

Министерство здравоохранения Донецкой Народной Республики
Государственная образовательная организация высшего профессионального
образования «Донецкий национальный медицинский университет
им. М. Горького»

На правах рукописи

Полунин Герман Евгеньевич

**РАК И ПРЕДРАКОВЫЕ СОСТОЯНИЯ ТОЛСТОЙ КИШКИ,
АССОЦИИРОВАННЫЕ С НЕСПЕЦИФИЧЕСКИМ ЯЗВЕННЫМ
КОЛИТОМ И БОЛЕЗНЬЮ КРОНА**

14.01.12 – «онкология»

АВТОРЕФЕРАТ
диссертации на соискание ученой степени
доктора медицинских наук

Донецк – 2020

Работа выполнена в Государственной образовательной организации высшего профессионального образования «Донецкий национальный медицинский университет имени М. Горького», г. Донецк

Научный консультант: доктор медицинских наук, профессор
Седаков Игорь Евгеньевич

**Официальные
оппоненты:** **Башеев Владимир Харитонович**
доктор медицинских наук, профессор,
Республиканский онкологический центр им. проф.
Г.В.Бондаря МЗ ДНР, заведующий
онкопроктологическим отделением № 1

Ищенко Роман Викторович
доктор медицинских наук,
Федеральное медико-биологическое агентство
России, МЗ РФ, профессор кафедры хирургии
Академии последипломного образования

Алиев Фуад Шамильевич
доктор медицинских наук, профессор,
Федеральное государственное бюджетное
образовательное учреждение высшего
образования «Тюменский государственный
медицинский университет» Минздрава России,
заведующий кафедрой общей хирургии

Ведущая организация: **Институт неотложной и восстановительной
хирургии им. В.К.Гусака, МЗ ДНР**

Защита состоится «15» мая 2020 года в 11 часов на заседании диссертационного совета Д 01.011.03 при ГОО ВПО ДОННМУ ИМ. М.ГОРЬКОГО по адресу: Донецк-92, ул. Полоцкая 2а, Республиканский онкологический центр им. проф. Г.В.Бондаря. Тел.: +38 (062) 332-70-35; 332-70-73, email: spec-sovet-01-011-03@dnmu.ru

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке организации по адресу: 283003, г. Донецк, пр. Ильича, 16; <http://dnmu.ru>

Автореферат разослан «_____» _____ 2020 г.

Ученый секретарь
диссертационного совета Д 01.011.03

Золотухин С.Э.

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы исследования

Неспецифический язвенный колит (НЯК) и болезнь Крона (БК) вместе составляют вид кишечной патологии, известной как неспецифические воспалительные заболевания толстой кишки (НВЗТК) (Wejman J. et al., 2006) с неизвестной этиологией (Geboes K., 2008). Если 20-30 лет тому назад НЯК относили к редким заболеваниям, а БК к экзотическим, то в последние годы из-за своей распространенности многие авторы называют их болезнями цивилизации (Першко А.М. и соавт., 2003). Существует и экономическая сторона проблемы: пик заболеваемости приходится на 20-40 лет, а это наиболее работоспособные и общественно активные члены общества (Захараш М.П., 2006). Наибольшее распространение НВЗТК получили в промышленно развитых странах (Игнатенко Г.А. и соавт., 2018; Халиф И.Л., Лоранская И.Д., 2004). Одним из таких промышленно развитых регионов является и Донбасс (Бондарь Г.В. и соавт., 2011).

Больные с НВЗТК находятся в группе повышенного риска развития колоректального рака (КРР), подтверждая, что периодические обострения хронического воспалительного процесса стимулирует канцерогенез (Fan W. et al., 2011; Klampfer L., 2011; Jawad N., et al, 2011). Однако, механизм, лежащий в основе развитие РТК через хроническое воспаление, не известен (Endo Y. et al., 2011).

Риск возникновения рака возрастает с увеличением длительности заболевания, при тяжелых формах НВЗТК, увеличении анатомической распространенности колита и уменьшается при своевременном приеме противовоспалительных и стероидных препаратов (Ullman T.A, Itzkowitz S.H., 2011; Efthymiou M. et al., 2010). По данным других исследователей, противовоспалительная терапия не уменьшает риск развития КРР (Bernstein C.N. et al., 2011), а частота его развития при НВЗТК колеблется от 0,6 до 10,8%.

Россия и Украина по уровню онкозаболеваемости входит в первую десятку стран мира – 620 и соответственно 160 тыс., впервые заболевших ежегодно. Заболеваемость ежегодно растет на 1,2-3,5% (Бондарь Г.В. и соавт, 2011). При этом, на сегодняшний день, в отличии от рака толстой кишки (РТК), диагноз НЯК и БК никому из заболевших пациентов не снят.

Клиника КРР, ассоциированного с НВЗТК, существенно отличается от обычного течения. Это связано с тем, что, нередко НВЗТК маскируют клинику РТК или, что случается реже, РТК смазывает клинику НВЗТК. Особенно затрудняется распознавание опухоли на фоне многолетней ремиссии, когда начальные симптомы рака часто принимаются за рецидив воспалительного процесса (Левитан М.Х. и соавт, 1980).

Для РТК, ассоциированного с НВЗТК, характерна рано развивающаяся инфильтрация подслизистого и мышечного слоев, а также раннее и бурное метастазирование. На сегодняшний день не существует эффективных методов раннего обнаружения РТК у больных НВЗТК (Ullman T.A., 2002).

Гистологическая оценка наличия дисплазии слизистой ТК – краеугольный камень контроля КРР при НВЗТК (Иоффе А.Ю., 2006), однако целенаправленная биопсия не всегда эффективна для исключения дисплазии (Obrador A. et al., 2006).

Термин «предрак» появился в 1896 году после Международного конгресса врачей-дерматологов в Лондоне. С тех пор это понятие широко вошло в клиническую практику и стало применяться к заболеваниям различных органов, служащих фоном для развития в них злокачественных опухолей.

Воспалительные псевдоопухоли (ВПО) ТК клинически имитируют опухолевый процесс и его осложнения (непроходимость, кровотечение, абсцедирование, перфорация), за исключением метастазирования (Пышкин С.А. и соавт., 2008; Sanders B. M. et al., 2001). Отсутствие единых взглядов на лечебную тактику больных с ВПО ТК при НВЗТК приводит к тому, что диапазон мнений при данной патологии достаточно широк – от консервативной терапии до радикальной операции (Taura Naohiro et al., 2006; Su W. et al., 2000).

Полипы считают предраковыми заболеваниями ТК (Gupta S. et al., 2012).. Воспалительные полипы (ВП) формируются в результате тяжелой атаки, результатом чего является избыточный рост грануляционной ткани, вследствие изъязвления эпителия (Choi Y.S. et al., 2012). Однако в настоящее время в литературе нет четкого описания частоты возникновения, клиники и тактики лечения полипов ТК ассоциированных с НВЗТК (Bilinski C. et al., 2012).

Данные об эффективности и безопасности лучевой терапии у пациентов раком прямой кишки, ассоциированным с НВЗТК, изучены недостаточно. После лучевой терапии обострение хронических желудочно-кишечных проблем отмечаются у 6-78% пациентов (Olorade F.A. et al., 2005). Не удивляет тот факт, что наибольший риск их возникновения у больных с НВЗТК (Song D.Y. et al., 2001).

Степень разработанности темы

Несмотря на достигнутые успехи медикаментозного лечения НЯК и БК и снижение общего процента больных, нуждающихся в оперативном лечении, абсолютное их число с учетом роста заболеваемости растет, при этом КРР является причиной приблизительно 10-15% из всех смертей среди пациентов НВЗТК (Mattar M.C. et al., 2011).

При РТК, ассоциированном с НВЗТК, наиболее рациональным методом лечения является хирургический. Эффект влияния химио- и лучевой терапии не изучен (Zmora O. et al., 2009).

Если при неассоциированном с НВЗТК КРР количество послеоперационных осложнений составляет от 9,9% до 34%, а послеоперационная летальность – от 3,2% до 12,1% (Бондарь Г.В. и соавт., 2009), то у пациентов с НВЗТК указанные показатели составляют, соответственно, от 11% до 52% и от 5,6% до 16,0% (Костенко Н.В., 2009; Nicholls R.J. et al., 2010), а при экстренных вмешательствах летальность достигает 50% (Воробьев Г.И., Халиф И.Л., 2008).

5-летняя выживаемость, при развитии КРР, выше у больных НЯК, чем БК: 43% и 31% соответственно. Прогноз результатов лечения РТК для больных БК хуже, чем с НЯК (Ouaïssi M. et al., 2011).

Таким образом, актуальными остаются вопросы этиологии, прогноза, своевременной диагностики, выбора метода комплексного лечения и хирургической реабилитации пациентов с раком и предраковыми состояниями ТК, ассоциированными с НЯК и БК.

В основу работы положен многолетний труд коллективов кафедр общей хирургии № 1 и онкологии и радиологии ГОО ВПО Донецкий национальный медицинский университет им. М.Горького, по лечению пациентов с НЯК и БК. Клинические, инструментальные, лабораторные исследования выполнялись в лабораториях ДОКТМО, кафедрах и лабораториях ДонНМУ, областном диагностическом центре, РОЦ им. Г.В.Бондаря.

Связь работы с научными программами, планами, темами

Работа является фрагментом плановой научно-исследовательской работы кафедры общей хирургии № 1 ГОО ВПО Донецкий национальный медицинский университет им. М.Горького "Хирургическое лечение больных с заболеваниями толстой кишки, передней брюшной стенки, а также с хирургическими осложнениями сахарного диабета" (№ государственной регистрации 0108U004305). Соискатель являлся ответственным исполнителем НИИР.

Цель исследования: улучшить результаты лечения больных с раком и предраковыми состояниями толстой кишки, ассоциированными с неспецифическим язвенным колитом и болезнью Крона, за счет изучения патогенетических механизмов развития, оптимизации методик комплексного лечения и определение показаний к хирургическому вмешательству путем прогнозирования риска развития указанных состояний.

Для реализации поставленной цели были сформулированы следующие **задачи:**

1. Оценить динамику выявляемости ассоциированных с неспецифическим язвенным колитом и болезнью Крона рака ТК и предраковых состояний.

2. Доказать наличие единых антропогенно-экологических факторов риска, формирующих уровень заболеваемости населения НВЗТК и рака ТК.

3. Провести морфологическую характеристику дисплазии слизистой ТК, оценить частоту ее развития при неспецифическом язвенном колите и болезни Крона, и определить показания к хирургическому лечению.

4. Провести клиничко-морфологический анализ структурных изменений в тканях с количественной их оценкой, характеризующей рак ТК, ассоциированный с неспецифическим язвенным колитом и болезнью Крона.

5. Изучить частоту возникновения и оценить эффективность комплексного лечения пациентов, оперированных по поводу рака и предраковых состояний, ассоциированных с неспецифическими воспалительными заболеваниями толстой кишки. Изучить ближайшие и отдаленные результаты лечения больных раком ТК, ассоциированным с НВЗТК.

6. Разработать новые и усовершенствовать традиционные методы лечения пациентов с неспецифическим язвенным колитом и болезнью Крона для оптимизации лечебной программы и улучшения непосредственных и отдаленных результатов лечения.

7. Оценить результаты хирургического лечения и проанализировать причины летальных исходов у больных с НВЗТК.

8. Изучить особенности гликолиза и энергетического статуса эритроцитов крови у больных с неспецифическим язвенным колитом, болезнью Крона и раком

ТК. На основании полученных результатов разработать программу лечения этих больных с использованием лактата натрия. Оценить ее эффективность.

9. Оценить качество жизни пациентов с НВЗТК и раком ТК, внедрить полученные результаты в практику для прогнозирования риска развития рака и предраковых состояний у пациентов с язвенным колитом и болезнью Крона.

10. Создать популяционный регистр пациентов с НВЗТК и на его базе разработать математическую модель и компьютерную программу для прогнозирования риска развития рака и предраковых состояний ТК, ассоциированных с неспецифическим язвенным колитом и болезнью Крона.

Объект исследования: неспецифический язвенный колит и болезнь Крона.

Предмет исследования: заболеваемость и распространённость среди населения НЯК, БК, КРР и экзогенные факторы, их определяющие. Диагностика, лечебная тактика, профилактика предраковых состояний у пациентов с НВЗТК.

Научная новизна исследования

Впервые проанализированы и выявлены общие этиологические факторы, влияющие на развитие РТК и НВЗТК. Установлено, что существует стабильная параллельная территориальная дифференциация уровней распространённости РТК и НВЗТК, формирующихся под влиянием постоянно действующих комплексов экологических риск-факторов. Проведение сравнительной характеристики в двух группах административных территорий, полученных в результате кластерного анализа, показало рост распространённости случаев НВЗТК и РТК в районах с повышенной концентрацией вредных веществ в почве: соответственно, от $21,8 \pm 2,6$ до $28,1 \pm 4,0$ и от $174,4 \pm 4,4$ до $202,8 \pm 6,6$; в атмосферном воздухе: от $21,1 \pm 2,4$ до $47,5 \pm 6,2$ и от $181,5 \pm 8,4$ до $209,2 \pm 10,1$; в питьевой воде: от $27,3 \pm 4,2$ до $47,5 \pm 6,2$ и от $181,0 \pm 3,5$ до $224,2 \pm 13,6$ случаев на 10000 населения.

Расширены научные понятия о морфологических признаках дисплазии при НЯК и БК, которая обнаруживается у каждого 5 пациента в сроки от 2 до 12 лет после дебюта. При этом, частота выявленных случаев дисплазии при БК ($23,3 \pm 2,3\%$) достоверно выше, чем при НЯК ($17,7 \pm 1,4\%$) ($p < 0,05$). Наличие у $51,4 \pm 8,4\%$ больных с ПП и $22,9 \pm 2,9$ с ВП, ассоциированным с НЯК и БК различной степени дисплазии слизистой оболочки за пределами границы образования, позволяет утверждать, что это тяжелое осложнение НВЗТК является облигатным предраком, требующим обязательного хирургического вмешательства с учетом онкологических принципов.

Впервые установлено, что избыточная активация гликолиза характерна не только для больных с РТК, но и для больных с НЯК и БК (повышенное содержания лактата (от 1,6 до 2,7 раза), пирувата (от 2,9 до 3,3 раза), активности ЛДГ в сыворотке крови в 1,5 раза, снижение содержание АТФ в эритроцитах крови у больных с НЯК и РТК в 1,2 раза). Впервые показано влияние терапии, включающей лактат натрия, на процессы гликолиза и энергообеспечения эритроцитов у больных с НВЗТК и РТК. Впервые обнаружено отсутствие динамики изменений показателя АТФ в эритроцитах пациентов с РТК после проведения терапии, которая включала лактат, что может быть маркером

злокачественного роста для пациентов с НВЗТК.

Впервые изучены ближайшие и отдаленные результаты лечения больных РТК, ассоциированного с НВЗТК.

Впервые использован метод оценки качества жизни у пациентов с НЯК и БК как один из критериев прогнозирования риска развития рака и предраковых состояний толстой кишки.

Впервые, создан популяционный регистр пациентов с НВЗТК и на его базе, с помощью метода бинарной логистической регрессии, создана математическая модель и разработана компьютерная программа для расчета риска развития рака и предраковых состояний ТК, ассоциированных с НЯК и БК. При разработке программы впервые получены минимальные пороговые значения общего показателя риска развития РТК (82,1 для БК и 64,6 для НЯК), ВПО (65,9 и 57,5), ПТК (53,6 и 66,1), ВП (82,8 и 55,5) соответственно.

Теоретическая и практическая значимость работы

Основные положения и выводы диссертации адаптированы для внедрения и использования в реальных условиях практического здравоохранения, в практике хирургических и онкопроктологических отделений.

Предложен методологический подход к изучению качества трех составляющих экологической среды: воздуха, питьевой воды и почвы, который даёт возможность прогнозировать возможные изменения заболеваемости и распространенность РТК и НВЗТК на отдельных территориях в зависимости от тренда концентрации ксенобиотиков. При проведении экологического мониторинга появляется возможность долгосрочного прогнозирования изменения частоты патологии ТК на отдельных территориях в зависимости от тренда концентрации ксенобиотиков в различных объектах окружающей среды.

При обнаружении дисплазии II-III степени мы считаем необходимым рекомендовать выполнение оперативного вмешательства в радикальном объеме. При обнаружении дисплазии I степени считаем возможным наблюдение данной категории больных в течение 2-3 месяцев для проведения противовоспалительного лечения с последующим выполнением повторной колоноскопии с биопсией. При получении аналогичного результата выставляем абсолютные показания к оперативному вмешательству. ВП являются признаком начала развития тяжелых осложнений НВЗТК, что указывает на необходимость проведения более активной хирургической тактики в этой группе пациентов.

Применение лактата натрия у больных с НЯК и БК имеет хороший прогностический эффект и способствует увеличению энергообеспеченности эритроцитов, а, соответственно, уменьшает гипоксический компонент в тканях при проведении лечения.

Использование опросника при воспалительных заболеваниях кишечника – Inflammatory Bowel Disease Questionnaire (IBDQ), включающего 32 вопроса и затрагивающего 4 раздела опроса, позволит не только оценить состояние пациента, но и дополнительно прогнозировать риск развития рака и предраковых состояний толстой кишки у пациентов с НВЗТК.

Созданная нами компьютерная программа может эффективно использоваться в

практическом здравоохранении специалистами онкологами, хирургами, гастроэнтерологами, семейными врачами общей практики как на этапе первичного обращения, так и на этапах диспансерного наблюдения за пациентами с НЯК и БК с целью раннего прогнозирования риска развития рака и предраковых состояний ТК, ассоциированных с НЯК и БК. Сохраняемый базовый реестр компьютерной программы позволяет проводить научный анализ полученных данных.

