

# Хронические воспалительные заболевания кишечника: как повысить эффективность лечения и предупредить развитие колоректального рака?

Термином «хронические воспалительные заболевания кишечника» (ХВЗК) принято обозначать два хронических, рецидивирующих расстройства неясной этиологии – язвенный колит (ЯК) и болезнь Крона (БК). В течение последних десятилетий отмечается тревожная тенденция к росту распространенности ХВЗК: в Европе в целом этот показатель для ЯК увеличился с 6 случаев на 100 тыс. человеко-лет в 1962 г. до 9,8 случаев на 100 тыс. человеко-лет в 2010 г., а для БК – с 1 случая на 100 тыс. человеко-лет в 1962 г. до 6,3 случаев на 100 тыс. человеко-лет в 2010 г. (J. Burisch, P. Munkholm, 2015). Разработка средств медикаментозного лечения ХВЗК привела к значительному снижению частоты выполнения оперативных вмешательств по поводу данной патологии и уменьшению смертности пациентов. Сегодня в центре внимания специалистов остаются такие вопросы, как повышение эффективности базисной терапии ХВЗК и улучшение профиля ее безопасности, профилактика рецидивов, а также предупреждение развития такого отдаленного осложнения, как колоректальный рак (КРР). Данная проблематика подробно обсуждалась ведущими отечественными экспертами во время IV Съезда колопроктологов Украины с международным участием, который состоялся 26-28 октября 2016 года в г. Киеве.

В рамках этого масштабного форума директор ГУ «Институт гастроэнтерологии НАМН Украины», доктор медицинских наук, профессор Юрий Миронович Степанов прочел лекцию об актуальных аспектах эпидемиологии, диагностики и лечения ХВЗК.



– Проблема ЯК и БК крайне важна, поскольку эти заболевания приводят к ранней инвалидизации пациентов. Этиопатогенез указанных заболеваний по-прежнему окончательно не выяснен, а морфологическая диагностика достаточно сложна. Распространенность ЯК и БК в мире значительно варьирует

в зависимости от географической зоны, климатических условий, этнической принадлежности населения, уровня жизни и ряда других факторов. По состоянию на 2015 г. распространенность ХВЗК в Украине составляет 25,9 случаев на 100 тыс. населения. Для сравнения: в Финляндии этот показатель составляет 7, в Дании – 7,8, в Швейцарии – 5,8, в Бельгии – 10,8, в Великобритании – 14,8, в Норвегии – 12,2, в России – 22,3 случаев на 100 тыс. населения. В структуре ХВЗК в Украине доминирует ЯК, на его долю приходится 81,5%; на долю БК – 18,5%. В нашей стране ХВЗК несколько чаще встречается у женщин (55% пациентов), чем у мужчин (45%). Дебют ХВЗК отмечается преимущественно в молодом возрасте. Показатели распространенности и заболеваемости ХВЗК растут опережающими

темпами по сравнению с данными показателями для всех болезней органов пищеварения в целом: в 2015 г. по сравнению с 2014 г. они увеличились на 5 и 17,6% соответственно. Распространенность БК в Украине за указанный период выросла на 11,3%, заболеваемость – на 28,1%; распространенность ЯК – на 3,7%, заболеваемость ЯК – на 15,1%.

Частота выполнения колоноскопии, являющейся ключевым эндоскопическим методом диагностики ХВЗК, составляет 8% от всех эндоскопических исследований. В структуре эндоскопической техники, имеющейся в диагностических и лечебных учреждениях Украины, колоноскопы составляют 19% (75% из них – действующие). С целью улучшения диагностики и лечения ХВЗК в Украине Приказом Министерства здравоохранения (МЗ) Украины от 11.02.2016 г. № 90 «Об утверждении и внедрении медико-технологических документов по стандартизации медицинской помощи при воспалительных заболеваниях кишечника» были утверждены Унифицированный клинический протокол первичной, вторичной (специализированной), третичной (высокоспециализированной) медицинской помощи «Воспалительные заболевания кишечника (болезнь Крона, язвенный колит)», Адаптированное клиническое руководство, основанное на доказательствах, «Болезнь Крона» и Адаптированное клиническое руководство, основанное на доказательствах, «Неспецифический язвенный колит».

Как подчеркивается в Консенсусе Европейской ассоциации по изучению БК и колита (ЕССО, 2012), золотого стандарта в диагностике ХВЗК не существует. Диагноз основывается на оценке общих симптомов, анамнестических данных, а также данных эндоскопии и гистологического исследования. Важное диагностическое значение имеет исключение возможной инфекционной природы заболевания (исследование кала на патогенные энтеробактерии, токсин *Clostridium difficile*, микроскопия кала на яйца гельминтов и простейшие).

