

Е.Г. Кудинова^{1,3*}, А.П. Момот^{1,2}¹ГБОУ ВПО Алтайский государственный медицинский университет Минздрава России, кафедра гематологии и трансфузиологии ФПК и ППС²Алтайский филиал Гематологического научного центра РАМН, г. Барнаул, Россия³ГБУЗ НСО Консультативно-диагностическая поликлиника № 2, г. Новосибирск, Россия

НАСЛЕДСТВЕННЫЕ НАРУШЕНИЯ СОЕДИНИТЕЛЬНОЙ ТКАНИ И СЕМЕЙНЫЙ РАК: ЕСТЬ ЛИ ВЗАИМОСВЯЗЬ?

Резюме

В статье изложены результаты исследования частоты и характера злокачественных новообразований соматических и репродуктивных органов у 2 813 кровных родственников 239 пациенток, имеющих недифференцированные формы дисплазии соединительной ткани (НДСТ). Для сравнения проведён аналогичный анализ у 1 467 кровных родственников 126 пациенток без признаков НДСТ. Показано, что сочетание носительства протромбогенных ДНК-полиморфизмов у женщин с НДСТ и отягощённый тромботический семейный анамнез имеют высокую корреляционную взаимосвязь с наличием злокачественных новообразований у кровных родственников пациенток.

Ключевые слова: дисплазия соединительной ткани, злокачественные новообразования, протромбогенные ДНК-полиморфизмы

Abstract

In the present article the results of research of frequency and character of malignant new growths of somatic and reproductive organs at 2813 blood relatives of 239 the patients having undifferentiated forms of a dysplasia of connecting tissue (UDCT) are stated. For comparison the similar analysis at 1467 blood relatives of 126 patients without UDCT signs is carried out. It is shown that a combination of carriage of prothrombogenic DNA-polymorphisms at women with UDCT and the burdened thrombotic family anamnesis have high correlation interrelation with existence of malignant new growths at blood relatives of patients.

Key words: dysplasia of connecting tissue, malignant new growths, prothrombogenic DNA-polymorphisms

НДСТ — недифференцированная форма дисплазии соединительной ткани, НМЦ — нарушения менструального цикла, ФМ — физиологический ритм менструаций

Введение

Статистика заболеваемости и смертности пациентов от злокачественных новообразований соматических и репродуктивных органов в последние десятилетия [1] отражает неуклонный рост. В профилактике данной патологии немаловажную роль играет выявление и формирование групп высокого риска по развитию рака различной локализации [6,8,14]. Наибольший вклад в патогенез онкологических заболеваний из существующих факторов риска вносят состояние окружающей среды, питание, гормональный статус. Кроме того, важным представляется влияние наследственности [7,8,18]. Генетический состав, определяемый как наличие здоровых или мутированных генов, определяет предрасположенность организма к пролиферации и прогрессии онкологического процесса (канцерогенеза). При этом большинство случаев семейного рака ассоциировано с мутациями в генах, детерминирующих развитие канцерогенных заболеваний, в первую очередь, ло-

кализирующихся в органах репродукции [5,9]. По мнению Горбуновой В.Н. (2014), на каком-то из промежуточных этапов трансформации опухолевый клон приобретает способность к ускоренному мутагенезу, то есть свойство «геномной нестабильности» [7,8].

В литературе существует упоминание, что рак и тромбоз имеют одинаковые факторы риска. Недавние исследования [3,4] подтвердили прямую генетическую связь между раком и тромбозом [14]. По данным известных авторов [2,3,11,15], тромбоз может быть потенциальным маркёром скрыто протекающего рака и на многие месяцы опережать клинические проявления последнего.

Известно, что кардиоваскулярные события (инфаркт, ишемическая болезнь сердца), неврологическая патология (инсульт и промежуточные тромбогенные состояния), взаимосвязаны с развитием в последующем онкологической прогрессии [2,18]. Опухолевые клетки характеризуются протромбо-

*Контакты. E-mail: kudinaite@mail.ru. Телефон: (923)498-87-55

тическими свойствами, синтезируют и выделяют в кровь прокоагулянтные молекулы (тканевый фактор и раковый прокоагулянт), которые играют ведущую роль в повышении тромбогенного потенциала крови, а также в процессах опухолевого ангиогенеза и метастазирования. Наличие злокачественной опухоли может провоцировать гиперкоагуляцию задолго до появления клинической симптоматики.