Разработаны и запатентованы новые способы выполнения оперативных вмешательств, что позволило улучшить непосредственные, и отдалённые результаты лечения.

Личный вклад соискателя

Диссертация является самостоятельным научным трудом соискателя. Автор осуществил поиск и анализ научной литературы, клинического материала, теоретическое обоснование всех описанных методик, статистическую обработку материала, сформулировал основные положения и выводы проделанной работы. Принимал непосредственное участие в оперативных вмешательствах с использованием предложенных способов. Вместе с сотрудниками центральной лаборатории ГОО ВПО ДОННМУ ИМ. М.ГОРЬКОГО (зав. отделом – д.м.н., профессор Шлопов В.Г., зав. отделом – с.н.с. Якубенко Е.Д.) проведены морфологические и биохимические исследования. При написании диссертации не были использованы идеи и научные разработки соавторов публикаций. В диссертационную работу не вошли материалы кандидатской диссертации.

Методология и методы исследования

При проведении исследования были использованы клинические (распрос, физическое обследование больных), инструментальные (эндоскопические и рентгениследования, компьютерная томография), лабораторные (оценка общих и биохимических показателей крови, мочи), патоморфологические и иммуногистохимические (постановка диагноза, оценка степени дисплазии и верификация опухоли), статистические (для анализа полученных данных) методы.

Положения, выносимые на защиту

Существует стабильная параллельная территориальная дифференциация уровней распространенности РТК и НВЗТК, формирующихся под влиянием постоянно действующих комплексов экологических риск-факторов.

Наличие у пациентов с НВЗТК различной степени дисплазии слизистой оболочки ТК является прогностическим фактором к развитию тяжелых осложнений и позволяет отнести НЯК и БК к облигатным предракам, требующим обязательного хирургического вмешательства с учетом онкологических принципов.

Избыточная активация гликолиза характерна не только для больных с РТК, но и для больных с НЯК и БК. Отсутствие динамики изменений показателя АТФ в эритроцитах пациентов с РТК после проведения терапии, которая включала лактат, может быть маркером злокачественного роста для пациентов с НВЗТК.

Разработанные и запатентованные методы лечения НВЗТК позволяют улучшить непосредственные и отдалённые результаты лечения.

Разрабатываемые методы прогнозирования развития рака и предраковых

состояний является эффективными и необходимыми на этапах диспансерного наблюдения и лечения пациентов с НЯК и БК.

Степень достоверности и апробация результатов

Материалы диссертационной работы внедрены в клиническую практику проктологического отделения ДОКТМО МЗ ДНР, онкопроктологического отделения Республиканского онкологического центра им. проф. Г.В.Бондаря МЗ ДНР, проктологического отделения КУ ЦГКБ № 16 г. Донецка МЗ ДНР, хирургического отделения Института неотложной и восстановительной хирургии им. В.К.Гусака МЗ ДНР, хирургического отделения КУ ЦГКБ № 1 г. Донецка МЗ ДНР.

Апробация работы состоялась 04 декабря 2019 г., протокол № 6 на совместном заседании сотрудников кафедры онкологии и радиологии ФИПО им. акад. Г.В.Бондаря и кафедры общей хирургии № 1 ГОО ВПО ДОННМУ ИМ. М.ГОРЬКОГО.

Основные положения и результаты диссертационной работы опубликованы и обговорены на V, VI, VII съездах онкологов и радиологов стран СНГ (Ташкент, 2008; Душанбе, 2010; Астана, 2012); Всероссийской и всеармейской научно-практической конференции хирургов и онкологов «Неотложная онкоколопроктология, организация помощи в многопрофильных лечебных центрах, проблемы и пути решения» (Санкт-Петербург, 2008); II съезде колопроктологов стран СНГ, III съезде колопроктологов Украины с участием стран Центральной и Восточной Европы (Одесса, 2011); научно-практической конференции с международным участием «Сучасні технології в хірургії раку шлунково-кишкового тракту» (Киев, 2011); III Всероссийском съезде колопроктологов (Белгород, 2011); VI Национальном конгрессе патофизиологов Украины с международным участием (Ялта, 2012); научно-практической конференции с международным участием «70 років онкології Донбасу. Досягнення і перспективи» (Юрьевка, Донецкая область, 2013); Annals of Oncology – ESMO 15th World Congress on Gastrointestinal Cancer (Barcelona, Spain, 2013); XIII International Euroasian Congress of Surgery and Gastroenterology (Baku, 2013); VIII Всероссийском съезде онкологов «Онкология XXI века – от научных исследований в клиническую практику» (Санкт-Петербург, 2013); IX международной конференции «Российская школа колоректальной хирургии» (Москва, 2015); XII съезде хирургов России (Ростов-на-Дону, 2015); II Петербургский онкологический форум «Белые Ночи – 2016» (Санкт-Петербург, 2016); Национальном хирургическом конгрессе, совместно с XX юбилейным съездом РОЭХ (Москва, 2017); Общероссийском хирургическом форуме с международным участием (Москва, 2018); VI съезде хирургов Юга России (Ростов-на-Дону, 2019).

Публикации

Результаты диссертационной работы опубликованы в 90 научных работах, их них 1 монография, 33 статьи в специализированных научных изданиях, рекомендованных ВАК ДНР, 13 декларационных патентов, 38 публикаций в материалах и тезисах конгрессов, съездов, конференций, 6 журнальных статей.

Объём и структура диссертации

Диссертация изложена на русском языке на 321 страницах компьютерного текста и состоит из введения, 11 разделов собственных исследований, анализа и обобщения результатов исследования, выводов, практических рекомендаций и списка литературы. Работа иллюстрирована 53 таблицами на 20 страницах и 70 рисунками на 21 страницах. Список использованной литературы содержит 263 публикации, из них: 93 изложены кириллицей, 170 – латиницей, и занимает 27 страниц.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Материал и методы исследования

В основу исследования включены результаты лечения 1020 больных, находившихся на лечении в проктологическом отделении ДОКТМО (982 пациента) и Республиканском Онкологическом Центре им. проф. Г.В.Бондаря (38 пациентов). Из них – 690 (67,6%) с ЯК и 330 (32,4%) с БК за 30 лет. У всех пациентов диагноз подтвержден морфологически. Мужчин было 503 (49,3±1,6), женщин – 517 (50,7±1,6%). Время наблюдения, с учетом первой госпитализации, разделено на 3 периода: 1-й – с 1984 по 1993 годы, 2-й – с 1994 по 2003 годы, 3-й – с 2004 по 2013 годы. Все больные были распределены на 2 группы – контрольную (КГ) – 433 пациента (у которых лечение проводилось в период с 1984 по 2003 год) и исследуемую (ИГ) – 587 (у которых лечение проводилось в период с 2004 по 2013 годы). Распределение пациентов по полу в каждой из групп представлено в табл. 1.

Таблица 1

Распределение пациентов по полу в исследуемой и контрольной группах

ПОЛ	Исследуемая группа (n=587)		Контрольная группа (n=433)	
	абс.	P±m, %	абс.	P±m, %
Мужчины	289	49,2±2,1	214	49,4±2,4
Женщины	298	50,8±2,1	219	50,6±2,4

При распределении пациентов в группы в зависимости от пола, существенных отличий не выявлено ($p>0,05$).

Возраст дебюта НВЗТК, колебался от 4 до 80 лет (в среднем составил 39,7±0,5 лет). Для НЯК этот показатель в среднем составил 38,9±0,6, а для БК – 41,3±0,8 лет. Возраст дебюта в ИГ в среднем составил 41,1±1,3, в КГ – 37,7±1,2 лет. При распределении пациентов в группы в зависимости от возраста дебюта, существенных отличий не выявлено ($p>0,05$).

Возраст больных, в котором они впервые были госпитализированы в клинику, колебался от 15 до 80 лет и в среднем составил 42,6±0,5 лет. Для НЯК этот показатель в среднем составил 42,0±0,6, а для БК – 43,7±0,8 лет. Возраст пациентов, в котором они впервые госпитализированы в клинику, в среднем составил 44,1±1,7 для ИГ и 40,4±1,1 для КГ ($p>0,05$). Наибольшее число пациентов наблюдали в наиболее работоспособной возрастной группе – 20-59 лет, общая численность которой составила 801 человек: 449 (76,5±1,8%) в ИГ и 352 (81,3±1,9%) в КГ, ($p>0,05$).

Наибольшее количество пациентов – 236 (23,1±1,3%) на момент постановки диагноза не работали. Чаще всего болели служащие – 227 (22,3±1,3%), пациенты рабочих специальностей – 208 (20,4±1,3%) и пенсионеры – 151 (14,8±1,1%). При распределении больных в ИГ и КГ в зависимости от места работы на момент постановки диагноза ни в одной из групп статистических отличий не выявлено ($p>0,05$).

Наиболее часто мы наблюдали тотальное поражение толстой кишки (ТК) – 417 (40,9±1,5%), левостороннее поражение ТК – у 385 (37,7±1,5%), дистальное поражение прямой кишки (ПК) – у 90 (8,8±0,9%), терминальный илеит – у 56 (5,5±0,7%), сочетанное поражение тонкой и ТК (илеоколит) – у 44 (4,3±0,6%), правостороннее поражение ТК – у 28 (2,7±0,5%) пациентов. При распределении пациентов ИГ и КГ в зависимости от частоты распространённости поражения ТК, ни в одной из групп существенных изменений не выявлено ($p>0,05$) (табл. 2).

Таблица 2

Распределение больных исследуемой и контрольной групп в зависимости от распространённости воспалительного процесса толстой кишки

Распространённость воспалительного процесса толстой кишки	Исследуемая группа				Контрольная группа			
	НЯК (n=392)		БК (n=195)		НЯК (n=298)		БК (n=135)	
	абс.	P±m, %	абс.	P±m, %	абс.	P±m, %	абс.	P±m, %
Тотальное	173	44,1±2,5	53	27,2±3,2	153	51,3±2,9	38	28,1±3,9
Левостороннее	172	43,9±2,5	45	23,1±3,0	128	43,0±2,9	40	29,6±3,9
Дистальное	47	12,0±1,6	14	7,2±1,8	17	5,7±1,3	12	8,9±2,4
Илеоколит	-	-	63	32,3±3,3	-	-	37	27,4±3,8
Правостороннее	-	-	20	10,3±2,2	-	-	8	5,9±2,0

Сформированные нами КГ и ИГ сопоставимы по половому и возрастному признаку, локализации, возникшим осложнениям, стадиям опухолевого процесса, гистологическому строению удаленных препаратов, частоте и характеру сопутствующей патологии и подлежат сравнению.

Все пациенты обследованы по стандартной методике: сбор жалоб, анамнеза заболевания и жизни, оценка объективного статуса (осмотр, пальпации, перкуссия и аускультация). Все пациенты проходили комплексное лабораторное обследование: общие и биохимические анализы крови и мочи указанные в стандартах лечения. Для исключения инфекционной природы процесса проводилось бактериологическое исследование кала на патогенные кишечные инфекции. Протяженность поражения определяли при проведении фиброколоноскопии, ирригографии или пассажа бария по ЖКТ. Для определения сопутствующей патологии со стороны органов брюшной полости и уточнения основного диагноза выполнялась компьютерная томография с предварительным per os контрастированием.

Гигиеническая характеристика загрязнения атмосферного воздуха, питьевой воды и содержание микроэлементов в почве проводилась на основании данных

стационарных постов наблюдения Государственного комитета по гидрометеорологии и контролю природной среды, учреждений Государственного санитарно-эпидемиологического надзора в соответствии с действующими инструкциями МЗ Украины.

В эритроцитах здоровых добровольцев и больных определяли уровень аденозинтрифосфорной кислоты (АТФ). Активность лактатдегидрогеназы (ЛДГ) в сыворотке крови определяли с помощью набора «Лактатдегидрогеназа Liquid 100» («Плива-Лахема», Чехия). Концентрацию молочной кислоты (лактата) в сыворотке крови определяли с помощью набора реагентов «Лактат-Витал». Уровень пировиноградной кислоты (пирувата) в крови определяли модифицированным методом Умбрайта (зав. лабораторией Е.Д.Якубенко).

Морфологические исследования проводились с целью постановки диагноза, верификации опухоли и оценки степени дисплазии. Использовали гистохимические, морфометрические и иммуногистохимические методы исследования. Исследования выполнены в центральной научно-исследовательской лаборатории (ЦНИЛ) Донецкого национального медицинского университета им. М.Горького в отделе патоморфологии при консультативной помощи д.мед.н., проф. В.Г.Шлопова.

Для обработки статистических данных применяли классические методы вариационной статистики (расчет средних величин, оценка их достоверности). Сравнение средних значений в группах проводили с помощью непараметрического теста Манна-Уитни. Оценку влияния факторов внешней среды на заболеваемость населения НЯК, БК и КРР проводили с помощью кластерного анализа. Эффективность лечения онкологических больных с пятилетним выживанием оценивалась по методике, предложенной В.В.Двойриным. Статистические исследования выполнены самостоятельно на базе кафедры общественного здоровья и организации здравоохранения (зав. кафедрой, доц. И.В.Коктышев).

Для оценки динамики частоты выявляемости рака толстой кишки (РТК), воспалительных псевдоопухолей (ВПО) и полипоза ТК весь исследуемый период был разделён на 3 десятилетия. В зависимости от времени диагностики различных видов опухолей установлено, что: в 1-м периоде выявлено 16 (13,6±3,2%), во 2-м – 25 (21,2±3,8%), в 3-м – 77 (65,3±4,4%) от общего количества случаев заболевания (табл. 3).

Таблица 3

Динамика частоты выявляемости различных форм опухолей толстой кишки в различные периоды наблюдения

Виды опухолей	Периоды наблюдения					
	1984-1993 гг.		1994-2003 гг.		2004-2013 гг.	
	абс.	P±m, %	абс.	P±m, %	абс.	P±m, %
РТК (n=39)	2	5,1±3,5%	10	25,6±7,0%	27	69,2±7,4%
ВПО (n=44)	6	13,6±5,2%	11	25,0±6,5%	27	61,4±7,3%
Полипоз ТК (n=35)	8	22,9±7,1%	4	11,4±5,4%	23	65,7±8,1%
Итого (n=118)	16	13,6±3,2%	25	21,2±3,8%	77	65,3±4,4%

В группе больных с РТК в 1-м периоде выявлено 2 ($5,1 \pm 3,5\%$), во 2-м – 10 ($25,6 \pm 7,0\%$), в 3-м – 27 ($69,2 \pm 7,4\%$) случаев заболевания. В группе больных с ВПО в 1-м периоде выявлено 6 ($13,6 \pm 5,2\%$), во 2-м – 11 ($25,0 \pm 6,5\%$), в 3-м – 27 ($61,4 \pm 7,3\%$) случаев заболевания. Из 35 случаев ПТК в 1-м периоде выявлены у 8 ($22,9 \pm 7,1\%$), во 2-м – у 4 ($11,4 \pm 5,4\%$), в 3-м – у 23 ($65,7 \pm 8,0\%$) пациентов.

Как известно, в результате интенсивной социальной деятельности и техногенной нагрузки природные условия обитания населения постепенно теряют качество эволюционного источника здоровья человека и приобретают техногенные качества. Неизученными остаются влияние этиологических факторов риска на заболеваемость и распространенность НВЗТК и РТК. Показатели заболеваемости и распространенности НВЗТК и РТК населения Донецкой области в административных территориях имеют совершенно различные уровни. Однако, при этом, можно заметить и определенные закономерности (рис.1).



Рисунок 1. Показатели уровней заболеваемости и распространенности РТК в Донецкой области.

Рисунок 2. Показатели уровней заболеваемости и распространенности НВЗТК в Донецкой области.

Так, на территориях, имеющих высокий уровень заболеваемости РТК, как правило, чаще отмечаются высокие показатели заболеваемости НВЗТК. Такими факторами, на наш взгляд, могут быть факторы среды обитания, прежде всего экологические.

Атмосферный воздух является важнейшим фактором окружающей среды, оказывающим мощное влияние на состояние здоровья человека. По результаты 35-летнего мониторинга за состоянием воздушного бассейна во всех 19 крупных районах Донецкой области, каждый четвертый анализ атмосферного воздуха не отвечает гигиеническим требованиям. 85%-95% всего объема ксенобиотиков, загрязняющих воздушный бассейн, составляют 5 ингредиентов: взвешенные вещества, диоксид азота (NO_2), 3,4 бенз(а)пирен, оксид углерода (СО), диоксид серы (SO_2). Полученные значения суммарных показателей загрязнения воздушного бассейна административных территорий Донецкой области, с помощью кластерного анализа позволяют распределить их на 2 кластерные группы по уровню загрязнения: 1-я – с минимальными и 2-я – с максимальными средними показателями. Установлено, что жители территорий с максимальными (опасными) величинами

интегральных (комплексных) показателей загрязнения воздуха (удельный вес проб с превышением ПДК – $41,66 \pm 3,63\%$, Р – $21,9 \pm 5,62$, $K_{\text{сум}}$ – $29,4 \pm 4,93$, ИЗА_5 – $24,92 \pm 5,1$) статистически значимо страдают чаще как НВЗТК так и рака ТК.

