

УДК 616.345-006-07-084

<https://doi.org/10.51523/2708-6011.2022-19-1-02>

## Иновационные подходы к профилактике колоректального рака

С. А. Шут<sup>1</sup>, В. Э. Платошкин<sup>2</sup>, Т. В. Платошкина<sup>2</sup>,  
Н. А. Никулина<sup>1</sup>, Н. В. Николаева<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Гомельский государственный медицинский университет, г. Гомель, Беларусь

<sup>2</sup>Гомельский областной клинический онкологический диспансер, г. Гомель, Беларусь

### Резюме

В статье обсуждаются современные взгляды на канцерогенез в толстой кишке и предраковые изменения слизистой оболочки. Приводятся основные положения последних отечественных, Американских, Британских и Европейских рекомендаций по оптимизации медицинской помощи пациентам с предраковыми заболеваниями толстой кишки и динамическому наблюдению за ними с позиций канцерпревенции.

**Ключевые слова:** колоректальный рак, повреждения ДНК, профилактика, онкомаркеры, колоноскопия, биопрепараты.

**Вклад авторов.** Шут С.А., Платошкин В.Э., Платошкина Т.В., Никулина Н.А., Николаева Н.В.: сбор материала, редактирование, обзор публикаций по теме статьи, проверка важности содержания, обсуждение, утверждение рукописи для публикации.

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

**Источники финансирования.** Исследование проведено без спонсорской поддержки.

**Для цитирования:** Шут СА, Платошкин ВЭ, Платошкина ТВ, Никулина НА, Николаева НВ. Иновационные подходы к профилактике колоректального рака. *Проблемы здоровья и экологии*. 2022;19(1):13–20. DOI: <https://doi.org/10.51523/2708-6011.2022-19-1-02>

## Innovative approaches to colorectal cancer prevention

Svetlana A. Shut<sup>1</sup>, Viktor E. Platoshkin<sup>2</sup>, Tatyana V. Platoshkina<sup>2</sup>,  
Natalya A. Nikulina<sup>1</sup>, Natalia V. Nikolaeva<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Gomel State Medical University, Gomel, Belarus

<sup>2</sup>Gomel Regional Clinical Oncological Dispensary, Gomel, Belarus

### Abstract

The article discusses modern views on colorectal carcinogenesis and precancerous changes in the mucous membrane and presents the key summaries of the latest domestic, American, British, and European guidelines on healthcare enhancement for patients with premalignant colorectal lesions and their dynamic follow-up from the standpoint of cancer prevention.

**Keywords:** colorectal cancer, DNA damage, prevention, tumor markers, colonoscopy, biological agents.

**Author contributions.** Shut S.A., Platoshkin V.E., Platoshkina T.V., Nikulina N.A., Nikolaeva N.V.: collection of material, editing, review of publications, checking the importance of the content, discussion, approval of the article for publication.

**Conflict of interest.** The authors declare no conflict of interest.

**Funding.** The study was conducted without sponsorship.

**For citation:** Shut SA, Platoshkin VE, Platoshkina TV, Nikulina NA, Nikolaeva NV. Innovative approaches to colorectal cancer prevention. *Health and Ecology Issues*. 2022;19(1):13–20. (In Russ.). DOI: <https://doi.org/10.51523/2708-6011.2022-19-1-02>

### Введение

По данным ВОЗ, Беларусь находится на 46-м месте в мире по количеству случаев рака. С 1995 по 2018 г., несмотря на раз-

вивающиеся методы диагностики и возможности лечения, отмечен значительный рост числа новообразований (296,1 и 554,5 случая на 100 тыс. населения), а также увеличе-

ние смертности (188,1 и 196,0 случая на 100 тыс. населения). Колоректальный рак (КРР) занимает третье место в структуре онкологических заболеваний в нашей стране [1, 2].

Факторами риска развития КРР являются:

- хронические воспалительные заболевания кишечника (ВЗК): язвенный колит (ЯК) и болезнь Крона (БК);

- полипы толстой кишки (особенно семейный полипоз);

- рак толстой кишки у близких родственников в возрасте до 60 лет;

- возраст (заболеваемость КРР в возрасте 60 лет и старше более чем в 15 раз выше, чем в возрасте 40 лет).

В группу риска КРР включают пациентов, перенесших лечение КРР, поскольку часто имеет место рецидивирование процесса (у 50 % возникают полипы, в 5 % случаев — малигнизация) [3]. Пациентам группы высокого риска в качестве скринингового теста рекомендуется проведение тотальной колоноскопии [4].

Эффективность программ скрининга достигается использованием различных малоинвазивных и относительно недорогих тестов. В качестве таких тестов возможно использование онкомаркеров [5].

Онкомаркеры — это сложные белки, синтезируемые опухолевыми клетками. Известно более 20 онкомаркеров различных злокачественных новообразований, однако ни один из них не обладает достаточно высокой специфичностью. Данные белки выявляются не только при новообразованиях, но и при воспалительных изменениях. Наибольшее значение опухолевые маркеры имеют при оценке эффективности лечения и наличии метастазирования [5, 6].

