УДК 616-006-07/.084:[575.1+004

# ДИАГНОСТИКА И ПРОФИЛАКТИКА ОНКОЛОГИЧЕСКИХ ЗАБОЛЕВАНИЙ НА ОСНОВЕ ГЕНЕТИЧЕСКОГО КОНСУЛЬТИРОВАНИЯ И СОВРЕМЕННЫХ ИНФОРМАЦИОННЫХ ТЕХНОЛОГИЙ

# <sup>1</sup> О.Е.Кузнецов, <sup>2</sup> А.И.Шпаков

<sup>1</sup> Высшая медицинская школа в Белостоке, ул. Krakowska, 9, 15-875, г. Белосток, Республика Польша <sup>2</sup> Гродненский государственный университет имени Янки Купалы, ул. Ожешко, 22, 230025, г. Гродно, Республика Беларусь

Введение. Составление и анализ родословных — один из важнейших методов популяционной генетики, позволяющий выявить наследственную предрасположенность к той или иной онкологической патологии.

Цель работы — доказать целесообразность разработки и внедрения в клиническую практику комплексного метода диагностики и профилактики наследственных опухолей на основе данных генетического консультирования и современных информационных технологий.

Материал и методы исследования. Предложена компьютерная диагностическая информационно-аналитическая система (ИАС), позволяющая анализировать данные пациента, полученные в ходе консультирования, с возможностью дополнения их информацией из онкологического регистра и результатами лабораторно-генетического обследования лиц с повышенным клиническим риском развития наследственных опухолей.

Результаты. Предлагаемая ИАС способна анализировать родословную и давать предварительное заключение о наличии риска возникновения онкологических заболеваний у членов семьи пациента по алгоритмам.

Выводы. Авторы считают целесообразным внедрение в клиническую практику комплексного метода диагностики и профилактики наследственных опухолей на основе генетических данных и современных информационных технологий. ИАС может успешно использоваться при консультировании пациентов с подозрением на наличие наследственной онкологической патологии.

Ключевые слова: онкологические заболевания; генетическое консультирование; информационные системы; риск развития заболевания.

Введение. Актуальность борьбы с новообразованиями определяется продолжающимся ростом заболеваемости, трудностями диагностики онкологических заболеваний, сложностью их лечения, высоким уровнем летальности. Медицинская, социальная и экономическая значимость диагностики онкопатологии делает проблему изучения механизмов онкогенеза, профилактики и раннего выявления опухолей одной из ключевых в здравоохранении [1, 2].

Несмотря на затрачиваемые огромные средства на лечение злокачественных новообразований, нельзя ожидать в ближайшей перспективе кардинальных сдвигов в снижении смертности за счет совершенствования только методов лечения. Одними из перспективных направлений борьбы с ростом заболеваемости являются раскрытие этиопатогенетических механизмов канцерогенеза и

разработка методов прерывания его на различных этапах [2, 3].

Общепринято, что около 10% диагностируемых новообразований следует отнести к наследственным формам. В их число входят как достаточно редкие наследуемые «онкологические синдромы», так и «раковые семьи», в которых разными, часто встречающимися формами рака поражены до половины близких родственников [4, 5]. В связи с развитием генетических исследований, в онкологии появилась возможность выявлять и отслеживать ранние (доклинические) формы наследственных вариантов онкологических заболеваний, что позволит проводить своевременные профилактические и лечебные мероприятия по отношению к лицам, находящимся в группе риска. Составление и анализ родословных - один из важнейших методов популяционной генетики, позволяющий выявить наследственную предрасположенность к той или иной патологии.

Цель работы – доказать целесообразность разработки и внедрения в клиническую практику комплексного метода диагностики и профилактики наследственных опухолей на основе данных генетического консультирования и современных информационных технологий. Данное научно-практическое направление базируется на доказательстве вклада необходимых знаний о генетической составляющей в снижение смертности от опухолей, имеющих связь с наследственностью [6, 7].

## Материал и методы исследования

Для проведения мероприятий по раннему выявлению наследственных опухолей нами создана компьютерная диагностическая информационно-аналитическая система (ИАС), которая позволяет анализировать данные пациента, полученные в ходе консультирования, с возможностью дополнения их информацией из онкологического регистра и данными лабораторно-генетического обследования лиц с повышенным клиническим риском развития наследственных опухолей. ИАС позволяет также обрабатывать накопленные данные на основе

составления родословных, рассчитывать популяционный риск, относить обследованных в клинические группы риска, экспортировать данные для дальнейшей статистической обработки.

