

М. Р. ЛОЗИНСЬКА, О. З. ГНАТЕЙКО, Н. В. ГЕЛЬНЕР,
О. О. ПРЕЦЕЛЬ, Л. Ю. ЛОЗИНСЬКА (Львів)

ГЕНЕТИЧНЕ КОНСУЛЬТУВАННЯ ТА ПРОГНОЗУВАННЯ ВИНИКНЕННЯ УСКЛАДНЕНЬ ПРИ ДЕЯКИХ СИНДРОМАХ СПАДКОВОГО ПОЛІПОЗУ ТОВСТОЇ КИШКИ

ДУ «Інститут спадкової патології АМН України», обласна клінічна лікарня,
обласна дитяча клінічна лікарня <maria_lozynska@ukr.net>

Проведено клінічне обстеження, генеалогічний аналіз та генетичне консультування 14 пробандів та членів їх сімей протягом чотирьох поколінь з найбільш поширеними синдромами спадкового поліпозу товстої кишки – сімейним дифузним поліпозом, синдромами Гарднера та Пейтца–Єгерса. У сім'ях пробандів налічувалось 46 хворих з аналогічною патологією (від 1 до 9 уражених членів сім'ї). У 13 (28,2 %) хворих із синдромами спадкового поліпозу встановлено вроджені вади розвитку, у 29 (63 %) – злоякісні новоутворення. Частими позакишковими симптомами поліпозу були пухлини м'яких тканин, кісток, лентіго. Рекомендовано у групах високого ризику виникнення синдромів спадкового поліпозу проводити диспансерне спостереження за родичами для раннього виявлення симптомів хвороби та можливих ускладнень цих захворювань у молодому віці.

Ключові слова: поліпоз товстої кишки, генетичне консультування, вроджені вади розвитку, новоутворення.

Актуальність вивчення генетичних аспектів синдромів спадкового поліпозу зумовлена тим, що в Україні приділяють недостатню увагу оцінці ролі генетичних чинників у виникненні захворювань товстої кишки. Однак, згідно з численними даними літератури, у виникненні поліпозу, раку та запальних захворювань товстої кишки беруть участь генетичні механізми. Тому ці захворювання стали предметом вивчення не лише проктологів і онкологів, але й генетиків. Характерними ознаками синдромів поліпозу є спадковий характер захворювання, велика кількість поліпів у всіх відділах товстої кишки (в середньому 100 і більше), особливості їх морфологічної будови, що характеризується переважанням залозистого компонента над стромою, стадійність розвитку процесу. Синдроми спадкового поліпозу товстої кишки оцінюють як захворювання з вираженими симптомами, дуже частою і множинною малігнізацією, при яких застосовують зовсім інші методи лікування, ніж при поодиноких поліпах. Разом з тим морфологічна будова поліпів у обох варіантах абсолютно ідентична, однак кількість перероджень поліпів у рак різко різниться [4].

Синдроми спадкового поліпозу поділяють на дві великі групи і цей поділ ґрунтується на наявності аденом чи гамартом. Найпоширенішим спадковим аденоматозним поліпозом є сімейний дифузний поліпоз – СДП (частота 1:7000 – 1:7500 живонароджених) і його варіант синдром Гарднера (частота 1:15000 живонароджених) [5, 8]. Серед гамартомних поліпозів найчастіше виявляють синдром Пейтца–Єгерса (частота 1:7000 живонароджених) [5, 10]. Характерними рисами цих захворювань є автосомно-домінантний тип успадкування, позакишкові ознаки хвороби і рання маніфестація симптомів [6, 8]. Крім того, спільною ознакою синдромів є високий ризик виникнення онкологічної патології, особливо карциноми різних відділів товстої кишки [3, 7]. Однак, незважаючи на це, нині в Україні не створено реєстру сімей із синдромами спадкового поліпозу та не розроблено критеріїв оцінки небезпеки виникнення цієї патології і новоутворень у близько споріднених родичів пробанда. Робота у цьому напрямі проводиться у США та в більшості європейських країн вже з 80-х років ХХ ст. Зокрема, в Польщі за останні 10 років було зареєстровано 340 хворих із СДП, однак ця кількість різко відрізняється від реальної в країні і становить близько 5000 осіб [9].