При КРР наиболее часто выявляются:

- раково-эмбриональный антиген (РЭА);

- опухолевая М2-пируваткиназа (TuM2-РК);

- раковый антиген СА 242;

- раковый антиген СА 19-9.

РЭА — это крупный гликопротеин, синтезирующийся клетками толстой кишки. Он принимает участие в стимуляции опухолевого роста, инвазии и метастазировании. Высокий уровень РЭА чаще наблюдается на поздних стадиях заболевания. Не выявлены взаимосвязи между уровнем РЭА и гистологическим типом опухоли. РЭА в настоящее время считают реактантом острой фазы воспаления, его уровень повышается при новообразованиях других органов (рак молочной железы, яичника, почки), различных заболеваниях желудочно-кишечного тракта (гепатиты, неспецифический язвен-

ный колит и болезнь Крона, панкреатит) и других органов (хроническая обструктивная болезнь легких, эндометриоз). Уровень РЭА используется для оценки прогноза заболевания: высокий уровень РЭА в предоперационный период является неблагоприятным прогностическим признаком. Отсутствие снижения РЭА до нормы к концу 6-й недели после радикальной операции может свидетельствовать о наличии метастазов. При генерализации процесса и наличии метастазов в печени уровень РЭА повышается более чем на 100 % от исходного [5, 6].

TuM2-РК — высокоспецифичный опухолевый белок, который определяется в крови, не обладает органоспецифичностью и может быть маркером выбора для диагностики разных опухолей. TuM2-РК является метаболическим маркером, наиболее рано и в достаточном для определения количестве поступает в кровоток. Является индикатором агрессивности злокачественной опухоли. В совокупности с определением других онкомаркеров TuM2-РК может быть использована в скрининге КРР.

Раковый антиген СА 242 — это высокомолекулярный гликопротеин, который вырабатывается клетками эпителия желудочно-кишечного тракта, но обладает более выраженной чувствительностью и специфичностью к злокачественным образованиям. Уровень СА 242 повышается практически у всех пациентов с опухолями желудочно-кишечного тракта, особенно при раке поджелудочной железы, толстого кишечника и прямой кишки. СА 242 продуцируется опухолевыми клетками и поступает в кровоток, что делает его эффективным маркером опухоли, позволяющим диагностировать заболевание на ранней стадии и следить за его течением. Особенностью онкомаркера СА 242 является низкая экспрессия при доброкачественных заболеваниях желудочно-кишечного тракта, что позволяет использовать его для дифференциальной диагностики доброкачественных и злокачественных опухолей.

Онкомаркер СА 19-9 (карбогидратный антиген) по структуре относится к гликопротеинам. Подобно РЭА, СА 19-9 обнаруживается в повышенной концентрации в крови пациентов с КРР и некоторыми другими заболеваниями (панкреатит, заболевания печени). Чувствительность СА 19-9 в отношении КРР ниже, чем чувствительность РЭА [5, 6].

Необходимо отметить, что ввиду отсутствия специфичности опухолевых маркеров при скрининге КРР рекомендуется

комплексное определение опухолевых маркеров [6, 7].

Исследования, проведенные в последнее время, существенно изменили взгляды на развитие КРР, собственно предраковые изменения и состояния, а также возможности канцерпревенции.

Во-первых, благодаря применению современного оборудования (что позволило проводить эндоскопию с увеличением в сочетании с хромоэндоскопией, эндоскопию с усилением четкости изображения, узко-спектральную эндоскопию, лазерную когерентную микроскопию), эндоскописты и патоморфологи показали, что рак может развиваться из неполипозных и углубленных поражений слизистой. Неопластическая подгруппа этих образований представляет собой альтернативный путь колоректального канцерогенеза [8].

Во-вторых, молекулярные биологи определили различные типы повреждений генома, комбинация которых формирует несколько альтернативных цепочек мутаций при развитии рака [9, 10, 11].

В-третьих, если ранее в странах с высокой распространенностью ВЗК единственной эффективной мерой борьбы с КРР было расширение показаний к колэктомии, то сейчас в связи с успехами биотерапии на международных конференциях аббревиатуру ВЗК стали интерпретировать как «Вернуть здоровье кишечнику!».

В настоящее время известно, что опухолевый рост провоцируют различные факторы, приводящие к возникновению мутаций в генах, регулирующих клеточное деление. Среди них вирусные инфекции, химические канцерогены, ионизирующее излучение и др. В геноме человека около 1 % генов, регулирующих канцерогенез. Выделяют протоонкогены (кодируют белки, контролирующие клеточный рост) и антионкогены (гены-супрессоры, кодируют белки, подавляющие клеточный рост). Нарушение баланса регуляторных белков приводит к запуску неконтролируемой пролиферации клеток.

