

MutYH-ассоциированный полипоз толстой кишки

М.Х. Тобоева^{1,2}, Ю.А. Шельгин^{1,2}, С.А. Фролов², А.М. Кузьминов², А.С. Цуканов²

¹ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, Москва, Россия;

²ФГБУ «Государственный научный центр колопроктологии им. А.Н. Рыжих» Минздрава России, Москва, Россия

Аннотация

MutYH-ассоциированный полипоз является единственным полипозным синдромом с аутосомно-рецессивным типом наследования, часто фенотипически схожим с ослабленной формой семейного аденоматоза толстой кишки. Для развития заболевания необходимы мутации в обоих аллелях гена, однако отмечен повышенный риск развития колоректального рака у носителей моноаллельных мутаций. Диагноз *MutYH*-ассоциированного полипоза должен подозреваться при колоректальном раке у больного старше 45 лет на фоне полипов в толстой кишке. В обзоре представлены современные алгоритмы диагностики и лечения заболевания.

Ключевые слова: *MutYH*-ассоциированный полипоз, семейный аденоматоз толстой кишки, биаллельная мутация, моноаллельная мутация, колэктомия.

Для цитирования: Тобоева М.Х., Шельгин Ю.А., Фролов С.А. и др. *MutYH*-ассоциированный полипоз толстой кишки. *Терапевтический архив*. 2019; 91 (2): 97–100. DOI: 10.26442/00403660.2019.02.000124

MutYH-associated polyposis

M.Kh. Toboeva^{1,2}, Yu.A. Shelygin^{1,2}, S.A. Frolov², M.A. Kuzminov², A.S. Tsukanov²

¹Russian Medical Academy of Continuing Professional Education of the Ministry of Health of the Russian Federation, Moscow, Russia;

²A.N. Ryzhikh State Scientific Centre of Coloproctology of the Ministry of Health of the Russian Federation, Moscow, Russia

MutYH-associated polyposis is the only polyposis syndrome with an autosomal recessive type of inheritance, often phenotypically similar to a weakened form of familial adenomatous polyposis. For the development of the disease mutations in both alleles of the gene are required, but an increased risk of developing colorectal cancer in carriers of monoallelic mutations is noted. The diagnosis of *MutYH*-associated polyposis should be suspected in a patient with colorectal cancer over 45 years old on the background of polyps in the colon. The review presents modern algorithms for diagnostic and treatment of the disease.

Keywords: *MutYH*-associated polyposis, familial adenomatous polyposis, biallelic mutation, monoallelic mutation, colectomy.

For citation: Toboeva M.Kh., Shelygin Yu.A., Frolov S.A., et al. *MutYH*-associated polyposis. *Therapeutic Archive*. 2019; 91 (2): 97–100. DOI: 10.26442/00403660.2019.02.000124

САТК – семейный аденоматоз толстой кишки

Семейный аденоматоз толстой кишки (САТК) имеет аутосомно-доминантный тип наследования и является наиболее частым заболеванием среди всех аденоматозных полипозных синдромов. Классическая форма САТК представлена сотнями, а порой и тысячами аденом, развивающихся в толстой кишке больного, неизбежно трансформирующихся в колоректальный рак при условии несвоевременного выполнения колпроктэктомии [1–3]. Клинически менее агрессивным вариантом течения заболевания является аттенуированная (ослабленная) форма САТК, характеризующаяся развитием меньшего количества аденоматозных полипов (<100) и их более поздней (после 45–50 лет) злокачественной трансформацией [4–7]. Наследственной причиной САТК, как правило, являются герминальные мутации в гене *APC* [1, 8]. Другими проявлениями заболевания могут быть полипы, локализующиеся в верхних отделах желудочно-кишечного тракта, десмоидные опухоли и остеомы [5, 9, 10]. Менее изученным вариантом аденоматозного полипоза является *MutYH*-ассоциированный полипоз, который клинически может напоминать как ослабленную, так и классическую форму САТК. Этому варианту аденоматозного полипоза и будет посвящен данный обзор.

