

**НОВЫЕ МУТАЦИИ В ГЕНЕ APC В БЕЛОРУССКИХ СЕМЬЯХ С
СИНДРОМОМ СЕМЕЙНОГО АДЕНОМАТОЗНОГО ПОЛИПОЗА:
КЛИНИЧЕСКИЕ ПРОЯВЛЕНИЯ И ГЕНЕТИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ**

*Лагодич Н.А.¹, Чехович Т.А.², Воробей А.В.¹, Смирнов С.Ю.²,
Субоч Е.И.², Портянко А.С.²*

БелМАПО¹, ГУ «Республиканский научно-практический центр онкологии

Введение. В 5% случаев развитие КРР происходит на фоне наследственных полипозных синдромов, обусловленных наличием мутации в генах APC, MUTYH, STK11/LKB1, SMAD4, BMPR1A и других. Наиболее частой формой наследственного поражения толстой кишки является семейный аденоматозный полипоз (САП), клинические проявления и тяжесть течения, которого зависят от локализации патогенных вариантов в гене APC. Помимо вовлечения в процесс толстой кишки, для данного синдрома характерны и внетолстокишечные проявления, в 90% случаев представленные аденомами 12-перстной кишки и большого дуоденального сосочка. Проблема диагностики заболевания на доклинической стадии, определения сроков и объёма хирургического вмешательства остаётся актуальной и в настоящее время.

Цель. Оценить связь клинических проявления САП с локализацией мутаций в гене APC, ранее не описанных в базах данных National Center for Biotechnology Information (NCBI).

Методы исследования. Материалом для проведения исследования послужила ДНК лейкоцитов периферической крови 64 пациентов с клиническими признаками САП и 6 здоровых родственников. Генетическое тестирование 5-14 и 15 (654-1660 кодоны) экзонов гена APC выполнено методом секвенирования по Сэнгеру на генетическом анализаторе ABI 3500. Всем пациентам проведено эндоскопическое обследование пищеварительного тракта в объёме колоноскопии и эзофагогастродуоденоскопии. Клиническая значимость обнаруженных мутаций в гене APC установлена на основании рекомендаций American College of Medical Genetics and Genomics 2015 года.

Результаты и обсуждения. Патогенные варианты в гене APC выявлены в 35,9% случаев (23/64), что позволило установить диагноз САП. Спектр патогенных вариантов представлен нонсенс-мутациями в 232, 688, 713, 901, 1065, 1450 кодонах и мутациями, приводящими к сдвигу рамки считывания, в 464, 845, 1062, 1309, 1464, 1465, 1538, 1556 кодонах. Патогенные варианты p.Ser688Ter, p.Arg845fs, p.Gln1065Ter и p.His464fs ранее не были описаны в базах данных, две из обнаруженных мутаций (p.Gln1065Ter и p.His464fs) зарегистрированы нами в базе Clinvar (NCBI) впервые.

Показанием для выполнения эндоскопического обследования пациентов с патогенными вариантами p.Ser688Ter, p.Arg845fs, p.Gln1065Ter и p.His464fs явилась анемия неясного генеза. Средний возраст пациентов составил 24 года. При проведении колоноскопии во всех случаях выявлены множественные аденоматозные полипы (от 100 и более) размером от 2 до 30 мм на ножках и широким основанием. В ампуле прямой кишки количество полипов составило 20 и более. Характерной находкой у всех пациентов явилось обнаружение аденом в нисходящем отделе ДПК (согласно шкале Spigelman 2-3 ст.). Аденомы БДС были ассоциированы с мутациями p.Ser688Ter и p.Arg845fs. Из внекишечных проявлений у пациента с мутацией p.Gln1065Ter обнаружены атеромы подкожной клетчатки. Всем пациентам выполнена колпроктэктомия с наложением резерву-

Современный многопрофильный стационар - мультидисциплинарный подход к пациенту : материалы науч.-практ. конф., посвящ. 35-летию УЗ «10-я городская клиническая больница», Минск, 22 мая 2020 г.

арноанального анастомоза.

При тестировании здоровых родственников пациентов в 2-х случаях выявлены патогенные варианты p.Arg845fs и p.Gln1065Ter в гене APC. Возраст носителей мутаций на момент тестирования составил 5 и 48 лет, соответственно. У пациента с вариантом p.Arg845fs при проведении эндоскопического обследования толстой кишки обнаружены единичные рассеянные аденоматозные полипы диаметром 5-8 мм, что потребовало их эндоскопической санации. Эзофагогастродуоденоскопия выявила наличие врожденной стриктуры нисходящего отдела ДПК (не проходима для аппарата), требующей несколько сеансов дилатации, а также единичные, плоские, размером до 4 мм аденоматозные изменения слизистой.

Выводы. На сегодняшний день одной из важнейших проблем САП толстой кишки является ранняя диагностика данного заболевания. Создание национального регистра пациентов с САП и членов их семей, проведение молекулярно-генетического тестирования позволят уменьшить количество пациентов с осложненными формами полипозного синдрома, индивидуализировать подходы к диагностике и профилактике заболевания у здоровых носителей.