Важливе значення при обстеженні хворого з підозрою на спадкову форму захворювання є збір генеалогічного анамнезу. Його метою є складання родоводів, що дозволяє прослідкувати передачу хвороби, встановити тип успадкування і виявити осіб групи ризику, які потребують генетичного консультування [1, 2].

Мета роботи – розробка принципів генетичного консультування та прогнозування виникнення ускладнень у хворих з деякими синдромами спадкового поліпозу (СДП, Гарднера, Пейтца–Єгерса) товстої кишки.

Матеріали і методи. Нами використано генеалогічний аналіз, який проводили у сім'ях пробандів протягом чотирьох поколінь. Обстежено 14 пробандів та членів їх сімей з поліпозом товстої кишки. Діагноз у хворих із синдромами спадкового поліпозу було встановлено за результатами клінічного, радіологічного (іригоскопія, рентгенографія черепа, панорамна рентгенографія зубів), ендоскопічного (фіброгастродуоденоскопія, капсульна ендоскопія, колоноскопія) та лабораторного методів дослідження.

Результати та їх обговорення. Точна діагностика спадкового захворювання товстої кишки та встановлення типу успадкування патологічного фенотипу є першим необхідним етапом генетичного консультування. У сім'ях обстежених пробандів з поліпозом товстої кишки налічувалось 46 хворих з аналогічною патологією (від 1 до 9 уражених членів сім'ї). У 18 хворих – родичів пробандів II ступеня спорідненості – інформацію про хворобу, позакишкові ускладнення, в тому числі онкологічні, збирали із слів пацієнтів або історій хвороби. Необхідні діагностичні процедури їм проводили не завжди в повному обсязі. У 4 (28,5 %) пробандів з клінічно та ендоскопічно підтвердженим діагнозом у сім'ях не було симптомів цього захворювання, отже, вони стали першими в родині хворими на поліпоз товстої кишки. У хворих поліпи виявляли у всіх відділах товстої кишки, інколи додатково у шлунку, а у членів сім'ї із синдромом Пейтца–Єгерса – й у тонкій кишці. Вивчали вік маніфестації, співвідношення за статтю хворих з поліпозом, позакишкових симптомів захворювання та кількості злоякісних новоутворень. Результати дослідження наведено в таблиці.

Вроджені вади розвитку та злоякісні новоутворення у хворих із синдромами спадкового поліпозу товстої кишки

Сім'ї, уражені поліпозом товстої кишки	Кількість хворих у межах сім'ї	Стать хворих		Кількість хворих віком < 40 років	Кількість хворих з вродженими вадами розвитку	Кількість хворих на рак товстої кишки	Кількість поколінь, в яких виявлено хворих
		♂	♀				
<i>Сімейний дифузний поліпоз</i>							
1 (КІС)	2	2	0	1	0	2	2
2 (ГТП)	5	4	1	5	2	4	3
3 (ОІМ)	5	3	2	5	0	5	3
4 (ГМЮ)	9	5	4	9	0	8	4
5 (БОБ)	2	0	2	0	0	1	2
6 (СГВ)	1	0	1	1	1	0	1
7 (МСЗ)	3	2	1	1	0	2	2
8 (ВММ)	2	0	2	2	0	1	2
9 (ГОМ)	1	0	1	1	0	0	1
10 (ГЛД)	1	0	1	1	0	1	1
<i>Синдром Гарднера</i>							
11 (СВС)	6	5	1	6	5	3	3
12 (СТМ)	3	1	2	3	3	0	2
13 (ДГМ)	1	0	1	1	1	1	1
<i>Синдром Пейтца–Єгерса</i>							
14 (ММВ)	5	2	3	5	1	1	3
Всього	46	24	22	41	13	29	1–4

У 13 (28,2 %) хворих із синдромами спадкового поліпозу встановлено вроджені вади розвитку (ВВР). Виявлено аномалії зубів, щелеп, піднебіння (при синдромі Гарднера), сечо-статевої системи (подвоєння нирки та сечоводів), вроджену гіпертрофію пігментного епітелію сітківки – при СДП, аплазію нирки – при синдромі Пейтца–Єгерса. Частіше хворіли особи чоловічої статі – 24 (52,1 %). У 41 (89,1 %) хворого маніфестація хвороби відбулася у молодому віці (див. таблицю).

