

7. *Кривобородов Г.Г., Имамов О.Э.* Лечение аденомы предстательной железы методами локальной гипертермии и термотерапии // Тер. архив. — 1995. — № 10. — С. 45–48.
8. *Лопаткин Н.А.* Длительное лечение больных с доброкачественной гиперплазии предстательной железы простаром // Урология и нефрология. — 1996. — № 1. — С. 2–4.
9. *Лоран О.Б., Пушкарев Д.Ю., Раснер П.И.* Патогенетические основы медикаментозной терапии симптоматической доброкачественной гиперплазии простаты α -адреноблокаторами // Леч. врач. — 2001. — № 9. — С. 22–25.
10. *Мазо Е.Б., Дмитриев Д.Г.* Клинический эффект применения препарата «Простамол-уно» у больных с ДГПЖ и хроническим простатитом // Урология. — 2001. — № 5. — С. 38–41
11. *Кривобородов Г.Г., Коблов Н.Л., Маленко В.Л., Трошин И.И.* Отдаленные результаты локальной трансректальной гипертермии у больных с доброкачественной простатой и ее осложнениями // Урол. и нефрол. — 1995. — № 6. — С. 47–48.
12. *Barna J., Jolba M., Fowler C.* Transurethral Vaporization of the Prostate. — Berlin, 1994. — 59 p.
13. *Chappie C.R., Andersson K.F., Bono V.A.* A-blockers clinical results in: proceedings of the fourth international consultation on BPH — Paris, 1997. — P. 616–632.
14. *Crowley A.R., Horowitz M., Chan E.* Transurethral resection of the prostate versus open prostatectomy: Long-term mortality comparison. // J. Urol. — 1995. — Vol. 153. — P. 695–697.
15. *Dahlstrand C., Walden M., Deirsson G.* Transurethral microwave thermotherapy versus transurethral resection for symptomatic obstruction: a prospective randomized study with a 2-year follow-up. // Br. J. Urol. — 1995. — Vol. 76. — P. 614–618.
16. *Eduwars L.* Transurethral incision of the prostate or bladder neck incision // The Prostate. — 1989. — P. 245–249.

Поступила 14.07.2005

УДК 616.34 - 07 - 006.6

СКРИНИНГ КОЛОРЕКТАЛЬНОГО РАКА (литературный обзор)

Е.И. Михайлова, С.И. Пиманов, Э.Н. Платошкин, Н.В. Филипенко

**Гомельский государственный медицинский университет
Витебский государственный медицинский университет**

Колоректальный рак (КРР) занимает в настоящее время в структуре онкологических заболеваний по частоте третье и по смертности второе место после рака легких. Пятилетняя выживаемость больных с КРР определяется стадией болезни на момент постановки диагноза. Массовое использование основных методов скрининга с последующим эндоскопическим или рентгенологическим обследованием пациентов группы повышенного риска является адекватными мерами для своевременной диагностики и лечения рака толстой кишки.

Ключевые слова: колоректальный рак, методы скрининга, эндоскопические и рентгенологическое обследование, иммуноферментные тесты.

SCREENING FOR COLORECTAL CANCER (literature review)

E.I. Mikhailova, S.I. Pimanov, E.N. Platoshkin, N.V. Filipenko

**Gomel State Medical University
Vitebsk State Medical University**

At present, in structure of oncological diseases colorectal cancer takes the third place in frequency and the second place in mortality after cancer of lungs. Five-year survival rate of patients with colorectal cancer is determined by the stage of disease at the moment of making the diagnosis. Mass usage of basic screening methods with further endoscopic or radiological investigation of the patients in a higher risk group is an adequate action for an in time diagnostics and treatment of colorectal cancer.

Key words: colorectal cancer, screening methods, endoscopic and x-ray examination, immune-enzyme tests.

Введение

Колоректальный рак является в настоящее время глобальной проблемой в медицине, так как занимает в структуре онкологических заболеваний по частоте третье и по смертности второе место после рака легких. По данным IDCA (International Digestive Cancer Alliance) ежегодно в мире регистрируется 950 000 новых случаев рака толстой кишки [51]. Максимальная заболеваемость КРР зарегистрирована в штате Коннектикут (США) и Саскачеване (Канада) — 50 случаев на 100 000 населения [14]. По сведениям Американского противоракового общества, ежегодно от этого заболевания умирает более 60 000 человек и регистрируется 140 000 новых случаев заболевания [7, 13]. В России в 1960 г., по данным Онкологического научного центра РАМН, было зарегистрировано 5007 больных с впервые установленным диагнозом КРР, а к 2002 г. их число увеличилось более чем в 7 раз и достигло 37999. Если в 1991 г. в Республике Беларусь заболеваемость КРР составляла 11,5 на 100 тыс. населения, то к 2003 г. этот показатель вырос до 17,8 [11, 17].

