

УДК 616.345-002:616-006.6

М. Р. Лозинська, канд. біол. наук,
Ю. С. Лозинський*, канд. мед. наук,
Г. С. Чайковська, канд. мед. наук

ЗНАЧЕННЯ СІМЕЙНОГО АНАМНЕЗУ У ПРОБАНДІВ ІЗ ВИСОКИМ РИЗИКОМ ВИНИКНЕННЯ КОЛОРЕКТАЛЬНОГО РАКУ, ПОВ'ЯЗАНОГО ІЗ ЗАПАЛЬНИМИ ЗАХВОРЮВАННЯМИ ТОВСТОЇ КИШКИ

ДУ «Інститут спадкової патології НАМН України», Львів,

* Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького

Запальні захворювання товстої кишки (ЗЗТК) — неспецифічний виразковий коліт (НВК) і хвороба Крона (ХК) разом із синдромами спадкового поліпозу і синдромом Лінча вважаються захворюваннями з найвищим ризиком виникнення раку товстої кишки (РТК). Цей ризик є більшим порівняно із загальнопопуляційним у 3–20 разів [1; 2]. При НВК-асоційованому РТК знайдено ті ж самі молекулярні шляхи канцерогенезу, однак час і частота деяких ключових генетичних змін є іншими порівняно зі спорадичною формою раку [1; 3]. Сьогодні повідомлення щодо частоти виникнення злоякісних новоутворень (ЗН) при НВК і ХК досить суперечливі [2; 4; 5], а прогнозування виникнення РТК, пов'язаного зі ЗЗТК, потребує більш чіткого визначення групи високого ризику. Не приділяється достатньої уваги сімейному анамнезу підвищеної схильності до виникнення новоутворень у пробандів із ЗЗТК і можливості виникнення синхронних пухлин.

Метою роботи було порівняти клінічні особливості ЗН товстої

кишки у пацієнтів із НВК і ХК, оцінити фактори ризику виникнення неоплазій із врахуванням сімейного анамнезу пацієнтів.

Матеріали та методи дослідження

Протягом 2004–2012 рр. було проведено клінічне обстеження, генеалогічний аналіз та опрацювання медичної документації 90 хворих на НВК (із них чоловіків було 47, жінок — 43) віком від 16 до 70 років, 50 пацієнтів із ХК (із них чоловіків було 26, жінок — 24) віком від 20 до 72 років і 87 осіб контрольної групи (із них чоловіків було 37, жінок — 40) віком від 30 до 72 років. Пацієнти були мешканцями Львівської, Тернопільської та Івано-Франківської областей України. У всіх пацієнтів діагноз було встановлено з допомогою загальноклінічного, лабораторного, ендоскопічного та радіологічного методів дослідження. Статистичний аналіз отриманих результатів проводили з використанням методу χ^2 та обчисленням коефіцієнта Emery (“Statistica”, 2001).

Результати дослідження та їх обговорення

Дослідження схильності до виникнення РТК у пацієнтів із ЗЗТК проводили шляхом встановлення частоти хворих на РТК та інші ЗН серед родичів I і II ступенів спорідненості пробандів із НВК і ХК порівняно з контрольною групою, оцінки клінічних особливостей пробандів із ЗЗТК, у яких розвинувся РТК, і характеристики новоутворень, аналізу родоводів сімей пацієнтів із ЗН, що виникли на ґрунті ЗЗТК. Родоводи 140 сімей пробандів із ЗЗТК налічували 2411 осіб — їх близько споріднених родичів. У 7 (7,8 %) пробандів із НВК та у 9 (18,0 %) пробандів із ХК було виявлено «позитивний» сімейний анамнез (повторення випадків патології у родичів I ступеня спорідненості). У двох пацієнтів — в одного із НВК, у другого — з ХК обоє батьків мали РТК. Провели порівняння кількості близько споріднених родичів хворих на РТК та ЗН іншої локалізації серед пробандів із НВК і ХК. Результати дослідження наведено в табл. 1.

