

21. Byrnes G.B., Southey M.C., Hopper J.L. Are the so-called low penetrance breast cancer genes, ATM, BRIP1, PALB2 and CHEK2, high risk for women with strong family histories? //Breast Cancer Research. - 2008. - Vol. 10. - P. 208-210.

22. The CHEK2-Breast Cancer Consortium Low-penetrance susceptibility to breast cancer due to CHEK2(*)1100delC in noncarriers of BRCA1 or BRCA2 mutations //Nat Genet. - 2002. - Vol. 31. - P. 55-59.

23. Dunning A.M., Healey C.S., Pharoah P.D., Teare M.D., Ponder B.A., Easton D.F. A systematic review of ge-

netic polymorphisms and breast cancer risk. //Cancer Epidemiol. Biomark. Prev. - 1999. - Vol. 8. - P. 843-854.

24. Pharoah P.D., Dunning A.M., Ponder B.A., Easton D.F. Association studies for finding cancer susceptibility genetic variants. //Nat. Rev. Cancer. - 2004. - 4. - P. 850-860.

25. Breast Cancer Assoc. Consort. 2006. Commonly studied single-nucleotide polymorphisms and breast cancer: results from the Breast Cancer Association Consortium. //J. Natl. Cancer Inst. - 2006. - Vol. 98. - P. 1382-1396.

BOADICEA ЖӘНЕ PENN II моделдер жәрдемімен популяциядағы сүт безі қатерлі ісігінің дамуының генетикалық қаупін бағалау

Сүт безі қатерлі ісігінің дамуының генетикалық қаупін зерттеу үшін 90% сезімталдығы жоғары, қолдану жағынан қарапайым және қолайлы, интернетте оңай жұмыс істеу ерекшеленетін BOADICEA және PenII моделдері таңдалып алынды. Бағалау қаупіне сәйкес BRCA1/2 гендерінің мутациясы салымы сүт безі қатерлі ісігінің дамуында жоғары қауіп болып 5,8% құрайды. Басқа гендер мен факторлар өз үлестерін 4%-на енгізеді. Сүт безі қатерлі ісігінің дамуының генетикалық қаупі 9,8% құрайды. Сүт безі қатерлі ісігіне генетикалық бейімділік қаупімен бағалауында тумаларында сүт безі қатерлі ісігінің бірінші дәрежелі болуы және тумалардың ауруға шалдығу жасы маңызды болып есептеледі. Жасарған сайын науқастарда аурудың басталуы сүт безі ісігіне шалдыққан науқастың анасына не әпкесіне ауру қаупі жоғарылайды. Индивидуумның ауруға шалдығу қаупі сүт безі қатерлі ісігімен ауратын жанұялар мүшелер санына байланысты, сонымен сүт безі қатерлі ісігімен ауратын кем дегенде екі бірінші дәрежелі ағайынды туысы бар әйелдердің сүт безі қатерлі ісігіне шалдығу қаупі кент жоғарылайды.

Evaluation of genetic risk of breast cancer in population using models BOADICEA AND PENN II

To study the genetic risk of breast cancer models BOADICEA, and Penn II were selected. They characterized by a high sensitivity 90%, application for all individuals regardless of the status of cancer, sex, grade and incidence of cancer in the family, simple and easy to use, free availability at Internet. According to the assessment of risk the contribution of mutations in the genes BRCA1/2 in the development of breast cancer risk is 5.8%. Other genes and factors contribute to 4.0%. A combined genetic risk of developing breast cancer is 9.8%. One of the most important in assessing genetic risk of predisposition to breast cancer is the presence of breast cancer in first-degree relatives and age at onset of disease. Risk to mother or sister with breast cancer patients increased with a decrease in age of onset in patients. Furthermore the risk for an individual increases with the number of family members suffering from breast cancer, increasing sharply for women with at least two relatives of first-degree relatives suffering from breast cancer.

