

Возможности канцеропревенции при воспалительных заболеваниях кишечника: что мы можем предложить пациентам уже сегодня?

Понятие «воспалительные заболевания кишечника» (ВЗК) включает два ключевых фенотипа данной патологии: язвенный колит (ЯК) и болезнь Крона (БК). Согласно экспертным оценкам, в целом ВЗК страдает более чем 0,4% жителей Европы и Северной Америки. Предполагается, что в дальнейшем количество таких больных будет только увеличиваться (N.A. Molodecky et al., 2012). В настоящее время четко установлено, что наличие ВЗК ассоциировано с повышенным риском развития колоректального рака (КРР; A.I. Robles et al., 2016; D. Vozec et al., 2016). В ряде исследований было выявлено, что кумулятивный риск развития КРР у пациентов с ЯК повышается по мере увеличения продолжительности заболевания и составляет 2% через 10 лет, 8% – через 20 лет и 18% – через 30 лет после установления диагноза (J.A. Eaden et al., 2001). У пациентов с БК риск развития КРР в 4,5 раза превышает таковой у здоровых лиц в общей популяции (C. Capavan et al., 2006). Увеличивающийся массив доказательных данных указывает на то, что важнейшим триггером развития КРР у пациентов с ВЗК является хроническое воспаление слизистой оболочки кишечника (M.D. Rutter et al., 2006; T.A. Ullman, S.H. Itzkowitz, 2011; J.E. Axelrad et al., 2016). Следовательно, оптимизация терапевтического воздействия на процесс хронического воспаления слизистой оболочки кишечника может выступать эффективным методом первичной профилактики развития КРР у данной категории больных. О том, какие возможности для реализации первичной канцеропревенции у пациентов с ВЗК имеются сегодня, и пойдет речь в данной публикации.

Сравнительно недавно было показано, что пациенты с ВЗК имеют повышенный риск развития не только КРР, но и внекишечных злокачественных новообразований. Считается, что это обусловлено применением средств иммуносупрессивной терапии (зачастую – в течение длительного времени) и наличием фонового воспалительного состояния (N. Pedersen et al., 2010). Ввиду старения популяции, в том числе и популяции пациентов с ВЗК, отмечается закономерная тенденция к увеличению длительности персистенции хронического воспаления и соответственно – продолжительности медикаментозно-индуцированной иммуносупрессии. Это приводит к еще большему повышению риска развития КРР и других типов злокачественных новообразований у пациентов данной категории. В перспективе многим из этих пациентов, у которых возникнет то или иное онкологическое заболевание, потребуется противопухольное лечение (включая химиотерапию, лучевую, гормональную терапию и оперативное вмешательство), а также продолжение дальнейшего лечения по поводу собственно ВЗК. Учитывая изначальную сложность подобной клинической ситуации, ключевой задачей, на решении которой сегодня сфокусировано пристальное внимание онкологов – ученых и клиницистов, – является разработка комплекса мер по снижению риска развития злокачественных новообразований у пациентов с ВЗК, в частности – оценка профилактической эффективности лекарственных препаратов, потенциально пригодных к использованию в качестве средств медикаментозной канцеропревенции.

Хроническое воспаление слизистой оболочки кишечника как ключевой механизм канцерогенеза при ВЗК

Безусловно, процессы дисплазии, малигнизации и дальнейшего прогрессирования КРР при ВЗК имеют мультифакториальную природу. К известным в настоящее время факторам риска развития КРР у данной категории больных относят возраст (старше 50 лет), время с момента установления диагноза ВЗК, степень тяжести заболевания, обширность поражения слизистой оболочки желудочно-кишечного тракта (ЖКТ), сопутствующий первичный склерозирующий холангит, курение в анамнезе и наличие у пациента с ВЗК родственников первой линии с диагнозом КРР. Однако патофизиологической основой, на которой на фоне влияния перечисленных факторов риска в итоге развивается

злокачественное новообразование ЖКТ, несомненно является хроническое воспаление слизистой оболочки кишечника.

