

**Рисунок 1 — Распространенность коронарного кальциноза у больных РА и в контрольной группе с учетом возраста пациентов**

Среди больных РА коронарный кальциноз отмечался у 56 % пациентов в возрасте 40–49 лет, 57 % — 50–59 лет и 75 % — 60–69 лет.

Учитывая данные J. Rumberger значение кальциевого индекса, равное 0, соответствует очень низкой вероятности ИБС, 1–10 — низкой вероятности значимой ИБС, 11–100 — возможности минимальных стенозов коронарных артерий, 101–400 — вероятности гемодинамически незначимых стенозов коронарных артерий, > 400 — высокой вероятности гемодинамически значимых стенозов.

Среди больных с РА 3 человека (15 %) имели КИ в диапазоне значений 0–10 (в контрольной группе — 3 человека (30 %)), 7 (35 %) — 11–100 и 2 (10 %) — >100, что указывает на возможное наличие от минимальных до гемодинамически незначимых стенозов у 45 % пациентов в этой группе.

#### **Выводы**

1. Сравнительный анализ классических факторов риска не выявил достоверных различий между пациентами в обследуемых группах.

2. Средний показатель КИ при проведении СКТ, рассчитанный по методике Volumene-130, оказался выше у больных с РА по сравнению с контрольной группой, причем оценка риска сердечно-сосудистых осложнений позволяет предположить возможное наличие от минимальных до гемодинамически незначимых стенозов у 45 % пациентов с РА.

#### **ЛИТЕРАТУРА**

1. Коронарный атеросклероз у лиц с метаболическим синдромом: диагностика, лечение, профилактика / Н. П. Митьковская [и др.]. — Мн., 2008. — 63 с.
2. Atherosclerosis in rheumatoid arthritis: the role of high-resolution B mode ultrasound in the measurement of the arterial intima-media thickness / M. Carotti [et al.] // *Reumatismo*. — 2007. — Vol. 59, № 1. — P. 38–49.
3. Dessein, P. H. Biomarkers of endothelial dysfunction, cardiovascular risk factors and atherosclerosis in rheumatoid arthritis / P. H. Dessein, B. I. Joffe, S. Singh // *Arthritis Res Ther*. — 2005. — Vol. 7, № 3. — P. 634–643.
4. Causes of death in patients with rheumatoid arthritis autopsied during a 40-year period / R. Koivuniemi [et al.] // *Rheumatol Int*. — 2008. — № 28(12). — P. 1245–52.
5. Prevalence and extent of calcification over aorta, coronary and carotid arteries in patients with rheumatoid arthritis / S. Wang [et al. ] // *J Intern Med*. — 2009. — Vol. 266, № 5. — P. 445–452.

**УДК:616.345-006:575**

### **ГЕНЕТИЧЕСКИЙ МАРКЕР ЗЛОКАЧЕСТВЕННОГО ПРОЦЕССА В ТОЛСТОЙ КИШКЕ**

**Михайлова Е. И., Сатырова Т. В.**

**Учреждение образования**

**«Гомельский государственный медицинский университет»,**

**Учреждение**

**«Гомельская областная клиническая больница»**

**г. Гомель, Республика Беларусь**

Молекулярная медицина является весьма перспективным направлением развития современной медицины. Большие надежды возлагаются на использование ее достижений

в ранней диагностике и скрининге колоректального рака (КРР). Одним из наиболее значимых биомаркеров злокачественного процесса в толстой кишке является онкоген K-ras. Основными его достоинствами являются раннее появление, высокая частота встречаемости при КРР, а также простота рестрикции мутаций в 12, 13 и 60 кодонах гена.

**Целью** нашего исследования явилось изучение диагностических возможностей выявления мутаций 12 кодона гена K-ras в фекальной ДНК в неинвазивной диагностике колоректального рака.

#### **Материалы и методы**

В исследуемую группу вошли 30 больных колоректальным раком (средний возраст  $62,73 \pm 11,48$  лет). Контрольная группа состояла из 25 пациентов: 15 больных язвенным колитом (ЯК), 7 пациентов с синдромом раздраженного кишечника (СРК) и 3 здоровых добровольцев (средний возраст  $47,40 \pm 17,65$  лет).

Диагностика колоректального рака проводилась с помощью колоноскопии со взятием биопсии. Морфологическая верификация включала гистологическое исследование препаратов, полученных из биоптатов кишки и операционного материала. Гистологическая классификация опухолей произведена в соответствии с рекомендациями ВОЗ (№ 15 ВОЗ, Женева, 1981): опухоли подразделены на высоко-, умеренно-, низкодифференцированные аденокарциномы и недифференцированные новообразования. Выделение стадий колоректального рака осуществляли, основываясь на разработанной Международным Противораковым Союзом системой TNM: T(tumor) — первичная опухоль, N (nodulus) — региональные лимфатические пути, M (metastasis) — метастазы. Среди больных колоректальным раком было 12 женщин и 18 мужчин. Опухоль локализовалась у 13 больных в прямой кишке, у 9 — в левых отделах толстой кишки и поперечной ободочной кишке и у 9 — в правых отделах толстой кишки. При гистологическом исследовании у всех больных была выявлена аденокарцинома различной степени дифференцировки (высокодифференцированная — 5, умереннодифференцированная — 18, низкодифференцированная — 7). Распространенность опухоли была следующей: категорию T<sub>is</sub> имели 3 больных, T<sub>1</sub> — 1, T<sub>2</sub> — 1, T<sub>3</sub> — 8, T<sub>4</sub> — 8. В контрольной группе во всех случаях имели морфологическое подтверждение диагноза. Всем пациентам синдромом раздраженного кишечника диагноз был выставлен на основании Римских III критериев, а также клинически и эндоскопически определено отсутствие иной органической патологии.

