

от всех выявленных мутаций. Суммарная частота мутаций в неселектированной выборке с учетом стандартизованных показателей возрастной структуры составила 7,9 %.

Установлено, что наиболее значимым критерием с точки зрения оценки вероятности наличия в генотипе мутаций BRCA1/2 является семейный анамнез. У лиц с двумя и тремя различными признаками семейного рака частоты мутаций значительно выше, чем у пациенток с каким-либо одним из признаков. В объединенной подгруппе пациенток с каким-либо из основных признаков семейного рака и их сочетаний доля мутаций составила 24,4 %.

Проведенная работа дала возможность впервые описать наследственно обусловленные случаи РМЖ в Гомельском регионе Беларуси, определив спектр и частоты встречаемости наиболее значимых генетических факторов, лежащих в основе данной патологии.

Полученные данные могут быть использованы для организации работ по наполнению «Республиканского регистра лиц, имеющих наследственную предрасположенность к злокачественным новообразованиям, и их родственников» в рамках деятельности областных кабинетов онкогенетического консультирования в соответствии с Приказом Министерства здравоохранения РБ №1018 от 27.12.2007 г.

Авторы выражают благодарность заведующему лабораторией эпидемиологии научного отдела ГУ «РНПЦ РМиЭЧ» Мясякину В. Б. за помощь при расчете стандартизованного показателя суммарной частоты выявленных мутаций.

Работа выполнена в рамках Государственной комплексной программы научных исследований «Современные клеточные молекулярно-генетические технологии в медицине; новые подходы к регуляции, коррекции (реабилитации) и профилактике патологических состояний человека» (договоры № 14/06-ФИ и №17/09-ФИ).

#### БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Genetic heterogeneity and penetrance analysis of the BRCA 1 and BRCA 2 genes in breast cancer families / D. Ford [et al.] // *Am J Hum Genet.* — 1998. — № 62. — P. 676–689.
2. Wjittmore, A. Prerelence and contribution of BRCA 1 mutations in hreast cancer and ovarian cancer: resaltsfrom three US populalion-based case-control studies of ovarian cancer / A. Wjittmore, G. Gong, J. Itnyre // *Am J Hum Genet.* — 1997. — № 60. — P. 496–504.
3. BRCA 1 mutations in women attending clinics that evaluate the risk of breast cancer / F. J. Couch [et al.] // *N. Engl. J. Med.* — 1997. — № 336. — P. 1409–1415.
4. The risk of cancer associated with specific mutations of BRCA1 and BRCA2 among Ashkenazi jews / J. Struewing [et al.] // *The New England Journal of Medicine.* — 1997. — Vol. 336, № 20. — P. 1401–1408.
5. Slatkin, M. A Population-Genetic Test of Founder Effects and Implications for Ashkenazi Jewish Diseases / M. Slatkin // *Am. J. Hum. Genet.* — 2004. — Vol. 75. — P. 282–293.
6. Frequently Occurring Germ-Line Mutations of the BRCA1 Gene in Ovarian Cancer Families from Russia / S. Gayther [et al.] // *Am. J. Hum. Genet.* — 1997. — № 60. — P. 1239–1242.
7. Поиск часто встречающихся мутаций в генах предрасположенности к раку молочной железы / М. Ю. Мандельштам [и др.] // *Генетика.* — 2001. — Т. 31, № 12. — С. 1681–1686.
8. Преобладание широко распространенных мутаций в гене BRCA1 у больных семейными формами рака молочной железы Санкт-Петербурга / Н. А. Грудина [и др.] // *Генетика.* — 2005. — Т. 41, № 3. — С. 405–410.
9. Наследственные мутации при ранних, семейных и билатеральных формах рака молочной железы у пациенток из России / А. П. Соколенко [и др.] // *Сибирский онкологический журнал.* — 2008. — Т. 27, № 3. — С. 43–49.
10. BRCA1 and BRCA2 mutation status and cancer family history of Danish women affected with multifocal or bilateral breast cancer at a young age / J. T. Bergthorsson [et al.] // *J. Med. Genet.* — 2001. — № 38. — P. 361–368.
11. Founder Mutations in the BRCA1 Gene in Polish Families with Breast-Ovarian Cancer / B. Gorski [et al.] // *Am. J. Hum. Genet.* — 2000. — № 66. — P. 1963–1968.
12. High proportion of recurrent germline mutations in the BRCA1 gene in breast and ovarian cancer patients from the Prague area / P. Pohlreich [et al.] // *Breast Cancer Research.* — 2005. — Vol. 7, № 5. — P. 728–736.
13. Strong founder effects in BRCA1 mutation carrier breast cancer patients from Latvia / B. Csokay [et al.] // *Hum Mutat.* — 1999. — Vol. 14, № 92.
14. ДНК-диагностика наследственных форм рака молочной железы / Ю. Н. Леонович [и др.] // *Достижения медицинской науки Беларуси.* — 2008. — Вып. XIII. — С. 85–87.
15. Kerber, R. Slattery Comparison of Self-reported and Database-linked Family History of Cancer Data in a Case-Control Study / R. Kerber, M. Slattery // *American Journal of Epidemiology.* — 1997. — Vol. 146, №. 3. — P. 244–248.