При синдромах спадкового поліпозу часто перші ознаки хвороби з'являються в період статевого дозрівання. Тому важливо звертати увагу на характерні явища «шлункового дискомфорту» (печія, відрижка, біль в надочеревенній ділянці) у сибсів пробандів молодшого віку або у дітей пробандів у пубертатному віці. Ця симптоматика різноманітна, подібна як при виразковій хворобі шлунка, так і при хронічному гастриті. «Шлунковий дискомфорт», як і підвищення частоти випорожнення з домішками крові та слизу, посилюється при збільшенні кількості й розмірів поліпів товстої кишки. Якщо поліпи знаходяться в тонкій кишці, то можливе явище обструкції. Дуоденальні поліпи можуть спричиняти біль, кровотечу чи жовтяницю. Позакишкові симптоми часто з'являються до виникнення кишкових при синдромах спадкового поліпозу. Особливо помітними є вроджені аномалії щелеп, зубів, піднебіння при синдромі Гарднера. Ці маркери виявлено у дітей та сибсів (віком від 8 до 18 років) трьох пробандів із синдромом Гарднера та проведено необхідні діагностичні процедури для підтвердження захворювання у групі ризику.

Згідно з даними літератури, у 50–75 % хворих із СДП і синдромом Гарднера виявлено вроджену гіпертрофію пігментного епітелію сітківки [10]. Тому ми рекомендували хворим провести обстеження очного дна. Лише у 4 осіб із СДП та у 2 із синдромом Гарднера було виконано дане офтальмологічне дослідження. Зміни на очному дні виявлено у 1 (25 %) хворого із СДП.

Меланінова пігментація слизової оболонки порожнини рота і губ, а також пігментні плями на шкірі обличчя, пальцях рук і ніг можуть вказувати на синдром Пейтца–Єгерса. Такі хворі часто звертаються до дерматологів і лише під час опитування виявляються скарги гастроентерологічного характеру.

У сім'ї пробанда із синдромом Пейтца–Єгерса поряд з поліпозом тонкої та товстої кишки у всіх 5 осіб були меланінові плями на слизовій оболонці губ, обличчі, на спині та руках.

З онкологічних ускладнень при спадковому поліпозі переважав рак товстої кишки – у 29 (63%) хворих (у 9 – первинно-множинний рак). Серед злоякісних новоутворень іншої локалізації, які виникли синхронно чи метасинхронно відносно раку товстої кишки, виявлено рак тіла матки у 2 (15,4 %) жінок, інтрамедулярний рак печінки – у 1 (10 %), лімфобластну саркому – у 1 (3 %) чоловіка. У 3 хворих поліпоз товстої кишки поєднувався з аденоматозом тіла матки. Діагностували також пухлини м'яких тканин (фіброма) у 14 (42,4 %) хворих, атерому – у 2 (6,1 %). При синдромі Гарднера, крім фіброми, частими були пухлини кісток (остеома), епідермальні кісти, десмоїдні пухлини. Ці пухлинні утворення у більшості випадків були поєднаними. При синдромі Пейтца–Єгерса у дочки пробанда діагностовано саркому дванадцятипалої кишки у віці 32 років.

Часто позакишкові новоутворення виникали до появи кишкових симптомів хвороби у родичів пробандів. У такому випадку були підстави проводити необхідне ендоскопічне та лабораторні дослідження.