Система реализована в среде SQL в сетевом варианте. Поскольку информация, сохраняющаяся в базе данных ИАС, носит сугубо конфиденциальный характер, лица, которым разрешен доступ в систему, регистрируются и получают индивидуальный пароль. Для введения результатов анкетирования выбирается раздел «Популяционный скрининг». В окне помещен список лиц, чьи анкеты уже внесены в базу данных ИАС. Чтобы ввести новые данные, следует зарегистрироваться и открыть окно «Паспортная часть» (рис. 1).

В электронную форму заносятся данные пробанда. Информация, содержащаяся в анкетах популяционного скрининга, вводится вручную, автоматически только проставляется дата заполнения и номер анкеты. Данные пациентов, прошедших госпитальный и регистровый скрининги, импортируются из онкологического регистра. Поиск может проводиться даже по одной или нескольким первым буквам слов, что очень важно, по-

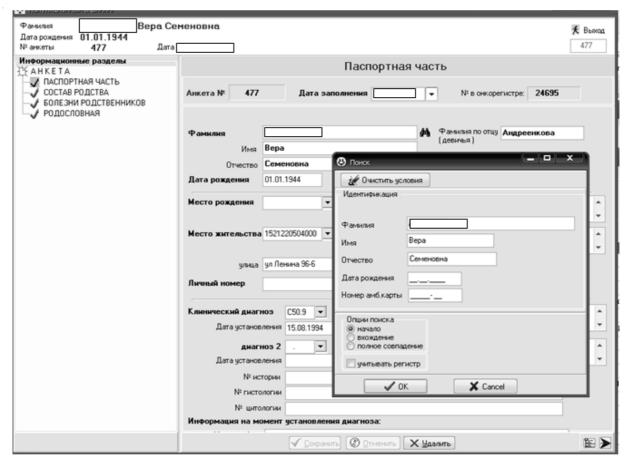


Рис. 1. Вид экрана «Паспортная часть» раздела «Популяционный скрининг» для ввода и поиска информации о пробанде

скольку не всегда возможно точно идентифицировать буквы, если почерк у человека, заполнявшего анкету, неразборчивый. В качестве дополнительных критериев поиска может быть использована дата рождения или номер амбулаторной карты пробанда. Если пробанд зарегистрирован в онкологическом регистре, на экране появится таблица «Данные субрегистра», в которой будет содержаться информация, а также (возможно) паспортные данные лиц, у которых фамилия, имя, отчество (или их фрагменты) соответствуют критериям поиска.

После того, как выбор сделан, вся необходимая информация, включающая место жительства, личный номер, клинический диагноз (диагнозы), код МКБ-10, номера истории болезни, данные гистологических, цитологических исследований, а также номер, под которым пациент зарегистрирован в онкологическом регистре, импортируется в базу данных ИАС. На следующем этапе вводятся данные о родственниках пробанда и наличии у них онкологических заболеваний. На каждого из родственников, страдающих онкологическими заболеваниями, заполняется электронная форма «Болезни родственников», аналогичная форме «Паспортная часть» и также позволяющая пользоваться ресурсами онкологического регистра.

Клиническая группа риска наличия наследственной предрасположенности к развитию, например, рака молочной железы, яичника или толстой кишки, как и результаты лабораторного исследования об имеющихся мутациях генов, вводятся в соответствующие поля базы данных с использованием готовых справочников. Система также осуществляет логический контроль и не позволяет вводить сомнительные данные, а также дублировать регистрацию одного и того же пробанда.

В программном комплексе ИАС реализована возможность визуализации родословной, что существенно облегчает процесс отнесения пробанда и его родственников в группы клинического риска развития наследственных опухолей. При построении родословной используется общепринятая символика (рис. 2).

# Результаты и их обсуждение

Предлагаемая система способна анализировать родословную и давать предварительное заключение о наличии риска возникновения наследственного рака у членов семьи по алгоритмам.