Ещё Арманд Труссо в 1865 году отметил связь между венозным тромбозом и раком. Венозный тромбоз может проявляться как осложнение у раковых больных, либо известен феномен скрытой формы рака — синдром Труссо [17], характеризующий признаки венозного тромбозмболизма как первое проявление скрыто протекающего рака. Наличие устойчивой связи между раком и тромбозмболией [13,16,18] подтверждает высокая частота злокачественных новообразований, определяемая у больных с тромбозмболией лёгочной артерии. После возникновения идиопатического венозного тромбоза существует высокий риск развития рака в первые 6 месяцев [17], а влияние этого фактора сохраняется на протяжении 10 лет.

Между тем, анализируя данные литературы, мы не нашли источников, отражающих изучение процессов канцерогенеза у пациентов с недифференцированными формами дисплазии соединительной ткани (НДСТ). Рядом авторов Алтайской школы клинической гемостазиологии установлена связь НДСТ с предрасположенностью к тромбозам [2,10]. Проявления ангиодисплазии могут сочетаться с активацией тромбоцитов, резистентностью Va фактора к активированному протеину С, гипергомоцистеинемией, антифосфолипидным синдромом или комбинарованными нарушениями в системе гемостаза. При этом расстройства менструаций в пубертатном периоде у пациенток представляют собой одну из наиболее частых форм клинической манифестации сочетанных нарушений полисистемного коллагенообразования. Актуальность изучения данной проблемы несомненна, так как позволяет определить группу высокого риска по возникновению злокачественных новообразований.

Целью исследования явилось изучение частоты и характера злокачественных новообразований сома-

тических и репродуктивных органов в поколениях кровных родственников у пациенток с недифференцированными формами дисплазии соединительной ткани.

Материалы
и методы исследования

Проведено обследование 365 молодых женщин. Критериями включения явились возраст 18–24 лет, клинические признаки НДСТ, нарушения менструального цикла в пубертатном периоде (НМЦ). Критерии исключения: аномалии развития репродуктивных органов, синдром поликистозных яичников и хромосомные нарушения. Использовано анкетирование женщин с выяснением состава родословной, заболеваний и продолжительности жизни, а также причин смерти 4 280 их ближайших кровных родственников (табл. 1) 1-й (мать и отец), 2-й, 3-й степени родства (праматери и праотцы, родные дяди, тёти, сибсы, полусибсы). Данные о заболеваемости и смертности родственников уточнялись в амбулаторно-поликлинической документации. В дизайне исследования (табл. 1) были определены 4 группы пациенток. Группа 1 — пациентки с признаками НДСТ и НМЦ в анамнезе и их родственники, группа 2 — пациентки с НДСТ и с физиологическим ритмом менструаций в анамнезе (ФМ) и их родственники, группа 3 — пациентки без НДСТ и ФМ и их родственники, группа 4 — пациентки без признаков НДСТ и с НМЦ в анамнезе и их родственники.

У молодых пациенток определение мутаций и полиморфизмов генов, предрасполагающих к тромбозу, выполнялось методом полимеразной цепной реакции в режиме реального времени на оборудовании ООО «НПО ДНК-Технология» (Россия). В их числе определялось носительство мутаций F5 Лейден (1691G>A), FII (20210G>A), полиморфизмов гена MTHFR (C677>T) и гена ингибитора активатора плазминогена PAI 1 (5G>4G).

Статистическая обработка полученных данных проводилась с помощью пакета компьютерных программ Statistic 6,0. Использовался дисперсионный анализ для проверки статистических гипотез. Применялся парный двухвыборочный *t*-тест для средних.

Таблица 1. Группы пациенток и их ближайшие кровные родственники

Группы исследования	1 группа (n=2175) %	2 группа (n=877) %	3 группа (n=1248) %	4 группа (n=345) %	Всего
Молодые женщины	168	71	98	28	365
Родители	336	142	196	56	730
Сибсы	236	95	181	47	559
Прародители	672	284	392	112	1460
Полусибсы	763	285	381	102	1531

Описание выборки производили с помощью подсчёта медианы (*Me*), выявлялись средние значения признака (*M*), среднеквадратичное отклонение (*SD*), достоверность различий определялась по *t*-критерию Стьюдента. Вычислялся квадрат когерентности с использованием двумерного кросс-спектрального анализа Фурье в оценке различия частот.

