного исследования.
3. Ретроградная БЭ является технически трудным исследованием, которое позволяет осмотреть достоверно меньшую протяженность тонкой кишки, а также достоверно повышает риск развития осложнений. Исходя из этого, нами считается оправданным проведение лечебной ретроградной БЭ при достоверно выявленных полипах в нижней трети тонкой кишки по данным видеокапсульной энтероскопии.

Таким образом, в ходе исследования мы установили, что всем пациентам с подтвержденным диагнозом синдром Пейтца-Егерса и синдром ювенильного полипоза, в возрасте от 6 лет может рекомендоваться проведение антеградной баллонной энтероскопии для диагностики полипов глубоких отделов тонкой кишки с возможностью одномоментного, малоинвазивного удаления. Опираясь на то, что при проведении ретроградной баллонной энтероскопии значительно повышается риск развития осложнения, а протяженность участка тонкой кишки,

который возможно осмотреть, значительно меньше, чем при антеградном доступе, диагностический потенциал снижается. Ретроградная БЭ может рассматриваться как лечебный метод при достоверно установленных другими методами диагностики полипов терминального отдела тонкой кишки. В качестве диагностического метода ретроградная БЭ нами не рекомендована.

6.2 Алгоритм лечения детей с гамартомными полипами глубоких отделов тонкой кишки

На основании накопленного опыта после проведения исследования нами был сформулирован алгоритм хирургического лечения полипов глубоких отделов тонкой кишки у детей с синдромом Пейтца-Егерса и ювенильным полипозом (Рисунок 42). Он включает в себя: диагностику полипов тонкой кишки, определение тактики лечения, проведение внутрипросветного удаления гамартомных полипов, ведение пациентов в послеоперационном периоде. При формировании в дальнейшем полипов тонкой кишки тактика лечения повторяется по предложенному алгоритму [16].

Всем пациентам с установленным диагнозом СПЕ и СЮП рекомендовано проведение ВКЭ для определения локализации, размера и количества полипов. Определение локализации является основным фактором при выборе метода проведения лечебной БЭ: в случае выявления клинически значимых или механически поврежденных полипов в верхней или средней трети тонкой кишки рекомендовано выполнение лечебной антеградной БЭ; в случае выявления клинически значимых или механически поврежденных полипов в нижней трети тонкой кишки возможно применение лечебной ретроградной БЭ.

При каждой госпитализации всем пациентам с диагнозом СПЕ и СЮП необходимо выполнение УЗИ исследования органов брюшной полости для выявления инвагинации или полипов. В случае отсутствия изменений по данным ультразвука, в качестве метода диагностики рекомендовано проведение диагностической антеградной БЭ. При наличии инвагинации необходима оценка интрамурального кровотока, в случае его сохранения в качестве первого метода лечения рекомендовано проведение лечебной антеградной БЭ. Отсутствие

интрамурального кровотока является показанием для экстренного хирургического вмешательства. На 4-5 сутки после БЭ необходимо проведение контрольного УЗИ, в случае выявления инвагина повторно, БЭ считается неэффективной, так как клинически значимый полип не был выявлен и удален и необходимо оперативное лечение [16].

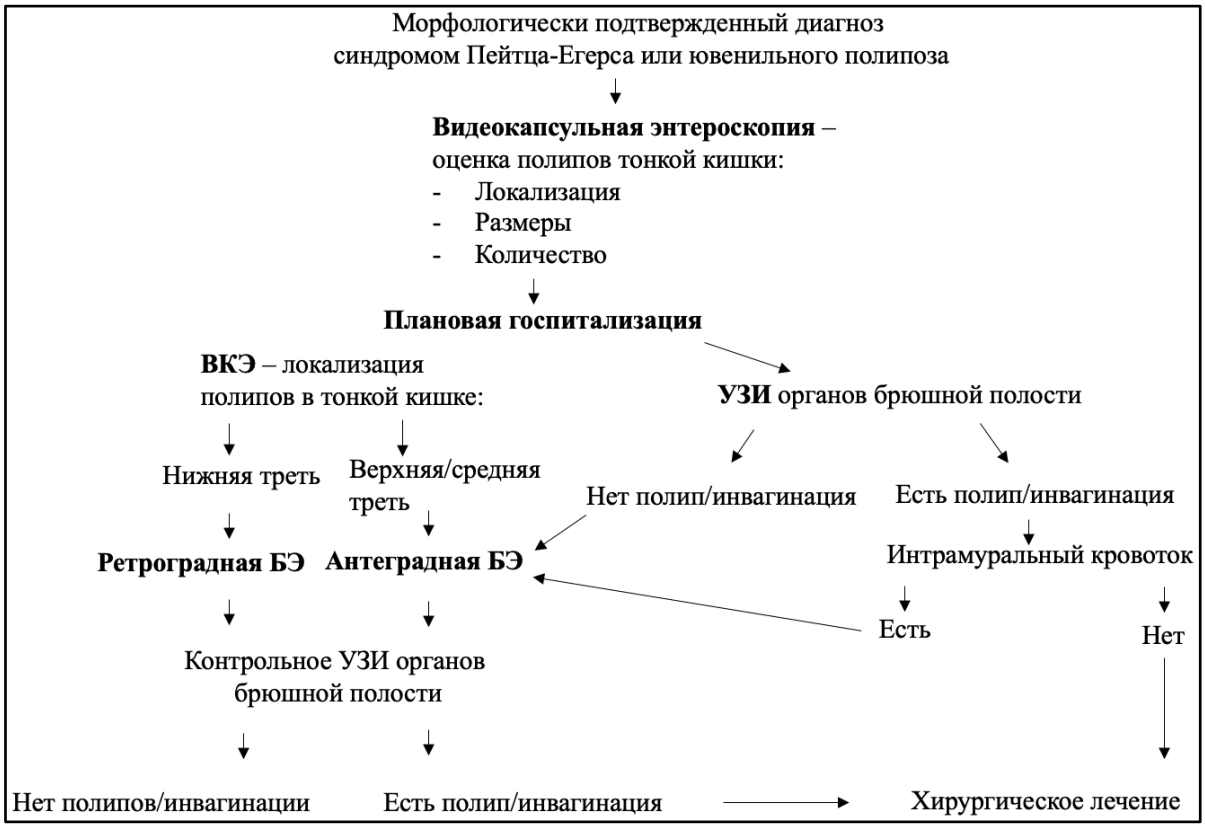


Рисунок 42. Алгоритм хирургического лечения детей с гамартомными полипами глубоких отделов тонкой кишки

6.3 Клинические примеры

Клинический пример №1.

Пациент М. – мальчик 9 лет 7 мес. впервые обратился в ноябре 2022 года за медицинской помощью в «НМИЦ здоровья детей» с жалобами на периодические боли в животе и неустойчивый стул. Со слов мамы пациента известно, что ребенок болеет с августа 2014 года. Заболевание началось остро с лихорадки, рвоты и многократного стула (> 10 раз в сутки). Данные жалобы сохранялись около месяца, на фоне чего стало отмечаться выпадение слизистой прямой кишки. Амбулаторно был

консультирован гастроэнтерологом. Проводилась консервативная терапия по поводу синдрома раздраженной кишки без положительного эффекта.

В 2015 году впервые был госпитализирован в хирургическое отделение по месту жительства. Выполнено эндоскопическое обследование (колоноскопия и ЭГДС), выявлены множественные полипы желудка и толстой кишки. Выполнено внутрипросветное удаление нескольких наиболее крупных полипов ободочной кишки. По данным морфологического исследования биопсийного материала, удаленные полипы дифференцированы как гамартомные и установлен диагноз – синдром Пейтца-Егерса.

Раз в год, в период с 2015 по 2022 год, проходил стационарное лечение в хирургическом отделении по месту жительства. Проводилось плановое удаление крупных полипов желудка, двенадцатиперстной и толстой кишки. Несмотря на проводимую внутрипросветную терапию, пациент продолжал предъявлять жалобы на периодическую боль в животе. В связи с чем был направлен в «НМИЦ здоровья детей» для дообследования и определения дальнейшей тактики лечения. При госпитализации выполнено УЗИ органов брюшной полости, по данным которого межпетельно, срединно визуализировалась мишеневидная структура диаметром до 35 мм и протяженностью 55 мм (тонко-тонкокишечная инвагинация), кровоток при ЦДК в стенке кишки регистрировался (Рисунок 43).

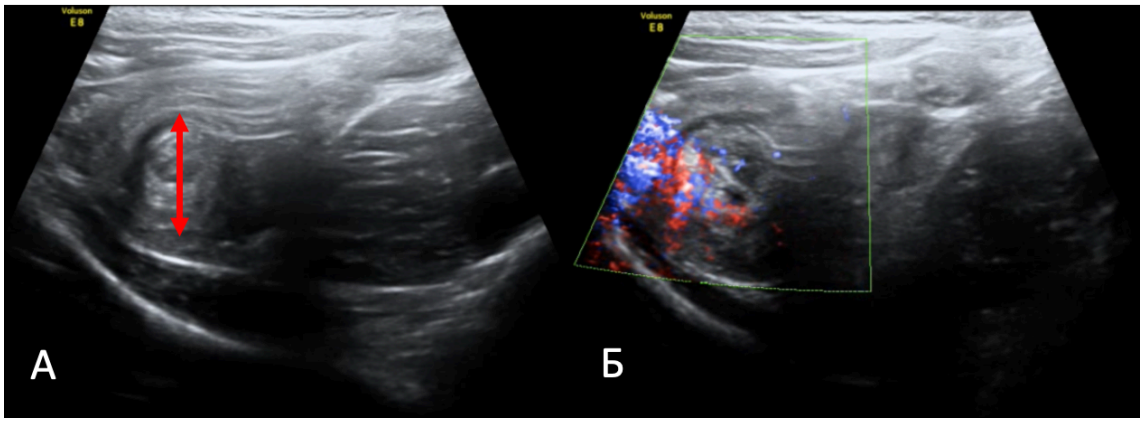


Рисунок 43. А – ультразвуковая картина тонко-тонкокишечного инвагина; Б – доплеровское сканирование интрамурального кровотока кишечной стенки в проекции тонко-тонкокишечной инвагинации

Была выполнена видеокапсульная энтероскопия, по данным которой выявлены множественные мелкие (1-5 мм) и средние (6 – 9 мм) полипы (Is и Ip по парижской классификации) желудка и верхней трети тонкой кишки. Также был выявлен один крупный полип (1-3 см) и один гигантский полип (> 3 см), который практически полностью перекрывал просвет тощей кишки (Рисунок 44),

