

9. Стебунов, С.С. Гастро-эзофагеальная рефлюксная болезнь: клиника, диагностика, лечение / С.С. Стебунов, Г.П. Рычагов, А.Н. Михайлов, О.А. Стельмах // Мед. новости. – 2006. – №8. – Т.2. – С. 47–54.

10. Шептулин, А.А. Гастро-эзофагеальная рефлюксная болезнь: от мифов прошлого к реалиям настоящего/А.А. Шептулин// Клиническая медицина – 2003. – №6. – С. 4–8.

11. De Gaestecker, J. Oesophagus heartburn / J. De Gaestecker // В. М. J. –2001. – Vol. 323. – P. 736–739.

МУТАЦИИ ПРИ РАКЕ МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ И ЯИЧНИКА

Савицкий С.Э., Кузнецов О.Е.

УЗ «Гродненская областная клиническая больница», Гродно

Первые систематические исследования клеточных структур при злокачественных новообразованиях были выполнены более 120 лет тому назад - в 1890 г. D. Hanseman [11]. Четверть века спустя Т. Boveri [3] выдвинул гипотезу о том, что некоторые изменения в геноме опухолевых клеток имеют наследуемый характер. Это соответствует современной теории канцерогенеза, в которой соматические мутации рассматриваются как важнейший компонент канцерогенеза. К настоящему времени известно, по крайней мере, 8 наследственных синдромов, определяющих семейную предрасположенность к возникновению рака органов женской репродуктивной системы [1, 2]: три проявляются семейной предрасположенностью к раку яичников, эндометрия и/или молочной железы; пять синдромов характеризуются предрасположенностью к возникновению рака различной локализации: рака молочной железы, яичников, эндометрия, толстой кишки (синдром Lynch 2), органов желудочно-кишечного тракта, легких.

Генные дефекты, лежащие в основе всех указанных синдромов, являются гетерогенными по хромосомной локализации [5]. Важным результатом молекулярно-генетических исследований наследственных форм рака яичников (РЯ) и рака молочной железы (РМЖ) явилось открытие в 1994 г. гена BRCA1 (Breast Cancer Associated gene) и спустя 2 года - гена BRCA2, герминальные мутации которых обуславливают наследственное предрасположение к РЯ и РМЖ. Ген BRCA1 локализован в области хромосомы 17q21, BRCA2 – 13q12 [4, 8]. Установлено, что герминальные мутации этих генов при синдроме семейного РМЖ и синдроме семейного РМЖ (РЯ) с вероятностью 80–90% обуславливают развитие рака молочной железы и яичников [9, 10]. К настоящему времени известно свыше 300 мутаций в разных участках генов BRCA1 и 2. Частота, с которой выявляются мутации, существенно различается в разных популяциях. Так, делеция двух нуклеотидов в

экзоне 2 BRCA1 – 185delAG наиболее часто определяется у евреев-ашкенази (большинство евреев Европы и Северной Америки). Эта мутация обнаруживается у 16% женщин – евреев-ашкенази, страдающих РМЖ, и 39% женщин с РМЖ и РЯ, выявленных в возрасте до 50 лет. В популяции Великобритании эта мутация обнаруживается только у 3% женщин, заболевших РМЖ в возрасте до 35 лет. В целом в Европе популяционная частота мутаций в генах BRCA1 и 2 составляет 0,2–2%, то есть около 2% населения Европы подвержены риску развития наследственного РМЖ. В России, Польше, Венгрии и Латвии наиболее часто встречающейся является мутация 5382insC в гене BRCA1. На территории Латвии в регионах, расположенных достаточно близко друг от друга, частота мутаций этого гена у больных РМЖ колеблется от 4,6% в Даугавпилсе до 1,8% в Лиепае [6]. В Беларуси подобные исследования практические не проводились.

Цель работы - определить распространенность мутаций гена BRCA1 у пациенток, страдающих РМЖ и РЯ, проживающих в Гродненской области.

В ходе работы проанкетирована 1671 женщина с диагностированным раком молочной железы и 354 – раком яичника. Все обследованные проживают в Гродненской области и состоят на диспансерном наблюдении в Гродненском областном онкологическом диспансере. По результатам анкетирования женщины были распределены в клинические группы риска. Критерием включения в группу «высокого клинического риска возникновения рака молочной железы и (или) яичника» являлось наличие одного или более из следующих признаков:

- у троих и более родственников первой степени родства РМЖ и (или) РЯ;
- наличие в семейном анамнезе рака грудной железы у мужчин;
- РМЖ и РЯ в любом возрасте у женщин рода Ashkenazi Sewish (лиц еврейской национальности, выходцев из Европы);

Критерием включения в группу «подозрение на наличие наследственного рака молочной железы и (или) яичника» являлось наличие одного или более из следующих признаков:

- РМЖ или РЯ, развившийся в возрасте ранее 40 лет;
- два родственника первой степени родства страдают РМЖ и (или) РЯ;
- наличие в семейном анамнезе РМЖ и РЯ у одной пациентки;
- единичный случай РЯ в семейном анамнезе, если больная из рода Ashkenazi Sewish.