Активные техногенные процессы значительно изменяют химический состав не только атмосферы, но и поверхностных и подземных водоисточников питьевой воды. Проведенный кластерный анализ позволил нам разделить административные территории Донецкой области на 2 группы. В 1-ю группу вошли районы Донецкой области, в питьевой воде которых концентрация химических элементов ниже ПДК, и удельный вес проб воды с превышением ПДК (как интегральный показатель качества) составил $30,0 \pm 5,5\%$. Во 2-ю группу вошли районы, в питьевой воде которых концентрация химических элементов превышает ПДК, а удельный вес проб воды с превышением ПДК выше в 2,5 раза – $73,4 \pm 3,8\%$ (загрязнение питьевой воды такими элементами как: стронций (Sr), ванадий (V), хром (Cr), титан (Ti), барий (Ba), магний (Mg) и хлориды). Вода в этих населенных местах имеет более высокую общую минерализацию (в 4,5 раза) и общую жесткость (в 1,6 раза). Анализ данных позволяет выделить 3 варианта взаимозависимостей величины показателей заболеваемости и распространенности НВЗТК и РТК от степени концентрации микроэлементов питьевой воды. 1-й вариант: «прямой» – когда и распространенность НВЗТК и РТК увеличиваются синхронно с увеличением определенных микроэлементов (ванадий) в питьевой воде. 2-й вариант: «обратный» – когда распространенность НВЗТК и РТК увеличиваются синхронно со снижением концентрации некоторых микроэлементов (стронций и хром и общей жесткости (минерализации) воды). 3-й вариант: «перекрестный» – когда распространенность НВЗТК снижается при одновременном росте РТК при увеличении концентрации в воде определенных микроэлементов (титан, барий, магний, хлориды, сульфаты).

В Донецкой области более 95% почв относятся к техногенно измененным в результате интенсивного использования их в промышленности и сельском хозяйстве. Среди районов Донецкой области самая высокая степень загрязнения почвы пестицидами ($p < 0,05$) отмечена по итогам 25-летних исследований в Артемовском ($17,7 \pm 0,1\%$), Марьинском ($16,3 \pm 0,5\%$) и Ясиноватском ($11,8 \pm 0,3\%$) районах, а наименьшая ($p < 0,05$) – в Новоазовском ($0,6 \pm 0,1\%$), Александровском ($1,0 \pm 0,1\%$), Володарском ($1,7 \pm 0,1\%$) и Краснолиманском ($2,0 \pm 0,2\%$). Загрязнение почвы тяжелыми металлами самая высокая на территории Волновахского ($76,8 \pm 0,8\%$), Марьинского ($64,5 \pm 0,7\%$), Ясиноватского ($56,8 \pm 0,9\%$) и Старобешевского ($49,7 \pm 0,9\%$) районов, а наиболее низкая степень загрязнения – в Шахтерском ($3,0 \pm 0,2\%$), Новоазовском ($4,1 \pm 0,2\%$), Амвросиевском ($6,5 \pm 0,2\%$) и Александровском ($7,1 \pm 0,3\%$) районах. С помощью кластерного анализа было произведено распределение административных территорий Донецкой области на 2 кластерные группы – с минимальными и максимальными средними показателями содержания химических элементов. Сравнительный анализ свидетельствует о наличии выраженных закономерностей в формировании заболеваемости населения в зависимости от концентрации химических элементов в почве населенных мест. Эти закономерности заключаются в следующем: на административных территориях, почва которых интенсивно загрязняется металлами и пестицидами

антропогенного происхождения, население чаще страдает патологией ТК.

Таким образом, результаты кластерного анализа распространенности среди населения НВЗТК и РТК, в зависимости от качества объектов экологической среды доказывают наличие единого патогенетического механизма формирования патологических процессов в ТК у людей, постоянно подвергающихся неблагоприятному влиянию веществ антропогенного происхождения.

По нашим данным, у каждого 5 пациента в сроки от 2 до 12 лет после дебюта НВЗТК обнаруживали различную степень дисплазии ТК. Установлено, что частота выявленных случаев дисплазии при БК ($23,3 \pm 2,3\%$) достоверно выше, чем при НЯК ($17,7 \pm 1,4\%$) ($p < 0,05$) (табл. 4).

Таблица 4

Частота обнаружения дисплазии слизистой толстой кишки у пациентов с неспецифическим язвенным колитом и болезнью Крона

Осложнения НВЗТК	Частота патологии при НЯК			Частота патологии при БК			P
	абс.	Частота случаев дисплазии	$P \pm m, \%$	абс.	Частота случаев дисплазии	$P \pm m, \%$	
Рак ТК	27	26	$96,3 \pm 3,6$	12	10	$83,3 \pm 10,8$	$> 0,05$
ВПО	13	10	$76,9 \pm 11,7$	31	27	$87,1 \pm 6,0$	$> 0,05$
ПТК	27	14	$51,9 \pm 6,9$	8	4	$50,0 \pm 17,7$	$> 0,05$
ВП	152	28	$18,4 \pm 3,1$	58	20	$34,5 \pm 6,2$	$< 0,05$
Без указанных осложнений	471	40	$8,5 \pm 1,3$	221	16	$7,2 \pm 1,7$	$> 0,05$
Всего:	690	118	$17,7 \pm 1,4$	330	77	$23,3 \pm 2,3$	$< 0,05$

Примечание: 1) P – достоверность различий между обнаружением дисплазии у пациентов с НЯК и БК

При обнаружении дисплазии II-III степени мы считаем необходимым выполнение оперативного вмешательства в радикальном объеме. При обнаружении дисплазии I степени считаем возможным наблюдение данной категории больных в течение 2-3 месяцев для проведения противовоспалительного лечения с последующим выполнением повторной колоноскопии с биопсией. При получении аналогичного результата выставляем абсолютные показания к оперативному вмешательству.

Высокий риск развития РТК при НВЗТК и трудности выявления дисплазии стимулируют поиск дополнительных критериев, позволяющих оценить риск злокачественной трансформации. При дисплазии слизистой легкой степени (I степени) тяжести при БК клетки располагаются на базальной мембране в один-два ряда. Ядра большинства клеток незначительно увеличены в размерах, округлой, овальной, иногда треугольной формы. Чаще встречаются нормо- и гипохромные ядра, в некоторых из них можно было увидеть единичные, центрально расположенные, ядрышка. Цитоплазма большей части клеток эозинофильная. В

отдельных клетках имеют место мелкие, округлые, базофильные цитоплазматические вакуоли. Наблюдается слабое усиление митотической активности гиперплазированных клеток.

Важным отличием дисплазии II степени тяжести от I степени при БК – это появление признаков структурной атипии – наличие сосочковых и псевдососочковых выростов в железистых структурах. Снижается соотношение числа бокаловидных клеток и каемчатых энтероцитов, что сопровождается в криптах снижением уровня секреции ШИК-позитивной слизи.

Наибольшие трудности для морфологической дифференциальной диагностики при БК возникают при наличии дисплазии слизистой тяжелой степени (III степени) тяжести. Для дисплазии слизистой тяжелой степени характерными признаками являются дальнейшее нарастание степени клеточной атипии и полиморфизма ядер, ядра значительно увеличены в размерах, нарастает число базофильных ядрышек (в среднем их число в ядрах составляет $3,2 \pm 1,4\%$). Важным признаком дальнейшей прогрессии дисплазии служит появление тканевой атипии в виде формирования внутрижелезистых сосочков и криброзных структур.

Легкая степень дисплазии при НЯК характеризуется наличием эпителиальных клеток высокой степени дифференцировки. Тканевой атипизм выражен слабо. Умеренно выражен клеточный полиморфизм базальной мембраны и собственная мышечная пластинка слизистой и подслизистой основы сохранены. Клетки, в основном, цилиндрической формы, располагаются в один ряд на базальной мембране, плотно прилегают друг к другу. При резко выраженном воспалительном процессе нарастают явления ядерного атипизма: большинство ядер располагаются в базальной части, но в некоторых клетках ядра смещаются центрально и даже в апикальную часть, что создает микроскопическую картину многорядного эпителия.

В отдельных случаях, при усиленной иммуновоспалительной реакции в собственной пластинке слизистой и в подслизистой основе, в криптах даже при умеренной дисплазии может наблюдаться морфологическая картина, формально схожая с малигнизацией. Особенно в тех случаях, когда усилен процесс формирования лимфоидных фолликулов, как проявление антигенного стимулирования при прогрессировании НЯК.

При тяжелой дисплазии при НЯК наблюдается выраженная как структурная, так и клеточная атипия. Эпителиоциты кишечных крипт приобретают овоидную, веретенновидную и полигональную форму. Часть кишечных крипт сохраняют свою форму, большая часть крипт деформирована. Эпителий желез становится псевдомногорядным. Базальная мембрана в кишечных криптах, несмотря на пролиферативную активность эпителиоцитов, сохранена. Отмечается очаговая гиперплазия каемчатых энтероцитов с формированием внутри протоковых псевдососочковых структур. В кишечных криптах с высоким уровнем пролиферации эпителиоцитов наблюдается формирование криброзных структур. Процент клеток с выраженной положительной реакцией к PCNA в среднем составлял $25 \pm 2,1\%$.

Проведенный клинико-морфологический анализ 27 наблюдений (34

препарата) развития РТК при НЯК показал, что наиболее частыми гистологическими формами рака при НЯК были: аденокарцинома $73,5 \pm 6,9\%$, суммарный процент слизеобразующих, или муцинозных карцином составил $20,6 \pm 6,9\%$ (слизистый рак – $14,7 \pm 6,1\%$ и перстневидно-клеточная карцинома – $5,9 \pm 4,0\%$), недифференцированный (медуллярный) рак – $5,9 \pm 4,0\%$ ($p \leq 0,05$). Среди аденокарцином ТК ассоциированных с НЯК, наиболее частым гистологическим типом были: высокодифференцированная аденокарцинома (G1) – $23,5 \pm 7,3\%$, умереннодифференцированная (G2) – $29,4 \pm 7,8\%$ и низкодифференцированная аденокарцинома (G3) – $20,6 \pm 6,9\%$.

Аденокарциномы G1_{НЯК} в целом сохраняют высокую степень структурной и клеточной дифференцировки, то есть ее железисто-подобные комплексы паренхимы напоминают деформированные кишечные крипты. Атипизм и полиморфизм ядер выражен слабо. Ядра располагаются в базальных отделах клетки, имеют преимущественно овоидную форму, гипохромны, эухроматин распределен равномерно, содержат от одного до трех базофильных ядрышек. Средняя длина сечения ядер опухолевых клеток составляла $5,47 \pm 0,56$ мкм ($p < 0,001$). Ядерно-цитоплазматическое отношение (ЯЦО) составило $0,67 \pm 0,11$. Митотический индекс – $19,1 \pm 2,3\%$. Средний показатель процента патологических митозов составил $29,6 \pm 7,4\%$. Метафазно-профазный индекс составил 3,3. Процент клеток с положительной реакцией клеток к PCNA был равен $52 \pm 2,8\%$.

В карциномах G2_{НЯК} степень структурной и клеточной перестройки ткани прогрессирует. Железистые комплексы выстланы чаще многорядным эпителием, нарастают признаки атипизма и полиморфизма клеток. Ядра вытянутые, в них отмечается дисхромия и неравномерное распределение гетерохроматина, в значительной части опухолевых клеток имеет место гиперхромия. Нарушено соотношение ядра и цитоплазмы в пользу увеличения объема ядер. Соотношение каемчатых энтероцитов и бокаловидных клеток варьирует, на большем протяжении количество бокаловидных клеток значительно меньше, по сравнению с дисплазией и карциномой G1_{НЯК}.

В паренхиме аденокарцином G3_{НЯК} апоптотические кисты выявляются достаточно редко. Удельный объем апоптоза (тельца и кисты) равен $4,63 \pm 1,78\%$. Процент клеток с положительной реакцией клеток к PCNA был максимальным и достигал $89 \pm 6,1\%$. В карциномах G3 ассоциированных с НЯК, удельный объем сосудистого русла высокий и равен $0,202 \pm 0,089$. Однако большая часть сосудов МГЦР представлена сосудами синусоидного типа с резко эктазированным просветом и дистрофическими изменениями в сосудистой стенке. В связи с чем в карциномах низкой степени дифференцирования регистрируется высокий удельный объем очагов некроза ($0,231 \pm 0,0761$).

Перстневидно-клеточный или мукоцеллюлярный рак выявлялся, главным образом, у молодых лиц, средний возраст больных составил $29,3 \pm 4,1$ лет. Для перстневидно-клеточного рака характерен диффузный рост новообразования внутри всех слоев стенки ТК на значительном протяжении от основной массы опухоли, в связи с чем визуальное установление ее границы практически не представляется возможным. При муцинозной карциноме ТК и при перстневидно-

клеточном раке ТК наиболее частым типом дисплазии выявлена аденоматоидная гиперплазия слизистой, формально копирующая строение тубулярной светлоклеточной аденомы. В $65,8 \pm 2,4\%$ в самой ткани опухоли и в участках, смежных с опухолью, и в $39,3 \pm 2,4\%$, отдаленных от центра опухоли на расстоянии до 15 см и более, в криптах выявляется сочетание участков нарушения регенерации, пролиферативного воспаления и тяжелой формой дисплазии.

Наиболее частой гистологической формой РТК при БК, по нашим данным, была аденокарцинома. Суммарная частота высоко-, умеренно- и низкодифференцированной формы составила $83,3\%$. Слизистая аденокарцинома выявлялась в $8,3\%$, перстневидно-клеточная карцинома – в $8,3\%$. Среди аденокарцином ТК на фоне БК чаще всего диагностировалась высокодифференцированная аденокарцинома (G1) – $60,0\%$, затем умереннодифференцированная (G2) – $30,0\%$ и низкодифференцированная аденокарцинома (G3) – $10,0\%$.

G1_{БК} характеризовалась довольно высокими значениями удельного объема опухолевой паренхимы. Удельный объем стромы в разных участках опухоли широко колебался. Средний удельный объем паренхимы дифференцированной аденокарциномы составил $0,613 \pm 0,121$ (интервальная оценка – $0,580 \pm 0,061$ - $0,672 \pm 0,039$). Ядерно-цитоплазматическое соотношение сдвинуто в сторону увеличения ядра. Ядра большие, полиморфные, от овоидной до палочкоподобной формы, занимают большую часть клетки, гипер- и гипохромные, с четкой ядерной оболочкой, с 3-я и более ядрышками, мелкодисперсным распределением хроматина. Средняя длина сечения ядер опухолевых клеток при дисплазии III степени составляла в среднем $4,34 \pm 0,26$ мкм, в то время как в аденокарциномах G1_{БК} она была равна $5,68 \pm 0,39$ мкм ($p < 0,01$). Ядерно-цитоплазматическое отношение (ЯЦО) составило $0,71 \pm 0,09$. Митотический индекс – $21,15 \pm 1,62\%$. Средний показатель процента патологических митозов составил $32,6 \pm 8,2\%$. Метафазно-профазный индекс составил 3,1. Процент клеток с положительной реакцией клеток к PCNA в карциномах G1 был равен $59 \pm 2,2\%$.

Клетки паренхимы рака G2_{БК} варьируют по величине и форме. Преобладают полигональные клетки со светлой, слабо эозинофильной цитоплазмой, содержащие овоидные ядра с неравномерным распределением хроматина. Соотношение ядра и цитоплазмы в таких клетках при визуальной оценке примерно равное. Для части опухолевых комплексов, которые располагаются вблизи базальной мембраны, характерны гиперхромные ядра, занимающие почти весь объем клетки. Эти ядра окружены узким ободком базофильной цитоплазмы. Средняя длина сечения ядер опухолевых клеток составляет $7,71 \pm 0,43$ мкм. Ядерно-цитоплазматическое отношение равно $0,52 \pm 0,09$. Средний показатель процента патологических митозов составил $43,2 \pm 6,1\%$. Однако количественные показатели митотической активности опухолевых клеток свидетельствуют об умеренном пролиферативном потенциале опухолевых клеток. Митотический индекс в них составил $26,86 \pm 1,43\%$. Средняя длина сечения ядер опухолевых клеток составляла в среднем $7,71 \pm 0,43$ мкм. Процент клеток с положительной реакцией клеток к PCNA достигает $70 \pm 6,34\%$.

Клетки паренхимы аденокарциномы G3_{БК} отличаются резко выраженной катаплазией, полиморфизмом и дисконкомплексацией опухолевых клеток. Ядра большие полиморфные, гиперхромные с крупно дисперсным распределением хроматина, содержат несколько хорошо контурированных ядрышек. Средняя длина сечения ядер опухолевых клеток составляет $8,84 \pm 0,52$ мкм. Ядерно-цитоплазматическое отношение снижено по сравнению с аденокарциномами G2_{БК} до $0,45 \pm 0,11$. Выявляется много патологических форм митоза ($79,2 \pm 8,3\%$). Митотический индекс в них также высокий и достигает $39,62 \pm 2,18\%$. Несмотря на низкую дифференцировку клеток, обилие митозов в значительной части железистых комплексов карцином G3_{БК} сохраняется высокий уровень слизиобразования. В составе базофильной слизи обнаруживаются слущенные пласты эпителиальных клеток и полиморфноядерных лейкоцитов (ПЯЛ). Удельный объем апоптоза (тельца и кисты) очень большой и достигает $24,13 \pm 2,95\%$. Процент клеток с положительной реакцией клеток к PCNA был максимальным и достигал $93 \pm 4,2\%$.

Для объективной оценки данных нами проведена количественная оценка и сравнительный анализ основных показателей пролиферативной активности бластных энтероцитов аденокарцином при НЯК (табл. 5).

