



УДК 616.345-056.7-07:616-006.5-031.81:575.224.2

СПЕКТР МУТАЦІЙ ГЕНА *STK11* ТА ЇХ ФЕНОТИПОВИЙ ПРОЯВ У ПАЦІЄНТІВ ЗІ СИНДРОМОМ ПЕЙТЦА–ЄГЕРСА

М. Р. Лозинська¹, А. Плавскі², І. В. Хаєунка³, Н. М. Фоменко³, Л. Ю. Лозинська³

¹ДУ “Інститут спадкової патології НАМН України”
вул. М. Лисенка, 31-а, Львів 79000, Україна

²Інститут генетики людини Польської Академії Наук
вул. Стжешинська, 32, Познань 60-479, Польща

³Львівська обласна клінічна лікарня, вул. Некрасова, 6, Львів 79010, Україна

⁴Івано-Франківський національний медичний університет
вул. Галицька, 2, Івано-Франківськ 76090, Україна
e-mail: maria_lozynska@ukr.net

Проведено клінічне обстеження, генеалогічний і молекулярно-генетичний аналіз пробандів та осіб групи ризику з трьох сімей зі синдромом Пейтца–Єгерса. У пробандів і двох обстежених родичів були підтверджені мутації гена *STK11* в екзонах 1, 2, 3 і 4, що призводили до вкорочення білків і втрати кіназної активності. Середній вік маніфестації кишкових симптомів становив 25 (16–34) років. Типовими ознаками цього синдрому були конгломерати гамартомних поліпів, а також тонко-тонкокишкові й тонко-товстокишкові інвагінації. Поліпи виявляли в різних відділах шлунково-кишкового тракту: в шлунку, тонкій кишці, жовчному міхурі та в товстій кишці. Меланінова пігментація була важливим позакишковим маркером цього захворювання. У пробандів із гамартомним синдромом спостерігали порушення репродукційної функції, а також природжені аномалії розвитку. У двох близькоспоріднених родичів пробандів діагностували рак тонкої і товстої кишок у молодому віці. Для раннього виявлення онкологічних захворювань пацієнтам зі синдромом Пейтца–Єгерса необхідні регулярне проведення ендоскопічних обстежень із обов’язковим оглядом тонкої кишки, ультразвукове дослідження внутрішніх органів, мамографія, визначення мутацій гена *STK11* і консультація генетика для виявлення осіб групи ризику.

Ключові слова: генеалогічний аналіз, синдром Пейтца–Єгерса, мутації гена *STK11*, рак тонкої і товстої кишок.

ВСТУП

Синдроми гамартомного поліпозу – це група захворювань, що успадковуються за автосомно-домінантним типом і зумовлюються мутаціями чотирьох генів. Сімейну маніфестацію гамартомного поліпозу описано при ювенільному поліпозі,

