

И.В. Сичинава, Е.Н. Тюрина, Е.В. Борисова, А.В. Горелов, М.И. Грамматопуло, Е.Ю. Полотнянко, А.Я. Шишов, Е.А. Яблокова

ДИФФУЗНЫЙ СЕМЕЙНЫЙ ПОЛИПОЗ У ДЕТЕЙ: ОБЗОР И ОПИСАНИЕ СОБСТВЕННОГО НАБЛЮДЕНИЯ

Кафедра детских болезней лечебного факультета и Университетская детская клиническая больница
ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова МЗ РФ (Сеченовский университет), г. Москва, РФ



Проведен анализ современных представлений об особенностях этиопатогенеза, диагностики и лечения диффузного семейного полипоза (ДСП). ДСП или системный аденоматозный полипоз (САП) относится к генетически обусловленным мультиопухолевым синдромам, которые представляют собой отдельную группу заболеваний, характеризующихся полипами в желудочно-кишечном тракте, и рассматриваются как потенциально злокачественный многофазный процесс. Описаны наиболее частые клинические проявления патологии и методы ее диагностики, охарактеризованы особенности проведения мониторинга данной категории пациентов. Рассмотрены методы лечения САП, при этом все обнаруженные колоректальные полипы следует удалять. Методом выбора при этом является эндоскопическая полипэктомия. Указана необходимость проведения ранней диагностики и лечения данной категории пациентов, при этом специалисты должны быть информированы о внекишечных доброкачественных и злокачественных проявлениях САП и ассоциациях между ними. Отмечено, что своевременно установленный диагноз наследственного синдрома у пациентов с САП с высоким риском неоплазии, а также проведение динамического наблюдения за ними помогают распознать наличие злокачественной опухоли и обеспечивают возможность щадящего лечения на ранних этапах болезни. Представлено клиническое наблюдение больного с САП, для которого были характерны: начало заболевания с 3 лет, манифестация кишечными проявлениями, болями в животе, отставанием в физическом развитии. При отсутствии адекватного обследования и лечения отмечалось нарастание частоты и интенсивности жалоб. САП был выявлен с помощью колоноскопии и, по данным генетического скрининга, заболевание у родственников отсутствовало.

Ключевые слова: диффузный семейный полипоз, системный аденоматозный полипоз, колоректальный рак, колоноскопия, аутосомно-доминантный тип наследования.

Цит.: И.В. Сичинава, Е.Н. Тюрина, Е.В. Борисова, А.В. Горелов, М.И. Грамматопуло, Е.Ю. Полотнянко, А.Я. Шишов, Е.А. Яблокова. Диффузный семейный полипоз у детей: обзор и описание собственного наблюдения. *Педиатрия*. 2018; 97 (6): 57–62.

I.V. Sichinava, E.N. Tyurina, E.V. Borisova, A.V. Gorelov, M.I. Grammatopulo, E.Yu. Polotnyanko, A.Ya. Shishov, E.A. Yablokova

DIFFUSE FAMILIAL POLYPOSIS IN CHILDREN: REVIEW AND DESCRIPTION OF ORIGINAL OBSERVATION

Pediatric Diseases Department of Medicine Faculty and University Children's Clinical Hospital, I.M. Sechenov
First Moscow State Medical University, Moscow, Russia

Контактная информация:

Сичинава Ира Вениевна – д.м.н., доц., проф. каф. детских болезней лечебного факультета ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова МЗ РФ
Адрес: Россия, 119991, г. Москва, ул. Б. Пироговская, 19/1
Тел.: (915) 186-95-59, **E-mail:** sichinava@mail.ru
Статья поступила 20.03.18, принята к печати 20.06.18.

Contact Information:

Sichinava Ira Veniyevna – MD., associate prof., prof. of Pediatric Diseases Department of Medicine Faculty, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University
Address: Russia, 119991, Moscow, B. Pirogovskaya str., 19/1
Tel.: (915) 186-95-59, **E-mail:** sichinava@mail.ru
Received on Mar. 20, 2018, submitted for publication on Jun. 20, 2018.