Таблица 5

Показатели пролиферативной активности опухолевых клеток аденокарцином толстой кишки, ассоциированных с НЯК и БК

Название показателя	Степень дифференцирования карцином при НЯК			Степень дифференцирования карцином при БК		
	G1 (n=5) (M±m)	G2 (n=7) (M±m)	G3 (n=10) (M±m)	G1 (n=6) (M±m)	G2 (n=3) (M±m)	G3 (n=2) (M±m)
Митотический индекс, %	$19,1 \pm 2,3$	$28,3 \pm 2,06$	$43,80 \pm 2,34$	$21,15 \pm 1,62$	$26,86 \pm 1,43$	$39,62 \pm 2,18$
Ядерно-цитоплазматическое отношение (ЯЦО)	$0,67 \pm 0,11$	$0,49 \pm 0,11$	$0,63 \pm 0,17$	$0,71 \pm 0,09$	$0,56 \pm 0,08$	$0,45 \pm 0,11$
Средняя длина сечения ядер опухолевых клеток, мкм	$5,47 \pm 0,56$	$7,83 \pm 0,61$	$9,59 \pm 0,46$	$5,68 \pm 0,39$	$7,71 \pm 0,43$	$8,84 \pm 0,52$
Процент клеток с положительной реакцией клеток к PCNA, %	$52 \pm 2,8$	$72 \pm 5,16$	$89 \pm 6,1$	$59 \pm 2,2$	$70 \pm 6,34$	$93 \pm 2,4$
Удельный объем апоптоза (тельца и кисты), %	$5,6\% \pm 1,22$	$7 \pm 2,4$	$4,63 \pm 1,78$	$8,4 \pm 1,36$	$15 \pm 3,21$	$24,1 \pm 2,95$

Сравнительная оценка пролиферативной активности бластных энтероцитов в ткани аденокарцином ТК различной степени катаплазии при НЯК

свидетельствует о выраженном увеличении митотического индекса и патологических форм митозов. Митотический индекс увеличился практически в два раза: с $19,1 \pm 2,3\%$ (карцинома G1_{НЯК}) до $43,80 \pm 2,34\%$ (карцинома G3_{НЯК}) ($p \leq 0,001$). Основными формами патологии митоза было: отставание хромосом в метакинезе, К-митозы и хромосомные мосты, многополюсные митозы, рассеивание хромосом и их фрагментов.

Сравнительная оценка пролиферативной активности бластных энтероцитов в диспластических участках слизистой оболочки и в ткани карцином ТК различной степени дифференцировки при БК показала прогрессирующее нарастание как митотического индекса, так и значительное увеличение патологических форм митозов по мере нарастания катаплазии. Митотический индекс увеличился с $21,15 \pm 1,62\%$ (карцинома G1_{БК}) до $39,62 \pm 2,18\%$ (карцинома G3_{БК}) ($p \leq 0,01$). Особенно наглядно возрастание патологических форм митозов, практически в 4 раза, с $32,6 \pm 8,2\%$ (карцинома G1_{БК}) до $79,2 \pm 8,3\%$ (карцинома G3_{БК}). Расширился спектр патологии митозов. Митотический режим карцином толстой кишки при БК отличался не только от тяжелой формы дисплазии слизистой, но и от степени нарастания в карциномах различной степени катаплазии.

Сравнительный анализ качественной и количественной характеристики клеточных инфильтратов в строме аденокарцином ТК при НЯК свидетельствует о том, что повышение степени катаплазии аденокарцином от G1_{НЯК} до G3_{НЯК} сопровождается увеличением плотности инфильтрации стромы воспалительными и иммунокомпетентными клетками, особенно на участках выраженного инфильтративного роста. Однако это увеличение иммунокомпетентных клеток в перифокальной опухолевой зоне скорее свидетельствует в пользу несостоятельности системы противоопухолевой защиты при НЯК, и не должна рассматриваться как активация иммунного ответа.

Достоверных отличий между аденокарциномами G1_{БК} и G2_{БК} в показателях количества клеток на 1 кв. мм, среднего числа клеток в поле зрения, процентах клеточного состава инфильтратов в строме опухолей нет ($p > 0,05$). Но они есть при сравнении этих показателей между аденокарциномами G1_{БК} и G3_{БК}. Так, в среднем, количество воспалительных и иммунокомпетентных клеток на мм² в строме инвазивного рака G1_{БК} составило $89,47 \pm 13,08$, а в одном поле зрения – $25,03 \pm 6,67$, в то время как при G3_{БК} эти показатели, соответственно, были $185,62 \pm 19,71$ и $59,04 \pm 11,52$, то есть, соответственно, в 2,0 и 2,4 раза они были больше ($p < 0,01$) ($p < 0,05$). И этот дополнительный морфологический критерий может быть использован в практическом отношении при установлении степени дифференцировки аденокарцином ТК, ассоциированных с БК.

У 83 ($8,1 \pm 0,9\%$) пациентов выявлены различные виды опухолей: РТК наблюдали у 39 ($3,8 \pm 0,6\%$), ВПО – у 44 ($4,3 \pm 0,6\%$) от общего количества пациентов. В 40 ($48,2 \pm 5,5\%$) случаях опухолевый процесс явился осложнением НЯК, в 43 ($51,8 \pm 5,5\%$) – БК. РТК наиболее часто ($69,2 \pm 7,4\%$) являлся осложнением НЯК, ВПО – БК ($70,5 \pm 6,9\%$).

Мужчин было 42 ($50,6\%$), женщин 41 ($49,4\%$): в группе РТК, соответственно, 18 ($46,2 \pm 8,0\%$) и 21 ($53,8 \pm 8,0\%$), в группе ВПО – 24 ($54,5 \pm 7,5\%$),

и 20 (45,5±7,5%) ($p>0,05$). Городских жителей было 69 (83,1%), жителей сельской местности – 14 (16,9%): в группе РТК, соответственно, 32 (82,1±5,1%) и 7 (17,9±6,1%), в группе ВПО – 37 (84,1±5,5%), и 7 (15,9±5,5%) ($p>0,05$).

Время, прошедшее от дебюта НВЗТК до диагностики РТК составило от 2 до 33 лет (для НЯК в среднем – 16,8±1,9, для БК – 10,2±1,6) ($p<0,05$), до диагностики ВПО в среднем – 2,0 года (1,7 для БК и 2,8 для НЯК), в группе пациентов с ВП этот показатель в среднем составил 5,5 лет (8,0 для БК и 4,8 для НЯК), в группе с ВП – 4,6 лет (3,9 для БК и 4,8 для НЯК).

Возраст дебюта НВЗТК в группе больных с РТК в среднем составил 38,9 лет (46,8±4,1 для БК и 35,5±3,9 для НЯК, $p<0,05$), для ВПО – 46,4 лет (45,5±3,2 для БК и 48,8±4,1 для НЯК, $p>0,05$). Время, прошедшее от дебюта НВЗТК до диагностики РТК, в среднем, составило 13,9±1,3 лет. Для БК время, прошедшее от дебюта до диагностики РТК, в среднем составило 10,0±1,5 лет (Ме = 8 лет), интерквартильный диапазон – от 5,5 до 14 лет. Для НЯК этот показатель составил 15,6±1,7 лет (Ме = 14 лет), интерквартильный диапазон – от 6 до 22 лет ($p=0,049$). Время, прошедшее от дебюта НВЗТК до диагностики ВПО, в среднем составило 3,0±0,9 года. Для БК время, прошедшее от дебюта до диагностики ВПО, в среднем составило 2,0±0,4 года (Ме = 1 год), т.е. интерквартильный диапазон от 1 до 2 лет. Для НЯК этот показатель составил 2,7±0,6 года (Ме = 2 года), интерквартильный диапазон от 1 до 3 лет ($p=0,19$). Возраст, в котором был установлен диагноз опухоли, колебался от 24 до 78 лет, в среднем – 52,5±2,4 года для РТК и 48,9±2,3 лет для ВПО ($p=0,29$). Удельный вес лиц трудоспособного возраста составил 73,5%.

Не выявлено статистически значимых различий между полом, местом жительства, возрастом диагностики опухоли. В то же время мы наблюдаем существенные статистически значимые отличия во времени от дебюта НВЗТК до диагностики опухоли (для РТК в среднем 13,9±1,3 лет, для ВПО в среднем 3,0±0,9 года, $p<0,05$).

В 7 (17,9%) случаях наблюдали первично-множественный РТК. Таким образом, общее количество выявленных опухолей составило 46. Из 1020 больных НВЗТК РТК наблюдали у 39 (3,8±0,6%). Для определения стадии процесса использовали классификацию UICC и TNM. I стадия встречалась у 5,1% больных, II – у 51,3%, III – у 20,5%, а IV – у 23,1% (табл. 6).

Таблица 6.

Распределение больных РТК согласно классификациям UICC и TNM

UICC	TNM	НЯК		БК	
		абс.	%	абс.	%
I	T1-2N0M0	1	3,7	1	8,3
II	T3-4N0M0	14	51,9	6	50,0
III	Любая T N1-3M0	5	18,5	3	25,0
IV	Любая T и N M1	7	25,9	2	16,7

Наиболее частым местом локализации РТК явилась сигмовидная кишка – 17 (43,6%) всех наблюдений (12 больных с НЯК и 5 с БК), затем прямая кишка – 10 (25,6%) (7 больных с НЯК и 3 с БК), слепая – 4 (10,3%) при БК, поперечно-ободочная кишка – 1 (2,6%) наблюдение при НЯК. В 7 (17,9%) случаях при НЯК наблюдали первично-множественный РТК: в 2 – поперечно-ободочная и ПК, в 2 – сигмовидная и ПК, в 1 – нисходящий отдел ОК и ПК, в 1 – слепая и ПК и в 1 – поперечно-ободочная и сигмовидная кишка. Таким образом, первично-множественный РТК в 25,9% случаев наблюдали только у пациентов в группе с РТК_{НЯК}.

Клиника рака ТК на фоне ВЗТК существенно отличается от обычного течения. Это связано с тем, что нередко ВЗТК маскируют клинику рака ТК или, что случается реже, рак ТК смазывает клинику НВЗТК. 15 из 19 больных, оперированных в плановом порядке получили курсы неоадьювантной химио- или лучевой терапии, с последующим их проведением в адьювантном режиме. 6 пациентам с раком ПК проведена дооперационная лучевая терапия в суммарной дозе 25 Гр. 4 пациентам до операции лучевая терапия не проводилась ввиду выраженных воспалительных изменений стенки кишки и связанной с этим угрозы развития осложнений: перфорации и кровотечения.

В группе больных РТК оперировано 37 (94,9±3,5%), одному пациенту с НЯК проведена лучевая терапия, один (с НЯК) от лечения отказался. Из 37 операций 19 (51,4±8,2%) выполнены в плановом порядке (15 больных с НЯК и 4 с БК), 18 (48,6±8,2%) по ургентным показаниям (10 больных с НЯК и 8 с БК). Показаниями к операции у 5 больных явилось острое кишечное кровотечение, у 8 – obturационная кишечная непроходимость, у 3 – флегмона ТК, у 2 – перитонит. Только в 11 (35,5±6,8%) случаях при РТК ассоциированном с НВЗТК после резекций различных отделов ТК оперативные вмешательства завершились первичным восстановлением кишечной непрерывности. Всем пациентам проведен курс интенсивной подготовки к оперативному вмешательству, длительность подготовки составила от 4 до 48 часов.

Только 21 из 37 пациентов длительно наблюдался и получал курсы лечения в клинике. Клиника рака ТК на фоне ВЗТК существенно отличается от обычного течения. Это связано с тем, что, нередко ВЗТК маскируют клинику рака ТК или, что случается реже, рак ТК смазывает клинику НВЗТК. Вне зависимости от объема хирургического вмешательства, всем больным в ближайшем послеоперационном периоде начинали проведение мощных курсов противорецидивного лечения НЯК и БК.

У 9 (36,0%) оперированных пациентов с РТК_{НЯК} выполнены резекции различных отделов ТК. Это связано с тем, что диагноз НЯК не был установлен на догоспитальном этапе, а эндоскопические проявления НЯК не были выражены. Примечателен тот факт, что только у 1 пациента в этой группе в раннем послеоперационном периоде возникло осложнение (перитонит). Еще у 3 в сроки от 4 до 6 месяцев после операции наблюдали клинику обострения НЯК, что потребовало консервативного лечения. Динамическое наблюдение за пациентами с ЯК, которым проведены резекции ТК по поводу рака, показало наличие у большинства из них стойкой длительной ремиссии.

В ближайшем послеоперационном периоде в группе больных с РТК осложнения возникли у 5 ($13,5 \pm 5,6\%$) пациентов: несостоятельность анастомоза на 6 сутки – у 1, абсцессы брюшной полости – у 3, спаечная кишечная непроходимость на 8 сутки, потребовавшая релапаротомии – у 1, пневмония – у 1. Умерло 2 пациента: 1 с возникшей спаечной кишечной непроходимостью на фоне прогрессирования СПОН и 1 от тромбоэмболии легочной артерии. Таким образом, послеоперационная летальность составила $5,4 \pm 3,7\%$. Средний возраст умерших составил 48 лет.

По данным зарубежных авторов, пятилетняя выживаемость составляет от 18 до 43%. По нашим данным, пятилетняя выживаемость у больных с I-II стадией составила 54,5%, III – 37,5% (рис 3).

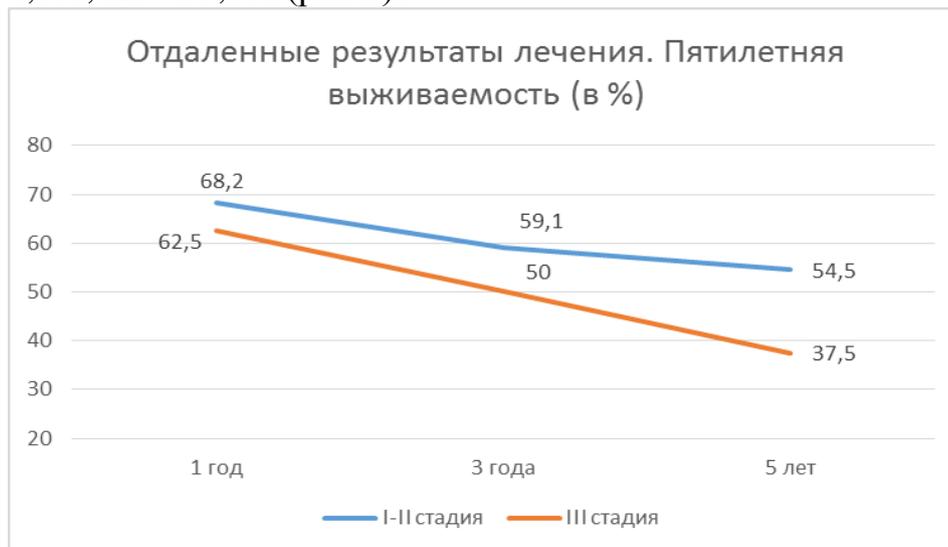


Рисунок 3. Пятилетняя выживаемость больных раком толстой кишки, ассоциированном с неспецифическими воспалительными заболеваниями.

40 ($90,9 \pm 4,3\%$) пациентов с ВПО были оперированы (30 – с БК, 10 – с НЯК). 1 больной с НЯК и 1 с БК от предложенного оперативного лечения отказались, 2 проведена консервативная терапия. Из 40 операций 31 ($77,5 \pm 6,6\%$) выполнена в плановом порядке, 9 ($22,5 \pm 6,6\%$) по ургентным показаниям. Показаниями для экстренных вмешательств послужили: в 4 случаях – кишечная непроходимость, в 4 – наличие абсцедирующего инфильтрата брюшной полости, в 1 случае – разлитой перитонит, связанный с перфорацией опухоли.

Наиболее частым местом локализации ВПО явилась сигмовидная кишка – 13 (29,5%) всех наблюдений, затем илеоцекальный угол и прямая кишка – по 7 (15,9%), восходящий отдел ободочной кишки – 6 (13,6%), слепая – 5 (11,4%), поперечно-ободочная кишка – 2 (4,5%) наблюдения. В 4 случаях ВПО непосредственно локализовались в тонкой кишке, однако, эти пациенты вошли в исследуемую группу, так как во время операции в зоне локализации опухоли выявлены инфильтраты, с вовлечением в опухолевый процесс различных участков ободочной кишки.

38 ($95,0 \pm 3,4\%$) пациентам произведены резекции различных отделов толстой и тонкой кишки, 2 ($5,0 \pm 3,4\%$) – паллиативные вмешательства. По характеру выполненных операций больные распределились следующим образом:

правосторонняя гемиколонэктомия – 20, левосторонняя гемиколонэктомия – 6, резекция сигмовидной кишки – 4, субтотальная гемиколонэктомия – 3, брюшно-анальная резекция прямой кишки – 2, резекция тонкой кишки – 2, резекция ободочной кишки – 1 пациент. В 22 (57,9±8,0%) случаях оперативные вмешательства завершились первичным восстановлением кишечной непрерывности.

При морфологическом изучении препаратов в 100% случаев имели выраженные воспалительные изменения тканей в области ВПО. В 84,1% случаев вне ВПО определяли различную степень дисплазии эпителия слизистой оболочки ТК.

2 пациента умерли в отдаленном послеоперационном периоде. 1 больной оперирован через 3 месяца после проведенной правосторонней гемиколонэктомии, в связи с сформировавшимся наружным неполным тонкокишечным свищем, в результате обострения БК. 1 больная оперирована через 3 месяца после выполненной по типу Микулича левосторонней гемиколонэктомии, произведено восстановление кишечной непрерывности. Через 1 месяц после восстановления на фоне обострения БК произошла перфорация тонкой кишки и, несмотря на проведенное оперативное вмешательство, причиной смерти послужил перитонит. Таким образом, общая летальность, в исследуемой группе больных, составила 18,2±5,8%. Средний возраст умерших составил 45 лет.

Различные виды аденом (АП) наблюдали у 35 (3,4±0,6%) пациентов, в том числе 27 (3,9±0,7%) в группе больных НЯК и 8 (2,4±0,8%) в группе больных БК ($p>0,05$). ВП наблюдали у 210 (20,6±1,3%) пациентов, в том числе 152 (22,0±1,6%) в группе больных НЯК и 58 (17,6±2,1%) в группе больных БК ($p>0,05$) (табл.7).

Таблица 7.