Мутации, которые инактивируют гены-супрессоры опухолевого роста, приводят к активации белков семейства RAS (KRAS, NRAS, HRAS), а также белков, кодируемых генами EGFR, BRAF. Белки RAS — факторы роста, в норме передающие сигналы от рецепторов на поверхности клетки к ядру, запускающие выработку белков, необходимых для деления клеток. Эпидермальный фактор роста (EGF — Epidermal Growth Factor), сое-

динясь с рецепторами, запускает сигнальный каскад для синтеза данных белков, и начинается процесс деления клетки. Возникновение мутации в каком-либо из генов RAS приводит к самопроизвольной передаче импульсов внутри клетки ядру, и запускается размножение клеток без участия факторов роста. Мутация BRAF угнетает апоптоз, и клетка продолжает неконтролируемый жизненный цикл посредством деления. Опухолям толстой кишки свойственны мутации в гене-супрессоре аденоматозного полипоза кишечника (APC — adenomatous polyposis coli), расположенного в 5-й хромосоме, что приводит к активации RAS. Механизм активации BRAF связан с мутацией онкогена в 7-й хромосоме. Инактивация данного гена приводит к отсутствию контроля за ДНК, накоплению мутаций и опухолевому росту. В развитии новообразований толстой кишки играют роль и мутации в гене TP53, расположенном в 17-й хромосоме. Он кодирует белок p53, который контролирует состояние клеточной ДНК и может ускорять регенерацию, останавливать клеточный цикл или запускать апоптоз. Система MMR (mismatch repair) MLH1 и MSH2 отвечает за распознавание и удаление неправильно спаренных оснований в ДНК в процессе репликации. Дефицит MMR вследствие гиперметилирования протомерной области генов (CpG islands) сопровождается наличием большого количества мутаций со сдвигом рамки считывания, что приводит к формированию стоп-кодона и синтезу нефункциональных белков. Мутации генов репарации ДНК приводят к их инактивации.

Колоректальный рак развивается вследствие вышеуказанных механизмов, которые описаны как хромосомная нестабильность (chromosomal instability — CIN), при этом геном опухоли характеризуется как CIN-положительный или отрицательный (стабильный), а также микросателлитная нестабильность (MSI), характеризуется как высокая, низкая и отсутствие (стабильность) [12, 13, 14].

В соответствии с наличием различных механизмов канцерогенеза КРР выделяют 5 типов генома (таблица 1).

При наличии I и II геномного профилей развиваются зубчатые неоплазии, при IV и V — незубчатые, а при III типе — и те и другие [15]. При классическом каскаде Fearon-Vogelstein аденома может вообще не подвергнуться злокачественной трансформации либо для этого необходимо 10 и более лет. В противоположность этому геномная неста-

бильность при HNPCC сопровождается быстрым развитием рака — часто в пределах 36 мес. после колоноскопии с нормальными результатами. Поэтому носителям мутаций

HNPCC рекомендуется ежегодная фиброколоноскопия (ФКС) и профилактическая колэктомия при выявлении неоплазий высокой степени.

Таблица 1. Геномный профиль колоректальных новообразований

Table 1. Genome profile of colorectal tumors

Показатели	I тип	II тип	III тип	IV тип	V тип
Иницирующая мутация	BRAF	BRAF	KRAS	APC KRAS	MLH1
Микросателлитная нестабильность (статус MSI)	Высокая (MSI-H)	Стабильность (MSS) или низкая (MSI-L)	Стабильность (MSS) или низкая (MSI-L)	Стабильность (MSS)	Высокая (MSI-H)
Хромосомная нестабильность (статус CIN)	Стабильность	Стабильность	Нестабильность	Нестабильность	Стабильность
Метилаторный фенотип (статус CIMP)	Высокий (SIMP-H)	Высокий (SIMP-H)	Низкий (SIMP-L)	Отрицательный (SIMP-S)	Отрицательный (SIMP-S)

Следующая группа риска по КРР — пациенты с ВЗК. С целью профилактики КРР пациентам с установленным диагнозом ВЗК проводятся регулярные ФКС в соответствии со следующими правилами:

- через 8–10 лет от начала заболевания — тотальная ФКС с целью переоценки протяженности поражения;
- при распространенном колите с частыми тяжелыми обострениями или непрерывном течении с высокой активностью, наличии в анамнезе в последние 5 лет дисплазии или стриктур, наличии первичного склерозирующего холангита, развитии КРР у родственников первой степени родства в возрасте моложе 50 лет — скрининговая (скрининг предраковых изменений и раннего рака) — ФКС один раз в год;
- при распространенном колите с активностью легкой или умеренной степени, наличии псевдополипов, отягощенном по КРР наследственном анамнезе (КРР у родственников первой степени родства в возрасте старше 50 лет) — скрининговая ФКС каждые 2–3 года;
- в остальных случаях скрининговая колоноскопия проводится каждые 5 лет.

К скрининговым колоноскопиям предъявляются следующие требования:

- проводятся в фазу ремиссии;
- носят тотальный характер;
- сопровождаются ступенчатой биопсией (4 фрагмента каждые 10 см, дополни-

тельные биоптаты из измененных участков) или хромоэндоскопией (метиленовый синий, индиго кармин, виртуальная хромокопия) с биопсией из подозрительных участков.