The article presents the analysis of modern ideas about peculiarities of etiopathogenesis, diagnosis and treatment of diffuse familial polyposis (DFP). DFP or systemic adenomatous polyposis (SAP) relate to a genetically determined multi-tumor syndromes, which are a separate group of diseases characterized by polyps in the gastrointestinal tract, and are considered as a potentially malignant multifocal process. The most frequent clinical manifestations of pathology and methods of its diagnostics are described, features of monitoring of this category of patients are characterized. The methods of treatment of SAP are considered, while all the detected colorectal polyps should be removed. The preferred method is endoscopic polypectomy. Early diagnosis and treatment of this category of patients is necessary, and specialists should be informed about extraintestinal benign and malignant manifestations of SAP and associations between them. Timely diagnosis of hereditary syndrome in patients with SAP and high-risk of neoplasia, as well as dynamic monitoring of them helps to recognize the malignant tumor and provides the possibility of sparing treatment in the early stages of the disease. The article presents the clinical observation of a patient with SAP, which was characterized by: disease onset from 3 years of age, intestinal manifestations, abdominal pain, delay in physical development. Without adequate examination and treatment, there was an increase in the frequency and intensity of complaints. SAP was diagnosed by colonoscopy and according to genetic screening, relatives had no such disease.

Keywords: *diffuse familial polyposis, systemic adenomatous polyposis, colorectal cancer, colonoscopy, autosomal dominant type of inheritance.*

Quote: *I.V. Sichinava, E.N. Tyurina, E.V. Borisova, A.V. Gorelov, M.I. Grammatopulo, E.Yu. Polotnyanko, A.Ya. Shishov, E.A. Yablokova. Diffuse familial polyposis in children: review and description of original observation. *Pediatrics*. 2018; 97 (6): 57–62.*

Диффузный семейный полипоз (ДСП) или системный аденоматозный полипоз (САП) относятся к генетически обусловленным мультиопухолевым синдромам, которые представляют собой отдельную группу заболеваний, характеризующихся полипами в желудочно-кишечном тракте (ЖКТ). Для этих болезней характерен высокий риск развития рака, в частности, внекишечной локализации [1–3].

САП является аутосомно-доминантным заболеванием, характеризующимся образованием сотен и тысяч аденом в толстой (ТК) и прямой кишке, нередко и в тонкой кишке, и в желудке [4]. Наследственный характер САП подтвержден результатами генеалогических исследований. Если семейный характер заболевания не прослеживается в анамнезе, принято говорить о том, что истинный диффузный полипоз является наследственным заболеванием, который наследуется по принципу аутосомной доминанты, при этом степень пенетрантности гена составляет до 80% [3].

Диффузный полипоз ТК рассматривают как потенциально злокачественный многофокусный процесс [5, 6]. Эта патология включает следующие формы: аденопапилломатозный, кистозно-гранулирующий (ювенильный), гиперпластический (милиарный) и смешанный полипоз [2, 7]. В детском возрасте раковое превращение полипов практически не наблюдается, однако болезнь прогрессирует, что приводит к инвалидизации.

Ранней диагностике и планированию лечения данной категории пациентов способствуют знание внекишечных доброкачественных и злокачественных проявлений и ассоциаций между ними, а также возможность установления генотип–фенотип корреляций у носителей мутаций в гене *APC*. Клиническое распознавание патологии необходимо как в связи с высоким риском малигнизации полипов (до 1% коло ректального рака), так и вследствие угрозы развития специфически ассоциированных внеки-

шечных неоплазий, манифестирующих в разном возрасте у данной категории больных [1]. Кроме того, течение заболевания нередко сопровождается осложнениями, опасными для жизни – кровотечениями, инвагинацией или обструкцией кишечника [7].

Цель работы – анализ современных представлений об особенностях этиопатогенеза, диагностики и лечения ДСП с представлением собственного клинического наблюдения.

В настоящее время известно, что заболевание имеет аутосомно-доминантный тип наследования, частота его составляет 1 на 10 000 новорожденных [3, 8].

Установлено, что предрасположенность к САП вызывается герминальной мутацией в гене *APC* (Adenomatous Polyposis Coli), который идентифицирован на хромосоме 5q21 в 1991 г. [8, 9]. Ген *APC* является геном-супрессором, состоит из 15 экзонов, при этом 15-й экзон занимает $\frac{3}{4}$ кодирующего сиквенса. Ген *APC* является частью протеинового комплекса и задействован в регуляции процессов фосфорилирования и деградации β -катенина. APC-протеин регулирует пролиферацию клеток кишечных крипт, миграцию этих клеток, апоптоз и передачу внутриклеточного сигнала [10].