Поступила 26.07.2009

УДК 616.832-004.2

### ТЕЧЕНИЕ РАССЕЯННОГО СКЛЕРОЗА В ГОМЕЛЬСКОЙ ОБЛАСТИ В ЗАВИСИМОСТИ ОТ РАЗНЫХ ФАКТОРОВ

Ф. В. Багинский<sup>1</sup>, В. Я. Латышева<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Гомельская областная клиническая больница

<sup>2</sup>Гомельский государственный медицинский университет

Изложены результаты исследования зависимости развития и течения рассеянного склероза от плотности радиоактивного загрязнения и величины населенного пункта.

Установлено (с достоверностью 0,68), что в зоне с радиоактивным загрязнением свыше 5 Ки/км<sup>2</sup> наблюдается более тяжелое течение заболевания, выражающееся в преобладании прогрессивных форм.

Показано, что имеется статистически достоверная тенденция повышения тяжести течения заболевания в городах с населением от 10 до 50 тысяч человек.

Ключевые слова: рассеянный склероз, радиоактивное загрязнение.

## MULTIPLE SCLEROSIS CURRENT IN THE GOMEL AREA DEPENDING ON DIFFERENT FACTORS

F. V. Bahinski<sup>1</sup>, V. J. Latysheva<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Gomel Regional Clinical Hospital

<sup>2</sup>Gomel State Medical University

Results of research of dependence of development and current of a multiple sclerosis from density of radioactive pollution and size of settlement are stated.

It is established (with reliability 0,68), that in a zone with radioactive pollution from above 5 Кu/км<sup>2</sup> heavier current of disease expressed in prevalence of progredient forms is observed.

It is shown, that there is statistically authentic tendency of increase of weight of current of disease in cities with the population from 10 up to 50 thousand person.

**Key words:** multiple sclerosis, radioactive pollution.

### **Введение**

Рассеянный склероз (РС) представляет собой хроническое прогрессирующее заболевание ЦНС, поражающее преимущественно лиц молодого, наиболее трудоспособного возраста, проявляющееся рассеянной неврологической симптоматикой и часто приводящее к быстрой инвалидизации больных.

РС как отдельная нозологическая единица был выделен Жаном Мартеном Шарко в середине 19 века, хотя этим заболеванием люди страдали с глубокой древности [1]. Более 150 лет данная патология усиленно изучается специалистами разных стран, как клиницистами, так и исследователями в области фундаментальных наук. Еще в довоенное время И. И. Карцовник установил, что развитие этого заболевания может быть связано с нейротравмой [1], однако впоследствии эти данные не подтвердились [1]. В послевоенное время при изучении РС использовали различные подходы. Например, В. Д. Тимаков и В. А. Зуев выдвигали идею об инфекционной природе этого заболевания [2, 3]. Эпидемиологические аспекты этого демиелинизирующего заболевания описаны у многих авторов [6, 8].