Научно-исследовательский проект был утверждён 30.11.2009 г (протокол № 10) и соответствовал этическим стандартам локального биоэтического комитета при ГБОУ ВПО «Алтайский государственный медицинский университет» Минздравсоцразвития России. Проведение научно-исследовательской работы разработано в соответствии с Хельсинкской декларацией Всемирной ассоциации «Этические принципы проведения научных медицинских исследований с участием человека» с поправками 2000 г. и «Правилами клинической практики в Российской Федерации», утвержденными Приказом Минздрава РФ от 19.06.2003 г. № 266. Все лица, участвующие в исследовании, подписали информированное согласие на участие в исследовании.

Результаты и обсуждение

Интегральным показателем снижения соматического здоровья ближайших кровных родственников женщин с НДСТ явилась их общая онкологическая заболеваемость. Наибольшего внимания заслуживали пациентки 1-й группы. Злокачественные новообразования у родственников 1-й и 2-й степени родства пациенток с НДСТ и НМЦ имели статистически значимые различия и оказались выше в сравнении с родственниками пациенток 2-й, 3-й, 4-й групп

(табл. 2). В течение жизни у родителей женщин с НДСТ и НМЦ было выявлено большее ($p<0,0001$) количество злокачественных заболеваний соматических и репродуктивных органов. Почти у каждой пациентки 1-й группы в семье выявлено злокачественное новообразование соматических органов (98,8%) — каждый седьмой родственник. Во 2-й и 4-й группах каждый одиннадцатый (каждая вторая семья) и в 3-й группе лишь каждый двадцать первый родственник (каждая третья семья) страдали злокачественными новообразованиями соматических органов на протяжении жизни.

Неблагополучие и склонность к канцерогенезу установлена в поколениях кровных родственников и в органах репродукции. У каждой третьей пациентки с НДСТ и НМЦ в семье выявлен рак репродуктивных органов (36,3%) в сравнении с пациентками 2-й, 3-й и 4-й групп соответственно (23,9%, 10,2% и 25,0%). При этом отмечена тенденция к «омоложению» рака органов репродукции. Так, рак яичников, шейки матки и аденокарцинома эндометрия выявлены уже в возрасте репродукции только у матерей пациенток 1-й группы.

С увеличением продолжительности жизни отмечено ухудшение качества здоровья у кровных родственников женщин с НДСТ, что отразилось в большем количестве ($p<0,001$) заболеваний сердечно-сосудистой системы: у родственников женщин 1-й и 2-й группы в два раза чаще, чем в 3-й и 4-й группах (табл. 2). В первой группе встречались в три раза чаще нарушения мозгового кровообращения (инсульты), инфаркт миокарда, флеботромбоз в сравнении с перечисленными заболеваниями в 3-й группе.

Таблица 2. Частота встречаемости заболеваний с тромбогенным риском у ближайших кровных родственников пациенток групп сравнения

Группы исследования	1 группа (n=2007) %	2 группа (n=806) %	3 группа (n=283) %	4 группа (n=317) %	Достоверность различий Р
Ишемическая болезнь сердца (ИБС)	26,2	17,8	10,0	11,0	$p\ 1-3<0,000001$ $p\ 1-2<0,000001$ $p\ 1-4<0,000001$ $p\ 2-3<0,02$ $p\ 2-4<0,005$
Инфаркт миокарда	4,6	4,3	2,3	2,6	-
ТЭЛА	1,9	2,2	0,4	0,2	$p\ 1-4<0,02$ $p\ 2-3<0,04$ $p\ 2-4<0,01$
Инсульт	4,6	4,2	1,5	1,7	$p\ 1-3<0,01$ $p\ 1-4<0,01$ $p\ 2-3<0,03$ $p\ 2-4<0,04$
Флеботромбоз	2,3	1,4	0,8	0,8	$p\ 1-3<0,02$
Злокачественные новообразования	12,8	8,0	4,4	7,0	$p\ 1-3<0,00001$ $p\ 1-2<0,0003$ $p\ 1-4<0,002$