У 226 пациентов из числа проанкетированных (149 с диагнозом РМЖ и 77 – с РЯ) было произведено взятие венозной крови с последующим выполнением молекулярно-генетических исследований (методом ПЦР), направленных на выявление мутаций 5382insC и

4153delA гена BRCA1 [12].

При распределении пациентов в зависимости от клинического риска наследственного рака была выделено 56 человек, у которых в семейном онкологическом анамнезе были указания на наличие как РМЖ, так и РЯ. Из них 20 по анамнестическим критериям можно было отнести в группу высокого риска и 36 - группу «подозрение на наличие наследственного рака». Распределение больных РМЖ и РЯ в зависимости от клинического риска наследственного рака той же локализации достоверно не различалось (табл. 1 и 2). Поэтому, учитывая, что анализируемые мутации являются этиологическим фактором при обеих локализациях, мы сочли возможным объединить всех пациенток (включая и 56 со смешанным риском наследственного рака) в одну группу.

Таблица 1 - Клинический риск наследственного рака молочной железы у пациентов с РМЖ

<i>Клиническая группа риска</i>	<i>n</i>	<i>%</i>
Высокий риск наследственного рака молочной железы	22	1,35
Подозрение на наличие наследственного рака молочной железы	327	20,10
Отсутствует риск наследственного рака молочной железы	1278	78,55
Всего	1627	

Таблица 2 - Клинический риск наследственного рака яичника у пациентов с РЯ

<i>Клиническая группа риска</i>	<i>n</i>	<i>%</i>
Высокий риск наследственного рака яичника	3	0,88
Подозрение на наличие наследственного рака яичника	90	26,31
Отсутствует риск наследственного рака яичника	249	72,81
Всего	342	

Анализ распределения обследованных женщин с РМЖ и РЯ по группам риска без учета локализации опухоли представлен в табл. 3.

Таблица 3 - Клинический риск наследственного рака яичника и (или) молочной железы у пациентов с РЯ или РМЖ

<i>Клиническая группа риска</i>	<i>n</i>	<i>%</i>
Высокий риск наследственного РМЖ и/или РЯ	45	2,22
Подозрение на наличие наследственного РМЖ и/или РЯ	453	22,37
Отсутствует риск наследственного РМЖ или РЯ	1527	75,41
Всего	2025	

В целом полученные результаты соответствуют данным Европейских (латышских) исследователей, установивших при проведении госпитального скрининга, что критериям отнесения в группу высокого клинического риска наследственного РМЖ (РЯ) отвечают 1,7% пациентов с диагнозом «рак молочной железы» и 3,7% - «рак яичника» [7].

Из 149 пациентов с РМЖ, прошедших молекулярно-генетическое обследование, мутации гена BRCA1 были обнаружены у 8-ми (5,37%), во всех случаях 5382insC. Среди 77-ми обследованных с диагнозом РЯ мутации были выявлены у 7-х человек (9,09%), в 6-ти случаях 5382insC и в 2-х - 4153delA (у одной из обследованных женщин были обнаружены обе мутации). Эти результаты довольно точно совпадают с частотой выявления мутаций гена BRCA1 у пациенток онкологической клиники г. Риги: 3,7% - при раке молочной железы и 10,7% - при раке яичника [6].

При анализе зависимости между частотой мутаций и клинической группой риска наследственного рака было установлено, что, у женщин с высоким риском РМЖ и (или) РЯ мутации гена BRCA1 выявляются в таком же проценте случаев, как и у лиц с отсутствием клинического риска (табл. 4). Самая низкая частота мутаций наблюдалась в группе обследованных с подозрением на наличие наследственного РМЖ и (или) РЯ.

Таблица 4 - Результаты молекулярно-генетического исследования пациенток с различным клиническим риском наследственного рака яичника и (или) молочной железы

<i>Клиническая группа риска</i>	<i>Выполнено анализов</i>	<i>Выявлено мутаций</i>	<i>%</i>
Высокий риск наследственного РМЖ и (или) РЯ	28	2	7,14
Подозрение на наличие наследственного РМЖ и (или) РЯ	90	5	5,55
Отсутствует риск наследственного РМЖ или РЯ	108	8	7,41
Всего	226	15	6,76

Выводы:

1. Частота мутаций гена BRCA1 у жителей Гродненской области, страдающих раком молочной железы, составляет 5,37%, среди пациентов с диагнозом «рак яичника» – 9,09%. Мутация 5382insC в 20 экзоне встречается в 7 раз чаще мутации 4153delA в 11 экзоне.

