



Профилактика, ранняя диагностика и лечение колоректального рака: в фокусе воспалительные заболевания кишечника

Согласно статистике, пациенты с хроническими воспалительными заболеваниями кишечника (ВЗК) страдают колоректальным раком чаще, чем в общей популяции. В рамках Двадцать третьей объединенной российской гастроэнтерологической недели ведущие отечественные гастроэнтерологи, морфологи, эндоскописты и колопроктологи обсудили мультидисциплинарный подход к профилактике, ранней диагностике и лечению ВЗК и ассоциированного с ними колоректального рака, а также проанализировали факторы, увеличивающие риск рака и способы его снижения, в том числе возможности канцеропревенции с применением препаратов 5-АСК.



Профессор, д.м.н.
А.С. Тертычный

Морфологическая диагностика ВЗК, к которым относятся язвенный колит (ЯК) и болезнь Крона (БК), является неотъемлемым компонентом диагностических мероприятий по своевременному выявлению дисплазии и неоплазии. Александр Семенович ТЕРТЫЧНЫЙ, д.м.н., профессор кафедры патологической анатомии им. акад. А.И. Струкова Первого Московского государственного медицинского университета (МГМУ) им. И.М. Сеченова, в своем выступлении перечислил факторы риска, которые могут быть связаны с развитием опухоли у больных ВЗК. К общим факторам риска, характерным и для ЯК, и для БК, отно-

Дисплазия и неоплазия при ВЗК.

Значение морфологического диагноза для выбора тактики лечения

сятся длительный анамнез, дебют заболевания в молодом возрасте, тяжелое распространенное поражение кишечника и тяжесть воспаления, которое при ЯК в большей степени выражено в слизистой оболочке. Причинами раннего развития опухоли могут быть первичный склерозирующий холангит и семейный анамнез в отношении рака толстой кишки. При ЯК дисплазия локализуется в дистальных отделах толстой кишки. При БК относительно высок риск развития рака тонкой кишки, обычно дистального отдела. Канцерогенез при ВЗК непосредственно связан с хроническим воспалением. Процессы, протекающие в стенке кишечника (выброс цитокинов, свободных радикалов кислорода, аберрантная активация метаболитов арахидоновой кислоты, пролиферативные и регенеративные процессы в эпителии), на фоне нарушений иммунной системы способны приводить к развитию дисплазии и рака в зоне поражения. Молекулярные механизмы канцерогенеза, индуцированного воспалением, при ВЗК

ассоциируются с мутацией в белке p53 с последующим присоединением других мутаций и развитием опухоли¹.

Дисплазия считается наиболее ценным маркером риска развития рака у больных ВЗК. В 40% случаев выявление в биопсийном материале тяжелой дисплазии свидетельствует о том, что у больного при исследовании операционного материала может быть обнаружен рак толстой кишки.

При постановке диагноза дисплазии морфологи ориентируются на Венский консенсус 2002 г., в котором представлены категории дисплазии. Новый термин «интраэпителиальная неоплазия» не укоренился, и в большинстве мировых клиник используют две градации дисплазии – слабую и тяжелую. Эти два термина признаны определяющими, особенно в отношении дисплазийного поражения толстой кишки.

Эксперты Европейской организации болезни Крона и язвенного колита (European Crohn's and Colitis Organization, ECCO) и Европейского общества патологов (European

¹ Matkowskyj K.A., Chen Z.E., Rao M.S., Yang G.Y. Dysplastic lesions in inflammatory bowel disease: molecular pathogenesis to morphology // Arch. Pathol. Lab. Med. 2013. Vol. 137. № 3. P. 338–350.



Двадцать третья объединенная российская гастроэнтерологическая неделя

Society of Pathology) в совместном консенсусе, разработанном для своевременного диагностирования дисплазии, рекомендуют выделять четыре морфологические категории дисплазии. Кроме того, диагноз должен быть подтвержден патологоанатомом, специализирующимся на заболеваниях желудочно-кишечного тракта (ЖКТ). Между тем, по словам профессора А.С. Тертычного, в условиях рутинной практики эти критерии не всегда выполняются. Например, сложно следовать рекомендации о взятии минимум четырех биоптатов из каждых 10 см толстой кишки в дополнение к биоптатам из эндоскопически видимых очагов поражения. Важнее увидеть и диагностировать эндоскопически зону поражения, взяв биоптат именно из пораженной зоны. При этом дополнительно должен быть взят биоптат из участков, граничащих с пораженной зоной. Это необходимо, в частности, для дифференциальной диагностики плоской дисплазии, регенерирующего эпителия и спорадической аденомы. Сложно дифференцировать спорадическую аденому и дисплазию на фоне колита. Тем не менее подобная дифференциация важна, поскольку лечение спорадической аденомы и дисплазии, связанной с колитом, принципиально различается. Необходимо также учиты-