Здоровые добровольцы (ЗД), не имевшие симптомов заболевания кишечника и не подвергавшихся абдоминальным хирургическим вмешательствам, составили группу отрицательного контроля.

Для выделения ДНК из кала использовали PEG-метод. Анализ 12 кодона 1 экзона гена K-ras проводили методом насыщающей ПДРФ-ПЦР (Enriched RFLP-PCR) с применением рестриктаз HphI и BstNI в ДНК, произведенных фирмой «Fermentas» (Lithuania). Сиквенс генов для разработки праймеров получали в геномном банке по адресу: <http://0-www.ncbi.nlm.nih.gov.nlm/jvarkit/sjlibrary.org/genome/seq/BlastGen/BlastGen>. Праймеры синтезированы фирмой «Праймтех» (Республика Беларусь).

Статическая обработка данных проведена с применением пакета прикладных программ Statistica 6 (США) и MedCalc Software (Belgium). Соответствие распределения количественных признаков закону нормального распределения оценивали с помощью тестов Шапиро-Уилка и Колмогорова-Смирнова. При нормальном распределении показатели представлены в виде среднего значения и стандартной ошибки среднего. Для анализа различия частот значения бинарного признака в двух независимых выборках использовался двусторонний тест точного критерия Фишера. Оценка взаимосвязи количественных и/или качественных признаков производилась с помощью ранговой корреляции по Кендаллу. Для определения информативности метода исследования строились характеристические кривые (ROC-кривые) чувствительность-1-специфичность. Статистически значимыми считали различия при уровне  $p < 0,05$ .

### Результаты исследования и их обсуждение

Мутация онкогена K-ras в кодоне 12 эксона 1 была обнаружена в образцах ДНК, экстрагированных из кала, у 8 из 30 больных КРР, у 1 из 15 пациентов с ЯК и ни у одного из 7 больных СРК и 3 здоровых добровольцев. Мутация во всех случаях происходила при замене GGT на GAT. Мутация гена r-RAS чаще встречалась у больных КРР по сравнению с контрольной группой, состоящей из пациентов с ЯК, СРК и ЗД (рис. 1). Кривая диагностической значимости определения мутации гена r-RAS в выявлении КРР представлена на рисунке 1.

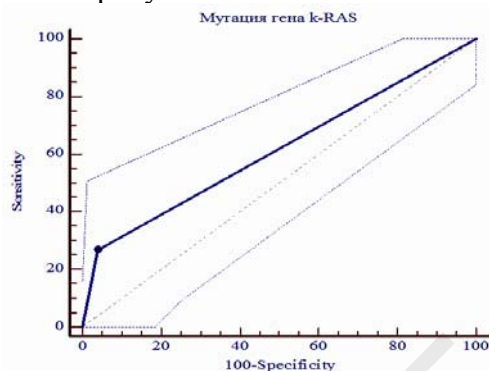


Рисунок 1 — Диагностическая значимость мутации гена r-RAS в выявлении КРР

Операционные характеристики мутации гена r-RAS в выявлении КРР представлены в таблице 1.

Таблица 1 — Операционные характеристики мутации гена r-RAS в выявлении КРР

Маркер	Чувствительность	95 % доверительный интервал	Специфичность	95 % доверительный интервал	ОПНР	ОПОР	ППЦ	ОПЦ
Мутация гена r-RAS	26,67	12,3–45,9	96,00	79,6–99,3	6,67	0,76	88,9	52,2

Единственный пациент из контрольной группы, имеющий мутацию гена k-RAS, на протяжении 20 лет страдал распространенной формой ЯК.

Используя ранговую корреляцию по методу Кендалла, мы не нашли у пациентов с КРР ассоциации мутации гена r-RAS с полом больных ( $\tau=-0,19$ ,  $p=0,14$ ), их возрастом ( $\tau=0,13$ ,  $p=0,34$ ), глубиной прорастания в стенку кишки ( $\tau=-0,16$ ,  $p=0,21$ ), локализацией опухоли ( $\tau=-0,11$ ,  $p=0,37$ ), поражением лимфатических узлов ( $\tau=-0,02$ ,  $p=0,86$ ), степенью дифференцировки опухоли ( $\tau=0,17$ ,  $p=0,20$ ), отдаленными метастазами ( $\tau=0,21$ ,  $p=0,12$ ) и стадией опухолевого процесса ( $\tau=0,00$ ,  $p=1,00$ ).