Значительный интерес у исследователей и клиницистов сегодня вызывают лабораторные маркеры ХВЗК. Причинами этого, прежде всего, является возможность получить объективную оценку активности болезни, а также избежать инвазивных эндоскопических вмешательств (S. Vermeire et al., 2006). В настоящее время активно используют следующие основные лабораторные маркеры ХВЗК:

- ✓ в анализе крови:
  - скорость оседания эритроцитов (СОЭ);
  - С-реактивный белок (СРБ);
  - лейкоциты;
  - тромбоциты;

✓ в анализе кала (фекальные биомаркеры):

- кальпротектин – кальций-связанный протеин, содержащийся в цитоплазме гранулоцитов;
- лактоферрин – железо-связанный протеин, содержащийся в цитоплазме гранулоцитов;
- миелопероксидаза – фермент, содержащийся в гранулах нейтрофильных гранулоцитов.

Однако следует отметить, что существующие серологические маркеры активности ХВЗК имеют свои недостатки. Так, СРБ, СОЭ, лейкоциты и тромбоциты в крови могут быть повышены не только при ХВЗК, но и при внекишечных воспалительных заболеваниях. Это снижает специфичность серологических маркеров в диагностике ХВЗК. Метаанализ, выполненный в 2010 г. P.F. van Rheepe и соавт., показал высокую чувствительность и специфичность фекального кальпротектина в диагностике ХВЗК. По данным наших собственных исследований (Ю.М. Степанов, Н.С. Федорова, 2010), концентрация фекального кальпротектина у пациентов с БК коррелирует со степенью тяжести заболевания и наиболее высока при тяжелой БК.

Главными задачами терапии ХВЗК является снижение активности заболевания, индукция ремиссии и заживление слизистой оболочки кишечника, предупреждение осложнений (связанных как с самим заболеванием, так и с терапией), повышение качества жизни больных и предупреждение рецидивов. В лечении ЯК препаратами 1-й линии являются аminosалицилаты и кортикостероиды (КС), а терапией 2-й линии – иммуносупрессоры, биологические препараты (моноклональные антитела) и оперативное вмешательство. Показаниями к оперативному лечению служат отсутствие эффекта от консервативной терапии, стеноз кишечника, наличие свищей и тяжелой дисплазии.

Согласно консенсусу ЕССО, целью поддерживающей терапии при ЯК является клиническая и эндоскопическая ремиссия без применения КС. Поддерживающая терапия рекомендована всем пациентам с ЯК, при этом прерывистая поддерживающая терапия приемлема только у ограниченного числа пациентов с дистальным колитом.

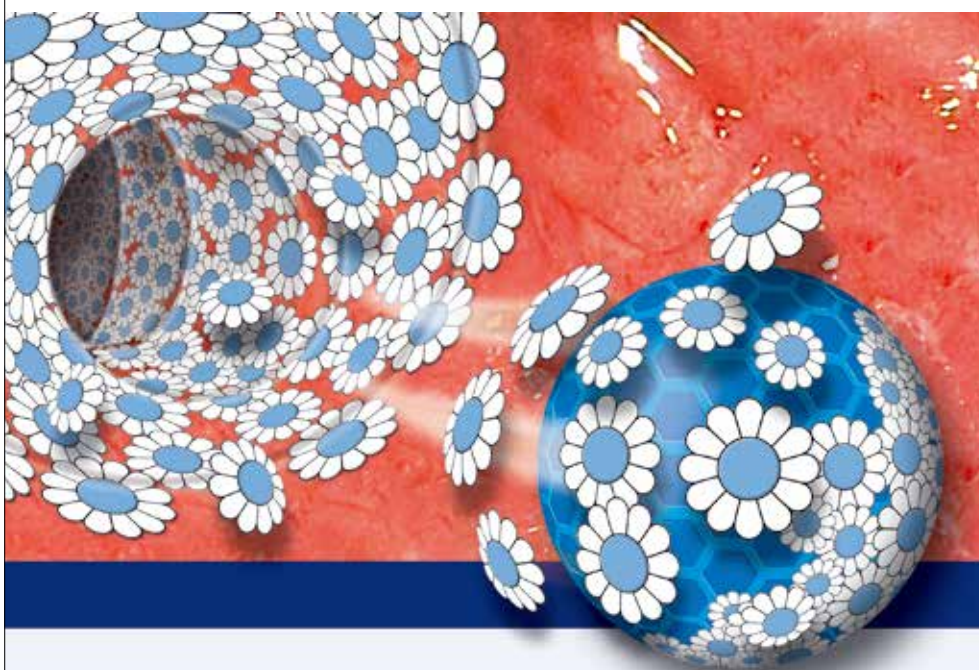
В рамках комплексного лечения ХВЗК также проводится посимптомная терапия, направленная:

- на коррекцию анемии (препараты железа, препараты крови);
- коррекцию дисбиоза кишечника (пробиотики, пребиотики);
- восстановление уровня белка крови (альбумин, плазма крови);
- нормализацию процессов всасывания (ферменты);
- коррекцию электролитного баланса;
- подавление роста патогенных бактерий в кишечнике (антибиотикотерапия – в основном, при болезни Крона).

В реальной клинической практике в настоящее время большинство пациентов с ХВЗК получают поддерживающую терапию месалазином и/или КС. При грамотном подборе данных препаратов и их лекарственных форм обеспечивается эффективная профилактика рецидивов.

## Салофальк Гранули

500 мг, 1000 мг



Доведені переваги у групі Месалазину

Тільки Гранули Салофальк мають запатентовану подвійну технологію вивільнення 5-АСК



- гарантоване охоплення дією всього товстого кишечника та прямої кишки включно
- висока ефективність при проктосигмоїдитах: ремісія у 86 % пацієнтів
- найбільш оптимальне співвідношення параметрів: ефективність/безпека



Alpen Pharma AG  
Представительство «АльпенФарма АГ»

04075, Киев, Пуша-Водича, ул. Лесная, 30-А  
Тел. (044) 401-81-03, 401-81-04, 401-84-31  
Факс. (044) 401-81-01  
www.alpenpharma.ua  
www.alpenpharma.com

«Наведена інформація є рекламою лікарського засобу, який вживається та розповсюджується тільки за приписом (рецептом) лікаря у відповідності до Закону України «Про рекламу» та призначена виключно для медичних установ і лікарів, а також для розповсюдження в спеціалізованих виданнях, на семінарах, конференціях та симпозиумах з медичної тематики»

Как известно, при ЯК преимущественно поражаются дистальные отделы толстой кишки и развивается проктосигмоидит, а при БК поражения могут быть локализованы по всей протяженности ЖКТ (пищевод, желудок, двенадцатиперстная кишка, тонкая кишка, толстая кишка, прямая кишка, аноректальная зона). В зависимости от локализации поражения врач выбирает ту или иную лекарственную форму и способ введения препарата. В частности, при дистальной локализации процесса наиболее оптимально ректальное введение препарата, обеспечивающее целевую доставку действующего вещества в зону воспаления.

Сегодня на фармацевтическом рынке Украины представлен препарат месалазина Салофальк, выпускающийся в наиболее широком спектре лекарственных форм:

- гранулы пролонгированного действия 500 мг и 1000 мг, покрытые гастро-резистентной оболочкой, в пакетиках;
- таблетки, покрытые кишечнорастворимой оболочкой, 250 мг и 500 мг;
- супсепзия ректальная 4 г (клизма 60 мл);
- суппозитории ректальные 250 мг и 500 мг.

Такое разнообразие форм выпуска и дозировок препарата Салофальк обеспечивает его успешное и максимально индивидуализированное применение в терапии ХВЗК при любой локализации воспалительного процесса. Гранулы препарата Салофальк представляют собой лекарственную форму, обеспечивающую улучшенную доставку месалазина к слизистой оболочке кишечника по сравнению с таблетками. Они непрерывно и постепенно высвобождают месалазин на всем протяжении толстой кишки при pH  $\geq 6$ . Преимуществами препарата Салофальк в форме гранул также является однородное распределение месалазина на большей площади поверхности, быстрое действие и отсутствие зависимости фармакокинетики от приема пищи. Салофальк обеспечивает достижение высоких уровней ремиссии, в том числе при дистальной локализации воспалительного процесса. При лечении обострения ЯК Салофальк в форме гранул применяют в суточной дозе 3 г (1 пакетик 1000 мг 3 раза в сутки), а для поддержания ремиссии – в суточной дозе 1,5 г (1 пакетик 500 мг 3 раза в сутки).