Установлено, что вследствие хронического воспаления слизистой оболочки кишечника у пациентов с ВЗК развиваются такие типы рака, как КРР, аденокарцинома тонкой кишки, лимфома тонкой кишки и холангиокарцинома (табл.; L. Beaugerie, S.H. Itzkowitz, 2015).

Таблица. Типы злокачественных новообразований, развивающихся вторично по отношению к хроническому воспалению слизистой оболочки кишечника у пациентов с ВЗК (J.E. Axelrad et al., 2016)

Тип рака	Стандартизированное отношение заболеваемости
КРР	5,7 (95% ДИ 4,6-7,0)
Аденокарцинома тонкой кишки	27,1 (95% ДИ 14,9-49,2)
Лимфома тонкой кишки	17,51 (95% ДИ 6,43-38,11)
Рак анального канала	Данные недоступны
Холангиокарцинома	916,63 (95% ДИ 297,88-2140,99) при ЯК

ДИ – доверительный интервал.

Риск развития и патогенез рака, связанного с воспалением, главным образом были описаны при колитассоциированном КРР. В ранее проведенных исследованиях с участием пациентов с КРР, развившимся на фоне ЯК, отмечена высокая конкордантность между риском формирования КРР, расположением патологических очагов и обширностью поражения слизистой оболочки кишечника. При этом стандартизированное отношение заболеваемости составляет 1,7 для проктита, 2,8 для левостороннего колита и 14,8 – для панколита (A. Ekblom et al., 1990). Во всех этих исследованиях подтверждается наличие сильной ассоциации между воспалением и развитием рака. КРР у пациентов с ВЗК в целом развивается так же, как и у лиц без ВЗК – с участием хорошо описанных спорадических молекулярных механизмов, включающих мутации в генах клеток аденоматозных полипов кишечника, анеуплоидию, метилирование ДНК, микросателлитную нестабильность, активацию онкогена *k-ras*, активацию циклооксигеназы (ЦОГ)-2 и мутацию генов-супрессоров опухолевого роста *DCC/DP4*, а также утрату

функции белка-супрессора *p53* (B. Vogelstein et al., 2013). Однако фоновое воспаление слизистой оболочки кишечника при ВЗК существенно изменяет время наступления и последовательность этих геномных нарушений, что приводит к ускорению процесса канцерогенеза и обуславливает приобретение им мультифокального характера (T.A. Ullman, S.H. Itzkowitz, 2011). В отличие от спорадически возникающих злокачественных новообразований кишечника, при которых «диспластическим предшественником» является аденоматозный полип, дисплазия у пациентов с ВЗК может быть локализованной, диффузной или мультифокальной (T.A. Ullman, S.H. Itzkowitz, 2011; S.H. Itzkowitz, X. Yio, 2004).

Результаты исследований картирования геномной нестабильности, вторичной по отношению к анеуплоидии ДНК у пациентов с ВЗК, указывают на то, что такие клеточные популяции охватывают все более обширные участки слизистой оболочки кишечника (S.H. Itzkowitz, X. Yio, 2004). С течением времени появляются и расширяются субпопуляции клеток со все более нестабильной геномикой, и вся толстая кишка становится зоной риска дальнейшего канцерогенеза (S.H. Itzkowitz, X. Yio, 2004; C.E. Rubin et al., 1992).

С точки зрения специфических молекулярных механизмов, которые различаются при колитассоциированном раке и при спорадическом КРР, фундаментальная роль отводится ранней мутации супрессорного белка *p53*. Изменения *p53* были выявлены примерно в 85% случаев колитассоциированного рака (J. Yin et al., 1993).