Риск развития КРР в течение всей жизни, по данным Ивашкина В.Т., составляет у мужчин 6,02%, а у женщин — менее 5,77% [2]. Вероятность заболеваемости КРР значительно возрастает после 50 лет. Пятилетняя выживаемость за последние 5 лет возросла с 46 до 62%, однако величина этого показателя целиком определяется стадией болезни на момент постановки диагноза [2, 3]. При локальной форме рака она составляет 92%, при раке с регионарными метастазами — 64%, при раке с отдаленными метастазами — 7%. В 41% случаев диагностика происходит на стадии неинвазивного рака, в 35% — рака с метастазами в регионарные лимфатические узлы, в 16% — рака с отдаленными метастазами [2]. За рубежом структура выявляемости КРР по стадиям сходная. Во время первичной диагностики в США у 37% больных рак выявляется без метастазов, у 28% — с регионарными метастазами и у 35% — с отдаленными [3]. В Республике Беларусь аналогичные показатели ранней диагностики КРР также неудовлетворительны. Так, в 1995 г. только у 29,7% больных этот диагноз установлен на 1–2 стадиях заболевания, в то время как у 32,0% пациентов диагностирован уже на 4 стадии [17]. В 2003 г. аналогич-

ные показатели составили 50,0% и 21,6% соответственно [11]. Даже исходя из этих цифр, приходится признать, что в половине случаев диагностика запаздывает. В то же время существуют надежные доказательства того, что снижение уровня смертности от КРР может быть достигнуто путем выявления и лечения ранних его форм наряду с выявлением и удалением аденоматозных полипов [44]. Решение этой задачи возможно лишь посредством массового лабораторного и/или инструментального скрининга популяции с повышенным риском КРР, даже при отсутствии каких-либо жалоб пациентов и симптомов со стороны желудочно-кишечного тракта. Вывод о необходимости скрининга для выявления КРР был сделан ведущими специалистами из-за отсутствия клинических проявлений заболевания на ранних стадиях и обоснован многочисленными исследованиями [3, 15, 42, 50]. Факторы, повышающие риск развития КРР, представлены в таблице 1 [38].

Принципы скрининга и его экономическая целесообразность

Определение термина «скрининг» (применимо к неопластической патологии толстой кишки) — это идентификация у пациента нераспознанного ранее заболевания путем опроса, физикального и лабораторного исследований или с помощью других процедур, которые могут быть выполнены относительно быстро [15].

Основные принципы скрининга КРР:

1. Пациенты с клиническими симптомами КРР не подлежат скринингу, а должны быть обследованы в соответствии с подозреваемым заболеванием.

2. Семейные и индивидуальные факторы риска должны быть оценены при решении вопроса о методе и времени начала скрининга.

3. Врач должен рекомендовать дальнейшее обследование толстой кишки после положительного результата скринингового теста.

4. Пациент должен быть проинформирован о положительных и отрицательных сторонах каждого из применяемых тестов и схем, что позволит ему сделать информированный выбор [1].

5. Скрининг должен быть экономически целесообразен.

6. В результате успешного скрининга заболевание должно выявляться преимущественно на курабельных стадиях [33].

Таблица 1

Факторы, повышающие риск развития колоректального рака

Возраст старше 40 лет
Семейный полипозный синдром: <ul style="list-style-type: none">• Наследственный аденоматоз толстой и прямой кишки.• Синдром Gardner.• Синдром Turcot.• Синдром Peutz-Jeghers.
Семейный раковый синдром: Наследственный неполипозный КРР (HNPCC — heredity nonpolyposis colorectal cancer): Наличие у членов семьи и близких родственников КРР или sporadic колоректальной аденомы. Наличие в анамнезе пациента sporadic КРР (у женщин — также рака молочной железы и эндометрия).
Воспалительные заболевания кишечника: <ul style="list-style-type: none">• Хронический язвенный колит.• Болезнь Крона.• Радиационный проктоколит.• Инвагинальная лимфогранулема.

Анализ стоимостной эффективности скрининговых программ по КРР показывает, что данные проекты достигают довольно больших успехов при вполне приемлемых для общества затратах. Скрининг КРР является экономически более выгодным, чем многие другие скрининговые программы, широко вошедшие в практику в ряде зарубежных стран, например, маммография как метод скрининга рака молочной железы. В США, по данным G.S. Gazelle, год продления жизни больным раком молочной железы или шейки матки при проведении скрининговых программ обходится в \$ 8000–50000, а стоимость одного года продления жизни больным КРР благодаря программам, основанным на выявлении скрытой крови в кале, составляет, по различным источникам, от 2 до 15 000 \$. При проведении колоноскопии в качестве скрининговой программы 1 раз в 10 лет аналогичные цифры составляют \$ 9000–22000 за один год продления жизни пациента [22]. Примерная стоимость скрининга населения США составляет более 1 млрд. долларов в год.

В Европе один год продления жизни больным КРР обходится приблизительно в \$5000 [19]. Стоимость продления года жизни больным КРР благодаря программе исследования скрытой крови в кале в Дании составила \$2100–5300 [24].

Стоимость Австралийской программы по скринингу КРР, в которой участвовали 24000 пациентов, составила примерно 740 000 \$ в год, что соответствует 4800 \$ при выявлении каждого случая полипа и 15 700 \$ при выявлении одного больного КРР[23].

При проведении в Японии программы скрининга КРР иммунохимическим методом выявления скрытой крови в кале стоимость 1 теста составила \$10,91, при положительном результате теста дальнейшее обследование пациента обходилось в \$136,36. Стоимость выявления 1 случая КРР благодаря данной программе составила \$4136,36 [41].