Таким образом, для улучшения качества медицинской помощи больным ХВЗК в Украине сегодня необходимы единый подход к интерпретации клинической картины заболевания и результатов дополнительных исследований, использование единой терминологии и согласованной классификации, соблюдение стандартов диагностики и лечения, основанных на принципах доказательной медицины, создание единой базы данных пациентов, а также преемственность в работе между гастроэнтерологами и колопроктологами.



**Доктор медицинских наук, профессор кафедры гастроэнтерологии Харьковской медицинской академии последипломного образования Елена Ивановна Сергиенко** рассмотрела в своем докладе возможности применения системных и топических

кортикостероидов в рациональной терапии ХВЗК.

– ХВЗК (ЯК и БК) представляют собой патологию, характеризующуюся неясной этиологией и сложным патогенезом. При ХВЗК изменения в кишечнике, равно как и системные нарушения, являются кульминацией цепи патологических

изменений в организме, среди которых:

- иммунологические расстройства;
- нарушение окислительно-антиокислительных процессов;
- нарушения обмена в соединительной ткани;
- нарушения процессов детоксикации;
- метаболические нарушения;
- дисциркуляторные и другие нарушения.

Как известно, основу базисного медикаментозного лечения ХВЗК составляют препараты месалазина (5-АСК) и кортикостероиды (базисные препараты первой линии), а также иммуносупрессанты и модуляторы биологического ответа (базисные препараты второй линии), позволяющие достаточно эффективно решать задачу ингибирования вышеуказанных патологических процессов. В целом эффективность базисного лечения ХВЗК в настоящее время составляет 75-80%. Важнейшей задачей врача является выбор правильной схемы лечения ХВЗК с учетом многообразия клиники и особенностей течения заболевания, фармакодинамики и фармакокинетики, переносимости лекарственных средств.

Для купирования активности ХВЗК (средней и тяжелой) рекомендуются КС, которые могут применяться как в виде монотерапии, так и в сочетании с препаратами месалазина и цитостатиками. Терапевтический эффект КС основан на повышении продукции липокортинов, ингибирующих фосфолипазу А2, снижении синтеза продуктов метаболизма арахидоновой кислоты (циклических эндоперекисей, простагландинов, тромбоксана), способности стабилизировать мембраны лизосом, снижать продукцию лимфокинов и тормозить миграцию макрофагов. Для лечения ХВЗК рекомендуются КС, предназначенные для перорального приема (преднизолон, будесонид), для местного применения (гидрокортизон, преднизолон, будесонид) и для интравенозного введения (гидрокортизон, метилпреднизолон).

Следует отметить, что биодоступность различных КС коррелирует с реализацией их системных эффектов. При этом наиболее высокой биодоступностью (процент действующего вещества, поступающего в системный кровоток) обладает преднизолон (80%), а наименьшей – будесонид (10%). Соответственно, частота побочных эффектов при применении системных КС с высокой биодоступностью достигает 55-70%. Поэтому одна из ключевых целей врача при назначении гормональной терапии заключается в том, чтобы максимально снизить риск развития системных побочных эффектов КС (таких как синдром Иценко-Кушинга, отеки, увеличение массы тела и ожирение, сахарный диабет, язвенная болезнь, риск возникновения тромбозов, повышение артериального давления, атрофия кожи, стрии и др.).

Существенно уменьшить развитие побочных эффектов КС позволяет применение топических препаратов, в частности будесонида. Еще в 1998 г. немецкая фармацевтическая компания «Dr. Falk Pharma» внедрила в клиническую практику первый препарат будесонида, разработанный для лечения ХВЗК, – Буденофальк. Сегодня Буденофальк представлен на фармацевтическом рынке Украины в лекарственной форме для перорального приема – твердые капсулы, содержащие кишечнорастворимые гранулы будесонида (3 мг), а также в форме для топического применения – ректальная пена (2 мг/доза). Капсула препарата Буденофальк растворяется в желудке и из нее высвобождаются гранулы с микросферическими частицами, устойчивыми к действию желудочного сока, что обеспечивает распределение активной субстанции на большой площади

и ее хорошую дисперсию. В терминальном отделе подвздошной кишки (pH  $>6,4$ ) происходит pH-зависимое растворение гранул, что обуславливает выраженную локальную активность в терминальном отделе подвздошной кишки, в слепой кишке и восходящей кишке. Обладая таким же спектром лечебного действия в отношении подавления активности медиаторов воспаления, что и преднизолон, будесонид оказывает противовоспалительное действие при всасывании и пассаже через слизистую оболочку пищеварительного канала и быстро разрушается в печени, что уменьшает выраженность и количество побочных эффектов. При «первом прохождении» через печень метаболизируется около 90% будесонида, и только 10% попадает в системный кровоток. Целенаправленный топический эффект будесонида реализуется благодаря его высокой аффинности к кортикостероидным рецепторам, которая в 9 раз превышает таковую у дексаметазона, в 60 – у 6-метилпреднизолона и преднизолона, в 100 раз – у гидрокортизона.