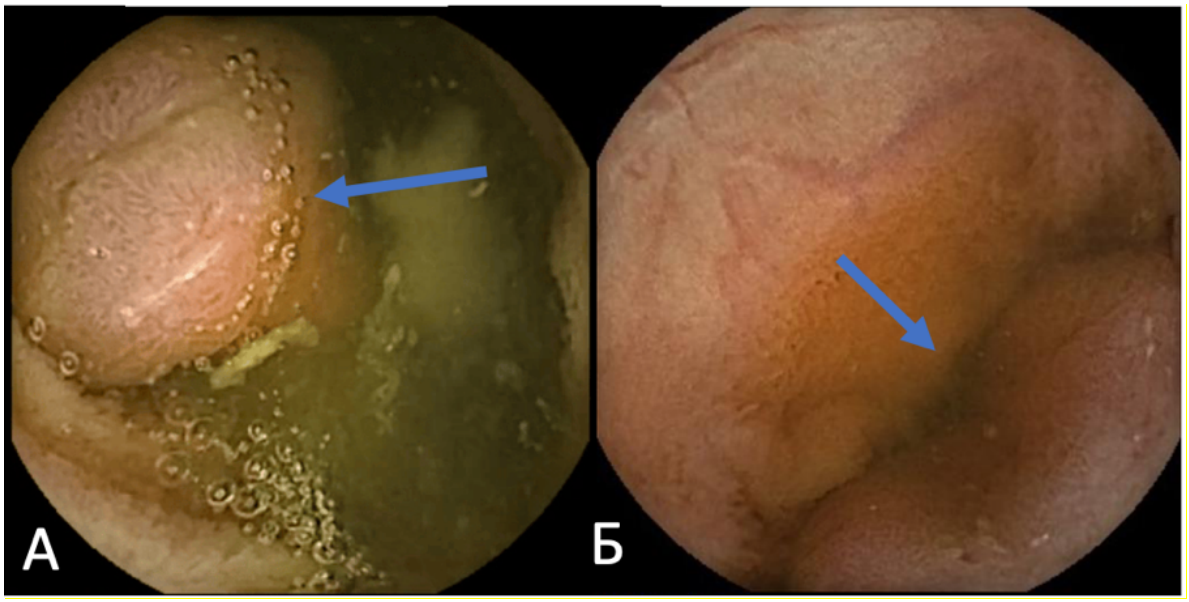


Рисунок 44. А – эндоскопическая картина крупного (1-3 см) полипа в верхней трети тонкой кишки. Б – эндоскопическая картина части гигантского полипа (> 3 см), практически полностью перекрывающего просвет тонкой кишки

На основании полученных данных было принято решение о проведении баллонной антеградной энтероскопии. В ходе исследования было осмотрено 20 сегментов тонкой кишки (около 200 см) и выполнена электроэксцизия 6 полипов (0-Ip по парижской классификации): 4 средних (6 – 9 мм), 1 крупного (2 х 1,5 см) и 1 гигантского (3,5 х 5 см) (Рисунок 45).

Все удаленные полипы были направлены на морфологическое исследование. Полипы дифференцированы как гамартомные, с характерными для синдрома Пейтца-Егерса микроскопическими особенностями.

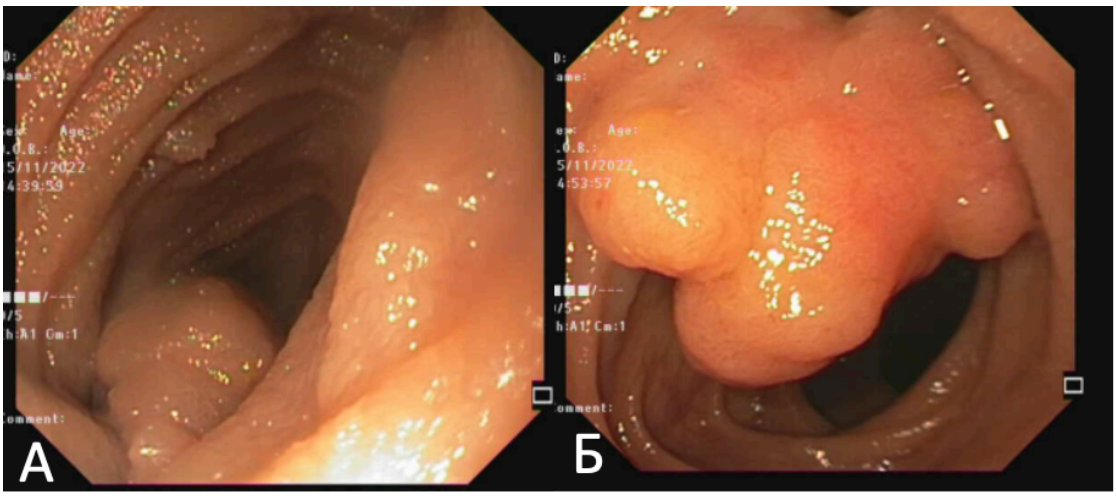


Рисунок 45. А – эндоскопическая картина крупного (1-3 см) полипа в верхней трети тонкой кишки. Б – эндоскопическая картина части гигантского полипа (> 3 см), практически полностью перекрывающего просвет тонкой кишки

После оперативного вмешательства пациент активных жалоб не предъявлял. Получал консервативную терапию в объеме: спазмолитической, антисекреторной, анальгетической, антибактериальной и инфузионной терапии. На 4-е послеоперационные сутки выполнено контрольное УЗИ органов брюшной полости, патологические изменения не выявлены. В удовлетворительном состоянии на 5 послеоперационные сутки пациент выписан из стационара.

Клиническое наблюдение №2

Пациентка А. – девочка 12 лет 11 мес. в апреле 2021 года поступила в отделение общей и плановой хирургии «НМИЦ здоровья детей» с жалобами на периодические схваткообразные боли в животе и анемию средней степени выраженности. Из анамнеза известно, что заболела в феврале 2021 года, когда на диспансеризации выявлено снижение гемоглобина до 82 г/л. По месту жительства была направлена на ЭГДС по месту жительства. На исследовании выявлены множественные полипы желудка. Выполнено удаление нескольких наиболее крупных образований и на основании морфологического исследования установлен диагноз – синдром Пейтца-Егерса. По данным УЗИ органов брюшной полости, выявлен тонко-тонкокишечный инвагинат диаметром 40 мм и протяженностью 125 мм в проекции правого

подреберья. Интрамуральный кровоток при ЦДК в стенке кишки регистрировался (Рисунок 46).

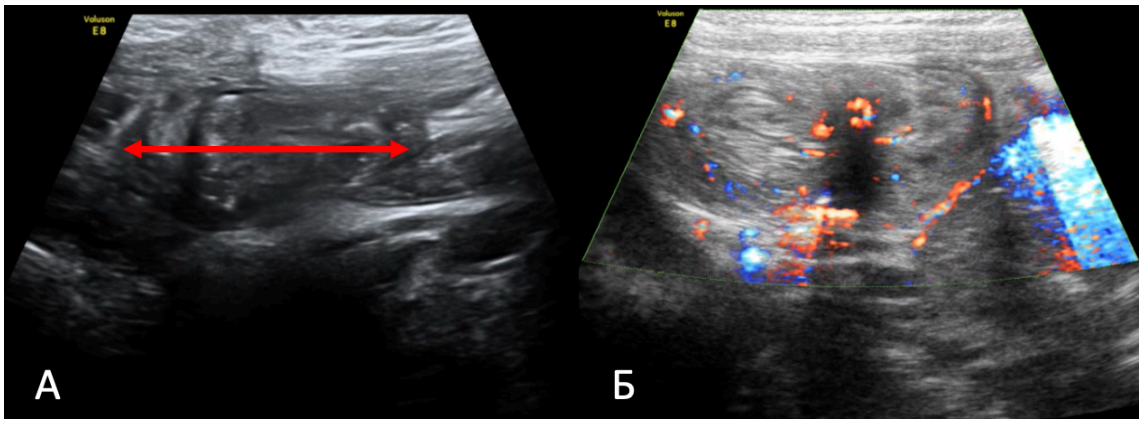


Рисунок 46. А – ультразвуковая картина тонко-тонкокишечного инвагина; Б – доплеровское сканирование интрамурального кровотока кишечной стенки в области тонко-тонкокишечного инвагината

Проведена видеокапсульная энтероскопия, на которой выявлено: множественные мелкие (1-5 мм) полипы желудка, а также полиморфные полипы тонкой кишки, преимущественно в верхней трети (от 2-3 до 12-15 мм Is и Ip по парижской классификации). В нижней трети тонкой кишки выявлен гигантский полип с признаками частичной тонко-тонкокишечной инвагинации (Рисунок 47).



Рисунок 47. Эндоскопическая картина гигантского полипа нижней трети тонкой кишки с частичной инвагинацией

На основании полученных данных было принято решение о проведении ретроградной баллонной энтероскопии.

На ретроградной БЭ выполнен осмотр 6-7 сегментов терминального отдела подвздошной кишки (около 60-70 см от баугиневой заслонки). Выявлены немногочисленные, рассеянные мелкие полипы (1-5 мм) на широком основании (0-1s по парижской классификации), а также на удалении 50 см от баугиневой заслонки единичный гигантский полип размерами 8 х 5 см. В ходе инсуффляции просвета кишки на момент осмотра данных за инвагинацию кишечника не выявлено. Выполнено внутрипросветное фрагментарное удаление (Рисунок 48).

