

Значение медико-генетического консультирования при заболеваниях органов пищеварения

Т.В. Филиппова

ГБОУ ВПО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава РФ

Value of medical genetic consultation at digestive organs diseases

T.V. Filippova

State educational government-financed institution of higher professional education «Sechenov First Moscow state medical university», Ministry of Healthcare of the Russian Federation

Цель обзора. Рассмотреть значение медико-генетического консультирования при патологии желудочно-кишечного тракта (ЖКТ).

Основные положения. Представлен анализ часто встречаемой наследственных гастроэнтерологических заболеваний, диагностируемых с участием врача-генетика. Показана роль наследственных факторов в проявлении моногенных и мультифакториальных заболеваний ЖКТ. Обоснована важность использования современных молекулярно-генетических технологий для выявления ранних стадий гастроэнтерологических заболеваний. Определены общие для всех консультирующихся пациентов с рассматриваемой патологией показания для проведения медико-генетического консультирования.

Заключение. Выявление нарушений функционирования различных генов и своевременное медико-генетическое консультирование позволяют проводить раннюю диагностику, выбирать оптимальную схему лечения, осуществлять профилактику заболеваний ЖКТ.

Ключевые слова: медико-генетическое консультирование, наследственные болезни, мутации, профилактика, прогноз.

The aim of review. To discuss value of medical genetic consultation at diseases of *gastro-intestinal tract* (GIT).

Key points. The analysis of frequent hereditary gastroenterological diseases diagnosed with participation of doctor - geneticist. The role of hereditary factors in manifestation of monogenic and multifactorial diseases of a GIT is demonstrated. Value of modern molecular genetic technologies for detection of early stages of gastroenterological diseases is proved. General indications for medical genetic consultation for all gastro-intestinal diseases are determined.

Conclusion. Detection of disorders of functioning of various genes and duly medical genetic consultation allow to carry out early diagnostics, choose optimum mode of treatment and prevent diseases of GIT.

Key words: medical genetic consultation, hereditary diseases, mutations, preventive maintenance, prognosis.

Филиппова Тамара Владимировна — доктор медицинских наук, профессор кафедры медицинской генетики, заведующая отделением медицинской генетики УКБ № 2, ГБОУ ВПО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова». Контактная информация: dr.filippova@mail.ru

Filippova Tamara V. — MD, PhD, professor of chair medical the geneticists, head of department of medical genetics, University clinical hospital N 2, State educational government-financed institution of higher professional education «Sechenov First Moscow state medical university», Ministry of Healthcare of the Russian Federation. Contact information: dr.filippova@mail.ru

Современный уровень организации медицинской помощи не представляется возможным без участия медико-генетического обеспечения. От выяснения генетической основы того или иного заболевания будет зависеть успех его лечения и профилактики. По данным ВОЗ, более 90% всей патологии человека составляют болезни с наследственным предрасположением за исключением моногенных и хромосомных болезней, имеющих единственно генетическую природу возникновения, а также травм и ожогов. Клинические реакции инфекционной патологии при воздействии вирусов и бактерий также во многом зависят от генотипа. Расшифровка структуры генома человека открыла реальные возможности для понимания молекулярных основ болезней, разработки принципиально новых стратегических подходов к их диагностике и лечению.

Заболевания *желудочно-кишечного тракта* (ЖКТ) занимают видное место в структуре патологии внутренних органов. По данным статистики, в России они составляют около 2500 на 100 тыс. населения [6, 7]. Бесспорно, что подавляющая часть из них представлена широко распространенными хроническими заболеваниями мультифакториальной природы, такими как: гастриты, язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки, болезнь Крона, неспецифический язвенный колит, онкологическая патология ЖКТ и др. Предрасположенность к заболеваниям чаще всего имеет полигенную основу (сочетание аллелей нескольких генов), реже — моногенную. Тем не менее, у пациентов гастроэнтерологического профиля нередко встречаются и моногенные наследственные синдромы: болезнь Жильбера, муковисцидоз, болезнь Вильсона—Коновалова и др. Показана тесная взаимосвязь генетических нарушений с клиническими проявлениями заболеваний.