Частота виникнення злоякісних новоутворень серед близькоспоріднених родичів пробандів із неспецифічним виразковим колітом і хворобою Крона

Кількість пробандів із ЗЗТК	Кількість хворих								Загальна кількість хворих на злоякісні новоутворення	
	на РТК у родичів I ступеня спорідненості		на РТК у родичів II ступеня спорідненості		на рак іншої локалізації у родичів I ступеня спорідненості		на рак іншої локалізації у родичів II ступеня спорідненості		n	q
	n	q	n	q	n	q	n	q		
НВК, nI=90	8 n1=427	0,02	6 n2=1135	0,05	13 n1=427	0,03	16 n2=1135	0,02	43 n1 + n2= =1562	0,03
p1	< 0,01*		< 0,001**		—		—		—	
ХК, nII=50	9 n3=234	0,04	9 n4=615	0,02	11 n3=234	0,05	23 n4=615	0,04	52 n3 + n4= =849	0,06
p2	< 0,001*		< 0,001**		—		—		< 0,001**	
Контрольна група, nIII=87	3 n5=455	0,007	2 n6=822	0,003	17 n5=455	0,04	22 n4=822	0,03	50 n5 + n6= =1277	0,03

Примітка: p1 — достовірність різниці між частотою хворих на РТК серед родичів пробандів із НВК і контрольною групою; p2 — достовірність різниці між частотою хворих на РТК серед родичів пробандів із ХК і контрольною групою, q — частота випадків; n1 — кількість родичів I ступеня спорідненості пробандів із НВК; n2 — кількість родичів II ступеня спорідненості пробандів із НВК; n3 — кількість родичів I ступеня спорідненості пробандів із ХК; n4 — кількість родичів II ступеня спорідненості пробандів із ХК; n5 — кількість родичів I ступеня спорідненості осіб контрольної групи; n6 — кількість родичів II ступеня спорідненості осіб контрольної групи.

На основі проведених досліджень і статистичних розрахунків можемо стверджувати про достовірно вищу частоту хворих на РТК серед родичів I і II ступенів спорідненості пробандів із ЗЗТК порівняно з контрольною групою, а також серед пробандів із ХК. Результати, наведені в табл. 1, вказують на достовірно вищу частоту загальної кількості хворих на ЗН у родичів пробандів із ХК порівняно з контрольною групою, на відміну від НВК.

Серед обстеженої групи осіб із ЗЗТК РТК розвинувся у 9 (6,4%): із них рак на ґрунті НВК було встановлено у 3 (3,3%) пацієнтів, а на основі ХК — у 6 (12,0%). В обстеженій групі хворих на НВК, що пов'язаний із РТК, була тяжка форма захворювання, середній вік маніфестації НВК становив 31,3 року, РТК — 36,6 року, а тривалість хвороби (НВК) — 10–20 років. Одна пацієнтка захворіла у віці 22 роки (табл. 2). У зв'язку з цим особливо увагу у пацієнтів із ЗЗТК слід приділяти віку виникнення

захворювання. У пацієнта СА (див. табл. 2) діагностували синхронний РТК. Згідно з даними літератури, аденокарциноми, що виникають при ЗЗТК, у половині випадків мають мультицентричний характер. Крім того, ракові пухлини більш «агресивні» і складніше виявляються при колоноскопії [1; 6].