Мутации в гене *APC* представляют собой преимущественно трудно выявляемые большие делеции. К настоящему времени известно более 900 подобных мутаций [11].

У больных со слабовыраженной формой САП в ряде случаев выявляют мутации в генах *APC* или *MUTYH*, при этом продукт последнего участвует в эксцизионной репарации ДНК, а биаллельные мутации на данном участке приводят к развитию САП [12].

Охарактеризованы границы интервалов в гене *APC* при САП. Установлено, что более легкое течение заболевания объясняется сохранением экспрессии альтернативного сплайсингового

транскрипта гена *APC*, не содержащего мутации, поскольку в его составе нет экзона 9 [13].

Классическая клиническая картина САП подразделяется на тяжелую, умеренную и слабовыраженную форму заболевания. Тяжелая форма болезни характеризуется диффузным полипозом с наличием 2–5 тыс полипов, их ранним появлением, поражением преимущественно левой половины ТК, а также быстрой малигнизацией полипов [12].

Для умеренной формы САП характерно наличие сотен и более аденоматозных полипов, локализующихся в дистальных отделах ТК.

Слабовыраженная форма САП (аттенуированная) характеризуется небольшим количеством (20–100) аденом, в большинстве случаев локализующихся в правой половине ТК, появляющихся в более позднем (старше 15 лет) возрасте. У 10% носителей синдрома первых двух форм полипы выявляются в возрасте до 10 лет, к 20 годам аномальное разрастание тканей отмечается у таких пациентов в 95% случаев. Семейный анамнез отягощен у большинства больных [14].

У детей нередко наблюдается ювенильный диффузный полипоз, относительно редкий вариант заболевания, который начинается в раннем детском возрасте и проявляется в полной мере в возрасте 16–18 лет [15]. Для данного варианта характерно преобладание крупных полипов на длинных ножках, образования выявляются преимущественно в прямой и сигмовидной кишках и располагаются по одиночке и группами.

Дети с этой патологией предъявляют жалобы на периодические, умеренно выраженные боли в животе без четкой локализации. Из жалоб также отмечают постоянные обильные кровянистые выделения при дефекации, нередко – диарею. Развиваются стойкая анемия и отставание в физическом развитии [9]. С возрастом выраженность симптомов нарастает. Болезнь может возникать в первые годы жизни, пик заболеваемости приходится на возраст старше 10 лет [3]. При микроскопии в ювенильном полипе обнаруживаются кистозно-расширенные железы, выстланные цилиндрическим эпителием без признаков дисплазии. В хорошо развитой строме нередко выявляются воспалительные инфильтраты [3].

Достаточно частым компонентом САП являются доброкачественные узлы в щитовидной железе (2–12%), рак щитовидной железы (РЩЖ) (38–79%) [16], гепатобластомы [17]. Сочетание множественных аденом ТК с опухолью мозга известно как глиома-полипозный синдром (синдром Туркота), который рассматривается в качестве варианта САП [18].

У пациентов с САП может наблюдаться и косегрегация – совместное наследование двух признаков, проявляющееся сочетанием опухолей мозга и папиллярного РЩЖ [18].

Важным методом диагностики САП является ректороманоскопия. Метод информативен, позволяет обнаружить большую часть полипов ТК, которые более чем в 50% случаев локализируются в прямой и сигмовидной кишках, на расстоянии 25–30 см от края заднего прохода.

Клинический диагноз САП не представляет сложности, если он подтверждается при проведении колоноскопии с выявлением полипов у членов семей пациентов. Генетическое тестирование начинают с члена семьи-носителя синдрома, других родственников тестируют в случае идентификации мутации в гене *APC* у носителя [19, 20]. Риск наследования герминальной мутации потомками составляет 50%, как и при любом другом аутосомно-доминантном заболевании. Герминальная мутация обнаруживается у 30–80% пациентов с САП, в 30% случаев она возникает *de novo* или в результате мозаицизма [21, 22].

При отсутствии мутации у пациента с полипами (как в гене *APC*, так и в гене *MUTYH*) обследуют родственников первой степени родства. При обнаружении мутации всем родственникам, подозрительным на САП, проводится прямое тестирование ДНК [23]. Мониторинг данной категории пациентов включает ежегодное проведение колоноскопии с биопсией полипов с 10–12-летнего возраста до 35 лет.

Родственникам пациентов с САП колоноскопию следует проводить с пубертатного возраста или ориентироваться на наличие таких проявлений, как диарея, боли в животе, кровь в стуле, метаболические расстройства (снижение уровня белка, холестерина, гипокалиемия), дисбактериоз [2, 21].