Согласно Франкфуртской FACILE классификации ВЗК-ассоциированных новообразований, статистический анализ методом множественной логистической регрессии подтвердил, что неполиповидный тип, нерегулярный капиллярный рисунок, нерегулярный рельеф слизистой, признаки воспаления в области образования являются предикторами дисплазии [16].

Инновационные подходы в лечении пациентов с ВЗК изменили отношение врачей к заболеваниям как неизлечимым. Ниже приводятся основные положения последних отечественных, Американских, Британских и Европейских рекомендаций по современным подходам к лечению ВЗК.

ВЗК сопровождаются чрезмерной активностью иммунной системы, поэтому антитела к белкам, вызывающим воспаление в кишечной стенке, могут быть вариантом лечения, когда другие препараты, такие как 5-аминосалициловая кислота (5-ASA) — месалазин и др., стероиды, антиметаболиты и иммунодепрессанты (тиопурины азатиоприн и меркаптопурин, метотрексат, циклоспорин), неэффективны или их побочные эффекты трудно контролировать. Биологические препараты — это новейший класс лекарственных средств, используемых у па-

циентов, страдающих БК или ЯК в среднетяжелой и тяжелой формах.

Инфликсимаб, адалимумаб, голимумаб, цертолизумаб пегол (Infliximab, Adalimumab, Golimumab, Certolizumab Pegol) — анти-TNF $\alpha$ -препараты (химерные, гуманизированные, генно-инженерные), действуют на фактор некроза опухоли-альфа.

Устекинумаб (Ustekinumab) — анти-интерлейкиновый препарат, блокирующий провоспалительные цитокины: интерлейкин-12 (IL-12) и интерлейкин-23 (IL-23).

Ведолизумаб (Vedolizumab) — анти-интегрин, блокирующий проникновение лейкоцитов в слизистую оболочку кишечника, предотвращая воспаление. Поскольку действие является локальным, это вызывает меньше иммунодепрессивных побочных эффектов [17].

Ниже приведены последние Европейские, Британские и Американские рекомендации по использованию биопрепаратов, их комбинации с хирургическим лечением и терапии стволовыми клетками пациентов, страдающих БК или ЯК в среднетяжелой и тяжелой формах.

Американская ассоциация гастроэнтерологов (AGA) для взрослых амбулаторных пациентов с умеренно-тяжелым ЯК, которые ранее не использовали биологические препараты, рекомендует инфликсимаб или ведолизумаб (а не адалимумаб) для индукции ремиссии. Пациенты, которые ранее использовали инфликсимаб (или с первичным отсутствием ответа), устекинумаб или иммуномодулятор тофацитиниб (ингибитор янус-киназы (JAK), специфичных для цитоклиновых рецепторов), а не ведолизумаб или адалимумаб.

Также биологическая монотерапия (антагонисты TNF $\alpha$ , ведолизумаб, устекинумаб) у этой группы пациентов показана вместо монотерапии тиопурином для индукции ремиссии. Пациентам с умеренно-тяжелым ЯК рекомендовано раннее использование биологических агентов с иммуномодулирующей терапией или без нее, а не постепенное повышение дозировки 5-аминосалицилатов при их неэффективности. Кроме того, пациентам, достигшим ремиссии с помощью биологических агентов и(или) иммуномодуляторов, AGA не рекомендует продолжать прием 5-аминосалицилатов для индукции и поддержания ремиссии.

Амбулаторным пациентам с ЯК средней и тяжелой степени показана комбинация антагонистов TNF $\alpha$ , ведолизумаба или устеки-

нумаба с тиопуринами или метотрексатом, а не биологическая монотерапия или монотерапия тиопурином.

Для госпитализированных пациентов с острым тяжелым ЯК AGA рекомендует в случае рефрактерности к внутривенным кортикостероидам использовать инфликсимаб или циклоспорин. Однако AGA не дает рекомендаций по рутинному использованию повышенных доз инфликсимаба по сравнению со стандартными [18].

Согласно рекомендациям Британского общества гастроэнтерологов (BSG), при остром тяжелом ЯК рекомендовано внутривенное введение высоких доз кортикостероидов, а также назначение низкомолекулярных гепаринов в профилактической дозе. В случае отсутствия реакции на 3-й день пациентам, у которых предыдущая терапия тиопурином оказалась неэффективной, должна быть предложена экстренная терапия внутривенным инфликсимабом или циклоспорином. Если пациенты, получавшие инфликсимаб, через 3–5 дней после первой инфузии не ответили должным образом на дозу 5 мг/кг, необходимо предложить режим ускоренной индукции после консультации с хирургом, чтобы определить, требуется ли экстренная колэктомия. У пациентов с острым тяжелым ЯК, которые не реагируют на терапию экстренной помощи инфликсимабом или циклоспорином в течение 7 дней, или у тех, у кого состояние ухудшается или возникают осложнения (включая тяжелое кровотечение, перфорацию или токсический мегаколон) до 7 дней, обязательны субтотальная колэктомия и илеостомия с сохранением прямой кишки.