Більшість пухлин, що виникли на ґрунті НВК, класифікувалися як Т3–Т4 і мали низький ступінь диференціації. Серед інших новоутворень у даній групі пацієнтів було виявлено лише поліп тонкої кишки. У двох пацієнтів із НВК, пов'язаних із РТК (МТ і СА, див. табл. 2) було діагностовано псевдополіпи (ПП), які також вважаються факторами ризику виникнення РТК, що доведено з допомогою метааналізу [5]. Тривалість ХК, на ґрунті якої розвинувся РТК, мала більш широкий віковий діапазон порівняно із НВК і становила від 5 до 30 років, а вік маніфестації РТК — 64,5 років. У цій групі осіб було виявлено

ХК від легкої до тяжкої форми з різною протяжністю ураження. Більшість пухлин, що виникли на ґрунті ХК, класифікувалися як Т4 та мали низький ступінь диференціації або ж неоплазії належали до недиференційованого клітинного раку. В одного пацієнта з ХК (АБ, див. табл. 2) розвинувся синхронний рак. У 2/3 пацієнтів було виявлено ПП.

Відомо, що ЗЗТК належать до системних захворювань, тобто таких, що супроводжуються широким спектром позакишкових симптомів (ПКС), які можуть виникати при загостренні хвороби, передувати їй чи розвиватися в періоді ремісії. Серед обстеженої групи хворих на ЗЗТК, у яких розвинувся РТК, у всіх було виявлено ПКС. У групі пацієнтів із ЗЗТК переважали ураження суглобів, гастроентерологічна патологія, захворювання нирок. У пацієнта ЛР (див. табл. 2) із НВК і РТК було діагностовано первинний склерозивний холангіт (ПСХ),

**Характеристика новоутворень товстої кишки,
пов'язаних із неспецифічним виразковим колітом і хворобою Крона**

Код пацієнта	Вік манифестації РТК, роки/стать	Локалізація пухлин у товстій кишці	TNM-класифікація пухлин	Інші новоутворення
Група пацієнтів із неспецифічним виразковим колітом				
СА	35/ч	Анальний канал; ректосигмоїдний вигин; сигмоподібна кишка	T4N1M1G3Ro	—
МТ	22/ж	Пряма кишка	T3N0Mx Аденоскваматозна карцинома	Поліп тонкої кишки
ЛР*	47/ч	Поперечно-ободова кишка	T4N2M1G3	—
Група пацієнтів із хворобою Крона				
ТП*	65/ч	Сигмоподібна кишка	T4NxMoG2Ro	—
ЗІ	57/ч	Печінковий вигин	T4NoM1G3 Недиференційований рак	Поліп тонкої кишки
АБ*	60/ч	Селезінковий кут; сигмоподібна кишка	T4NoMoG3Ro T2NoMoG1Ro	Тубулярно-вільозна аденома
ТВ*	67/ч	Сигмоподібна кишка	T3NoMoG1Ro	Папілярна аденома, рак простати
БІ*	72/ж	Низхідний відділ	T4NxMoG2Ro	—
ЛМ*	70/ч	Пряма кишка	T1NoMoG1Ro	—

Примітка. * — пацієнти з позитивним сімейним анамнезом за РТК або ЗЗТК.

а батько помер від РТК у віці 53 роки. Наявність ПСХ є вагомим фактором ризику виникнення РТК при НВК, при якому ймовірність появи неоплазій зростає у 3–7 разів [1; 7]. Крім того, у пробанда було встановлено «позитивний» сімейний анамнез за НВК і РТК. Етіологія ПСХ є невідомою, хоча існують повідомлення про генетичну схильність до цього захворювання.

Згідно з даними літератури, внесок генетичної компоненти вищий для ХК порівняно з НВК, а показник співвідношення ризику виникнення ЗЗТК серед родичів I ступеня спорідненості (λ_s) для ХК становить від 13 до 42, а для НВК — від 7 до 17; ризик виникнення РТК при ЗЗТК за наявності у родичів I ступеня спорідненості РТК зростає у 2–5 разів [8]. У дослідній групі пацієнтів із ЗЗТК, пов'язаними з раком, на основі аналізу родоводів було оцінено кількість близькоспоріднених родичів пробандів I і II ступе-