Учитывая высокий риск развития гепатобластомы у детей, рекомендуется осуществлять анализ уровня α -фетопротейна и ультразвуковое исследование (УЗИ) органов брюшной полости. Исследования следует выполнять каждые полгода, опасность заболевания сохраняется до 15-летнего возраста [23].

Обследование головного мозга начинают проводить после 2 лет. При этом следует учитывать, что вышеперечисленные опухоли могут возникать еще до появления полипов в кишечнике.

Имеет клиническое значение и ирригоскопия, применение которой (двойного контрастирования, нетугого заполнения) дает возможность диагностировать большинство полипов более 1 см в диаметре, позволяет уточнить распространение опухоли, ее операбельность и наличие осложнений [24].

Переходя к рассмотрению методов лечения, отметим, что лечение этой патологии хирургическое. Все обнаруженные колоректальные полипы следует удалять, исключением является только выявление одиночных полипов, диаметр которых не превышает 0,5 см. В таких случаях возможна выжидательная тактика с выполнением повторной эндоскопии.

В настоящее время методом выбора при лечении одиночных полипов ТК является эндоскопическая полипэктомия.

Прогноз заболевания неблагоприятный – у всех пациентов с диффузным полипозом со временем выявляют рак. Несмотря на то, что причины диффузного полипоза изучены хорошо, мероприятия по эффективной профилактике

заболевания на сегодня не разработаны. В обязательном порядке обследуют всех родственников больного, в т.ч. детей в возрасте 10–12 лет. Генетики рекомендуют начинать обследование членов семьи больного с молекулярно-генетического анализа для выявления специфических мутаций в геноме [12].

В ряде исследований авторами приведены результаты многолетнего опыта диагностики и лечения больных САП. Так, в работе S. Cohen и соавт. (2014) выполнено обобщение 11-летнего опыта лечения больных САП в 3 израильских медицинских центрах. Проанализированы медицинские данные 50 детей с полипозными синдромами в возрасте до 18 лет и их семей с диагнозом САП в 1999–2010 гг., проанализированы клинические проявления заболевания, генетический профиль пациентов, особенности их наблюдения и лечения. Отмечено, что наиболее частым синдромом был САП у 33 детей (66%), из которых у 25 больных (75,7%) была выявлена соответствующая мутация. Средний возраст обследуемых составил $10,6 \pm 3,9$ года (от 4 до 17 лет). Большинство детей было обследовано на основании данных семейного анамнеза синдрома полипоза (42 ребенка, 84%). У 32 детей с САП наиболее частыми жалобами были ректальное кровотечение (42%), боли в животе (22%), признаки инвагинации (10%) и диарея (4%). Всем пациентам были выполнены колоноскопия и эндоскопия верхних отделов ЖКТ, 13 детям была произведена операция – резекция ТК (39%). Рак ТК был выявлен у одного 12-летнего пациента с САП [25].

В работе R.D. Knedy и соавт. (2014) был проанализирован опыт диагностики и лечения САП в течение 24 лет. Были изучены данные 163 пациентов с САП в возрасте до 20 лет. Диагностика проводилась с помощью колоноскопии (69%), а также по данным генетического скрининга (25%), средний возраст постановки диагноза составил 12,5 лет. У большинства детей (58%) не было отмечено каких-либо симптомов заболевания, при этом диагноз был поставлен на основании данных семейного анамнеза. Ректальное кровотечение было наиболее распространенным симптомом заболевания, оно отмечалось в 37% случаев. Средний возраст выявления полипов составил 13,4 лет, при этом у 60% обследуемых было выявлено более 50 полипов. Рак обнаружен в одном случае при колоноскопической биопсии и в 5 случаях при колонэктомии.

Семейный анамнез САП был выявлен в 85% случаев. 53% пациентов прошли генетическое тестирование, которое подтвердило наличие мутации APC у 88% больных. Экстракишечные проявления заболевания включали врожденную гипертрофию эпителия сетчатки (11,3%), десмоиды (10,6%), остеомы (6,7%), эпидермальные кисты (5,5%), папиллярный РЦЖ (3,1%), опухоль печени (гепатобластома) (2,5%). Авторами отмечено 6 летальных исходов от САП [26].

Ниже приводим собственное клиническое наблюдение больного с САП ТК с манифестацией с 3-летнего возраста.

