

Обзорная статья / Review article

Меланоз толстой кишки как фактор развития колоректального рака

Д.А. Мтвралашвили¹, <https://orcid.org/0000-0003-3258-7881>, Mtvzator13@mail.ru
М.В. Абрицова², <https://orcid.org/0000-0001-7393-5817>, abritsovamv@gmail.com
Т.А. Васильевых¹, <https://orcid.org/0000-0003-4533-6555>, vasilyevykht@mail.ru
С.С. Белоус¹, <https://orcid.org/0000-0003-1180-0524>, sofibelous@yandex.ru
О.В. Архипова¹, <https://orcid.org/0000-0002-0544-0027>, olga2110.arhipova@yandex.ru

¹ Государственный научный центр колопроктологии имени А.Н. Рыжих; 123423, Россия, Москва, ул. Саяма Адила, д. 2

² ООО «Реал Транс Хайр Т»; 115191, Россия, Москва, ул. 3-я Рощинская, д. 6

Резюме

Меланоз толстой кишки характерен для пациентов с длительным анамнезом запоров и применением слабительных средств – антраценовых производных, которые довольно часто назначаются как врачами, так и пациентами самостоятельно. Как правило, меланоз развивается после 4–9 мес. приема слабительных средств этой группы и наиболее часто встречается у женщин в старшей возрастной группе. Патогенетически меланоз характеризуется отложением пигмента в собственной пластинке слизистой оболочки, проявляющимся выраженным темным окрашиванием слизистой оболочки кишки. В зависимости от степени пигментации толстой кишки меланоз подразделяют на три степени. Наиболее частая локализация – в правых отделах толстой кишки, но описаны случаи с распространением пигментации на левые и другие отделы. Диагностика не вызывает трудностей: меланоз толстой кишки выявляется при выполнении рутинного эндоскопического исследования, подтверждается при патоморфологическом исследовании. Меланоз является актуальной проблемой с точки зрения риска развития колоректального рака. Уже существуют убедительные данные, доказывающие, что частота выявления аденом повышается не только из-за отсутствия накопления ими пигмента, но и описаны патогенетические аспекты влияния меланоза на возникновение и развитие аденом. Протеомный анализ позволяет определить экспрессию различных белков, что подтверждает роль меланоза в развитии колоректального рака. Также интересно отметить, что порой существуют некоторые трудности в дифференциальной диагностике меланоза, например, с ишемическими поражениями толстой кишки. Пациенты с меланозом толстой кишки требуют пристального внимания, своевременной диагностики и лечения. Немедикаментозный метод лечения меланоза является наиболее распространенным.

Ключевые слова: меланоз толстой кишки, аденома, колоректальный рак, антраценовые производные, запор, слабительные средства

Для цитирования: Мтвралашвили Д.А., Абрицова М.В., Васильевых Т.А., Белоус С.С., Архипова О.В. Меланоз толстой кишки как фактор развития колоректального рака. *Амбулаторная хирургия*. 2021;18(2):84–92. <https://doi.org/10.21518/1995-1477-2021-18-2-84-92>.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Melanosis coli as a factor in the development of colorectal cancer

Dmitri A. Mtvralashvili¹, <https://orcid.org/0000-0003-3258-7881>, Mtvzator13@mail.ru
Maryana V. Abritsova², <https://orcid.org/0000-0001-7393-5817>, abritsovamv@gmail.com
Tatiana A. Vasilyevykh¹, <https://orcid.org/0000-0003-4533-6555>, vasilyevykht@mail.ru
Sofia S. Belous¹, <https://orcid.org/0000-0003-1180-0524>, sofibelous@yandex.ru
Olga V. Arkhipova¹, <https://orcid.org/0000-0002-0544-0027>, olga2110.arhipova@yandex.ru

¹ Ryzhikh State Scientific Center of Coloproctology; 2, Salyam Adil St., Moscow, 123423, Russia

² Real Trans Hair T LLC; 6, 3rd Roshchinskaya St., Moscow, 115191, Russia

Abstract

Melanosis coli is characteristic of patients with a long history of constipation and the use of laxatives – anthraquinone derivatives, which are quite prescribed by doctors and patients independently. As a rule, melanosis develops after 4–9 months of taking drugs from this group and is most common in women in the older age group. Pathogenetically, melanosis is characterized by the deposition of pigment in the lamina propria of the mucous membrane, manifested by a pronounced dark coloration of the mucosa, depending on the degree of pigmentation of the colon, melanosis is divided into three degrees. The most common localization is in the right colon, but cases with the spread of pigmentation to the left colon and other parts have been described. Diagnosis does not cause difficulties, melanosis coli is detected during routine endoscopic examination, and is confirmed by pathomorphological examination. Melanosis is an actual problem in terms of the risk of developing colorectal cancer (CRC). There are already convincing data proving that the frequency of detection of

adenomas increases not only due to the absence of pigment accumulation by them, but also the pathogenetic aspects of the influence of melanosis on the occurrence and development of adenomas have been described. Proteomic analysis allows to determine the expression of various proteins, which confirms the role of melanosis in the development of colorectal cancer. It is also interesting to note that sometimes there are some difficulties in the differential diagnosis of melanosis, for example, with ischemic lesions of the colon. Patients with melanosis coli require close attention, timely diagnosis and treatment.