УДК 616.17.89-008-084-614.876.005.584

КЛИНИКО-ЭПИДЕМИОЛОГИЧЕСКИЕ МЕТОДЫ ДИАГНОСТИКИ И ПРОФИЛАКТИКИ БОЛЕЗНЕЙ СИСТЕМЫ КРОВООБРАЩЕНИЯ, ВЫЗВАННЫХ ДИСФУНКЦИЕЙ ЭНДОТЕЛИЯ, У ПОТОМКОВ ЛИЦ, ПОДВЕРГШИХСЯ ОБЛУЧЕНИЮ

Л.М. Пивина¹, А.К. Мусаханова¹, Ж.И. Смагулова², Т.И. Белихина³

¹Государственный медицинский университет г. Семей, ²Военный госпиталь г. Семей

³НИИ радиационной медицины и экологии, г. Семей

Clinical and epidemiological methods for diagnostics and prevention of cardiovascular diseases due to endothelial dysfunction in the offspring of the population exposed to radiation

In the paper we have presented results of study for population, clinical, laboratorial, genetic effects of indirect radiation exposure in the offspring of irradiated parents. It was performed study of life quality in the patients with manifested forms of Ischemic heart disease. It was developed algorithm for early donosological diagnostics of IHD which can define primary prophylactic measures for Ischemic heart disease

Длительный мониторинг лиц Семипалатинского региона, подвергшихся воздействию ионизирующего излучения вследствие 40 летних испытаний ядерного оружия, свидетельствует о росте показателей распространенности болезней системы кровообращения [1]. Одним из наиболее информативных интегральных показателей влияния окружающей среды на здоровье человека, является состояние здоровья потомства экспонированных лиц. Накопление «мутагенного груза» и снижение индивидуальной гетерозиготности приводят к ограничению способности организма отвечать адаптационными и компенсаторными реакциями защиты на внешние воздействия, приводя к развитию мультифакториальных заболеваний [2]. Болезни, возникающие в результате

нарушения гомеостатического баланса под влиянием комплекса эндогенных факторов риска и факторов воздействия окружающей среды, влияют не только на физическое состояние человека. Они изменяют его психологию, эмоциональные реакции, а также создают значительные проблемы в социальной области, значительно снижая качество жизни.

Исследование молекулярно-генетических основ многофакторных заболеваний относится к одной из наиболее серьезных задач современной генетики. Для таких заболеваний характерен сложный механизм формирования фенотипа, являющегося результатом взаимодействия генетических факторов с факторами внешней среды. Однако для каждого конкретного заболева-

ния можно выделить группу так называемых «генов-кандидатов», продукты которых могут быть прямо или косвенно вовлечены в развитие данной патологии. Одним из наиболее перспективных направлений современной молекулярной генетики заболеваний является поиск полиморфных маркеров в генах-кандидатах и выявление их ассоциации с наследственными заболеваниями. Установление ассоциации гена с заболеванием и последующая оценка индивидуального генетического риска имеют важное значение для разработки дифференцированного подхода к профилактике и лечению данной патологии и ее осложнений в зависимости от наследственной предрасположенности конкретного пациента [3].

Целью нашего исследования явилось проведение комплексного эпидемиологического и клинико-лабораторного мониторинга среди потомков лиц, подвергшихся облучению вследствие ядерных испытаний на Семипалатинском полигоне, в целях определения групп риска развития сосудистой патологии, их ранней диагностики и разработки реабилитационной программы.

Материалы и методы.

Эпидемиологические данные представлены на основе исторического когортного исследования, проведенного совместно с НИИ радиационной медицины и экологии, г. Семей. Исследование включило 19545 жителей экспонированных радиацией и контрольных сел Семипалатинской области; общее количество человеко-лет под риском составило 582,656 за период с 1960 по 2009 гг. Средневзвешенная кумулятивная доза облучения для членов когорты составила 633 мГр. Клиническое исследование проведено на базе Больницы скорой медицинской помощи, г. Семей. Всего в исследование были включены 35 пациентов с артериальной гиперто-

нией (АГ) и ИБС, чьи родители проживали в период наземных и атмосферных ядерных испытаний в населенных пунктах с максимальными дозами облучения (от 150 до 980 мЗв). Для выявления мутаций (полиморфизмов) в геноме исследуемых лиц было проведено ПЦР-исследование. Анализу подвергалась геномная ДНК человека, выделенная из лейкоцитов цельной крови с помощью реагента «ДНК-экспресс-кровь». С образцом выделенной ДНК параллельно проводились две реакции амплификации – с двумя парами аллель-специфичных праймеров. Для каждого члена семьи больного ИБС, включая его родителей, братьев, сестер и детей, создана индивидуальная карта риска развития БСК на основе определения генов-кандидатов развития, а также в соответствии со шкалой SCORE. Проведена оценка показателей липидного обмена (холестерин липопротеидов низкой плотности (ЛПНП), триглицериды, гомоцистеин), оценка вклада нерадиационных факторов риска в развитие заболевания. Также нами проведено изучение качества жизни больных как прогностического фактора с помощью социологического исследования с оценкой нозологического, синдромального и личностного аспекта в формировании БСК.

