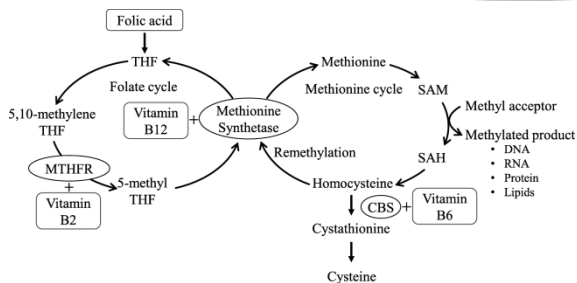


22-23 июня
2023
Гродно

I МЕЖДУНАРОДНЫЙ МОЛОДЕЖНЫЙ ОТОРИНОЛАРИНГОЛОГИЧЕСКИЙ ФОРУМ
ГРОДНЕНСКАЯ ОБЛАСТНАЯ НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКАЯ КОНФЕРЕНЦИЯ
«ШКОЛА ОТОРИНОЛАРИНГОЛОГА»

Оценка влияния полиморфизма генов фолатного цикла у пациентов с хронической ларингеальной патологией

работа выполнена в рамках задания БРФФИ «Оценка влияния полиморфизма генов фолатного цикла у пациентов с хронической воспалительной ларингеальной патологией на основе прогнозирования риска неблагоприятного течения воспалительного процесса в гортани» (договор с БРФФИ № M21M-067, срок выполнения 01.07.2021-31.05.2023)



Екатерина Игоревна Никита - научный руководитель НИР
Олег Генрихович Хоров - профессор, д.м.н.

Актуальность

Актуальность патологии гортани обусловлена высоким уровнем заболеваемости хроническим ларингитом (8,4-10% от всей патологии ЛОР-органов и до 34% всей патологии гортани). Пик заболеваемости отмечается у наиболее трудоспособных лиц, средний возраст которых составляет 50 лет, соотношение мужчин и женщин 2:1. В настоящее время существует несколько вариантов классификации хронических ларингитов, в основе которых лежит зависимость глубины воспалительно-дистрофического процесса слизистой оболочки гортани. Из всех форм хронического ларингита наибольшую опасность с точки зрения возможной малигнизации представляет гиперпластическая форма ларингита, причем прогрессия дисплазии в рак напрямую зависит от степени тяжести диспластических изменений. Однако, некоторые специалисты в области ларингологии считают, что это деление условным, потому что большая часть доброкачественных поражений представляет собой различные стадии одного и того же патологического процесса.

Актуальность

Большое разнообразие органических и функциональных изменений на голосовых складках приводит к неугасающему интересу в отношении возможностей раннего выявления образований гортани. В литературе описаны различные скрининговые методы диагностики, такие как опросник индивидуального риска, эндоскопия, хромодиагностика, компьютерный акустический анализ голоса, исследование различных биомаркеров и метаболитов. Все эти методики помогают определить группу риска, но ни одна из них не является надежной и не дает понимание о локализации процесса.

Воспаление в гортани включают каскад молекулярно-генетических процессов. К настоящему моменту имеется множество публикаций, в которых доказана значимость компонентов фолатного цикла как базового звена клеточного метаболизма за счёт непосредственного участия в синтезе нуклеотидов, с одной стороны, и в процессах метилирования ДНК – с другой.

Актуальность

Фолатный цикл представляет собой сложный каскадный процесс, контролируемый ферментами, которые в качестве коферментов используют производные фолиевой кислоты. Ключевым моментом в метаболизме является синтез метионина из гомоцистеина, в процессе участвуют ферменты метионинсинтаза (MTR), метилентетрагидрофолатредуктаза (MTHFR) и метионинсинтаза редуктаза (MTRR). Молекулярно-генетический анализ однонуклеотидных замен в генах, которые контролируют экспрессию ферментов, участвующих в фолатном цикле, позволяет определить предрасположенность к ряду патологий.

Результаты молекулярно-генетического исследования полиморфизмов генов фолатного цикла существенно расширяют возможности прогнозирования и профилактики ассоциированных с ними заболеваний.

Материалы и методы

Объект исследования – пациенты с различными формами патологии гортани, находящиеся на стационарном лечении в УЗ «Гродненская университетская клиника».