В последнее десятилетие отмечается значительный прогресс в гастроэнтерологии, который во многом связан с развитием молекулярных технологий. Применение молекулярно-генетических методов в случае моногенной патологии позволяет идентифицировать весь спектр геномных нарушений, тем самым точно установить причину заболевания и предсказать возможность ее появления в потомстве. Расшифровка этиопатогенеза мультифакториальных заболеваний значительно труднее, так как в процесс развития конкретной формы патологии вовлечены десятки генов. Во всех этих случаях для определения генетической компоненты заболеваний необходимо медико-генетическое консультирование. Цель его проведения:

- уточнение наследственного характера заболевания;
- выбор метода и определение характера мутаций для исследования;
- разъяснение медико-генетического заключения (анализа);

- определение прогноза здоровья и риска возникновения аналогичных заболеваний в семье;
- выбор методов терапии (в ряде случаев);
- определение основных путей профилактики заболевания в семье.

Важность участия врачей-генетиков в постановке диагноза, интерпретации молекулярно-генетических анализов, прогнозе заболевания, его профилактике и иногда в коррекции лечения мы продемонстрируем на примере некоторых часто встречаемых заболеваний.

Нередко диагностируемым наследственным моногенным заболеванием в практике гастроэнтерологов является **синдром Жильбера** — аутосомно-рецессивное заболевание, проявляющееся эпизодами желтухи и повышением уровня непрямого билирубина в сыворотке крови. Его распространенность в России 5%, среди европейцев 2–5%, азиатов 3%, африканцев 36% [3, 15]. Причиной болезни является инсерция (вставка) дополнительного нуклеотида в область ТА-повторов в промоторном регионе гена UGT1A1 (2q37), кодирующего фермент *уридиндифосфат-глюкуронозилтрансферазу 1* (УДФГТ1). В норме количество ТА-повторов в промоторе равно 6, увеличение до 7 или 8 приводит к снижению экспрессии гена UGT1A1 и, как следствие, к уменьшению функциональной активности фермента УДФГТ1 [11, 16].

Совершенно очевидно, что в гомозиготном или гетерозиготном состоянии функциональная активность фермента УДФГТ1 снижается и это обязательное условие для возникновения синдрома Жильбера. У гомозиготных носителей мутации заболевание характеризуется более высоким исходным уровнем билирубина и более тяжелыми клиническими проявлениями. У гетерозиготных носителей преобладает латентная форма заболевания. Характерные клинические симптомы — астения (быстрая утомляемость), слабость, дискомфорт или незначительные боли в области правого подреберья, желтушность склер, слизистой оболочки полости рта, кожных покровов различной степени выраженности, тошнота, горечь во рту, изжога, отрыжка. Однако возможно и отсутствие каких-либо визуальных проявлений болезни. В связи с этим существует мнение, что синдром Жильбера является генетической особенностью организма, а не заболеванием. Но важно помнить о том, что: фермент глюкуроноилтрансфераза необходим для обезвреживания не только билирубина, но и многочисленных токсических веществ, а также для метаболизма многих лекарственных препаратов.

Таким образом, следует говорить о снижении детоксикационной функции печени как таковой, а уровень билирубина служит лишь наглядным индикатором ее состояния. К тому же известно, что синдром Жильбера повышает риск развития другой патологии печени, желчных путей, других

органов. В половине случаев ему сопутствуют хронический холецистит, холангит, гепатит, хронические заболевания желудка, поджелудочной железы, двенадцатиперстной кишки. Риск развития желчнокаменной болезни при наличии синдрома Жильбера в 3 раза выше. Самый быстрый метод выявить синдром Жильбера — прямая ДНК-диагностика, заключающаяся в определении числа ТА-повторов в гене UGT1A1. Назначение исследования ТА-повторов в гене UGT1A1 важно в следующих случаях:

- для подтверждения диагноза синдрома Жильбера;
- при дифференциальной диагностике синдрома Жильбера и других заболеваний, сопровождающихся гипербилирубинемией;
- перед началом лечения с использованием лекарственных средств, обладающих гепатотоксическими эффектами;
- при возможности осложнений терапии иринотеканом (противоопухолевым препаратом);
- при слабовыраженной неинфекционной желтухе;
- если концентрация билирубина увеличена при других нормальных биохимических показателях крови;
- при отягощенном семейном анамнезе (неинфекционная желтуха, гипербилирубинемия).