Keywords: melanosis coli, adenoma, colorectal cancer, anthracene derivatives, constipation, laxatives

For citation: Mtvralashvili D.A., Abritsova M.V., Vasilyevykh T.A., Belous S.S., Arkhipova O.V. Melanosis coli as a factor in the development of colorectal cancer. *Ambulatornaya khirurgiya = Ambulatory Surgery (Russia)*. 2021;18(2):84–92. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/1995-1477-2021-18-2-84-92>.

Conflict of interest: the authors declare no conflict of interest.

◆ ВВЕДЕНИЕ

Наиболее часто отложение пигмента липофусцина в собственной пластинке слизистой оболочки, проявляющееся выраженным темным окрашиванием слизистой оболочки кишки, встречается у пациентов с жалобами на продолжительные запоры. Существует связь с длительным употреблением антраценовых производных. По данным последних исследований, меланоз толстой кишки повышает риск развития колоректального рака (КРР) и существуют современные биомаркеры, позволяющие определить этот риск.

◆ ДИАГНОСТИКА МЕЛАНОЗА

Меланоз тонкой и толстой кишок представляет собой отложение пигмента в слизистой оболочке кишки. Заболевание в основном связано со злоупотреблением слабительными средствами, особенно производными антрацена (каскара, сенна, алоэ и ревеня) [1–3]. Меланоз развивается после 4–9 мес. приема слабительных средств этой группы, но может подвергаться обратному развитию в течение нескольких месяцев после прекращения приема [1].

Описаны случаи выявления меланоза у пациентов с воспалительными заболеваниями кишечника или хронической диареей [4], а также связанные с применением нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП) [2], чаще встречается у женщин в пожилом возрасте [5, 6].

Меланоз выявляется при выполнении рутинного эндоскопического исследования и подтверждается при патоморфологическом исследовании.

Наиболее частая локализация – правые отделы толстой кишки, однако имеются единичные сообщения, что пигментация может распространяться на всю толстую кишку, включая аппендикс и терминальный отдел подвздошной кишки [7].

Окрашивание слизистой оболочки кишки связано с отложением пигментных гранул в макрофагах,

расположенных в собственной пластинке слизистой оболочки толстой кишки. Пигмент может быть различным, что зависит от причины, вызвавшей меланоз. В случае отложения меланина меланоз будет истинным, если же пигмент представлен липофусцином или гемосидерином, то корректнее будет этот процесс обозначить как псевдомеланоз [8–10].

Электронная микроскопия и рентгенографический анализ применяются для идентификации пигмента. В случаях, связанных с длительными запорами и применением препаратов – производных антрацена, накапливающийся в макрофагах пигмент является липофусцином. Гранулы липофусцина являются остаточными тельцами с неперевавшими и (или) окисленными липидами. Считается, что эти гранулы являются результатом процессов секвестрации и ферментативного растворения клеточных органелл внутри лизосом.

Интенсивность пигмента неоднородна, она более выражена в правых отделах толстой кишки по сравнению с левыми. Это может быть связано с различной способностью к абсорбции кишки и различной концентрацией макрофагов в ее разных отделах [8–10].

Меланоз двенадцатиперстной кишки – редкое заболевание, которое может быть связано с ранее перенесенным желудочно-кишечным кровотечением или хронической почечной недостаточностью. Некоторые лекарства, такие как гидралазин, фуросемид и сульфат железа, способствуют характерному окрашиванию слизистой оболочки кишки. Описан меланоз подвздошной кишки у пациентов, получавших пероральную терапию железом [11] с отложением пигмента гемосидерина. Компоненты древесного угля вследствие хронического употребления также способны вызывать меланоз тонкой кишки [12]. Сообщалось также о случае меланоза двенадцатиперстной кишки, который предположительно был вызван дефицитом фолиевой кислоты [13].

СТЕПЕНИ МЕЛАНОЗА

Меланоз толстой кишки подразделяют на три степени в зависимости от степени пигментации. Степень I: участки светло-коричневой слизистой оболочки толстой кишки без видимых границ с участками нормальной слизистой оболочки (рис. 1). Степень II: участки

РИСУНОК 1. Степень I меланоза: участки светло-коричневой слизистой оболочки толстой кишки без видимых границ с участками нормальной слизистой оболочки
FIGURE 1. Melanosis Grade I: areas of light brown colonic mucosa without visible borders with areas of normal mucosa



РИСУНОК 2. Степень II меланоза: участки коричневой слизистой толстой кишки с четкими линейными или прерывистыми границами и участками нормальной слизистой оболочки
FIGURE 2. Melanosis Grade II: areas of brown colonic mucosa with clear linear or discontinuous borders and areas of normal mucosa



РИСУНОК 3. Степень III меланоза: участки темно-коричневой слизистой толстой ободочной кишки с линейными или пятнистыми границами и участками нормальной слизистой оболочки
FIGURE 3. Melanosis Grade III: areas of dark brown colonic mucosa with linear or spotty borders and areas of normal mucosa

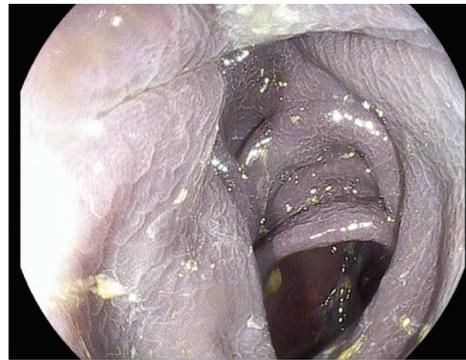


РИСУНОК 4. Лимфоидные фолликулы на фоне меланоза в толстой кишке
FIGURE 4. Lymphoid follicles against the background of melanosis coli



коричневой слизистой толстой кишки с четкими линейными или прерывистыми границами и участками нормальной слизистой оболочки (рис. 2). Степень III: участки темно-коричневой слизистой толстой кишки с линейными или пятнистыми границами и участками нормальной слизистой оболочки (рис. 3) [14].