вать возраст, локализацию, эндоскопические и микроскопические характеристики и состояние окружающей слизистой оболочки. Обнаруженные при эндоскопическом исследовании видимые очаги дисплазии подлежат эндоскопической резекции независимо от степени дисплазии и локализации – в воспаленном или непораженном сегменте. В отсутствие поражения в окружающей слизистой оболочке динамическое эндоскопическое наблюдение должно быть продолжено. Безусловно, это облегчит задачу морфологам, но все-таки стоит попытаться более прицельно провести дифференциальную диагностику дисплазии на фоне ВЗК и спорадической аденомы. Подтвердить наличие дисплазии при ВЗК помогает выявление антионкогена p53, а также маркера пролиферативной активности опухолевой клетки Ki-67 в гистологических биоптатах иммуногистохимическим методом. Эти маркеры позволяют не только подтвердить диагноз дисплазии, но и дифференцировать дисплазию и аденокарциному². Дополнительным критерием служит выявление AMACR (A-Methylacyl-CoA-Racemase). AMACR высокоспецифичен при иммуногистохимическом исследовании и помогает дифференцировать злокачественную опухоль от других патологических процессов,

в том числе определить стадию дисплазии. По мнению ряда авторов, белок p53 в сочетании с AMACR можно рассматривать как маркер прогрессии, свидетельствующий о стадии процесса (прогрессирование или статичность)². Кроме того, дополнительными маркерами дифференциальной диагностики дисплазии и спорадической аденомы могут быть кератин 7 и кератин 20, а также бета-катенин. Однако, несмотря на появление новых маркеров, золотым стандартом диагностики дисплазии при ВЗК остается оценка препаратов, окрашенных гематоксилином и эозином. Именно на основании этой оценки морфологи устанавливают окончательный диагноз. Резюмируя сказанное, профессор А.С. Тертычный еще раз подчеркнул, что риск развития рака при ВЗК связан с распространенностью и длительностью поражения кишечника. Поскольку развитию рака при ВЗК предшествует дисплазия, ее следует дифференцировать с регенераторными изменениями и спорадической аденомой. Нельзя забывать, что именно результаты окраски препаратов гематоксилином и эозином служат основанием для постановки диагноза. Вместе с тем в сложных случаях для проведения дифференциальной диагностики целесообразно иммуногистохимическое исследование.

гастроэнтерология

ВЗК как предраковое заболевание

Актуальность проблемы ВЗК обусловлена развитием тяжелых осложнений, в частности колоректального рака (КРР). По данным Олега Самуиловича ШИФРИНА, д.м.н., профессора, заведующего отделением хронических заболеваний кишечника и поджелудочной железы Клиники пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и гепатологии им. В.Х. Василенко Первого

МГМУ им. И.М. Сеченова, частота развития КРР при ВЗК составляет 10–12%. Причем повышенный риск его развития характерен не только для ЯК, но и для толстокишечной формы БК – в 4,5 раза чаще, чем в популяции. До 10% больных ВЗК умирают вследствие запущенных форм карциномы. По оценкам, среди молекулярных механизмов именно мутация p53 более чем в четыре раза увеличивает риск



Профессор, д.м.н.
О.С. Шифрин

² Van Schaik F.D., Oldenburg B., Offerhaus G.J. et al. Role of immunohistochemical markers in predicting progression of dysplasia to advanced neoplasia in patients with ulcerative colitis // Inflamm. Bowel Dis. 2012. Vol. 18. № 3. P. 480–488.