Варианты молекулярно-генетического анализа могут быть следующими:

- 1) UGT1A1 (ТА)6/(ТА)6 — генотип, не связанный с развитием синдрома Жильбера;
- 2) UGT1A1 (ТА)6/(ТА)7 — генотип с увеличением ТА-повторов в гене в гетерозиготном состоянии, связан с риском развития синдрома Жильбера;
- 3) UGT1A1 (ТА)7/(ТА)7 — генотип с увеличением ТА-повторов в гене в гомозиготном состоянии, связан с риском развития синдрома Жильбера.

Итак, диагноз синдрома Жильбера в классическом варианте можно поставить при обнаружении (ТА)7(ТА)7-аллеля. Полученные данные о генотипических особенностях индивида необходимы в профилактике, диагностике, когда решающее значение имеют результаты клинического обследования, и в лечении. Имеются сообщения, что при гомозиготном генотипе (ТА)7(ТА)7 по гену УДФГТ1 у индивидов отмечается нарушение метаболизма таких лекарственных веществ, как парацетамол, рифампицин и толбутамид. Гомозиготный полиморфизм также предполагает повышенную частоту побочных эффектов (гематотоксичность и гепатотоксичность) при использовании иринотекана в моно- и комбинированной химиотерапии колоректальных опухолей; от применения средних доз выраженность гематологических токсических эффектов незначительная, от высоких — выраженная. Необходимость назначе-

ния молекулярно-генетического анализа и интерпретации полученных результатов определяется врачом-генетиком при проведении медико-генетического консультирования.

Очевидны мечты человечества о бессмертии и продлении жизни. Естественно, при этом предполагается хорошее качество жизни. Обеспечить его, в первую очередь, должны новейшие профилактические вмешательства во все системы человека на молекулярном уровне. Между тем многочисленные исследования показали, что пациенты терапевтических клиник в большинстве случаев обращаются к врачу, когда течение болезни сопровождается выраженными клиническими проявлениями и осложнениями, тогда как в практику врачей-гастроэнтерологов стремительно входят технологии молекулярной генетики, позволяющие проводить даже доклиническую диагностику многих тяжелых инвалидизирующих заболеваний.

Воспалительные заболевания кишечника (ВЗК), к которым относятся болезнь Крона и язвенный колит, являются мультифакториальными. Многочисленные исследователи считают, что в возникновении ВЗК участвуют многие внешние и внутренние факторы. Накоплены данные о роли генетических факторов в развитии заболеваний, их влиянии на особенности клинической картины и установлено более 40 генов, полиморфизм которых ассоциирован с развитием ВЗК. Генетическая компонента заболеваний, несомненно, играет значимую роль в диагностике этой патологии.

Рассмотрим значение исследований полиморфизмов генов, ассоциированных с ВЗК, на примере **болезни Крона**. Ген NOD2, расположенный на длинном плече хромосомы 16 (впоследствии его название изменено на CARD15), был идентифицирован в 2001 г. Этот ген кодирует белок, содержащий домен активации каспазы (caspase recruitment domain-containing protein 15). CARD15 является членом суперсемейства Ced-4, регулирующего апоптоз.

К настоящему времени хорошо известна взаимосвязь между ВЗК и мутациями в гене CARD15 [2, 4]. Обычно выделяют четыре полиморфных варианта гена NOD2/CARD15 (Arg702Trp, Gly908Arg, с.3020 ins C, IVS8+158), связанных с повышенным риском развития болезни Крона. В европейских популяциях каждый из этих вариантов встречается не более чем у 5% населения. Однако сегодня известно не менее 34 вариантов гена, по крайней мере, 25 из которых связаны с рассматриваемой патологией [9, 12].