синдромі Пейтца–Єгерса (СПЄ), змішаних синдромах спадкового поліпозу і гамартомних пухлинних синдромах *PTEN* [13]. Поряд із множинними поліпами тонкої і товстої кишок при цих синдромах діагностують численні позакишкові ознаки хвороби, які є фенотиповими маркерами захворювання, і неоплазії, найчастіше шлунково-кишкового тракту (ШКТ), а також рак молочної та щитоподібної залози і рак ендометрію [6, 7, 12]. Одним із найбільш розповсюджених є гамартомний поліпоз, який уперше описав Пейтц (Peutz) у 1921 р., а через 28 років Єгерс (Jeghers) визначив основні симптоми захворювання, при якому спостерігалась асоціація кишкових поліпів із пігментними меланіновими плямами на губах, слизовій ротової порожнини та на інших ділянках тіла. СПЄ виявляють у різних етнічних групах приблизно з однаковою частотою у осіб різної статі – 1 : 10 000–120 000 новонароджених [6, 13]. Характерною особливістю гамартомних поліпів у разі СПЄ є наявність у їхній стромі гладком'язових волокон, що галузяться [5]. Цей синдром зумовлюється мутацією гена-супресора пухлин *STK11* (*serine/threonine kinase 11*) (OMIM*602216), який міститься у хромосомі 19p13.3. Ген містить 10 екзонів, із яких 9 відповідають за синтез білків [1, 13]. Повна експресія гена відбувається під час внутрішньоутробного розвитку, а також в організмі дорослих у деяких органах (підшлунковій залозі, печінці та скелетних м'язах). Білок складається з трьох основних доменів: некаталітичного N-термінального домена з двома сигналами для ядерної локалізації, висококонсервативного кіназного домена і регуляторного домена. Білок містить декілька сайтів, які піддаються фосфорилуванню. У разі активації кінази серин фосфорилується в положеннях 31 і 325, а треонін у положеннях 363, 185 і 189. Автофосфорилування *STK11* в позиції Thr189 є дуже важливим процесом для кіназної активності білка. Втрата функції білка призводить до виникнення численних дефектів. Це відображає той факт, що білок має важливе значення в найрізноманітніших клітинних процесах [1, 13, 14]. Зокрема, було показано, що у мишей втрата функції білка спричиняє загибель на восьмий день внутрішньоутробного розвитку. У випадку *STK11*+/- у мишей виявляють поліпи, які гістопатологічно є дуже подібними до гамартом у разі СПЄ [9]. Було показано, що *STK11* контролює *TGFβ*-сигнальний шлях і формує комплекс із білком *SMAD4*. *STK11* також взаємодіє з білком *PTEN*. Можливо, що кіназа *STK11* бере участь у р53-залежному апоптозі. Внутрішньоклітинна кіназа залучена у процеси регуляції полярності, метаболізм, клітинну диференціацію і проліферацію – всі функції потенційно впливають на супресію пухлин. Сьогодні відомо більше, ніж 230 мутацій гена *STK11* [13]. Незважаючи на автосомно-домінантний тип успадкування цього захворювання та високий ризик виникнення злоякісних новоутворень (ЗН), в Україні не проводиться молекулярно-генетичне обстеження пробандів із СПЄ та осіб групи ризику. Метою роботи було вивчення спектра мутацій гена *STK11* і фенотипових особливостей пацієнтів із СПЄ, мешканців Львівської області, та виявлення осіб групи ризику.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕНЬ

Проведено клінічне обстеження, генеалогічний аналіз сімей трьох пацієнтів із СПЄ та молекулярно-генетичне дослідження зразків ДНК пробандів і двох осіб групи ризику протягом 2010–2013 років. Пробанди віком від 16 до 34 років були мешканцями Львівської області, з яких двоє були особами жіночої статі. Діагноз було встановлено на основі загальноклінічного, ендоскопічного, променевого та лабораторного (молекулярно-генетичного) методів діагностики. Пацієнти були відібрані

згідно з критеріями діагностики СПЄ, запропонованими I. P. Tomlinson (1997), які включали: 1) патогістологічне підтвердження діагнозу гамартомного поліпозу; 2) наявність меланінової пігментації; 3) сімейний характер захворювання. У випадках відсутності “позитивного” сімейного анамнезу було підтверджено множинні гамартомні поліпи.

Для визначення мутацій гена *STK11* геномну ДНК виділяли з периферійної крові, використовуючи метод висолювання. Делеції гена *STK11* великого розміру виявляли за допомогою методу мультилокусної лігазної пробозалежної ампліфікації (MLPA – multiplex ligation depend probe). Для виявлення змін малих послідовностей використовували сучасний автоматизований метод скринінгу шляхом аналізу кривих плавлення ампліконів із високою роздільною здатністю – HRM-analysis (High resolution melting analysis) [11]. Суть методу полягає в тому, що при плавленні дволанцюгові молекули ДНК змінюють свої оптичні характеристики. Це може бути пов'язане зі зміною у здатності зв'язувати молекули флуоресцентних барвників, що мають більш високу флуоресценцію при з'єднанні з ДНК-дуплексом, і нижчу флуоресценцію – у вільному стані. Заміна навіть одного нуклеотиду змінює температуру плавлення відповідного ДНК-дуплекса. Моніторинг флуоресценції при різних значеннях температури свідчить про наявність в аналізованій суміші дволанцюгової молекули ДНК, що дає змогу визначити точку її плавлення. Цей метод дає змогу виявити 98 % усіх мутацій і аельних варіантів у досліджуваних ділянках. Використовували 13 пар праймерів, які ампліфікували за тієї самої температури, і визначали всі кодуючі екзони гена. Порівняння профілю плавлення індивідуальних фрагментів виконували із застосуванням флуоресцентних барвників. Фрагменти ампліфікували з використанням Type-it HRM kit [Quigen] Rotor-Gene Q-equipment [Quigen]. ПЛР виконували згідно з інструкцією виробника (умови виконання ПЛР: витримка при 95 °C – 5 хв, подальші 40 циклів преінкубації проводили при 95 °C – 10 с, потім плавлення – 30 с при 60 °C і елонгація – при 72 °C 10 с). Етапи HRM проводили від +60 до +90 °C, збільшуючи температуру на 0,1° на кожен крок. Отримані плоти аналізували з використанням Rotor-Gene Software: 2.0.2 [3, 11]. Молекулярно-генетичний аналіз зразків ДНК виконували в Інституті генетики людини ПАН (Познань, Польща) на основі наукової співпраці.

