

analysis. The blood serum VEGF levels in EH patients depended on the stage of the disease and were significantly higher with EH of stage II than with stage I ($p=0,003$). EH patients' complaints of a headache were less common in case of the blood VEGF levels content more than 200 pg/ml than with the VEGF level less than 200 pg/ml (in 47,9 and 71,1% of the cases respectively, $p=0,01$). These findings are indicative of a possible participation of sVCAM-1 and VEGF in the pathogenesis headache development in patients with EH.

Key words: sVCAM-1, VEGF, essential hypertension, headache.

State Medico-Stomatological University (Moscow, Russia),
State Medical Academy (Smolensk, Russia)

Buk. Med. Herald. – 2006. – Vol.10, №3. – P.10-13

Надійшла до редакції 26.06.2006 року

УДК 618.19-006.6

Н.В.Бородай¹, І.О.Дацюк¹, Ю.В.Лозовська¹, С.Ю.Скляр²

ПУХЛИННІ АСОЦІАЦІЇ В СІМ'ЯХ ХВОРИХ НА РАК МОЛОЧНОЇ ЗАЛОЗИ

¹ Інститут експериментальної патології, онкології та радіобіології ім. Р.С.Кавецького НАН України, м. Київ

² Інститут онкології АМН України, м. Київ

Резюме. Проведені дослідження в родовах 102 хворих на рак молочної залози та встановлені асоціації пухлин і факторів, які можуть вплинути на виникнення раку молочної залози в родичів хворих. У сім'ях хворих розрахована генетична компонента і частота захворюю-

вання на рак молочної залози та інших злоякісних новоутворень, які з ним асоціюються.

Ключові слова: рак молочної залози, спадковість, генетична компонента.

Вступ. Захворюваність на рак молочної залози (РМЗ) у багатьох країнах світу має тенденцію до зростання і за зведеними даними популяційного ракового реєстру європейських країн злоякісні пухлини молочної залози в Європі займають перше місце серед усіх пухлин у жінок. В Україні РМЗ посідає також перше місце серед злоякісних пухлин у жінок. Згідно з даними Національного канцер-реєстру України, у 2004 році в країні на РМЗ захворіло 15183 жінки (59,5 випадку на 100 тис. жіночого населення). Кількість зареєстрованих смертей від даного захворювання у 2004 році становила в Україні 7565 випадків, (29,7 випадків на 100 тис. жіночого населення) [9]. Такий стан пов'язаний в основному з усе ще не високим загальним рівнем ранньої діагностики цієї патології і незадовільними результатами лікування [4,11,12].

Високі показники захворюваності та смертності, сумнівний прогноз щодо повного одужання, низька якість життя хворих роблять проблему РМЗ однією з найбільш важливих у клінічній онкології [1,10,16].

РМЗ – це мультифакторне захворювання, виникнення якого розглядають як результат взаємодії низки генетичних факторів і чинників навколишнього середовища, включаючи етнічні, географічні, соціальні, виробничі та інші [3, 13]. У розвитку пухлин легені, стравоходу, шлунка провідну роль прийнято надавати канцерогенам. Для пухлин молочної залози, яєчника та тіла матки вклад екзогенних впливів досить помірний і розвиток онкологічної патології пояснюється переважно генетичними факторами [5]. Для злоякісних пухлин молочної залози, яєчників, ендометрія встановлено процентний внесок факторів

навколишнього середовища і генетичних чинників у розвитку патологічного злоякісного процесу [2]. Тільки в деяких випадках можна стверджувати про спадкову схильність до раку, пов'язану з гермінальними мутаціями. До спадкових форм відносяться пухлини в членів ракових сімей (кровні родичі) та у хворих з деякими рідкісними синдромами, що успадковуються моногенно (онкогенетичні синдроми). Виділено три спадкових стани, залежно від характеру накопичення РМЗ у сім'ях: 1) сім'ї з накопиченням тільки РМЗ (органоспецифічний, сайтспецифічний – 25,7%); 2) сім'ї з накопиченням РМЗ, що асоціюється з іншими пухлинами жіночої репродуктивної системи (яєчники, ендометрій – 27,8 %); 3) сім'ї із синдромом Lynch 2, Li-Fraumeni (накопичення в сім'ях злоякісних новоутворень різної локалізації, одним з яких є РМЗ, – 46,5%) [15].