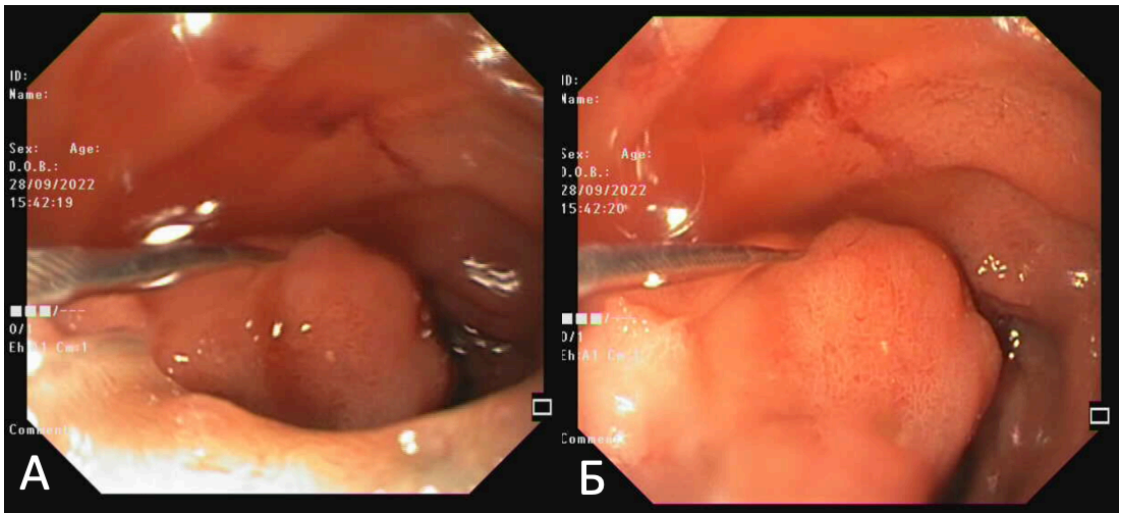


Рисунок 48. Эндоскопическая картина гигантского полипа нижней трети подвздошной кишки (8 х 5 см)

Послеоперационный период протекал гладко. Проведена консервативная терапия: спазмолитическая, антисекреторная, анальгетическая, антибактериальная и инфузионная терапии.

По данным морфологического исследования операционного материала, удаленный материал дифференцирован как гамартомный полип с древовидноветвящимися пучками гладких мышц. Установлен клинический диагноз – синдром Пейтца-Егерса.

Перед выпиской, на 5 сутки после оперативного вмешательства, выполнено контрольное УЗИ органов брюшной полости, по данным которого, патологические изменения не выявлены.

На 6 послеоперационные сутки пациентка выписана в удовлетворительном состоянии.

ГЛАВА 7. СРАВНЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ ЭНДОСКОПИЧЕСКОГО И ХИРУРГИЧЕСКОГО ЛЕЧЕНИЯ ДЕТЕЙ С ГАМАРТОМНЫМИ ПОЛИПАМИ ГЛУБОКИХ ОТДЕЛОВ ТОНКОЙ КИШКИ

В ходе исследования было установлено, что баллонная энтероскопия является высокоэффективным методом диагностики и имеет высокую чувствительность и специфичность при выявлении гамартомных полипов глубоких отделов тонкой кишки у детей с СПЕ и СЮП. Также антеградная БЭ показала себя как эффективный и безопасный метод внутрипросветного удаления полипов глубоких отделов тонкой кишки, который не требует вскрытия брюшной полости и просвета кишки. Несмотря на вышеперечисленные достоинства и преимущества, БЭ имеет ряд недостатков: выполнить осмотр всей тонкой кишки в педиатрической практике крайне трудно, и в серии наших наблюдений выполнить это не удалось, а следовательно, не все гамартомные полипы возможно выявить и удалить при помощи эндоскопического метода. Таким образом, баллонная энтероскопия не позволяет исключить необходимость хирургического вмешательства, а является альтернативным методом лечения. Тем не менее, для формирования более полного представления об эффективности и безопасности лечебной БЭ в педиатрической практике проведено сравнение эндоскопического и хирургического лечения.

Во всех случаях группы II оперативное лечение проводилось в плановом порядке. Первым этапом выполнялась диагностическая лапароскопия и ревизия органов брюшной полости. При выявлении инвагината выполнялась лапароскопическая дезинвагинация. Вторым этапом проводилась конверсия на лапаротомический доступ. После выявления крупных и гигантских полипов в 10 случаях выполнена энтеротомия и полипэктомия, в 2 случаях – резекция участка тонкой кишки с полипом и наложение энтеро-энтероанастомоза конец в конец и в 2 случаях – клиновидная резекция участка тонкой кишки с полипом. В данной группе послеоперационные осложнения не наблюдались.

Выполнено сравнение средней продолжительности госпитализации в исследуемых группах. В подгруппе Ia среднее время госпитализации составило

10,6±4,8 суток, в подгруппе Ib 11,7±4,9, а в группе II 13,5±4,9. Данные различия статистически значимые (p=0,02) (Рисунок 49).

Также выполнено сравнение продолжительности послеоперационного периода. В подгруппе Ia среднее время послеоперационного периода составило 5,8±2,7 суток, в подгруппе Ib 6,2±4,4, а в группе II 9,7±2. Данные различия статистически значимые (p=0,003) (Рисунок 50). Баллонная энтероскопия, в отличие от хирургического вмешательства, не требует пребывания в отделении реанимации и интенсивной терапии. В случае выполнения оперативного вмешательства требуется более длительный период стационарного лечения и послеоперационного восстановления.

Также было проведено сравнение времени анестезиологического пособия, проводимого во время эндоскопического и хирургического вмешательства. Во всех группах удаление гамартомных полипов выполнялось под эндотрахельным наркозом. В подгруппе Ia среднее время оперативного вмешательства составило 114,4±38,2 минуты, в подгруппе Ib 124,5±47,5, а в группе II 200,7±38,5. Данные различия статистически значимые (p=0,008) (Рисунок 51).

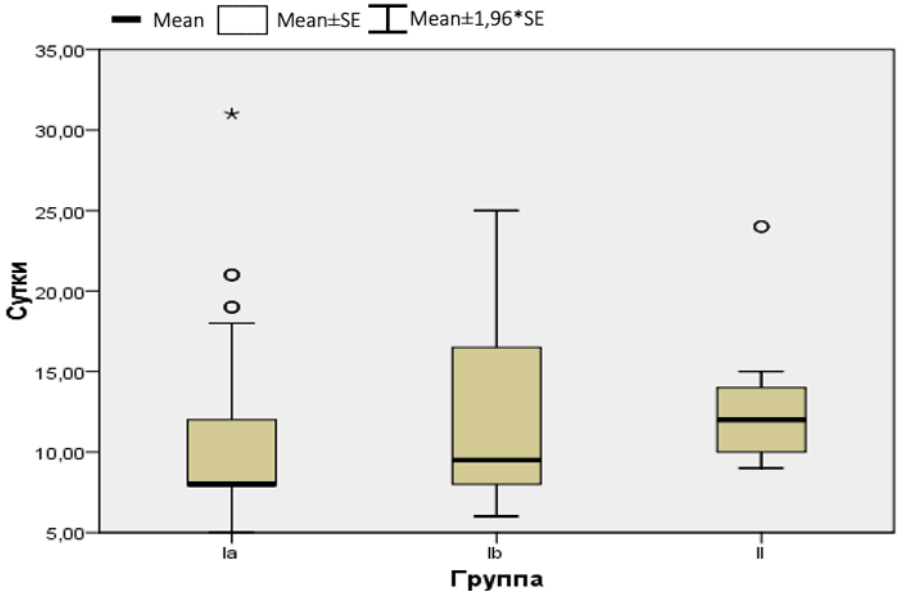


Рисунок 49. Распределение исследуемых групп по продолжительности госпитализации (p=0,02)

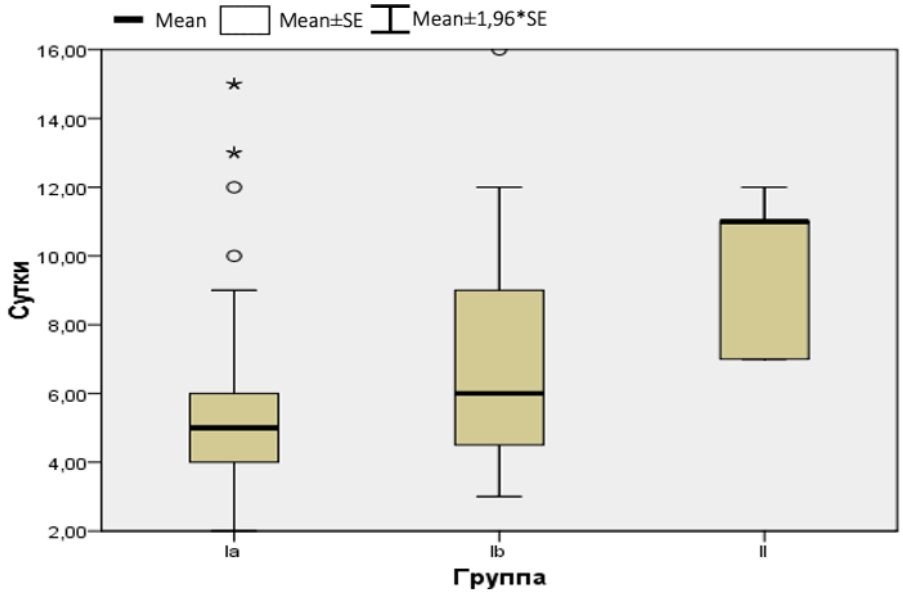


Рисунок 50. Распределение исследуемых групп по продолжительности послеоперационного периода (p=0,003)

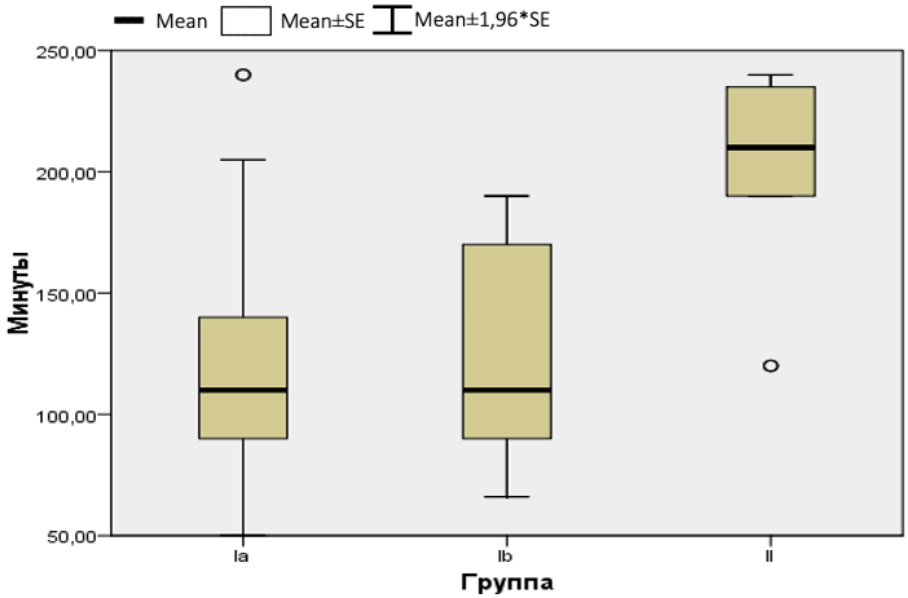


Рисунок 51. Распределение времени анестезиологического пособия в исследуемых группах (p=0,008)

В ходе выполнения БЭ в подгруппе Ia среднее количество удаленных полипов составило 4,2±2,79 (Me = 4), в подгруппе Ib 3,28±2,49 (Me = 3), а в группе II 2,5±1,14 (Me=2). Данные различия статистически значимые (p=0,048). В ходе

оперативного вмешательства количество удаленных полипов достоверно меньше, чем при выполнении БЭ.