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕНЬ І ЇХНЕ ОБГОВОРЕННЯ

Вивчення генетичних аспектів гамартомного поліпозу було проведено на прикладі сімей із СПЄ. З цією метою виконано генеалогічний аналіз сімей трьох пробандів із даним синдромом.

На основі аналізу родоводу сім'ї пробанда (ММІ) зі СПЄ виявлено четверо близько споріднених родичів пробанда з гамартомним поліпозом. У пробанда (жінки віком 34 роки), було виявлено множинні поліпи дванадцятипалої кишки і проведено резекцію ураженої ділянки протяжністю 20 см. Пацієнтка мала меланінову пігментацію на шкірі обличчя навколо губ і на пальцях рук. Інформації про те, що хтось із близько споріднених родичів батька пробанда помер від онкологічних захворювань, немає. У доньки пробанда у 14 років було проведено операцію – резекцію ураженої множинними поліпами ділянки тонкої кишки, а у 32 роки діагностовано саркому дванадцятипалої кишки. Жінка померла у віці 37 років. Пацієнтка мала позакишкову маніфестацію захворювання – характерну пігментацію шкіри на обличчі. Подібною була симптоматика СПЄ у сина пробанда, який мав меланінову

пігментацію навколо губ. У віці 21 року у нього виявили поліпи тонкої кишки, а у 38 років – рак товстої кишки. Жінці-пробанду було рекомендовано звернутися за консультацією для проведення генетичного обстеження онуків. У внука і внучки пробанда також було клінічно діагностовано СПЄ з характерними маніфестаційними ознаками захворювання. У внучки у віці 16 років виявили поліпи шлунка і жовчного міхура та меланінову пігментацію навколо губ, слизової оболонки ротової порожнини, на пальцях рук і ніг, а у внука в 10 років поряд із меланіновою пігментацією на обличчі діагностували поліпи шлунка й тонкої кишки. Отже, захворювання повторювалось у трьох поколіннях цієї сім'ї. Пробанду та її внучці було проведено молекулярно-генетичне обстеження і встановлено маркерну мутацію – делецію екзонів 1–3 гена *STK11* (таблиця). За даними літератури мутації виявляють у всіх осіб, що мали “позитивний” сімейний анамнез, і у 50–90 % пацієнтів у разі відповідності лише клінічним критеріям діагностики СПЄ [11]. Враховуючи високий ризик виникнення ЗН, внукам пробанда було запропоновано виконувати всі необхідні діагностичні процедури з інтервалом кожні 3 роки для виявлення новоутворень шлунка, підшлункової залози, тонкої і товстої кишок на ранніх термінах, які найчастіше виникають у пацієнтів із цим синдромом, а внучці рекомендовано додатково проводити маммографію.