Распределение больных с аденоматозными и воспалительными полипами в зависимости от распространённости воспалительного процесса ТК

Распространённость воспалительного процесса толстой кишки	Вид патологии							
	АП (n=35)				ВП (n=210)			
	при НЯК (n1=27)		при БК (n2=8)		при НЯК (n3=152)		при БК (n4=58)	
	абс.	P±m, %	абс.	P±m, %	абс.	P±m, %	абс.	P±m, %
Тотальное	12	44,4±9,6	2	25,0±15,3	106	69,7±3,7	26	44,8±6,5
Левостороннее	12	44,4±9,6	3	37,5±17,1	44	28,9±3,7	15	25,9±5,7
Правостороннее	–	–	–	–	–	–	2	3,4±2,4
Дистальное	3	11,1±6,0	1	12,5±11,7	2	1,3±0,9	3	5,2±2,9
Илеоколит	–	–	2		–	–	7	12,1±4,3
Илеит	–	–	–	–	–	–	5	8,6±3,7

Возраст дебюта НВЗТК в группе пациентов с АП в среднем составил 44,0 года (37,9 для БК и 45,9 для НЯК), в группе с ВП – 36,4 года (39,3 для БК и 35,5 для НЯК).

Время, прошедшее от дебюта НВЗТК до диагностики полипов, в группе пациентов с АП в среднем, составило 5,5 года (8,0 для БК и 4,8 для НЯК), в группе с ВП – 4,6 года (3,9 для БК и 4,8 для НЯК). Возраст больных колебался от 15 до 77 лет, в среднем – 41,8 года (49,1 у пациентов с АП и 40,6 у пациентов с ВП).

Из 35 пациентов с АП 29 (82,9±6,4%) были оперированы (8 (27,6±8,3%) – с БК, 21 (72,4±8,3%) – с НЯК). 4 пациента с НЯК от предложенного оперативного лечения отказались, 2 больным операция не выполнена в связи с тяжестью общего состояния. Показаниями к операции, кроме АП (которые сами по себе являются осложнением НЯК и БК) были: кишечное кровотечение – 14 (48,3±9,3%), токсическая дилатация ТК – 4 (13,8±6,4), перитонит – 1, кишечная непроходимость – 1, стриктура дистального отдела прямой кишки – 1. Кроме того, у 18 (51,4±8,4%) пациентов с АП в различных участках ТК обнаруживали различную степень дисплазии слизистой оболочки.

Из 210 пациентов с ВП были оперированы 108 (51,4±3,4%), 39 (36,1±4,6%) – с БК, 69 (63,9±4,6%) – с НЯК. Показаниями к операции явились: развитие синдрома полиорганной недостаточности (СПОН) – 36 (33,3±4,5%), кишечное кровотечение – 27 (25,0±4,2%) пациентов (следует отметить, что у 41 кишечное кровотечение было остановлено консервативным путем), токсическая дилатация ТК – 15 (13,9±3,3%), перитонит – 14 (13,0±3,2%), кишечная непроходимость (КН) – 8 (7,4±2,5%), образование межкишечных свищей – 6 (5,6±2,2%), стриктура дистального отдела прямой кишки – 2 (1,9±1,3%). Кроме того, у 48 (22,9±2,9%) пациентов с ВП в различных участках ТК обнаруживали различную степень дисплазии слизистой оболочки.

Частота возникновения различных видов полипов при НЯК достоверно выше, чем при БК (25,9±1,7% и 20,0±2,2% случаев соответственно) ($p < 0,05$).

Если сравнивать показатели осложнений и летальности у пациентов с полипозом в различные периоды наблюдения, можно сделать вывод о тенденции к снижению количества послеоперационных осложнений с 18,2±6,7% до 12,0±4,7% ($p > 0,05$) и достоверному (в 2 раза) снижению послеоперационной летальности с 12,1±5,7% до 6,0±3,4% ($p < 0,05$).

Несмотря на то, что общее количество пациентов, оперированных на фоне ВП, ассоциированных с НВЗТК, достоверно меньше, чем при АП: 51,4±3,4% и 82,9±6,4% ($p < 0,01$), количество хирургических осложнений при ВП (14,8±3,4%) значительно выше, чем при АП (6,9±4,7% ($p < 0,05$)). Это позволяет утверждать, что ВП являются признаком возможного начала развития тяжелых осложнений НВЗТК.

Оперативные вмешательства в группе пациентов с НЯК выполнены 206 (29,9±1,7%) больным, в том числе резекции участков ТК в различном объеме – 151 (21,9±1,6%). СК как первый этап хирургического лечения при НЯК выполнена 108 пациентам. Показаниями к СК послужили: неэффективность консервативной терапии с развитием синдрома полиорганной недостаточности (СПОН) – 36 (33,3±4,5%), кишечное кровотечение – 27 (25,0±4,2%), перфорация ТК и перитонит – 18 (16,7±3,6%), токсическая дилатация ТК – 16 (14,8±3,4%), кишечная непроходимость – 5 (4,6±2,0%), РТК – 4 (3,7±1,8%), ВПО – 2 (1,9±1,2%) случая. Несмотря на тяжелое общее состояние всех пациентов, 61 (56,5±4,8%) операция была выполнена в плановом порядке, 47 (43,5±4,8%) – по ургентным показаниям.

У 27 пациентов, перенесшим на первом этапе хирургического лечения СК, использована методика, при которой после выполнения СК и формирования илео- и сигмостомы проводят инфузионный катетер в культю сигмовидной артерии в месте ее пересечения в области концевой отдела стомированной кишки, на глубину 6-7 см.; фиксируют его к культе артерии отдельными швами (Патент Украины № 66607). С первых суток в просвет артерии инфузионно-капельно вводят: гормональные препараты, антибиотики, препараты, содержащие лактат натрия, озонированные растворы. Продолжительность лечения составляла 7-10 дней.

Эффективность терапии оценивали как по клинической картине заболевания (уменьшение болевого синдрома, снижение температуры, нормализация показателей крови и общего состояния ит. д.), так и по данным морфологических изменений слизистой оболочки культи ТК при динамической трепан-биопсии.

Морфологический контроль за состоянием слизистой оболочки ТК показал, что перед выполнением СК имеет место резко выраженная деформация крипт, очаговое уменьшение числа бокаловидных клеток, или уменьшение размеров вакуоли муцина, снижение интенсивности PAS-реакции, равномерная, резко выраженная лимфо-плазмоцитарная инфильтрация с большим числом эозинофилов, нейтрофилов с наличием гликогена в цитоплазме. Имеются межэпителиальные лейкоциты, лимфоциты, встречается скопление лейкоцитов в просвете крипт (крипт-абсцессы). Местами истончен, десквамирован поверхностный эпителий (рис. 4).

Уже через 7 суток после начала внутриартериального введения препаратов в слизистой ТК отмечается резкая деформация крипт с большим числом бокаловидных клеток, умеренной и выраженной PAS-реакцией в них. В собственной пластинке слабая до умеренной лимфо-плазмоцитарная реакция с небольшим числом лейкоцитов с гликогеном в цитоплазме. В базальном отделе слизистой оболочки крипт с малым числом бокаловидных клеток, единичные крипты без бокаловидных клеток с более крупными ядрами (зона физиологической регенерации эпителия). В базальных отделах отмечается разрастание волокнистой соединительной ткани (признак хронизации) (рис. 5).

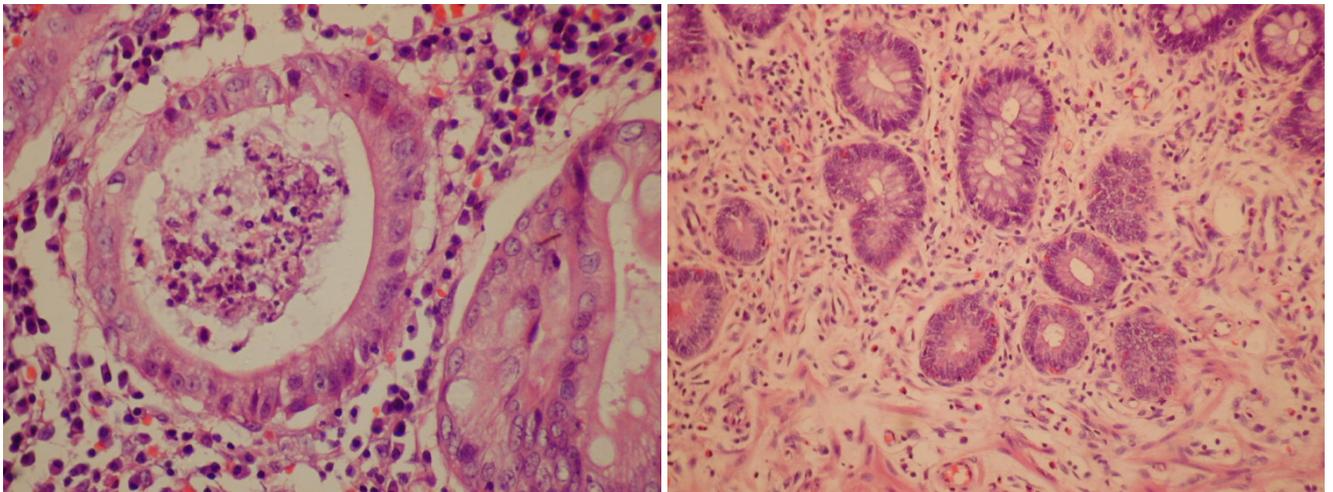


Рисунок 4-5. Состояние слизистой оболочки ТК перед лечением и на 7-е сутки, X400

В эти сроки отмечалась значительная стабилизация состояния пациентов, нормализация температуры тела уже на 1-2 сутки, положительные изменения общих и биохимических показателей крови. Длительность пребывания в стационаре в сравнении с пациентами, которым лекарственные препараты вводились внутривенно, уменьшилась в среднем на $10,4 \pm 2,1$ дней. Сроки до выполнения проктэктомии и восстановительного этапа хирургического лечения уменьшались в среднем на $4,2 \pm 1,2$ мес.

Из 1020 больных НВЗТК различным видам хирургического лечения подверглись 403 ($39,5 \pm 1,5\%$) пациента, 206 с НЯК и 197 с БК. Возраст дебюта НВЗТК у больных, подвергшихся оперативному лечению, для НЯК в ИГ в сравнении с КГ вырос в среднем на 9 лет (соответственно с $34,1 \pm 1,3$ до $43,1 \pm 2,0$ лет) ($p < 0,01$), а для БК остался на прежнем уровне ($41,2 \pm 1,5$ в КГ и $42,3 \pm 1,6$ года в ИГ) ($p > 0,05$).

Если у больных, оперированных по поводу БК, возраст, в котором они впервые были госпитализированы в клинику, так же практически не изменился и составляет: в – КГ $44,0 \pm 1,4$, а в ИГ – $45,2 \pm 1,6$ лет ($p > 0,05$), то для больных НЯК значительно вырос: с $37,1 \pm 1,3$ в КГ до $47,4 \pm 1,8$ в ИГ ($p < 0,01$), что подтверждает тенденцию к росту заболеваемости НВЗТК у лиц старшего возраста.

В последние годы наметилась четкая тенденция к уменьшению удельного веса прооперированных больных. Если в КГ из 433 пациентов оперировано 222 ($51,3 \pm 2,4\%$), то в ИГ из 584 пациентов оперирован 181 ($30,8 \pm 1,9\%$) ($p < 0,01$). Это связано, в первую очередь, с появлением на фармацевтическом рынке новых лекарственных препаратов, позволяющих достигать длительной ремиссии и не допускать развитие осложнений, требующих хирургического вмешательства.

В ИГ у больных НЯК имеет место тенденция к снижению количества выполненных обширных резекций в сравнении с КГ на $7,6\%$ (с $76,5 \pm 3,7\%$ до $68,9 \pm 5,4\%$) и увеличению такого вида операций на $4,2\%$ у больных с БК (с $72,2 \pm 4,7\%$ в КГ до $76,6 \pm 4,1\%$ в ИГ) ($p > 0,05$). Количество паллиативных операций в ИГ значительно уменьшилось в сравнении с КГ: для НЯК – на $5,3\%$ (с $12,1 \pm 2,8\%$ в КГ до $6,8 \pm 2,9\%$ в ИГ), для БК – на $5,0\%$ (соответственно с $20,0 \pm 4,2\%$ до $15,0 \pm 3,4\%$) ($p < 0,05$). Значительно возросло количество эндоскопических полипэктомий у больных НЯК (с $6,1 \pm 2,1\%$ в КГ до $13,5 \pm 4,0\%$ в ИГ) ($p < 0,05$) (табл. 8).

Таблица 8

Характер операций, выполненных в ИГ и КГ

Характер операции	Исследуемая группа				Контрольная группа			
	НЯК (n=74)		БК (n=107)		НЯК (n=132)		БК (n=90)	
	абс.	P±m, %	абс.	P±m, %	абс.	P±m, %	абс.	P±m, %
Резекция ТК	51	$68,9 \pm 5,4$	82	$76,6 \pm 4,1$	101	$76,5 \pm 3,7$	65	$72,2 \pm 4,7$
Паллиативная резекция ТК	5	$6,8 \pm 2,9$	16	$15,0 \pm 3,4$	16	$12,1 \pm 2,8$	18	$20,0 \pm 4,2$
Эндоскопическая полипэктомия	10	$13,5 \pm 4,0$	1	$0,9 \pm 0,9$	8	$6,1 \pm 2,1$	2	$2,2 \pm 1,6$
Колотомия, полипэктомия	1	$1,4 \pm 1,3$	-	-	1	$0,8 \pm 0,8$	-	-
Другие операции	7	$9,5 \pm 3,4$	8	$7,5 \pm 2,5$	6	$4,5 \pm 1,8$	5	$5,6 \pm 2,4$

У 115 больных выполнены операции в связи с развившимися осложнениями в ближайшем – 48 (11,9±1,6%) и отдаленном – 67 (16,6±1,9%) периодах. При этом: из 246 резекций первично выполненных в условиях клинки повторная резекция выполнена 22 (8,9±1,8%) пациентам, а из 53 резекций, выполненных в других лечебных учреждениях, повторная резекция выполнена в 7 (13,2±4,7%) случаях.

Если при БК предоперационный койко-день уменьшился в среднем с 6,9±0,7 в КГ до 4,9±0,5 дней в ИГ ($p<0,05$), то для пациентов с НЯК он практически не изменился и составляет в КГ – 5,7±0,5, а в ИГ 5,7±0,8 ($p>0,05$). Если этот же показатель рассмотреть в группе наиболее тяжелых пациентов (которым выполнены резекции различных отделов толстой и тонкой кишки), то для больных с БК предоперационный койко-день уменьшился с 6,8±0,6 в КГ до 5,3±0,4 в ИГ, а для больных НЯК, соответственно, с 6,3±0,3 до 7,3±0,4 ($p<0,05$).

Несмотря на то, что общее количество госпитализаций для больных, оперированных по поводу различных осложнений НВЗТК, остается на прежнем уровне: для больных НЯК в среднем 2,9±0,2 в КГ и 3,1±0,3 в ИГ, а для больных БК, соответственно, 4,0±0,3 и 3,4±0,3 ($p>0,05$), общее количество койко-дней, проведенных в стационаре для больных НЯК в среднем на 1 пациента сократилось на 9,1 (с 56,2±3,5 в КГ до 47,1±2,9 в ИГ), а для БК на 21,4 (соответственно с 86,0±7,6 до 64,6±5,6) ($p<0,05$).

Проанализированы истории болезни и протоколы вскрытия 60 умерших (39 – НЯК и 21 – БК). Все умершие с БК были оперированы, из 39 умерших с НЯК оперировано 32 (82,1±6,1%). Возраст прооперированных составил: до 20 лет – 3 (5,7±3,2%), от 20 до 40 лет – 22 (41,5±6,8%), от 41 до 60 лет – 23 (43,4±6,8%), старше 60 лет – 5 (9,7±4,0%) пациентов. Из 53 умерших, по ургентным показаниям, оперированы 30 (56,6±6,8%), в плановом порядке – 23 (43,4±6,8%). 36 (67,9±6,4%) пациентов оперированы в течение первого года после дебюта заболевания.

Хирургическими осложнениями, с которыми пациенты были госпитализированы в клинику, явились: перитонит – 18 (30,0±5,9%), выраженная интоксикация с прогрессированием СПОН – 17 (28,3±5,8%), ВПО – 8 (13,3±4,4%), кровотечение – 6 (10,0±3,9%), токсическая дилатация ТК – 4 (6,7±3,2%), кишечная непроходимость – 4 (6,7±3,2%), рак ТК, ассоциированный с НЯК – 1 (1,7±1,7%), рак ТК, ассоциированный с БК – 1 (1,7±1,7%), наружный тонкокишечный свищ – 1 (1,7±1,7%).

Из 53 умерших, которые были прооперированы, у 34 в ближайшем послеоперационном периоде развились осложнения, приведшие к летальному исходу: абсцессы брюшной полости – у 11, прогрессирование СПОН – у 2, перфорация тонкой кишки – у 5, пневмония – у 4, несостоятельность швов анастомоза – у 3, флегмона передней брюшной стенки – у 2, эвентерация – у 2, кровотечение из оставшейся культи прямой кишки – у 2, острая спаечная кишечная непроходимость – у 1, кровотечение из перфоративной язвы желудка – у 1, ТЭЛА – у 1 пациента (табл. 9).