Больной Д., 5 лет, поступил в отделение гастроэнтерологии УДКБ Первого МГМУ им. И.М. Сеченова с жалобами на боли в животе, разжиженный стул с примесью крови и слизи, неперева-ренными включениями, сниженный аппетит, отставание в физическом развитии. Мальчик от II беременности, протекавшей на фоне гестоза, выраженных отеков в III триместре, I срочных родов, родоразрешение путем экстренной операции кесарева сечения. Масса тела при рождении 3300 г, длина 49 см. На грудном вскармливании до 3,5 мес, затем до года вскармливание коровьим молоком и кашами, далее – общий стол. В периоде новорожденности – перинатальное поражение ЦНС, затем частые ОРВИ, аденоидиты, аллергический риноконъюнктивит, ангина, ветряная оспа. Профилактические прививки в срок, без реакций. Наследственность по заболеваниям органов ЖКТ не отягощена.

До 3 лет ребенок в развитии не отставал, затем ухудшился аппетит, стул стал разжиженным (1–2 раза в день), болевого синдрома при этом не было. Мальчик стал хуже прибавлять в весе. В возрасте 5 лет появились сильные боли в поясничной области, обильное потоотделение, повышение температуры тела до $37,2^{\circ}\text{C}$, стул с большим количеством крови, слизи, неперева-ренной пищи. За последующие 2 месяца такие эпизоды повторялись трижды. По месту жительства обследован. Исключены инфекции: сальмонеллез, кампилобактериоз, ротавирусная инфекция, шигеллез; проводилась дифференциальная диагностика между воспалительными заболеваниями кишечника, синдромом раздраженной толстой кишки, целиакией. По данным лабораторной диагностики: общий анализ крови без патологии, антитела к тканевой трансглутаминазе – в пределах нормы; фекальный кальпротектин не повышен. Эндокринологом диагностирована конституциональная задержка физического развития: у ребенка 5 лет костный возраст соответствует 3 годам, соматомедин на нижней границе нормы ($\text{C } 53,6 \text{ нг/мл}$). При проведении УЗИ органов брюшной полости выявлен лабильный перегиб желчного пузыря. По данным МРТ брюшной полости обнаружено образование в правой доле печени (в S8 – участок $1,2 \times 1,1 \times 1,3$ см измененного сигнала с нечеткими контурами, небольшим ограничением диффузии). Консультирован онкологом: доброкачественное образование печени. По данным эзофагогастроудоденоскопии (ЭГДС) – распространенный гастрит, бульбит, еунит. При проведении колоноскопии обнаружены эндоскопические признаки колита, сигмоидита, проктита, воспаления анального сфинктера. Результаты морфологического исследования выявили тубулярные аденомы ТК, что позволяло заподозрить начальные проявления САП.

При поступлении в отделение гастроэнтерологии УДКБ (Сеченовский университет) в статусе обращало внимание, что мальчик низкого гармоничного физического развития (рост 99 см, вес 16 кг). Кожные покровы бледно-розовые, чистые. Язык умеренно обложен белым налетом. Живот при пальпации болезненный в эпигастрии, в зоне Шоффара, точке Кера, по ходу ТК, больше в подвздошных областях. Печень +1 см из-под края правой реберной дуги по среднеключичной линии, селезенка не пальпируется. Стул оформленный, без патологических примесей.

В общем анализе крови лейкоцитоз $16 \cdot 10^9/\text{л}$ с нейтрофильным сдвигом, СОЭ 27 мм/ч. Биохимический анализ крови – без патологии. В копрограмме обнаружены мышечные волокна с исчерченностью. Анализ кала на скрытую кровь (бензидиновая проба) – отрицательный.

УЗИ органов брюшной полости выявило лабильный перегиб в средней и верхней трети желчного пузыря, симптом «плавающих хлопьев», увеличение правой доли печени на 1 см. В 8-м сегменте печени визуализируется участок паренхимы несколько сниженной эхогенности с достаточно четким контуром, овальной формы, размерами 16x9 мм с единичными пикселями кровотока при ЦДК (гемангиома?). По данным иммунохимического анализа крови (хорионический гонадотропин человека $<1,2$ мМЕд/мл, α -фетопротеин 1,1 нг/мл), патологии нет. Серологический анализ крови на anti-Echinococcus IgG отрицательный.