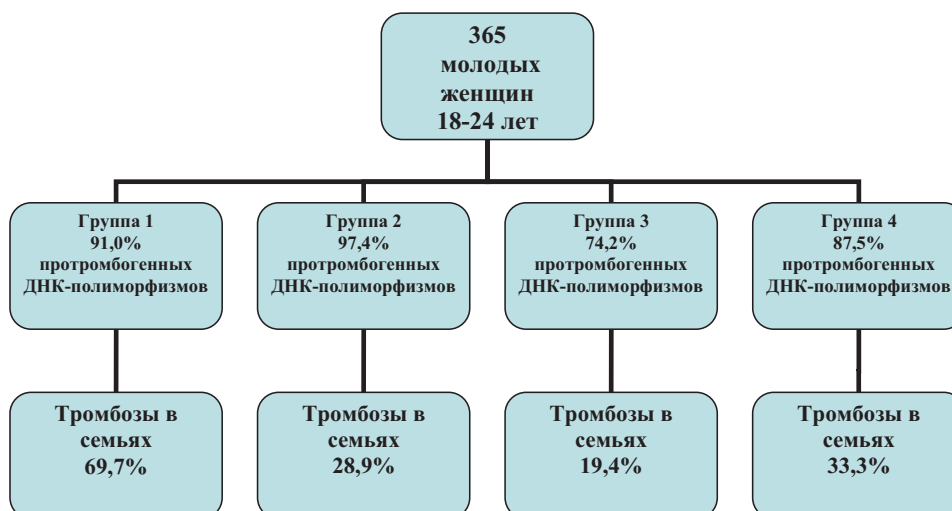


Рисунок 1. Ассоциированность носительства протромбогенных ДНК-полиморфизмов у молодых женщин сотягощённым тромботическим семейным анамнезом в зависимости от выраженности признаков НДСТ и нарушений менструального цикла в анамнезе (группа 1-НДСТ и НМЦ, группа 2-НДСТ и ФМ, группа 3-без НДСТ и с ФМ, группа 4-без НДСТ и с НМЦ)

Оказалось, что ближайшие кровные родственники женщин с НДСТ и НМЦ (родители, прародители, сибсы и полусибсы), в 72,7% случаев страдали тромботическими заболеваниями, что в сравнении с остальными группами ($p < 0,001$) в три раза больше (24,8%, 23,7%, 27,5%).

Учитывая, что генетические нарушения в работе онкогенов и антионкогенов, участвующих в контроле клеточного цикла и в репарации ДНК, являются фундаментальными в этиологии подавляющего большинства злокачественных опухолей человека [7,8], нами была проанализирована частота протромбогенных ДНК-полиморфизмов, определяющих склонность к тромбозу, ассоциированных с возникновением злокачественных новообразований. Пациентки с НДСТ, НМЦ и протромбогенными ДНК-полиморфизмами составили наибольшую группу риска не только по репродуктивным нарушениям, но и по возникновению злокачественных новообразований репродуктивных органов. У молодых женщин с НДСТ частота аллельных ДНК-полиморфизмов протромботической направленности оказалась выше в сравнении с 3-й и 4-й группой ($p < 0,001$). При этом, пациентки-носители протромбогенных ДНК-полиморфизмов в 1-й группе имели в анамнезе тромботические заболевания в семьях в 69,7% случаев ($p < 0,001$), что статистически значимо отличалось от данного показателя у пациенток 2-й, 3-й, 4-й групп (рис. 1). У каждой второй пациентки 1-й группы выявлено носительство более двух протромбогенных мутаций генов белков свёртывания крови, при этом более высокой оказалась частота полиморфизма *MTHFR* и *PAI-1* в сравнении с пациентками остальных групп. Известно, что полиморфизмы генов факторов свертывания крови II (*F2*), V (*F5*), VII (*F7*), ингибитора активатора плазминогена (*PAI-1*) ассоции-

руются с нарушениями в системе свертывания крови и фибринолиза и могут явиться причиной развития ранних инфарктов, инсультов, тромботических заболеваний [2]. Возникновение эндотелиальной дисфункции при носительстве перечисленных мутаций приводит к повышению риска не только ССЗ [15], но и онкологических заболеваний [9].

Как оказалось, у пациенток с НДСТ, лишь каждый третий из кровных родственников не страдал раком соматических или репродуктивных органов (33,3%) в отличие от пациенток без признаков НДСТ, у которых 77,8% родственников не имели злокачественных новообразований в течение жизни. Рассматривая структуру поражения внутренних органов кровных родственников пациенток с НДСТ, обращает внимание наибольшая частота рака желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) и верхних дыхательных путей (ВДП) (рис. 2).