Результаты и обсуждение.

Относительные риски для экспонированной когорты в сравнении с контрольной представлены в таблице 1 по трем группам заболеваний: все БСК (код МКБ-9 380-439), болезням сердца (410-429), и инсультам (430-438). При сравнительном анализе учитывались возраст, пол и национальность. Повышение риска наблюдалось во всех трех группах. Для всех случаев смерти от БСК относительный риск в экспонированной когорте составил 2,13 [1.97;2.29] в сравнении с контрольной группой. Соответствующие показатели для болезней сердца и инсультов составили 2,08 [1.89;2.29] и 2,19 [1.91;2.52].

Таблица 1 - Относительные риски для экспонированной группы по болезням системы кровообращения (БСК), заболеваниям сердца и инсультам

Нозология	Экспонированная когорта		Когорта сравнения		RR	95%CI
	Количество	Человеко-лет под риском	Количество	Человеко-лет под риском		
Все БСК	1498	172250	1358	298482	2.13	[1.97;2.29]
Болезни сердца	878		843		2.08	[1.89;2.29]
Инсульты	453		386		2.19	[1.91;2.52]

Радиационные риски смертности от БСК через 10-19 лет от начала облучения составляли 1,04 (мужчины – 0,98; женщины – 1,02), через 20-29 лет – 1,45 (1,55; 1,58 соответственно), через 30-39 лет – 1,65 (1,68; 1,58 соответственно). Двукратное увеличение радиационных рисков смертности от БСК зарегистрировано среди мужчин и женщин через 40 и более лет от начала облучения – 3,15 (3,41; 2,9).

С помощью ПЦР – метода нами изучены ассоциации полиморфных маркеров ряда генов-кандидатов, отвечающих за регуляцию артериального давления (AGT), метаболизм липидов (PON 1), обмен гомоцистеина (MTHFR) в группах потомков, родители которых страдали сердечно-сосудистыми заболеваниями: ишемической болезнью сердца (ИБС), инфарктом миокарда, гипертрофической кардиомиопатией и артериальной гипертензией.

Изучение наследственной предрасположенности к многофакторным заболеваниям крайне важно для их диагностики и терапии. Для оценки роли наследственных факторов в развитии многофакторного заболевания, как правило, используют анализ сцепления, анализ ассоциации. Анализ сцепления основан на определении

вероятности совместного наследования фенотипического признака (заболевания) и исследуемого маркера в семье. При этом исследуют совместную сегрегацию генов при передаче от родителей к потомкам в ряде поколений. Данный подход заключается в оценке того, насколько чаще по сравнению со случайной сегрегацией пара «больной родственник» наследует один и тот же аллель. Анализ сцепления может проводиться с исследованием как ядерных (оба sibс больны), так и простых (один sibс болен, а один здоров) семей.

Полученные нами результаты представляли разнонаправленную картину возможной связи полиморфизма изучаемых нами генов – кандидатов по принципу «родитель-ребенок». Так, при индикации гена - кандидата PON1 только в 5 случаях из 71 было зарегистрировано их гетерозиготная принадлежность, что составило довольно низкое ее соотношение с нормозиготным - 0,07 ($p < 0,1$). Этот результат мог быть расценен как случайный, не влияющий на возможное наследование патологии системы кровообращения. Близкие к вышеуказанным результаты получены по гену – кандидату MTHFR. Что касается результатов индикации гена-кандидата AGT, то нами установлена высокая корреляционная

связь гетерозиготных нарушений, предполагающие высокую степень наследования сосудистой патологии экспонированных радиацией родителей их потомками. При этом из 71 случая в 13 зарегистрирована гетерозиготная принадлежность гена – кандидата с коэффициентом 0,18 ($p < 0,01$).