Для индукции ремиссии БК умеренно-тяжелой степени тяжести при неосложненной илеоколитической форме БК рекомендуется сначала назначать системные кортикостероиды. Если пациенты имеют множественные заболевания или другие неблагоприятные прогностические факторы — рассмотреть возможность раннего введения биологической терапии. Также показаны антагонисты TNF $\alpha$  для достижения ремиссии у пациентов, невосприимчивых к традиционной терапии (сильная рекомендация) [19].

Европейская организация по изучению БК и ЯК (ЕССО) предлагает не использовать комбинацию адалимумаба и тиопуринов по сравнению с одним адалимумабом для достижения клинической ремиссии и ответа (слабая рекомендация). Комбинированная терапия с тиопурином рекомендуется в на-

чале приема инфликсимаба, чтобы вызвать ремиссию у пациентов, у которых был неадекватный ответ на традиционную терапию (сильная рекомендация). Устекинумаб или ведолизумаб рекомендуется для индукции ремиссии у пациентов с БК средней и тяжелой степени с неадекватным ответом на традиционную терапию и(или) терапию анти-TNF (сильная рекомендация). Для поддержания ремиссии рекомендованы те же препараты, что использовались для достижения ремиссии (сильная рекомендация). Ведолизумаб и устекинумаб рекомендуются для поддержания клинической ремиссии у пациентов, достигших ремиссии на фоне приема ведолизумаба и устекинумаба соответственно (сильная рекомендация). Пациентам с БК, достигшим длительной ремиссии при комбинации инфликсимаба и иммунодепрессантов или адалимумаба и иммунодепрессантов, ЕССО предлагает монотерапию инфликсимабом и адалимумабом соответственно (слабая рекомендация). Недостаточно доказательств, чтобы рекомендовать продолжение или отмену терапии анти-TNF у пациентов с БК после достижения длительной ремиссии, поэтому решение о продолжении терапии анти-TNF должно приниматься индивидуально с учетом всех рисков и преимуществ [20].

### **Хирургические методы лечения БК брюшной полости**

Лапароскопическая хирургия должна быть методом первой линии в хирургии БК. Необходимо рассмотреть возможность временной стомы, если нельзя отменить или значительно уменьшить стероиды до операции. Первичный анастомоз можно безопасно выполнять в присутствии анти-TNF-терапии, ведолизумаба и устекинумаба, если учиты-

ваются другие факторы риска. Приемлемой альтернативой терапии инфликсимабом является лапароскопическая резекция у пациентов с ограниченной, неструктурирующей илеоцекальной формой БК (поражение терминального отдела подвздошной кишки < 40 см) [20].

### **Заключение**

Таким образом, КРР является следствием ряда комбинаций различных типов повреждения генома — как нарушений транскрипции генов, так и эпигенетических альтераций. Знание геномного профиля колоректальных новообразований позволяет внедрять рациональные программы канцер-превенции и скрининга КРР.

Роль колоноскопии в предупреждении КРР включает как диагностику рака на ранних операбельных стадиях, так и выявление предраковых заболеваний путем выборочного скрининга у бессимптомных пациентов и организованного скрининга у пациентов с положительными тестами на скрытую кровь в кале или повышенном уровне фекального кальпротектина и(или) других онкомаркеров. Современные эндоскопические технологии и классификационные системы позволяют оптимизировать медицинскую помощь пациентам с предраковыми изменениями слизистой оболочки толстой кишки.

Биотерапия радикально изменила подходы к лечению ВЗК, сделав эти заболевания излечимыми без калечащих хирургических вмешательств. Так как точки приложения для каждой группы препаратов отличаются, то это означает, что если один тип биологических препаратов не срабатывает, то можно попробовать лекарство с другим механизмом действия.

### **Список литературы**

1. Здравоохранение в Республике Беларусь: офиц. стат. сб. за 2018 г. [Электронный ресурс]. Минск: ГУ РНПЦ МТ; 2019. 261 с. [дата обращения 2021 июнь 18]. Режим доступа: [http://rnpmt.belcmt.by/files/Stat/Healthcare\\_in\\_RB\\_2018.pdf](http://rnpmt.belcmt.by/files/Stat/Healthcare_in_RB_2018.pdf)
2. Рак: Информационный бюллетень Всемирной организации здравоохранения, 2018. [Электронный ресурс]. *Глобальный веб-сайт Всемирной организации здравоохранения*. [дата обращения 2021 июнь 18]. Режим доступа: <https://www.who.int/ru/news-room/factsheets/detail/cancer>
3. Оганов РГ, Хальфин РА, ред. Руководство по медицинской профилактике. [Электронный ресурс]. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2007. 464 с. [дата обращения 2021 июнь 18]. Режим доступа: <https://www.rosmedlib.ru/book/ISBN5970403385.html>
4. Об организации скрининга и ранней диагностики рака: приказ Министерства здравоохранения Респ. Беларусь, 28 июля 2017 г., № 830 [Электронный ресурс]. *Национальный правовой Интернет-портал Республики Беларусь* [дата обращения 2021 июнь 18]. Режим доступа: <http://pravo.by/document/?guid=12551&p0=W21732115p&p1=1>.
5. Кит ОИ, Водолажский ДИ, Геворкян ЮА, Солдаткина НВ, Гречкин ФН, Кожушко МА. Наследственный колоректальный рак: генетика и скрининг. *Рос журн гастроэнтерологии, гепатологии и колопроктологии*. 2018;28(3):18-25. [дата обращения 2021 июнь 18]. Режим доступа: <https://www.gastro-j.ru/jour/article/view/236>  
DOI: <https://doi.org/10.22416/1382-4376-2018-28-3-18-25>