MutYH-ассоциированный полипоз. Генетические и клинические характеристики

Наследственные мутации (т. е. те, которые находятся в ДНК каждой клетки организма, содержащей ядро) в гене

APC встречаются не у всех пациентов с классической (50–75%) и ослабленной (10–30%) формой семейного аденоматоза толстой кишки [1, 4, 11]. В связи с этим проведен поиск других генов, герминальные мутации в которых могли бы восполнить данные пробелы. В 2002 г. N. Al-Tassan и соавт. впервые описали наличие наследственных биаллельных мутаций в гене *MutYH* при исследовании трех кровных родственников из одной валлийской семьи, пораженных аденоматозными полипами и колоректальным раком на их фоне. Ген *MutYH* включает 16 кодирующих экзонов и располагается на 1-й хромосоме в участке 1p34.1. Данный ген кодирует белок, участвующий в эксцизионной репарации ДНК и восстановлении окислительного повреждения гуанина. Известно, что окислительное повреждение ДНК происходит при пролиферации клеток и прогрессирует с возрастом. Некоторые органы, такие как кишечник, часто подвергаются воздействию окислителей, что сказывается на их канцерогенном потенциале. Дисфункция основного пути репарации после окислительного повреждения определена как фактор риска развития множественных аденом толстой кишки и колоректального рака. Снижение экспрессии белка *MutYH*, обусловленное наследственными мутациями данного гена, в кишечных крипах приводит к высокой частоте нуклеотидных замен в ДНК: G:C на T:A, при этом в гене *APC* возникают соматические (в ДНК определенной группы клеток толстой кишки) нонсенс-мутации, а также мутации сайта сплайсинга, что обуславливает развитие дальнейшей злокачественной трансформации колоректальных полипов [12].

MutYH-ассоциированный полипоз является единственным полипозным синдромом с аутосомно-рецессивным типом наследования (для развития которого необходимы мутации в обоих аллелях гена), часто фенотипически схожим с ослабленной формой САТК [2, 9]. При этом необходимо отметить, что даже носители гетерозиготных (моноаллельных) мутаций, согласно некоторым данным, могут иметь повышенный риск развития колоректального рака. Так, в одном из наиболее крупных исследований, включающем 2332 пациента с моноаллельными мутациями в гене *MutYH*, показано, что риск развития колоректального рака у них зависел от наличия отягощенного семейного анамнеза. Так, риск развития рака толстой кишки независимо от семейного анамнеза составил 5,6% для женщин и 7,2% для мужчин, тогда как среди лиц, имеющих первую линию родства с больными колоректальным раком, риск составил 10% для женщин и 12,5% для мужчин [13].

На сегодняшний день открыто более 120 уникальных патогенных наследственных вариантов в гене *MutYH*, большинство из которых являются миссенс-мутациями [8, 14]. Во время изучения гена *MutYH* в семье с полипозом N. Al-Tassan и соавт. обнаружили два варианта герминальных миссенс-мутаций – p.Y179C и p.G396D (ранее обозначались Y165C и G382D, соответственно) [12]. На сегодняшний день данные варианты (p.Y179C и p.G396D) являются наиболее распространенными мутациями и встречаются в 80% случаев заболевания у европейцев [7, 8, 10, 12, 15]. При этом по встречаемости наследственных мутаций в гене *MutYH* имеют место явные популяционные особенности, поскольку варианты p.Y179C и p.G396D не найдены ни в азиатской, ни в еврейской популяции.

Стоит также отметить, что при анализе различных видов мутаций выяснилось, что фенотипически более неблагоприятным вариантом является мутация p.Y179C [8, 14–16]. Так, по данным работы S. Syngal и соавт., средний возраст развития колоректального рака у пациентов с мутацией p.Y179C составляет 46 лет [10], в то время как в исследовании M. Nielson и соавт. показано, что пациентам с мутацией p.G396D диагноз *MutYH*-ассоциированного полипоза устанавливают в возрасте после 50 лет и они имеют меньший риск развития колоректального рака [8]. Данные результаты необходимо учитывать при разработке персонализированной стратегии для диагностики и скрининга подобного рода пациентов.

Диагноз *MutYH*-ассоциированного полипоза в первую очередь следует заподозрить при наличии у больного от 10 до нескольких сотен аденоматозных полипов в толстой кишке, со средним значением 50 полипов. Часть авторов приводят данные, согласно которым у больных может развиваться до 500 полипов. Однако встречаются клинические наблюдения, свидетельствующие о развитии колоректального рака у больных с мутациями в гене *MutYH*, у которых не диагностировано полипов в толстой кишке [2, 8, 10]. В то же время необходимо упомянуть исследование, проведенное у 400 паци-

ентов, имеющих менее 4 аденоматозных полипов, у которых наследственных мутаций в гене *MutYH* не обнаружено [17].