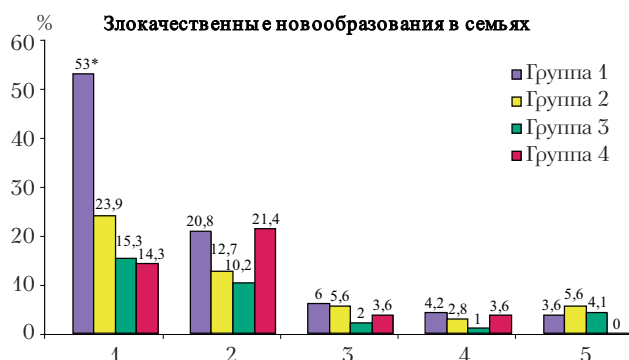


Рисунок 2. Частота злокачественных новообразований в семьях (%) женщин в зависимости от выраженности НДСТ и характера их менструальной функции: 1-рак ЖКТ, 2- рак ВДП, 3- рак МВС, 4-рак щитовидной железы, 5-рак редких локализаций

Характерно, что в первой группе пациенток у 14 кровных родственников в 5,4% семей выявлены злокачественные заболевания кроветворной системы, хотя в остальных группах данная патология отсутствовала. Анализируя сопряжённость дисплазии соединительной ткани с носительством протромбогенных ДНК-полиморфизмов и семейным раком, установлено, что персональный уровень риска возникновения злокачественных новообразований оказался выше у пациенток с НДСТ (рис. 3) в сравнении

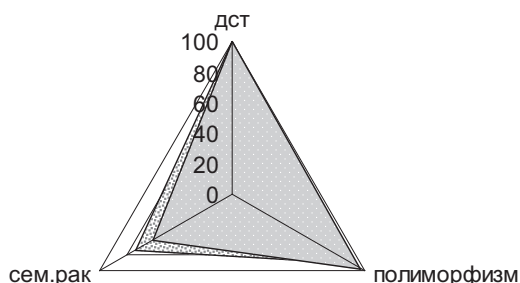
с пациентками с протромбогенными полиморфизмами, но без признаков дисплазии.

В ходе изучения семейного анамнеза, носительства мутаций протромбогенных генов белков свёртывания крови и репродуктивного здоровья у женщин с НДСТ и НМЦ нами выявлена отчётливая тенденция к увеличению частоты онкологических заболеваний репродуктивных органов на протяжении жизни у ближайших кровных родственников 1-й и 2-й линии родства (рис. 4).

Рак органов репродукции в 1-й группе оказался выше не только у женщин 1-го и 2-го поколения, но и у мужчин. Так, частота рака молочной железы, рака тела матки у ближайших кровных родственников пациенток с НДСТ, имеющих полиморфизм MTHFR и полиморфизм PAI-1 оказалась в 6 раз выше в сравнении с таковой у родственников женщин без признаков НДСТ (рис. 5,6).

Характерно, что рак молочной железы, который стоит на первом месте в мире по частоте среди органов репродукции [1], встречался у пациенток с НДСТ в 1-й и 2-й группах в каждой пятой семье (19,0%; 15,5%) в сравнении с пациентками 3-й и 4-й групп соответственно (5,1%; 10,7%). Кроме того, в 1-й группе у матерей, рак молочной железы (4,2%), рак шей-

А:



Б:

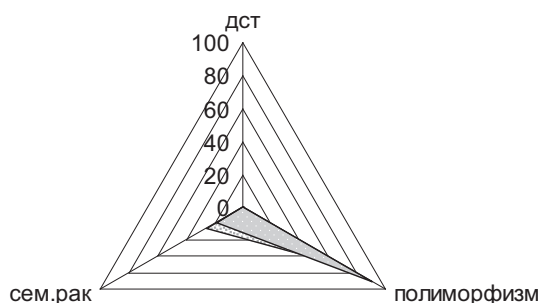


Рисунок 3. Риск развития семейного рака в зависимости от сочетания носительства тромбогенных полиморфизмов и НДСТ у женщин: А – у пациенток с НДСТ и протромбогенными ДНК-полиморфизмами; Б – у пациенток без НДСТ и с протромбогенными ДНК-полиморфизмами.