Двадцать третья объединенная российская гастроэнтерологическая неделя

гастроэнтерология

развития КРР при ВЗК. Согласно российским клиническим рекомендациям по ведению пациентов с ЯК и БК 2017 г., предрасполагающим фактором развития КРР является длительность анамнеза ЯК. Например, при 30-летнем стаже заболевания почти у каждого пятого больного ЯК (18%) возникает КРР. К факторам риска также относятся начало заболевания в детском и подростковом возрасте, протяженность поражения, наличие первичного склерозирующего холангита, отягощенный семейный анамнез в отношении КРР, особенно у мужчин, непрерывное рецидивирующее течение ЯК, воспалительный полипоз, наличие стриктур и дисплазии. В ряде исследований получены неоднозначные данные в отношении курения как предиктора развития КРР. Установлено, что курение на 50% уменьшает риск развития КРР при ЯК, но в четыре раза увеличивает его риск при БК. В последних российских рекомендациях сказано, что цель диспансерного наблюдения – профилактика КРР. Все пациенты с ЯК подразделяются на группу низкого и группу высокого риска. При относительно невысоком риске КРР колоноскопию проводят каждые три-четыре года, при высоком – каждые один-два года. На фоне псевдополипов риск развития КРР возрастает. В такой ситуации колоноскопию можно выполнять один раз в год. Для оценки эндоскопической ремиссии необходимо каждые шесть месяцев выполнять исследование кала на уровень фекального кальпротектина и/или ректороманоскопию. Диспансерное наблюдение при ЯК проводится пожизненно и может быть прервано только при удалении толстой кишки. Адекватная поддерживающая терапия (5-АСК, иммуносупрессоры, ан-

тицитокины) не только гарантирует более высокое качество жизни, но и уменьшает вероятность развития КРР. Результаты последних исследований наглядно демонстрируют роль препаратов 5-АСК в аспекте канцеропревенции.

Установлено, что частота развития КРР на фоне терапии месалазином в течение пяти лет снижается на 40%. Метаанализ девяти клинических исследований показал, что применение месалазина уменьшает риск развития рака и дисплазии³.

Исследователи проанализировали 1508 случаев колоректальной неоплазии и данные 20 193 пациентов за период 1994–2012 гг. Оказалось, что применение 5-АСК в два раза снижает частоту развития колоректальной неоплазии при ВЗК. При этом статистически достоверно показано, что при использовании суточной дозы месалазина $\geq 1,2$ г/сут частота развития КРР снижается намного эффективнее, чем на фоне применения меньших доз⁴.

Месалазин увеличивает апоптоз в культуре клеток КРР, уменьшает количество aberrантных крипт – маркеров возможного развития КРР⁵. Он также способен уменьшать клеточную пролиферацию и увеличивать апоптоз в слизистой оболочке кишечника у пациентов с полипами толстой кишки⁶. Препараты 5-АСК снижают выраженность окислительного стресса.

По словам профессора О.С. Шифрина, задача специалиста заключается в достижении не только клинической ремиссии ЯК. Не меньшее значение имеет клиническая и эндоскопическая ремиссия, а в идеале и гистологическая. В качестве примера был приведен случай из клинической практики.

Пациент Г., 60 лет, обратился в клинику с жалобами на жидкий стул до семи-восьми раз в сутки, причем один-два раза в ночное время, с примесью крови, вздутие живота, озноб, сопровождаемый повышением температуры до субфебрильных цифр (37,7 °С), общую слабость.

Из анамнеза: длительность заболевания почти 20 лет (в 1997 г. у пациента диагностирован ЯК). На протяжении указанного периода пациент строго не придерживался назначенной терапии, принимал месалазин нерегулярно, имел краткосрочный опыт использования азатиоприна. Как следствие – ежегодные обострения. Наиболее тяжелое обострение имело место в январе 2017 г. Семейный анамнез отягощен – отец пациента умер от КРР в возрасте 55 лет.

Данные лабораторных исследований показали снижение уровня гемоглобина (108 г/л), повышение скорости оседания эритроцитов (58 мм/ч), уровня С-реактивного белка (5,08 мг/дл) и фекального кальпротектина (450 мкг/г). Общий анализ кала – наличие гематохезии, исследование кала на токсины – отрицательный результат в отношении *Clostridium difficile* А и В. При проведении колоноскопии в толстой кишке (в основном слева) обнаружены сливные язвы до 15 см, псевдополипы, слизистая оболочка по типу «бульжной мостовой». Ультразвуковое исследование (УЗИ) толстой кишки выявило наличие утолщенных и разрыхленных стенок, суженного просвета.

Клинический диагноз: язвенный колит, выраженность по критериям Truelove – Witts – 3, тотальная форма, хроническое непрерывно рецидивирующее течение.