Скрининговые методы

В клинической практике существует 4 основных скрининговых метода для выявления КРР:

- анализ кала на скрытую кровь;
- гибкая сигмоидоскопия;
- фиброколоноскопия;
- ирригоскопия методом двойного контрастирования толстой кишки.

Самым дешевым и широко используемым методом скрининга является анализ кала на скрытую кровь, чаще всего основанный на выявлении обладающего пероксидазной активностью гемоглобина с помощью гваякового теста, бензидиновой или пирамидиновой пробы. По данным российских ученых, из тестов на скрытую кровь в

кале наименее чувствительной является проба Вебера с гваяковой смолой; ее положительный результат характеризует кровопотерю не менее 30 мл/сут, в то время как проба с бензидином бывает положительной при суточной кровопотере 10–15 мл. С другой стороны, из-за высокой чувствительности бензидиновая проба менее достоверна, так как ее результат в значительной степени зависит от влияния катализаторов, содержащихся в пищевых продуктах.

Большинство тестов, используемых в амбулаторной практике, основаны на клее «гваяк», который может окисляться в присутствии пероксидазы и перекиси водорода. Тест желательно проводить с пробами, взятыми из нескольких порций кала (3 последовательных дефекации). За несколько дней до исследования рекомендуется исключить употребление мяса, прием нестероидных противовоспалительных препаратов, препаратов железа и антиоксиданты типа витамина С. Разработаны несколько вариантов данного теста («Hemoccult», «Hemoccult II»), однако их чувствительность не превышает по самым оптимистичным данным 50%, а при ранних формах КРП составляет только около 5–10% [30]. Lieberman D. et al. сообщают о низкой чувствительности этого теста (23,9%) даже в диагностике опухоли более 10 мм в диаметре. В этом же исследовании ложноположительные результаты встречались в 6,2% случаев [37]. По данным Letsou G. et al., у 59% пациентов с полипами и у 36% с раком толстой кишки тест на скрытую кровь был отрицательным [35]. По нашим предварительным данным, чувствительность гемоккульт-теста по отношению к полипам толстой кишки составляет 60%, КРП — 68,8%. Проведенное в Германии скрининговое обследование более 60 тысяч пациентов 47–75 лет с использованием теста на скрытую кровь показало снижение смертности от рака толстой кишки в течение 10 лет в группе скрининга на 18% [32]. Рекомендуется проводить тест на скрытую кровь по крайней мере один раз в год. При сравнении двух скрининговых методик, использующих тест на скрытую кровь — ежегодное прохождение теста или раз в два года, выживаемость в группе ежегодного скрининга была достоверно большей [39]. В то же время существует мнение, что снижение смертности от КРП в европейских странах после рандомизированных ис-

следований по скрытой крови было достигнуто не только благодаря скринингу как таковому, но и за счет более тщательного и интенсивного наблюдения за данной популяцией [19]. Преимущество этого метода состоит в относительно небольшой стоимости и технической простоте теста: пациент может проводить его в домашних условиях.

Иммунохимические тесты определения скрытой крови в кале, основанные на иммунологической реакции с человеческим гемоглобином, не требуют специальной диеты и ограничения приема медикаментов [38, 47]. Чувствительность метода, по данным различных авторов, весьма вариабельна и колеблется в пределах 26–95%, специфичность приближается к 90%, а частота ложноположительных результатов — к 5%. По нашим предварительным данным, чувствительность иммунохимического теста (gabOCCULT «GABMED», Норвегия) по отношению к полипам толстой кишки составляет 66,7%, к КРП — 88,8%. Однако в качестве скрининга эта проба используется реже из-за более высокой стоимости и необходимости ее постановки в условиях лаборатории.

Изотопные методы (с радиоактивным хромом — ^{51}Cr) позволяют определять скрытую кровь в кале количественным способом. Они более специфичны, чем пероксидазные тесты, однако менее практичны для широкомасштабных скрининговых исследований и используются только для определения следовых количеств крови. Комбинация с другими методами может позволить уточнить локализацию источника кровотечения. Чувствительность изотопных методов составляет 5 мл крови/сут.

К еще одному типу методов определения скрытой крови в кале относится гемопорфириновая проба, основанная на реакции флюоресценции дикарбоксилированных порфиринов. Таким образом возможно определение содержания гемоглобина, миоглобина, гемов и порфиринов гемодериватов. Следовательно, при проведении гемопорфириновой пробы необходимы соблюдение диеты и ограничение приема медикаментов, как при использовании реакции с гваяковой смолой. Чувствительность метода низкая [47], его проведение требует постановки сложных лабораторных тестов, а стоимость одного исследования настолько велика, что исключает его массовое использование.

Таким образом, к основным достоинствам анализа кала на скрытую кровь следует отнести простоту исследования и его относительную

дешевизну, к основным недостаткам — высокую частоту ложноположительных и ложноотрицательных результатов (табл. 2) [18, 39].