За даними світової літератури, спадкові форми РМЗ, включаючи їх генетично, гетерогенні варіанти, становлять 5 – 10 % загальної захворюваності на ці пухлини [7]. Ризик повторного виникнення аналогічного захворювання для неуразжених членів таких сімей (матерів, сестер та дочок) сягає 50 %, у той час як для жінок, які не мають родичок, уражених злоякісними новоутвореннями, цей ризик становить тільки 1,5 %. Важливою особливістю групи високого ризику є можливість її виявлення серед населення або за фенотиповими ознаками (онкогенетичні синдроми), або на основі аналізу анамнестичних даних про захворюваність на рак кровних родичів.

Мета дослідження. Визначити асоціації пухлин у родовах хворих на рак молочної залози

та факторів, які можуть вплинути на виникнення РМЗ у родичів.

Матеріал і методи. За допомогою спеціальних клініко-генеалогічних карт проведено клініко-генеалогічне анкетування 102 хворих на РМЗ, які лікувалися в Інституті онкології АМН України (м. Київ). Хворі повідомлені про проведення дослідження і дали свою згоду на участь. У всіх жінок пухлини були T₁ – T₂ стадії. З метою вивчення закономірностей успадкування РМЗ проведений сегрегаційний аналіз захворювання (співвідношення хворих і здорових) серед 583 родичів у сім'ях пробандів: частота захворюваності на РМЗ розраховувалась у родичів хворих та порівнювалася з популяційною частотою. Популяційна частота розрахована за даними національного канцер-реєстру України за 2004 рік. Генетичну компоненту (ГК) розраховували згідно з моделлю Edwards за формулою:

$$ГК = (P_{хв} \times 100) : P_k;$$

$$P_k = (\sqrt{P_o}) \times 100;$$

де ГК – генетична компонента (%); P_{хв} – частота РМЗ у родичів хворих (в %); P_к – популяційний генетичний ризик розвитку РМЗ у родичів пробанда; P_о – загальнопопуляційна частота РМЗ.

Результати дослідження та їх обговорення. Роль спадковості в розвитку новоутворень вивчено за допомогою класичного клініко-генеалогічного методу медичної генетики. При його застосуванні складають і аналізують родовід, визначають агрегацію злоякісних пухлин, тип спадковості, оцінюють ризик можливого розвитку раку в членів родини.

Після проведення анкетування встановлено, що в родичів I та II ступеня спорідненості 102 хворих на РМЗ з обтяженим сімейним анамнезом найбільш часто траплялися злоякісні пухлини наступних локалізацій: РМЗ – у 36 сім'ях (35,3%), рак шлунка – у 25 сім'ях (24,5%), рак яєчників – у 12 сім'ях (11,8%), рак ендометрія – у 10 сім'ях (9,8 %). У сім'ях 19 хворих (18,6%) виявилися злоякісні пухлини різних локалізацій (рак передміхурової залози, легень, товстої кишки). Слід зазначити й той факт, що у хворих на РМЗ, у сім'ях яких виявили злоякісні пухлини молочної залози, шлунка і яєчників, виявлені також і доброякісні пухлини. Найчастіше це фіброаденоми молочної залози – 34 випадки в 73 сім'ях (46,6%) і фіброміоми матки – 13 випадків (17,8%). У 26 сім'ях (включаючи хворих із випад-

ками раку ендометрія в сім'ях) доброякісних пухлин у родичів не виявили в жодному випадку.

У табл. 1 показана частота виникнення злоякісних захворювань, що асоціюються з РМЗ у популяції та в родичів хворих на РМЗ.

Класифікаційна структура спадкового РМЗ 36 сімей (2 і більше хворих на РМЗ та інших локалізацій) представлена на рис.1. Залежно від характеру накопичення РМЗ і пухлин інших анатомічних локалізацій у родинах, такі сім'ї розподілені на три групи: 1) сім'ї з накопиченням тільки РМЗ (органоспецифічний, сайтспецифічний) – 8 сімей (22,2%); 2) сім'ї з накопиченням РМЗ, який асоціюється з іншими пухлинами жіночої репродуктивної системи (яєчники, ендометрій) – 13 сімей (36,1%); 3) сім'ї із синдромом Lynch 2 – це накопичення в сім'ях злоякісних новоутворень різної локалізації, одним з яких є РМЗ – 15 сімей, що становило 41,7%.