Сопоставляя результаты нашего исследования с данными других исследователей, следует заметить, что мутации онкогена K-ras, чаще всего, встречались при КРР. J. Smith-Ravin с соавторами, используя метод «mismatch detection», выявили мутацию гена K-ras в фекальных образцах больных КРР на уровне 50 % [1]. SX. Xiao с соавторами с помощью PCR-RFLP обнаружили те же геномные изменения в образцах стула у 36,4 % исследованных больных КРР [2]. M. Akkirkik с соавторами тем же методом отметили присутствие мутаций онкогена K-ras на уровне 12 % [3]. В нашем исследовании чувствительность маркера находилась в указанном интервале и составляла 26,66 %.

Полученные нами результаты подтверждали также данные других исследований об отсутствии корреляции частоты встречаемости мутации гена K-RAS с особенностями клинического течения КРР, прогнозом, стадией заболевания по Duke или системы TNM, гистологической формой опухоли [4, 5]. Однако в отличие от наших, по данным некоторых авторов, эти геномные изменения имели слабую корреляцию с левосторонней локализацией опухолевого процесса и ее муцинозным типом [4].

В своем исследовании мы выявили единственный ложноположительный результат. Мутация гена к-RAS имела место у больного ЯК с длительно протекающим, распространенным ЯК. Подобные результаты представлены в других исследованиях. Например, S. Lang с соавторами доказали, что мутация гена p53 была выявлена у 4, а мутация гена к-RAS — у 2 из 31 исследованного пациента с ЯК. Ни у кого из этих больных при множественной биопсии не было выявлено явлений дисплазии. Все, кроме одного из них, страдали ЯК более 10 лет. Ложноположительный результат имел место у 1 из 27 ЗД. Авторы сделали вывод, что мутации чаще встречались у пациентов с длительным анамнезом ЯК (19 %), чем в контрольной группе (3 %,  $p = 0,07$ ). Следовательно, маркеры могут служить для раннего выявления малигнизации при ЯК [6]. Обобщая результаты исследования, можно сделать следующие **выводы**:

1. Чувствительность мутации онкогена к-RAS в выявлении КРР составила 26,67 % (95 %ДИ: 12,30/ 45,90), специфичность — 96,00 % (95 %ДИ: 79,60/99,30), ППЦ — 88,90 %, ОПЦ — 52,20 %.

2. Не выявлена ассоциация мутации гена г-RAS с локализацией опухоли ( $\tau = -0,11$ ,  $p=0,37$ ) и стадией опухолевого процесса ( $\tau=000$ ,  $p=1,00$ ).

3. Единственный ложноположительный результат, состоящий в мутации гена к-RAS, имел место у больного ЯК с длительно протекающим и распространенным воспалительным процессом.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Andreyev, H. Kirsten ras mutation in patients with colorectal cancer; the multicenter «RASCAL» study / H. Andreyev, A. R. Norman // J. Natl. Cancer Inst. — 1998. — № 90. — P. 675–684.
2. Detection of c-Ki-ras mutations in faecal samples from sporadic colorectal cancer patients / J. Smith-Ravin [et all.] // Gut. — 1995. — № 36. — P. 81–86.
3. Clinical Significance of p53, K-ras and DCC gene alterations in the stage I–II colorectal cancers / M. Akkiprik1 [et all.] // J. Gastrointestin. Liver Dis. — 2007. — № 16(1). — P. 11–17.
4. Clinical usefulness of K-RAS mutation detection in colorectal cancer and in surgical margins of the colon / B. Okulczyk [et all.] // Roczniki Akademii Medycznej w Bia.ymstoku. — 2004. — Vol. 49, Suppl. 1. — P. 52–54.
5. Performing your original search, mutation k-RAS stool ulcerative colitis / S Lang [et all.] // Gut. — 1999. — № 44(6). — P. 822–825.
6. The detection of codon 12 mutations of K-ras gene in feces by nested PCRFLP / S. X. Xiao [et all.] // Zhonguo Shengwu Zhipin Zazhi. — 1998. — № 11. — P. 103–105.

УДК:616.345-006-08

### НЕИНВАЗИВНЫЙ СПОСОБ КОНТРОЛЯ ЭФФЕКТИВНОСТИ ТЕРАПИИ НОВООБРАЗОВАНИЙ ТОЛСТОЙ КИШКИ

Михайлова Е. И., Тимашова В. Р.

Учреждение образования

«Гомельский государственный медицинский университет»,

Учреждение

«Гомельская областная клиническая больница»

г. Гомель, Республика Беларусь

Одним из многообещающих неинвазивных маркеров органической патологии кишечника в последние годы принято считать фекальный калпротектин (ФК), являющийся кальций-связывающим протеином, содержащимся в большом количестве в цитоплазме нейтрофильных гранулоцитов, активированных макрофагов и, в меньшей степени, моноцитов. Исследования, посвященные использованию маркера в выявлении колоректального рака (КРР) пока немногочисленны. По мнению большинства исследователей, уровень ФК повышен не только более, чем у 60 % больных КРР, но и у 40 % пациентов с полипами толстой кишки (ПТК) [1, 2, 3].