Выполнен сравнительный анализ длительности послеоперационной анальгетической терапии, потребовавшейся после удаления гамартомных полипов. В группе II пациенты получали в раннем послеоперационном периоде анестезию эпидурально (4-5 дней) с последующим введением лекарственных препаратов внутривенно. Все пациенты первой группы получали анальгетическую терапию внутривенно. После проведения БЭ во всех случаях применялись ненаркотические препараты. Средняя продолжительность обезболивания в послеоперационном периоде в подгруппе Ia составила 4,7±2,09 суток, в подгруппе Ib 6,3±3,7 суток, в группе II 9,5±1,7 суток. Данные статистически значимые (p=0,03) (Рисунок 52).

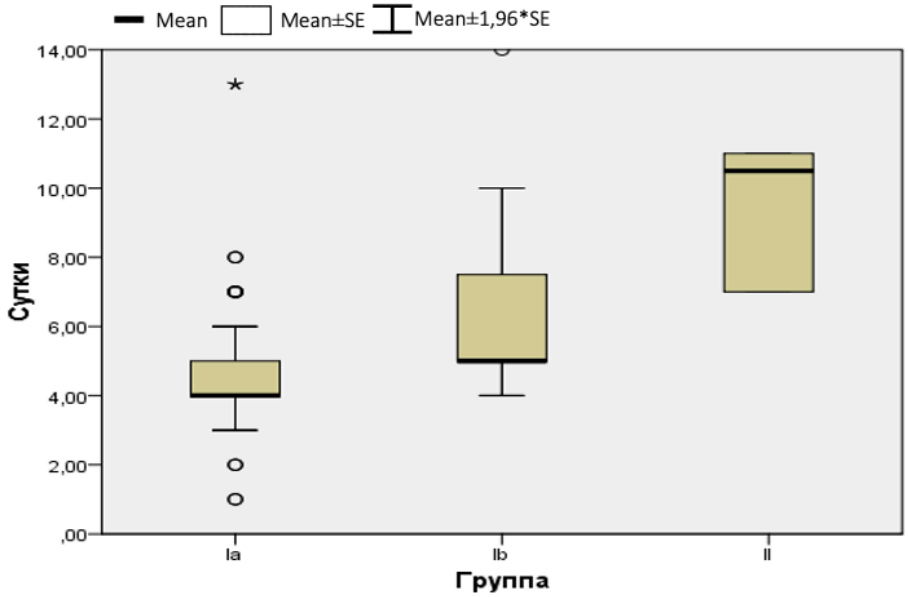


Рисунок 52. Распределение продолжительности послеоперационной анальгетической терапии в исследуемых группах (p=0,03)

Таким образом, применение баллонной энтероскопии у детей, как метода удаления гамартомных полипов глубоких отделов тонкой кишки, позволяет сократить срок госпитализации пациентов и снизить продолжительность послеоперационного периода.

Внутрипросветное удаление гамартомных полипов – малоинвазивный метод, который требует меньше времени для удаления большего количества полипов, чем хирургическое вмешательство, и, следовательно, снижает время анестезиологического пособия.

Учитывая, что эндоскопическое лечение не требует нарушения целостности тканей и органов пациента, данная манипуляция является менее травматичной и требует менее продолжительной анальгетической терапии.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В связи с тем, что синдром Пейтца-Егерса относится к орфанным заболеваниям, а при синдроме ювенильного полипоза подавляющее большинство полипов формируются в толстой кишке, публикаций, посвященных лечению гамартомных полипов глубоких отделов тонкой кишки, немного. Большинство опубликованных данных основаны на малых выборках пациентов и не раскрывают всех нюансов, которые возникают при диагностике и лечении данной когорты пациентов [32-33, 73].

При синдроме Пейтца-Егерса и ювенильного полипоза на протяжении всей жизни формируются гамартомные полипы в желудочно-кишечном тракте. Полипы могут вырастать до значительных размеров и полностью перекрывать просвет кишечника. В случае образования полипов в желудке, двенадцатиперстной и толстой кишке повсеместно применяются эндоскопические методы визуализации и внутрипросветного удаления [15]. Часть полипов формируется в тонкой кишке. Данная локализация приводит к сложностям при диагностике и лечении. По мере роста полипов происходит их механическая травматизация, что приводит к развитию желудочно-кишечных кровотечений и хронической анемии. Большинство пациентов предъявляют жалобы на боль в животе, периодическую тошноту и рвоту, может наблюдаться общее недомогание и плохое самочувствие [27]. В нашем исследовании были проанализированы жалобы, предъявляемые при госпитализации, которые соответствуют описанными в литературе клиническим проявлениям. При размере полипа больше 10 мм резко возрастает риск развития инвагинации тонкой кишки и стронгуляционной кишечной непроходимости. Наиболее жизнеугрожающей ситуацией является перфорация некротизированной кишечной стенки и развитие перитонита. В связи с этим, большая часть пациентов до совершеннолетия переносят одно или несколько оперативных вмешательств [48, 113].

Диагностика полипов глубоких отделов тонкой кишки в настоящее время проводится при помощи магнитно-резонансной томографии, компьютерной

томографии, ультразвукового исследования и видеокапсульной энтероскопии. Единого мнения, какой метод является наиболее чувствительным и специфичным, нет в связи с малыми когортами наблюдений и низкой распространенностью патологий в популяции [31, 47, 60]. В работе Beggs рекомендует начинать наблюдение с проведения ЭГДС в возрасте 8 лет, колоноскопию 1-2 раза в год после достижения 8 лет и ВКЭ в возрасте 8-10 лет [31]. Подобную точку зрения разделяют и другие авторы [26, 70]. Однако Goldstein и Hoffenberg считают, что мониторинг должен начинаться уже в 4-5 лет, так как к 10 годам часть пациентов переносят оперативное вмешательство [55]. Наиболее эффективными методами диагностики, по данным литературы, являются ВКЭ и МСКТ-энтероклиз [36, 39]. Так, чувствительность компьютерной томографии составляет 92,8%, а специфичность 99,2% [97]. По нашим результатам ВКЭ имеет сопоставимые показатели: чувствительность 98%, а специфичность 85,6%. Однако МСКТ требует введения большого количества жидкости в просвет кишки (вода, физиологический раствор, раствор бария и др.).

Формирование и рост полипов продолжается постоянно, и после оперативного вмешательства нельзя исключить риск развития новых осложнений. Хирургическое лечение, как правило, выполняется, когда имеются клинические и инструментальные данные о непроходимости желудочно-кишечного тракта. Оперативное лечение требует вскрытия брюшной полости и просвета кишки, а в случае длительного ущемления кишечной стенки – резекции наркотизированного участка. После оперативного лечения могут формироваться спайки в брюшной полости. Таким образом, каждый случай осложнений требует длительного стационарного лечения и восстановления [24, 67, 85].

Несмотря на редкость заболеваний, большинство авторов описывают в качестве альтернативного метода лечения – баллонную энтероскопию, которая позволяет выполнить осмотр глубоких отделов тонкой кишки и, при необходимости, выполнить радикальное удаление полипов [12, 112]. Данное исследование можно проводить антеградно, выполняя осмотр тощей и начальный отдел подвздошной кишки, или ретроградно, проводя осмотр дистального отдела

подвздошной кишки. Данная технология не требует абдоминального доступа и нарушения целостности кишечной стенки. В работах Li и Blanco-Velasco описаны результаты, на основании которых можно прийти к выводу, что баллонная энтероскопия имеет высокий диагностический и лечебный потенциал. Авторы описывают единичные осложнения данного метода. Данные литературы во многом соответствуют полученным в ходе диссертационного исследования результатам [33, 73]. Однако в нашем исследовании после проведения ретроградной баллонной энтероскопии наблюдались осложнения (37,5%), в то время как в опубликованных работах авторы о подобных осложнениях не сообщают [32].

Несмотря на явные преимущества, нет единого мнения об эффективности и безопасности данного метода в педиатрической практике. При обзоре литературы были найдены немногочисленные публикации об использовании баллонной энтероскопии у детей с синдромом Пейтца-Егерса. Работ, посвященных внутрипросветному лечению полипов глубоких отделов тонкой кишки при ювенильном полипозе, нами не обнаружено. По данным литературы, четкие показания и противопоказания к проведению баллонной энтероскопии у детей не определены, также нет единого консенсуса о тактике наблюдения и лечения пациентов с синдромом Пейтца-Егерса и ювенильного полипоза. Вероятно, это связано с редкостью заболеваний и невозможностью выполнить достоверный статистический анализ на малых выборках пациентов.

В исследовании проведен анализ на статистически значимом числе пациентов, согласно его распространенности в популяции. В ходе исследовательской работы нами был разработан алгоритм лечения гамартомных полипов глубоких отделов тонкой кишки у детей с синдромом Пейтца-Егерса и ювенильного полипоза. Проведена оценка эффективности инструментальных методов диагностики гамартомных полипов тонкой кишки. Определены показания и противопоказания к проведению баллонной энтероскопии у детей с синдромом Пейтца-Егерса и ювенильного полипоза. Проведена оценка эффективности и безопасности внутрипросветного удаления полипов тонкой кишки у детей.

При локализации полипов в глубоких отделах тонкой кишки требуется комплексный диагностический подход. Применение видеокапсульной энтероскопии позволяет определить распространенность и локализацию патологического процесса. На основании полученных данных возможно сформулировать показания и противопоказания к проведению антеградной или ретроградной диагностической баллонной энтероскопии. Ультразвуковое исследование брюшной полости не позволяет оценить количество полипов тонкой кишки, однако при наличии инвагината в брюшной полости возможна оценка интрамурального кровотока, что позволяет, в свою очередь, оценить необходимость проведения экстренного хирургического вмешательства или планового внутрипросветного удаления.