Отже, до групи високого ризику виникнення синдромів спадкового поліпозу товстої кишки (СДП, синдроми Гарднера, Пейтца–Єгерса) належать такі особи:

- 1) діти, сибси та інші родичі пробанда I та II ступеня спорідненості із синдромами аденоматозного та гамартонного поліпозу товстої кишки;
- 2) хворі, у яких під час фіброгастроскопії виявлено множинні поліпи у шлунку чи дванадцятипалій кишці у молодому віці;
- 3) хворі з десмоїдними пухлинами, пухлинами м'яких тканин, множинною остеоомою та епідермальними кістами;
- 4) хворі з вродженими аномаліями зубів, щелеп та піднебіння, з вродженою гіпертрофією пігментного епітелію сітківки;

- 5) хворі з пігментними плямами на обличчі, особливо навколо губ, на слизовій оболонці порожнини рота і прямої кишки, на різних ділянках тіла, передпліччї, кистях рук;
- 6) підлітки з анемією невиясненої етіології, з відставанням у фізичному розвитку;
- 7) хворі молодого віку з підвищеною секреторною функцією шлунка;
- 8) хворі з діагнозом “гостра дизентерія”, не підтвердженим за бактеріологічним методом;
- 9) хворі молодого віку із злоскісними пухлинами тонкої та товстої кишки.

Висновок. Таким чином, необхідно виявляти сім’ї із спадковими синдромами поліпозу товстої кишки, проводити диспансерне спостереження за родичами з високим онкогенетичним ризиком для раннього виявлення симптомів хвороби та можливих ускладнень у молодому віці.

Список літератури

1. *Иллариошкин С. Н.* ДНК-диагностика и медико-генетическое консультирование. – М.: МИА, 2004. – 206 с.
2. *Козлова С. И., Демикова Н. С., Семанова Е., Блиникова О. Е.* Наследственные синдромы и медико-генетическое консультирование. – М.: Практика, 1996. – 416 с.
3. *Организация* регионального онкогенетического регистра (служба онкогенетической помощи населению): Метод. рекомендации / Под ред. А. П. Чудиной, А. П. Ильницкого. – М., 2002. – 44 с.
4. *Ривкин В. Л., Кирьянов И. В., Никитин А. М., Лукин В. В.* Полипы и полипоз толстой кишки. – М.: МЕДПРАКТИКА-М, 2005. – 151 с.
5. *Фролькис А. В.* Заболевания желудочно-кишечного тракта и наследственность. – СПб: Спец. лит, 1995. – 285 с.
6. *Bilkay U., Erdem O., Ozek C. et al.* Benign osteoma with Gardner syndrome: review of the literature and report of a case // J. Craniofac. Surg. – 2004. – Vol. 15, N 3. – P. 506–509.
7. *Gryfe R.* Clinical implications of our advancing knowledge of colorectal cancer genetics: inherited syndromes, prognosis, prevention, screening and therapeutics // Surg. Clin. North Am. – 2006. – Vol. 86, N 4. – P. 787–817.
8. *Hermann S. M., Adler Y. D., Schmidt-Petersen K. et al.* The concomitant occurrence of multiply epidermal cysts, osteomas and thyroid gland nodules is not diagnostic for Gardner syndrome in the absence of intestinal polyposis: a clinical and genetic report // Br. J. Dermatol. – 2003. – Vol. 149, N 4. – P. 877–883.
9. *Plawski A., Krokowicz P., Drews M. et al.* Mutacje genu APC u polskich chorych z FAP // Prokto-logia. – 2008. – Vol. 9, N 3. – S. 291.
10. *Vol Allmen D.* Intestinal polyposis syndromes: progress in understanding and treatment // Curr. Opin. Pediatr. – 2006. – Vol. 18, N 3. – P. 316–320 [Medline].

ГЕНЕТИЧЕСКОЕ КОНСУЛЬТИРОВАНИЕ И ПРОГНОЗИРОВАНИЕ ВОЗНИКНОВЕНИЯ ОСЛОЖНЕНИЙ ПРИ НЕКОТОРЫХ СИНДРОМАХ НАСЛЕДСТВЕННОГО ПОЛИПОЗА ТОЛСТОЙ КИШКИ

М. Р. Лозинская, О. З. Гнатейко, Н. В. Гельнер, О. О. Прецель, Л. Ю. Лозинская (Львов)