Есть зависимость между степенью проявления меланоза и его распространенностью в толстой кишке: 1-й тип преобладает в правых отделах (слепая,

РИСУНОК 5. Аденома на фоне меланоза в слепой кишке

FIGURE 5. Adenoma against the background of melanosis coli



восходящая и поперечная ободочная кишки); 2-й тип – в левых отделах ободочной кишки (в основном поражаются нисходящая и сигмовидная кишки, а также прямая кишка); 3-й тип характерен для поражения всей толстой кишки [14].

Интересно отметить тот факт, что лимфоидные фолликулы слизистой оболочки толстой кишки не накапливают пигмент, в связи с этим при рутинной колоноскопии создается вид «звездного неба» (рис. 4). Неопластические поражения слизистой оболочки толстой кишки также не могут накапливать пигмент, что способствует их лучшему выявлению и дальнейшему удалению (рис. 5).

АДЕНОМЫ ПРИ МЕЛАНОЗЕ

В исследовании, проведенном Z.H. Liu et al., у пациентов с меланозом кишечника было выявлено значительно большее количество полипов, чем у пациентов контрольной группы ($1,05 \pm 2,05$ vs $0,54 \pm 0,96$, $p = 0,001$) [2]. Более того, у значительно большего числа пациентов в группе с меланозом толстой кишки (16/219, 7,3%) выявленные полипы толстой кишки были многочисленными (20 полипов и более) по сравнению с контрольной группой (2/438, 0,5%) (отношение шансов (ОШ) = 15,9; 95%-й доверительный интервал (95% ДИ): 3,7–66,7; $p < 0,001$).

Пациенты с меланозом имели значительно большую частоту выявления воспалительных или гиперпластических полипов и аденом с low-grade дисплазией ($p < 0,05$), но частота выявления аденом с high-grade дисплазией или аденокарцином была сходной в обеих группах. Не было выявлено корреляции между типами полипов и степенью меланоза.

В исследовании были учтены такие факторы, как курение, употребление алкоголя, семейный анамнез КРР, регулярное употребление НПВП и прочие факторы, способствующие развитию полипов толстой кишки, меланоз толстой кишки был независимо связан с повышенной частотой выявления многочисленных полипов толстой кишки (ОШ = 16,2; 95% ДИ: 3,66–71,6; $p < 0,05$).

Меланоз был также независимо связан с увеличением частоты выявления воспалительных или гиперпластических полипов толстой кишки (ОШ = 1,72; 95% ДИ: 1,11–2,70; $p < 0,05$); low-grade аденом толстой кишки (ОШ = 1,54; 95% ДИ: 1,06–2,23; $p < 0,05$), но прямо не связан с увеличением частоты выявления high-grade аденом или аденокарцином.

В нескольких исследованиях сообщалось о связи колоректальных новообразований с приемом слабительных (производных антрацена) и меланозом. J. Citronberg et al. обнаружили, что риск КРР повышается при использовании слабительных без пищевых волокон и снижается при использовании слабительных с их содержанием [15].

G. Nusko et al. сообщили, что меланоз представляет собой риск развития колоректальных аденом и аденокарцином [16], однако в ретроспективном когортном исследовании обнаружили, что аденомы у пациентов с меланозом были меньше, чем у пациентов без меланоза и могли быть легче обнаружены в связи с темным окрашиванием окружающей слизистой оболочки [3]. Результаты исследования являются некоторым доказательством того, что полипы легче выявлять при меланозе, чем при его отсутствии: аденомы не накапливают пигмент, тогда как воспалительные и гиперпластические полипы способны к его накоплению. Также было выявлено, что при меланозе, локализующемся преимущественно в правых отделах ободочной кишки, частота возникновения колоректальных полипов ниже, чем при меланозе, локализованном преимущественно в левых отделах ободочной кишки. Авторы статьи сделали вывод, что высокая распространенность мелких полипов при меланозе толстой кишки может быть, по крайней мере, частично связана с патофизиологической активностью самого меланоза. В поддержку этого мнения существует исследование, подтверждающее, что уровни белков сигнального пути Sonic Hedgehog были повышены при меланозе толстой кишки, как и при КРР [17]. Другие исследования также продемонстрировали связь сигнального пути Sonic Hedgehog с развитием КРР [18–20].

Патогенез меланоза толстой кишки включает апоптоз эпителиальных клеток толстой кишки, вызванный множественными токсическими факторами, такими

как злоупотребление слабительными – производными антрацена. Токсические факторы, вызывающие меланоз, способствуют развитию колоректальных полипов вследствие хронического повреждения слизистой оболочки толстой кишки.

МЕЛАНОЗ И ЯЗВЫ ПОДВЗДОШНОЙ КИШКИ

Неожиданным открытием стало высокое количество язв в дистальном отделе подвздошной кишки у пациентов с меланозом толстой кишки.