Установление ассоциации гена с заболеванием и последующая оценка индивидуального генетического риска имеют важное значение для разработки дифференцированного подхода к профилактике и лечению данной патологии и ее осложнений в зависимости от наследственной предрасположенности конкретного пациента. Эти результаты, в какой-то мере, давали основание, при анализе заболеваемости исследуемых

групп потомков, рожденных от облученных родителей проводить корректную оценку корреляционной генетически наследуемой зависимости «родитель-ребенок» с помощью имеющихся в нашем распоряжении эпидемиологических методов.

В соответствии с рисунком 1, распределение больных по уровню АД следующее: АГ 1 ст. в экспонированной группе была установлена у 9,5% больных, АГ 2 ст. – у 61,1% и АГ 3 ст. – у 29,4% больных, в то время как в контрольной группе это распределение было соответственно таким: 30%, 60,9% и 28,9,0%. Больные контрольной группы в $91,4 \pm 3,7\%$ страдали АГ 1 и 2 ст., а в основной – $70,4 \pm 3,9\%$ ($P < 0,05$), т. е. более высокая степень тяжести АГ преобладала у лиц основной группы.

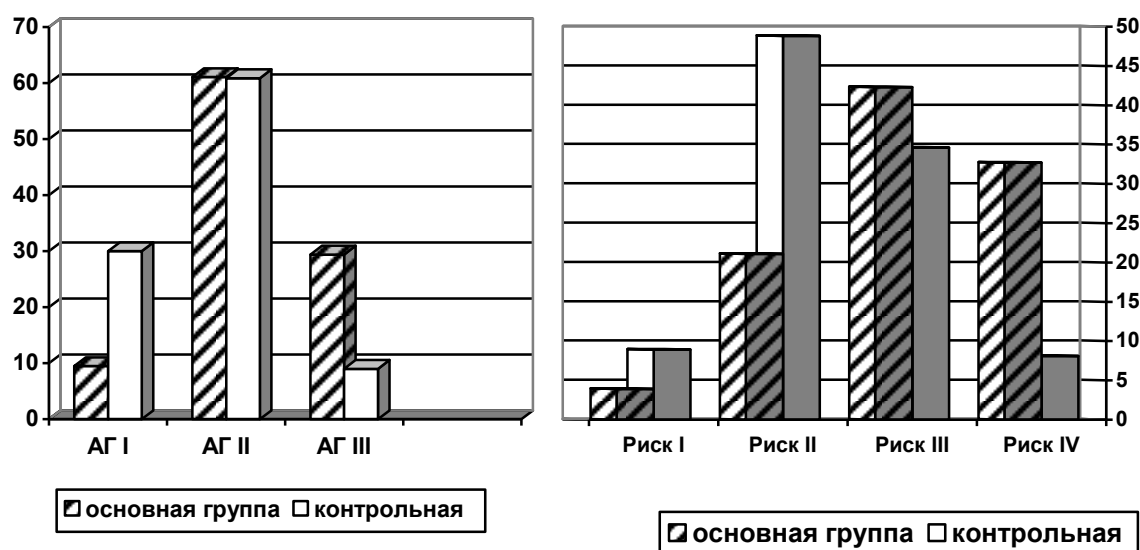


Рисунок 1 - Распределение больных по степени АГ и категориям риска коронарных осложнений

Распределение по степени стратификационного риска было следующим (рисунок 2): группу низкого риска (риск 1) имели 3,9% пациентов, пострадавших от воздействия ионизирующего излучения, группу средне-

го риска (риск 2) - 21,1% больных, высокого риска (риск 3) – 42,3% и очень высокого риска (риск 4) - 32,7%. По степени риска больные контрольной группы распределялись соответственно: 8,9%, 48,4%, 34,6% и 8,1%.

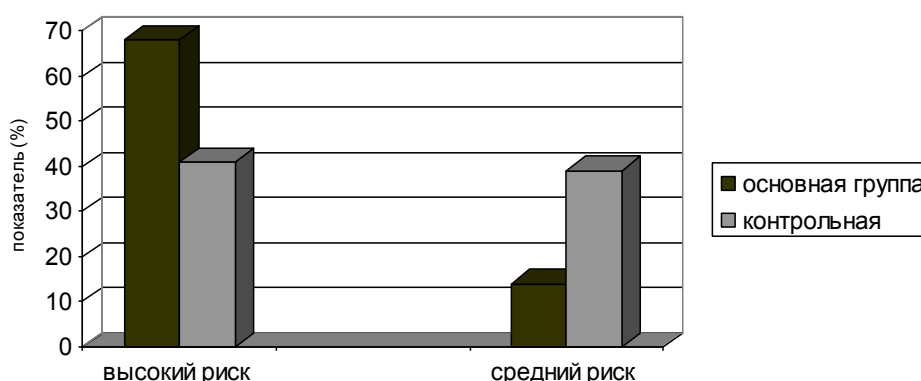


Рисунок 2 -Уровень коронарного риска среди больных основной и контрольной групп.