В КГ оперировано 222 пациента, в ИГ – 181. В КГ после операций умерло 37 (16,7±2,5%) больных, в ИГ – 16 (8,8±2,1%) ($p<0,05$). Таким образом, общая послеоперационная летальность в ИГ уменьшилась в 2 раза. Стоит отметить тот факт, что из 60 умерших у 46 (76,7±5,5%) диагностировали ассоциированные с НВЗТК рак и предраковые состояния ТК. Рак ТК – у 2 (3,3±2,3%), ВПО – у 8

(13,3±4,4%), полипоз ТК – у 2 (3,3±2,3%), псевдополипоз – у 28 (46,7±6,4%), дисплазию слизистой ТК различной степени тяжести – у 6 (10,0±3,9%) пациентов. У 1 из 2 больных раком, злокачественная опухоль развилась через 10 лет после выполнения субтотальной колонэктомии по поводу БК.

Таблица 9

Непосредственные причины летальных исходов у больных НВЗТК

Причины летальных исходов	НЯК (n=39)		БК (n=21)	
	абс.	P±m, %	абс.	P±m, %
Перитонит	12	30,8±7,4	10	47,6±10,9
Интоксикация	16	41,0±7,9	5	23,8±9,3
СПОН	7	17,9±6,1	3	14,3±7,6
Кровотечение	3	7,7±4,3	-	
ТЭЛА	1	2,6±2,5	1	4,8±4,6
Пневмония	-		1	4,8±4,6
ОССН	-		1	4,8±4,6

Проанализированы значения показателей гликолиза: концентрации субстратов (продуктов) молочной кислоты (лактата) и пировиноградной кислоты (пирувата) в сыворотке крови; активности ключевого фермента лактатдегидрогеназы (ЛДГ); уровни АТФ в эритроцитах, а также изучено влияние терапии, включающей лактат натрия при подготовке больных с РТК, НЯК и БК к оперативному вмешательству. Применяли непараметрические критерии различия (Краскал-Уоллиса, Манна-Уитни, Вилкоксона), а также ранговые корреляции Спирмена. Исследования проведены у 88 человек, которые были распределены на 4 группы: три исследуемые (пациенты на этапе подготовки к оперативному вмешательству) и одна контрольная. 1-я группа – 34 пациента с НЯК, 2-я – 12 пациентов с БК, 3-я – 22 пациента с не метастатическим РТК, 4-я – 20 здоровых лиц, которые составили контрольную группу (табл. 10).

Таблица 10

Биохимические показатели гликолиза у больных с заболеваниями толстой кишки до и после терапии (M±σ)

Группы	Показатели							
	Лактат, ммоль/л		Пируват, ммоль/л		ЛДГ, мккат/л		АТФ, мкмоль/мл	
	исходные	после терапии	исходные	после терапии	исходные	после терапии	исходные	после терапии
1-ая n=34	3,77± 1,18	3,21± 0,90	0,348± 0,123	0,271± 0,054	9,36± 2,51	7,65± 1,47	0,790± 0,240	0,973± 0,143
2-ая n=12	5,60± 3,25	4,31± 1,51	0,314± 0,080	0,243± 0,073	8,86± 2,36	6,77± 2,04	1,011± 0,166	1,006± 0,107
3-ья n=22	3,32± 2,26	3,36± 1,11	0,307± 0,062	0,271± 0,043	9,32± 3,41	8,02± 2,74	0,799± 0,263	0,792± 0,150
4-ая n=20	2,05± 0,26	–	0,105± 0,039	–	6,16± 1,03	–	0,948± 0,092	–

До начала консервативного лечения отмечено статистически достоверное повышение содержания лактата в сыворотке крови во всех исследуемых группах в сравнении с контрольной: у пациентов с НЯК – в среднем в 1,8 раза; с БК – в 2,7 раза; РТК – в 1,6 раза. Отмечено статистически значимое повышение содержания пирувата в сыворотке крови во всех исследуемых группах в сравнении с контрольной: у пациентов с НЯК – в среднем в 3,3 раза; с БК – в 3 раза; РТК – в 2,9 раза. Статистически достоверная повышенная активность ЛДГ в сыворотке крови в полтора раза отмечена во всех исследуемых группах по сравнению с контрольной. Уровень содержания АТФ в эритроцитах крови пациентов с БК в среднем не отличался от контрольного уровня. У больных с НЯК и РТК содержание АТФ было статистически достоверно ниже, чем у здоровых добровольцев – в 1,2 раза. Значительное повышение содержания лактата, пирувата и активности ЛДГ до начала консервативного лечения, во всех группах обследованных больных, свидетельствует о чрезмерной активации гликолиза у пациентов с НВЗТК и РТК.

После терапии, которая включала лактат натрия, по уровню лактата значимые различия отмечены только между 1-ой и 2-ой группами ($p = 0,0124$). Первая и третья группы между собой достоверно не отличались ($p = 0,383$), вторая с третьей также ($p = 0,149$). По уровню пирувата исследуемые группы пациентов после лечения достоверно не отличались: для 1-ой и 2-ой групп $p = 0,423$; для 1-ой и 3-ей групп $p = 0,615$; 2-ой и 3-ей групп $p = 0,149$. По активности ЛДГ после терапии исследуемые группы пациентов достоверно не отличались: для 1-ой и 2-ой групп $p = 0,109$; для 1-ой и 3-ей групп $p = 0,298$; 2-ой и 3-ей групп $p = 0,195$. Статистически достоверные различия по содержанию АТФ после лечения отмечены между 1-ой и 3-ей группами ($p = 0,000015$) и 2-ой и 3-ей группами ($p = 0,00013$). Различий между 1-ой и 2-ой группами отмечено не было ($p = 0,423$). Таким образом, после терапии лактатом натрия отмечена нормализация значений показателей, характеризующих активность ЛДГ в сыворотке крови у пациентов с БК и содержание АТФ в эритроцитах крови пациентов с НЯК и БК.

Для сравнения показателей до и после лечения применяли Т-критерий Вилкоксона. Содержание лактата в сыворотке крови больных с НЯК после лечения снизилось на 17% ($p = 0,0019$), у пациентов с БК – достоверно не изменилось ($p = 0,308$), как и у больных с РТК ($p = 0,322$). При сравнении концентрации пировиноградной кислоты в сыворотке крови обследованных обнаружено, что во всех группах пациентов значения данных показателей достоверно снизились: в 1-ой группе – на 28% ($p = 0,00036$), во 2-ой группе – на 29% ($p = 0,0022$), в 3-ей группе – на 13% ($p = 0,0011$). При сравнительном анализе активности ЛДГ в сыворотке крови пациентов до и после лечения лактатом натрия отмечено, что активность фермента достоверно снизилась у больных с НЯК и БК: на 22% ($p = 0,0052$) и на 31% ($p = 0,0121$). У пациентов с РТК также наблюдали снижение активности ЛДГ на 16%, однако оно не было статистически значимым ($p = 0,123$).

Для изучения качества жизни (КЖ) пациентов с НВЗТК нами был выбран

опросник для воспалительных заболеваний кишечника – Inflammatory Bowel Disease Questionnaire (IBDQ). Первоначально анкетирование проводилось всем пациентам независимо от дальнейшего вида лечения (консервативное или оперативное), при обращении в стационар, т.е. фактически в период обострения заболевания. Затем в зависимости от результатов обследования и установления патологии, ассоциированной с НВЗТК, результаты первичного анкетирования были объединены в группы РТК, ВПО, ПТК, ВП и без указанных патологий – группы сравнения (ГС_{НЯК} и ГС_{БК}), с которыми и была произведена сравнительная оценка средних величин полученных показателей (табл. 11).

Таблица 11.

Средние показатели качества жизни среди пациентов с НЯК и БК

Показатели КЖ (max)	РТК _{НЯК}	РТК _{БК}	ВПО _{НЯК}	ВПО _{БК}	ПТК _{НЯК}	ПТК _{БК}	ВП _{НЯК}	ВП _{БК}	ГС _{НЯК}	ГС _{БК}
Кишечный (70)	32,1± 3,2	31,4± 2,2	35,2± 3,1	32,0± 2,3	40,1± 3,9	38,1± 2,8	38,1± 3,8	40,0± 3,0	51,2± 5,3	46,4± 3,6
Системный (35)	16,2± 1,6	12,8± 1,6	16,4± 1,6	13,4± 1,6	20,0± 1,8	16,0± 1,8	18,7± 1,7	16,1± 1,8	26,2± 2,5	22,2± 2,4
Эмоциональный (84)	30,1± 2,2	40,0± 3,8	36,4± 2,7	39,4± 3,3	32,2± 2,5	45,0± 3,6	40,0± 2,8	42,1± 3,4	50,9± 4,4	56,8± 4,1
Социальный (35)	15,4± 1,9	22,2± 1,8	20,0± 2,1	23,3± 1,9	25,1± 2,1	26,6± 2,4	24,6± 2,0	30,4± 3,3	26,4± 2,2	28,4± 2,0
Общий результат (224)	93,8± 8,9	106,4± 2,4	108,0± 2,4	108,1± 2,3	117,4± 2,6	126,1± 2,7	121,4± 2,6	128,6± 2,9	154,7± 3,6	153,8± 3,0

У пациентов с ВПО, ассоциированном с НЯК, средние показатели анкетирования КЖ при обращении в стационар также достоверно отличались от ГС_{НЯК}: снижено КЖ из-за кишечных проявлений, эмоциональное состояние и социальная сфера ($p < 0,05$), и еще более резкое отличие системных показателей ($p < 0,01$).

У пациентов с ПТК, ассоциированном с НЯК, достоверно были снижены системный средний показатель КЖ ($p < 0,05$) и показатель эмоционального состояния ($p < 0,01$). Имела место тенденция к снижению средних показателей кишечной функции и социального статуса ($p > 0,05$).

В группе пациентов с доказанным ВП, ассоциированном с НЯК, наблюдали достоверное снижение КЖ в сравнении с ГС_{НЯК} из-за кишечных проявлений, системных показателей и эмоциональных состояний ($p < 0,05$), имеет место тенденция к снижению КЖ в социальной сфере ($p > 0,05$).

Общий средний показатель ГС_{НЯК} составил 154,7±3,6 (69,1±3,1% от максимально возможного результата, n=224). В сравнении с ним достоверно отличались общие средние результаты первичного анкетирования у пациентов всех групп: с РТК_{НЯК} – 93,8±8,9, ВПО_{НЯК} – 108,0±2,4, ПТК_{НЯК} – 117,4±2,6, ВП_{НЯК} – 121,4±2,6 ($p < 0,01$).

У пациентов в ГС_{БК} все показатели анкетирования КЖ при обращении в стационар (кишечные проявления, показатели системные, а также в социальной и эмоциональной сферах) статистически не отличались от аналогичных в ГС_{НЯК} ($p > 0,05$).

Среди пациентов с РТК, ассоциированном с БК, средние показатели анкетирования КЖ при обращении в стационар достоверно отличались от ГС_{БК}: снижение КЖ в социальной сфере ($p < 0,05$), а также еще более резкое отличие по кишечным проявлениям, системным и показателям эмоционального состояния ($p < 0,01$).

У пациентов с ВПО, ассоциированном с БК, средние показатели КЖ также достоверно отличались от ГС_{БК} по кишечным проявлениям, системным и показателям эмоционального состояния ($p < 0,01$). Показатели КЖ в социальной сфере имели тенденцию к снижению ($p > 0,05$).

У пациентов с ПТК, ассоциированном с БК, прослеживалась динамика, описанная в группе пациентов с НЯК: достоверно были снижены, в сравнении с ГС_{БК}, системный средний показатель КЖ и показатель эмоционального состояния ($p < 0,05$). Имела место тенденция к снижению средних показателей кишечной функции и социального статуса ($p > 0,05$).

В группе с ВП, ассоциированном с БК, наблюдали достоверное снижение КЖ, в сравнении с ГС_{БК} системных показателей и эмоционального состояния ($p < 0,05$), имеет место тенденция к снижению КЖ из-за кишечных проявлений, ($p > 0,05$) и отсутствовала отрицательная динамика в социальной сфере.

Общий средний показатель ГС_{БК} составил $153,8 \pm 3,0$ ($68,7 \pm 3,1\%$ от максимально возможного результата, $n=224$). В сравнении с ним достоверно отличались общие средние результаты первичного анкетирования у пациентов всех групп: с РТК_{БК} – $106,4 \pm 2,4$, ВПО_{БК} – $108,1 \pm 2,3$, ПТК_{БК} – $126,1 \pm 2,7$, ВП_{БК} – $128,6 \pm 2,9$ ($p < 0,01$).

На сегодняшний день известно более 200 факторов риска развития РТК. Для создания математической модели, и разработки компьютерной программы для прогнозирования риска развития рака или предраковых состояний у пациентов с НВЗТК применили метод многомерной статистики (бинарной логистической регрессии и кластерного анализа). Построение прогностической модели проводили в два этапа. 1-й этап – формирование базы данных, 2-й этап – непосредственный расчет и оценка логической адекватности (математической и клинической) всех полученных прогностических моделей. На 1-м этапе были изучены истории болезней 1020 больных НВЗТК. В исходную обучающую матрицу включено 14 признаков, в том числе кодированные экологические факторы: загрязнение атмосферного воздуха, питьевой воды и почвы населенных мест. На 2-м этапе мы получили коэффициенты регрессии методом обратной селекции, используя процедуру «quasi-Newton оценивания» (максимальное количество итераций – 50). В качестве критерия проверки значимости использовали статистику Вальда (Wald).

Шаг 1. Рассчитываем коэффициент уравнения регрессии (Z), для расчета общего риска определяем значения переменных предикторов, путем сложения всех коэффициентов P (рисков) находим общий коэффициент риска (табл. 12).

Таблица 12

Формулы для расчета коэффициента уравнения регрессии (Z)

Переменная предиктор	БК и РТК	БК и ВПО	БК и ПТК	БК и ПП	НЯК и РТК	НЯК и ВПО	НЯК и ПТК	НЯК и ПП
Возраст пациента	-5,62+ 0,05X	-2,75+ 0,02X	-3,65+ 0,01X	-2,32+ 0,01X	-4,57+ 0,04X	-5,85+ 0,05X	-4,45+ 0,03X	3,62+ 0,01X
Пол	-3,66- 0,08X	-3,66- 0,08X	-3,66- 0,08X	-3,66- 0,08X	-3,66- 0,08X	-3,66- 0,08X	-3,66- 0,08X	-3,66- 0,08X
Возраст дебюта заболевания	-4,00+ 0,02X	-2,82+ 0,02X	-2,78- 0,01X	-2,06- 0,01X	-2,21- 0,02X	-5,18+ 0,04X	-3,98+ 0,03X	1,96+ 0,02X
Возраст первой госпитализации	-5,21+ 0,05X	-2,69+ 0,02X	-2,85- 0,01X	-1,85+ 0,00X	-2,97+ 0,00X	-5,70+ 0,04X	-4,11+ 0,03X	3,87+ 0,01X
Распространенность процесса (локализация)	-6,41+ 0,75X	-2,30+ 0,09X	-3,54+ 0,06X	-2,50+ 0,28X	-6,90+ 0,79X	-3,01+ 0,30X	-3,17+ 0,07X	2,96+ 0,04X
Ранее проведенное лечение	-43,12+ 20,46X	-8,17+ 3,45X	-44,16+ 20,78X	-3,55+ 0,76X	-10,39+ 4,11X	-8,57+ 3,29X	-7,02+ 2,84X	3,05+ 0,07X
Длительность болезни (лет)	-2,62+ 0,05X	-4,02+ 0,03X	-3,99+ 0,18X	-1,60+ 0,11X	-4,53+ 0,20X	-3,82+ 0,19X	-3,09+ 0,08X	3,45- 0,11X
Наличие в анамнезе рака	-3,73+ 2,12X	-3,28+ 3,29X	-4,07+ 1,93X	-3,25+ 4,16X	-3,69+ 2,16X	-4,31+ 1,85X	-5,36+ 21,09X	3,39+ 1,82X
Наличие внекишечных проявлений НВЗТК	-3,13+ 0,63X	-2,08+ 0,37X	-3,47+ 0,45X	-2,46+ 0,40X	-2,88+ 0,09X	-3,68+ 0,33X	-3,24+ 1,07X	3,01+ 0,49X
Наличие в анамнезе инфекционных заболеваний	-2,79+ 0,49X	-3,09+ 0,05X	-3,41+ 0,22X	-4,28- 0,18X	-4,06+ 0,56X	-3,75+ 0,48X	-3,03+ 0,51X	3,18+ 0,17X
Наличие в анализе кала простейших	-	-4,92+ 0,72X	-3,59+ 1,08X	-3,49+ 0,82X	-2,95+ 0,28X	-3,44+ 0,99X	-2,89+ 0,10X	3,08+ 0,15X
Питьевая вода	-2,51- 0,22X	-5,16+ 0,46X	-4,15+ 0,40X	-3,19- 0,08X	-2,88+ 0,01X	-4,89+ 0,60X	-3,06+ 0,10X	3,86+ 0,14X
Атмосферный воздух	-4,25+ 0,54X	-6,01+ 0,43X	-2,01- 0,58X	-3,72+ 0,16X	-1,92- 0,41X	-3,88+ 0,78X	-3,24+ 0,16X	3,95- 0,34X
Почва населенных мест	-2,69- 0,13X	-3,89- 0,15X	-3,87+ 0,31X	-3,47+ 0,08X	-3,16+ 0,17X	-4,79+ 0,63X	-3,28+ 0,23X	3,64+ 0,29X

Шаг 2. На основании полученных уравнений нами создана компьютерная программа, позволяющая легко (путем ввода кодов предикторов) производить вычисление степени риска с автоматическим расчетом показателя общего риска,

который определяется путем суммирования показателей риска рассчитанных для каждого из переменных предикторов.

Шаг 3. При помощи разработанной компьютерной программы мы рассчитали (на основании данных пациентов, пролеченных по поводу указанных состояний) минимальные пороговые значения показателя общего риска рака и предраковых состояний у пациентов с НВЗТК (табл. 13).