Таблица 2

Причины ложноположительных и ложноотрицательных результатов теста на наличие скрытой крови в кале

Ложноположительные результаты	Ложноотрицательные результаты
<p>Мясо и рыба в рационе.</p> <p>Дивертикулез.</p> <p>Аноректальная патология:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Геморрой • Аноректальные трещины • Проктит <p>Присутствие пероксидазы кожуры овощей и фруктов (помидоры, вишня и т. п.).</p> <p>Патология желудочно-кишечного тракта:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Гастропатия вследствие приема нестероидных противовоспалительных препаратов. • Язвенная болезнь. • Пищеводная грыжа. • Новообразования желудка. 	<p>Рацион с низким содержанием шлаков.</p> <p>Витамин С в рационе.</p> <p>Несоблюдение сроков проведения анализа.</p> <p>Нарушение техники приготовления мазков.</p> <p>Отсутствие кровотечения из новообразования в момент сбора материала.</p> <p>Использование просроченных тест-наборов и реактивов.</p>

В последние годы в зарубежной печати появились результаты пока еще немногочисленных исследований, предлагающих фекальный кальпротектин (ФК) в качестве скринингового теста органической патологии желудочно-кишечного тракта, в т.ч. и КРР. Кальпротектин — белок, содержащийся в большом количестве в цитоплазме нейтрофильных гранулоцитов, активированных макрофагов и, в меньшей степени, моноцитов. Биологическая роль кальпротектина не выяснена, имеются данные о его антимикробной, кальций-связывающей и регуляторной активности. ФК определяется иммуно-ферментным анализом в пробах кала исследуемых, взятых из одной дефекации. По мнению Hoff G. et al., чувствительность ФК по отношению к любой неоплазии составляет 27% со специфичностью 76%. Чувствительность ФК по отношению к КРР составляет около 67% [27]. Похожие данные получили в своем исследовании Johne et al., определив чувствительность ФК в пределах 64% [28]. Hoff G. et al. обнаружили, что информативность иммунохимических тестов на скрытую кровь

выше, чем ФК и составляет 35%. Специфичность теста на скрытую кровь оказалась на уровне 90% [27]. Kronborg et al. не нашли статически достоверной разницы между уровнем ФК у больных с аденомой кишечника и без нее. Вместе с тем авторы обнаружили, что концентрация ФК возрастает при заборе не одного, а двух образцов кала из последовательных дефекаций. Не были найдены изменения в уровне ФК через 6–12 месяцев после удаления полипов. Авторы объясняют это тем, что уровень ФК был обусловлен не присутствием полипов, а воспалением слизистой кишечника [31]. По нашим предварительным данным, чувствительность теста по отношению к полипам толстой кишки невелика и составляет всего лишь 42,8%, а вот к КРР, напротив, значительно выше и достигает 92,3%.

Таким образом, работы по изучению ФК еще очень немногочисленны, а приводимые в них результаты исследований во многом нуждаются в уточнении. Чтобы окончательно оценить возможность использования ФК в скрининге КРР необходимы дальнейшие исследования в этом направлении.

В качестве скрининговой методики была также предложена сначала «жесткая», затем — гибкая сигмоидоскопия. Сигмоидоскопия позволяет успешно диагностировать КРР левой половины толстой кишки [44]. На основе обследования 2885 пациентов Lieberman D. et al. сообщали, что гибкая сигмоидоскопия позволяет выявить неоплазму кишки в 70,3% случаев [35], по данным других авторов, эта методика позволяет выявить до 95% аденом и 80% — инвазивного КРР [45]. Однако проксимальные отделы ободочной кишки для обследования этим способом недоступны, а около 30% опухолей этой области не ассоциированы с синхронными опухолями дистальной части кишки и при проведении сигмоскопии будут пропущены. Недостатком является и необходимость при выявлении патологии левой половины толстой кишки повторного исследования — фиброколоноскопии (ФКС). На основе обследования 4411 пациентов Muller et al. сообщают о 60-процентном снижении риска смерти от КРР при использовании скрининговой сигмоидоскопии [43]. Скрининговая эффективность сигмоидоскопии одинакова при ежегодном осмотре и при осмотре раз в три года: развитие злокачественной опухоли из полипа редко происходит быстрее, чем за 3 года [29, 49]. По данным ряда авторов, «защитный эффект» сигмоидоскопии может длиться до 10 лет [48]. Однако сигмоидоскопия никогда не была популярной в виде скрининга из-за недоброжелательного отношения к ней пациентов, возможно, вследствие дискомфорта, который сопровождает эту процедуру [4]. Высока и вероятность осложнений при ее проведении. Например, частота перфорации составляет 0,01% (1 на 10 000) [21].

Использование комбинации теста на скрытую кровь и сигмоидоскопии повышает эффективность скрининга по сравнению с любым из этих методов, взятым отдельно. Однако даже сочетание однократного теста на скрытую кровь с сигмоидоскопией позволяет выявить злокачественную опухоль толстой кишки только у 75,8% пациентов [37].