По данным ретроспективного мультицентрового анализа Z.H. Liu et al., в котором было проанализировано 657 случаев меланоза, у 138 пациентов с меланозом и у 235 пациентов контрольной группы язвы подвздошной кишки были выявлены у 11 пациентов (8,0%) [2]. При этом в контрольной группе язвы не выявлялись ($p < 0,001$). Язвы подвздошной кишки были множественными, небольшими и поверхностными (рис. 6), при гистологическом исследовании выявлялись признаки неспецифического воспаления. Авторы отметили, что при этом отсутствовали признаки воспалительных или поствоспалительных изменений толстой кишки, включая признаки хронического специфического воспаления, туберкулеза или другого инфекционного поражения [2, 14].

Существует вероятность того, что злоупотребление слабительным может являться причиной развития данных язв, поскольку антраценовые производные способны оказывать токсическое воздействие

на клетки в основном за счет двух механизмов: 1) действия в качестве электрофильных акцепторов Михаэля с основными нуклеофилами в клетке, 2) участия в окислительно-восстановительных реакциях, которые генерируют свободные формы кислорода, что приводит к окислительному стрессу [21, 22]. Неизвестно, присутствуют ли у таких пациентов язвы в более проксимальных отделах тонкой кишки, но в данном случае могло бы быть применимо обследование с помощью капсульной эндоскопии.

РАК ПРИ МЕЛАНОЗЕ

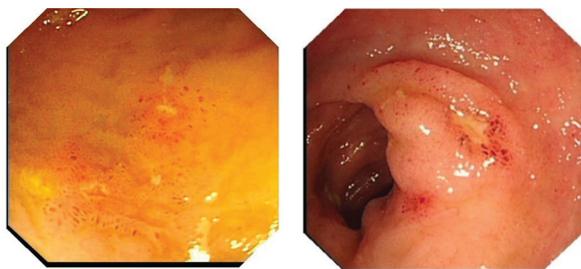
Хочется осветить результаты ретроспективного исследования, в котором проанализировано 436 пациентов, перенесших операцию по поводу рака толстой кишки. Пациенты (246 женщин и 190 мужчин) были разделены на три возрастные группы: до 50 лет, от 51 до 65 лет и старше 66 лет. Были проанализированы срезы опухоли и слизистой оболочки кишечника из проксимальной (2–5 см) и дистальной (8–10 см) зон. Меланоз толстой кишки определялся у 52 пациентов, что составляет 11,9% от всех пациентов с раком толстой кишки. Чаще он выявлялся у женщин. У пациентов младше 50 лет у обоих полов меланоз толстой кишки не определялся. У мужчин он чаще встречался в возрастной группе старше 66 лет. Интенсивность пигментации была выше в дистальной зоне опухоли. Уровень заболеваемости меланозом толстой кишки увеличивается с возрастом, как и рак толстой кишки. Меланоз не определялся внутри опухолей, пигментация не обнаруживалась в проксимальной зоне опухоли, но увеличивалась в дистальной зоне. Причинно-следственная связь между меланозом толстой кишки и раком толстой кишки остается неопределенной [23].

В настоящее время в большинстве исследований особое внимание уделяется факторам риска развития меланоза слизистой оболочки толстой кишки и взаимосвязи между меланозом и пролиферативными заболеваниями кишечника, такими как аденомы и КРР [14]. Связь между меланозом и развитием КРР – одна из проблем, которая получила повышенное внимание исследователей. В ретроспективном исследовании A. Sonnenberg и A.D. Müller предположили, что прием антраценовых производных был связан с более высокой заболеваемостью КРР по сравнению с другими слабительными средствами, разница была статистически значимой [24]. Однако X. Zhang et al. представили в своем исследовании противоположные результаты [25].

Ученые с помощью применения технологии геномных чипов выявили, что экспрессия белка

РИСУНОК 6. Множественные язвы и эрозии терминального отдела подвздошной кишки с венчиком гиперемии вокруг, между ними слизистая оболочка без признаков воспаления. При патоморфологическом заключении имеются признаки неспецифического воспаления

FIGURE 6. Multiple ulcers and erosions of the terminal ileum with a corolla of hyperemia around them, mucosa without signs of inflammation between them. The pathomorphological findings show signs of non-specific inflammation



металлопептидин-1 (MPS-1) в тканях с меланомом толстой кишки в 3,9 раза выше, чем в неизменной слизистой толстой кишки, экспрессия тиоредоксина также увеличивалась в 3,4 раза, что указывает на то, что рак толстой кишки может быть связан с меланомом [26, 27].

Проведенное исследование Z.C. Wang et al. продемонстрировало, что экспрессия белков сигнального пути Sonic Hedgehog была повышена при меланоме толстой кишки, как и при КРР [17, 28].

В последние годы сравнительная протеомика достигла быстрого развития и широко использовалась в исследовании развития рака [29]. Развитие протеомной технологии и ее широкое применение могут быть применимы в исследованиях для изучения протеомных различий между меланомой толстой кишки и КРР на фоне меланомы толстой кишки.