6. Сторожаков ГИ, Пожарицкая ЕИ, Федоров ИГ. Проблема скрининга колоректального рака [Электронный ресурс]. [дата обращения 2021 июнь 18]. Режим доступа: <https://remedium.ru/doctor/oncology/detail.php?ID=64311>
7. Михайлова ЕИ, Пиманов СИ, Платошкин ЭН, Филипенко НВ. Скрининг колоректального рака (литературный обзор). [Электронный ресурс]. *Проблемы здоровья и экологии*. 2005;(3):77-86. [дата обращения 2021 июнь 18]. Режим доступа: <https://journal.gsmu.by/jour/article/view/358>
8. Платошкин ЭН, Борсук АД. Возможности эндоскопической диагностики, лечения и наблюдения за больными с предраковой патологией толстой кишки. [Электронный ресурс]. сб. науч. ст. Международной науч.-практ. конф. «Чернобыльские чтения -2009»; 2009 16-17 апреля; Гомель, Беларусь. Гомель: «Сож», 2009: 21-23. [дата обращения 2021 июнь 18]. Режим доступа: <http://rsek.nlb.by/cgi-bin/koha/opac-detail.pl?biblionumber=248171>
9. Jass JR. Classification of colorectal cancer based on correlation of clinical, morphological and molecular features. *Histopathology*. 2007 Jan;50(1):113-30. DOI: <https://doi.org/10.1111/j.1365-2559.2006.02549.x>
10. Grady WM, Carethers JM. Genomic and epigenetic instability in colorectal cancer pathogenesis. *Gastroenterology*. 2008;135: 1079-1099. DOI: <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2008.07.076>
11. Samowitz WS, Slattery ML, Sweeney C, et al. APC mutations and other genetic and epigenetic changes in colon cancer. *Mol Cancer Res*. 2007;5:165-170. DOI: <https://doi.org/10.1158/1541-7786.MCR-06-0398>
12. Никишаев ВИ, Патий АР, Тумак ИН, Коляда ИА. Эндоскопическая диагностика раннего колоректального рака. [Электронный ресурс]. Украинський журнал малоінвазивної та ендоскопічної хірургії. 2012;16(1):35-55.
13. Трякин АА, Федянин МЮ, Цуканов АС, Шельгин ЮА, Покатаев ИА, Игнатова ЕО, и др. Микросателлитная нестабильность как уникальная характеристика опухолей и предиктор эффективности иммунотерапии. Злокачественные опухоли. 2019;9(4): 59-69. DOI: <https://doi.org/10.18027/2224-5057-2019-9-4-59-69>
14. Агеейкина НВ, Дуванский ВА, Князев МВ, Мальков ПГ, Данилова НВ, Харлова ОА. Альтернативный путь развития колоректального рака. Гистологические и молекулярные особенности зубчатых поражений. Обзор литературы. [Электронный ресурс]. Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2014;107(7):4-12. [дата обращения 2021 июнь 18]. Режим доступа: <https://cyberleninka.ru/article/n/alternativnyy-put-razvitiya-kolorektalnogo-raka-gistogeneticheskie-i-molekulyarnye-osobennosti-zubchatyh-porazheniy>
15. Jass JR. Classification of colorectal cancer based on correlation of clinical, morphological and molecular features. *Histopathology*. 2007;50:113-130. DOI: <https://doi.org/10.1111/j.1365-2559.2006.02549.x>
16. Advanced imaging for detection and differentiation of colorectal neoplasia: European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE) Guideline – Update 2019. *Endoscopy*. 2019;51(12):1155-1179. DOI: <https://doi.org/10.1055/a-1031-7657>
17. Singh H, Grewal N, Arora E, Kumar H, Kakkar AK. Vedolizumab: A novel anti-integrin drug for treatment of inflammatory bowel disease. *J Nat Sci Biol Med*. 2016;7:4-9. DOI: <https://doi.org/10.4103/0976-9668.175016>
18. Feuerstein JD, Isaacs KL, Schneider Y et al. AGA Clinical Practice Guidelines on the Management of Moderate to Severe Ulcerative Colitis. *Gastroenterology*. 2020;158:1450. DOI: <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2020.01.006>
19. Lamb CA, Kennedy NA, Raine T, Hendy PA, Smith PJ, Limdi JK. et al. British Society of Gastroenterology consensus guidelines on the management of inflammatory bowel disease in adults. *Gut*. 2019;1-106. DOI: <https://doi.org/10.1136/gutjnl-2019-318484>
20. Adamina M, Bonovas S, Raine T, Spinelli A, Warusavitarne J, Armuzzi A et al. European Crohn's and Colitis Organisation [ECCO], ECCO Guidelines on Therapeutics in Crohn's Disease: Surgical Treatment. *Journal of Crohn's and Colitis*. 2020;14(2):155-168. DOI: <https://doi.org/10.1093/ecco-jcc/jjz187>