Более того, нарушения со стороны *p53* наблюдались в биоптатах воспаленной слизистой оболочки более чем у 50% пациентов с ЯК, которые не имели рака, что свидетельствует о значимой роли воспаления в генезе этих мутаций (S.P. Hussain et al., 2000). Метилирование ДНК также различается: при ЯК отмечается избыточное метилирование некоторых генов, включая *hMLH1* и *p16*, способствующее возникновению микросателлитной нестабильности (A.S. Fleisher et al., 2000). Иммуный ответ и оксидативный стресс играют критически важную роль в инициации и прогрессировании канцерогенеза, содействуя реализации вышеупомянутых молекулярных механизмов, приводящих к развитию рака.

Воспалительное микроокружение при ВЗК, включающее множество иммунных, эпителиальных, стромальных клеток,

а также цитокины и хемокины, имеет много сходного с микроокружением раковой опухоли. Это свидетельствует о существовании аналогичных воспалительных медиаторов и механизмов, которые способствуют хроническому течению ВЗК и развитию рака (R. Francescone et al., 2015).

Эти медиаторы, вырабатываемые воспалительными клетками, включают фактор некроза опухоли (ФНО), интерлейкины-1, -6, -12, -13, -17, -22 и -23. Взаимодействие между сигнальными путями этих цитокинов и иммунным ответом играет ведущую роль при воспалении и колитассоциированном раке.

При кишечной неоплазии на фоне ВЗК также было отмечено повышение экспрессии ряда генов, в частности кодирующих ферменты ЦОГ-2 и синтазу оксида азота-2 (S.P. Hussain et al., 2000). Считается, что активные формы кислорода и азота, продуцируемые экспрессирующими эти гены воспалительными клетками, не только напрямую повреждают эпителий толстой кишки, но и способствуют генетическим нарушениям, стимулирующим канцерогенез (S.H. Itzkowitz, X. Yio, 2004). Кроме того, определенный вклад в развитие колитассоциированного рака вносят изменения кишечной микробиоты. В моделях на мышах, в которых воспроизводился колитассоциированный рак, данное злокачественное новообразование не развивалось у стерильных (безмикробных) животных, а также у особей, получавших антибиотики (M.T. Abreu, R.M. Peek, 2004; T. Irrazabal et al., 2014). В исследованиях по изучению микробиоты у пациентов с КРР продемонстрировано наличие различных популяций бактерий, которые отличались от таковых у лиц без онкологической патологии. Это свидетельствует о том, что в результате сложных взаимодействий между геномом организма-хозяина, рецепторами эпителиоцитов кишечника и находящейся в просвете кишечника микробиотой создается особое микроокружение, способствующее канцерогенезу. В образцах кала, взятых у пациентов с КРР, было отмечено более высокое содержание бактерий рода *Fusobacterium*, *Enterococcus*, *Escherichia*, *Shigella*, *Klebsiella*, *Streptococcus* и *Peptostreptococcus*, *Firmicutes*, *Bacteroidetes*, а также уменьшение количества бактерий, принадлежащих к семейству *Lachnospiraceae*, в сравнении с таковым у лиц контрольной группы (M. Castellarin et al., 2012; T. Wang et al., 2011). Хотя ученые еще только начинают понимать ассоциацию между специфическими микроорганизмами ЖКТ и раком, многое остается неизвестным в плане причин и эффектов этих взаимосвязей и того, как «манипулирование» микробиомом может обладать терапевтическим потенциалом.

Было показано, что развитие аденокарциномы тонкой кишки (особенно карциномы подвздошной кишки) достоверно ассоциировано с тяжестью и продолжительностью БК, и риск ее формирования у пациентов с данным заболеванием в 20-30 раз превышает таковой в общей популяции (T. Jess et al., 2005). Более того, эта злокачественная опухоль часто обнаруживается в участках с наличием предшествующей или синхронной дисплазии эпителия подвздошной кишки. Это значит, что она может развиваться

по таким же молекулярным и иммунным механизмам, как описаны выше при КРР (M. Svrcek et al., 2014).