Достоверные ассоциации с болезнью Крона показаны и для полиморфного варианта Arg30Gln еще одного гена — DLG5; риск заболевания резко возрастает при наличии в генотипе этого полиморфизма в сочетании с.3020 ins C гена NOD2/CARD15. В 2001 г. выявлен еще один локус, кото-

рый включает два гена, ассоциированных с болезнью Крона — SLC22A4 и SLC22A5. Позже описано два полиморфизма в этих генах (с.1672С Т и —207G С), которые находятся в сильном неравном сцеплении и создают диаллельный гаплотип риска (ТС), который часто встречается у пациентов с болезнью Крона. Обнаружение одного полиморфного аллеля гена NOD2/CARD15 в генотипе не оказывает значительного влияния на риск болезни Крона, а двух полиморфных аллелей повышает риск развития болезни в 2 раза. Носительство трех и более полиморфных аллелей гена NOD2/CARD15 увеличивает этот риск в 38 раз [4, 12, 13]. Отечественные ученые выявили ассоциации различных полиморфных аллелей с клиническими признаками и особенностями течения болезни Крона:

- наличие инсерции с.3020 ins С в гомозиготном состоянии или сочетания с.3020 ins С в гетерозиготном состоянии с другими полиморфными вариантами показывает ассоциацию с развитием илеита при болезни Крона;

- носительство полиморфных вариантов R702W, с.3020 ins С в гомозиготном и гетерозиготном состоянии в сочетании с другими полиморфными вариантами ассоциировано с хроническим непрерывным течением заболевания;

- установлена связь локуса IBD5 с ранним началом болезни Крона;

- носительство полиморфных вариантов гена NOD2/CARD15 (преимущественно с.3020 ins С, G908R) ассоциировано с повышенным риском хирургического лечения пациентов с болезнью Крона.

Исходя из изложенного, можно заключить, что молекулярно-генетические исследования для диагностики и профилактики болезни Крона показано:

- пациентам с впервые выявленной болезнью Крона, так как обнаружение одного полиморфного варианта этих генов или более влияет на прогноз тяжести заболевания и риск возникновения осложнений;

- родственникам пациентов с диагнозом болезнь Крона;

- исследование основных полиморфных вариантов NOD2/CARD15 целесообразно для дифференциальной диагностики болезни Крона с язвенным колитом и не дифференцируемым неспецифическим колитом.

Необходимо помнить, что выявление мутаций в генах NOD2/CARD15, DLG5, SLC22A4, SLC22A5 не является установлением или подтверждением диагноза, но при этом риск развития заболевания в течение жизни у людей с мутациями составляет 60–70% [2, 9].

Особенно перспективным является использование генетических технологий в области онкологической патологии ЖКТ. В качестве примера

можно рассмотреть значение уже имеющихся данных молекулярно-генетических исследований для диагностики, лечения и профилактики **рака толстой кишки** (РТК). Совершенно очевидно, что пациенты с клиническими признаками этого заболевания всегда обращаются к гастроэнтерологу. И только в редких случаях, при планировании деторождения, врач-генетик выясняет, имеются ли в семье консультирующихся родственники с онкологическими заболеваниями кишечника. Поскольку РТК, впрочем как и другие онкологические заболевания ЖКТ, является патологией с наследственной компонентой, вполне логично участие врача-генетика в уточнении диагноза, интерпретации молекулярно-генетических исследований а также в профилактике этой тяжелой патологии человека.

Основываясь на современных исследованиях отечественных и зарубежных ученых, РТК относят к онкологическим заболеваниям с наиболее выраженным вкладом наследственности. Около 10% всех злокачественных образований в этой области развивается в соответствии с законами Менделя, т. е. рак толстой кишки является аутосомно-доминантным заболеванием.