Проведено клиническое обследование, генеалогический анализ и генетическое консультирование 14 пробандов и членов их семей на протяжении четырёх поколений с наиболее распространёнными синдромами наследственного полипоза толстой кишки – семейным диффузным полипозом, синдромами Гарднера и Пейтца–Егерса. В семьях пробандов насчитывалось 46 больных с аналогичной патологией (от 1 до 9 поражённых членов семьи). У 13 (28,2 %) больных с синдромами наследственного полипоза диагностированы врождённые пороки развития, у 29 (63 %) – злокачественные новообразования. Частыми внекишечными симптомами полипоза были опухоли мягких тканей, костей, лентиго. Рекомендовано в группах высокого риска возникновения синдромов наследственного полипоза проводить диспансерное наблюдение за родственниками для раннего выявления симптомов болезни и возможных осложнений этих заболеваний в молодом возрасте.

Ключевые слова: полипоз толстой кишки, генетическое консультирование, врождённые пороки развития, новообразования.

GENETIC CONSULTING AND PROGNOSIS OF THE DEVELOPMENT
OF COMPLICATIONS IN PATIENTS WITH SOME SYNDROMES OF HEREDITARY
POLYPOSIS OF LARGE BOWEL

M. R. Lozynska, O. Z. Hnateiko, N. V. Helner, O. O. Precel, L. Y. Lozynska (Lviv)

Physical examinations, genealogic analysis and genetic consulting were done for 14 probands and their family members with most frequent syndromes of hereditary polyposis of large bowel during 4 generations. These syndromes include familial adenomatous polyposis, Gardner syndrome and Peutz-Jeghers syndrome. 46 relatives of probands with the same pathology were affected (from 1 to 9 of affected relatives within families). We have found the congenital abnormalities in 13 (28,2 %) patients with syndromes of hereditary polyposis. 29 (63 %) patients have malignant neoplasia. In families with high risk for hereditary polyposis we recommend regular medical and genetic consultation for early prophylaxis of illness and for genetic risk of possible complications in their members.

Key words: hereditary polyposis of large bowel, genetic consultation congenital abnormalities, neoplasia.

УДК 616.314.17 – 02 + 616 – 056.7

Поступила 27.11.2009

J. KHALILI (Kiev)

GENETIC TEST AND PERIODONTAL DISEASE

Department of Therapeutic Stomatology, National Medical Academy of Postgraduate Education,
named after P. L. Shupyk <KhaliliJ@mail.ru>

Periodontitis initiated by specific bacteria that activate host mechanisms destroying bone and connective tissues that support the teeth. It has a relative high prevalence in the population, representing the greatest cause of tooth loss. Like any other inflammatory condition, periodontal diseases might pose additional risk for susceptible people, contributing to serious diseases such as coronary heart disease and stroke, preterm low birth weight babies, and the regulation of blood glucose level in diabetics or respiratory diseases. At the present time, diagnosis of periodontal disease relies primarily on clinical and radiographic. Thus, application of microbial diagnosis in periodontics is limited. The role of genetic factors in periodontal disease is now well recognized and genetic susceptibility test became commercially available.

Key words: periodontal disease, risk factor, genetic susceptibility test.

Introduction. Chronic inflammatory diseases have a complex pathogenesis and multifactorial etiology, involving complex interactions between multiple genetic loci, infectious agents and environmental (behavioral) factors [40]. Periodontitis is a chronic inflammatory disease initiated by specific bacteria that activate host mechanisms destroying bone and connective tissues that support the teeth. Substantial data supported the current concept that specific bacteria are essential for initiation and progression of chronic periodontitis [32], but the rate of progression and disease severity are determined by host modifiers such as genetic influences [21]. The extraordinary prevalence of periodontal disease makes its impact on systemic health very important. This disease is no longer just about teeth; it's about the whole body. In this respect, many research have been conducted and gathered findings to suggest the possible association of periodontitis with systemic disease [9, 30]. Therefore, the advent of so-called periodontal medicine will promote a strong collaboration of dental professionals and medical professionals for better diagnosis and treatment across specialities. At the present time, diagnosis of periodontal disease relies primarily on clinical and radiographic. These measures are useful in detecting evidence of past disease, or verifying periodontal health, but provide only limited information about patients and sites risk for future periodontal breakdown. Unfortunately there is no global consensus on