Экспрессию белка у пациентов с разными заболеваниями анализировали с помощью двумерного электрофореза и времяпролетной масс-спектрометрии с матрично-активированной лазерной десорбцией/ионизацией (Matrix-Assisted Laser Desorption/Ionization Time-of-Flight/Time-of-Flight Mass Spectrometry – MALDI-TOF/TOF-MS). Выявлены 14 достоверных различий в белках (достоверность > 95%). Было выявлено шесть различий в экспрессии белков в тканях с меланомой и неизмененных тканях: два белка демонстрировали повышенный уровень экспрессии и четыре – снижение уровня экспрессии в тканях с меланомой. Кроме того, один белок экспрессировался только при наличии меланомы ($P < 0,05$). Также были определены различия в экспрессии восьми белков в тканях с меланомой и с меланомой и КРР, в которых один белок имеет повышенную экспрессию в тканях с меланомой, семь белков – повышенную экспрессию в тканях с меланомой и КРР. Кроме того, два белка экспрессировались только в тканях с меланомой и КРР ($P < 0,05$), восемь белков были идентифицированы с использованием масс-спектрометрии и поисковых баз данных. Таким образом, при помощи сравнительной протеомики были показаны различия в экспрессии восьми белков в тканях с меланомой, с меланомой и КРР и нормальных тканях толстой кишки.

В исследовании также было обнаружено, что экспрессия скелетных белков (цитокератинов), таких как KRT8 и KRT18, подавлялась в тканях с меланомой и повышалась в тканях с меланомой и КРР. Недавние исследования показали, что KRT8 связан с инфильтративным раком легких, груди, пищевода и толстой кишки; и они участвуют в формировании множественной лекарственной устойчивости рака толстой

кишки [30–32]. Одно исследование показало, что KRT8 может действовать как потенциальный рецептор плазминогена и может активировать плазмин через активатор плазминогена, расположенный на поверхности опухолевых клеток. Кроме того, другие исследования показали, что активация плазминогена способствует инфильтрации опухолевых клеток. Эти исследования демонстрируют, что KRT8 способен участвовать в прогрессировании меланомы толстой кишки и развитии КРР, что может использоваться в качестве потенциального молекулярного маркера для диагностики КРР на фоне меланомы толстой кишки [30, 31, 33].

Фибрин во внеклеточном матриксе раковых клеток образует стабильный каркас, а плазмин способствует растворению фибрина и вызывает деградацию матрицы, что способствует распространению раковых клеток в процессе ангиогенеза [34]. Это показало, что фибриноген проявляет повышенную регуляцию экспрессии в тканях с меланомой. Следовательно, фибриноген также может быть связан с развитием КРР на фоне меланомы толстой кишки и с метастазированием опухоли [35].

◆ ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНАЯ ДИАГНОСТИКА

Порой существует необходимость в дифференциальной диагностике меланомы толстой кишки с ишемическими поражениями толстой кишки [36].

V.N. Chaudhary et al. представили клинический случай женщины 63 лет, в анамнезе у которой были перенесенный тромбоз глубоких вен, фибрилляция предсердий и хронический запор. Пациентка длительное время принимала травяные слабительные. При осмотре живот был вздут, болезненный при пальпации. В анализе крови повышенное количество лейкоцитов и повышенный уровень СРБ. На КТ были выявлены расширенные петли толстой кишки. Учитывая возраст пациентки, жалобы, фибрилляцию предсердий в анамнезе, было предположено ишемическое поражение толстой кишки. При проведении лапаротомии толстая кишка была сильно растянута и выглядела акинетично. Слизистая оболочка казалась тусклой и темной. Эти изменения начинались от слепой кишки и наблюдались вплоть до ректосигмоидного отдела. Больной проведена субтотальная колэктомия с концевой илеостомией. После проведения патоморфологического исследования был выставлен диагноз меланомы толстой кишки [37].

Другой случай, отражающий трудности дифференциальной диагностики: в июне 2015 г. 83-летний мужчина был доставлен в отделение неотложной помощи с болью в животе, вздутием живота, с историей хронического запора (в течение 10 лет

применял растительные слабительные средства) и ректальным кровотечением. У пациента при проведении колоноскопии были выявлены застойные и выпадающие внутренние геморроидальные узлы и неравномерное коричнево-черное окрашивание слизистой оболочки толстой кишки. Впоследствии эндоскопическое исследование было прекращено из предосторожности ввиду подозрения ишемического колита. Однако было взято несколько биопсий. При гистопатологическом исследовании было выявлено увеличение числа макрофагов с коричневыми пигментными гранулами в собственной пластинке слизистой оболочки, что подтвердило меланоз толстой кишки.

После постановки диагноза прием растительных слабительных был немедленно прекращен. Ректальное кровотечение было объяснено проявлением геморроидальной болезни с геморроидальным кровотечением, так как других источников ректального кровотечения выявлено не было. Следует подчеркнуть, что в некоторых случаях различия между меланозом толстой кишки и ишемическим колитом представляют собой настоящую проблему, особенно в случаях распространенного кишечного меланоза [32].

ЛЕЧЕНИЕ

Общие рекомендации. В качестве первой линии терапии пациентам рекомендуется прекратить использование слабительных средств – антраценовых производных. Также необходимо вырабатывать правильные привычки, поддерживать благоприятный психоэмоциональный настрой и пересмотреть диету, добавив в рацион пищевые волокна, продукты с содержанием цельнозерновой муки, а также фрукты [32, 38]. При этом усиление физической активности, особенно направленной на стимуляцию работы мышц передней брюшной стенки и тазового дна, а также массаж живота могут благотворно влиять на процесс дефекации и улучшать состояние пациентов [39].