При исследовании ДНК, выделенной из лейкоцитов периферической крови, методом ПЦР, конформационно-чувствительным электрофорезом и секвенированием обнаружена мутация с.4127-4128delAT (p. Tg1376Cys fsx9) в гене APC.

Консультирован хирургом: хирургическая коррекция в данный момент не требуется.

Клинический диагноз: основной: семейный аденоматозный полипоз толстой кишки, генетически подтвержденный (мутация с.4127-4128delAT (p. Tg1376Cys fsx9) в гене APC; сопутствующий диагноз: хронический колит, обострение; хронический гастрит, обострение; хронический дуоденит, обострение; функциональные нарушения желчевыводящих путей, билиарный сладж; вторичные изменения поджелудочной железы; гемангиома (?) печени.

Учитывая наличие распространенного воспаления слизистой оболочки ЖКТ, мальчику была назначена противовоспалительная терапия препаратом 5-аминосалициловой кислоты – Асакол и препаратом висмута – Новобисмол. На фоне проводимой терапии отмечена положительная динамика: улучшился аппетит, купировались боли в животе, нормализовался стул. Выписан с рекомендациями продолжить начатую в стационаре медикаментозную терапию с коррекцией в динамике наблюдения с учетом данных клинико-лабораторного и инструментального контро-

ля. Диспансерный учет у педиатра, гастроэнтеролога, онколога.

Данное наблюдение САП интересно следующими особенностями: раннее начало заболевания (с 3 лет) с манифестацией кишечных проявлений, болями в животе, отставание в физическом развитии. Отсутствие адекватного обследования и лечения в начале заболевания привели в динамике к нарастанию частоты и интенсивности жалоб (кишечных и внекишечных); САП выявлен с помощью колоноскопии и по данным генетического скрининга. Отсутствовало данное заболевание у родственников. Возможно сочетание САП с опухолью печени.

Заключение

Анализ данных литературы свидетельствует, что своевременно установленный диагноз наследственного синдрома у пациентов с САП с высоким риском неоплазии, а также проведение динамического наблюдения за ними помогают распознать наличие злокачественной опухоли и обеспечивают возможность щадящего лечения на ранних этапах болезни.

Наше наблюдение САП у ребенка показывает, что для установления или верификации диагноза, оценки риска возникновения рака, радикального лечения и лучшего прогноза для пациентов необходим мультидисциплинарный подход педиатров, проктологов, онкологов, патоморфологов, генетиков и молекулярных биологов в рамках исследований, позволяющих расширить существующие представления о природе САП, усовершенствовать алгоритмы диагностики и ведения данного контингента пациентов.

Конфликт интересов: авторы заявили об отсутствии конфликта интересов.

Sichinava I.V.  0000-0002-6140-504X

Tyurina E.N.  0000-0002-6305-3121

Borisova E.V.  0000-0003-4893-6185

Gorelov A.V.  0000-0001-9257-0171

Grammatopulo M.I.  0000-0002-5203-3053

Polotnyanko E.Yu.  0000-0003-4055-0931

Shishov A.Ya.  0000-0002-1898-6192

Yablokova E.A.  0000-0003-3364-610X

Литература

1. 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.
2. Лаптева Е.А., Козлова И.В., Мясина Ю.Н., Пахомова А.Л. Полипы толстой кишки: эпидемиология, факторы риска, критерии диагностики, тактики ведения (обзор). *Саратовский научно-медицинский журнал*. 2013; (2): 252–259.
3. Latchford AR, Neale K, Phillips RK, Clark SK. Juvenile polyposis syndrome: a study of genotype, phenotype, and long-term outcome. *Dis. Colon. Rectum*. 2012; 55: 1038–1043.
4. Sieber OM, Tomlinson IP, Lamlum H. The adenomatous polyposis coli (APC) tumour suppressor-genetics, function and disease. *Mol. Med. Today*. 2000; 6 (12): 462–469.
5. Jasperson KW, Tuohy TM, Neklason DW, Burt RW. Hereditary and Familial Colon. *Cancer. Gastroenterol*. 2010; 138 (6): 2044–2058.
6. Gatalica Z, Torlakovic E. Pathology of the hereditary colorectal carcinoma. *Fam. Cancer*. 2008; 7 (1): 15–26.
7. Ривкин В.Л., Капуллер Л.Л., Белоусова Е.А. Колопроктология: Руководство для врачей. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2011.