Доля пациентов с онкологически отягощенным анамнезом составляет 20–30%. К спорадическим формам относится около 60% случаев [6, 10]. Тяжелые последствия при РТК, как правило, наступают из-за позднего диагноза, когда болезнь приобретает запущенную форму. Определение наследуемых мутаций в генах, ответственных за предрасположенность к данной патологии с риском 70–100%, укажет на необходимость диспансерного наблюдения и проведения профилактических мероприятий. Периодические обследования обеспечат, в случае возникновения заболевания, его раннее обнаружение и эффективное лечение.

Наиболее известными формами наследственного поражения толстой кишки являются *семейный аденоматозный полипоз* (САП) и *наследственный неполипозный рак толстой кишки* (ННКРР) — синдром Линча.

Семейный аденоматозный полипоз — аутосомно-доминантное заболевание, популяционная частота которого 1 на 8000 новорожденных. Частота развития рака на фоне САП составляет около 100% [8, 10].

САП является первым заболеванием, ассоциированным с РТК, для которого был идентифицирован ген предрасположенности APC, картированный на участке 5q21. Исследования показали, что ген содержит 15 экзонов. Основная часть мутаций ассоциирована с 15-м экзоном, который составляет 75% кодирующей последовательности ДНК гена APC. Установлено около 500 мутаций гена APC, связанных с САП. Мутации в гене APC выявляются в 95% случаев классического САП.

Специфическая мутация в гене APC, названная I1307K, ассоциируется с меньшим количеством полипов кишечника, чем при типичной форме САП (обнаружена у 6% популяции евреев-ашкенази) [6, 10]. Большинство тяжелых вариантов САП, включая диффузный и множественный полипоз, синдром Гарднера и РТК, ассоциировано с мутациями в кодонах 1250–1464 [5, 17]. Важно, что мутации в одном аллеле гена APC наблюдаются до злокачественной трансформации клеток толстой кишки и свидетельствуют о начале процесса, ведущего к озлокачествлению. Такая информация позволяет проводить эффективную профилактику рака толстой кишки.

Показана тесная взаимосвязь генетических нарушений с клиническими проявлениями болезни. Более благоприятное течение обусловлено мутациями в 9-м экзоне [14, 16]. Следует отметить, что мутации в гене APC происходят при различных типах РТК и наблюдаются более чем в 80% возникающих новообразований. Их обнаружение позволяет выявить самые ранние стадии процессов, приводящих к раковой опухоли, и предпринять профилактические меры, предотвращающие развитие заболевания. Формирование опухоли характеризуется также появлением мутаций в гене K-ras, которые также рекомендуется выявлять, и помимо этого экспрессией специфического маркера — гена GCS. В случаях когда у пациентов при наличии САП не выявлялись мутации в гене APC, на хромосоме 1p32-34 обнаружили ген MYH, ассоциированный с аутосомно-рецессивной формой САП. Мутации MYH выявлены только у больных с множественным полипозом и с единичными полипами. Установлена популяционная зависимость мутаций гена MYH. Так, мутации Y165 и G382D с частотой 75% встречаются в кавказском регионе [18].

Наследственный неполипозный колоректальный рак толстой кишки (синдром Линча) — частая наследственная форма РТК с аутосомно-доминантным типом наследования. На долю синдрома Линча приходится 2–3% всех случаев колоректальных карцином. В основе патогенеза этого синдрома лежит нарушение системы репарации неспаренных оснований ДНК. В опухолевых клетках дефект репарации проявляется в виде нестабильности длины микросателлитных повторов (микросателлитная нестабильность) [5]. Причиной возникновения ННКРР являются герминальные гетерозиготные мутации генов, ответственных за ошибки репарации ДНК, в сочетании с микросателлитной нестабильностью.

К настоящему времени идентифицировано 7 основных генов, ассоциированных с ННКРР — hMLH1, hMSH2, hMSH6, hPMS1, hPMS2, hMSH3, EXO1. Основная часть мутаций (около 90%) приходится на гены hMLH1 и hMSH2 (126 мутаций) [17, 18]. Другие мутации встречаются

редко. Известно, что мутации в гене MSH6 связаны с атипичным течением и доброкачественным течением синдрома Линча. В генах hPMS1 и hPMS2 описаны только 5 мутаций. Для постановки диагноза сначала назначается тестирование в генах hMLH1 и hMSH2, и если мутации в них не найдены, исследование проводят в других генах [10, 17].