Медикаментозное лечение. В настоящее время не существует определенных рекомендаций для лечения меланоза толстой кишки, за исключением рекомендаций по максимальному устранению симптомов. При этом разработка возможных

подходов к лекарственной терапии данного патологического состояния только начинается. Так, показателен случай 59-летней женщины, у которой меланоз толстой кишки был выявлен с помощью колоноскопии и биопсии. В ее случае меланоз разрешился после внутривенного введения иммуноглобулина на фоне прекращения терапии производными антрахинона [40].

При этом специфические механизмы долгосрочного клинического результата пока остаются неясными, поэтому в перспективе терапия иммуноглобулинами может быть методом выбора при лечении меланоза толстой кишки. В настоящий момент наиболее оптимальным способом лечения пациентов с запорами являются регуляция состава микрофлоры в ЖКТ и коррекция формы каловых масс посредством применения прокинетики – препаратов, нормализующих моторику толстой кишки. Пациенты с выявленными полипами и опухолями должны получать лечение по поводу основного заболевания и регулярно обследовать толстую кишку для раннего выявления рецидивов.

Хирургическое лечение. J.W. Sun et al. исследовали 48 пациентов с хроническими запорами и выявили, что пациенты с меланозом толстой кишки в большей степени подходят для формирования илеосигмоидного анастомоза по сравнению с цекоректальным анастомозом [41].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Меланоз толстой кишки наиболее часто возникает вследствие длительного применения слабительных средств – антраценовых производных. Токсические факторы, провоцирующие развитие меланоза, способствуют развитию колоректальных полипов вследствие хронического повреждения слизистой оболочки толстой кишки. Протеомный анализ позволяет определить белки, подтверждающие роль меланоза в возникновении КРР. Пациенты с меланозом толстой кишки требуют пристального внимания, своевременной диагностики и лечения.