2. Отсутствие связи между степенью клинического риска, определенного на основании генеалогического анализа, и частотой мутаций 5382insC и 4153delA гена BRCA1, вероятно, указывает на то, что имеются другие генетические поломки, играющие большую этиологическую роль в развитии РМЖ и РЯ в анализируемой популяции. С целью выявления этих поломок представляется целесообразным секвенирование гена BRCA1 у лиц с высоким клиническим риском развития рака молочной железы и (или) яичника.

Список литературы:

1. Акуленко, Л.В. Современные взгляды на этиопатогенез и профилактику семейного рака органов женской репродуктивной системы (обзор литературы) / Л.В. Акуленко, Н.В. Шабалина, И.Б. Манухин // Проблемы репродукции. - 2000. - Т. 6. - № 1. - С. 14–19.
2. Ильницкий, А.П. Некоторые теоретические и организационные вопросы

первичной профилактики рака / А.П. Ильницкий, Ю.Н. Соловьев // Первичная профилактика рака. - М., 1986. - С. 5–14.

3. Boveri, T. Zur Frage der Entstehung maligner Tumoren / T. Boveri // Verlag von GustavFischer. - Jena, 1914. - 338 p.

4. Cancer risks in two large breast cancer families linked to BRCA2 on chromosoma 13q12-13 / D.F. Easton et al. // Am J Hum Genet. – 1997. – Vol. 61. - P. 120–128.

5. Characteristics of familial ovarian cancer: a report of the first 1,000 families in the Gilda Radner Familial Ovarian Cancer Registry / M.S. Piver et al. // Eur J Gynecol Oncol. - 1996. - Vol. 17 (3). - P. 169–176.

6. Clinical, molecular and geographical features of hereditary breast/ovarian cancer in Latvia / A. Gardovskis et al // Hereditary cancer in clinical practice. - 2005. - Vol. 3 (5). - P. 71–76.

7. Hereditary breast and ovarian cancer hospital based screening in Latvia / A. Gardovskis et al // RSU Collection of Scientific Papers, 2007. - P. 39–41.

8. Molecular genetics and clinical-pathological features of hereditary nonpolyposis colorectal carcinoma (Lynch syndrome): historical journey from pedigree anecdote to molecular genetic confirmation / H.T. Lynch, T. Smyrk, J.F. Lynch // Oncology. - 1998. - Vol. 55 (2). - P. 103–108.

9. Recommendations for follow-up care of individuals with an inherited predisposition to cancer. BRCA1 and BRCA2 / W. Burke et al. // JAMA. - 1997. - Vol. 277. - P. 997–1003.

10. Thompson, D. Cancer incidence in BRCA1 mutation carriers / D. Thompson, D.F. Easton // J. Natl. Cancer Inst. - 2002. - Vol. 94. - P. 1358–1365.

11. Von Hanseemann, D. Ueber asymmetrische zelltheilung in epitelkrebsen und deren biologische bedeutung / D. von Hanseemann // Virchows Arch. A. Pathol. Anat. - 1890. - Vol. 119. - P. 299–326.

12. Laboratory methods for Struewing J.P., Hartge P., Wacholder S., Baker S.M., Berlin M., McAdams M., Timmerman M.M., Brody L.C., Tucker M.A. // The New England Journal of Medicine. - 1997. - Vol. 336. - № 20. - P. 1401–1408.

ДИГНОСТИКА И ЛЕЧЕНИЕ РЕДКОГО ЗАБОЛЕВАНИЯ – РЕЦИДИВИРУЮЩЕГО ПОЛИХОНДРИТА

**Соколов К.Н., Сурмач Е.М., Онегина Г.В., Тауб Г.С.,
Анцулевич И.Л.**

*УО «Гродненский государственный медицинский университет», Гродно
УЗ «Гродненская городская клиническая больница № 1», Гродно*

Рецидивирующий полихондрит (РП) - воспалительное заболевание предположительно аутоиммунной природы, при котором в первую очередь поражается хрящ, а также другая соединительная ткань ушей, носа, гортани, трахеи, суставов, глаз, клапанов сердца, почек. Особенностью заболевания является волнообразное течение. Считается, что РП может развиваться в любом возрасте. В литературе есть описания начала заболевания в детском возрасте (в 2-3 года) и старого пациента, старше 90 лет [1]. Но значительно чаще заболевание встречается с 40 до