Баллонная энтероскопия у детей с синдромом Пейтца-Егерса и ювенильного полипоза показала себя как чувствительный и специфичный метод диагностики, а также как высокоэффективный и безопасный метод малоинвазивного, внутрипросветного удаления гамартомных полипов глубоких отделов тонкой кишки. В небольшом числе наблюдений отмечены осложнения. Баллонная энтероскопия рекомендована нами, как альтернативный метод хирургического лечения полипов тонкой кишки у детей с синдромом Пейтца-Егерса и ювенильного полипоза. Использование баллонной энтероскопии позволяет значительно снизить период госпитализации пациента в стационаре и уменьшить продолжительность послеоперационного периода. Внутрипросветное удаление требует значительно меньшего анестезиологического пособия, чем хирургическое лечение, и обезболивания после операции. В отличие от хирургического лечения, при проведении баллонной энтероскопии в послеоперационном периоде не требуется эпидуральная анестезия и применение наркотических обезболивающих препаратов. Эффективность лечебно-диагностической баллонной энтероскопии напрямую зависит от протяженности осмотренного участка тонкой кишки. На основании анализа проведенных исследований нами было установлено, что возраст и антропометрические данные являются важными факторами. Таким образом, чем младше ребенок и чем ниже его антропометрические показатели, тем меньший

участок тонкой кишки удастся осмотреть при проведении баллонной энтероскопии, а следовательно, клинически значимые полипы могут быть не визуализированы и не удалены. Данные выводы не расцениваются нами, как противопоказания к проведению эндоскопического исследования, но являются ограничениями, которые следует учитывать при планировании тактики лечения.

При сравнении результатов антеградной и ретроградной баллонной энтероскопии нами было установлено, что при проведении ретроградной баллонной энтероскопии значительно повышается риск развития осложнений, а протяженность осмотренного участка тонкой кишки, из-за фиксации толстой кишки, значительно меньше, чем при антеградных исследованиях. Таким образом, диагностическая ценность ретроградной баллонной энтероскопии, по нашему мнению, не превышает риск развития осложнений и может рассматриваться, как метод лечения при достоверно выявленных полипах в терминальном отделе подвздошной кишки.

По данным литературы, при синдроме Пейтца-Егерса подавляющее большинство полипов тонкой кишки локализуются в тощей и проксимальном отделе подвздошной кишки [89, 99, 106]. При ювенильном полипозе распространенность полипов в двенадцатиперстной, тощей и подвздошной кишке приблизительно равна [87]. Эти данные соответствуют результатам, полученным нами в ходе исследования. Таким образом, антеградная баллонная энтероскопия может рассматриваться, как сочетанный лечебно-диагностический метод для визуализации патологического процесса и малоинвазивного, внутрипросветного удаления гамартомных полипов глубоких отделов тонкой кишки.

Несмотря на все преимущества баллонной энтрероскопии, данный метод не является заменой хирургического лечения, а возможной альтернативой. Не все отделы тонкой кишки доступны эндоскопическому осмотру, и, следовательно, не все клинически значимые гамартомные полипы могут быть удалены внутрипросветно. Баллонная энтероскопия должна рассматриваться в качестве метода первой линии лечения.

ВЫВОДЫ

1. При удалении гамартомных полипов глубоких отделов тонкой кишки у детей лечебно-диагностическая антеградная баллонная энтероскопия безопасна в 94,7% и эффективна в 90,8% случаев, а ретроградная баллонная энтероскопия безопасна в 62,5% и эффективна в 50%.
2. Показанием к проведению лечебно-диагностической антеградной баллонной энтероскопии является установленный диагноз синдром Пейтца-Егерса или ювенильного полипоза; показанием к проведению лечебной ретроградной баллонной энтероскопии являются достоверно выявленные клинически значимые полипы терминального отдела подвздошной кишки. Противопоказанием к проведению антеградной и ретроградной баллонной энтероскопии является ущемленная тонко-тонкокишечная инвагинация и непроходимость тонкой кишки.
3. Видеокапсульная энтероскопия чувствительна в 98% и специфична в 85,7% при выявлении гамартомных полипов глубоких отделов тонкой кишки. Баллонная энтероскопия имеет чувствительность 91,1% и специфичность 80,9% и позволяет выполнить малоинвазивное вынутрипросветное удаление гамартомных полипов.
4. Ультразвуковое исследование органов брюшной полости обладает чувствительностью 78% и специфичностью 81% при выявлении патологических изменений у детей с гамартоматозными полипозами и на основании цветового доплеровского картирования интрамурального кровотока позволяет оценить, является инвагинация ущемленной или носит транзиторный характер.
5. На основании полученных данных разработан алгоритм, позволяющий оптимизировать тактику лечения детей с гамартомными полипами глубоких отделов тонкой кишки при синдроме Пейтца-Егерса и ювенильного полипоза.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Всем пациентам с подтвержденным морфологически и/или генетически диагнозом синдром Пейтца-Егерса или синдром ювенильного полипоза показано проведение видеокапсульной энтероскопии.
2. При каждой госпитализации необходимо проведение ультразвукового исследования органов брюшной полости.
3. Всем детям в возрасте от 6 лет с подтвержденным диагнозом синдром Пейтца-Егерса или синдром ювенильного полипоза рекомендовано проведение лечебно-диагностической антеградной баллонной энтероскопии.
4. Рекомендовано рассматривать ретроградную баллонную энтероскопию только в качестве лечебной манипуляции при достоверно выявленных гамартомных полипах терминального отдела подвздошной кишки.
5. На 4-5 сутки после проведения баллонной энтероскопии необходимо проведение контрольного УЗИ органов брюшной полости. При повторном выявлении инвагината после эндоскопического лечения необходимо проведение хирургического вмешательства.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Антоненко Ф.Ф., Кравцов Ю.А., Иванова С.В., Марухно Н.И., Сичинава З.А., Рысипан Ю.Д. Синдромом Пейтца-Егерса как угроза кишечной непроходимости и онкопатологии у детей. *Российский вестник детской хирургии, анестезиологии и реаниматологии*. 2020; 10 (S): 21.
2. Белышева Т. С., Наседкина Т. В., Валиев Т. Т., Матинян Н. В., Малихова О. А., Семенова В. В., Козлова В. М., Казубская Т. П., Вишневская Я. В., Михайлова С. Н., Варфоломеева С. Р. Синдром Пейтца-Егерса: мультидисциплинарный подход в диагностике на примере клинического случая. Российский журнал детской гематологии и онкологии. 2021; Т8; 4: 95-102. doi: 10.21682/2311-1267-2021-8-4-95-102.
3. Боровиков В.П., Боровиков И.П. Statistica. *Статистический анализ и обработка данных в среде Windows*. М.; Филинъ, 1997.
4. Борота А.В., Гюльмамедов Ф.Т., Гюльмамедов В.И. Случай осложненного течения синдрома Пейтца-Егерса. Новообразование. 2020; Т12; 2(29): 82-85.
5. Воробей А.В., Лагодич Н.А., Орловский Ю.Н., Александров С.В., Сикорий С.А., Дмитриченко А.П. Двухбаллонная энтероскопия в диагностике и лечении полигонных синдромов пищеварительного тракта. *Хирургия. Журнал им. Н.И. Пирогова*. 2014; 5 (1): 42-47.
6. Гланц С. *Медико-биологическая статистика.* М.; Практика, 1998.
7. Гринхальх Т. *Основы доказательной медицины*. М.; ГЭОТАР-Медиа, 2009.
8. Денисенко В.Л. Хирургическое лечение синдрома Пейтца - Егерса с использованием лапароскопических и эндоскопических технологий. *Хирургия. Восточная Европа.* 2022; Т11; 3: 380-388.
9. Зайцев В.М., Савельев С.И. *Практическая медицинская статистика: Учебное пособие*. Т.; Цифра, 2013.
10. Казубская Т.П., Белев Н.Ф., Козлова В.М., Тамразов Р.И., Филиппова М.Г., Ермилова В.Д., Трофимов Е.И., Кондратьева Т.Т. Наследственные синдромы,

ассоциированные с полипами и развитием злокачественных опухолей у детей. *Онкопедиатрия*. 2015; 2(4): 384-395.

11. Кайбышева В.О., Ивашкин В.Т., Баранская Е.К., Шифрин О.С., Пюрвеева К.В., Леонович А.Е., Склянская О.А., Шептулин А.А. Синдром Пейтца–Егерса: обзор литературы и описание собственного клинического наблюдения. *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии*. 2011; 2: 54–61.
12. Киракосян Е.В., Лохматов М.М. Лечебная и диагностическая энтероскопия у детей: 15-летний опыт использования. Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2020; 1(173): 102-110. doi 10.31146/1682-8658-ecg-173-1-102-110.
13. Киракосян Е.В., Лохматов М.М., Дьяконова Е.Ю. Высокотехнологичная диагностика и энтероскопическое лечение детей с синдромом Пейтца-Егерса. *Российский педиатрический журнал*. 2019; 22(1): 17-22.
14. Королев Г.А., Лохматов М.М., Дьяконова Е.Ю., Тупыленко А.В., Олдаковский В.И., Будкина Т.Н., Хазыкова Д.В. Бекин А.С. Диагностика гамартомных полипов глубоких отделов тонкой кишки у детей с синдромом Пейтца–Егерса и ювенильным полипозом. *Российский педиатрический журнал.* 2023; 26(4): 258–263. DOI:10.46563/1560-9561-2023-26-4-258-263
15. Королев Г.А., Лохматов М.М., Дьяконова Е.Ю., Тупыленко А.В., Олдаковский В.И., Будкина Т.Н., Бекин А.С., Яцык С.П. Внутрипросветное удаление гамартомных полипов глубоких отделов тонкой кишки у детей. *Педиатрия. Consilium Medicum*. 2023;4:258-261. DOI: 10.26442/26586630.2023.4.202604
16. Королев Г.А., Лохматов М.М., Дьяконова Е.Ю., Тупыленко А.В., Олдаковский В.И., Будкина Т.Н., Бекин А.С., Яцык С.П. Тактика хирургического лечения детей с полипами тонкой кишки при синдроме Пейтца–Егерса и ювенильном полипозе. *Педиатрия. Consilium Medicum*. 2024;1: . DOI: 10.26442/26586630.2024.1.202687
17. Кувакин В.И. *Математико-статистические методы в клинической практике*. СПб.:Б.и, 1993.