Цель исследования – изучение влияния процессов полиморфизма генов фолатного цикла на основе прогнозирования риска неблагоприятного течения воспалительного процесса в гортани с целью повышения эффективности раннего предупреждения прогрессирования воспалительных изменений в гортани.

Методы исследования – сбор жалоб и анамнеза, стандартный оториноларингологический осмотр, эндоскопия гортани, прямая микроларингоскопия, морфологическое исследование биопсийного материала, молекулярно-генетическое исследование полиморфных генов фолатного цикла, статистический анализ данных.

Общая характеристика пациентов

Работа основана на ретроспективном и проспективном исследовании результатов обследования и лечения пациентов с патологией гортани. В соответствии с целью и задачами в настоящее исследование для проведения патоморфологических и молекулярно-генетических исследований генов сформирована группа из 68 взрослых пациентов с патологией гортани и 62 пациентов без заболеваний ЛОР-органов, общими критериями включения послужили полученное от пациента информированное согласие, а также возможность проводить исследование и лечение в стационарных условиях.

В исследуемую группу были включены пациенты с хроническим воспалением в гортани с и без опухолевых и опухолеподобных новообразований. В исследуемую группу не включались пациенты, не достигшие 18 лет, пациенты с острыми и сопутствующими (парезы, параличи) заболеваниями гортани.

Наши результаты

По литературным данным, полиморфизм генов фолатного цикла напрямую не является фактором развития патологии гортани, а лишь создает условия для протекания каскадных механизмов, которые могут способствовать развитию болезни.

В нашем исследовании участвовало 130 человек. В первой группе (исследуемая группа n=68), были пациенты с дисфонией (охриплость голоса), из них по данным морфологического исследования у 47 пациентов были выявлены различные проявления доброкачественного опухолевого процесса или хронического воспаления с диспластическими изменениями (группа 1А), у 21 – рак гортани (группа 1Б). Во вторую группу (контрольная – n=62) вошли здоровые люди старше 18 лет. Для исследования были выбраны 4 полиморфизма генов системы фолатного цикла (MTHFR: 677 C>T (Ala222Val); MTHFR: 1298 A>C (Glu429Ala); MTR: 2756 A>G (Asp919Glu); MTRR: 66 A>G (Phe22Met)), ассоциированных, согласно данным литературы, с различными онкологическими заболеваниями.

Наши результаты

В основную группу вошло 55 (81%) мужчин (из них в 1А группу – 34 (50%) мужчины, в 1Б группу – 21 (31%)) и 13 (19%) женщин. В контрольной группе было 50 мужчин (81%) и 12 женщин (19%). При изучении полового состава исследуемой группы установлено, что воспалительными заболеваниями гортани в 3 раза чаще болеют лица мужского пола, а раком гортани – практически в 100% случаях. Значимого различия среди женщин по возрасту не наблюдалось, а среди мужчин пик заболеваемости в 1А группе составил 40-59 лет (43%), а в 1Б группе – 60-69 (48%) лет, что соответствует данным литературы о частоте встречаемости злокачественных опухолей и хронических заболеваниях гортани у лиц мужского пола и старших возрастных групп. Все пациенты из 1Б группы в 100% случаях являлись активными курильщиками табака с длительным стажем курения. Среди 1А группы процент курящих составил 85%, однако у пациентов отрицающих курение имела место повышенная голосовая нагрузка, связанная с выполнением их профессиональной деятельности и/или вредные условия труда.

Наши результаты

Распределение пациентов 1А группы (n=47) по нозологическим формам представлено следующим образом: фиброма – 12 (26%), ангиофиброма – 11 (23%), папиллома 4 (9%), хроническое воспаление – 15 (32%) и другие 5 (10%), причем диспластические изменения в тканях выявлены в 43% случаев. Распределение пациентов 1Б группы (n=21) представлено следующим образом: плоскоклеточный рак с ороговением – 13 (62%), плоскоклеточный рак без ороговения – 8 (38%); I ст. – 5 (24%), II ст. – 13 (62%), III ст. – 3 (14%).