ФКС в настоящее время играет ведущую роль в установлении или исключении колоректальной патологии [6, 36]. Однако не следует считать ФКС методом абсолютно и 100% исключаящим патологию тол-

стой кишки. Тщательное морфологическое исследование с отбором большого количества биоптатов, повторными и расширенными биопсиями повышают вероятность правильного диагноза, но не позволяет избежать ошибок. У 5–15% пациентов ФКС не может быть выполнена в полном объеме, включающем осмотр слепой кишки, из-за плохой подготовки пациентов и технических сложностей, возникающих при выполнении процедуры [4, 21]. Так, по данным П.А. Никифорова, у 28 из 377 пациентов через год после выполнения колоноскопии был выявлен рак II или III стадии, а у 34 — рак I стадии, что косвенно свидетельствует о возможном пропуске этой патологии при первичном осмотре [6]. Часто не диагностируются опухоли в местах физиологических изгибов. Rex et al. сообщают о ложноотрицательной диагностике 25% аденом размером менее 10 мм и 6% — размером более 10 мм при стандартной ФКС [44]. В одном из исследований скрининговая ФКС позволила уменьшить встречаемость КРР на 3570 случаев на 100000 населения в течение 10 лет [43].

Главными недостатками колоноскопии являются ее дискомфорт для обследуемого, дороговизна и возможные осложнения. Установлено, что приблизительно при 0,2% колоноскопий возникают такие осложнения, как кровотечения или перфорации [4, 15]. На 10 000 процедур приходится 1–3 случая перфорации [21]. Имеются данные, что при использовании ФКС для скрининга КРР у женщин в возрасте 50–55 лет число случаев прободения составит около 2 на каждый случай обнаружения рака [15].

Большинство исследователей считает, что такие сложные диагностические тесты, как ФКС, выполнение которой стоит дорого, требует специального визита к врачу и подготовки кишечника, показаны для обследования пациентов с симптомами КРР, но не для скрининга. Имеются неопровержимые доказательства необходимости скрининга с использованием ФКС у людей с повышенным риском развития КРР по семейному анамнезу (синдромы Линча, Пейтца-Егерса, Тюрко, семейный ювенильный полипоз, полипоз толстой кишки) [38]. Однако для массового скрининга процедура малоприемлема [15].

Ирригография с двойным контрастированием является достаточно чувствительным методом выявления КРР и аденом больших размеров (более 90%). Ряд авторов сообщают о более высокой его эффективности при инфильтративном росте опухоли [20]. Недостатками ирригографии являются низкий процент диагностики раннего КРР, в особенности его поверхностно распространяющихся форм, значительное количество ложноположительных результатов и невозможность морфологической верификации диагноза. Данная методика позволяет выявить 50–80% полипов менее 1,0 см, 70–90% — более 1,0 см и 55–85% — рака стадии А, В по Duke [26]. В любом случае при обнаружении патологии проведение ФКС необходимо для подтверждения и морфологической верификации диагноза. Winawer S. et al. на основе обследования 973 пациентов, ранее перенесших полипэктомию, сравнили эффективность диагностики полипов толстой кишки с помощью двойного контрастирования с барием и ФКС [52]. Ирригография выявила только 39% полипов, обнаруженных при ФКС, причем эта цифра варьировала от 32 до 52% при образованиях менее 0,5 и более 0,6 см соответственно. Таким образом, степень выявления полипов при ирригографии в значительной степени зависела от их размеров. Необходимо отметить, что не было выявлено 48% аденом размером больше 1,0 см — наиболее опасных в плане озлокачествления. При проведении ФКС не были выявлены 20% аденом (26% и 6% при образованиях менее 0,5 см и 0,6 — 1,0 см соответственно), диагностированных с помощью ирригографии, однако ни одного образования более 1,0 см в диаметре пропущено не было. Рекомендуемая частота выполнения ирригографии с двойным контрастированием с целью скрининга КРР — 1 раз в 5 лет, хотя сведения о снижении смертности после скрининга путем ирригоскопии отсутствуют [21].

По сравнению с эндоскопическими методами вероятность осложнений при ирригографии с двойным контрастированием невелика (1 перфорация на 25 000 исследований), хотя для популяции здорового населения этот риск является существенным. Немаловажен и тот факт, что риск многократного длительного рентгенологического облучения окончательно не выяснен [16].

Новым методом диагностики патологии толстой кишки является виртуальная колоноскопия, впервые предложенная в 1994 году. Она позволяет на основе множества срезов, полученных с помощью компьютерного томографа и обработанных специальной программой, получить изображение толстой кишки изнутри. Этот метод выявляет образования более 10 мм в 90% случаев, а менее 10 мм — в 70–80% случаев [34]. Однако возможны и ложноположительные результаты, чаще всего обусловленные неадекватной подготовкой. Большим недостатком виртуальной колоноскопии является невозможность морфологической верификации диагноза.

Одним из перспективных направлений в диагностике КРР является исследование уровня онкомаркеров. Если для выявления наследственных форм полипозов толстой кишки и КРР молекулярно-генетическая диагностика является достаточно признанным методом в развитых странах, то для скрининга sporadического рака такие методики еще находятся на этапе поисковых исследований [31]. Широкое внедрение в практику молекулярно-генетических маркеров в качестве скрининговых тестов еще не произошло.