Следует подчеркнуть, что в настоящее время применение системных КС показано для купирования активности как ЯК, так и БК. Для поддерживающей терапии данные формы КС применять не рекомендуется. Внутривенное введение системных КС, согласно критериям Truelove и Witts, показано больным ЯК с высокой степенью активности. Активность ЯК считается высокой при наличии диареи с примесью крови (более 6 дефекаций в сутки) в сочетании с тахикардией ( $>90$  уд./мин) либо повышением температуры тела ( $>37,8^{\circ}\text{C}$ ), либо анемией (гемоглобин  $<105$  г/л), либо ускорением СОЭ ( $>30$  мм/ч). Согласно рекомендациям по ведению ХВЗК у взрослых (ЕССО, 2009-2016), таким больным рекомендуют

вводить гидрокортизон по 400 мг/сут либо преднизолон по 60 мг/сут. У больных с ХВЗК средней степени активности применение перорального преднизолона в дозе 40 мг/сут, по данным Консенсуса ЕССО, позволяет достичь ремиссии через 2 недели в 77% случаев. При этом в данном документе подчеркивается, что побочные эффекты при применении преднизолона в дозе 60 мг у больных со средней степенью активности ХВЗК отмечаются значительно чаще, чем при применении дозы 40 мг, без существенного повышения эффективности.

В результате проведенных за последние 20 лет клинических исследований получены доказательства эффективности будесонида (Буденофальк) для лечения легких и среднетяжелых форм ХВЗК, прежде всего с поражением подвздошной и/или восходящей кишки. Сегодня такое лечение является общепринятым во всех странах мира. С этой целью назначают будесонид (Буденофальк) в капсулах по 3 мг 3 р/сут за 30 мин до еды. Длительность применения составляет обычно 8 недель, при этом дозу препарата следует уменьшать постепенно. У гормонозависимых пациентов допускается применение будесонида в качестве поддерживающей терапии в дозе 3 мг/сут.

Показано, что у пациентов с ХВЗК комбинация пероральной и местной терапии характеризуется более высокой эффективностью, чем только терапия *per os*. Для лечения ЯК средней степени активности рекомендуется пероральный прием КС в сочетании с препаратами месалазина. Лечение начинают с дозы 30-40 мг преднизолона в сутки (от 2 недель до 1 мес) с постепенным снижением (по 5-10 мг в неделю) до 5 мг и последующей отменой и дальнейшей поддерживающей терапией

Продолжение на стр. 46.

# Сильна протизапальна дія

# Швидке полегшення симптомів

**Інноваційна форма будесоніду  
для ректальної терапії**

- **Топічна та ефективна**
- **Добре переноситься**
- **Легко використовувати**

**1 балон спрею на 2 тижні лікування (містить 14 доз)  
14 пластикових мішків для гігієнічної утилізації аппликаторів**

**Інформація про лікарський засіб**  
**БУДЕНОФАЛЬК®**. Реєстраційне посвідчення МОЗ України № UA/6964/02/01 від 19.05.2014. **Діюча речовина.** Будесонід. **Лікарська форма.** Піна ректальна. Кожна доза (1 розпилювання) містить 2 мг будесоніду. **Фармакологічна група.** Протизапальні засоби, що застосовуються при захворюваннях кишечника. Кортикостероїди місцевої дії. **Код АТХ** A07EA06. **Показання.** Лікування активного виразкового коліту, обмеженого прямою і сигмовидною кишкою. **Протипоказання.** Підвищена чутливість до будесоніду або до інших інгредієнтів, що входять до складу лікарського засобу. Локальні інфекції кишечника (бактеріальні, грибкові, амєбні, вірусні). Цироз печінки з ознаками портальної гіпертензії, наприклад, на пізній стадії первинного біліарного цирозу. **Фармакологічні властивості.** Спосіб дії будесоніду в основному базується на місцевій дії в кишечнику. Будесонід є глюкокортикоїдом з високою протизапальною активністю. Ректальна піна Буденофальк, досліджена в добовій дозі до 4 мг будесоніду, фактично не впливає на рівень кортизолу в крові. **Побічні реакції.** Часто: відчуття печіння в прямій кишці. Залежно від дозування, тривалості застосування, супутнього або попереднього прийому інших глюкокортикоїдів та індивідуальної чутливості можуть спостерігатися побічні ефекти, типові для діючих системно глюкокортикоїдів. **Категорія відпуску.** За рецептом.  
**Повна інформація міститься в інструкції для медичного застосування препарату. Інформація для професійної діяльності спеціалістів з охорони здоров'я.**