При эндоскопическом обследовании больных с *MutYH*-ассоциированным полипозом наиболее часто встречаются трубчатые аденомы. Сравнительно недавно обнаружено, что заболевание также может быть представлено наличием стеблющихся зубчатых аденом, гиперпластических полипов, смешанных полипов (гиперпластические и аденоматозные), что отличает *MutYH*-ассоциированный полипоз от других полипозных синдромов [8, 15, 18]. Эти данные получены в исследовании K.S. Voraгаi и соавт., согласно которому у 47% пациентов с *MutYH*-ассоциированным полипозом наряду с аденоматозными полипами имелись зубчатые аденомы и гиперпластические полипы. В этой работе в 41% аденоматозных полипов имелась соматическая мутация в гене *APC*, в 23% аденом имелась мутация в гене *KRAS*. При ДНК-диагностике гиперпластических полипов и зубчатых аденом установлено, что в 70% из них имелась соматическая мутация в гене *KRAS* – и ни одной мутации в гене *APC* [2].

Также отмечено, что у 18% пациентов с полипозным синдромом выявлены по меньшей мере пять зубчатых аденом, расположенных проксимальнее сигмовидной кишки, две из которых превышают 10 мм в размере, или более 20 гиперпластических полипов на протяжении всей толстой кишки [2, 19].

При подозрении на аденоматозный полипозный синдром и наличии наследственного анамнеза, позволяющего предположить аутосомно-доминантный тип наследования, первым шагом в диагностике является молекулярно-генетическое исследование на наследственные мутации в гене *APC*. Учитывая, что мутации могут иметь различную локализацию, необходимо выполнить исследование всех участков гена *APC* [10, 20]. Все носители мутации должны проходить ежегодную колоноскопию с 10 лет в связи с высокой частотой скрытой малигнизации [21]. Если в семье с аттенуированной формой САТК прослеживается наследственный анамнез, предполагающий аутосомно-рецессивный тип наследования (один и более случаев заболевания, прослеживающихся в одном поколении), следует искать мутации в гене *MutYH*. В одном из исследований показано, что сочетание более 15 полипов в толстой кишке и развитие колоректального рака у больного моложе 50 лет имеет чувствительность 75% и специфичность 93,8% для обнаружения биаллельных мутаций в гене *MutYH* [16, 19].

При молекулярно-генетической диагностике больных *MutYH*-ассоциированным полипозом особенно важно обращать внимание на обследование всех братьев и сестер пациента, которые подвержены наибольшему риску наследования заболевания (25%), что обусловлено аутосомно-рецессивным типом наследования [5, 22].

Внекишечные проявления заболевания при *MutYH*-ассоциированном полипозе описываются гораздо реже в сравнении с классической формой САТК [7]. Имеются данные о встречаемости у пациентов опухолей желудка, двенадцатиперстной кишки, щитовидной железы, сальных желез и кожи [8, 10]. Риск развития рака внекишечной локализации оценен в крупном мультицентровом европейском исследовании, включающим 276 случаев заболевания, в котором продемонстрировано, что наибольший риск развития рака обусловлен его локализацией в двенадцатиперстной кишке и составил 4%. Полипы желудка обнаружены у 11% пациентов. В целом

Сведения об авторах:

Шельгин Юрий Анатольевич – д.м.н., проф., член-корр. РАН, директор ФГБУ «ГНЦК им. А.Н. Рыжих», зав. каф. колопроктологии ФГБОУ ДПО РМАНПО

Цуканов Алексей Сергеевич – д.м.н., зав. кабинетом лабораторной генетики ФГБУ «ГНЦК им. А.Н. Рыжих»

Кузьминов Александр Михайлович – д.м.н., проф., руководитель отд. общей колопроктологии с группой изучения семейного аденоматоза толстой кишки ФГБУ «ГНЦК им. А.Н. Рыжих»

Фролов Сергей Алексеевич – д.м.н., зам. директора ГНЦ колопроктологии по научной работе ФГБУ «ГНЦК им. А.Н. Рыжих»

Контактная информация:

Тобоева Маргарита Хетаговна – врач-ординатор каф. колопроктологии ФГБОУ ДПО РМАНПО; тел.: +7(918)822-26-92; e-mail: rita.toboeva@mail.ru

средний риск развития раковых заболеваний внекишечной локализации составил 38%, хотя авторами отмечен относительно поздний возраст их начала (медиана 51–61 год) [23]. В исследовании M. Leoz и соавт. частота опухолей внекишечной локализации у пациентов с MutYH-ассоциированным полипозом оказалась вдвое выше, чем в общей популяции и в сравнении с больными с САТК [14]. Среди описанных опухолей встретились злокачественные новообразования яичников, мочевого пузыря, кожи и молочной железы [14, 24]. Однако эти данные требуют уточнения из-за небольшого размера выборки пациентов для сравнения с САТК.