В соответствии с российскими рекомендациями по ведению больных с ЯК, пациенту Г. назначили предни-

³ Velayos F.S., Terdiman J.P., Walsh J.M. Effect of 5-aminosalicylate use on colorectal cancer and dysplasia risk: a systematic review and meta-analysis of observational studies // Am. J. Gastroenterol. 2005. Vol. 100. № 6. P. 1345–1353.

⁴ Zhao L.N., Li J.Y., Yu T. et al. 5-Aminosalicylates reduce the risk of colorectal neoplasia in patients with ulcerative colitis: an updated meta-analysis // PLoS One. 2014. Vol. 9. № 4. P. e94208.

⁵ Fina D., Franchi L., Caruso R. et al. 5-aminosalicylic acid enhances anchorage-independent colorectal cancer cell death // Eur. J. Cancer. 2006. Vol. 42. № 15. P. 2609–2616.

⁶ Reinacher-Schick A., Seidensticker F., Petrasch S. et al. Mesalazine changes apoptosis and proliferation in normal mucosa of patients with sporadic polyps of the large bowel // Endoscopy. 2000. Vol. 32. № 3. P. 245–254.



Двадцать третья объединенная российская гастроэнтерологическая неделя

золон 75 мг/сут внутривенно в течение семи дней с последующим переходом на пероральный прием в той же дозе (с последующим снижением дозы преднизолона на 5–10 мг в неделю) в сочетании с месалазином (препарат Мезавант, четыре таблетки) 4,8 г/сут и азатиоприном 150 мг/сут в таблетированной форме. Кроме того, больной получал заместительную терапию препаратами железа. На фоне комбинированной терапии улучшились лабораторные показатели, нормализовался уровень кальпротектина, исчезла гематохезия. Поскольку пациент относился к группе высокого риска развития КРР, через 12 недель терапии пре-

паратом Мезавант ему выполнили контрольную фиброколоноскопию, которая показала отсутствие острых воспалительных изменений слизистой оболочки кишечника, умеренную гистологическую активность и отсутствие дисплазии. Пациенту назначили поддерживающую терапию препаратом Мезавант 2,4 г/сут. Для длительного поддержания ремиссии больным ЯК целесообразно назначать мультиматричную форму месалазина – ММХ (препарат Мезавант). В отличие от других 5-АСК ММХ-система доставки месалазина обеспечивает высокую концентрацию препарата в слизистой оболочке толстой кишки. Гидрофильная мат-

рица при взаимодействии с кишечным содержимым формирует вязкую массу, способствующую равномерному распределению месалазина на всем протяжении толстой кишки. Липофильная матрица обеспечивает адгезию месалазина к слизистой оболочке кишечника, поддерживая высокую концентрацию 5-АСК на всем протяжении толстой кишки. В заключение профессор О.С. Шифрин отметил, что течение ВЗК зависит прежде всего от времени назначения адекватного лечения. Эффективная поддерживающая терапия на ранней стадии ВЗК позволяет снизить риск развития тяжелых осложнений, в том числе КРР.

Современные стандарты колоноскопии, выполняемой для диагностики и лечения колоректального рака

Безусловно, эффективность лечения КРР зависит от того, на какой стадии выявлена патология. Как отметил Павел Владимирович ПАВЛОВ, к.м.н., заведующий отделением диагностической и лечебной эндоскопии УКБ № 2 Первого МГМУ им. И.М. Сеченова, в нашей стране рак прямой и толстой кишки, занимающий третье место в мире по распространенности среди злокачественных новообразований, в половине случаев выявляется на III и IV стадиях. Осложнения КРР в виде толстокишечной непроходимости имеют место в 20–30% случаев. Традиционным методом купирования толстокишечной непроходимости является колостомия. Между тем современные возможности ранней диагностики позволяют выявлять предраковые заболевания кишечника и рак на самой ранней стадии. Внедрение программ скрининга КРР в США, Японии и Европе способствовало снижению показателей заболеваемости и смертности. В России диагностика ранних форм рака затруднена, прежде всего из-за отсутствия скрининга на КРР. Кроме того, большинство пациентов без энтузиазма воспринимают предложение врача пройти колоноскопию, считая подобную процедуру неприятной.