18. Овчинников В. А., Дезорцев И. Л., Ванцинова Е. В. Успешное лечение синдрома Пейтца-Егерса, осложненного тонкокишечной инвагинацией. *Современные технологии в медицине*. 2011; 4: 188-191.
19. Реброва О.Ю. *Статистический анализ медицинских данных. применение пакета прикладных программ STATISTICA*. М.; Медиасфера, 2002.
20. Солметова М.Н., Ваисов А.Ш., Алиев А.Ш., Умаров Ж.М. Синдром Пейтца-Егерса: проблемы диагностики и терапии. *Дерматовенерология. Косметология.* 2020; Т6; 2: 79-84. doi 10.34883/PI.2020.1.6.011.
21. Трухачева Н.В. *Математическая статистика в медико-биологических исследованиях с применением пакета Statistica*. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2013.
22. Федоров Е.Д., Иванова Е.В., Раузина С.Е. Дифференциальный диагноз опухолевых заболеваний тощей и подвздошной кишки на основе данных видеокапсульной эндоскопии с использованием математического анализа. 2018; 28(5): 59-66. doi 10.22416/1382-4376-2018-28-5-59-66.
23. Федоров Е.Д., Иванова Е.В., Тимофеев М.Е. Энтероскопия в диагностике опухолей тощей и подвздошной кишки. *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология*. 2010; 10: 101-109.
24. Хватова Е.И., Дьяконова Е.Ю. Особенности диагностики и оперативного лечения детей с синдромом Пейтца-Егерса. *Российский педиатрический журнал*. 2022; 25(6s): 444.
25. Юнкеров В.И. *Основы математико-статистического моделирования и применения вычислительной техники в научных исследованиях*. СПб.: ВМедА, 2000.
26. Achatz M.I., Porter C.C., Brugieres L., Druker H., Frebourg T., Foulkes W.D., Kratz C.P., Kuiper R.P., Hansford J.R., Hernandez H.S., Nathanson K.L., Kohlmann W.K., Doros L., Onel K., Schneider K.W., Scollon S.R., Tabori U., Tomlinson G.E., Evans D.G.R., Plon S.E. Cancer Screening Recommendations and Clinical Management of Inherited Gastrointestinal Cancer Syndromes in Childhood. *Clin Cancer Res.* 2017; 23(13): 107-114. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-17-0790.

27. Adolph V.R., Bernabe K. Polyps in children. *Clin Colon Rectal Surg*. 2008; 21(4): 280-285. doi: 10.1055/s-0028-1089943.
28. Allen B.A., Terdiman J.P. Hereditary polyposis syndromes and hereditary non-polyposis colorectal cancer. *Best Pract Res Clin Gastroenterol*. 2003; 17(2): 237-258. doi: 10.1016/s1521-6918(02)00149-x.
29. Amzallag-Bellenger E., Oudjit A., Ruiz A., Cadiot G., Soyer PA., Hoeffel C.C. Effectiveness of MR enterography for the assessment of small-bowel diseases beyond Crohn disease. Radiographics. 2012; 32(5): 1423-1444. doi: 10.1148/rg.325115088.
30. Balthazar P., Klontzas M.E., Heng L.X.X., Kearns C. Cowden Syndrome. Radiographics. 2022; 42(2): 44-45. doi: 10.1148/rg.210230.
31. Beggs A.D., Latchford A.R., Vasen H.F., Moslein G., Alonso A., Aretz S., Bertario L., Blanco I., Bulow S., Burn J., Capella G., Colas C., Friedl W., Moller P., Hes F.J., Jarvinen H., Mecklin J.P., Nagengast F.M., Parc Y., Phillips R.K., Hyer W., Ponz de Leon M., Renkonen-Sinisalo L., Sampson J.R., Stormorken A., Tejpar S., Thomas H.J., Wijnen J.T., Clark S.K., Hodgson S.V. Peutz-Jeghers syndrome: a systematic review and recommendations for management. *Gut*. 2010; 59(7): 975-986. doi: 10.1136/gut.2009.198499.
32. Belsha D., Urs A., Attard T., Thomson M. Effectiveness of double-balloon enteroscopy-facilitated polypectomy in pediatric patients with Peutz-Jeghers syndrome. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2017; 65(5): 500-502. doi: 10.1097/MPG.0000000000001576.
33. Blanco-Velasco G., Hernández-Mondragon O.V., Blancas-Valencia J.M., Paz-Flores V/, Fuentes-Hernandez D., Rodriguez-Gonzalez P., Gonzalez-Ortoz B. Safety and efficacy of small bowel polypectomy using a balloon-assisted enteroscope in pediatric patients with Peutz-Jeghers syndrome. Rev *Gastroenterol Mex (Engl Ed).* 2018; 83(3): 234-237. doi: 10.1016/j.rgmx.2017.07.003.
34. Boardman L.A., Pittelkow M.R., Couch F.J., Schaid D.J., McDonnell S.K., Burgart L.J., Ahlquist D.A., Carney J.A., Schwartz D.I., Thibodeau S.N., Hartmann L.C. Association of Peutz-Jeghers-like mucocutaneous pigmentation with breast and gynecologic carcinomas in women. *Medicine (Baltimore).* 2000; 79(5): 293-298. doi: 10.1097/00005792-200009000-00002.

35. Boardman L.A., Thibodeau S.N., Schaid D.J., Lindor N.M., McDonnell S.K., Burgart L.J., Ahlquist D.A., Podratz K.C., Pittelkow M., Hartmann L.C. Increased risk for cancer in patients with the Peutz-Jeghers syndrome. *Ann Intern Med*. 1998; 128(11): 896-899. doi: 10.7326/0003-4819-128-11-199806010-00004.
36. Boudiaf M., Jaff A., Soyer P., Bouhnik Y., Hamzi L., Rymer R. Small-bowel diseases: prospective evaluation of multi-detector row helical CT enteroclysis in 107 consecutive patients. *Radiology.* 2004; 233: 338–344.
37. Brosens L.A., van Hattem A., Hylind L.M., Iacobuzio-Donahue C., Romans K.E., Axilbund J., Cruz-Correa M., Tersmette A.C., Offerhaus G.J., Giardiello F.M. Risk of colorectal cancer in juvenile polyposis. *Gut.* 2007; 56(7): 965-967. doi: 10.1136/gut.2006.116913.
38. Calva D., Howe J.R. Hamartomatous polyposis syndromes. *Surg. Clin. N. Am.* 2008; 88:779–817. doi: 10.1016/j.suc.2008.05.002.
39. Caspari R., von Falkenhausen M., Krautmacher C., Schild H., Heller J., Sauerbruch T. 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.
40. Cichy W., Klincewicz B., Plawski A. Juvenile polyposis syndrome. *Arch Med Sci*. 2014; 10(3): 570-577. doi: 10.5114/aoms.2014.43750.
41. Coburn M.C., Pricolo V.E., DeLuca F.G., Bland K.I. Malignant potential in intestinal juvenile polyposis syndromes. *Ann Surg Oncol.* 1995; 2: 386–391.
42. Desai D.C., Murday V., Phillips R.K., Neale K.F., Milla P., Hodgson S.V. A survey of phenotypic features in juvenile polyposis. *J Med Genet.* 1998; 35: 476–481
43. Dos Santos V.M., Dos Santos L.A.M., Modesto L.C. Peutz-Jeghers syndrome: revisited. *Autops Case Rep*. 2022; 13(12): e2021384. doi: 10.4322/acr.2021.384.
44. Dozois R.R., Judd E.S., Dahlin D.C., Bartholomew L.G. The Peutz-Jeghers syndrome. Is there a predisposition to the development of intestinal malignancy? *Arch Surg.* 1969; 98(4): 509-517. doi: 10.1001/archsurg.1969.01340100125017.

45. Duan N., Zhang Y.H., Wang W.M., Wang X. Mystery behind labial and oral melanotic macules: Clinical, dermoscopic and pathological aspects of Laugier-Hunziker syndrome. *World J. Clin. Cases.* 2018; 6: 322–334. doi: 10.12998/wjcc.v6.i10.322.
46. Duan S.X., Wang G.H., Zhong J., Ou W.H., Fu M.X., Wang F.S., Ma S.H., Li J.H. Peutz-Jeghers syndrome with intermittent upper intestinal obstruction: A case report and review of the literature. *Medicine (Baltimore).* 2017; 96(17): e6538. doi: 10.1097/MD.0000000000006538.
47. Dunlop M.G. Guidance on gastrointestinal surveillance for hereditary non-polyposis colorectal cancer, familial adenomatous polypolis, juvenile polyposis, and Peutz-Jeghers syndrome. *Gut*. 2002; 51(5): 21–27.
48. Erbe R.W. Current concepts in genetics: inherited gastro-intestinal polyposis syndromes. *N Engl J Med.* 1976; 294: 101–110.
49. Gallione C.J., Repetto G.M., Legius E., Rustgi A.K., Schelley S.L., Tejpar S., Mitchell G., Drouin E., Westermann C.J., Marchuk D.A. A combined syndrome of juvenile polyposis and hereditary haemorrhagic telangiectasia associated with mutations in MADH4 (SMAD4). *Lancet.* 2004; 363(9412): 852-859. doi: 10.1016/S0140-6736(04)15732-2.
50. Gammon A., Jasperson K., Kohlmann W., Burt R.W. Hamartomatous polyposis syndromes. *Best Pract. Res. Clin. Gastroenterol.* 2009; 23: 219–231. doi: 10.1016/j.bpg.2009.02.007.
51. Gao H., van Lier M.G., Poley J.W., Kuipers E.J., van Leerdam M.E., Mensink P.B. Endoscopic therapy of small-bowel polyps by double-balloon enteroscopy in patients with Peutz-Jeghers syndrome. *Gastrointest Endosc*. 2010; 71(4): 768-773. doi: 10.1016/j.gie.2009.11.005.
52. Garcia-Garcia V.H., Lopez-Colombo A., Gutierrez-Quiroz C.T., Tellez-Cervantes J.A. Peutz-Jeghers syndrome: Evidence-based decision-making, regarding a case. *Rev Gastroenterol Mex (Engl Ed)*. 2022; 87(2): 263-265. doi: 10.1016/j.rgmxen.2022.03.002.
53. Giardiello F.M., Brensinger J.D., Tersmette A.C., Goodman S.N., Petersen G.M., Booker S.V., Cruz-Correa M., Offerhaus J.A. Very high risk of cancer in familial Peutz-Jeghers syndrome. Gastroenterology. 2000; 119(6): 1447-1453. doi: 10.1053/gast.2000.20228.