Диагностика синдрома Линча достаточно трудная задача, она складывается из глубокого анализа семейной истории с последующим тщательным изучением результатов ДНК-тестирования.

Важным этапом в постановке генетического диагноза РТК является медико-генетическое консультирование пациентов с онкологическими заболеваниями толстой кишки. Основные вопросы, которые ставятся при этом:

- в каких случаях назначается молекулярно-генетический анализ?;
- какие гены и какие мутации в них необходимо исследовать?;
- как интерпретируются результаты молекулярно-генетического исследования?;
- какой прогноз рака толстой кишки при семейном анамнезе?

Совершенно очевидно, что разные формы РТК обусловлены мутациями в разных генах. Выбор генов и перечня необходимых мутаций в них определяется индивидуально на основании данных клинических, лабораторных и инструментальных исследований, а также с учетом национальной принадлежности пациента и эпидемиологии мутаций. Соответственно интерпретируются результаты. Однако существуют общие для всех консультирующихся показания для проведения молекулярно-генетических исследований:

- при семейном анамнезе заболевания;
- при первичных опухолях, локализованных как в пределах толстой кишки, так и в других органах (молочных железах, матке, простате);
- при рецидиве рака толстой кишки.

Конечной целью медико-генетического консультирования пациентов с РТК является выявление мутации, ответственной за его развитие у конкретного индивида и его родственников и разъяснение риска развития заболевания взрослым членам семьи. Если генетическое повреждение у больного выявлено, необходимо проведение пресимптоматического тестирования у ближайших родственников на предмет наследования этой мутации. Что касается скрининга семей с онкологической патологией толстой кишки и их медико-генетического консультирования, то работа в данном направлении имеет перспективное значение. Пока это единственный подход для организации и функционирования системы генетической профилактики наследственных форм рака [1, 5, 16]. На сегодняшний день специализированные медико-генетические консультации выполняют задачу

профилактики онкологической патологии в три этапа [1]:

- генетический скрининг;
- генетическое консультирование: определение риска развития злокачественного заболевания для родственников больного (прогноз здоровья) и его будущих детей (прогноз потомства);
- клинико-генетический мониторинг за состоянием здоровья лиц, отнесенных к контингенту повышенного генетического риска.

Список литературы

1. Гарькавец Р.Ф., Белев Н.Ф. Генетические аспекты рака толстой кишки // Новое в терапии колоректального рака. СПб—М., 2001. — С. 10–16.
1. Garkavtseva R.F., Belev N.F. Genetic aspects of colorectal cancer // Novel in treatment of colorectal cancer. SPb—M., 2001. — P. 10–16.
2. Кандикова В.А., Шумилов П.В., Щагина О.А., Поляков А.В. Молекулярно-генетические исследования аутоиммунных заболеваний кишечника у российских больных: Материалы VI съезда Российского общества медицинских генетиков // Мед. генетика (приложение). — 2010. — № 5. — С. 77.
2. Kandikova V.A., Shumilov P.V., Schagina O.A., Polyakov A.V. Molecular genetic studies of inflammatory bowel diseases in Russian patients: Data of VI congress of the Russian society of medical geneticists // Med. genetika (suppl.). — 2010. — N 5. — P. 77.
3. Кузнецов А.С., Фомина И.Г., Тарзиманова А.И. и др. Дифференциальная диагностика доброкачественных билирубинемий // Клин. мед. — 2001. — № 3. — С. 8–13.
3. Kuznetsov A.S., Fomina I.G., Tarzimanova A.I. et al. Differential diagnostics of benign bilirubinemas // Klin. med. — 2001. — N 3. — P. 8–13.
4. Лоранская И.Д., Степанова Е.В., Халиф И.Л. и др. Взаимосвязь клинических аспектов болезни Крона с носительством полиморфных вариантов гена NOD 2/CARD 15 // Колопроктология. — 2009. — № 4 (30). — С. 10–17.
4. Loranskaya I.D., Stepanova Ye.V., Khalif I.L. et al. Interrelation of clinical aspects of Crohn's disease with carriage of polymorphic variants of NOD 2/CARD 15 gene // Koloproktologiya. — 2009. — N 4 (30). — P. 10–17.
5. Любченко Л.Н. Клинико-генотипические варианты семейного рака толстой кишки // Практик. онкология. — 2005. — № 2. — С. 132–136.
5. Lyubchenko L.N. Clinical and genotypic variants of family colorectal cancer // Prakt. onkologiya. — 2005. — N 2. — P. 132–136.
6. Чиссов В.И. Злокачественные новообразования в России в 2010 году: заболеваемость и смертность // ФГБУ МНИОИ им. П.А. Герцена. — 2012. — № 1. — С. 17–136.
6. Chissov V.I. Malignant neoplasms in Russia in 2010: morbidity and mortality // Gertsen Moscow oncological research institute. — 2012. — N 1. — P. 17–136.