## References

1. Healthcare in the Republic of Belarus: ofic. stat. sat. for 2018 [Electronic resource]. *Minsk: GU RSPC MT*; 2019. 261 p. [Date of access 2021 June 18]. Mode of access: [http://rnpcomt.belcmt.by/files/Stat/Healthcare\\_in\\_RB\\_2018.pdf](http://rnpcomt.belcmt.by/files/Stat/Healthcare_in_RB_2018.pdf) (in Russ.).
2. Cancer: world health organization Newsletter, 2018. [Electronic resource]. *Global website of the world health organization*. [Date of access 2021 June 18]. Mode of access: <https://www.who.int/ru/news-room/fact-sheets/detail/cancer> (in Russ.).
3. Oganov RG, Halfin RA, ed. Guide to medical prevention. [Electronic resource]. *Moscow: GEOTAR-Media*; 2007. 464 p. [Date of access 2021 June 18]. Mode of access: <https://www.rosmedlib.ru/book/ISBN5970403385.html> (in Russ.).
4. On the organization of cancer screening and early diagnosis: order of the Ministry of health of the Republic of Belarus, July 28, 2017, No. 830 national legal Internet portal of the Republic of Belarus [Electronic resource]. [Date of access 2021 June 18]. Mode of access: <http://pravo.by/document/?guid=12551&p0=W21732115p&sp1=1> (in Russ.).
5. Kit OI, Vodolazhskiy D., Gevorgyan SA, Soldatkina NV, Grechkin FN, Kozhushko MA. Hereditary colorectal cancer: genetics and screening. *Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology*. 2018;28(3):18-25. Date of access 2021 June 18]. Mode of access: <https://www.gastro-j.ru/jour/article/view/236> (in Russ.). DOI: <https://doi.org/10.22416/1382-4376-2018-28-3-18-25>
6. Storozhakov GI, Pozharitskaya EI, Fedorov IG. The problem of colorectal cancer screening Platoshkin EN, Mikhailova EI, Pimanov SI, Filipenko NV. Colorectal cancer screening. [Electronic resource]. *Health and environmental issues*. 2005;3(5):77-86. [Date of access 2021 June 18]. Mode of access: <https://remedium.ru/doctor/oncology/detail.php?ID=64311>
7. Mikhailova EI, Pimanov SI, Platoshkin EN, Filipenko NV. Screening for colorectal cancer (literature review). [Electronic resource]. *Health and Ecology Issues*. 2005;(3):77-86. Date of access 2021 June 18]. Mode of access: <https://journal.gsmu.by/jour/article/view/358> (In Russ.).
8. Platoshkin EN, Borsuk AD. Possibilities of endoscopic diagnosis, treatment and monitoring of patients with precancerous pathology of the colon. [Electronic resource]. *Collection of scientific articles of the International Scientific and Practical Conference "Chernobyl Readings -2009"*; 2009 April 16-17; Gomel, Belarus. Gomel;2009:21-23. [Date of access 2021 June 18]. Mode of access: <http://rsek.nlb.by/cgi-bin/koha/opac-detail.pl?biblionumber=248171> (In Russ.).

9. Jass JR. Classification of colorectal cancer based on correlation of clinical, morphological and molecular features. *Histopathology*. 2007 Jan;50(1):113-30. DOI: <https://doi.org/10.1111/j.1365-2559.2006.02549.x>

10. Grady WM, Carethers JM. Genomic and epigenetic instability in colorectal cancer pathogenesis. *Gastroenterology*. 2008;135:1079-1099. DOI: <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2008.07.076>

11. Samowitz WS, Slattery ML, Sweeney C, et al. APC mutations and other genetic and epigenetic changes in colon cancer. *Mol Cancer Res*. 2007;5:165-170. DOI: <https://doi.org/10.1158/1541-7786.MCR-06-0398>

12. Nikishaev VI, Patiy AR, Tumak IN, Kolyada IA. Endoscopic diagnosis of early colorectal cancer. [Electronic resource]. *Ukrainian journal of minimally invasive and endoscopic surgery*. 2012;16(1):35-55. (In Russ.).

13. Tryakin AA, Fedyanin MYu, Tsukanov AS, Shelygin YuA, Pokataev IA, Ignatova EO, Khakimova GG, Frolova M, Tjulandin SA. Microsatellite instability as a unique characteristic of tumors and a predictor of response to immune therapy. *Malignant tumours*. 2019;9(4):59-69. (In Russ.) DOI: <https://doi.org/10.18027/2224-5057-2019-9-4-59-69>

14. Ageikina NV, Duvansky VA, Knyazev MV, Malkov PG, Danilova NV, Kharlova OA. An alternative way of development of colorectal cancer. Histological and molecular features of dentate lesions. Literature review. [Electronic resource]. *Experimental and clinical gastroenterology*. 2014;107(7):4-12. [Date of access 2021 June 18]. Mode of access: <https://cyberleninka.ru/article/n/alternativnyy-put-razvitiya-kolorektalnogo-raka-gistogeneticheskie-i-molekulyarnye-osobennosti-zubchatyh-porazheniy> (In Russ.).