Наиболее перспективным в этом отношении считался раково-эмбриональный антиген (РЭА). Однако позднее оказалось, что уровень РЭА повышен при многих других заболеваниях. Например, экспрессия маркера наблюдается у 60–90% больных КРР, у 50–80% — раком поджелудочной железы, у 25–50% — раком желудка и молочной железы, а также у 20% курильщиков. Содержание РЭА повышено при гепатитах, неспецифическом язвенном колите и болезни Крона. Кроме того, РЭА мало чувствителен на начальных стадиях КРР [15].

Установлено, что в процессе канцерогенеза участвуют несколько генов: ген APC (adenomatosis polyposis coli), онкогены K-ras и N-ras, ген p53, DCC-ген (detected in colorectal cancer), DNA MMR-гены (mismatch repair).

Ген APC расположен в длинном плече 5-й хромосомы. Он ответственен за угнетение апоптоза и стимуляцию пролиферации эпителия. При семейном аденоматозном полипозе мутация гена APC наблюдается в 80% случаев.

Трансформирующие гены семейства *ras* расположены в хромосоме 12 (*K-ras*) и хромосоме 1 (*N-ras*). Мутации этих генов обнаруживаются у 50% больных КРР. При этом поток воздействий, активирующих пролиферацию клетки, не блокируется и происходит ее непрерывное деление.

Ген *p53* в норме тормозит клеточную прогрессию и трансформацию. Его мутация исключает возможность репарации ДНК, а также апоптоза клетки. Мутация этого гена обнаруживается в 75% случаев злокачественного новообразования толстой кишки. Считается, что экспрессия данного гена является маркером неблагоприятного прогноза для больных КРР.

Ген *DCC* отвечает за процессы клеточной адгезии. При снижении его экспрессии наблюдается рассеивание опухолевых клеток. Частота мутации данного гена при КРР достигает 70%.

Мутация *DNA MMR*-генов приводит к снижению процессов репарации в клетках. Их структура нарушена в 15% случаях наследственного неполипозного КРР.

Мутация гена *APC* приводит к семейному аденоматозному полипозу.

Заболевания с наследственными генетическими дефектами генов *K-ras*, *p53* и *DCC* неизвестны. Их мутации являются приобретенными в процессе жизни. Некоторые авторы рассматривают определение мутированных генов как возможность первичной профилактики КРР в будущем, хотя этот вопрос полностью не изучен. Замещение или подавление мутированных генов составляет перспективное направление в профилактике и лечении КРР, однако оно находится в стадии эксперимента [3, 5].

Определение мутации гена *K-ras* по экспрессии его белка в образцах кала пациента является многообещающим направлением скрининга КРР, но пока доступная для широкого применения методика отсутствует. В то же время не удалось установить корреляционную связь между мутацией гена *K-ras* в образцах опухоли толстой кишки и дальнейшим прогнозом течения болезни.

Определение маркера *CA-19-9* имеет прогностическое значение при КРР. На практике он используется после оперативного лечения опухоли для оценки радикальности ее удаления [3].

Большинство специалистов считает необходимым дальнейшие глубокие исследования онкомаркеров КРР. По их мнению, в будущем этот метод может стать ведущим в скрининговой диагностике онкологической патологии.

Весьма полезными в диагностике КРР представляются возможности трансабдоминального ультразвукового исследования (УЗИ) толстой кишки. Для диагностики воспалительных заболеваний толстой кишки чувствительность метода колеблется от 77% до 91%, специфичность составляет 91–97%, прогностическая ценность положительного результата достигает 95%, а отрицательного — 78%. Применительно к КРР приводятся следующие диагностические характеристики: чувствительность ультразвукового метода составляет 97%, специфичность — 72% [5]. Точность диагностики КРР, по данным большинства авторов, определяется подбором больных, стадией и локализацией опухоли. УЗИ ободочной кишки широко применяется для оценки распространенности, локализации и топографических соотношений при различных патологических процессах кишечника, в том числе при КРР. Использование его на дооперационном этапе у больных КРР позволяет с высокой достоверностью определить распространение опухолевого процесса и обосновать лечебную тактику [8].

По данным С.И.Пиманова и соавт., ультразвуковая трансабдоминальная скрининговая диагностика КРР I стадии невозможна, при II стадии нередко наблюдаются ложноотрицательные результаты, тогда как в случае III–IV стадии УЗИ позволяет выявить почти всех больных КРР [10].

Делались попытки создания методов УЗИ кишечника, основанных на принципах ирригоскопии, при его заполнении жидкими средами. Однако метод является трудоемким, требует больших затрат времени и сопряжен с дискомфортом для больного. Поэтому он неприемлем для скрининга КРР.

Таким образом, наиболее эффективный и экономически выгодный способ проведения скрининга КРР остается предметом дискуссий. Постоянно разрабатываются и апробируются как новые виды тестов, например, генетическое тестирование, иммуноферментные тесты на скрытую кровь,

так и алгоритмы проведения скрининга. Однако непреложной истиной остается факт, что скрининг населения для выявления колоректального рака экономически обоснован и необходим.