Полученные результаты распределения полиморфных вариантов генов фолатного цикла в исследуемой и контрольной группе отражают тенденцию к увеличению доли гомозиготных генотипов: GG (29,4%) гена MTRR ILLE22MT, гомозиготного генотипа TT (8,8%) гена MTHFR C677T, генотипа GG (5,9%) гена MTR A2756G и генотипа CC (11,8%) гена MTHFR A1298C в исследуемой группе по сравнению с контрольной группой и представлены в таблице 1, распределение полиморфных вариантов генов фолатного цикла у пациентов 1А и 1Б группы (таблица 2).

Наши результаты

Таблица 1 – Распределение полиморфных вариантов генов фолатного цикла в исследуемой и контрольной группе

Полиморфный вариант гена	Генотип	Исследуемая группа, n=68		Контрольная группа, n=62	
		n	%	n	%
		MTHFR A1298C	AA	32	47,0
AC	28		41,2	26	41,9
CC	8		11,8	5	8,1
MTHFR C677T	CC	35	51,5	37	59,7
	CT	27	39,7	20	32,3
	TT	6	8,8	5	8,1
MTRR ILLE22MT	AA	13	19,1	32	51,6
	AG	35	51,5	20	32,3
	GG	20	29,4	10	16,1
MTR A2756G	AA	46	67,6	45	72,6
	AG	18	26,5	15	24,2
	GG	4	5,9	2	3,2

Таблица 2 – Распределение полиморфных вариантов генов фолатного цикла у пациентов 1А и 1Б группы

Полиморфный вариант гена	Генотип	Группа 1А (n=47)		Группа 1Б (n=21)	
		n=47	%	n=21	%
MTHFR A1298C	AA	26	55,3	6	28,6
	AC	18	38,3	10	47,6
	CC	3	6,4	5	23,8
MTHFR C677T	CC	21	44,7	14	66,7
	CT	22	46,8	5	23,8
	TT	4	8,5	2	9,5
MTRR ILLE22MT	AA	11	23,4	12	57,2
	AG	23	48,9	2	9,5
	GG	13	27,7	7	33,3
MTR A2756G	AA	31	66,0	15	71,5
	AG	14	29,8	4	19,0
	GG	2	4,2	2	9,5

Наши результаты

Полученные результаты изучения влияния процессов полиморфизма генов фолатного цикла позволили нам создать следующий алгоритм, согласно которому, все пациенты с дисфонией должны подвергаться молекулярно-генетическому исследованию полиморфных вариантов генов фолатного цикла. Исходя из результатов исследования пациенты относятся к группе низкого, среднего или высокого риска и получают соответствующие рекомендации по изменению образа жизни и дальнейшей профилактике. Независимо от клинической картины всем пациентам должна быть выполнена эндоскопия гортани с записью эндоскопической картины в динамике для последующего сравнения. В результате исследования оцениваются структуры гортани и близлежащие анатомические области: состояние слизистой оболочки гортани и верхней трети трахеи, гортаноглотки, степень поражения связочного аппарата гортани, функциональную подвижность структур гортани, сосудистый рисунок, наличие и выраженность гиперпластических изменений слизистой гортани и решается вопрос о целесообразности прицельной биопсии. По результатам гистологического исследования, пациент получает рекомендации по устранению факторов риска, подходам к лечению, срокам динамического наблюдения.

Выводы

Вероятно, полиморфные варианты генов фолатного цикла являются неспецифическим фактором риска развития онкопатологии и без учёта совокупного вклада нескольких факторов риска, изолированное их исследование не может применяться в качестве скринингового для выявления предрасположенности к онкологическим заболеваниям в изучаемой популяции. Однако молекулярно-генетические исследования полиморфизмов генов фолатного цикла могут быть использованы как маркеры для определения пациентов с заболеваниями гортани в группу высокого риска с неблагоприятным исходом и расширять возможности прогнозирования и профилактики ассоциированных с ними заболеваний, но для окончательной интерпретации клинической картины заболевания требуется прицельная биопсия с клинико-морфологической оценкой. Людям, у которых обнаружен один или более полиморфизмов генов фолатного цикла необходимо отказаться от курения и употребления алкоголя, проводить профилактику фолиевой кислотой и витаминами группы В.