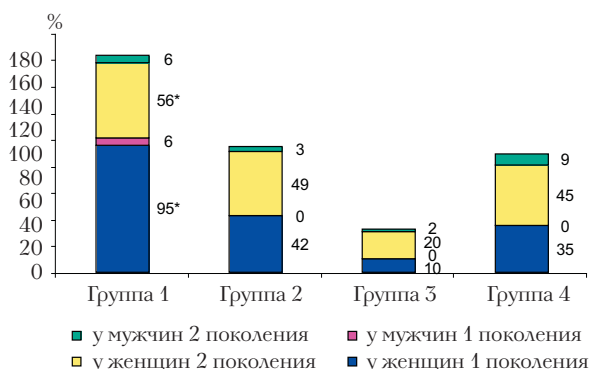


Рисунок 4. Частота (%) рака репродуктивных органов на 1000 населения в группах сравнения в 1-м и 2-м поколении родственников женщин групп сравнения

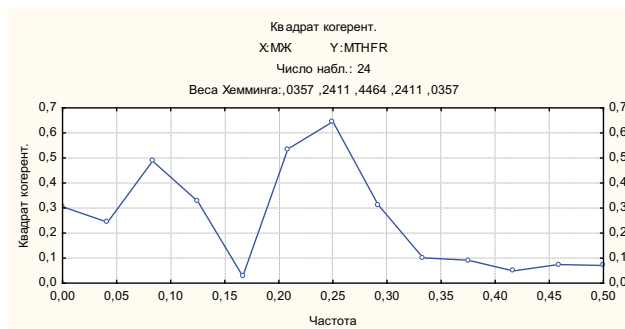
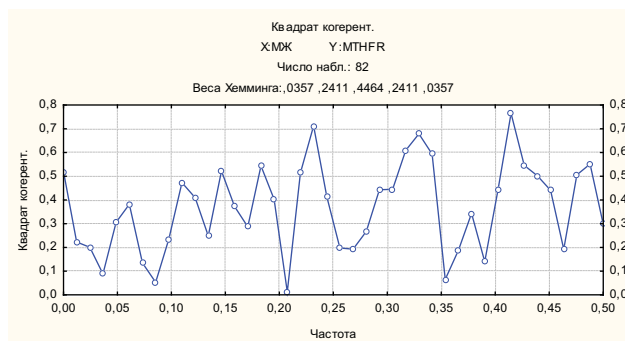


Рисунок 5. Результаты двумерного кросс-спектрального анализа Фурье в оценке частоты рака молочной железы у родственников пациенток с НДСТ и с полиморфизмом MTHFR (n=82) и у родственников пациенток без НДСТ и с полиморфизмом MTHFR (n=24).

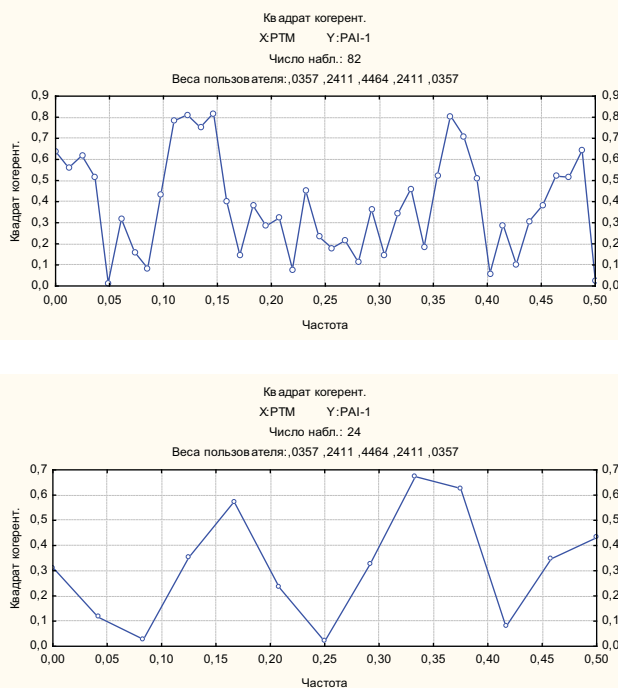


Рисунок 6. Результаты двумерного кросс-спектрального анализа Фурье в оценке частоты рака тела матки у родственников пациенток с НДСТ и с полиморфизмом PAI-1 ($n=82$) и у родственников пациенток с полиморфизмом PAI-1 без НДСТ ($n=24$).

ки матки (2,4%), рак тела матки (1,8%), рак яичников (1,4%) выявлен уже в периоде репродукции, в сравнении с кровными родственниками 1-й линии родства пациенток без НДСТ, у которых рак органов репродукции выявлен лишь в единичных случаях (1,0%).