ЛИТЕРАТУРА

1. Агашин М.Ю., Хамошин А.В. Скрининг колоректального рака // Методическая разработка. — Владивосток, 2002.
2. Ивашкин В.Т. Колоректальный рак // Рос. журн. гастроэнтерол., гепатол., колопроктол. — 1999. — № 1. — С. 88–95.
3. Гарин А.М. Рак толстой кишки. Современное состояние проблемы. — М.: ИЧП фирмы «РИЧА», 1998. — 58 с.
4. Гастроэнтерология: пер. с англ. / Под ред. Дж. Александера Вильямса, Х. Дж. Биндера. — М.: Медицина, 1985. — 320 с.
5. Лемешко З.А. Возможности выявления рака толстой кишки при ультразвуковом исследовании // Рос. журн. гастроэнтерол., гепатол., колопроктол. — 1999. — Т. 6. — № 4. — С. 131–132.
6. Никифоров П.А. Клинико-эндоскопическая диагностика рака толстой кишки // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии — 1997. — № 3. — С. 19–20.
7. Основы современной клинической онкологии. — Саратов: Слово, 1995.
8. Орлова Н.П. Клиническое значение ультразвукографии в диагностике рака толстой кишки // Рус. мед. журн. — 1998. — Т. 6. — № 19. — С. 1258–1264.
9. Пиманов С.И., Лемешко З.А., Вергасова Е.В. Скрининговая диагностика рака ободочной кишки // Рос. журнал гастроэнтерологии, гепатологии и колопроктологии. — 2001. — № 6. — С. 15–23.
10. Пиманов С.И., Вергасова Е.В., Луд Н.Г. Скрининговая ультразвуковая диагностика рака ободочной кишки // SonoAce International. — 2002. — № 10. — С. 5–11.
11. Поляков С.М., Моцук К.В., Левин Л.Ф. Злокачественные новообразования в Беларуси 1994–2003 гг. — Мн.: БелЦМТ, 2004. — 203 с.
12. Портной Л.М. Место современной традиционной рентгенологии в диагностике опухолей толстой кишки // Методическое пособие. — М., 2000.
13. Смулевич В.Б., Соленова Л.Г., Белякова С.В. Заболеваемость и смертность от злокачественных новообразований. — М.: ВИНТИ, 1988.
14. Эпидемиология неинфекционных заболеваний / Под ред А. М. Вихерта и А. В. Чаплина. — М.: Медицина, 1990. — 272 с.
15. Флетчер Р., Флетчер С., Вагнер Э. Клиническая эпидемиология. — М.: Медиа сфера, 1998. — 620 с.
16. Фромм Г., Алберт М.Б. Раннее выявление колоректального рака // Рос. журн. гастроэнтерол., гепатол., колопроктол. — 1998. — Т. 8. — № 4. — С. 79–82.
17. Якимович Г.В., Поляков С.М. Злокачественные новообразования в Беларуси 1986–1995 гг. / Под ред. А.Е.Океанова. — Мн.: БелЦМТ, 1996. — 171 с.
18. Ahlquist D.A., Wieand H.S., Moertel C.G. et al. Accuracy of fecal occult blood screening for colorectal neoplasia // JAMA — 1993. — Vol. 269. — P. 1262–1267.
19. Coebergh J.W.W. Challenges and pitfalls of mass screening in the European Union // Europ. J. Cancer. — 2000. — Vol. 36. — P. 1469–1472.
20. Fork F.T. Double contrast enema and colonoscopy in polyp detection // Gut. — 1981. — № 22. — P. 971–977.
21. Frommer D.J. What's new in colorectal cancer screening? // J. Gastroenterol. Hepatol. — 1998. — Vol. 13. — № 5. — P. 528–533.
22. Gazelle G.S., McMahon P.M., Scholz F.J. Screening for colorectal cancer // Radiology. — 2000. — Vol. 215. — № 2. — P. 327–335.
23. Gow J. Costs of screening for colorectal cancer: An Australian programme // Health Economics. — 1999. — Vol. 8. — № 6. — P. 531–540.
24. Gyrd Hansen D., Sogaard J., Kronborg O. Colorectal cancer screening: efficiency and effectiveness // Health Econ. — 1998. — Vol. 7. — P. 9–20.
25. Hixson L.J., Fennerty M.B., Sampliner R.E., Garewal H.S. Prospective blinded trial of the colonoscopic miss-rate of large colorectal polyps // Gastrointest Endosc. — 1991. — № 37. — P. 125–127.
26. Hoff G., Foertser A., Vatn M.N., Sauer J., Larsen S. Epidemiology of polyps in the rectum and colon. Recovery and evaluation of unresected polyps 2 years after detection // Scand J Gastroentero. — 1986. — № 21. — P. 853–862.
27. Hoff G., Gratmol E., Thiis-Evensen E., Bretthaur M. et al. Testing for fecal calprotectin in the Norwegian Colorectal Cancer Prevention trial on flexible sigmoidoscopy screening: comparison with an immunochemical test for occult blood (FlexSureOBT) // Gut. — 2004. — № 53. — P. 1329–1333.
28. Johne B., Kronborg O. et al. A new fecal calprotectin test for colorectal neoplasia. Clinical results and comparison with previous method // Scand J Gastroenterol. — 2001. — № 36. — P. 291–296.
29. Knight K.K. Occult blood screening for colorectal cancer // JAMA. — 1989. — № 261. — P. 567–569.
30. Kronborg O., Fenger C., Olsen J., Jurgensen O.D., Sundergaard O. Randomised study of screening for colorectal cancer with fecal occult blood test at funen in Denmark. Lancet (in press).
31. Kronborg O., Ugstad M., Fuglerud P, et al. Faecal calprotectin levels in a high risk population for colorectal neoplasia. — Gut. — 2000. — № 46. — P. 795–800.