54. Giardiello F.M., Trimbath J.D. Peutz-Jeghers syndrome and management recommendations. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2006; 4(4): 408-415. doi: 10.1016/j.cgh.2005.11.005.

55. Goldstein S.A., Hoffenberg E.J. Peutz-Jegher syndrome in childhood: need for updated recommendations? *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2013; 56: 191–195. 10.1097/MPG.0b013e318271643c.

56. Guillem J.G., Smith A.J., Calle J.P., Ruo L. Gastrointestinal polyposis syndromes. *Curr Probl Surg.* 1999; 36: 217–323.

57. Gupta A., Postgate A.J., Burling D., Ilangovan R., Marshall M., Phillips R.K., Clark S.K., Fraser C.H. A prospective study of MR enterography versus capsule endoscopy for the surveillance of adult patients with Peutz-Jeghers syndrome. *AJR Am J Roentgenol.* 2010; 195(1): 108-116. doi: 10.2214/AJR.09.3174.

58. Harned R.K., Buck J.L., Sobin L.H. The hamartomatous polyposis syndromes: Clinical and radiologic features. *AJR Am. J.Roentgenol.* 1995; 164: 565–571. doi: 10.2214/ajr.164.3.7863873.

59. Hearle N., Schumacher V., Menko F.H., Olschwang S., Boardman L.A., Gille J.J., Keller J.J., Westerman A.M., Scott R.J., Lim W., et al. Frequency and spectrum of cancers in the Peutz-Jeghers syndrome. *Clin. Cancer Res.* 2006; 12: 3209–3215. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-06-0083.

60. Hinds R., Philp C., Hyer W., Fell J.M. Complications of childhood Peutz-Jeghers syndrome: implications for pediatric screening. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2004; 39(2): 219-220. doi: 10.1097/00005176-200408000-00027.

61. Jass J.R., Williams C.B., Bussey H.J., Morson B.C. Juvenile polyposis a precancerous condition. *Histopathology.* 1988; 13(6): 619-630. doi: 10.1111/j.1365-2559.1988.tb02093.x.

62. Jeghers H., McKusick V.A., Katz K.H. Generalized intestinal polyposis and melanin spots of the oral mucosa, lip, digits: a syndrome of diagnostic significance. *N Engl J Med.* 1949; 241: 1031–1036.

63. Jenne D.E., Reimann H., Nezu J., Friedel W., Loff S., Jeschke R., Muller O., Back W., Zimmer M. Peutz-Jeghers syndrome is caused by mutations in a novel serine threonine kinase. *Nat Genet.* 1998; 18(1): 38-43. doi: 10.1038/ng0198-38.
64. Jung I, Gurzu S, Turdean GS. Current status of familial gastrointestinal polyposis syndromes. *World J Gastrointest Oncol.* 2015; 7: 347–355. doi: 10.4251/wjgo.v7.i11.347.
65. Klimkowski S., Ibrahim M., Ibarra Rovira J.J., Elshikh M., Javadi S., Klekers A.R., Abusaif A.A., Moawad A.W., Ali K., Elsayes K.M. Peutz-Jeghers Syndrome and the Role of Imaging: Pathophysiology, Diagnosis, and Associated Cancers. *Cancers (Basel)*. 2021; 13(20): 5121. doi: 10.3390/cancers13205121.
66. Kojima Y., Ohtsuka K., Ishii S., Aso N., Ohki A., Hashimoto Y., Takeuchi H., Ohnishi H., Abe N. STK11. p. F354L germline mutation in a case of multiple gastrointestinal tumors. *Case Rep Gastroenterol.* 2020; 14: 547–553. doi: 10.1159/000508929.
67. Kopacova M., Tacheci I., Rejchrt S., Bures J. Peutz-Jeghers syndrome: Diagnostic and therapeutic approach. *World J. Gastroenterol.* 2009; 15: 5397–5408. doi: 10.3748/wjg.15.5397.
68. Kuwada S.K., Burt R. A rationale for mTOR inhibitors as chemoprevention agents in Peutz-Jeghers syndrome. *Fam Cancer*. 2011; 10(3): 469-472. doi: 10.1007/s10689-011-9471-9.
69. Larsen Haidle J., MacFarland S.P., Howe J.R. Juvenile Polyposis Syndrome. 2003 [updated 2022]. In: Adam M.P., Feldman J., Mirzaa G.M., Pagon R.A., Wallace S.E., Bean L.J.H., Gripp K.W., Amemiya A.. *GeneReviews [Internet]. Seattle (WA): University of Washington*. Seattle; 1993–2024.
70. Latchford A., Cohen S., Hyer W., Mas E., Auth M., Attard T.M., Spalinger J., Latchford A., Durno C. Management of Juvenile Polyposis Syndrome in Children and Adolescents: A Position Paper From the ESPGHAN Polyposis Working Group. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2019; 68(3): 453-462. doi: 10.1097/MPG.0000000000002246.
71. Latchford A.R., Neale K., Phillips R.K., Clark S.K. Juvenile polyposis syndrome: a study of genotype, phenotype, and long-term outcome. *Dis Colon Rectum*. 2012; 55(10): 1038-1043. doi: 10.1097/DCR.0b013e31826278b3.

72. Latchford A.R., Neale K., Phillips R.K., Clark S.K. Peutz-Jeghers syndrome: intriguing suggestion of gastrointestinal cancer prevention from surveillance. *Dis Colon Rectum.* 2011; 54(12): 1547-1551. doi: 10.1097/DCR.0b013e318233a11.

73. Li B.R., Sun T., Li J., Zhang Y.S., Ning S.B., Jin X.W., Zhu M., Mao G.P. Primary experience of small bowel polypectomy with balloon-assisted enteroscopy in young pediatric Peutz-Jeghers syndrome patients. *Eur J Pediatr*. 2020; 179(4): 611-617. doi: 10.1007/s00431-019-03534-1.

74. Lu X.J., Gu G.L., Wei X.M., Ren L., Ning S.B., Li D.C. Expression of key members of classicalWnt signal pathway in Peutz-Jeghers syndrome. *World Chinese Journal of Digestology.* 2013; 21(1): 655-660.

75. Manno M., Barbera C., Bertani H., Manta R., Mirante V.G., Dabizzi E., Caruso A., Pigo F., Olivetti G., Conigliaro R. Single balloon enteroscopy: Technical aspects and clinical applications. *World J Gastrointest Endosc*. 2012; 4(2): 28-32. doi: 10.4253/wjge.v4.i2.28.

76. McColl I., Busxey H.J., Veale A.M., Morson B.C. Juvenile polyposis coli. *Proc R Soc Med.* 1964; 57: 896–897.

77. McGarrity T.J., Amos C.I., Baker M.J. Peutz-Jeghers Syndrome. 2001 [Updated 2021]. In: Adam M.P., Feldman J., Mirzaa G.M. editors. *GeneReviews [Internet]. Seattle (WA): University of Washington, Seattle*; 1993-2024. Available from: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1266/

78. McGarrity T.J., Kulin H.E., Zaino R.J. Peutz-Jeghers syndrome. *Am J Gastroenterol.* 2000; 95(3): 596-604. doi: 10.1111/j.1572-0241.2000.01831.x.

79. Mehenni H., Resta N., Guanti G., Mota-Vieira L., Lerner A., Peyman M., Chong K.A., Aissa L., Ince A., Cosme A., et al. Molecular and clinical characteristics in 46 families affected with Peutz-Jeghers syndrome. *Dig. Dis. Sci.* 2007; 52: 1924–1933. doi: 10.1007/s10620-006-9435-3.

80. Miller L.J., Bartholomew L.G., Dozois R.R., Dahlin D.C. Adenocarcinoma of the rectum arising in a hamartomatous polyp in a patient with Peutz-Jeghers syndrome. *Dig Dis Sci.* 1983; 28(11): 1047-1051. doi: 10.1007/BF01311735.

81. Nagtegaal I.D., Odze R.D., Klimstra D., Paradis V., Rugge M., Schirmacher P., Washington K.M., Carneiro F., Cree I.A. WHO Classification of Tumours Editorial Board. *The 2019 WHO classification of tumours of the digestive system. Histopathology*. 2020; 76(2): 182-188. doi: 10.1111/his.13975.
82. Nayak R.S., Kotrashetti V.S., Hosmani J.V. Laugier-Hunziker syndrome. *J. Oral Maxillofac. Pathol.* 2012; 16: 245–250. doi: 10.4103/0973-029X.99079.
83. Nevozinskaya Z., Korsunskaya I., Sakaniya L., Perlamutrov Y., Sobolev V. Peutz-Jeghers syndrome in dermatology. *Acta Dermatovenerol Alp Pannonica Adriat*. 2019; 28(3): 135-137.
84. Ohmiya N., Nakamura M., Takenaka H., Morishima K., Yamamura T., Ishihara M., Miyahara R., Kawashima H., Itoh A., Hirooka Y., Watanabe O., Ando T., Goto H. Management of small-bowel polyps in Peutz-Jeghers syndrome by using enteroclysis, double-balloon enteroscopy, and videocapsule endoscopy. *Gastrointest Endosc.* 2010; 72(6): 1209-1216. doi: 10.1016/j.gie.2010.08.018.
85. Oncel M., Remzi F.H., Church J.M., Connor J.T., Fazio V.W. Benefits of 'clean sweep' in Peutz-Jeghers patients. *Colorectal. Dis.* 2004; 6: 332–335. doi: 10.1111/j.1463-1318.2004.00623.x.
86. Osoegawa A., Kometani T., Nosaki K., Ondo K., Hamatake M., Hirai F., Seto T., Sugio K., Ichinose Y. LKB1 mutations frequently detected in mucinous bronchioloalveolar carcinoma. *Jpn J Clin Oncol.* 2011; 41: 1132–1137. doi: 10.1093/jjco/hyr102.
87. Pérez-Castilla A., Penailillo P., Oksenberg D. Juvenile polyposis syndrome: A case report. *Int J Surg Case Rep*. 2019; 59: 73-75. doi: 10.1016/j.ijscr.2019.04.041.
88. Peutz J.L. A very remarkable case of familial polyposis of the mucous membrane of the intestinal tract and nasopharynx accompanied by peculiar pigmentation of the skin and mucous membrane. *Ned Tijdschr Geneeskd.* 1921; 10: 134–146.
89. Ribeiro I. Junior., Pinto V.C., Santos V.M., Ribeiro K.D. Peutz-Jeghers syndrome in a 21-year-old woman. *Brasília Med.* 2013; 50(1): 71–77.
90. Robinson J., Lai C., Martin A., Nye E., Tomlinson I., Silver A. Oral rapamycin reduces tumour burden and vascularization in Lkb1(+/-) mice. *J Pathol.* 2009; 219(1): 35-40. doi: 10.1002/path.2562.