**Alpen Pharma AG**  
 Представництво «АльпенФарма АГ»  
 04075, м. Київ, Пушча-Водня, вул. Лисова, 30-А  
 Тел. (044) 401-81-03, 401-81-04, 401-84-31  
 Факс. (044) 401-81-01  
 www.alpenpharma.ua  
 www.alpenpharma.com

## Будесонід

# Буденофальк®

## Ректальна піна

При виразковому коліті

# Хронические воспалительные заболевания кишечника: как повысить эффективность лечения и предупредить развитие колоректального рака?

Продолжение. Начало на стр. 44.

препаратами месалазина. Одним из наиболее широко применяемых в мире препаратов месалазина, безусловно, является Салофальк. В Украине этот препарат применяется с 1986 г. и в настоящее время доступен в 4-х различных лекарственных формах: гранулы пролонгированного действия, таблетки, ректальные суппозитории и суспензия для ректального введения. При комбинированном применении препаратов Салофальк и Буденофальк у пациентов с высокой активностью воспаления отмечается взаимное потенцирование их мощного терапевтического противовоспалительного эффекта.

Что касается возможностей местной терапии дистальных форм ЯК и БК, то предпосылкой для ее применения является доступность зоны воспаления для ректально вводимых лекарственных препаратов, а также создаваемая ими высокая концентрация в кишечной стенке и низкая — в системном кровотоке. Клинический эффект при ректальном введении лекарственных препаратов почти всегда выше, чем при пероральном приеме. Корректируя объем и скорость ректального введения препарата, используя различные лекарственные формы, можно обеспечить доставку действующего вещества в нужный сегмент толстой кишки. Так, ректальный суппозиторий распределяется в прямой кишке, суспензия в клизме и ректальная пена — в прямой и сигмовидной кишке.

Недавно в Украине стал доступен Буденофальк в форме ректальной пены (1 баллон содержит 14 доз будесонида по 2 мг). Он показан для лечения активного ЯК, ограниченного прямой и сигмовидной кишкой. Преимуществами этой лекарственной формы являются быстрое достижение эффекта, удобное введение, высокая степень адгезии даже при выраженной диарее и ускоренном пассаже кишечного содержимого. В то же время при применении данной лекарственной формы препарата Буденофальк пациент может сохранять активный образ жизни.

Таким образом, выбор кортикостероидного препарата и оптимальная схема его назначения определяются нозологической формой ХВЗК, протяженностью и областью поражения кишечника, стадией и активностью заболевания. Системные КС являются препаратами выбора при тяжелом течении ХВЗК, в стадии обострения ЯК и БК, при внекишечных осложнениях, а также при локализации БК в двенадцатиперстной кишке. Топические КС являются препаратами выбора при лечении БК илеоцекальной локализации в активной стадии (капсулы Буденофальк), а также при проведении поддерживающей терапии у гормонозависимых лиц. Новые возможности в лечении дистального ЯК и дистальной БК (прямая, сигмовидная кишка) открывает применение топической стероидной терапии с использованием ректальной пены Буденофальк.

**Главный внештатный специалист МЗ Украины по специальности «Колопроктология», президент Ассоциации колопроктологов Украины, руководитель Украинского проктологического центра, заведующий кафедрой хирургии №1 Национального медицинского университета им. А.А. Богомольца, член-корреспондент НАМН Украины, доктор медицинских наук, профессор Михаил Петрович Захараш** поднял в своем выступлении такую актуальную тему, как канцеропревенция при ХВЗК.