Таблица 13

Минимальные пороговые значения общего показателя риска развития РТК, ВПО, ПТК, ПП у пациентов с БК и НЯК

	БК	НЯК
РТК	82,1	64,6
ВПО	65,9	57,5
ПТК	53,6	66,1
ПП	82,8	55,5

Созданная нами компьютерная программа может эффективно использоваться на этапах диспансерного наблюдения. Данные всех протестированных пациентов сохраняются в компьютерной базе данных и могут быть использованы для дальнейшего клинического и статистического анализа, а также для научных исследований.

ВЫВОДЫ

В диссертационной работе проведено теоретическое обобщение и решение актуальной научной задачи – улучшение непосредственных и отдаленных результатов лечения больных с раком и предраковыми состояниями толстой кишки, ассоциированными с неспецифическим язвенным колитом и болезнью Крона, за счет изучения патогенетических механизмов развития, оптимизации методик комплексного лечения и определение показаний к хирургическому вмешательству путем прогнозирования риска развития указанных состояний.

1. С учетом общей тенденции роста заболеваемости и распространенности во всем мире НЯК и БК, количество ассоциированных с этими заболеваниями различных видов опухолей увеличилось за 30 лет, по нашим данным, в 4,8 раз, в том числе РТК в 13,6 раз ВПО в 4,5 раза, ПТК в 2,9 раза. Лица трудоспособного возраста составляют 73,5%. РТК наиболее часто ($69,2 \pm 7,4\%$) является осложнением НЯК, ВПО – БК ($70,5 \pm 6,9\%$).

2. Результаты кластерного анализа распространенности среди населения НВЗТК и РТК, в зависимости от экологических факторов риска экологической среды доказывают наличие единого патогенетического механизма формирования патологических процессов в ТК у людей, постоянно подвергающихся неблагоприятному влиянию веществ антропогенного происхождения. Развитие НВЗТК и РТК одинаково зависит от изменения концентрации большинства ксенобиотиков в экологической среде, при этом степень их значимости в этом процессе дифференцирована. У населения, проживающего на территориях с повышенным содержанием в почве вредных веществ, отмечается более высокая распространённость НВЗТК: от $21,8 \pm 2,6$ до $28,1 \pm 4,0$ и РТК: от $174,4 \pm 4,4$ до

202,8±6,6 случаев на 10000 населения. Повышение загрязненности атмосферного воздуха: к достоверному росту распространенности НВЗТК от 21,1±2,4 до 47,5±6,2 и РТК от 181,5±8,4 до 209,2±10,1 случаев на 10000 населения. Снижение качества питьевой воды: к росту распространенности НВЗТК от 27,3±4,2 до 47,5±6,2 и РТК от 181,0±3,5 до 224,2±13,6 случаев на 10000 населения. При проведении экологического мониторинга появляется возможность долгосрочного прогнозирования изменения частоты патологии ТК на отдельных территориях в зависимости от тренда концентрации ксенобиотиков в различных объектах окружающей среды.

3. Дисплазия слизистой ТК различной степени тяжести является тяжелым осложнением НВЗТК и обнаруживается у каждого 5 пациента в сроки от 2 до 12 лет после дебюта. При этом, частота выявленных случаев дисплазии при БК (23,3±2,3%) достоверно выше, чем при НЯК (17,7±1,4%) ($p<0,05$). Морфологическими признаками дисплазии ТК при БК являются тканевая и клеточная атипия, высокая степень интенсивности пролиферации, усиление апоптоза. Указанные структурные изменения не сопровождаются повреждением базальной мембраны. Важным биологическим признаком дисплазии слизистой ТК при НЯК, является ее мультицентричный и мелко очаговый характер. При обострении воспалительного процесса нарастает полиморфизма ядер, в базальном слое имеет место увеличение субпопуляции Т- цитотоксических лимфоцитов. Наличие дисплазии тяжелой степени является абсолютным показанием к операции.

4. Проведенный клинико-морфологический анализ (34 препарата) РТК при НЯК показал, что наиболее частыми гистологическими формами рака при НЯК были: аденокарцинома – 73,5±6,9%. В 65,8±2,4% в самой ткани опухоли и в участках, смежных с опухолью и в 39,3±2,4%, отдаленных от центра опухоли на расстоянии до 15 см и более, выявляется в криптах сочетание участков нарушения регенерации, пролиферативного воспаления и тяжелой формой дисплазии.

5. Проведенный клинико-морфологический анализ (11 препаратов) РТК при БК показал, что наиболее частыми гистологическими формами рака при данной патологии были: аденокарцинома – 86,0±3,5%. В паренхиме аденокарцином ТК при БК, в отличие от дисплазий G1, выявляется весь спектр морфологических проявлений апоптоза от апоптотических клеток и телец к апоптотическим кистам; повышение степени злокачественности опухоли сопровождается достоверным ($p<0,005$) увеличением плотности инфильтрации стромы иммунокомпетентными клетками от 89,47±13,08 (G1) до 185,62±19,71 (G3), что есть проявлением невозможности системы противоопухолевой защиты.

6. Не выявлено статистически значимых различий между полом, местом жительства, возрастом диагностики опухоли. В то же время мы наблюдаем существенные статистически значимые отличия во времени от дебюта НВЗТК до диагностики опухоли (для РТК в среднем 13,9±1,3 лет, для ВПО в среднем 3,0±0,9 года, $p<0,05$). У каждого 4 пациента с НЯК выявлен первично-множественный РТК. Количество операций в группе больных РТК, ассоциированных с НЯК и БК, и выполненных по ургентным показаниям, достигает 48%. Пятилетняя выживаемость у больных с I-II стадией составила 54,5%, III – 37,5%, что на 11,5%

выше данных, приведенных в мировой литературе.

7. Наличие у 84,1% больных с ВПО, ассоциированными с НЯК и БК, различной степени дисплазии слизистой оболочки за пределами границы опухоли позволяет утверждать, что это тяжелое осложнение НВЗТК является облигатным предраком, требующим обязательного хирургического вмешательства с учетом онкологических принципов.

8. Частота возникновения различных видов полипов при НЯК достоверно выше, чем при БК ($25,9 \pm 1,7\%$ и $20,0 \pm 2,2\%$ случаев, соответственно) ($p < 0,05$). Несмотря на то, что общее количество пациентов, оперированных на фоне ВП, ассоциированных с НВЗТК, достоверно меньше, чем при АП: $51,4 \pm 3,4\%$ и $82,9 \pm 6,4\%$ ($p < 0,01$), количество хирургических осложнений при ВП ($14,8 \pm 3,4\%$) значительно выше, чем при АП ($6,9 \pm 4,7\%$) ($p < 0,05$). Это позволяет утверждать, что ВП являются признаком возможного начала развития тяжелых осложнений НВЗТК, а наличие у $51,4 \pm 8,4\%$ больных с АП и $22,9 \pm 2,9$ с ВП, ассоциированным с НЯК и БК, различной степени дисплазии слизистой оболочки за пределами границы опухоли указывает на необходимость проведения более активной хирургической тактики в этой группе больных.

9. Разработанные и запатентованные новые способы выполнения оперативных вмешательств позволили улучшить непосредственные результаты операций в ИГ, в сравнении с КГ. Общее количество послеоперационных осложнений снизилось с $31,8 \pm 7,0\%$ до $11,1 \pm 6,0\%$ ($p < 0,05$). Послеоперационная летальность снизилась с $18,8 \pm 5,8\%$ до $3,7 \pm 3,6\%$ ($p < 0,05$). Длительность пребывания в стационаре уменьшилась в среднем на $10,4 \pm 2,1$ дней.

10. По нашим данным, удельный вес оперированных по поводу НЯК и БК пациентов достоверно снизился (с $51,3 \pm 2,4\%$ в КГ до $30,8 \pm 1,9\%$ в ИГ) ($p < 0,01$). Возраст дебюта НВЗТК у больных, подвергшихся оперативному лечению, для НЯК в ИГ в сравнении с КГ вырос в среднем на 9 лет (соответственно с $34,1 \pm 1,3$ до $43,1 \pm 2,0$ лет) ($p < 0,01$), а для БК остался на прежнем уровне ($41,2 \pm 1,5$ в КГ и $42,3 \pm 1,6$ года в ИГ) ($p > 0,05$). Если у больных, оперированных по поводу БК, возраст, в котором они впервые были госпитализированы в клинику, практически не изменился и составляет: в – КГ $44,0 \pm 1,4$, а в ИГ – $45,2 \pm 1,6$ лет ($p > 0,05$), то для больных НЯК значительно вырос: с $37,1 \pm 1,3$ в КГ до $47,4 \pm 1,8$ в ИГ ($p < 0,01$), что подтверждает тенденцию к росту заболеваемости НВЗТК у лиц старшего возраста.

11. У $56,6 \pm 6,8\%$ умерших первичные оперативные вмешательства проводились по ургентным показаниям. Рак и предраковые состояния ТК, ассоциированные с НВЗТК, наблюдали в $76,7 \pm 5,5\%$ случаях у умерших пациентов. Эти состояния являются отягощающим и неблагоприятным в прогностическом плане фактором в течении заболевания. Общая послеоперационная летальность в ИГ уменьшилась в 2 раза.

12. У пациентов с НЯК, БК и РТК отмечено значительное повышение содержания лактата (у пациентов с НЯК – в среднем в 1,8 раза; с БК – в 2,7 раза; РТК – в 1,6 раза), пирувата (при НЯК – в среднем в 3,3 раза; с БК – в 3 раза; РТК – в 2,9 раза) и активности ЛДГ в сыворотке крови (в 1,5 раза отмечена во всех исследуемых группах), а также, снижение содержания АТФ в эритроцитах крови

(у больных с НЯК и РТК в 1,2 раза), что свидетельствует об избыточной активации гликолиза у пациентов с НВЗТК и РТК. Применение терапии, включающей лактат натрия, привело к снижению чрезмерной активации гликолиза. Содержание АТФ в эритроцитах крови при НЯК и БК в среднем не отличалась от таковой в контрольной группе, при РТК превышала в 1,2 раза. Отсутствие динамики изменений показателя АТФ в эритроцитах после проведения терапии, которая включала лактат, может быть одним из маркеров злокачественного роста для пациентов с НВЗТК.

13. Проведенный анализ результатов анкетирования показателей качества жизни показал, что общий средний показатель $ГС_{НЯК}$ составил $154,7 \pm 3,6$ ($69,1 \pm 3,1\%$ от максимально возможного результата, $n=224$). В сравнении с ним достоверно отличались общие средние результаты первичного анкетирования у пациентов всех групп: с $РТК_{НЯК} - 93,8 \pm 8,9$, $ВПО_{НЯК} - 108,0 \pm 2,4$, $ПТК_{НЯК} - 117,4 \pm 2,6$, $ВП_{НЯК} - 121,4 \pm 2,6$ ($p < 0,01$). Общий средний показатель $ГС_{БК}$ составил $153,8 \pm 3,0$ ($68,7 \pm 3,1\%$ от максимально возможного результата, $n=224$). В сравнении с ним достоверно отличались общие средние результаты первичного анкетирования у пациентов всех групп: с $РТК_{БК} - 106,4 \pm 2,4$, $ВПО_{БК} - 108,1 \pm 2,3$, $ПТК_{БК} - 126,1 \pm 2,7$, $ВП_{БК} - 128,6 \pm 2,9$ ($p < 0,01$). Таким образом, использование метода оценки качества жизни у пациентов с НЯК и БК, в период обострения заболевания, может послужить дополнительным критерием для прогнозирования риска развития рака и предраковых состояний ТК.

14. Создан популяционный регистр пациентов с НВЗТК. При помощи статистического анализа определен ряд ключевых признаков (факторов), которые оказывают влияние на риск развития рака и предраковых состояний ТК, ассоциированных с НЯК и БК. Использование метода бинарной логистической регрессии позволило разработать математическую модель и эффективно применить компьютерную программу прогнозирования, для определения степени риска развития указанных состояний.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

Определение степени дисплазии, при морфологическом изучении биоптатов обследуемых пациентов с НЯК и БК позволяют дать объективную оценку и определить показания к выполнению оперативных вмешательств. При обнаружении дисплазии II-III степени – выполнение оперативного вмешательства в радикальном объеме; I степени – наблюдение в течение 2-3 месяцев для проведения противовоспалительного лечения с последующим выполнением повторной колоноскопии с биопсией. При получении аналогичного результата, выставляем абсолютные показания к оперативному вмешательству. ВП являются признаком начала развития тяжелых осложнений НВЗТК, что указывает на необходимость проведения более активной хирургической тактики.

Проведение рациональной консервативной терапии с применением лактата натрия у больных с НЯК и БК способствует увеличению энергообеспеченности эритроцитов, а соответственно уменьшает гипоксический компонент и способствует более быстрому заживлению ран в послеоперационном периоде.

Разработанный способ катетеризации сигмовидной артерии, при

выполнении СК позволяет в короткие сроки после операции стабилизировать состояние пациентов, сократить длительность пребывания в стационаре, сократить сроки до выполнения проктэктомии и восстановительного этапа хирургического лечения.

Для оценки качества жизни пациентов с НВЗТК рациональным считаем использование опросника при воспалительных заболеваниях кишечника – Inflammatory Bowel Disease Questionnaire (IBDQ). Это позволяет не только оценить состояние пациента, но и дополнительно прогнозировать риска развития рака и предраковых состояний ТК у пациентов с НВЗТК.

Созданная нами компьютерная программа может эффективно использоваться в практическом здравоохранении специалистами онкологами, хирургами, гастроэнтерологами, семейными врачами общей практики, как на этапе первичного обращения, так и на этапах диспансерного наблюдения за пациентами с НЯК и БК с целью раннего прогнозирования риска развития рака и предраковых состояний толстой кишки, ассоциированных с НЯК и БК. Сохраняемый базовый реестр компьютерной программы позволяет проводить научный анализ полученных данных.

СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. Полуниин, Г. Е. Хирургическое лечение неспецифического язвенного колита и болезни Крона [Текст] / Г. Е. Полуниин, Ф. И. Гюльмамедов, И. Е. Седаков // Заболевания кишечника : руководство для врачей / под ред. А. Е. Дорофеева, Т.Д. Звягинцевой, Н. В.Харченко. – Горловка: ПП «Видавництво Ліхтар», 2010. – С. 384-401. Соискателем собран клинический материал, проведен статистический анализ результатов, литературное оформление главы монографии.

2. Тридцатилетний опыт лечения больных неспецифическим язвенным колитом и болезнью Крона [Текст] / Ф. И. Гюльмамедов, Н. И. Томашевский, А. М. Белозерцев, В. В. Ярошак, П. Ф. Гюльмамедов, В. И. Волков, Г. К. Кухто, В. А. Лыков, Г. Е. Полуниин // Вестник неотложной и восстановительной медицины – 2002. – № 1. – С. 11-14. Соискателем проведен статистический анализ результатов, подготовка статьи в печать.

3. Некоторые аспекты реконструктивно-восстановительных операций в лечении рака прямой и ободочной кишок и неспецифических воспалительных заболеваний толстой кишки [Текст] / Ф. И. Гюльмамедов, Г. К. Кухто, П. Ф. Гюльмамедов, Н. И. Томашевский, В. В. Ярошак, А. П. Кухто, Г. Е. Полуниин, Ю. В. Карпенко, О. Н. Федорчук // Архив клинической и экспериментальной медицины. – 2002. – № 2. – С. 191 – 194. Соискателем проведен набор материала, подготовка статьи в печать.

4. Интраоперационные осложнения при выполнении реконструктивно-восстановительных вмешательств у больных, которым наложена одноствольная колостома [Текст] / Ф. И. Гюльмамедов, П. Ф. Гюльмамедов, Г. Е. Полуниин, А. П. Кухто, О. Н. Даниленко // Клінічна хірургія. – 2004. – № 6. – С. 13-15. Соискателем проведен набор материала по историям болезни, сформирована архивная клиническая база данных, проведен анализ и статистическая обработка результатов.

5. Восстановительно-реконструктивные операции при неспецифическом

язвенном колите и болезни Крона толстой кишки [Текст] / Ф. И. Гюльмамедов, П. Ф. Гюльмамедов, В. И. Волков, Г. Е. Полуни, А. П. Кухто // Клінічна хірургія. – 2005. – № 1 – С. 15-18. Соискателем проведен литературный поиск, принял участие в сборе клинического материала и анализе данных.

6. Наш досвід формування тонкокишкових резервуарів при хірургічному лікуванні захворювань товстої кишки [Текст] / Ф. І. Гюльмамедов, . Ф. Гюльмамедов, Г. Є. Полунін, О. П. Кухто, О. Н. Даніленко, О. В. Совпель // Шпитальна хірургія. – 2005 . – № 1. – С. 52-54. Соискателем проведен литературный поиск, анализ результатов и подготовка статьи в печать.

7. Сучасні можливості підвищення ефективності лікування хірургічного сепсису [Текст] / Ф. І. Гюльмамедов, О. М. Нестеренко, П. Ф. Гюльмамедов, Г. Є. Полунін, О. С. Прилуцький, О. П. Кухто, Є. А. Майлян., О. Д. Якубенко, А. Г. Лункова, І. М. Бойцун, О. В. Каспарова // Шпитальна хірургія. – 2005. – № 4. – С. 28-31. Соискатель принимал участие в статистической обработке результатов, формулировке выводов работы.

8. Восстановление непрерывности толстой кишки у больных с асцендостомой после выполнения операции Гартмана и наданальной резекции прямой кишки [Текст] / Ф. И. Гюльмамедов, О. И. Миминошвили, П. Ф. Гюльмамедов, Г. Е. Полуни, В. И. Шаламов, О. Н. Даниленко, И. А. Плахотников // Клінічна хірургія. – 2005. – № 10 – С. 5-8. Соискателем проведен набор материала по историям болезни, сформирована архивная клиническая база данных, проведен анализ и подготовка статьи в печать.