Как видно из таблицы 2, в группах исследования нерадиационные факторы риска распределялись практически с одинаковой частотой за исключением отягощенной наследственности. В исследуемой группе этот фактор риска регистрировался достоверно чаще, чем в

контрольной. На наш взгляд, это может быть следствием воздействия фактора сочетания возраста и величины эффективной дозы облучения на родителей обследуемых лиц.

Таблица 2 - Распространенность нерадиационных факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний среди лиц исследуемой и контрольной групп, %

Факторы риска	Исследуемая группа		Контрольная группа	
	Мужчины	Женщины	Мужчины	Женщины
Курение	72,3±5,6	17,1±1,8	68,9±4,9	16,2±1,6
Избыточная масса тела	48,7±4,1	64,3±2,4	43,4±4,3	65,2±3,1
Злоупотребление алкоголем	41,2±4,7	19,2±2,1	42,8±5,1	17,7±3,1
Психосоциальное напряжение	32,4±3,5	22,2±3,1	34,2±3,8	19,3±1,9
Отягощенная наследственность по БСК	68,7±8,3*	62,9±7,1*	49,5±5,8	51,8±5,9
Примечание: * - $p < 0,05$				

Помимо традиционных факторов риска проанализировано влияние факторов нарушения отдельных биохимических показателей гомеостаза, имеющих большое значение в формировании и реализации патогенетических механизмов развития атеросклероза, а также их сочетанного воздействия (таблица 3). Уста-

новлено достоверное превышение показателей гипергомоцистеинемии и триглицеридемии у экспонированных лиц обоих полов, повышенное содержание триглицеридов имело различия с группой контроля только для мужчин исследуемой группы.

Таблица 3 – Распределение лиц исследуемой и контрольной групп с повышенным содержанием гомоцистеина, триглицеридов и ХС ЛПНП (%).

Изучаемые показатели	Исследуемая группа		Контрольная группа	
	Мужчины	Женщины	Мужчины	Женщины
Гипергомоцистеинемия (≥ 15 ммоль/л)	32,4±2,3*	24,3±2,0*	17,5±1,2	16,8±1,3
Повышенное содержание триглицеридов ($\geq 1,7$ ммоль/л)	21,2±1,8*	19,6±1,7*	12,1±0,9	14,5±1,9
Повышенное содержание ХС ЛПНП ($\geq 3,5$ ммоль/л)	38,4±3,6*	24,5±2,9	21,3±2,1	20,6±1,9
Примечание: * - достоверные различия с контрольной группой ($p < 0,05$)				

Таким образом, проведенное исследование позволяет сделать вывод, что опосредованное через родителей воздействие ионизирующего излучения способно потенцировать агрессивность традиционных факторов риска БСК и определяет прогноз заболевания, предполагая высокий риск развития осложнений.

Для оценки качества жизни исследуемых пациентов с БСК нами была использована госпитальная шкала тревоги и депрессии. Шкала составлена из 14 утверждений, обслуживающих две подшкалы: тревога и де-

прессия. При интерпретации учитывается суммарный показатель по каждой подшкале, при этом выделяются три области его значений: 0-7 - "норма" (отсутствие достоверно выраженных симптомов тревоги и депрессии); 8-10 - "субклинически выраженная тревога \ депрессия"; 11 и выше — "клинически выраженная тревога \ депрессия". Как видно из таблицы 4, в группе исследования достоверно выше было число лиц с клинически выраженными симптомами депрессии / тревоги (40 %), в контрольной группе – только 28 %.

Таблица 4. – Результаты оценки качества жизни больных группы исследования и группы контроля (%).

Степень выраженности симптомов	Группа исследования	Контрольная группа
Норма	12	16
Субклинически выраженные симптомы	48	56
Клинически выраженные симптомы	40	28

При разработке программы первичной профилактики БСК у лиц, рожденных от облученных родителей, нами в первую очередь учитывалось исходное состояние липидного профиля конкретных лиц, позволяющего ранжировать степень выраженности коронарного риска.