Варто зазначити, що в групі сімейного органоспецифічного РМЗ хворі мали вік значно молодший у порівнянні із загальною вибіркою (42 і 49 років відповідно). Також помічене “омолодження” РМЗ з кожним наступним поколінням. Середній вік маніфестації РМЗ більш ранній у третьому поколінні членів сімей у порівнянні з першим і другим поколінням і становив 42 роки. Це, за даними Р.Ф.Гаркавцевої, є характерною ознакою для багатьох домінуючих спадкових хвороб і хвороб зі спадковою схильністю [6]. У генетиці цей феномен називається “антиципація” – випередження і полягає в тому, що вік початку захворювання в дітей у порівнянні з батьками знижується в ряді подальших поколінь.

Стосовно синдромів сімейного раку тільки органів жіночої репродуктивної системи, що становили 93,5 % від загальної кількості злоякісних новоутворень, які траплялися в таких сім'ях, то генетичні закономірності практично такі ж, як і при органоспецифічному РМЗ, а саме: автосомно-домінантний тип успадкування, розвиток пухлин у пременопаузальному періоді, більш висока частота первинно-множинних пухлин, в основному, жіночої репродуктивної системи (яєчників і/або ендометрія, і/або РМЗ).

І в останній групі (синдром Lynch 2) захворюваність на злоякісні пухлини різних локалізацій членів сімей жіночої і чоловічої статі є практично рівною. Основними локалізаціями пухлинного процесу в чоловіків є шлунок, передміхуро-

Таблиця 1

**Частота виникнення злоякісних пухлин, що асоціюються з РМЗ
у популяції та в родичів хворих на РМЗ**

Локалізація злоякісних пухлин	Популяційна частота (Україна, 2004)	Частота виникнення захворювання у сім'ях хворих на РМЗ
Молочна залоза	0,5%	4,8%
Яєчник	0,09%	0,84%
Ендометрій	0,25%	2,1 %
Шлунок	0,07%	0,65%
Товста кишка	0,08%	1,3%
Передміхурова залоза	0,1%	1,9%

ва залоза, легені. Основними локалізаціями пухлинного процесу в жінок є яєчники, ендометрій, шлунок та товста кишка. Для чоловіків, як і для жінок, характерним є ранній вік маніфестації захворювання – 44 роки в порівнянні з середнім віком усієї вибірки (49 років).

Ризик розвитку РМЗ у родичів різного ступеня спорідненості є неоднаковим. V. Lemaître та співав. показали, що при накопиченні РМЗ ризик розвитку РМЗ для родичок складає: у сестри – 2,01; у матері – 2,44; в обох – 2,45; у бабусі – 1,82; у двоюрідної сестри – 1,35 [14].

Сегрегаційний аналіз РМЗ проведено у всій вибірці. З 583 родичів чоловіків було 232, жінок – 351. Кількість хворих на РМЗ серед родичів I ступеня спорідненості – 17. З них сестер – 10, матерів – 6, доньок – 1. Кількість хворих серед родичів II ступеня спорідненості 26. З них бабусь – 17, двоюрідних сестер – 9. Частота захворюваності на РМЗ у вибірці становила 4,8%. Популяційна частота РМЗ в Україні, за даними національного канцер-реєстру України за 2004 рік, становить 0,5%. Отже, частота РМЗ у сім'ях хворих на РМЗ у 9,6 раза більша загальнопопуляційної, що свідчить про суттєвий вплив генетичних чинників у розвитку РМЗ.

Генетико-математичний аналіз величини ГК являв собою розрахунок генетичного ризику розвитку РМЗ у родичів пробандів і проводився на основі моделі Edwards за формулою:

$$ГК = (P_{хв} \times 100) : ((\sqrt{P_0}) \times 100) = \\ = (4,8 \times 100) : ((\sqrt{0,005}) \times 100) = 68,5\%.$$

За даними Н.Р. Косчик (1999), специфічний генетичний ризик до 5 % вважається низьким, 5 – 10 % – легкого ступеня, 10 – 20 % – середнього ступеня та понад 20 % – високим [8]. Отже, у сім'ях обстежених хворих на РМЗ жінок ми встановили високий генетичний ризик захворювання.