15. Jass JR. Classification of colorectal cancer based on correlation of clinical, morphological and molecular features. *Histopathology*. 2007;50:113-130. DOI: <https://doi.org/10.1111/j.1365-2559.2006.02549.x>

16. Advanced imaging for detection and differentiation of colorectal neoplasia: European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE) Guideline – Update 2019. *Endoscopy*. 2019;51(12):1155-1179. DOI: <https://doi.org/10.1055/a-1031-7657>

17. Singh H, Grewal N, Arora E, Kumar H, Kakkar AK. Vedolizumab: A novel anti-integrin drug for treatment of inflammatory bowel disease. *J Nat Sci Biol. Med*. 2016;7:4-9. DOI: <https://doi.org/10.4103/0976-9668.175016>

18. Feuerstein JD, Isaacs KL, Schneider Y et al. AGA Clinical Practice Guidelines on the Management of Moderate to Severe Ulcerative Colitis. *Gastroenterology*. 2020;158:1450. DOI: <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2020.01.006>

19. Lamb CA, Kennedy NA, Raine T, Hendy PA, Smith PJ, Limdi JK. et al. British Society of Gastroenterology consensus guidelines on the management of inflammatory bowel disease in adults. *Gut*. 2019;1-106. DOI: <https://doi.org/10.1136/gutjnl-2019-318484>

20. Adamina M, Bonovas S, Raine T, Spinelli A, Warusavitarne J, Armuzzi A, et al. European Crohn's and Colitis Organisation [ECCO], ECCO Guidelines on Therapeutics in Crohn's Disease: Surgical Treatment. *Journal of Crohn's and Colitis*. 2020;14(2):155-168. DOI: <https://doi.org/10.1093/ecco-jcc/jjz187>

## Информация об авторах / Information about the authors

**Шут Светлана Александровна**, к.м.н., доцент, доцент кафедры внутренних болезней № 2 с курсом ФПКИП, УО «Гомельский государственный медицинский университет», Гомель, Беларусь

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0626-9142>

e-mail: [therapy\\_2@gsmu.by](mailto:therapy_2@gsmu.by)

**Платошкин Виктор Эрикович**, врач-радиационный онколог, У «Гомельский областной клинический онкологический диспансер», Гомель, Беларусь

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4053-0693>

**Платошкина Татьяна Владимировна**, врач-радиационный онколог, У «Гомельский областной клинический онкологический диспансер», Гомель, Беларусь

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5425-2380>

**Никулина Наталья Алексеевна**, к.м.н., доцент кафедры внутренних болезней № 2 с курсом ФПКИП, УО «Гомельский государственный медицинский университет», Гомель, Беларусь

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7129-0450>

e-mail: [therapy\\_2@gsmu.by](mailto:therapy_2@gsmu.by)

**Николаева Наталья Владимировна**, к.м.н., доцент, доцент кафедры внутренних болезней № 2 с курсом ФПКИП, УО «Гомельский государственный медицинский университет», Гомель, Беларусь

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5579-4173>

**Svetlana A. Shut**, PhD (Med), Associate Professor, Associate Professor at Department of Internal Medicine No.2 with course of the Faculty of Professional Development and Retraining, Gomel State Medical University, Gomel, Belarus

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0626-9142>

e-mail: [therapy\\_2@gsmu.by](mailto:therapy_2@gsmu.by)

**Viktar E. Platoshkin**, radiation oncologist, Gomel Regional Clinical Oncological Dispensary, Gomel, Belarus

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4053-0693>

**Tatyana V. Platoshkina**, radiation oncologist, Gomel Regional Clinical Oncological Dispensary, Gomel, Belarus

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5425-2380>

**Natalya A. Nikulina**, PhD (Med), Associate Professor at Department of Internal Diseases No.2 with the course of the Faculty of Professional Development and Retraining, Gomel State Medical University, Gomel, Belarus

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7129-0450>

e-mail: [therapy\\_2@gsmu.by](mailto:therapy_2@gsmu.by)

**Natalia V. Nikolaeva**, PhD (Med), Associate Professor, Associate Professor at Department of Internal Medicine No.2 with the course of the Faculty of Professional Development and Retraining, Gomel State Medical University, Gomel, Belarus

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5579-4173>

## Автор, ответственный за переписку / Corresponding author

**Шут Светлана Александровна**

e-mail: [therapy\\_2@gsmu.by](mailto:therapy_2@gsmu.by)

**Svetlana A. Shut**

e-mail: [therapy\\_2@gsmu.by](mailto:therapy_2@gsmu.by)

Поступила в редакцию / Received 06.11.2021

Поступила после рецензирования / Accepted 08.02.2022

Принята к публикации / Revised 16.02.2022