К слову, в развитых странах соотношение проведенных гастроскопий и колоноскопий равнозначно – 1:1. В России гастроскопия более популярна, чем колоноскопия, – 8:1, а по данным УКБ № 2 – 2:1.

Роль колоноскопии в диагностике ВЗК, новообразований, дифференциальной диагностике БК и ЯК, при оценке тяжести воспалений и эффективности лечения переоценить сложно. В настоящее время наиболее информативным методом считается хромоэндоскопия с использованием окраски слизистой оболочки кишечника. Только тотальная хромоэндоскопия с прицельной биопсией позволяет выявить участки дисплазии.

Современные диагностические методики, предназначенные для визуализации патологических изменений толстой кишки, используются при условии ее адекватной подготовки к эндоскопическому исследованию. Требования к такой подготовке определены ведущими мировыми экспертами. По словам П.В. Павлова, как правило, ориентируются на рекомендации Европейского общества гастроинтестинальной эндоскопии (European Society of Gastrointestinal Endoscopy, ESGE), предусматривающие диету с низким содержанием клетчатки за сутки до обследования и применение четырех лит-



К.м.н.
П.В. Павлов

ров полиэтиленгликоля (ПЭГ) в чистом виде либо двух литров ПЭГ с аскорбиновой кислотой в сплит-режиме. Эксперты ESGE из соображений безопасности не рекомендуют использовать очистительные клизмы, прокинетики и фосфат-соду. Владение методикой безопасного и быстрого проведения колоноскопа до купола слепой кишки определяет уровень мастерства врача. Показатель интубации слепой кишки должен составлять 90–95% всех колоноскопий. Важным показателем качества работы эндоскописта считается уровень диагностики аденом – ADR (Adenoma Detection Rate), который должен составлять не менее 25%. Детальная диагностика с целью поиска плоских полипов и ранних форм рака проводится при выведении колоноскопа. Время его выведения не должно быть



Двадцать третья объединенная российская гастроэнтерологическая неделя

менее 6–8 минут. Количество выполненных полипэктомий 80% считается желаемым. Если аденома занимает более 2% кишки, обязательно осуществляется эндоскопический татуаж, который держится обычно не менее года. Показатель выявления аденом в среднем составляет 14%, интубации слепой кишки – 89%.

Как известно, целями терапии ЯК считаются достижение и поддержание длительной клинико-эндоскопической бесстероидной ремиссии, профилактика осложнений ЯК, предупреждение операций и профилактика КРР. Длительное и полное заживление слизистой оболочки толстой кишки снижает риск колэктомии и развития КРР. Эффективное заживление отмечается на фоне применения препаратов месалазина. Однако не всегда клиническая

ремиссия сопровождается полным заживлением слизистой оболочки. По этой причине в клинических исследованиях эффективности Мезаванта использовали наиболее строгие по сравнению с исследованиями других месалазинов критерии клинико-эндоскопической ремиссии – шкалу UC-DAI. Она учитывает в том числе отсутствие рыхлости/ранимости и контактной кровоточивости⁷. Это во многом подтверждает способность Мезаванта поддерживать высокую концентрацию 5-АСК на всем протяжении толстой кишки, включая прямую. В качестве примера был приведен случай из клинической практики с демонстрацией эндоскопической картины, когда применение препарата Мезавант в течение пяти месяцев привело к существенному редуцированию

воспаления и эпителизации язвенного дефекта.

Завершая выступление, докладчик отметил, что в нашей стране самым распространенным методом разрешения толстокишечной непроходимости является колостомия. Между тем, согласно рекомендациям ESGE, именно колоректальное стентирование считается наиболее желаемым способом паллиативного разрешения толстокишечной непроходимости. Профилактическое стентирование не проводится, если у пациента отсутствует клинически выраженная кишечная непроходимость. После стентирования оперативное вмешательство осуществляется в ближайшие 5–10 суток, что позволяет снизить риск рецидива. Важный момент: пациентам после стентирования противопоказаны ингибиторы ангиогенеза.



К.м.н.
О.Б. Шукина

Согласно российским клиническим рекомендациям, терапия ЯК предусматривает применение лекарственных средств, хирургическое вмешательство, психосоциальную поддержку и диетические рекомендации. По словам Оксаны Борисовны ЩУКИНОЙ, к.м.н., научного руководителя Санкт-Петербургского центра диагностики и лечения воспалительных заболеваний кишечника на базе ГКБ № 31, при выборе метода лечения важно учитывать риск развития осложнений ЯК. О.Б. Шукина, опираясь на опыт ведения больных

Современные стратегии амбулаторного ведения больных язвенным колитом

ЯК, наблюдаемых в центре ВЗК, рассказала об эффективности поддерживающей терапии в предупреждении осложнений ЯК в условиях амбулаторной практики.