нів спорідненості із НВК, ХК, РТК та іншими ЗН. Серед родичів I ступеня спорідненості серед пробандів із ХК, у яких розвинувся РТК, було встановлено більш часте успадкування ХК і РТК порівняно з частотою успадкування НВК і РТК у родичів пробандів I ступеня спорідненості із НВК, у яких розвинувся рак. У родичів пробандів із ХК I та II ступенів спорідненості було виявлено поряд із РТК інші ЗН на відміну від родичів пробандів із НВК. У групі пацієнтів із ЗЗТК, що захворіли на РТК, переважали чоловіки як при НВК — 2 : 1 осіб, так і при ХК — 5 : 1 осіб. За даними Бюлетеня Національного канцер-реєстру № 13 — «Рак в Україні» за 2010–2011 рр., захворюваність на РТК від цього захворювання в Україні та у світі вища у чоловіків порівняно з жінками [9], хоча різниця є меншою, ніж при неоплазіях, пов'язаних із ЗЗТК, а співвідношення кількості чоловіків і жінок у групах хворих на НВК і

ХК, що не захворіли на РТК, практично однакове.

Висновки

1. Установлено достовірно вищу частоту хворих на РТК серед родичів I і II ступенів спорідненості пробандів із ЗЗТК порівняно з контрольною групою.

2. У родичів пробандів із ХК установлена достовірно вища частота РТК, а також загальна частота злоякісних новоутворень порівняно з контрольною групою.

3. В обстеженій групі пацієнтів із ЗЗТК РТК розвинувся у 9 (6,4 %). Із них рак, асоційований із НВК, було встановлено у 3 (3,4 %) пацієнтів, а з ХК — у 6 (12,0 %). Більшість пухлин, що виникли на ґрунті ЗЗТК, класифікувалися як Т3–Т4, мали низький ступінь диференціації або ж неоплазії, належали до недиференційованого клітинного раку. У третини пацієнтів із ЗЗТК діагностували синхронні злоякісні новоутворення товстої кишки.

4. Групою високого ризику виникнення ЗН при НВК були пацієнти молодого віку з тяжкою формою тотального коліту, тривалістю захворювання більше 10 років, з вираженими позакишковими симптомами хвороби, псевдополіпами та «позитивним» сімейним анамнезом за РТК.

5. Групою високого ризику виникнення ЗН при ХК були пацієнти, особливо чоловіки, з вираженими позакишковими симптомами хвороби, псевдополіпами, із «позитивним» сімейним анамнезом за ЗЗТК, РТК та ЗН іншої локалізації.

ЛІТЕРАТУРА

1. Xie J. Cancer in inflammatory bowel disease / J. Xie, S. H. Itzkowitz // *World J. Gastroenterol.* – 2008. – Vol. 14 (3). – P. 378–389.
2. Наврузов С. Н. Неспецифічний язвенний коліт / С. Н. Наврузов, Б. С. Наврузов. – Ташкент : Шарк, 2008. – 464 с.
3. Lakatos P. Risk for colorectal cancer in ulcerative colitis: changes, causes and management strategies / P. Lakatos, L. Lakatos // *World J. Gastroenterol.* – 2006. – Vol. 14 (25). – P. 3937–3947.
4. *Strategies of cancer prevention in gastroenterology* // К. Schulman Who has an increased risk for colorectal cancer? – Mainz, Germany : Falk workshop, 2008. – P. 109.
5. *Metaanalysis: cancer risk of low grade dysplasia in chronic ulcerative co-*

litis / T. Thomas, K. A. Abrams, R. J. Robinson, J. F. Mayberry // *Aliment. Pharmacol. Ther.* – 2007. – Vol. 25. – P. 657–668.

6. Warren E. Genetic risk for colitis-associated colorectal cancer / E. Warren // *Gut.* – 2009. – Vol. 58. – P. 1177–1179.

7. Velayos F. S. Predictive and protective factors associated with colorectal cancer in ulcerative colitis: a case-control study / F. S. Velayos, E. V. Loftus, T. Jess [et al.] // *Gastroenterol.* – 2006. – Vol. 130. – P. 1941–1949.