Роль иммуносупрессии

Учитывая, что хроническое воспаление лежит в основе всего патогенеза ВЗК, лекарственные препараты, которые ослабляют активность воспалительного процесса посредством угнетения иммунной системы, представляют собой краеугольный камень лечения. Постулируется, что в дополнение к лечению ВЗК такие лекарственные средства, как иммуномодуляторы (тиопурины – азатиоприн или меркаптопурин, или метотрексат) и биологические препараты (блокаторы ФНО), могут снижать частоту развития рака, ассоциированного с воспалением. Однако поскольку иммуномодуляторы и биологические препараты воздействуют на иммунную систему, то они также могут промотировать канцерогенез. Тиопурины и метотрексат стимулируют развитие рака посредством различных механизмов, включающих прямое повреждение ДНК, активацию онкогенов, снижение физиологической функции иммунологического контроля за злокачественными клетками и онкогенными вирусами (С. Munz, A. Moogmann, 2008; P. O'Donovan et al., 2005; L. Zitvogel et al., 2006). Меньше известно о канцерогенном потенциале биологических препаратов, которые блокируют ФНО; имеющиеся данные молекулярных исследований весьма противоречивы. Было показано, что ФНО проявляет противоопухолевый эффект посредством инициирования апоптоза злокачественных клеток, но он секретируется большинством опухолей с целью облегчения клеточной выживаемости и усиления неопластической пролиферации как проопухолевый воспалительный цитокин (F. Balkwill, 2009; L. Beaugerie, 2012; N.N. Danial, S.J. Korsmeyer, 2004).

В нескольких исследованиях отмечен риск развития у пациентов с ВЗК злокачественных новообразований, ассоциированных с терапией. В популяционных когортных исследованиях и метаанализах было продемонстрировано, что назначение тиопуринов по поводу ВЗК ассоциировано с повышением общего относительного риска развития рака в 1,3–1,7 раза, являвшегося обратимым после отмены лечения (B. Pasternak et al., 2013; L. Beaugerie et al., 2014). Что же касается блокаторов ФНО, то к настоящему времени не доказана связь их использования с повышенным риском развития рака, но данные по этому вопросу весьма ограничены (N. Nyboe Andersen et al., 2014).

Специфические виды рака, которые рассматриваются как вторичные по отношению к длительной иммуносупрессии при ВЗК, включают лимфомы, острый миелолейкоз, миелодиспластический синдром, немеланомный рак кожи и рак мочевыводящих путей.

Медикаментозная канцеропревенция: данные доказательной медицины

Применение лекарственных средств, которые способны ослаблять воспалительный ответ слизистой оболочки кишечника, представляет собой основу лечения ВЗК, и недавно полученные доказательства подтверждают целесообразность начала их применения на самых ранних стадиях заболевания. Так, в настоящее время, согласно рекомендациям Европейского общества по изучению болезни Крона и язвенного колита (ЕССО), стартовым противовоспалительным препаратом для лечения пациентов с ЯК легкой и среднетяжелой степени является 5-аминосалициловая кислота (5-АСК/месалазин). В случае неэффективности монотерапии 5-АСК лечение дополняют

топическими, а при необходимости – системными кортикостероидами. Сегодня на фармацевтическом рынке Украины представлен оригинальный немецкий препарат месалазина Салофальк, который в отличие от генериков имеет наиболее широкий диапазон лекарственных форм:

- таблетки (по 250 и 500 мг);
- гранулы (500 и 1000 мг, 1,5 и 3 г);
- ректальные суппозитории (250, 500 и 1000 мг);
- ректальная суспензия в клизмах (1 клизма объемом 60 мл содержит 4 г месалазина).

Это позволяет обеспечить целевую доставку препарата к очагам поражения и максимально индивидуализировать лечение в зависимости от конкретного клинического варианта течения заболевания, а также сделать терапию максимально комфортной для пациента.

5-АСК представляет собой основной метаболит сульфасалазина, характеризующийся высокой противовоспалительной активностью и хорошей переносимостью. Терапия месалазином (Салофальк) воздействует на ключевое звено патогенеза ВЗК и основной механизм колитассоциированного канцерогенеза – воспаление слизистой оболочки, купируя его и тем самым индуцируя заживление. Кроме того, в ряде исследований сообщается об антинеопластических свойствах месалазина (J.E. Axelar et al., 2016).