— Заболеваемость КРР наиболее высока в развитых странах. Так, в Австралии этот показатель превышает 45 и 36 случаев на 100 тыс. мужского и женского населения соответственно, в Западной Европе — 40 и 25, в развитых регионах США — 38 и 27 соответственно (GLOBOCAN, 2008). По данным Американского онкологического общества (ACS, 2013), на долю КРР приходится 9% в структуре злокачественных новообразований у лиц обоих полов. Таким образом, он стал третьей по частоте встречаемости локализацией рака, уступив лишь раку предстательной железы и раку легких у мужчин и раку молочной железы и раку легких у женщин. При этом у 60% пациентов с КРР заболевание было диагностировано уже на III-IV стадии, а у 50% пациентов, которым была проведена резекция опухоли, возникают рецидивы (ACS, 2007). Также высокие показатели заболеваемости КРР характерны для Южной, Северной, Центральной и Восточной Европы. В развивающихся странах показатели заболеваемости КРР значительно ниже, однако ввиду отсутствия доступа к современным диагностическим и лечебным технологиям к ним практически приближается и уровень смертности от этого заболевания. Наиболее частой локализацией КРР являются прямая кишка, сигмовидная кишка и слепая кишка.

По уточненной информации из Бюллетеня Украинского канцер-регистра №17 «Рак в Украине» (2014-2015), выпущенного в 2016 г. ([http://www.ncru.inf.ua/publications/BULL\\_17/index.htm](http://www.ncru.inf.ua/publications/BULL_17/index.htm)), в 2014 г. общий показатель заболеваемости раком ободочной кишки в нашей стране составлял 24,2 случая на 100 тыс. населения (24,9 — у мужчин, 23,5 — у женщин), показатель смертности — 13,3 на 100 тыс. населения (13,8 — у мужчин, 12,8 — у женщин). Из числа впервые заболевших на I-II стадии, согласно классификации TNM, заболевание удалось диагностировать у 52,3% пациентов, на III стадии — у 22,3%, на IV стадии — у 20,4% пациентов (у 4,1% больных точно определить стадию не удалось). По оперативной информации за 2015 г., показатель заболеваемости составил 22,3 случая на 100 тыс. населения, смертности — 12,6 случаев на 100 тыс. населения. Что же касается рака прямой кишки и ануса, то в 2014 г. в Украине общий показатель заболеваемости данной онкологической патологией составлял 20,6 случаев на 100 тыс. населения (23,5 — у мужчин, 18,1 — у женщин). По оперативной информации за 2015 г., у 62,8% впервые заболевших злокачественное новообразование было выявлено на I-II стадии, согласно классификации TNM, у 17,9% — на III стадии, у 15,8% — на IV стадии (у 3,1% пациентов стадия не определена).

При нарушениях протективных и туморогенных факторов в микроокружении клеток в пользу преобладания последних происходят соответствующие генные трансформации, сопровождающиеся инициацией и промоцией экспрессии определенных генов, стимулирующих клеточную пролиферацию, злокачественную трансформацию и опухолевый рост. Канцерогенез является

длительным процессом, в реализации которого можно выделить несколько этапов (R.G. Harly, 2000). Сначала под воздействием экзогенных и эндогенных факторов (канцерогены пищи, воспаление, патогенные бактерии и паразиты, генетическая предрасположенность и др.) начинается гиперпролиферация эпителия, формируются aberrантные локусы в криптах и затем формируется дисплазия эпителия, которая, пройдя несколько последовательных стадий, в конечном итоге трансформируется в карциному *in situ*. Затем карцинома становится инвазивной, а с течением времени запускается процесс метастазирования КРР.

К известным факторам риска, способствующим возникновению КРР, относят семейную предрасположенность (15-20%), семейный аденоматозный полипоз (1%), ХВЗК (1%), врожденный непипозный КРР (3%); однако в 75% случаев этиологию КРР точно установить не удается, и он рассматривается как спорадический (D.A. Lieberman, 2008). У пациентов с семейным аденоматозным полипозом риск развития КРР в течение жизни приближается к 90%, у больных с непипозным КРР — к 70%, у пациентов с ХВЗК — превышает 20%, у лиц с отягощенной по КРР наследственностью — 10% (T. Tanaka, 2012). Показано, что риск развития КРР значимо повышается у пациентов с эндокринно-обменными нарушениями, в частности с метаболическим синдромом, сахарным диабетом, гиперлипидемией (А.В. Шапошников, Л.А. Рядинская, 2012).

Таким образом, у значительной части пациентов развитие КРР ассоциировано с хроническим воспалением слизистой оболочки толстой кишки, которое у пациентов с ХВЗК сегодня рассматривается в качестве ключевого фактора риска канцерогенеза и, соответственно, контроль которого может стать перспективным направлением канцеропревенции. При положительном сценарии развития событий хроническое воспаление обуславливает активизацию локального иммунитета и система иммунного контроля предотвращает развитие опухоли, при отрицательном — хроническое воспаление, напротив, сопровождается истощением локального иммунитета, потерей иммунного надзора и, соответственно, ростом опухоли.