Поступила / Received 25.09.2021

Поступила после рецензирования / Revised 10.10.2021

Принята в печать / Accepted 12.10.2021

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ / REFERENCES

1. Van Gorkom B.A., de Vries E.G., Karrenbeld A., Kleibeuker J.H. Review article: anthranoidlaxatives and their potential carcinogenic effects. *Aliment Pharmacol Ther.* 1999;13(4):443–452. <https://doi.org/10.1046/j.1365-2036.1999.00468.x>.
2. Liu Z.H., Foo D.C.C., Law W.L., Chan F.S.Y., Fan J.K.M., Peng J.S. Melanosis coli: Harmless pigmentation? A case-control retrospective study of 657 cases. *PLoS ONE.* 2017;12(10):e0186668. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0186668>.
3. Nusko G., Schneider B., Ernst H., Wittekind C., Hahn E.G. Melanosis coli – a harmless pigmentation or a precancerous condition? *Z Gastroenterol.* 1997;35(5):313–318. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9188145>.
4. Abu Baker F., Mari A., Feldman D., Suki M., Gal O., Kopelman Y. Melanosis Coli: A Helpful Contrast Effect or a Harmful Pigmentation? *Clin Med Insights Gastroenterol.* 2018;11:1179552218817321. <https://doi.org/10.1177/1179552218817321>.
5. Nesheiwat Z., Al Nasser Y. *Melanosis Coli*. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2019. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK493146>.
6. Siegers C.P., von Hertzberg-Lottin E., Otte M., Schneider B. Anthranoidlaxative abuse – a risk for colorectal cancer? *Gut.* 1993;34(8):1099–1101. <https://doi.org/10.1136/gut.34.8.1099>.
7. Ghadially F.N., Walley V.M. Melanoses of the gastrointestinal tract. *Histopathology.* 1994;25(3):197–207. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2559.1994.tb01319.x>.
8. Freeman H.J., Lotan R., Kim Y.S. Application of lectins for detection of goblet cell glycoconjugate differences in proximal and distal colon of the rat. *Lab Invest.* 1980;42(4):405–412. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/7374105>.
9. Benavides S.H., Morgante P.E., Monserrat A.J., Zárate J., Porta E.A. The pigment of melanosis coli: alectin histochemical study. *Gastrointest Endosc.* 1997;46(2):131–138. [https://doi.org/10.1016/s0016-5107\(97\)70060-9](https://doi.org/10.1016/s0016-5107(97)70060-9).
10. Won K.H., Ramchand S. Melanosis of the ileum. Case report and electron microscopic study. *Am J Dig Dis.* 1970;15(1):57–64. <https://doi.org/10.1007/BF02239347>.
11. Almeida N., Figueiredo P., Lopes S., Freire P., Sousa V., Lérias C. et al. Small bowel pseudomelanosis and oral iron therapy. *Dig Endosc.* 2009;21(2):128–130. <https://doi.org/10.1111/j.1443-1661.2009.00834.x>.
12. Kim J., Hwang J.K., Choi W.S., Lee B.J., Park J.J., Kim J.S. et al. Pseudomelanosis ilei associated with ingestion of charcoal: case report and review of literature. *Dig Endosc.* 2010;22(1):56–58. <https://doi.org/10.1111/j.1443-1661.2009.00919.x>.
13. Yen H.H., Chen Y.Y., Soon M.S. Pseudomelanosis duodeni: an unusual finding from upper gastrointestinal endoscopy. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2009;7(11):e68. <https://doi.org/10.1016/j.cgh.2009.07.028>.
14. Zhang L., Gao F. New progress of melanosis coli. *Chin J Gastroenterol Hepatol.* 2015;24(3):257–259.
15. Citronberg J., Kantor E.D., Potter J.D., White E. A prospective study of the effect of bowel movement frequency, constipation, and laxative use on colorectal cancer risk. *Am J Gastroenterol.* 2014;109(10):1640–1649. <https://doi.org/10.1038/ajg.2014.233>.
16. Nusko G., Schneider B., Schneider I., Wittekind C., Hahn E.G. Anthranoidlaxative use is not a risk factor for colorectal neoplasia: results of a prospective case control study. *Gut.* 2000;46(5):651–655. <https://doi.org/10.1136/gut.46.5.651>.
17. Wang Z.C., Gao J., Zi S.M., Yang M., Du P., Cui L. Aberrant expression of sonic hedgehog pathway in colon cancer and melanosis coli. *J Dig Dis.* 2013;14(8):417–424. <https://doi.org/10.1111/1751-2980.12060>.
18. Yoshimoto A.N., Bernardazzi C., Carneiro A.J., Elia C.C., Martinusso C.A., Ventura G.M. et al. Hedgehog pathway signaling regulates human colon carcinoma HT-29 epithelial cell apoptosis and cytokine secretion. *PLoS ONE.* 2012;7(9):e45332. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0045332>.
19. Ma J., Tian L., Cheng J., Chen Z., Xu B., Wang L. et al. Sonic hedgehog signaling pathway supports cancer cell growth during cancer radiotherapy. *PLoS ONE.* 2013;8(6):e65032. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0065032>.
20. Zhu J., Liu C., Liu F., Wang Y., Zhu M. Knockdown of PFTK1 Protein Kinase 1 (PFTK1) Inhibits Proliferation, Invasion, and EMT in Colon Cancer Cells. *Oncol Res.* 2016;24(3):137–144. <https://doi.org/10.3727/096504016X14611963142218>.
21. Monks T.J., Hanzlik R.P., Cohen G.M., Ross D., Graham D.G. Quinone chemistry and toxicity. *Toxicol Appl Pharmacol.* 1992;112(1):2–16. [https://doi.org/10.1016/0041-008x\(92\)90273-u](https://doi.org/10.1016/0041-008x(92)90273-u).
22. Sendelbach L.E. A review of the toxicity and carcinogenicity of anthraquinone derivatives. *Toxicology.* 1989;57(3):227–240. [https://doi.org/10.1016/0300-483x\(89\)90113-3](https://doi.org/10.1016/0300-483x(89)90113-3).
23. Biernacka-Wawrzonek D., Stępką M., Tomaszewska A., Ehrmann-Jósko A., Chojnowska N., Zemlak M., Muszyński J. Melanosis coli in patients with colon cancer. *Prz Gastroenterol.* 2017;12(1):22–27. <https://doi.org/10.5114/pg.2016.64844>.
24. Sonnenberg A., Müller A.D. Constipation and cathartics as risk factors of colorectal cancer: a meta-analysis. *Pharmacology.* 1993;47(1 Suppl.):224–233. <https://doi.org/10.1159/000139862>.
25. Zhang X., Wu K., Cho E., Ma J., Chan A.T., Gao X. et al. Prospective cohort studies of bowel movement frequency and laxative use and colorectal cancer incidence in US women and men. *Cancer Causes Control.* 2013;24(5):1015–1024. <https://doi.org/10.1007/s10552-013-0176-2>.
26. Yang Z.Y., Jiang H., Qu Y., Wei M., Yan M., Zhu Z.G. et al. Metalloproteinase-1 regulates invasion and migration of gastric cancer cells partially through integrin β 4. *Carcinogenesis.* 2013;34(12):2851–2860. <https://doi.org/10.1093/carcin/bgt226>.
27. Dai Y., Pierson S., Dudley C., Zeng Y., Macleod V., Shaughnessy J.D., Stack B.C. Jr. Ribosomal protein metalloproteinase-1 impairs multiple myeloma CAG cells growth and inhibits fibroblast growth factor receptor 3. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk.* 2011;11(6):490–497. <https://doi.org/10.1016/j.clml.2011.06.015>.
28. Wang Z.C., Gao J., Zi S.M., Yang M., Du P., Cui L. Aberrant expression of sonic hedgehog pathway in colon cancer and melanosis coli. *J Dig Dis.* 2013;14(8):417–424. <https://doi.org/10.1111/1751-2980.12060>.
29. Zolg W. The proteomic search for diagnostic biomarkers: lost in translation? *Mol Cell Proteomics.* 2006;5(10):1720–1726. <https://doi.org/10.1074/mcp.R600001-MCP200>.
30. Bartkowiak K., Wieczorek M., Buck F., Harder S., Moldenhauer J., Effenberger K.E. et al. Two-dimensional differential gel electrophoresis of a cell line derived from a breast cancer micrometastasis revealed a stem/progenitor cell protein profile. *J Proteome Res.* 2009;8(4):2004–2014. <https://doi.org/10.1021/pr8009758>.
31. Makino T., Yamasaki M., Takeno A., Shirakawa M., Miyata H., Takiguchi S. et al. Cytokeratins 18 and 8 are poor prognostic markers in patients with squamous cell carcinoma of the oesophagus. *Br J Cancer.* 2009;101(8):1298–1306. <https://doi.org/10.1038/sj.bjc.6605313>.
32. Ricciuti B., Leone M.C., Metro G. Melanosis coli or ischaemic colitis? That is the question. *BMJ Case Rep.* 2015; bcr2015212404. <https://doi.org/10.1136/bcr-2015-212404>.
33. Liu F., Chen Z., Wang J., Shao X., Cui Z., Yang C. et al. Overexpression of cell surface cytokeratin 8 in multidrug-resistant MCF-7/MX cells enhances cell adhesion to the extracellular matrix. *Neoplasia.* 2008;10(11):1275–1284. <https://doi.org/10.1593/neo.08810>.
34. Wang J.F., Guo Z., Tang L., Guo J.S., Hu J., Liu J.Z. Prognostic associations of preoperative plasmalevels of fibrinogen and D-dimer after curative resection in patients with colorectal cancer. *Zhonghua Yi Xue Za Zhi.* 2013;93(12):906–909. (In Chinese). <https://doi.org/10.3760/cma.j.issn.0376-2491.2013.12.007>.