MutYH-ассоциированный полипоз часто диагностируется уже на поздних стадиях заболевания, когда уже произошла злокачественная трансформация полипов, в отличие от пациентов с классической формой САТК, где уже разработаны схемы эффективной диагностики и лечения [24]. J.R. Sampson и соавт. и O.M. Sieber и соавт. в своих исследованиях показали наличие колоректального рака примерно в 50% случаев [6, 7]. Риск развития рака толстой кишки у носителей биаллельных мутаций в гене MutYH без своевременного лечения оценивается примерно в 80% [10, 15, 25]. Колоректальный рак, как правило, возникает у пациентов в возрасте от 40 до 60 лет, со средним возрастом постановки диагноза 48 лет, на фоне различного количества аденоматозных полипов [1].

Клинический мониторинг и хирургическое лечение пациентов с MutYH-ассоциированным полипозом

Учитывая то, что риск развития колоректального рака при MutYH-ассоциированном полипозе составляет 80% и более, для ранней диагностики пациентам необходимо проведение скрининговых мероприятий [10].

J. Leite и соавт. оценили частоту герминальных мутаций в гене MutYH у 19 пациентов с отсутствием мутаций в гене APC. Обнаружено, что 9 пациентов (69%) с аттенуированной формой САТК и один пациент (17%) с классической формой САТК имели MutYH-мутации. Важно отметить, что у пяти пациентов в семьях онкологические заболевания встретились у братьев и сестер, т. е. имелся аутомомно-рецессивный тип наследования, у трех пациентов отмечался аутомомно-доминантный тип наследования, у двух пациентов наследственный анамнез не прослеживался. Всем 10 пациентам из этой категории выполнены хирургические вмешательства следующих объемов: пять колэктомий, четыре колпроктэктомии и одна левосторонняя гемиколэктомия. Последнему пациенту в дальнейшем выполнено удаление оставшихся отделов толстой кишки. Двум пациентам выполнена профилактическая колэктомия до постановки диагноза рака толстой кишки. У 8 пациентов установлен диагноз колоректального рака, трое из них имели синхронное и метакронное поражение. Средний возраст развития рака составил 50,6 года, что на 10 лет позже, чем при классической форме САТК [26]. Несмотря на небольшую выборку пациентов в этом исследовании, показано, что одной эндоскопической полипэктомии для этой категории больных недостаточно, следует рассматривать вариант профилактической колэктомии, которая может быть выполнена позже, чем у пациентов с САТК [26].

Всем больным с подозрением на полипозный синдром необходимо проходить ежегодную колоноскопию с целью ранней диагностики колоректального рака [9, 10]. Рекомендации по клиническому мониторингу для пациентов с MutYH-ассоциированным полипозом изданы группой американских экспертов (National Comprehensive Cancer Network, American Medical Association/National Coalition for

Health Professional Education in Genetics), в соответствии с которыми проведение колоноскопии рекомендуется начинать с возраста 25–30 лет и повторять каждые 2–3 года при отсутствии полипов [27]. Если обнаружены полипы, то колоноскопию следует повторять каждые 1–2 года. Ректороманоскопия, которая может быть выполнена при классической форме САТК, не рекомендуется при аттенуированной форме САТК и MutYH-ассоциированном полипозе ввиду наиболее частой локализации полипов в проксимальных отделах ободочной кишки [8, 10, 22, 28]. Еще одним, не менее важным, методом обследования у данной категории пациентов является эзофагогастроудоденоскопия, которую необходимо выполнять больным начиная с возраста 30 лет каждые 1–3 года [11]. Этот возраст выбран потому, что случаи развития рака двенадцатиперстной кишки у больных до 30 лет крайне редки [29].