Так, Pinczowski и соавт. еще в 1994 г. сообщили о первом результате применения 5-АСК для предотвращения развития КРР при ЯК. Авторы показали, что сульфасалазин снижал риск развития КРР у пациентов с ЯК на 62%. Полученные ими данные вызвали огромный интерес исследователей, однако в последующих клинических испытаниях были получены противоречивые результаты оценки химиопрофилактических эффектов 5-АСК при ВЗК. Некоторые исследователи сообщали, что терапия 5-АСК достоверно снижала заболеваемость, ассоциированную с КРР у пациентов с ВЗК (G.A. Moody et al., 1996; T.P. van Staa et al., 2005; F.S. Velayos et al., 2006; F. Carrat et al., 2010; D.T. Rubin et al., 2013), тогда как результаты других исследований указывали на незначительную протективную роль препарата. Исследования по оценке эффектов 5-АСК у пациентов с ВЗК ранее проводились с использованием популяционных и клинических данных, что могло обуславливать систематические ошибки в анализе (J.E. Vaars et al., 2011). Более того, химиопрофилактические эффекты 5-АСК могут различаться при КРР и дисплазии у пациентов с ЯК и БК, а дозировка 5-АСК – варьировать в зависимости от конкретного исследования и географического региона. Это обосновывает целесообразность отдельного анализа таких искажающих факторов.

В последние годы было опубликовано 5 новых исследований по оценке риска развития рака при ВЗК, в которые в целом было включено 2655 участников (D.T. Rubin et al., 2013; U. Nieminen et al., 2014; T.M. Nowacki et al., 2015; Q. Zhang et al., 2015; H. Cheddani et al., 2016). В 2017 г. X. Qiu и соавт. с целью оценки риска развития КРР и дисплазии (предраковых изменений слизистой оболочки кишечника) у пациентов с ВЗК, получающих терапию 5-АСК, выполнили масштабный систематический обзор и метаанализ 26 обсервационных исследований, в который в том числе были включены 5 вышеупомянутых последних исследований. Участие в этих исследованиях в целом приняли 15460 пациентов с ВЗК. Помимо общей оценки влияния 5-АСК на риск развития КРР и дисплазии

с целью дальнейшего углубления понимания роли этого препарата в химиопрофилактике канцерогенеза при ЯК и БК в этом метаанализе отдельно исследовались эффекты низких и высоких доз 5-АСК у пациентов из разных географических регионов.

Как показали результаты метаанализа этих 26 исследований, терапия 5-АСК в целом обладает химиопрофилактическим эффектом в отношении развития КРР/дисплазии у пациентов с ВЗК (относительный риск – ОР – 0,58; 95% ДИ 0,45–0,75).

Однако примечательно, что этот эффект был значимым только в клинических исследованиях (ОР 0,51; 95% ДИ 0,39–0,65), но не в популяционных (ОР 0,71; 95% ДИ 0,46–1,09). Это может объясняться несколькими причинами. Во-первых, участники клинических исследований как правило имеют более выраженную активность заболевания и более высокий изначальный риск развития КРР/дисплазии, чем лица, данные которых анализируют в ходе популяционных исследований. Во-вторых, пациенты, находящиеся на стационарном лечении, обычно принимают лекарственные препараты более регулярно, чем амбулаторные больные, а имеющиеся у них отягчающие факторы (обширность поражения слизистой оболочки, степень тяжести, сопутствующая патология, прием других медикаментов и др.) регистрируются более тщательно. В-третьих, результаты клинических исследований более «чувствительны» к систематической ошибке отбора, если контрольные случаи не выбраны из той же популяции, что и исследуемые случаи.