- | | |
|---|---|
| <p>35. Zhou X., Wang P., Zhang Y.J., Xu J.J., Zhang L.M., Zhu L. et al. Comparative proteomic analysis of melanosis coli with colon cancer. <i>Oncol Rep.</i> 2016;36(6):3700–3706. https://doi.org/10.3892/or.2016.5178.</p> <p>36. Moeller J., Solomon R., Kiffin C., Ditchek J.J., Davare D.L. Melanosis Coli: A Case of Mistaken Identity-A Case Report. <i>Perm J.</i> 2019;23:18–063. https://doi.org/10.7812/TPP/18-063.</p> <p>37. Chaudhary B.N., Sharma H., Nadeem M., Niayesh M.H. Ischemic colitis or melanosis coli: a case report. <i>World J Emerg Surg.</i> 2007;2:25. https://doi.org/10.1186/1749-7922-2-25.</p> <p>38. Chan A.O., Leung G., Tong T., Wong N.Y. Increasing dietary fiber intake in terms of kiwifruit improves constipation in Chinese patients. <i>World J Gastroenterol.</i> 2007;13(35):4771–4775. https://doi.org/10.3748/wjg.v13.i35.4771.</p> | <p>39. Iovino P., Chiarioni G., Bilancio G., Cirillo M., Mekjavic I.B., Pisot R., Ciacci C. New onset of constipation during long-term physical inactivity: a proof-of-concept study on the immobility-induced bowel changes. <i>PLoS ONE.</i> 2013;8(8):e72608. https://doi.org/10.1371/journal.pone.0072608.</p> <p>40. Doll R., Hostoffer R. Disappearance of Melanosis Coli After Administration of IVIG. <i>Am J Gastroenterol.</i> 2017;112(3):517–518. https://doi.org/10.1038/ajg.2016.567.</p> <p>41. Sun J.W., Gu J.N., Du P., Chen W. Comparison of two types of colectomy in treating slow transit constipation with or without melanosis coli. <i>World J Gastroenterol.</i> 2015;21(33):9736–9740. https://doi.org/10.3748/wjg.v21.i33.9736.</p> |
|---|---|

Информация об авторах:

Мтврлашвили Дмитрий Александрович, к.м.н., научный сотрудник, врач-эндоскопист, Государственный научный центр колопроктологии имени А.Н. Рыжих; 123423, Россия, Москва, ул. Саляма Адила, д. 2; Mtvzator13@mail.ru

Абрицова Марьяна Владимировна, к.м.н., врач-колопроктолог, главный врач многопрофильной клиники ООО «Реал Транс Хайр Т»; 115191, Россия, Москва, ул. 3-я Рощинская, д. 6; abritsovamv@gmail.com

Васильевых Татьяна Алексеевна, ординатор, Государственный научный центр колопроктологии имени А.Н. Рыжих; 123423, Россия, Москва, ул. Саляма Адила, д. 2; vasilevykht@mail.ru

Белоус София Сергеевна, к.м.н., научный сотрудник, врач-гастроэнтеролог, Государственный научный центр колопроктологии имени А.Н. Рыжих; 123423, Россия, Москва, ул. Саляма Адила, д. 2; sofiabelous@yandex.ru

Архипова Ольга Владиславовна, научный сотрудник, врач-эндоскопист, Государственный научный центр колопроктологии имени А.Н. Рыжих; 123423, Россия, Москва, ул. Саляма Адила, д. 2; olga2110.arhipova@yandex.ru

Information about the authors:

Dmitri A. Mtvralashvili, Cand. Sci. (Med.), Researcher, Endoscopist, Ryzhikh State Scientific Center of Coloproctology; 2, Salyam Adil St., Moscow, 123423, Russia; Mtvzator13@mail.ru

Maryana V. Abritsova, Cand. Sci. (Med.), Coloproctologist, Chief Physician of the Multidisciplinary Clinic, Real Trans Hair T LLC; 6, 3rd Roshchinskaya St., Moscow, 115191, Russia; abritsovamv@gmail.com

Tatiana A. Vasilevykht, Intern, Ryzhikh State Scientific Center of Coloproctology; 2, Salyam Adil St., Moscow, 123423, Russia; vasilevykht@mail.ru

Sofia S. Belous, Cand. Sci. (Med.), Researcher, Gastroenterologist, Ryzhikh State Scientific Center of Coloproctology; 2, Salyam Adil St., Moscow, 123423, Russia; sofiabelous@yandex.ru

Olga V. Arhipova, Researcher, Endoscopist, Ryzhikh State Scientific Center of Coloproctology; 2, Salyam Adil St., Moscow, 123423, Russia; olga2110.arhipova@yandex.ru