Подозрения на рак толстой кишки являются абсолютным показанием к хирургическому лечению [9, 10]. Относительными показаниями являются: наличие нескольких полипов диаметром >6 мм, наличие тяжелой дисплазии в полипе, а также тот случай, когда не представляется возможным эндоскопическое удаление полипов из толстой кишки ввиду их большого количества и быстрого темпа роста [10, 22].

К вариантам радикального хирургического лечения относятся: колэктомия с формированием илеоректального анастомоза, колпроктэктомия с формированием J-образного тонкокишечного резервуара с илеоанальным анастомозом [30, 31].

По мнению ряда авторов, выполнение колэктомии с формированием илеоректального анастомоза рекомендовано пациентам, у которых в прямой кишке выявляется менее 20 аденоматозных полипов, а также отсутствуют признаки малигнизации [12, 32, 33]. Эндоскопическое исследование оставшейся части прямой кишки рекомендовано проводить каждые 6–12 мес [11].

В работе M. Wallace и соавт. говорится о том, что колпроктэктомия с илеостомией по Бруку следует выполнять больным, у которых на фоне полипоза развивается местнораспространенный рак нижнеампулярного отдела прямой кишки и формирование тонкокишечного резервуара противопоказано [34].

По данным зарубежной литературы, колпроктэктомия с формированием J-образного тонкокишечного резервуара с илеоанальным анастомозом рекомендована пациентам с наличием множественных аденоматозных полипов во всех отделах толстой кишки [35, 36]. При таком объеме оперативного вмешательства хорошие отдаленные результаты описаны у 58–95% больных [5, 37, 38].

Учитывая мировой опыт лечения пациентов с MutYH-ассоциированным полипозом, а также данные литературы, на сегодняшний день единого мнения об объеме радикального хирургического лечения не существует.

Заключение

У большинства пациентов с биаллельными мутациями в гене MutYH развивается от 10 до 250 полипов, однако описаны случаи колоректального рака на фоне полного отсутствия полипов в толстой кишке, а также наличия у больного более 500 полипов. При этом встречаются данные о повышенном риске колоректального рака даже у носителей гетерозиготных мутаций. В одном из исследований показано, что наличие зубчатых аденом и гиперпластических полипов наряду с аденоматозными полипами не случайно и может помочь в диагностике заболевания. Диагноз MutYH-ассоциированного полипоза должен подозреваться

при колоректальном раке у больного в возрасте от 45 лет на фоне полипов в толстой кишке.

Несмотря на то что предстоит ответить еще на многие вопросы, пациенты с подозрением на наличие мутаций в гене *MutYH* становятся объектом повышенного внимания. Стандартным методом их исследования является молекулярно-генетическая диагностика.