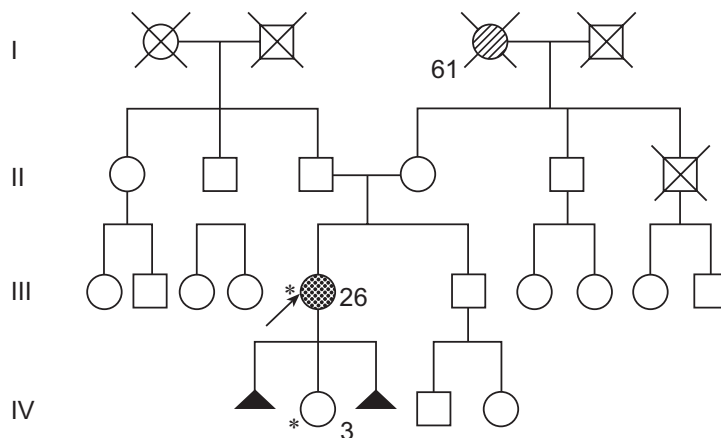
Спектр мутацій гена *STK11* у сім'ях пацієнтів зі синдромом Пейтца–Єгерса, мешканців західних областей України

The pattern of *STK11* gene mutations in families of patients with Peutz–Jeghers syndrome from west regions of Ukraine

№ сімей пацієнтів із поліпозом	Родинний статус пацієнтів	Спектр мутацій гена <i>STK11</i> / (кількість осіб із обстежених сімей, яким провели ДНК-діагностику)	Кількість хворих на СПЄ у сім'ї	Кількість хворих на рак у межах сім'ї
1	Пробанд (ММВ) 1 особа ГР	Делеція (exons 1–3) / (2)	5	2
2	Пробанд (ВУМ) 1 особа ГР	c.493G>T, p.Glu165X (codon 165) (exon 4) / (2)	0	1
3	Пробанд (СМІ)	c.409C>T, p.Glu137X (codon 137) (exon 3) / (1)	0	0

У наступній сім'ї пробанду-жінці з СПЄ діагноз було встановлено у віці 29 років. Пацієнтка звернулася на консультацію у зв'язку зі самовільними викиднями на ранніх термінах вагітності (5–6 тижнів), хоча мала здорову дитину віком 3 роки від другої вагітності. У результаті УЗД черевної порожнини було виявлено кісти яєчників, гепатомегалію та рухомий об'ємний утвір. Жінці було проведено фіброгастроуденоколоноскопію (ФГДКС) і підтверджено множинні поліпи шлунка, різних відділів товстої кишки діаметром від 0,8 до 3 см та конгломерати поліпів діаметром до 1,5 см. За допомогою капсульної ендоскопії у пацієнтки було встановлено поліпи тонкої кишки. У пробанда у віці 4 років з'явилася меланінова пігментація на губах, а згодом – навколо губ, на слизовій поверхні ротової порожнини та навколо очей і перенісся. У результаті комплексної консультації проктолога, ендоскопістів

і генетика було встановлено діагноз СПЄ. Пацієнтці-пробанду було проведено ДНК-діагностику з використанням методу HRM і виявлено маркерну малу нонсенс мутацію гена *STK11*, зумовлену заміною нуклеотидів с.493G>T, р.Glu165X в екзоні 4 (див. таблицю). У дочки пробанда в результаті виконаного молекулярно-генетичного дослідження маркерної мутації гена *STK11* не виявлено. Згідно з літературними даними, серед відомих на даний час мутацій майже половину (102 мутації) становлять малі вставки і делеції [11]. Родовід сім'ї пробанда наведено на рисунку.



Родовід сім'ї пробанда (ВУМ) зі синдромом Пейтца–Єгерса зі встановленою маркерною мутацією гена *STK11* с.493G>T, р.Glu165X: ● – синдром Пейтца–Єгерса; ▲ – самовільний викидень; ● – рак шлунка; * – особи, яким було проведено ДНК-діагностику

The pedigree of family of proband (ВУМ) with Peutz–Jeghers syndrome with mutation of *STK11* gene с.493G>T, р.Glu165X: ● – Peutz–Jeghers syndrome; ▲ – faded pregnancy; ● – stomach cancer; * – persons, whom performed DNA-analysis

За даними літературних повідомлень, мутації гена *STK11*, що призводять до вкорочення білків (truncation mutations), пов'язують із меншим віком маніфестації захворювання і, відповідно, ранньою поліпотомією [4]. Усі родичі пробанда I і II ступеня спорідненості не мали симптомів СПЄ.