91. Sachatello C.R., Hahn I.S., Carrington C.B. Juvenile gastrointestinal polyposis in a female infant: report of a case and review of the literature of a recently recognized syndrome. *Surgery* 1974; 75: 107–14.
92. Sandru F., Petca A., Dumitrascu M.C., Petca R.C., Carsote M. Peutz-Jeghers syndrome: Skin manifestations and endocrine anomalies (Review). *Exp Ther Med*. 2021; 22(6): 1387. doi: 10.3892/etm.2021.10823.
93. Saranrittichai S. Peutz-jeghers syndrome and colon cancer in a 10-year-old girl: implications for when and how to start screening? *Asian Pac J Cancer Prev*. 2008; 9(1): 159-161.
94. Schreibman I.R., Baker M., Amos C., McGarrity T.J. The hamartomatous polyposis syndromes: a clinical and molecular review. *Am J Gastroenterol*. 2005; 100(2): 476-490. doi: 10.1111/j.1572-0241.2005.40237.x.
95. Shrivastava A, Gupta A, Gupta A, Shrivastava J. Unusual presentation of intussusception of the small bowel with peutz jeghers syndrome: Report of a case. *J Clin Diagn Res.* 2013; 7: 2296–2297.doi: 10.7860/JCDR/2013/5741.3503.
96. Singh A.D, Gupta A., Mehta N., Heald B., Macaron C., Liska D., Bhatt A., Burke C.A. Occurrence of gastric cancer in patients with juvenile polyposis syndrome: a systematic review and meta-analysis. *Gastrointest Endosc*. 2023; 97(3): 407-414. doi: 10.1016/j.gie.2022.10.026.
97. Soyer P., Aout M., Hoeffel C., Vicaut E., Place V., Boudiaf M. Helical CT-enteroclysis in the detection of small-bowel tumours: a meta-analysis. *Eur Radiol*. 2013; 23: 388–399.
98. Soyer P., Boudiaf M., Fishman E.K., Hoeffel C., Dray X., Manfredi R., Marteau P. Imaging of malignant neoplasms of the mesenteric small bowel: new trends and perspectives. *Crit Rev Oncol Hematol.* 2011; 80(1): 10-30. doi: 10.1016/j.critrevonc.2010.09.010.
99. Sreemantula H.S., Joseph C.A., Jamal F., Agrawal S., Thirumaran R. Intussusception caused by Peutz-Jeghers syndrome. *Cureus.* 2022; 14(4): e23792. doi: 10.7759/cureus.23792.

100. Syarifuddin E., Masadah R., Lusikooy R.E., Warsinggih Uwuratuw J.A., Faruk M. Peutz-Jeghers syndrome in a woman presenting as intussusception: A case report. *Int J Surg Case Rep.* 2021; 79: 286–290. doi: 10.1016/j.ijscr.2021.01.053.

101. Syngal S., Brand R.E., Church J.M. ACG clinical guideline: genetic testing and management of hereditary gastrointestinal cancer syndromes. *Am. J Gastroenterol.* 2015; 110: 223.

102. Tacheci I, Kopacova M, Bures J. Peutz-Jeghers syndrome. *Curr Opin Gastroenterol*. 2021; 37(3): 245-254. doi: 10.1097/MOG.0000000000000718

103. Tomas C., Soyer P., Dohan A., Dray X., Boudiaf M., Hoeffel C. Update on imaging of Peutz-Jeghers syndrome. *World J Gastroenterol*. 2014; 21; 20(31): 10864-10875. doi: 10.3748/wjg.v20.i31.10864.

104. Tomlinson I.P., Houlston R.S. Peutz-Jeghers syndrome. *J. Med. Genet.* 1997; 34: 1007–1011. doi: 10.1136/jmg.34.12.1007.

105. Trau H, Schewach-Millet M, Fisher B K. Peutz-Jeghers syndrome and bilateral breast carcinoma. *Cancer.* 1982; 50: 788–792.

106. Utsunomiya J., Gocho H., Miyanaga T., Hamaguchi E., Kashimure A. Peutz-Jeghers syndrome: its natural course and management. *Johns Hopkins Med J*. 1975; 136(2): 71-82.

107. Vaiphei K, Thapa BR. Juvenile polyposis (coli)--high incidence of dysplastic epithelium. *J Pediatr Surg*. 1997; 32(9): 1287-1290. doi: 10.1016/s0022-3468(97)90303-1.

108. van Leerdam M.E., Roos V.H., van Hooft J.E., Dekker E., Jover R., Kaminski M.F., Latchford A., Neumann H., Pellise M., Saurin J.C., Tanis P.J., Wagner A., Balaguer F., Ricciardiello L. Endoscopic management of polyposis syndromes: European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE) *Guideline. Endoscopy*. 2019; 51(9): 877-895. doi: 10.1055/a-0965-0605.

109. van Lier M.G., Mathus-Vliegen E.M., Wagner A., van Leerdam M.E., Kuipers E.J. High cumulative risk of intussusception in patients with Peutz-Jeghers syndrome: time to update surveillance guidelines? *Am J Gastroenterol.* 2011; 106(5): 940-945.

110. van Lier M.G., Westerman A.M., Wagner A., Looman C.W., Wilson J.H., de Rooij F.W., Lemmens V.E., Kuipers E.J., Mathus-Vliegen E.M., van Leerdam M.E. High cancer risk and increased mortality in patients with Peutz-Jeghers syndrome. *Gut*. 2011; 60: 141–147.

111. van Lier M.G.F., Wagner A., Mathus-Vliegen E.M.H., Kuipers E.J., Steyerberg E.W., van Leerdam M.E. High Cancer Risk in Peutz-Jeghers Syndrome: A Systematic Review and Surveillance Recommendations. *Am. J. Gastroenterol.* 2010; 105: 1258–1264. doi: 10.1038/ajg.2009.725

112. Varabei A., Lagodich N., aliaksandrau S. Laparoscopic-assisted double balloon endoscopy for polypectomy after Peutz-Jeghers syndrome's open surgery. *Technigue in coloproctology.* 2011; 2(15): 235-240.

113. Wagner A., Aretz S., Auranen A., Bruno M.J., Cavestro G.M., Crosbie E.J., Goverde A., Jelsig A.M., Latchford A., Leerdam M.E.V., Lepisto A., Puzzono M., Winship I., Zuber V., Moslein G. The Management of Peutz-Jeghers Syndrome: European Hereditary Tumour Group (EHTG) Guideline. *J Clin Med*. 2021; 10(3): 473-491. doi: 10.3390/jcm10030473.

114. Wangler M.F., Chavan R., Hicks M.J., Nuchtern J.G., Hegde M., Plon S.E., Thompson P.A. Unusually early presentation of small-bowel adenocarcinoma in a patient with Peutz-Jeghers syndrome. *J Pediatr Hematol Oncol.*2013; 35: 323–328. 10.1097/MPH.0b013e318282db11.

115. Wu M., Krishnamurthy K. Peutz-Jeghers Syndrome. *StatPearls [Internet]*. 2023. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing. 2024 Jan. Available from: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK535357/

116. Xu X., Song R., Hu K., Li Y., Jin H., Chen B., Song W., Zhang Y., Xu J., Sun Y. Multidisciplinary management for Peutz-Jeghers syndrome and prevention of vertical transmission to offspring using preimplantation genetic testing. *Orphanet J Rare Dis*. 2022; 17(1): 64-71. doi: 10.1186/s13023-022-02221-z.

117. Yamamoto H. Double-balloon endoscopy. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2005; 3(7): 27-29. doi: 10.1016/s1542-3565(05)00253-3.

118. Yamamoto H., Sekine Y., Sato Y., Higashizawa T., Miyata T., Iino S., Ido K., Sugano K. Total enteroscopy with a nonsurgical steerable double-balloon method. Gastrointest Endosc. 2001; 53(2): 216-20. doi: 10.1067/mge.2001.112181.

119. Yamamoto H., Sugano K. A new method of enteroscopy--the double-balloon method. *Can J Gastroenterol*. 2003; 17(4): 273-274. doi: 10.1155/2003/309532.

120. Young S, Gooneratne S, Strauss F H. Feminizing Sertoli cell tumors in boys with Peutz-Jeghers syndrome. *Am J Surg Pathol*. 1995; 19: 50–58.

121. Yu Q., Subedi S., Tong Y., Wei Q., Xu H., Wang Y., Gong Y., Shi Y. Scalp metastases as first presentation of pulmonary adenocarcinomas: A case report. *Onco Targets Ther.* 2018; 11: 6147–6151. doi: 10.2147/OTT.S174577.

122. Zaba O., Holbe D., Aretz S., Grohe C. LKB1 mutant in a KRAS activated adenocarcinoma of the lung associated with Peutz-Jeghers syndrome: a case report. *Lung Cancer*. 2013; 82(2): 368-369. doi: 10.1016/j.lungcan.2013.08.019.

123. Zbuk K.M., Eng C. Hamartomatous polyposis syndromes. *Nat Clin Pract Gastroenterol Hepatol*. 2007; 4(9): 492-502. doi: 10.1038/ncpgasthep0902.

124. Zhang L.J., Su Z., Liu X., Wang L., Zhang Q. Peutz-Jeghers syndrome with early onset of pre-adolescent gynecomastia: a predigree case report and clinical and molecular genetic analysis. *Am J Transl Res*. 2017; 15; 9(5): 2639-2644.

125. Zhou X.P., Woodford-Richens K., Lehtonen R., Kurose K., Aldred M., Hampel H., Launonen V., Virta S., Pilarski R., Salovaara R., Bodmer W.F., Conrad B.A., Dunlop M., Hodgson S.V., Iwama T., Jarvinen H., Kellokumpu I., Kim J.C., Leggett B., Markie D., Mecklin J.P., Neale K., Phillips R., Piris J., Rozen P., Houlston R.S., Aaltonen L.A., Tomlinson I.P., Eng C. Germline mutations in BMPR1A/ALK3 cause a subset of cases of juvenile polyposis syndrome and of Cowden and Bannayan-Riley-Ruvalcaba syndromes. *Am J Hum Genet*. 2001; 69(4): 704-711. doi: 10.1086/323703.