Учитывая, что целью проведения первичной профилактики ИБС являлось снижение липидного профиля конкретных лиц до нормального уровня (общий ХС < 5 ммоль/л (190 мг/дл); ХС ЛНП < 3 ммоль/л (115 мг/дл); триглицериды < 2 ммоль/л (180 мг/дл); ХС ЛВП > 1 ммоль/л (40 мг/дл), диспансерные группы исследования формировались с учетом выраженности риска. Нами были выделены следующие группы риска: низкая вероятность развития ИБС - менее 5 %; средняя вероятность развития ИБС - 5-10 %; умеренная вероятность развития ИБС - 10-20 %; высокая вероятность развития ИБС - 20-40 %; очень высокая вероятность – более 40 %. При разработке схем профилактики мы разделили их на две в зависимости от вероятности развития ИБС. Первая группа включала в себя лиц с вероятностью развития ИБС менее 20 %; вторая группа - лиц с вероятностью развития ИБС более 20 %. В дальнейшем нами создана схема первичной профилактики ИБС, включающая в себя основы лечения атерогенных ги-

перлипидемий, являющихся ключевыми при определении степени риска (рисунок 3).

Достижение значимых эффектов профилактики ИБС возможно только при условии кардинального изменения образа жизни. Пациенты с высоким риском ИБС должны прекратить курение, соблюдать здоровую диету и быть физически активными. Для первичной профилактики важно избегать накопление избыточной массы тела и снизить ее при ожирении. Такое изменение образа жизни снизит риск ИБС, устранив необходимость медикаментозного лечения. Рекомендации изменить образ жизни будут полезны и лицам с высоким риском ИБС.

Установлено, что в случаях ИБС повышенное АД может расцениваться как нозологическая форма БСК, так и мощный фактор риска. Нужно учесть, что при снижении АД с помощью различных медикаментов риск может быть существенно снижен в отношении возникновения инсульта, а также ИБС и сердечной недостаточности. Помимо АД, ведущим фактором риска развития ИБС является гиперлипидемия. Показано, что риск ИБС, обусловленный гиперхолестеринемией, может быть существенно снижен путем назначения гиполипидемических препаратов.

Решение о медикаментозном снижении уровня липидов основывают на наличии абсолютного риска ИБС, уровне липидов, профиле липопротеидов и наличии отягощенной наследственности в отношении ранней

ИБС и других атеросклеротических заболеваний. Больные семейной гиперхолестеринемией имеют столь высокий риск раннего развития ИБС, что всегда нуждаются в медикаментозном лечении.