32. *Kruskal J.B.* Virtual colonoscopy // UpToDate.com. — 2000.
33. *Lambert R.* An overview of the epidemiology and prevention of digestive cancer // World Gastroenterol. News. — 2003. — Vol.8. — № 2. — P. 21–25.
34. *Letsou G. et al.* Screening for colorectal neoplasms. A comparison of the fecal occult blood test and endoscopic examination // Dis Colon Rectum. — 1987. — № 30 (11). — P. 839–843.
35. *Lieberman D.A. et al.* Of Colonoscopy to Screen Asymptomatic Adults for Colorectal Cancer // N. Engl. J. Med. — 2000. — № 343. — P. 162–168.
36. *Lieberman D.A. et al.* One-Time Screening for Colorectal Cancer with Combined Fecal Occult-Blood Testing and Examination of the Distal Colon // N. Engl. J. Med. — 2001. — № 345. — P. 555–560.
37. *Mandel J.S., Bond J.H., Church T.R., Snover D.C., Bradley G.M., Schuman L.M., Ederer F.* Reducing mortality from colorectal cancer by screening for fecal occult blood. Minnesota Colon Cancer Control Study // N. Engl. J. Med. — 1993. — № 328. — P. 1365–1371.
38. *Mandel J.S.* Colorectal cancer screening // Cancer metastasis REV. — 1997. — Vol. 16. — P. 263–279.
39. *Calabresi Ed.P., Schein Ph.S., Rosenberg S.A.* Medical Oncology. Basic Principles and Management of Cancer. — New York-Toronto — London, 1985.
40. *Muller A.D., Sonnenberg A.* Protection by endoscopy against death from colorectal cancer // Arch Intern Med. — 1995. № 155. — P. 1741–1748.
41. *Nakama H., Zhang B., Fattah A.S.M.A.* A cost-effective analysis of the optimum number of stool specimens collected for immunochemical occult blood screening for colorectal cancer // Eur. J. of Cancer. — 2000. — Vol. 36. — P. 647–650.
42. Recommendations on cancer screening in the European Union: Position Paper/ Advisory Committee on Cancer Prevention // Europ. J. Cancer. — 2000, — Vol. 36. — P. 1473–1478.
43. *Rex D.K.* Surveillance colonoscopy after resection of colorectal polyps and cancer // ISSN 1070. — 7212–1998. — Vol. 6. — № 2. — P. 1–5.
44. *Rozen P. et al.* The relative value of fecal occult blood tests and flexible sigmoidoscopy in screening for large bowel neoplasia // Cancer. — 1987. — № 60 (10). — P. 2553–2558.
45. *Selby J.V.* Sigmoidoscopy and mortality from colorectal cancer: the Kaiser Permanenter Multifase Evaluation Study // J. Clinical Epidemiology. — 1988. — № 41. — P. 427–434.
46. *Selby J.V., Friedman G.D., Quesenberry C.P., Weiss N.S.* A case-control study of screening sigmoidoscopy and mortality from colorectal cancer // N. Engl. J. Med. — 1992. — № 326. — P. 653–657.
47. *St. John D.S.B. Young G/P.* Stool occult blood testing for colorectal cancer: a critical analysis // Pract. Gastroenterol. — 1992. — № 8. — P. 19–23.
48. *Winawer S.J. et al.* Prevention of colorectal cancer by colonoscopic polypectomy. The National Polyp Study Workgroup // N. Engl. J. Med. — 1993. — № 329. — P. 1977–1981.
49. *Winawer S.J.* Colorectal cancer screening: clinical guidelines and rationale // Gastroenterology. — 1997. — Vol. 112. — P. 594–642.
50. *Winawer S.J. et al.* A Comparison of Colonoscopy and Double-Contrast Barium Enema for Surveillance after Polypectomy // N. Engl. J. Med. — 2000. — № 342. — P. 1766–1772.
51. *Winawer S., Classen M.* The International Digestive Cancer Alliance // World Gastroenterol. News. — 2003. — Vol. 8. — № 1. — P. 23–26.
52. *Yoshida Y.* Mass screening of colorectal cancer. Abstracts of Russia — Jap. Med. Symposium. — Khabarovsk, 1998. — P. 318.

Поступила 08.08.2005

УДК 616.36-002-036.12-097

АУТОИММУННЫЕ ПРОЯВЛЕНИЯ ПРИ ХРОНИЧЕСКОМ ВИРУСНОМ ГЕПАТИТЕ С

Демчило А.П.

Гомельский государственный медицинский университет

В статье представлен обзор литературы по аутоиммунным проявлениям при хроническом вирусном гепатите С — частота встречаемости, клинические особенности заболевания и принципы лечения.

Ключевые слова: хронический вирусный гепатит С, аутоантитела, аутоиммунный гепатит, интерферон.