Так, применяемые диагностические критерии наследственного рака молочной железы (РМЖ) сводятся к следующим:

- в родословной 3 случая РМЖ и/или даже один случай рака грудной железы у мужчины. Заключение: «Высокий риск рака молочной железы»:
- в родословной 2 случая РМЖ. Заключение: «Средний риск рака молочной железы»;
- в родословной 1 случай РМЖ в возрасте до 40 лет и/или РМЖ сочетается с другими опухолями (первично множественный вариант). Заключение: «Низкий риск рака молочной железы»;
- в родословной 1 случай РМЖ, не отвечающий предыдущим критериям. Заключение: «Популяционный риск рака молочной железы»;
- любой из указанных выше вариантов в сочетании с наличием мутаций гена BRCA. Заключение: «Очень высокий риск рака молочной железы».

Диагностические критерии наследственного рака яичника (РЯ):

- в родословной 3 случая РЯ. Заключение: «Высокий риск рака яичника»;
- в родословной 2 случая РЯ. Заключение: «Средний риск рака яичника»;

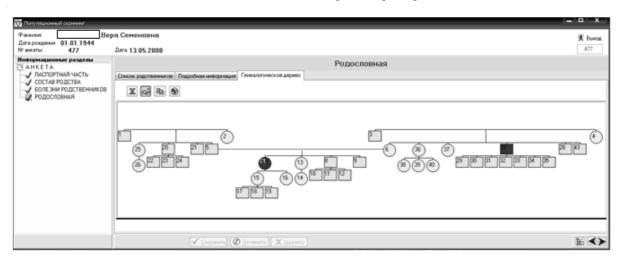


Рис. 2. Вид экрана «Родословная» раздела «Популяционный скрининг»

- в родословной 1 случай РЯ в возрасте до 40 лет и/или РЯ сочетается с другими опухолями (первично множественный вариант). Заключение: «Низкий риск рака яичника»;
- в родословной 1 случай РЯ, не отвечающий предыдущим критериям. Заключение: «Популяционный риск рака яичника»;
- любой из указанных выше вариантов в сочетании с мутациями гена BRCA. Заключение: «Очень высокий риск рака яичника».

Диагностические критерии наследственного рака молочной железы и яичника (РМЖЯ):

- в родословной 2 случая РМЖ и/или даже один случай рака грудной железы у мужчины вместе с одним случаем РЯ. Заключение: «Высокий риск рака молочной железы/яичника»;
- в родословной 1 случай РМЖ + 2 случая РЯ. Заключение: «Высокий риск рака молочной железы/яичника»;
- в родословной 1 случай РМЖ и 1 случай РЯ. Заключение: «Средний риск рака молочной железы/яичника»;
- любой из указанных выше вариантов в сочетании с наличием мутаций гена BRCA. Заключение: «Очень высокий риск рака молочной железы/яичника».

Диагностические критерии наследственного колоректального рака (KPP):

- в родословной 3 случая КРР. Заключение: «Высокий риск колоректального рака»;
- в родословной 2 случая КРР. Заключение: «Средний риск колоректального рака»;
- в родословной 1 случай КРР и 1 или более случаев рака другой локализации, не отвечающих предыдущим критериям (то есть не РМЖ, не РЯ, не КРР). Заключение: «Низкий риск колоректального рака»:
- в родословной 1 случай КРР, не отвечающий предыдущим критериям. Заключение: «Популяционный риск колоректального рака».

Система генерирует такие заключения по всем введенным в нее анкетам и алгоритмам, что очень облегчает поиск нуждающихся во врачебном консультировании. Окончательное решение об отнесении пробанда и родственников к какой-либо группе риска принимает специалист после изучения родословной.

Дополнительным средством, облегчающим анализ анкет, является расчет популяционного риска, который осуществляется на основании теоремы Байеса в несколько этапов. Сначала определяется степень риска развития опухолей (в баллах) у здорового пробанда в том случае, если онкологическим заболеванием страдает его род-

ственник. Для этого используется формула:

x = Log((y\*a)/(z\*b)),

гле:

- a численность населения в регионе (области),
- b общая онкологическая заболеваемость в регионе (области),
- z количество лиц с данной категорией родства (в базе данных ИАС),
- y количество онкологических больных среди лиц с данной категорией родства (в базе данных ИАС),

х – степень риска (в баллах).

Коэффициент риска для пробанда заболеть составляет: если болен отец — 0,384, мать — 0,494, сестра — 0,398, брат — 0,435, сестра матери — 0,043, сестра отца — 0,046 и т.д.