Наступний пробанд (СМІ), хлопець віком 16,5 років, з'явився на консультацію до генетика у зв'язку з меланіною пігментацією на обличчі, губах, скаргами на біль у животі, носову кровотечу. У віці двох років з'явилася пігментація на обличчі (лентиго). У пацієнта спостерігається затримка мовного розвитку, лійкоподібна деформація грудної клітки та мала аномалія серця – асиметрія стулок клапана аорти без порушення функції. Вперше ФГДКС було проведено у віці 10 років, однак патології не виявили. У віці 16 років обстеження виконали повторно і підтвердили наявність п'яти поліпів на ніжках діаметром від 1 до 3 см у ділянці печінкового згину і в проксимальній частині поперекової кишки. В результаті дослідження біоптатів встановлено гамартонний поліпоз із диспластичними змінами та ознаками псевдоінвазії, що вказує на СПЄ. Пробанд – дитина від першої вагітності. Батьки пробанда та інші родичі I ступеня спорідненості не мають скарг з боку ШКТ й онкологічних захворювань на даний час. У них нема меланінової пігментації на обличчі. Дві наступні вагітності у матері пробанда були доношеними. Друга дитина (дівчинка) померла у віці трьох місяців у зв'язку з двостороннім запаленням легень, третя дитина (хлопчик)

прожила одну добу і помела (точна причина смерті невідома). Пробанд разом із батьками мешкають на екологічно забрудненій відходами підприємств з переробки нафтопродуктів і деревообробки території Калуського району Львівської області.

Пробандові було проведено ДНК-діагностику і виявлено маркерну нонсенс мутацію гена *STK11*, зумовлену заміною нуклеотидів с.409С>Т, р.Glu137Х у 3-му екзоні (див. таблицю). Згідно з літературними даними, носії мутації у 3-му і 6-му екзонах мають найвищий ризик виникнення раку, порівняно з мутаціями в інших ділянках гена [2, 10].

Спектр мутацій гена *STK11* у сім'ях обстежених пацієнтів зі синдромом Пейтца–Сгерса наведено в таблиці.

Таким чином, характерними для обстеженої групи пацієнтів із СПЄ були мутації гена *STK11* в екзонах 1, 2, 3 і 4, що призводили до вкорочення білків. У цій групі хворих встановлено ранній середній вік маніфестації кишкових симптомів захворювання, який становив 25 (16–34) років. У пацієнтів із СПЄ спостерігали поліпи у різних відділах ШКТ: у шлунку, в тонкій кишці, в жовчному міхурі та в різних відділах товстої кишки, а у близько споріднених родичів пробандів із СПЄ були діагностовані злоякісні новоутворення тонкої і товстої кишок. Характерним для СПЄ були конгломерати поліпів і тонко-тонкокишкові й тонко-товстокишкові інвагінації. У зв'язку з високою частотою виникнення раку тонкої і товстої кишок при синдромі СПЄ необхідно виконувати ФГДКС, починаючи з 25 років з інтервалом 3 роки, капсульну ендоскопію, починаючи з 20 років і щорічне УЗД внутрішніх органів. Адже відносний ризик виникнення раку товстої кишки при цьому синдромі вищий у 18 разів, а раку тонкої кишки – у 520 разів, порівняно із загальною популяцією [6, 8]. Для виявлення раку грудної залози на ранніх термінах рекомендовано регулярно проводити мамографію. Необхідним є також створення в Україні бази даних і банку зразків ДНК із периферійної крові пацієнтів із СПЄ та проведення молекулярно-генетичного тестування пробандів і групи ризику. Завдяки молекулярно-генетичній діагностиці вдається вчасно проводити генетичне консультування і виявлення захворювання у групі ризику виникнення СПЄ, прогнозувати його перебіг і виконувати хірургічне втручання у зв'язку з ранньою малігнізацією поліпів.