Цели поддерживающей терапии состоят не только в достижении клинической и эндоскопической бесстероидной ремиссии ЯК, но также в профилактике осложнений заболевания, снижении потребности в колпроктэктомии и своевременном назначении хирургического лечения.

Выбор стратегии поддерживающей терапии в конечном счете обусловлен необходимостью профилактики КРР, поскольку риск его развития у пациентов с ЯК выше, чем в общей популяции.

Согласно результатам исследования, в среднем частота КРР за 14 лет наблюдения составила 1,5%, средний стандартизованный риск КРР – 2,4%, риск при распространенном ЯК – 4,8%. Риск КРР в четыре раза выше при установлении диагноза у пациентов

молодого возраста (30–40 лет). Кроме того, риск КРР выше у мужчин, чем у женщин (2,6 и 1,9% соответственно)⁸. В исследовании F.S. Velayos и соавт. (2006 г.) в качестве предиктора КРР у больных ЯК были определены псевдополипы. Псевдополипы свидетельствуют о тяжелом воспалении и затрудняют проведение колоноскопии и выявление дисплазии. Исследователи установили, что уменьшению риска КРР при ЯК способствуют регулярно проводимая колоноскопия и применение противовоспалительных лекарственных средств, в том числе препаратов 5-АСК.

Метаанализ девяти клинических исследований протективной роли 5-АСК в отношении КРР при ЯК продемонстрировал, что применение препаратов 5-АСК в два раза снижает риск развития КРР³. Метаанализ же публикаций за 1994–2012 гг. показал, что использование 5-АСК, особенно в более высокой суточной дозе, связано со снижением риска КРР⁴.

⁷ Pineton de Chambrun G.P., Sandborn W.J. IBD in 2011: advances in IBD management – towards a tailored approach // Nat. Rev. Gastroenterol. Hepatol. 2012. Vol. 9. № 2. P. 70–72.

⁸ Jess T., Rungoe C., Peyrin-Biroulet L. Risk of colorectal cancer in patients with ulcerative colitis: a meta-analysis of population-based cohort studies // Clin. Gastroenterol. Hepatol. 2012. Vol. 10. № 6. P. 639–645.



Двадцать третья объединенная российская гастроэнтерологическая неделя

Сопутствующий склерозирующий холангит и семейный анамнез КРР в возрасте менее 50 лет у близких родственников повышают риск развития КРР. Сохранение гистологических критериев воспаления, даже в отсутствие эндоскопических изменений, может увеличивать частоту возникновения КРР.

В ряде случаев для поддержания ремиссии ЯК требуется увеличение дозы пероральных/ректальных препаратов 5-АСК или применение тиопуринов и биологических препаратов. Глюкокортикостероиды (ГКС) в качестве поддерживающей терапии не используются.

Препараты месалазина относятся к первой линии поддерживающей терапии у пациентов, ответивших на терапию месалазином или ГКС. При проктите препаратом выбора считается ректальная форма месалазина, а при левостороннем и тотальном колите – комбинация перорального и ректального месалазина.

Согласно рекомендациям ЕССО 2017 г., эффективная доза перорального месалазина для поддержания ремиссии составляет не менее 2 г/сут, при ректальном введении – 3 г в неделю в разделенных дозах. Предпочтительно использовать препараты месалазина, которые при сопоставимой эффективности менее токсичны, чем сульфасалазин.

Доказано, что ремиссия ЯК напрямую зависит от концентрации 5-АСК в слизистой оболочке толстой кишки. Именно поэтому необходима прицельная система доставки 5-АСК в очаг поражения ЯК, без потери действующего вещества⁹. В связи с этим преимущество мультиматричной системы доставки месалазина (препарат Мезавант), способной обеспечить значимый уровень 5-АСК в дистальных отделах толстой кишки, перед обычными формами месалазина бесспорно. Мезавант обеспечивает равномерное распределение месалазина на всем протяжении возможного очага поражения ЯК – от слепой до прямой кишки, вследствие чего достигается высокая концентрация месалазина даже в дистальных отделах толстого кишечника.