Наличие у кого-либо из родственников двух и более онкологических заболеваний увеличивает риск заболевания у пробанда. Степень этого дополнительного риска рассчитывается по формуле:

$$x_1 = Log((y_1 * c)/(z*d)),$$

гле:

- z количество лиц с данной категорией родства (в базе данных ИАС),
- $y_1$  количество больных с двумя и более онкологическими заболеваниями среди лиц с данной категорией родства (в базе данных ИАС),
- c количество лиц того же пола, что и больной родственник, в онкологическом регистре,
- d-количество в онкологическом регистре лиц того же пола, что и больной родственник, страдающих двумя и более онкологическими заболеваниями,
- ${\rm x_1}$  степень дополнительного риска, связанного с наличием двух и более онкологических заболеваний у родственников (в баллах).

По нашим данным, степень дополнительного риска для пробанда заболеть, если двумя и более онкологическими заболеваниями страдает его отец, составляет 0,245, мать - 0,220, сестра - 0,202, брат - 0,046, сестра матери - 0,022 и т.д.

Известно также, что риск возникновения опухолей у пробанда повышается, если у его родственников (одного из родственников) онкологические заболевания развились в более молодом возрасте. Дополнительный риск, связанный с возрастом, в котором заболели родственники, рассчитывается по формуле:

$$x_2 = Log((n_i * c)/(z * k_i)) i=1, 2, 3,$$

где:

z – количество лиц с данной категорией родства (в базе данных ДИАС),

- $n_i$  количество лиц с данной категорией родства, у которых заболевание возникло в i-м возрастном диапазоне (в базе данных ДИАС),
- c количество лиц того же пола, что и больной родственник, в онкологическом регистре,
- ${\bf k}_{\rm i}$  количество в онкологическом регистре лиц того же пола, что и больной родственник, у которых заболевание возникло в i-м возрастном диапазоне,
- ${\rm x_2}-{\rm c}$ тепень дополнительного риска, связанного с возрастом, в котором онкологическое заболевание развилось у родственника (в баллах),
- i=1,2,3 соответствуют возрастному диапазону 20–29 лет, 30–39 лет, 40–49 лет.

Дополнительный риск у пробанда заболеть, связанный с возрастом, в котором развилось онкологическое заболевание у его родителей, по нашим данным, составляет:

- если у отца диагноз выставлен в возрастном диапазоне 20—29 лет -0,109, от 30 до 39 лет -0,070, от 40 до 49 лет -0,090;
- если у матери диагноз выставлен в возрастном диапазоне 20–29 лет -0,030, от 30 до 39 лет -0,250, от 40 до 49 лет -0,243.

Общий (популяционный) риск (R) определяется по формуле:  $R=10^{(x+x1+x2)}$ 

Оценка общего риска позволяет определить, во сколько раз у пробанда выше риск возникновения опухолей, по сравнению с лицами, наследственность которых не отягощена онкологическими заболеваниями.

Практически все показатели, используемые для расчета популяционного риска, за исключением численности населения в регионе, можно получить непосредственно из ИАС. Это позволяет сделать систему самообучающейся. С помощью системы справочников можно задать любые условия поиска информации в базе данных (произвольный запрос). В ИАС используются общепринятые стандартные справочники: для выставления диагноза — МКБ-10, для указания места жительства — ТЕРСУН и т.д.

Для информационного обеспечения диспансерного наблюдения за лицами с повышенным риском развития наследственных опухолей в программном комплексе ИАС имеется раздел «Мониторинг». Это позволяет пользователю сформировать список лиц, нуждающихся в наблюдении, посредством запроса (отбор для мониторинга здоровых родственников, имеющих повышенный риск развития опухолей, пробандов, страдающих онкологическими заболеваниями, и поставленных на учет в ходе скрининга регистра или госпитального скрининга).

#### Выводы

Организационные и научно-методические формы оказания консультационной помощи населению остаются малоизученными, поэтому любой опыт работы в данном направлении имеет несомненную ценность. Авторы считают целесообразным внедрение в клиническую практику комплексного метода диагностики и профилактики наследственных опухолей на основе генетических данных и современных информационных технологий. ИАС может успешно использоваться при консультировании пациентов с подозрением на наличие наследственной онкологической патологии.