В целом, частота рака репродуктивных органов у пациенток с недифференцированными формами дисплазии соединительной ткани в поколениях ближайших родственников 1-й степени родства в 9 раз, 2-й степени родства в 3 раза оказалась выше, в сравнении с кровными родственниками женщин, не имеющих дисплазии соединительной ткани (рис. 4). Злокачественные новообразования соматических органов в 1,7 раза чаще выявлены у родственников 1-й степени родства и в три раза чаще у родственников 2-й степени родства пациенток с НДСТ.

Выводы

Таким образом, сочетание носительства протромбогенных ДНК- полиморфизмов с отягощённым тромботическим и онкологическим семейным анамнезом, позволяет отнести пациенток с недифференцированными формами дисплазии соединительной ткани в группу высокого онкогенного риска (канцерогенеза) как в отношении соматических органов, так и органов репродукции.

Список литературы:

1. Аксель Е.М., Давыдов М.И. Статистика заболеваемости и смертности от злокачественных новообразований в 2000 году. Сборник «Злокачественные новообразования в России и странах СНГ в 2000» М., РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН. 2002: 85-106.
2. Баркаган З.С., Момот А.П. Диагностика и контролируемая терапия нарушений гемостаза. М., НЬЮДИМЕД, 2008; 289.
3. Баркаган З.С., Шилова А.Н., Ходоренко С.А. Медикаментозная профилактика тромбозов в лечении онкологических больных. Проблемы гематологии и переливания крови. 2002; 2: 52-59.
4. Баркаган З.С., Шилова А.Н., Ходоренко С.А. Антитромботическая профилактика и терапия в онкологии. Бюллетень Сибирской медицины. 2003; 2(3): 9-17.
5. Власов Р., Сидорова И., Унанян А. Современный взгляд на патогенез гиперпластических процессов матки. Врач. 2011; 2: 26-27.
6. Горбунова В.Н., Баранов В.С. Введение в молекулярную диагностику и генотерапию наследственных заболеваний. СПб, «Специальная литература». 1997; 287.
7. В. Н. Горбунова. Генетика человека с основами медицинской генетики. М.: Академия, 2012; 240.
8. Горбунова В.Н. Имянитов Е.Н. Генетика и канцерогенез. Уч. пособие. СПб. 2007; 57.
9. Коваленко Т.Ф., Ванюшева О.В., Шилов И.А., Сосин Д.В. и др. Промоторы генов MTHFR при гипергомоцистеинемии и PTEN при злокачественных и доброкачественных опухолях эндометрия и яичников. Биоорганич. химия. 2006; 32(4): 414-423.
10. Суханова Г.А. Тромботические мезенхимальные дисплазии и их связь с другими тромбофилиями. Гематология и трансфузиология. 2003; 6: 13-14.
11. Ходоренко С.А. Тромбозообразующие осложнения у больных с различными злокачественными новообразованиями в послеоперационном периоде. Вестник Российского онкологического научного центра имени Н.Н. Блохина РАМН. 2008; 19(2): 69-71.
12. Шилова А.Н. Контролируемая антитромботическая профилактика онкотромбозов: клинко-экономический анализ. Сибирский онкологический журнал. 2008; 3: 74-76.
13. Baron J, Gridley G, Weiderpass E, Nyren G, Linet M. Venous thromboembolism and cancer. Lancet. 1998; 351: 1077 — 1080.
14. Boccaccio C, Sabatino G, Medico E. et al. The MET oncogene drives a genetic programme linking cancer to haemostasis. Nature. 2005; 434: 396 — 400.
15. Gemma, Serino M, C677T Substitution in the Methylenetetrahydrofolate Reductase Gene as a Risk Factor for Venous Thrombosis and Arterial Disease in Selected Patients // Haematologica. 1999; 84(9): 824 — 828.
16. Kakkar A, Levine M, Pinedo H. et al. Venous thrombosis in cancer patients : insights from a frontline survey. The oncologist. 2003; 8: 381 — 388.
17. Murchison J, Wyle L, Stockton D. Excess risk of cancer in patients with primary venous thromboembolism: a national, population — based cohort study. Br. J. Cancer. 2004; 91: 92 — 95.
18. Prandoni P, Falanga A, Piccoli A. Cancer and venous thromboembolism. Lancet Oncol. In press. 2003; 362 : 523 — 526.

Авторы заявляют, что данная работа, её тема, предмет и содержание не затрагивают конкурирующих интересов.