С начала 70-х годов XX столетия начато подробное изучение иммунологических аспектов возникновения и дальнейшего развития этой патологии [3]. Несмотря на то, что подобное направление разрабатывается уже около 40 лет, возможности его не исчерпаны и исследования в этом направлении продолжают [4, 5, 9–12]. В последние годы появились и успешно развиваются новые направления в исследовании РС. Так, ряд иностранных и отечественных ученых с успехом используют методы молекулярной биологии и молекулярной генетики [5, 13]. Наряду с большим числом комплексных исследований появились важные обобщения научных работ по этому заболеванию [1, 6].

В Республике Беларусь заболеваемость РС изучалась В. Я. Латышевой и В. И. Курман [7]. Проведя исследования большого количества

больных из разных регионов, авторы показали общую картину распространения этого заболевания в Республике Беларусь. Были выделены районы, пострадавшие от аварии на Чернобыльской АЭС, причем выявлен определенный рост заболеваемости РС в результате воздействия Чернобыльской катастрофы. При этом из-за переселения людей из загрязненных районов и влияния других факторов опосредованно влияние аварии сказалось и в областях, которые были относительно менее загрязнены радионуклидами.

Несмотря на большой объем научных исследований, проводимых во всем мире, вопросы этиологии, патогенеза и методы лечения РС до настоящего времени остаются нерешенными. В частности, нет окончательного мнения о различных факторах, в том числе и генетических механизмах, влияющих на возникновение и течение РС. В связи с этим представляет интерес продолжение исследований о влиянии радиоактивного загрязнения, зоны проживания, величины населенных пунктов и др. на распространенность РС.

**Целью** настоящей работы явилось изучение зависимости клинических проявлений, тяжести течения заболевания, иммунологической активности во время эксацербации при ремитирующих формах и клинико-лабораторных ухудшениях при прогредиентных формах РС в зависимости от района проживания и величины населенного пункта.

### **Материал и метод исследования**

Материалом исследования явились больные РС, которые проходили лечение в неврологическом отделении Учреждения «Гомельская областная клиническая больница» в 2007–2008 гг., поступившие из различных районов Гомельской области: из городов областного подчинения (Жлобин, Мозырь, Светлогорск и др.), из относительно небольших районных центров (Ельск, Лельчицы и др.), а также из сельской местности. Всего было обследовано 62 пациента. По полу они распределены следующим образом: мужчин было 15 (24,2 %), женщин —

47 (75,8 %). Средний возраст дебюта заболевания составил  $34,1 \pm 7,9$  года. Во время лечения в неврологическом отделении средний возраст больных был  $40,3 \pm 9$  лет.

Результаты исследований обработаны современными методами математической статистики [14]. При анализе руководствовались системным подходом к изучаемому явлению с использованием методов системного анализа [14, 15]. Учитывая, что тип течения заболевания при РС представляет собой качественную категорию, а при статистическом анализе целесообразно учитывать количественные показатели, нами проведена шифровка показателей, которым присвоены баллы от 1 (ремитирующее течение) до 4 (прогрессирующе-ремитирующее), что рекомен-

дуется при проведении статистического анализа биологических явлений [14, 15].

#### Результаты и обсуждение

Учитывая, что территория Гомельской области в наибольшей степени среди других регионов Беларуси пострадала от аварии на Чернобыльской АЭС, необходимо было рассмотреть влияние уровня радиоактивного загрязнения на заболеваемость и течение РС. Для этого все районы Гомельской области были разделены на условно чистые (до  $5 \text{ Ки/км}^2$ ) и загрязненные, где плотность загрязнения была выше. К последним относятся Брагинский, Наровлянский, Ветковский и др. Определено количество случаев в пределах каждой зоны загрязнения. Результаты исследования приведены в таблице 1.