ВИСНОВКИ

1. У всіх пробандів із СПЄ та двох близько споріднених родичів були підтверджені мутації гена *STK11* в екзонах 1, 2, 3 і 4, що призводили до вкорочення білків. У цій групі хворих встановлено ранній середній вік маніфестації кишкових симптомів захворювання, який становив 25 (16–34) років.
2. Типовими ознаками цього синдрому були конгломерати гамартом і кишкові інвагінації. У двох осіб групи ризику діагностували рак тонкої і товстої кишок у молодому віці. Меланінова пігментація була важливим позакишковим маркером цього захворювання.
3. Для раннього виявлення онкологічних захворювань пацієнтам із СПЄ необхідне регулярне проведення ендоскопічних обстежень, УЗД внутрішніх органів, мамографії, визначення спектра мутацій гена *STK11* і обов'язкова консультація генетика для виявлення осіб групи ризику.

1. Ривкин В.Л., Кирьянов И.В., Никитин А.М., Лукин В.В. Полипы и полипоз толстой кишки. М.: МЕДПРАКТИКА-М, 2005. 151 с.

2. Amos C.J., Frazier M.L., Wei C., McGarrity T.J. **Peutz-Jeghers syndrome** [Електрон. ресурс]// Режим доступу <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1266/> (дата звернення 10.04.2013). – Назва з екрана. (22.02 2011).
3. Borun P., Bartkowiak A., Banasiewicz T. et al. High resolution Melting analysis as a rapid and efficient method of screening and small mutations in the *STK11* gene in patients with Peutz-Jeghers syndrome. **BMC Medical Genetics**, 2013; 14(58): 2–7.
4. Cotton R.G.H., Horaitis O. Human Genome Variation Society. Nature Encyclopedia of the Human Genome 2003 [cited 2005 Nov]; 3. National Center of Biotechnology Information.
5. Delaini G.G., Skříčka T., Colucci G. **Intestinal polyps and polyposis. From genetics to treatment and follow up**. Italia: Springer-Verlag, 2009; 243.
6. Hearle N., Schumacher V., Menko H.F. et al. Frequency and spectrum of cancers in the Peutz-Jeghers syndrome. **Clin. Cancer Res**, 2006; 12(10): 3209–3215.
7. van Lier M.G.F., Vagner A., Mathus-Vliegen E.M.H. et al. High cancer risk in Peutz-Jeghers syndrome: a systematic review and surveillance recommendations. **Am. J. Gastroenterol**, 2010; 105(6): 1258–1264.
8. Lim W., Olschwang S., Keller J.J. et al. Relative frequency and morphology of cancers in *STK11* mutations carriers. **Gastroenterol**, 2004; 126(7): 1788–1794.
9. Mehenni H., Sebbagh M., Olschwang S. et al. The *LKB1* complex AMPK-pathway: the tree that hides the forest. **Fam. Cancer**, 2011; 10(3): 415–424.
10. Mehenni H., Resta N., Guanti G. et al. Molecular and clinic characteristics in 46 familial affected with Peutz-Jeghers syndrome. **Dic. Dis. Sci**, 2007; 52(8): 1924–1933.
11. Miyoshi H. et al. Gastrointestinal hamartomatous polyposis in *Lkb1* heterozygous knockout mice. **Cancer Res**, 2002; 62(8): 2261–2266.
12. Schumacher V., Vogel T., Leube B. et al. *STK11* genotyping and cancer risk in Peutz-Jeghers syndrome. **J. Med. Genet**, 2005; 42: 428–435.
13. Stojcev Z., Borun P., Hermann J. et al. Hamartomatous polyposis syndromes. **Hereditary Cancer in Clinical Practice**, 2013; 11: 4.
14. Vaahtomeri K., Mäkelä T. Molecular mechanisms of tumor suppression by *LKB1*. **FEBS Lett**, 2011; 585(7): 944–951.