«В ряде случаев в качестве поддерживающей терапии пациентам с левосторонним и распространенным (тотальным) язвенным колитом достаточно монотерапии пероральным месалазином с мультиматричной системой доставки (препарат Мезавант). Ректальные формы месалазина добавляются в случае эндоскопического подтверждения сохранения воспаления в кишке», – пояснила О.Б. Щукина. По ее словам, поддерживающая терапия тиопурином применяется в случае рецидивов, возникающих на фоне поддерживающей терапии оптималь-

ными дозами 5-АСК, при стероидозависимости, а также при индукции ремиссии внутривенными ГКС или циклоспорином.

В европейских и российских клинических рекомендациях предусмотрено, что поддерживающая терапия показана всем больным ЯК. Полное излечение таких пациентов возможно только в случае колпроктэктомии. В связи с этим они должны постоянно получать поддерживающую противорецидивную терапию. В любом случае успех терапии зависит от приверженности пациента лечению. Речь идет о соблюдении предписаний врача в отношении интервала и режима дозирования препаратов. Эксперт подчеркнула, что пациентам гораздо легче и удобнее соблюдать рекомендуемый режим дозирования, если необходимо принимать меньшее количество таблеток. При этом оптимальным является прием всей суточной дозы препарата один раз в день. По результатам анализа реальной клинической практики было показано, что наиболее удобным препаратом для пациентов является Мезавант. Приверженность лечению этим препаратом за год наблюдения была значительно выше, чем приверженность лечению другими препаратами группы 5-АСК. Прием 2–4 таблеток препарата Мезавант один раз в сутки обеспечивает высокую комплаентность¹⁰.

Непосредственные и отдаленные результаты лечения больных колоректальным раком, развившимся на фоне ВЗК

Врач-колопроктолог Клиники колопроктологии и малоинвазивной хирургии Первого МГМУ им. И.М. Сеченова Юрий Евгеньевич КИЦЕНКО обратил внимание аудитории на то, что при использовании надлежащей терапии частота развития КРР на фоне ВЗК снижается. Подходы к лечению рака, развившегося на фоне ВЗК, аналогичны подходам к лечению спорадического

рака кишки. Метаанализ I.S. Reynolds и соавт., объединивший 20 исследований, посвященных оценке исходов лечения примерно 500 000 пациентов с ВЗК-ассоциированным раком, позволил сделать вывод, что результаты лечения в целом схожи с таковыми при спорадическом КРР. Вместе с тем при ВЗК-ассоциированном КРР чаще встречаются синхронные опухоли и ниже степень дифференцировки



Ю.Е. Киценко

⁹ D'Inca R., Paccagnella M., Cardin R. et al. 5-ASA colonic mucosal concentrations resulting from different pharmaceutical formulations in ulcerative colitis // World J. Gastroenterol. 2013. Vol. 19. № 34. P. 5665–5670.

¹⁰ Lachaine J., Yen L., Beauchemin C., Hodgkins P. Medication adherence and persistence in the treatment of Canadian ulcerative colitis patients: analyses with the RAMQ database // BMC Gastroenterol. 2013. Vol. 13. ID23.



Двадцать третья объединенная российская гастроэнтерологическая неделя

гастроэнтерология

опухоли¹¹. По мнению докладчика, данный метаанализ имеет один недостаток: в нем отсутствует оценка поражения лимфоузлов и уровня лимфодиссекции.

Специалисты Клиники колопроктологии и малоинвазивной хирургии проанализировали данные пациентов с первичным аденогенным КРР I–III стадий (в том числе с первично-множественным синхронным поражением), выявленным по результатам послеоперационного патоморфологического исследования. В исследовании оценивались данные только тех пациентов, которым было выполнено плановое радикальное хирургическое лечение с расширенной лимфодиссекцией в объеме D3. Исследование проводилось по принципу «случай – контроль» (соотношение 1:3).

Согласно классификации Японского общества по изучению колоректального рака (Japanese Society for Cancer of the Colon and Rectum), лимфоузлы подразделяются на параколические, промежуточные и апикальные. Соответственно различается уровень лимфодиссекции (D1, D2 и D3), вплоть до полного удаления в том числе апикальных лимфоузлов.