8. Levine JS, Ahnen DJ. Clinical practice. Adenomatous polyps of the colon. *N. Engl. J. Med*. 2006; 355 (24): 2551–2557.
9. Groden J, Thliveris A, Samowitz W, Carlson M, Gelbert L, Albertsen H, Joslyn G, Stevens J, Spirio L, Robertson M. Identification and characterization of the familial adenomatous polyposis coli gene. *Cell*. 1991; 66: 589–600.
10. Lowichik A, Jackson WD, Coffin CM. Gastrointestinal polyposis in childhood: clinicopathologic and genetic features. *Pediatr. Dev. Pathol*. 2003; 6 (5): 371–391.
11. Nugent KP, Phillips RK, Hodgson SV, Cottrell S, Smith-Ravin, Pack K, Bodme WF. Phenotypic expression in familial adenomatous polyposis: partial prediction by mutation analysis. *Gut*. 1994; 35: 1622–1623.
12. Barnard J. Screening and Surveillance Recommendations for Pediatric Gastrointestinal Polyposis Syndromes. *J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr*. 2009; 48 (Suppl. 2): 75–78.
13. Soravia C, Berk T, Madlensky L, Mitri A, Cheng H, Gallinger S, Cohen Z, Bapat B. Genotype – phenotype correlations in attenuated adenomatous polyposis coli. *Am. J. Hum. Genet*. 1998; 62: 1290–301.
14. Wood LD, Salaria SN, Cruise MW. Tract Lesions in Familial Adenomatous Polyposis (FAP) Enrichment of Pyloric

Gland Adenomas and Other Gastric and Duodenal Neoplasms. *Am. J. Surg. Pathol.* 2014; 38 (3): 389–393.

15. *Brosens LA, van Hattem WA, Jansen M, de Leng WW, Giardiello FM, Offerhaus GJ.* Gastrointestinal polyposis syndromes. *Curr. Mol. Med.* 2007; 7 (1): 29–46.

16. *Jarrar AM, Milas M, Mitchell J, Laguardia L, O'Malley M, Berber E, Siperstein A, Burke C, Church JM.* Screening for thyroid cancer in patients with familial adenomatous polyposis. *Ann. Surg.* 2011; 253 (3): 515–551.

17. *Baretton GB, Autschbach F, Baldus S, Bläker H, Fallner G, Koch HK, Langner C, Lüttges J, Neid M, Schirmacher P, Tannapfel A, Vieth M, Aust DE.* Histopathological diagnosis and differential diagnosis of colorectal serrated polyps: findings of a consensus conference of the working group «gastroenterological pathology of the German Society of Pathology». *Pathologie.* 2011; 32 (1): 76–82.

18. *Attard TM, Giglio P, Koppula S, Snyder C, Lynch HT.* Brain tumors in individuals with familial adenomatous polyposis: a cancer registry experience and pooled case report analysis. *Cancer.* 2007; 109 (4): 761–766.

19. *Cetta F, Olschwang S, Petracci M, Montalto G, Baldi C, Zuckermann M, Mariani Costantini R, Fusco A.* Genetic alterations in thyroid carcinoma associated with familial adenomatous polyposis: clinical implications and suggestions for early detection. *World J. Surg.* 1998; 22 (12): 1231–1236.

20. *Dunlop MG.* Guidance on gastrointestinal surveillance for hereditary non-polyposis colorectal cancer, familial adenomatous polyposis, juvenile polyposis, and Peutz–Jeghers syndrome. *Gut.* 2002; 51 (Suppl. 5): 21–27.

21. *Half E, Bercovich D, Rozen P.* Familial adenomatous polyposis. *Orphanet. J. Rare Dis.* 2009; 12: 4–22.

22. *Aust DE, Baretton GB.* Serrated polyps of the colon and rectum (hyperplastic polyps, sessile serrated adenomas, traditional serrated adenomas, and mixed polyps): proposal for diagnostic criteria. *Virchows Archiv.* 2010; 457 (3): 291–297.

23. *Haji A, Ryan S, Bjarnason I, Papagrigroriadis S.* High frequency mini-probe ultrasound as a useful adjunct in the management of patients with malignant colorectal polyps. *Colorectal. Disease.* 2013; 15 (3): 304–308.

24. *Осадчук М.А., Козлова И.В.* Болезни тонкой и толстой кишки. Саратов: Изд-во Саратов. мед. ин-та, 1998: 192.