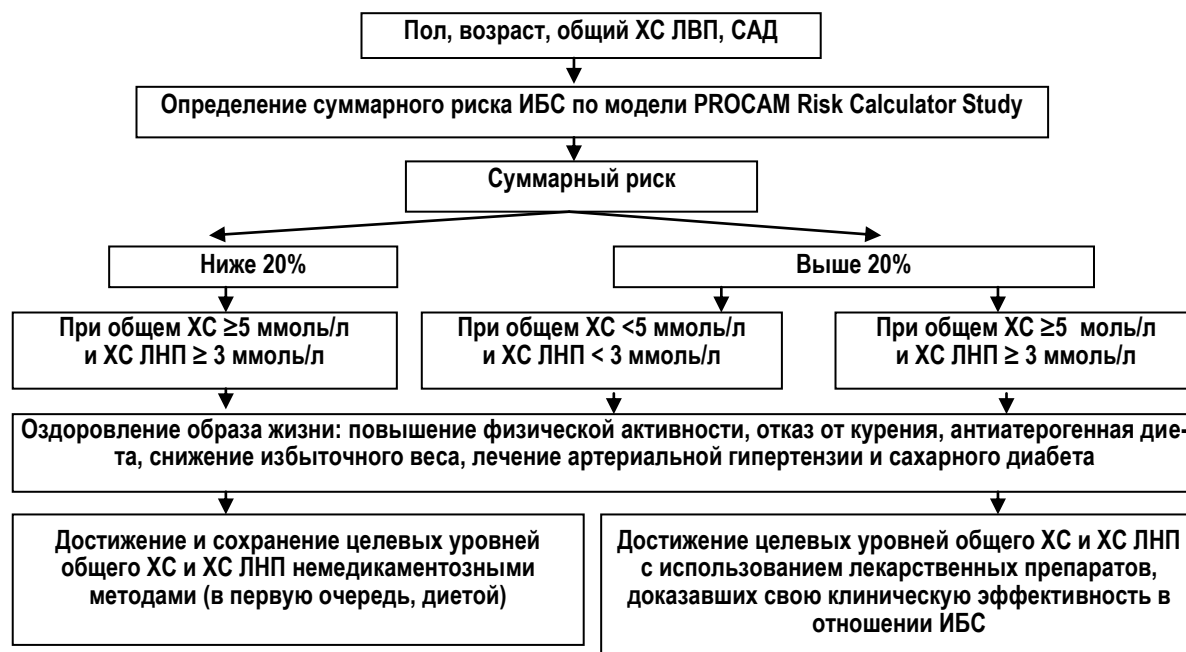


Рисунок 3. – Алгоритм определения риска развития ИБС у исследуемых лиц и мероприятий по его снижению

Лица с высоким риском ИБС вследствие сочетания факторов риска (абсолютный риск ИБС больше или равно 20 % в течение 10 лет или к 60-летнему возрасту) и те, у кого содержание холестерина не снижается диетой, нуждаются в медикаментозной регуляции липидов крови. Цель лечения лиц с таким высоким риском ИБС — постоянное поддержание холестерина на уровне ниже 5,0 ммоль/л (190 мг/дл) и холестерина ЛПНП — ниже 3,0 ммоль/л (115 мг/дл). Маркерами повышенного риска развития ИБС нужно считать содержание холестерина ЛПВП меньше 1,0 ммоль/л (40 мг/дл), содержание триглицеридов больше 2,0 ммоль/л (180 мг/дл). В начале липидоснижающего лечения должна быть подобрана доза препарата так, чтобы нормализовать содержание холестерина крови. Не у всех лиц с высоким риском ИБС можно достичь этого лишь с помощью диеты или липидоснижающих препаратов. Поэтому части из них требуется комбинированная лекарственная терапия, включающая применение четырех классов медикаментов — статины, фибраты, смолы и ниацин, причем при первичной профилактике эффективность и безопасность наиболее выражены у статинов.

Выводы:

1. Установлено достоверное повышение относительных рисков смертности от БСК для лиц, подвергшихся радиационному воздействию, в сравнении с контрольной группой. Для всех случаев смерти от БСК относительный риск в экспонированной когорте составил 2,13 [1,97;2,29]
2. Установлена высокая корреляционная связь гетерозиготных нарушений в отношении гена-кандидата AGT, предполагающая высокую степень наследования сосудистой патологии экспонированных радиацией родителей их потомками.

3. Установлено достоверное превышение показателей гипергомоцистеинемии и триглицеридемии у лиц, рожденных от облученных родителей, повышенное содержание триглицеридов у мужчин исследуемой группы. В исследуемой группе фактор отягощенной наследственности по БСК регистрировался достоверно чаще, чем в контрольной

4. При изучении качества жизни в группе исследования достоверно выше было число лиц с клинически выраженными симптомами депрессии / тревоги.

5. Представлен алгоритм ранней доклинической диагностики ИБС, учитывающий основные радиационные и нерадиационные факторы индивидуального коронарного риска и определяющий стратегию проведения первичной профилактики БСК.

Литература:

1. Bauer S, Gusev BI, Pivina LM, Apsalikov KN, Grosche B. 40 years of follow-up in the Semipalatinsk historical cohort study: first results // Epidemiology. 2003. 09001. 3.484.
2. Гусев Б.И., Апсаликов К.Н., Билялова Г.Н., Галич Б.В. Распространенность артериальной гипертензии и ишемической болезни сердца среди населения, подвергшегося облучению в результате испытаний ядерного оружия // Материалы IV международной научно-практической конференции «Медицинские и экологические эффекты ионизирующего излучения», Томск, 2007. - С. 14-16
3. Sethi A.A., Nordestgaard B.G., Gronholdt M.L., et al. Angiotensinogen single nucleotide polymorphisms, elevated blood pressure, and risk of cardiovascular disease // Hypertension. 2003 Jun;41(6):1202-11. Epub 2003 May 12.