Таблица 1 — Количество больных с разным течением заболевания в радиоактивно загрязненных и относительно чистых зонах Гомельской области

Тип течения заболевания	Статистические показатели, n / %	
	пациенты радиоактивной зоны	пациенты относительно чистой зоны
Ремитирующее	1/1,6	14/22,6
Первично прогрессирующее	0/0	11/17,8
Вторично прогрессирующее	2/3,2	10/16,1
Прогрессирующе-ремитирующее	6/9,7	18/29,0
Всего	9/14,5	53/85,5

Как следует из таблицы 1, число больных, проживающих на территориях загрязнения радионуклидами, было в 5,9 раза меньше, чем в чистых регионах. Можно полагать, что это было обусловлено переселением людей молодого возраста в чистые регионы. В связи с этим нельзя исключить, что впервые выявленные случаи РС были учтены в этих зонах.

Для более углубленного анализа результатов исследования было проведено вычисление t-критерия Стьюдента, что позволяло выявить наличие различий между чистой и загрязненной зонами (таблица 2).

Согласно данным таблицы 2, установлено, что несмотря на различия типа течения

заболевания на 1 балл между зонами, статистического различия по этому показателю нет. Вычисленный t-критерий Стьюдента показал, что уровень достоверности проведенного анализа лежит в пределах одной сигмы, т. е. равен 0,68. Возможно, здесь сказался определенный недостаток материала по загрязненным зонам. В то же время полученные данные позволяют утверждать, что имеющееся различие нельзя игнорировать, т. к. среднее значение достоверно при высоком уровне значимости, а точность исследования, составляющая в среднем около 10 %, достаточно высока для подобного рода обследований.

Таблица 2 — Статистические показатели типа течения заболевания в зависимости от радиоактивного загрязнения

Зона проживания	Статистические показатели						
	$\bar{X}^*$	$M_x$	$\delta$	S	V	P	N
Радиоактивно-загрязненная	3,44	0,32	0,96	0,91	37,5	9,4	9
Чистая	2,60	0,165	1,20	1,45	46,2	11,5	53

Примечание:  $\bar{X}$  — среднее значение;  $M_x$  — ошибка среднего значения;  $\delta$  — среднеквадратическое отклонение; S — дисперсия; V — коэффициент вариации; P — точность исследования; N — число наблюдений

Получены также данные о влиянии величины населенного пункта на течение РС. Экспериментальный материал был разделен на три группы: населенные пункты с количеством жителей до 10 тыс. (малые), от 10 до 50 тыс. человек

(средние) и свыше 50 тыс. (большие). При этом из числа малых и средних населенных пунктов исключены те, которые попадают в зону, отнесенную к радиоактивно загрязненной, т. е. исследование провели для относительно чистых

территорий Гомельской области. Распределение больных по тяжести течения в пределах групп населенных пунктов представлено в таблице 3.

Данные таблицы 3 свидетельствуют о том, что в больших городах преобладало число случаев с ремитирующим течением (7 случаев), в средних населенных пунктах — с прогрессивно-ремитирующим (10 случаев), а в малых — с вторично прогрессивным (5 случаев). Наибольшее число больных с РС было в городах со средним числом жителей (18 человек).

Таким образом, можно утверждать, что число случаев с различным течением РС во всех на-

селенных пунктах в относительно чистой зоне разнится на 4.

Вычисленный t-критерий Стьюдента показал, что его величина менее 2, то есть разница относительно не существенна. Несколько более тяжелое течение болезни наблюдалось в населенных пунктах со средним числом жителей, но достоверность этой разницы лежит в пределах 0,5–0,6 (таблица 4).

Анализируя данные таблицы, можно утверждать, что статистически значимого различия между данными типа течения РС и величиной населенного пункта не установлено.

Таблица 3 — Распределение больных с разным типом течения в зависимости от величины населенного пункта

Тип течения заболевания	Число случаев РС в зависимости от величины населенного пункта		
	большие	средние	малые
Ремитирующее	7	3	4
Первично прогрессивное	5	3	2
Вторично прогрессивное	4	2	5
Прогрессивно-ремитирующее	6	10	3
Всего	22	18	14

Таблица 4 — Статистические показатели типа течения заболевания в зависимости от величины населенного пункта

Величина населенных пунктов	Статистические показатели						
	$\bar{X}$	$M_x$	$\delta$	S	V	P	N
Большие	2,4	0,25	1,2	1,44	49,5	12,4	22
Средние	3,0	0,28	1,2	1,4	38,5	9,6	18
Малые	2,5	0,3	1,12	1,25	44,7	11,2	14