При раке ободочной кишки требуется удалить не менее 10 см проксимальнее и дистальнее опухоли с выполнением тотальной мезоколонэктомии, а при раке прямой кишки – не менее 2 см дистальнее опухоли с выполнением парциальной или тотальной мезоректумэктомии. Золотым стандартом хирургического лечения ЯК считается тотальное удаление толстой кишки, а лечения БК – сегментарная резекция пораженного участка.

Исследователи проанализировали данные 986 пациентов с первичным аденогенным колоректальным раком I–III стадий, прооперированных в Клинике колопроктологии и малоинвазивной хирургии университета с 2008 по 2016 г. Из них были отобраны шесть пациентов с расширенной лимфодиссекцией D3 по поводу развившегося на фоне ВЗК колоректального рака: четыре пациента с ЯК,

два – с БК. Средний возраст первого проявления заболевания составил $43,8 \pm 6,6$ года, средняя продолжительность специфического лечения – $95,8 \pm 37,3$ месяца. Исходя из стадии и локализации опухоли была также определена группа из 18 пациентов со спорадическим КРР.

Один пациент с ВЗК-ассоциированным раком перенес колпроктэктомию с концевой илеостомой, три пациента – колпроктэктомию с J-образным илеорезервуаром, двое – субтотальную колэктомию с формированием илеоректального анастомоза.

Результаты раннего послеоперационного периода показали значимые отличия ($p=0,02$) в двух группах по длительности нахождения в отделении реанимации и интенсивной терапии и восстановления перистальтики. В отличие от группы спорадического КРР у пациентов с ВЗК-ассоциированным раком указанные периоды были более длительными. Оценка риска развития нежелательных явлений продемонстрировала наличие двух осложнений 2-й степени и одно степени 2а в группе ВЗК-ассоциированного рака и четырех осложнений 1–2-й степени в группе спорадического рака.

Данные патоморфологического исследования не выявили разницы между группами по общему количеству лимфатических узлов в препарате и количеству пораженных лимфатических узлов 1–3-го порядка, а также по наличию или отсутствию в препарате тубулярно-ворсинчатых аденом.

Отдаленные результаты при среднем сроке наблюдения $27,3 \pm 5,3$ месяца продемонстрировали отсутствие местных рецидивов в обеих группах. Время выявления метастазов составило $3,7 \pm 1,5$ месяца. Отдаленные метастазы отмечались у двух пациентов из группы ВЗК-ассоциированного рака и у трех из группы спорадического КРР.

Таким образом, результаты субтотальной и тотальной колэктомий с D3-лимфодиссекцией у пациентов с КРР на фоне ВЗК схожи с резуль-

татами операций при спорадическом раке толстой кишки. Согласно данным исследования, отсутствуют значимые морфологические различия между ВЗК-ассоциированным раком и спорадическим КРР, а отдаленные результаты свидетельствуют о достаточно высокой онкологической эффективности подобных операций. «При колоректальном раке на фоне ВЗК не стоит опасаться возможных осложнений, нужно применять уже апробированные методики, технологии, эффективные при спорадическом КРР», – резюмировал Ю.Е. Киценко.

Заключение

Адекватная поддерживающая терапия ВЗК не только обеспечивает более высокое качество жизни пациентов, но и уменьшает вероятность развития колоректального рака, который при ЯК протекает особенно агрессивно. Только постоянная противовоспалительная терапия способна уменьшить риск развития опухоли. Поскольку полное излечение больных ЯК достигается только путем удаления субстрата заболевания (колпроктэктомию), при достижении ремиссии неоперированный больной должен оставаться на постоянной поддерживающей (противорецидивной) терапии. Доказано, что применение месалазина существенно снижает риск развития рака и дисплазии кишечника.

Длительная поддерживающая терапия больных ЯК предусматривает использование мультиматричной формы месалазина ММХ (препарат Мезавант). Система доставки месалазина ММХ обеспечивает высокую концентрацию препарата в слизистой оболочке толстой кишки. Мезавант эффективен и удобен в применении. Именно этими свойствами препарата обусловлены длительная клинико-эндоскопическая ремиссия заболевания и приверженность пациентов лечению. ☉

¹¹ Reynolds I.S., O'Toole A., Deasy J. et al. A meta-analysis of the clinicopathological characteristics and survival outcomes of inflammatory bowel disease associated colorectal cancer // Int. J. Colorectal Dis. 2017. Vol. 32. № 4. P. 443–451.