8. Family history as a risk for colorectal cancer in inflammatory bowel disease / J. Askling, P. W. Dickman, P. Karlen [et al.] // *Gastroenterol.* – 2001. – Vol. 120. – P. 1356–1362.

9. «Рак в Україні»: Бюлетень Національного канцер-реєстру № 13. – 2010–2011. – К., 2012.

УДК 616.345-002:616-006.6

М. Р. Лозинська, Ю. С. Лозинський, Г. С. Чайковська
ЗНАЧЕННЯ СІМЕЙНОГО АНАМНЕЗУ У ПРОБАНДІВ ІЗ ВИСОКИМ РИЗИКОМ ВИНИКНЕННЯ КОЛОРЕКТАЛЬНОГО РАКУ, ПОВ'ЯЗАНОГО ІЗ ЗАПАЛЬНИМИ ЗАХВОРИВАННЯМИ ТОВСТОЇ КИШКИ

Проведено клінічне обстеження, генеалогічний аналіз сімей та опрацювання медичної документації 140 пацієнтів із запальними захворюваннями товстої кишки (ЗЗТК). Установлено вірогідно вищу частоту хворих на рак товстої кишки серед родичів I і II ступенів спорідненості пробандів із ЗЗТК порівняно з контрольною групою. Рак товстої кишки розвинувся у 9 (6,4 %) осіб. Групою високого ризику виникнення злоякісних новоутворень при запальних захворюваннях виявилися пацієнти чоловічої статі з тривалістю хвороби більше 10 років, з «позитивним» сімейним анамнезом за колоректальним раком, з вираженими позакишковими симптомами хвороби і псевдополіпами.

Ключові слова: генеалогічний аналіз, групи ризику, рак товстої кишки, неспецифічний виразковий коліт, хвороба Крона.

UDC 616.345-002:616-006.6

М. R. Lozynska, Yu. S. Lozynskyy, H. S. Chaykovska
THE SIGNIFICANCE OF THE FAMILIAL ANAMNESIS IN THE PROBANDS WITH HIGH RISK OF IBD-ASSOCIATED COLORECTAL CANCER

It was carried out the clinical observation, the assessment of medical documentation and the pedigree analysis of 140 patients with inflammatory bowel disease (IBD). The frequency of patients with colorectal cancer among the relatives of probands with inflammatory bowel disease was significantly higher than in patients of control group. Colorectal cancer was diagnosed in 9 (6.4%) persons. The males with disease history of more than 10 years with pronounced extraintestinal manifestations, pseudopolyps and positive familial anamnesis to colorectal cancer formed the group of high risk of IBD-associated cancer.

Key words: pedigree analysis, group of high risk, colorectal cancer, ulcerative colitis, Crohn's disease.

УДК 575.616.697

Л. Я. Пилип,
В. Д. Зукін, канд. мед. наук,
Н. М. Білько, д-р мед. наук, проф.

ЗАСТОСУВАННЯ ФЛУОРЕСЦЕНТНОЇ ГІБРИДИЗАЦІЇ *IN SITU* ДЛЯ ВИЗНАЧЕННЯ ЧАСТОТИ УТВОРЕННЯ НЕЗБАЛАНСОВАНИХ ГАМЕТ У НОСІЇВ РЕЦИПРОКНИХ ТРАНСЛОКАЦІЙ

Клініка репродуктивної медицини «Надія», Київ,

Центр молекулярних і клітинних досліджень

Національного університету «Киево-Могилянська академія», Київ

Репродуктивні проблеми, у тому числі первинна безплідність через чоловічий фактор, а також мимовільні викидні, можуть

бути зумовленими носійством збалансованих хромосомних перебудов. Реципрокні транслокації — найчастіший тип

структурних перебудов хромосом серед пацієнтів із безплідністю [1]. Збалансовані реципрокні транслокації виникають у