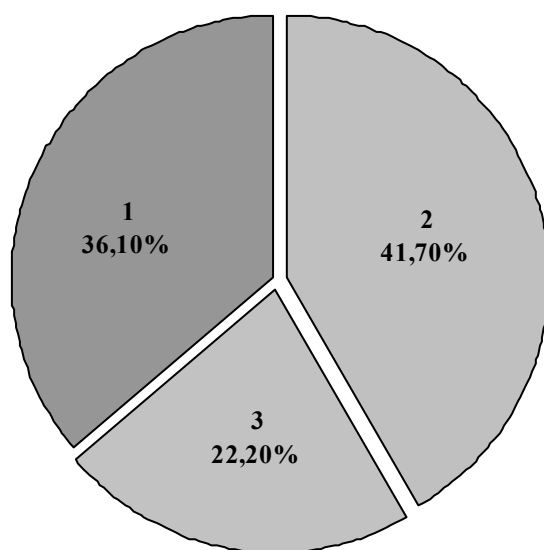


Рис.1. Класифікаційна структура і гетерогенність спадкового раку молочних залоз.
1 – РМЗ/рак яєчників/рак ендометрія; 2 – сім'ї із синдромом Lynch II; 3 – органоспецифічний РМЗ.

Група ризику, яку складають родичі I та II ступеня спорідненості, потребує ретельного моніторингу. Організація динамічного спостереження за особами з онкологічно обтяженим сімейним анамнезом групи високого ризику дуже складна і багатопланова. Це пояснюється, у першу чергу, тим, що спостереження за таким контингентом хворих необхідно проводити з урахуванням тяжкості не тільки медичних наслідків, але і соціально-психологічних та біоетичних особливостей таких хворих. Для покращання ефективності клінічного моніторингу групи ризику доцільно сформувати бригаду спеціалістів у складі: онкогінеколога, мамолога і спеціалістів діагностичних служб, які б здійснювали як первинне обстеження жінок, так і спостереження за ними в динаміці протягом всього життя.

Висновки

1. При проведенні клініко-генеалогічного аналізу встановлено, що у хворих на сімейний РМЗ родичі I і II ступеня спорідненості частіше хворіли на рак молочної залози і на рак шлунка, ніж на рак яєчника.

2. Характер розподілу захворювання в сім'ях відповідає автосомно-домінантному типу успадкування.

3. Кількість уражених у віці до 44 років наближується до 40 – 50% від загальної кількості членів сім'ї

4. Середній вік жінок до моменту встановлення діагнозу – 42 роки.

5. Частота РМЗ у сім'ях хворих на РМЗ у 9,6 раза більша загальнопопуляційної.

6. Вклад спадковості в розвиток РМЗ є високим, про що свідчить генетична компонента, яка становить 68,5 %.

Перспективи подальших досліджень. Результати впровадження такого підходу до ранньої діагностики і профілактики сімейного раку молочної залози дозволять рекомендувати його як модель для створення у загальній системі протираккової боротьби нового напрямку – системи медико-генетичної допомоги сім'ям з обтяженим онкологічним анамнезом.

Література

1. Білинський Б.Т., Шпарик Я.В. Сучасні проблеми медикаментозної терапії раку грудної залози // Львів: Галицька видавнича спілка, 2001. – 160 с.
2. Бородай Н.В. Роль генетической компоненты в возникновении и развитии опухолей // Злоякісні новоутворення. Збірка наукових робіт. Матер. наук.-практ. конф. „Сучасні аспекти комплексного лікування РМЗ із застосуванням органозберігаючих та реконструкт. операцій. Ужгород, 16 – 17 травня 2002 р.” – К., 2002. – С. 21 – 25.
3. Бородай Н.В., Ключин Д.А. Клинико-генеалогическое обследование больных раком молочной железы // Онкология. – 1999. – № 4. – С. 290 – 293.