В настоящее время существует необходимость создания четких клинико-диагностических критериев, благодаря которым появится возможность ранней диагностики, своевременного мониторинга и лечения, а следовательно, снижения смертности от *MutYH*-ассоциированного полипоза.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Цуканов А.С., Шельгин Ю.А., Фролов С.А., Кузьминов А.М. Семейный аденоматоз толстой кишки. *Хирург.* 2017;(3):14-24 [Tsukanov AS, Shelygin YuA, Frolov SA, Kuz'minov AM. Familial adenomatous polyposis. *Khirurg.* 2017;(3):14-24 (In Russ.)].
2. Voparai KS, Dekker E, van Eeden S, et al. Hyperplastic polyps and sessile serrated adenomas as a phenotypic expression of MYH-associated polyposis. *Gastroenterology.* 2008;135(6):2014-8. doi: 10.1053/j.gastro.2008.09.020
3. Pezzi A, Roncucci L, Benatti P, et al. Relative role of APC and MUTYH mutations in the pathogenesis of familial adenomatous polyposis. *Scand J Gastroenterol.* 2009;44(9):1092-100. doi: 10.1080/00365520903100481
4. Шельгин Ю.А., Кашников В.Н., Фролов С.А. и др. Молекулярно-генетическое исследование наследственной предрасположенности к разным формам полипоза толстой кишки. *Колопроктология.* 2013;43(1):9-14 [Shelygin YuA, Kashnikov VN, Frolov SA, et al. Molecular genetic investigation of hereditary predisposition to different forms of colonic polyposis. *Koloproktologiya.* 2013;43(1):9-14 (In Russ.)].
5. Ozdemir Y, Kalady M, Aytac E, et al. Anal transitional zone neoplasia in patients with familial adenomatous polyposis after restorative proctocolectomy and IPAA: incidence, management, and oncologic and functional outcomes. *Dis Colon Rectum.* 2013;56:808-14. doi: 10.1097/DCR.0b013e31829005db
6. Sampson JR, Dolwani S, Jones S, et al. Autosomal recessive colorectal adenomatous polyposis due to inherited mutations of MYH. *Lancet.* 2003;362(9377):39-41. doi: 10.1016/S0140-6736(03)13805-6
7. Sieber OM, Lipton L, Crabtree M, et al. Multiple colorectal adenomas, classic adenomatous polyposis, and germline mutations in MYH. *New Engl J Med.* 2003;348(9):791-9. doi: 10.1056/NEJMoa025283
8. Nielson M, Morreau H, Vasen H, et al. MUTYH-associated polyposis (MAP). *Crit Rev Oncol Hematol.* 2011;79(1):1-16. doi: 10.1016/j.critrevonc.2010.05.011
9. Sampson JR, Jones S, Dolwani S, et al. MutYH (MYH) and colorectal cancer. *Biochem Soc Transact.* 2005;33(4):679-83. doi: 10.1042/BST0330679
10. Syngal S, Brand RE, Church JM, et al. ACG clinical guideline: genetic testing and management of hereditary gastrointestinal cancer syndromes. *Am J Gastroenterol.* 2015;110(2):223-62. doi: 10.1038/ajg.2014.435
11. Kastrinos F, Syngal S. Inherited Colorectal Cancer Syndromes. *Cancer J.* 2011;17(6):405-15. doi: 10.1097/PPO.0b013e318237e408
12. Al-Tassan N, Chmiel NH, Maynard J, et al. Inherited variants of MYH associated with somatic G:C/T:A mutations in colorectal tumors. *Nat Genet.* 2002;30(2):227-32. doi: 10.1038/ng828
13. Win AK, Dowty JG, Cleary SP, et al. Risk of colorectal cancer for carriers of mutations in MUTYH, with and without a family history of cancer. *Gastroenterology.* 2014;146(5):1208-11. doi: 10.1053/j.gastro.2014.01.022
14. Leoz M, Carballal S, Moreira L, et al. The genetic basis of familial adenomatous polyposis and its implications for clinical practice and risk management. *Applicat Clin Genet.* 2015;8:95-107. doi: 10.2147/TACG.S51484
15. Guarinos C, Juarez M, Egoavil C, et al. Prevalence and characteristics of MUTYH-associated polyposis in patients with multiple adenomatous and serrated polyps. *Clin Cancer Res.* 2014;20(5):1158-68. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-13-1490
16. Balaguer F, Castellvi-Bel S, Castells A, et al. Identification of MYH mutation carriers in colorectal cancer: a multicenter, case-control, population-based study. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2007;5(3):379-87. doi: 10.1016/j.cgh.2006.12.025
17. Wang L, Baudhuin LM, Boardman LA, et al. MYH mutations in patients with attenuated and classic polyposis and with young-onset colorectal cancer without polyps. *Gastroenterology.* 2004;127:9-16.
18. Schluskel A, Gagliano R, Seto-Donlon S, et al. The evolution of colorectal cancer genetics – Part 2: clinical implications and applications. *Gastrointest Oncol.* 2014;5:336-44. doi: 10.3978/j.issn.2078-6891.2014.068