Согласно результатам метаанализа, химиопрофилактический эффект 5-АСК был четко выражен при ЯК (ОР 0,46; 95%

ДИ 0,34–0,61), но не при БК (ОР 0,66; 95% ДИ 0,42–1,03). Это означает, что у пациентов с ЯК преимущества в плане предотвращения канцерогенеза могут быть более выражены, чем у пациентов с БК. Было также продемонстрировано, что химиопрофилактический эффект 5-АСК реализуется в отношении именно КРР (ОР 0,54; 95% ДИ 0,39–0,74), но не дисплазии (ОР 0,47; 95% ДИ 0,20–1,10). У пациентов с ВЗК дозировка месалазина $\geq 1,2$ г/сут обеспечивала более выраженные протективные эффекты в отношении развития КРР/дисплазии, чем дозировка $< 1,2$ г/сут.

Таким образом, основной вывод этого масштабного метаанализа для практического врача состоит в том, что поддерживающая терапия месалазином в дозах $\geq 1,2$ г/сут позволяет не только сохранить ремиссию, но и обеспечить значимое снижение риска развития КРР у пациентов с ВЗК.

Выводы

Для эффективного решения проблемы профилактики и раннего выявления КРР у пациентов с ВЗК (особенно у больных с изначально высоким риском развития рака) необходимо внедрение в клиническую практику целого комплекса мер. Они включают раннюю диагностику заболевания, обеспечение приверженности к долгосрочному соблюдению рекомендуемого графика колоноскопического мониторинга и, конечно же, назначение адекватной противовоспалительной терапии. Последняя включает в первую очередь месалазин (Салофальк) как препарат, применение которого в контексте канцеропревенции у данной категории больных сегодня можно считать обоснованным с позиций доказательной медицины.

Подготовила Елена Терещенко

3

Салофальк®

Ефективність та безпека, перевірена часом

Салофальк® гранули

Єдині гранули месалазину з інноваційною технологією подвійного вивільнення на основі оригінальної полімерної матриці

- Висока ефективність в індукції та підтримці ремісії у переважній більшості пацієнтів¹⁻⁴
- Потужна протизапальна дія протягом всього товстого кишечника та прямої кишки¹⁻⁴
- Висока ефективність при проктосигмоїдитах: ремісія у 86% пацієнтів¹⁻⁴

УВАГА! Тепер в Україні Салофальк гранули 3 г та 1,5 г для стартової та підтримуючої терапії виразкового коліту.

Різноманіття лікарських форм при будь-якій локалізації запального процесу для індивідуального підбору ефективного лікування при виразковому коліті та хворобі Крона

1. Kruis et al. Gut. 2009; 58:235-240. 2. Gibson P, et al. A combined oral and extended release formulation of mesalazine demonstrates better clinical outcome in distal active ulcerative colitis than a solely oral delayed release formulation. Gut. 2009; 58(Suppl 3): A325P1050. 3. Leifer et al. Aliment Pharmacol Ther. 2011; in press. 4. Салофальк, инструкция для медичного застосування препарату.

Інформація про лікарський засіб для медичних та фармацевтичних працівників для застосування в професійній діяльності.
Перед застосуванням уважно ознайомитись з інструкцією для медичного застосування, зокрема з інформацією щодо дози для дітей. Максимально дозволена та розбита дози.
Салофальк гранули РП № ІА/3745/01/01, РП № ІА/3745/01/02, РП № ІА/3745/01/03, РП № ІА/3745/01/04, Салофальк суппозитори РП № ІА/3745/03/01, РП № ІА/3745/03/02, Салофальк суспензія РП № ІА/3745/02/01, Салофальк оболочка РП № ІА/3745/04/01, РП № ІА/3745/04/02, Ексклюзивний дистрибутор ПАТ «Натурфарм», вул. Лесю, 30а, м. Київ, Пушча-Водиця, 04075, телефон: (044) 401-81-03, info@naturfarm.com.ua

Виробник: Dr. Falk Pharma GmbH (Німеччина)

Постачальник: Альпен Фарма АГ (Швейцарія)