25. *Cohen S, Gorodnichenco A, Weiss B, Lerner A, Ben-Tov A, Yaron A, Reif S.* Polyposis syndromes in children and adolescents: a case series data analysis. *Eur. J. Gastroenterol. Hepatol.* 2014; 26 (9): 972–977.

26. *Knedy RD, Potter DD, Moir CR, El-Youssef M.* The natural history of familial adenomatous polyposis syndrome: a 24 year review of a single center experience in screening, diagnosis, and outcomes. *J. Pediatr. Surg.* 2014; 49 (1): 82–86.

РЕФЕРАТЫ

ПИЩЕВЫЕ ДОБАВКИ И ЗДОРОВЬЕ ДЕТЕЙ

Задача данной работы – проанализировать и осветить возникающие проблемы здоровья детей, связанные с использованием красителей, ароматизаторов и химических веществ, преднамеренно добавленных к пище во время обработки (прямые пищевые добавки), а также веществ в контактных материалах для пищевых продуктов, включая клеи, красители, покрытия, бумагу, картон, пластик и другие полимеры, которые могут загрязнять продукты питания как часть упаковочного или технологического оборудования (непрямые пищевые добавки); дать разумные рекомендации, которые педиатр мог бы использовать в повседневной практике; предложить возможные реформы текущего процесса регулирования в Управлении по контролю за продуктами и лекарствами США (FDA) в области пищевых добавок. За последние 20 лет растет беспокойство вопросами пищевых добавок, отчасти из-за исследований, в которых авторы фиксируют нарушения эндокринной системы и другие неблагоприятные последствия для здоровья. В некоторых случаях воздействие этих химических веществ значительно выше среди меньшинств и групп населения с низким доходом. Регулирование и надзор за многими пищевыми добавками являются недостаточными из-за

нескольких ключевых проблем в Федеральном законе о пищевых продуктах, лекарствах и косметике. Существующие требования для получения статуса «в целом, считается безопасным» недостаточны для обеспечения безопасности пищевых добавок и не содержат адекватной защиты от конфликта интересов. Кроме того, FDA не имеет достаточных полномочий для получения данных о химических веществах на рынке или переоценки их безопасности для здоровья человека. Это критические недостатки в нынешней системе регулирования пищевых добавок в США. Данные о влиянии пищевых добавок на здоровье детей ограничены или отсутствуют; однако в целом младенцы и дети более подвержены воздействию химических веществ. В срочном порядке необходимы существенные улучшения в системе регулирования пищевых добавок, в т.ч. в значительной степени дополнение или замена критериев определения добавки как «безопасной», повторное тестирование всех ранее одобренных химических веществ и прямое маркирование добавок, по которым нет достоверных данных.

Leonardo Trasande, Rachel M. Shaffer, Sheela Sathyanarayana. The Journal of Pediatrics, 2018; 142/2.

18-ЛЕТНЯЯ ПАЦИЕНТКА С ОСТРОЙ ХРОНИЧЕСКОЙ АБДОМИНАЛЬНОЙ БОЛЬЮ

18-летняя пациентка со сложным медицинским анамнезом поступила в лечебное учреждение после двух дней рвоты и болей в нижней части живота. В течение последних 5 месяцев у нее был отмечен рецидивирующий панкреатит и сделана холецистэктомия. Дополнительные симптомы включали тошноту, анорексию, запоры и потерю веса на 18 кг в течение 4 месяцев. Состояние пациентки ухудшилось, обследование выявило тахикардию, гипертонию и чувствительность к легкой пальпации живота. Результаты ее первоначальных лабораторных исследований показали умеренно повышенные ферменты печени (аспартатаминотрансфераза 68 ед/л, аланинаминотрансфераза 80 ед/л) и нормальный уро-

вень липазы. Больной прописали болеутоляющие и контроль питания. В течение следующих нескольких дней значения липазы увеличились до 1707 ед/л. Несмотря на оптимизацию ведения острого панкреатита, симптомы у пациентки сохранялись. Дальнейший сбор данных анамнеза и лабораторные исследования в конечном итоге позволили установить диагноз. Экспертная группа анализирует тактику ведения пациентки и дальнейшее лечение в соответствии с диагнозом.

Mark H. Corden, Jamie Frediani, Frank Xu, Quin Y. Liu, Shiu-Yi Emily Chen, D. Montgomery Bissell, Kathleen Ostrom. The Journal of Pediatrics, 2018; 141/5.