В инструментальной диагностике КРР ведущую роль играют эндоскопические методы (колоноскопия) с последующим гистологическим исследованием биоптатов. Также используются рентгенографические методы: ирригоскопия и ирригография, компьютерная колонография и МРТ. Также существует ряд лабораторных маркеров в кале и крови, которые могут свидетельствовать о наличии КРР, однако ввиду недостаточной специфичности и чувствительности они все же имеют вспомогательное значение.

Лечение КРР определяется стадией заболевания в соответствии с классификацией TNM. На ранних стадиях возможна радикальная резекция опухоли, резекция в сочетании с лимфодиссекцией и последующей адьювантной химиотерапией. При распространенном КРР прибегают к паллиативным резекциям кишки, выведению стомы и наложению анастомозов в сочетании с химиотерапией.

Что же касается канцеропревенции у пациентов с ХВЗК, то она имеет определенные особенности в силу основного пути канцерогенеза при данной патологии, реализующегося на фоне хронического

воспаления. По данным зарубежных авторов, наличие ХВЗК повышает риск развития КРР и рака тонкой кишки в 2-18 раз (J. Burisch, P. Munkholm, 2015). Риск развития злокачественных новообразований особенно повышен у пациентов с персистирующим воспалением, дебютом заболевания в молодом возрасте и длительным его течением, значительной протяженностью поражения слизистой оболочки кишечника, наличием КРР в семейном анамнезе и такой сопутствующей патологией, как первичный склерозирующий холангит. У пациентов с ХВЗК имеют значение и общие факторы риска КРР, к которым относятся возраст старше 60 лет, курение и злоупотребление алкоголем, а также индекс массы тела >30.

Выделяют следующие базовые принципы канцеропревенции КРР:

- скрининг — выявление эндогенных факторов риска;
- лечение предопухолевых заболеваний;
- элиминация воздействия экзо- и эндоканцерогенов;
- модификация образа жизни и пищевого поведения;
- химиопрофилактика;
- мониторинг состояния прооперированных пациентов.

Важнейшее значение в индивидуальной профилактике КРР в настоящее время придается изменению образа жизни и пищевого поведения. Эти меры позволяют снизить риск КРР на 25-30%. Необходимо значительно уменьшить потребление красного мяса, животных жиров и алкоголя, а также бросить курить. Следует увеличить в рационе долю овощей, фруктов и клетчатки, увеличить потребление цельнозерновых продуктов, орехов, бобовых и продуктов, являющихся источниками кальция и витамина D. Что же касается медикаментозной канцеропревенции, то в настоящее время установлено, что риск развития КРР способны снижать витамин D и его аналоги, препараты кальция, нестероидные противовоспалительные препараты (в частности, ацетилсалициловая кислота, целекоксиб), статины, урсодезоксихолевая кислота (Урсофальк), а также противовоспалительные препараты, являющиеся основой базисного лечения ХВЗК — месалазин (Салофальк) и будесонид (Буденофальк). Механизм канцеропреventивного эффекта месалазина связан с его сложным воздействием на клеточный цикл, конечным результатом которого является предотвращение митоза. Сегодня использование этого препарата у больных с ХВЗК играет важную роль в профилактике КРР. Будесонид обладает протективным эффектом в отношении кишечного эпителия, предотвращает потерю слизи и улучшает процессы локальной иммунорегуляции. Буденофальк в капсулах с кишечнорастворимой оболочкой и с pH-зависимым высвобождением действующего вещества оказывает строго топическое действие в подвздошной и толстой кишке и характеризуется приемлемым профилем безопасности. Урсофальк подавляет экспрессию гена c-MYC и оказывает антипролиферативное действие, доказанно снижая при приеме в течение 6 мес риск возникновения колоректальной неоплазии по сравнению с плацебо (D.S. Pardi et al., 2003; Peiro-Jordan, 2012).

Таким образом, поскольку в канцерогенезе КРР одну из ведущих ролей играют воспалительные изменения слизистой оболочки кишечника, базовая канцеропревенция у пациентов с ХВЗК предполагает регулярное выполнение колоноскопии с целью скрининга и применение патогенетически обоснованных базисных противовоспалительных препаратов, таких как Салофальк и Буденофальк.

Подготовила Елена Терещенко