4. Вибрані лекції з онкомамології. За ред. Шалімова С.О. – К., 2004. – 104 с.
5. Ганина К.П., Федоренко З.П., Колесник Я.Ф., Глушенко Н.Н. Заболеваемость раком тела матки и генетико-математический анализ в родословных пробанда//Цитология и генетика. – 1999. – Т.33, №3. – С.3–9.
6. Гарькавцева Р.Ф., Гарькавцев И.В. Молекулярно-генетические аспекты злокачественных новообразований // Вопр. онкол. – 1999. – №3.- С. 38 – 44.
7. Глазков М.В. Ассоциация хромосом с ядерной оболочкой и упорядоченность пространственной организации генетического материала в интерфазном ядре // Цитол. и генет. – 1999. – Т. 33, № 2. – С. 79 – 88.
8. Косчик Н.Р. Генетична та середовищна компонента у розвитку екозалежних тиропатій // Прак. мед. – 1999. – № 3 – 4. – С. 111 – 114.
9. Рак в Україні, 2003-2004. Захворюваність, смертність, показники діяльності онкологічної служби. Бюлетень національного канцерреєстру України № 6. – Київ, 2005. – С. 29.
10. Семиглазов В.Ф. Меняющаяся роль хирургического и системного лечения операбельного рака молочной железы // Матер. 6-й Рос. онкол. конф. / Тезисы докладов. – Москва, 2002. – С. 10 – 12.
11. Хайленко В.А. Ранняя диагностика рака молочной железы // Матер. 6-й Рос. онкол. конф. / Тезисы докладов. – Москва, 2002. – С. 61 – 65.
12. Шпарик Я.В. Гормональная терапия раку грудной залози: роль летрозолу. Посібник для лікарів. – Львів: Галицька видавнича спілка, 2001 – 96 с.
13. Borgiani L., Cogorno P., Buccaran G. et al. Human breast cancer: prognostic significance of DNA ploidy compared with c-erb B2 expression, cathepsin D and silverbinding nucleolar organizer regions (AgNORs) // Pathologica. – 1994. – V. 86, № 2. – P. 350 – 355.
14. Lemaire V. Quelle, est l'importance d'un atecident familial commune facteur predictif de cancer du sein? // Concour med. – 1994. – V. 116 (5). – P. 1119 – 1120.
15. Lynch H., Marcus J., Watson P. et al. // Familial and Hereditary Breast Cancer. Endocrine-Related Cancer. – Amsterdam, 1989. – P. 9 – 15.
16. Stefanie S., Jeffrey M., Per Eystein L. et al. Genomics-Based Prognosis and Therapeutic Prediction in Breast Cancer // J. Nat. Com. Cancer Net. – 2005. – Vol 3, № 3. – P. 291 – 300.

TUMORAL ASSOCIATIONS IN THE FAMILIES OF PATIENTS AFFLICTED WITH BREAST CANCER

N.V.Borodai, I.O.Datsiuk, Yu.V.Lozov'ska, S.Yu.Skliar

Abstract. The authors have carried out studies of the genealogies of 102 patients with breast cancer and established associations of tumors and factors that may influence on the onset of breast cancer in patients' relatives. The genetic component and disease incidence of breast cancer and other malignant neoplasms associated with it have been computed in patients' families.

Key words: breast cancer, heredity, genetic component.

R.Ye.Kavetskyi Institute of Experimental Pathology, Oncology and Radiobiology of Ukraine's NAS (Kyiv)
Institute of Oncology of Ukraine's AMS (Kyiv)

Buk. Med. Herald. – 2006. – Vol.10, №3.- P.13-16

Надійшла до редакції 19.05.2006 року

УДК 612.792.1+612.79.015]: 577.125:616.517

В.В.Вайс, Ю.В.Андрашко, Т.С.Брюзгіна

ВИВЧЕННЯ ЗМІН ЛІПІДНИХ ПОКАЗНИКІВ БІОЛОГІЧНИХ МАТЕРІАЛІВ У ХВОРИХ НА ПСОРІАЗ

Кафедра акушерства та гінекології з курсом дерматовенерології
Ужгородського національного університету

Резюме. Проаналізовано результати газохроматографічного аналізу ліпідів поту, змивів шкіри та сироватки крові у хворих на псоріаз. Доведена перспективність вивчення жирнокислотного спектра ліпідів поту

та змивів шкіри для оцінки патологічного стану у хворих на псоріаз.

Ключові слова: ліпіди, жирні кислоти, перекисне окиснення, псоріаз.

Вступ. Проблема виявлення причинних факторів псоріазу та створення ефективних методів його терапії залишаються однією з найбільш актуальних задач сучасної дерматології [5].

На теперішній час псоріаз розглядається як мультифакторне захворювання з визначною гене-

тичною схильністю. Дослідження вітчизняних та зарубіжних авторів показали, що основні патоморфологічні процеси при псоріазі розвиваються в дермі. Разом з тим зміни в епідермісі, які характеризуються порушенням процесів кератинізації, також мають важливе значення в генезі цього роз-