Заключение

Постоянное развитие и совершенствование молекулярно-генетических технологий позволяют понять, что причиной все большего числа болезней, которые раньше связывались только с неправильным питанием, напряженным ритмом жизни, возрастом и т. п., являются и нарушения в функционировании различных генов. Выявить такие нарушения, составить объективный прогноз и выбрать оптимальную схему лечения, а в ряде случаев и предотвратить заболевание — задача медико-генетической службы.

7. Электронная база OMIM: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/tntrez/dispomim.cgi?id=266600>.
7. OMIM electronic database: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/tntrez/dispomim.cgi?id=266600>.
8. Ahlquist D. Molecular detection of colorectal neoplasia // Gastroenterology. — 2010. — Vol. 138 (6). — P. 2127–2139.
9. Barrett J.C., Hansoul S., Nicolae D.L. et al. Genome-wide association defines more than 30 distinct susceptibility loci for Crohn disease // Nat. Genet. — 2008. — Vol. 40. — P. 955–962.
10. Bretthauer M. Evidence for colorectal cancer screening // Best. Pract. Res. Clin. Gastroenterol. — 2010. — Vol. 24 (4). — P. 417–425.
11. Ferraris A., D'Amato G., Nobili V. et al. Combined test for UGT1A1 -3279T→G and A(TA)_nTAA polymorphisms best predicts Gilbert's syndrome in Italian pediatric patients. // Genet. Test. — 2006. — Vol. 10. — P. 121–125.
12. Friedrichs F., Brescianini S., Annese V. et al. Evidence of transmission ratio distortion of DLG5 R30Q variant in general and implication of an association with Crohn disease in man // Hum. Genet. — 2006. — Vol. 119. — P. 305–311.
13. Hampe J., Franke A., Rosenstiel Ph. et al. A genome-wide association scan of nonsynonymous SNP identifies a susceptibility variant for Crohn disease in ATG1AL1 // Nat. Genet. — 2006. — Vol. 39. — P. 207–211.
14. He Q., Chen H. Development of a multiplex MetyLight assay for the detection of multigene methylation in human colorectal cancer // Cancer Genet. Cytogenet. — 2010. — Vol. 202 (1). — P. 1–10.
15. Mukherjee S. Gilbert syndrome, e Medicine, Last Update 15 May 2008. <http://www.emedicine.com/med/TOPIC870>.
16. Sumoto R., Laosombat V., Sadeva A.N. et al. Novel missense mutation on the UGT 1A1 gene in the siblings with Gilbert's syndrome // Pediatr. Int. — 2002. — Vol. 44 (4). — P. 427–432.
17. Tang D., Liu J., Wang D. Diagnostic and prognostic value of the methylation status of secreted frizzled-related protein 2 in colorectal cancer // Clin. Invest. Med. — 2011. — Vol. 34 (2). — P. 88–95.
18. Zlobec I., Bihl M., Schwarb H. Clinicopathological and protein characterization of BRAF- and K-RAS-mutated colorectal cancer and implications for prognosis // Int. J. Cancer. — 2010. — Vol. 127 (2). — P. 367–380.