### Выводы

Проведенное исследование показало, что в радиоактивно загрязненной зоне наблюдается несколько более тяжелое течение заболевания, хотя достоверность этого показателя невысока: не превышает одной сигмы (0,68). Существенной разницы в течении заболевания в населенных пунктах разной величины, расположенных в относительно чистой от радиоактивного загрязнения зоне, не установлено. Небольшая тенденция повышения тяжести течения РС наблюдается в средних городах с населением от 10 до 50 тыс. человек. Этот факт требует дополнительных исследований и при его подтверждении нуждается в клиническом объяснении.

### БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Гусев, Е. И. Рассеянный склероз и другие демиелинизирующие заболевания / Е. И. Гусев, И. И. Завалишин, А. Н. Бойко. — М.: Миклош, 2004. — 540 с.
2. Уманский, К. Г. Куда ведут спорные вопросы. Проблемы нейровирусных болезней / К. Г. Уманский. — М.: С-инфо, 1993. — 123 с.
3. Завалишин, И. А. Рассеянный склероз и боковой амиотрофический склероз: развитие представлений об этиологии и патогенезе / И. А. Завалишин // Журн. неврол. и психиатр. — 1996. — № 1. — С. 24–28.
4. Шутов, А. А. Диагностическое значение характера взаимодействия лимфоцитов крови с серотонином в системе *in vivo* при

рассеянном склерозе / А. А. Шутов, О. Н. Невоструева, А. А. Быкова // Журн. неврол. и психиатр. — 2002. — № 4. — С. 39–44.

5. Хулуп, Г. Я. Клиническая и лабораторная диагностика рассеянного склероза: руководство для врачей / Г. Я. Хулуп, Н. Ф. Филиппович. — Мн.: БелМАПО, 2005. — 180 с.

6. Шамова, Т. М. Рассеянный склероз. Оптимизация лечебно-диагностического процесса / Т. М. Шамова. — Гродно: ГрГМУ, 2007. — 188 с.

7. Латышева, В. Я. Заболеваемость рассеянным склерозом в Республике Беларусь после аварии на Чернобыльской АЭС / В. Я. Латышева, В. И. Курман // Вопросы организации и информатизации здравоохранения. — 2002. — № 1. — С. 92–97.

8. Sadovnick, A. D. Epidemiology of multiple sclerosis: a critical overview / A. D. Sadovnick, G. C. Ebers // Can J Neurol Sci. — 1993. — Vol. 20. — P. 17–29.

9. An investigation of susceptibility loci in benign, aggressive and primary progressive multiple sclerosis in Northern Irish population / O. M. Gray [et al.] // Mult. Scler. — 2009. — Vol. 15. — P. 299–303.

10. Kuhle, J. Lack of association between antimyelin antibodies and progression to multiple sclerosis / J. Kuhle [et al.] // N. Engl. J. Med. — 2007. — Vol. 356. — P. 371–378.

11. Franklin, G. M. Environmental risk factors in multiple sclerosis: causes, triggers, and patient autonomy / G. M. Franklin, L. Nelson. // Neurology. — 2003. — Vol. 61, № 12. — P. 1032–1034.

12. Patients with relapsing-remitting multiple sclerosis have normal Treg function when cells expressing IL-7 receptor  $\alpha$ -chain are excluded from the analysis / L. Michel [et al.] // J. Clin. Invest. — 2008. — Vol. 118. — P. 3411–3419.

13. Risk alleles for multiple sclerosis identified by a genome-wide study / A.H. David [et al.] // N. Engl. J. Med. — 2007. — Vol. 357. — P. 851–862.

14. Гланц, С. Медико-биологическая статистика / С. Гланц. — М.: Практика, 1999. — 459 с.

15. Губанов, В. А. Введение в системный анализ / В. А. Губанов, В. В. Захаров, А. Н. Коваленко. — Л.: ЛГУ, 1988. — 228 с.

Поступила 26.08.2009