19. Kantor M, Sobrado J, Patel S, et al. Hereditary Colorectal Tumors: A Literature Review on MUTYH-associated Polyposis. *Gastroenterol Res Pract.* 2017;2017:Article ID 8693182, 4 p. doi: 10.1155/2017/8693182
20. Цуканов А.С., Поспехова Н.И., Шубин В.П. и др. Мутации в гене APC у российских пациентов с классической формой семейного аденоматоза толстой кишки. *Генетика.* 2017;53(3):356-63 [Tsukanov AS, Pospelkova NI, Shubin VP et al. Mutations in the ARS gene in Russian patients with the classic form of familial adenomatosis of the colon. *Genetika.* 2017;53(3):356-63 (In Russ.)]. doi: 10.7868/S0016675817030134
21. Чернышов С.В., Орлова Л.П., Жданкина С.Н. и др. Высокая частота малигнизации ворсинчатых опухолей, как фактор риска, определяющий необходимость трансанальных эндоскопических операций. *Колопроктология.* 2013;44(2):3-8 [Chernyshov SV, Orlova LP, Zhdankina SN, et al. High frequency of malignancy of villous tumors, as a risk factor, which determines the need for transanal endoscopic operations. *Koloproktologiya.* 2013;44(2):3-8 (In Russ.)].
22. Nielson M, Hes FJ, Nagengast FM, et al. Germline mutations in APC and MUTYH are responsible for the majority of families with attenuated familial adenomatous polyposis. *Clin Genet.* 2007;71(5):427-33. doi: 10.1111/j.1399-0004.2007.00766.x
23. Vogt S, Jones N, Christian D, et al. Expanded extracolonic tumor spectrum in MUTYH-associated polyposis. *Gastroenterology.* 2009;137(6):1976-85. doi: 10.1053/j.gastro.2009.08.052
24. Poulsen ML, Bisgaard ML. MUTYH-associated polyposis (MAP). *Curr Genom.* 2009;9(6):420-35. doi: 10.2174/138920208785699562
25. Goodenberger M, Lindor NM. Lynch syndrome and MYH-associated polyposis: review and testing strategy. *J Clin Gastroenterol.* 2011;45(6):488-500. doi: 10.1097/MCG.0b013e318206489c
26. Leite J, Isidro G, Martins M, et al. Is prophylactic colectomy indicated in patients with MYH-associated polyposis? *Colorectal Dis.* 2005;7:327-31. doi: 10.1111/j.1463-1318.2005.00811.x
27. National Comprehensive Cancer Network. NCCN clinical practice guidelines in oncology. Genetic/familial high-risk assessment: Colorectal. National Comprehensive Cancer Network, 2014.
28. Vasen HF, Moslein G, Alonso A, et al. Guidelines for the clinical management of familial adenomatous polyposis (FAP). *Gut.* 2008;57(5):704-13. doi: 10.1136/gut.2007.136127
29. Brosens L, Keller J, Offerhaus G, et al. Prevention and management of duodenal polyps in familial adenomatous polyposis. *Gut.* 2005;54:1034-43. doi: 10.1136/gut.2004.053843
30. Шельгин Ю.А. Клинические рекомендации. Колопроктология. 2-е изд., испр. и доп. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2017. С. 352-68 [Shelygin YuA. *Klinicheskie rekomendatsii. Koloproktologiya* [Clinical guidelines. Coloproctology]. 2nd ed. Moscow: GEOTAR-Media; 2017. P. 352-68 (In Russ.)].
31. Setti-Carraro P, Nicholls R. Choice of prophylactic surgery for the large bowel component of familial adenomatous polyposis. *Br J Surg.* 1996;83:885-92.
32. Кайзер Андреас М. Колоректальная хирургия. М.: Изд-во БИНОМ; 2011. 737 с. [Kayzer Andreas M. *Kolorektalnaya khirurgiya* [Colorectal surgery]. Moscow: BINOM; 2011. 737 p. (In Russ.)].
33. Browning SM, Nivatvongs S. Intraoperative abandonment of ileal pouch to anal anastomosis – the Mayo Clinic experience. *J Am Coll Surg.* 1998;186:441-5.
34. Wallace M, Phillips R. Preventative strategies for periampullary tumours in FAP. *Ann Oncol.* 1999;10:201-3.
35. Kartheuser A, Stangherlin H, Brandt L, et al. Restorative proctocolectomy and ileal pouch – anal anastomosis for familial adenomatous polyposis revisited. *Fam Cancer.* 2006;5:241-60.
36. Uyeda J, Lebedis C, Penn D, et al. Ileal pouch-anal anastomosis surgery: anatomy, postoperative complications, and image-guided intervention. *Semin Ultrasound CT MR.* 2013;34:299-310. doi: 10.1053/j.sult.2013.03.003
37. Al-Sanea N, Alfaifi J, Homoud S, et al. Outcome after ileal pouch-anal anastomosis for familial adenomatous polyposis compared to mucosal ulcerative colitis in a Middle Eastern population. *Ann Saudi Med.* 2013;33:268-72. doi: 10.5144/0256-4947.2013.268
38. Thompson-Fawcett M, Marcus V, Redston M, et al. Adenomatous polyps develop commonly in the ileal pouch of patients with familial adenomatous polyposis. *Dis Colon Rectum.* 2001;44:347-53.

Поступила 19.04.2018