THE PATTERN OF *STK11* GENE MUTATIONS AND ITS PHENOTYPICAL MANIFESTATION IN PATIENTS WITH HAMARTOMAS POLYPOSIS

M. R. Lozynska¹, A. Plawski², I. V. Chavunka², N. M. Fomenko⁴, L. Y. Lozynska³

¹SI "Institute of Hereditary Pathology of NAMS of Ukraine"
31-a, M. Lysenko St., 79000 Lviv, Ukraine

²Institute of Human Genetics PAS, 32, Strzeszynska St., Poznan 60-479, Poland

³Lviv Regional Clinical Hospital, 6, Nekrasov St., Lviv 79010, Ukraine

⁴Ivano-Frankivsk National Medical University, 2, Halytska St., Ivano-Frankivsk 76090, Ukraine

The clinical examination, genealogical and molecular genetic analysis of the probands and the risk group of three families with Peutz–Jeghers syndrome were carried out. The mutations of *STK11* gene in exons 1, 2, 3 and 4, that lead to the formation of truncated protein and loss of its kinase activity, were confirmed in probands and in two persons of the risk group. The medium age of the disease manifestation of the colon symptoms was 25 (16–34) years. The typical features of the disease were the conglomerate of hamartomas and intestinal invaginations. Polyps were found in different part of the digestive tract: in stomach, small intestine, gall bladder and large bowel. The disturbances of reproduction functions and congenital abnormalities were observed in probands with hamartomas syndrome. Two relatives of the probands with Peutz–Jeghers

syndrome had cancer of small intestine and large bowel in young age. The melanin pigmentation was a significant extraintestinal marker of this syndrome. The patients with Peutz-Jeghers syndrome need regular endoscopic investigation with obligatory observation of small intestine, the ultrasonic examination of internal organs, mammography, the detections of *STK11* gene mutations for early identification of the oncological diseases and genetic consultation for detection of the risk group.

Keywords: genealogical analysis, Peutz–Jeghers syndrome, mutations of *STK11* gene, colon cancer.

СПЕКТР МУТАЦИЙ ГЕНА *STK11* И ИХ ФЕНОТИПИЧЕСКОЕ ПРОЯВЛЕНИЕ У ПАЦИЕНТОВ С ГАМАРТОННЫМ ПОЛИПОЗОМ

М. Р. Лозинская¹, А. Плавски², И. В. Хавунка³, Н. Н. Фоменко⁴, Л. Ю. Лозинская³

¹ГУ “Институт наследственной патологии НАМН Украины”
ул. Н. Лысенко, 31-а, Львов 79000, Украина

²Институт генетики человека Польской Академии Наук
ул. Стжешинская, 32, Познань 60-479, Польша

³Львовская областная клиническая больница, ул. Некрасова, 6, Львов 79010, Украина

⁴Ивано-Франковский национальный медицинский университет
ул. Галицкая, 2, Ивано-Франковск 76090, Украина

Проведено клиническое обследование, генеалогический и молекулярно-генетический анализ пробандов и группы риска трех семей с синдромом Пейтца–Егерса. У пробандов и двоих обследованных родственников было подтверждено наличие мутаций гена *STK11* в экзонах 1, 2, 3 и 4, которые приводили к укорочению белков и потере киназной активности. Средний возраст манифестации кишечных симптомов болезни составлял 25(16–34) лет. Характерными для этого заболевания были конгломераты гамартонных полипов, а также тонко-тонкокишечные и тонко-толстокишечные инвагинации. Полипы выявляли в разных отделах желудочно-кишечного тракта: в желудке, тонкой кишке, желчном пузыре и в толстой кишке. У пробандов с гамартонным синдромом наблюдали нарушения репродукционной функции, а также врожденные аномалии развития. У двоих особей группы риска был диагностирован рак тонкой и толстой кишки в молодом возрасте. Меланиновая пигментация была важным внекишечным маркером заболевания. У пробандов с гамартонным синдромом выявляли нарушения репродукционной функции, а также врожденные аномалии развития. У двоих родственников пробандов диагностировали рак тонкого и толстого кишечника в молодом возрасте. Для раннего выявления онкологических заболеваний пациентам с синдромом Пейтца–Егерса необходимы регулярное проведение эндоскопических обследований с обязательным осмотром тонкой кишки, ультразвуковое исследование внутренних органов, маммография, определение мутаций гена *STK11* и консультация генетика для выявления особей группы риска.

Ключевые слова: генеалогический анализ, синдром Пейтца–Егерса, мутации гена *STK11*, рак тонкой и толстой кишки.

Одержано: 18.11.2013