### Литература

- 1. Кузнецов, О.Е. Информационные технологии в лабораторной диагностике / О.Е.Кузнецов, А.А.Кузнецова // Дни лабораторной медицины: сборник материалов Республиканской научно-практической конференции, Гродно, 5 мая 2016 г. / отв. ред.: В.В.Воробьев. Гродно: ГрГМУ, 2016. С.59–60.
- 2. Аксель, Е.М. Статистика заболеваемости и смертности от злокачественных новообразований в 2000 г. / Е.М.Аксель, М.И.Давыдов // Злокачественные новообразования в России и странах СНГ в 2000. М.: РОНЦ им. Н.Н.Блохина РАМН, 2002. C.85–106.
- 3. Информационно-аналитическая система диагностики наследственных опухолей / С.Э.Савицкий, О.Е.Кузнецов, С.А.Ляликов, Б.Л.Лейзеронок // XII Российский онкологический конгресс. Материалы конгресса. М., 2008. С.215.
- 4. Давыдов, М.И. Статистика злокачественных новообразований в России и странах СНГ в 2004 г. / М.И.Давыдов, Е.М.Аксель // Вестник РОНЦ им. Н. Н. Блохина РАМН, 2006. Т.17, №3-1 (приложение).
- Knudson, A.G. Hereditary cancers: from discovery to intervention / A.G.Knudson // J Natl Cancer Inst Monogr. – 1995. – Issue 17. – P.5–7.
- 6. Информационная система учета и мониторинга онкологических заболеваний: пат. BY 675 / О.Е.Кузнецов; заявитель Кузнецов О.Е. C20140041; опубл. 20.06.2014 // Афіцыйны бюл. / Нац. цэнтр інтэлектуал. уласнасці.
- Диагностическая информационно-диагностическая система предупреждения наследственного рака (ДИАС) / С.Э.Савицкий, О.Е.Кузнецов, С.А.Ляликов. Гродно: Гродненская обл. клин. больница. №147 (С20100021) от 26.02.2010; опубл. 25.03.2010 // Реестр зарег. компьют. прогр. Нац. цэнтр інтэлектуал. уласнасці. 2010.

DIAGNOSTICS AND PREVENTION OF ONCOLOGICAL DISEASES BASED ON GENETIC COUNSELING AND MODERN INFORMATION TECHNOLOGIES

# <sup>1</sup> O.E.Kuznetsov, <sup>2</sup> A.I.Shpakou

<sup>1</sup> Higher Medical School in Bialystok (Wyzsza Szkola Medyczna w Bialymstoku), 9, Krakowska Str., 15-875, Bialystok, Republic of Poland

<sup>2</sup> Yanka Kupala State University of Grodno, 22, Ozheshko Str., 230023, Grodno, Republic of Belarus

Introduction. Compilation and analysis of family trees is one of the most important methods of population genetics, allowing identify hereditary predisposition to one or another oncological pathology.

Objective. To prove feasibility of developing and introducing into clinical practice an integrated method for diagnosis and prevention of hereditary tumors based on genetic counseling and information technology.

Material and research methods. Analysis and information system (AIS) is proposed that allows analyze patient data obtained during counseling with possibility of supplementing them with cancer registry information and laboratory genetic research results of persons with increased clinical risk of developing of hereditary tumors.

Results. Proposed AIS is able to analyze family tree and give preliminary conclusion on cancer development risk among patient's family members according to algorithms.

Conclusions. Authors consider it appropriate to introduce in medical practice elaborated comprehensive method for diagnosis and prevention of hereditary tumors based on genealogical data and modern information technologies. AIS can be used successfully in counseling of patients with suspected hereditary oncological pathology.

Keywords: oncological diseases; genetic counseling; information systems; disease development risk.

# Сведения об авторах:

**Кузнецов Олег Евгеньевич,** канд. мед. наук, доцент; Высшая медицинская школа в Белостоке; тел.: (+37529) 6584135; e-mail: olegkuznetsov@inbox.ru.

**Шпаков Андрей Иванович,** канд. мед. наук, доцент; УО «Гродненский государственный университет имени Янки Купалы», кафедра теории и методики физической культуры, доцент; тел.: (+37529) 7831034; e-mail: shpakov@grsu.by.

Поступила 10.12.2019 г.