Отдаленные результаты лечения рака правой половины ободочной кишки с применением мезоколонэктомии и Д3-лимфодиссекции

С. К. Ефетов¹, И. А. Тулина¹, А. Ю. Кравченко¹, Д. Н. Федоров²,
С. В. Ефетов³, П. В. Царьков¹

¹ГБОУ ВПО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И. М. Сеченова» Минздрава РФ, кафедра колопроктологии и эндоскопической хирургии

²Российский научный центр хирургии им. Б. В. Петровского РАМН

³Крымское республиканское учреждение «Онкологический клинический диспансер им. В. М. Ефетова», отделение колопроктологии, г. Симферополь

Long-term results of treatment of right-sided colon cancer with mesocolic excision and D3-lymph node dissection

S.K. Efetov¹, I.A. Tulina¹, A.Yu. Kravchenko¹, D.N. Fedorov², S.V. Efetov³, P.V. Tsarkov¹

¹Chair of coloproctology and endoscopic surgery. State educational government-financed institution of higher professional education «Sechenov First Moscow state medical university», Ministry of Healthcare of the Russian Federation

²Petrovsky National Research Center of Surgery of Russian Academy of Medical Science

³Crimea republic institution «Oncologic clinical dispensary n. a. V.M. Efetov», department of coloproctology, Simferopol

Цель исследования. Оценить эффективность Д3-лимфодиссекции с мезоколонэктомией в сравнении со стандартной хирургической техникой правосторонней гемиколэктомии при раке правой половины ободочной кишки в отдаленном периоде.

Материал и методы. Проведен сравнительный анализ отдаленных результатов лечения рака правой половины ободочной кишки I–III стадий с применением Д2- и Д3-лимфодиссекции. Традиционная правосторонняя гемиколэктомия с Д2-лимфодиссекцией была выполнена 132 пациентам (контрольная группа). Больные после правосторонней гемиколэктомии с Д3-лимфодиссекцией, мезоколонэктомией и соблюдением принципов «no-touch» были включены в исследуемую группу ($n=64$). Группы были сравнимы по демографическим и клиническим характеристикам, а также по распространенности опухолевого процесса.

Результаты. Между контрольной и исследуемой группами были выявлены значимые различия в общей кумулятивной 5-летней выживаемости (69 и 86% соответственно, $p=0,043$) и 5-летней кан-

Aim of investigation. To estimate efficacy of D3-lymph node dissection with mesocolic excision in comparison to standard surgical technique of right hemicolectomy for right colon cancer in long-term terms.

Methods. Comparative analysis of the long-term results of treatment of right colon cancer at I–III stages with D2- and D3-lymph node dissections was carried out. Traditional right hemicolectomy with D2-lymph node dissection was applied in 132 patients (control group). Patients after right hemicolectomy with D3-lymph node dissection, mesocolic excision with «no-touch» principles have been included to the main group ($n=64$). Groups were comparable by demographic and clinical features, and also by stage of local neoplastic spread.

Results. Significant differences in general cumulative 5-years survival rate (69 and 86% respectively, $p=0,043$) and 5-years cancer-specific survival rate (91 and 71% respectively, $p=0,014$) have been revealed between control and main groups. Among patients with involved lymph nodes (III stage) overall 5-years survival

Ефетов Сергей Константинович — кафедра колопроктологии и эндоскопической хирургии ГБОУ ВПО «Первый МГМУ им. И. М. Сеченова». Контактная информация: efetov@mail.ru; 119991, Москва, ул. Погодинская, д. 1, стр. 1

Yefetov Sergey K. — Chair of coloproctology and endoscopic surgery, State educational government-financed institution of higher professional education «Sechenov First Moscow state medical university». Contact information: efetov@mail.ru, 119991, Moscow, Pogodinskaya street, 1, bld 1.