9. Применение медицинского озона в комплексном лечении дистальных форм неспецифических воспалительных заболеваний толстой кишки [Текст] / Ф. И. Гюльмамедов, Г. Е. Полуни, И. А. Плахотников, В. И. Шаламов // Вісник Української медичної стоматологічної академії. – 2008. – Т. 8, вип. 1-2 (21-22). – С. 59-60. Соискателем проведен набор материала, статистическая обработка и подготовка статьи в печать.

10. Полуни, Г. Е. Оказание неотложной помощи больным раком толстой кишки на фоне неспецифического язвенного колита и болезни Крона [Текст] / Г. Е. Полуни // Вестник Российской военно-медицинской академии. – 2008. – № 4 (24). – С. 135-136.

11. Полуни, Г. Е. Оценка результатов лечения рака толстой кишки ассоциированного с язвенным колитом и болезнью Крона [Текст] / Г. Е. Полуни, Ф. И. Гюльмамедов, И. В. Коктышев // Новоутворення. – 2009. – № 3-4. – С. 183-185. Соискателем проведен набор материала, анализ результатов и подготовка статьи в печать.

12. Проктэктомия как второй этап хирургического лечения больных с тяжелыми воспалительными заболеваниями толстой кишки [Текст] / Ф. И. Гюльмамедов, И. Е. Седаков, Г. Е. Полуни, В. И. Шаламов // Вісник Вінницького національного медичного університету. – 2010. – № 14 (1). – С. 104-106. Соискателю принадлежит идея работы, собран материал, проведена статистическая обработка и подготовка статьи в печать.

13. Полунін, Г. Є. Дисплазія важкого ступеня як передраковий стан товстої кишки при хворобі Крона [Текст] / Г. Є. Полунін // Питання експериментальної та

клінічної медицини. – Донецьк, 2010. – Вип. 14, т. 2. – С. 339-342.

14. Гюльмамедов, Ф. И. Хирургические методы реабилитации больных с колостомами [Текст] / Ф. И. Гюльмамедов, Г. Е. Полунин, К. Г. Макиенко // Вестник неотложной и восстановительной медицины. – 2010. – Т. 11, № 2. – С. 270-273. Соискателем проанализировано применение различных методов оперативных вмешательств на непосредственные результаты лечения.

15. Восстановление непрерывности у больных с двухствольной илео- и колостомой после операций по поводу неспецифических воспалительных заболеваний толстой и тонкой кишки [Текст] / Ф. И. Гюльмамедов, Г. Е. Полунин, И. Е. Седаков, П. Ф. Гюльмамедов // Архів клінічної та експериментальної хірургії. – 2010. – Т. 19, № 2. – С. 137-139. Соискателем разработан метод восстановления кишечной непрерывности, проведена статистическая обработка и подготовка статьи в печать.

16. Полунін, Г. Є. Морфологічні особливості високодиференційованої аденокарциноми товстої кишки при хворобі Крона [Текст] / Г. Є. Полунін // Питання експериментальної та клінічної медицини. – Донецьк, 2011. – Вип. 15, т. 1. – С. 355-359.

17. Полунин, Г. Е. Анализ причин летальных исходов у больных с неспецифическими воспалительными заболеваниями толстой кишки [Текст] / Г. Е. Полунин // Актуальні проблеми сучасної медицини. – 2011. – Т. 11, вип. 1 (33). – С. 108-111.

18. Полунин, Г. Е. Оценка результатов лечения воспалительных псевдоопухолей толстой кишки ассоциированных с язвенным колитом и болезнью Крона [Текст] / Г. Е. Полунин // Український журнал хірургії. – 2011. – № 2 (11). – С. 139-142.

19. Результаты комбинированного лечения рака толстой кишки, ассоциированного с язвенным колитом и болезнью Крона [Текст] / А. В. Борота, Г. Е. Полунин, Ф. И. Гюльмамедов, И. Е. Седаков, В. И. Шаламов // Новоутворення. – 2012. – № 1-2 (9-10). – С. 112-115. Соискатель провел набор материала, оценил результаты проводимого исследования.

20. Влияние лактата натрия на метаболизм углеводов при воспалительных и опухолевых заболеваниях толстой кишки [Текст] / Г. Е. Полунин, И. Е. Седаков, И. И. Зинкович, Е. Д. Якубенко, О. П. Шатова // Університетська клініка. – 2012. – Т. 8, № 1. – С. 33-35. Соискатель провел набор материала, подготовил статью в печать.

21. Субтотальная колонэктомия как первый этап хирургического лечения тяжелых форм неспецифического язвенного колита [Текст] / А. В. Борота, И. Е. Седаков, Г. Е. Полунин, Н. В. Косарь // Вестник неотложной и восстановительной медицины. – 2012. – Т. 13, № 2. – С. 219-221. Соискателем проведен набор материала по историям болезни, проведена статистическая обработка данных и подготовка статьи в печать.

22. Энергетический статус эритроцитов у больных неспецифическим язвенным колитом и раком толстой кишки на фоне терапии лактатом натрия [Текст] / Г. Е. Полунин, И. Е. Седаков, И. И. Зинкович, О. П. Шатова, Е. В. Хомутов, М. А. Сташкевич // Таврический медико-биологический вестник. – 2012. – Т. 15., № 3 (ч. 2). – С. 200-202. Соискатель провел набор материала, подготовил

статью в печать.

23. Лікувальна тактика при кишкових кровотечах у хворих на неспецифічні запальні захворювання товстої кишки [Текст] / О. В. Борота, Г. Є. Полунін, Ф. І. Гюльмамедов, І. Є. Седаков // Галицький лікарський вісник. – 2012. – Т. 19, № 3 (Ч. 2). – С. 17-18. Соискателем проведено набір матеріала, проведено статистический аналіз і підготовка статті в печать.

24. Тактика восстановительной хирургии при заболеваниях, требующих тотальной колонпроктэктомии [Текст] / А. В. Борота, Г. Е. Полунин, Ю. В. Булавицкий, Е. Ю. Мирошниченко // Клінічна хірургія. – 2012. – № 10 (835). – С. 60-61. Соискателем проведено літературний пошук, аналіз результатів і підготовка статті в печать.

25. Полунин, Г. Е. Морфологические особенности рака толстой кишки ассоциированного с неспецифическим язвенным колитом [Текст] / Г. Е. Полунин // Питання експериментальної та клінічної медицини. – Донецьк, 2012. – Вип. 16, т. 3. – С. 460-463.

26. Полунин, Г. Е. Морфологическая характеристика дисплазии слизистой толстой кишки, ассоциированной с карциномой при неспецифическом язвенном колите [Текст] / Г. Е. Полунин // Питання експериментальної та клінічної медицини. – Донецьк, 2012. – Вип. 16, т. 4. – С. 407-416.

27. Седаков, И. Е. Влияние неблагоприятных факторов атмосферного воздуха на заболеваемость и распространенность рака и неспецифических воспалительных заболеваний толстой кишки [Текст] / И. Е. Седаков, Г. Е. Полунин, И. В. Коктышев // Вестник гигиены и эпидемиологии. – 2012. – Т. 16, № 1. – С. 26-30. Соискатель провёл набір матеріала, сформулював висновки і підготував статтю в печать.

28. Борота, А. В. Оценка результатов лечения полипов толстой кишки ассоциированных с язвенным колитом и болезнью Крона [Текст] / А. В. Борота, Г. Е. Полунин, И. Е. Седаков // Український журнал хірургії. – 2012. – № 4 (19). – С. 101-104. Соискателю принадлежит идея работы, провёл набір матеріала і статистическую обработку, подготовил работу в печать.

29. Результаты хирургического лечения больных язвенным колитом и болезнью Крона [Текст] / А. В. Борота, Ф. И. Гюльмамедов, Г. Е. Полунин, Н. В. Косарь, И. А. Танасов // Вісник Української медичної стоматологічної академії. – 2013. – Т. 13, Вип. 1 (41). – С. 47-49. Соискатель провел набір матеріала, подготовил статью в печать.

30. Оценка качества жизни, как метод прогнозирования риска развития рака и предраковых состояний толстой кишки, у пациентов с язвенным колитом и болезнью Крона [Текст] / И. Е. Седаков, А. В. Борота, Г. Е. Полунин, И. В. Коктышев, В. А. Гюльмамедов // Університетська клініка. – 2013. – Т. 9, № 1. – С. 59-61. Соискателю принадлежит идея работы, собран клинический материал.

31. Полунин, Г. Е. Оценка эффективности внутриартериальной терапии культи прямой кишки у пациентов с тяжелой формой язвенного колита [Текст] / Г. Е. Полунин, Н. В. Косарь, И. А. Танасов // Вісник Вінницького медичного університету. – 2014. – № 1, ч. 1 (т. 18). – С. 140-145. Соискателю принадлежит идея катетеризации сигмовидной артерии после выполнения субтотальной

колонэктомии, сформулирована цель работы и выводы.

32. Борота, А. В. Способ мукозэктомии культи прямой кишки в реконструктивной хирургии язвенного колита [Текст] / А. В. Борота, Г. Е. Полунин, А. А. Борота // Клінічна хірургія. – 2014. – № 12 (868). – С. 19-21
Соискатель является соавтором идеи сварочной мукозэктомии культи прямой кишки, подготовил статью в печать.

33. Показания к оперативному лечению при болезни Крона [Текст] / А. В. Борота, И. Е. Седаков, Г. Е. Полунин, Ф. И. Гюльмамедов, В. А. Гюльмамедов, И. А. Танасов // Новообразование. – 2019. – Т. 11, № 4 (27). – С. 147-150. Соискателем выполнен набор материала, обработка материала и подготовка статьи в печать.

34. Патент 38446 А Україна, МПК А61В17/00. Спосіб резекції прямої кишки [Текст] / Гюльмамедов Ф. І., Ликов В. О., Шаламов В. І., Полунін Г.Є., Гюльмамедов П. Ф., Чарчян Е. Р. (Україна); заявник та патентовласник Донецький державний медичний університет ім. М. Горького. – № 2000073945 ; заявл. 04.07.2000 ; опубл. 15.05.2001, Бюл. № 4.

35. Патент 39747 А Україна, МПК А61В17/00. Спосіб формування тонко- товстокишкового резервуару [Текст] / Гюльмамедов Ф. І., Гюльмамедов П. Ф., Полунін Г. Є., Кухто Г. К., Томашевський М. І., Костін Р. А., Карпенко Ю.В. (Україна) ; заявник та патентовласник Донецький державний медичний університет ім. М. Горького. – № 2001010706 ; заявл. 31.01.2001; опубл. 15.06.2001, Бюл. № 5.

36. Патент 51068 А Україна, МПК А61В17/00. Спосіб відновлення кишкової безперервності після операції Гартмана [Текст] / Гюльмамедов Ф. І., Білозерцев О. М., Полунін Г. Є., Гюльмамедов П. Ф., Карпенко Ю. В., Кухто О. П. (Україна) ; заявник та патентовласник Донецький державний медичний університет ім. М. Горького. – № 2001128989 ; заявл. 25.12.2001; опубл. 15.11.2002, Бюл. № 11.

37. Патент 58711 А Україна, МПК А61В17/00. Спосіб формування анастомозу при резекції прямої кишки [Текст] / Гюльмамедов Ф. І., Полунін Г. Є., Гюльмамедов П. Ф., Томашевський М. І., Плахотніков І. О. (Україна) ; заявник та патентовласник Донецький державний медичний університет ім. М. Горького. – № 2002086593; заявл. 08.08.2002 ; опубл. 15.08.2003, Бюл. № 8.

38. Патент 14538 Україна, МПК А61В 17/00. Спосіб хірургічного лікування хвороби Крону [Текст] / Гюльмамедов Ф. І., Гюльмамедов П. Ф., Кухто О. П., Кухто Г. К., Полунін Г. Є. (Україна) ; заявник та патентовласник Донецький державний медичний університет ім. М. Горького. – № 2005 u11433 ; заявл. 02.12.2005 ; опубл. 15.05.2006, Бюл. № 5.

39. Патент 55328 А Україна. МПК А61В17/00. Спосіб відновлення кишкової безперервності після операції Гартмана [Текст] / Макієнко К. Г., Полунін Г. Є., Гюльмамедов Ф. І. (Україна) ; заявник та патентовласник Донецький державний медичний університет ім. М. Горького. – № 201006808; заявл. 02.06.2010 ; опубл. 10.12.2010, Бюл. № 23.

40. Патент 57734 А Україна, МПК А61В17/00. Спосіб формування тонкокишкового резервуара [Текст] / Полунін Г. Є. (Україна) ; заявник та патентовласник Донецький державний медичний університет ім. М. Горького. – № 2010 10065; заявл. 16.08.2010; опубл. 10.03.2011, Бюл. № 5.

41. Патент 66607 А Україна, МПК А61В17/00. Спосіб хірургічного лікування запальних захворювань товстої кишки [Текст] / Полунін Г. Є., Косар Н. В., Танасов І. А. (Україна) ; заявник та патентовласник Донецький державний медичний університет ім. М. Горького. – № 201107728; заявл. 20.06.2011; опубл. 10.01.2012. Бюл. № 1.

42. Патент 66608 А Україна, МПК А61В17/00. Спосіб відновлення флори у відключеній частині товстої кишки після великих резекцій [Текст] / Полунін Г. Є., Танасов І. А., Косар Н. В., Макієнко К. Г. (Україна) ; заявник та патентовласник Донецький державний медичний університет ім. М. Горького. – № 2011 07728; заявлено 20.06.2011 ; опубл. 10.01.2012, Бюл. № 1.

43. Патент 72766 А Україна, МПК А61В17/00. Спосіб формування анастомозу «кінець в кінець» [Текст] / Василенко Л. І., Полунін Г.Є., Шкиренко Ю. О., Танасов І. А., Лещінський С.О. (Україна) ; заявник та патентовласник Донецький державний медичний університет ім. М. Горького. – № 2012 02317 ; заявл. 27.02.2012 ; опубл. 27.08.2012, Бюл. № 16.

44. Патент 75209 А Україна, МПК А61В17/00. Спосіб тотальної колонпроктектомії при доброякісних захворюваннях товстої кишки [Текст] / Борота О. В., Булавицький Ю. В., Мирошніченко Є. Ю., Полунін Г. Є., Косар Н. В. (Україна) ; заявник та патентовласник Донецький державний медичний університет ім. М. Горького. – № 2012 05538 ; заявл. 07.05.2012 ; опубл. 26.11.2012, Бюл. № 22.

45. Патент 87421 UA Україна, МПК (2014.01) А61В17/00 А61В17/11 (2006.01). Спосіб реконструкції товстої кишки після лівобічної субтотальної колектомії [Текст] / Балашова О. І., Хоменко А. В., Сєдаков І. Є., Полунін Г. Є., Савенков Д. Ю., Ханов В. В., Можаяев Д. Г., Савенков О.Ю. (Україна). – № u2013 09168; заявл. 22.07.2013; опубл. 10.02.2014, Бюл. № 3.

46. Патент 96190 UA Україна, МПК (2015.01) А61В17/00 А61В18/12. Спосіб виконання мукозектомії [Текст] / Борота О. В., Полунін Г. Є., Борота О. О., Плахотніков І. О., Танасов І. А., Косар Н. В. (Україна). – № u2014 06443; заявл. від 10.06.2014; опубл. 26.01.2015, Бюл. № 2.

47. Гнійно-септичні ускладнення при хірургічному лікуванні хвороби Крона [Текст] / Ф. І. Гюльмамедов, П. Ф. Гюльмамедов, О. П. Кухто, О. Н. Нестеренко, Г. Є. Полунін, Г. К. Кухто, О. Н. Даниленко // Актуальні питання абдомінальної та гнійно-септичної хірургії : матеріали науково-практичної конференції, присвяченої 50-річчю кафедри загальної хірургії Львівського національного медичного університету ім. Данила Галицького : тези доп.; 19-20 травня 2004 р. – Львів, 2004. – С. 108-109.

48. Хирургическое лечение больных с осложненными формами псевдоопухолей ободочной кишки [Текст] / В. И. Волков, В. И. Шаламов, Г. Е. Полунин, В. А. Лыков, О. Н. Даниленко // Матеріали XXI з'їзду хірургів України. – Запоріжжя, 2005. – Т. 1 – С. 327-328.

49. Некоторые аспекты хирургического лечения болезни Крона [Текст] / Ф. И. Гюльмамедов, О. И. Миминошвили, А. П. Кухто, П. Ф. Гюльмамедов, А. Н. Нестеренко, Г. К. Кухто, В. И. Шаламов, Г. Е. Полунин, А.В. Бондаренко // Матеріали II з'їзду проктологів України з міжнародною участю. – Львів – 2006. – С. 50-55.

50. Полуниин, Г. Е. Особенности клинического течения рака толстой кишки на фоне неспецифического язвенного колита [Текст] / Г. Е. Полуниин, Ф. И. Гюльмамедов, В. И. Шаламов // Материалы V съезда онкологов и радиологов СНГ. – Ташкент, 2008. – С. 576.

51. Рак толстой кишки как причина повторных операций у больных неспецифическим язвенным колитом и болезнью Крона [Текст] / Г. Е. Полуниин, Ф. И. Гюльмамедов, И. Е. Седаков, В. И. Шаламов // Материалы VI Съезда онкологов и радиологов стран СНГ; 1-4 октября 2010 г. – Душанбе, 2010. – С. 199.

52. Роль виртуальной КТ-колонографии в диагностике рака и предраковых состояний ассоциированных с неспецифическими воспалительными заболеваниями толстой кишки [Текст] / И. Е. Седаков, Г. Е. Полуниин, Е. М. Соловьева, Е. В. Декушева // Материалы II съезда колопроктологов стран СНГ, III съезда колопроктологов Украины с участием стран Центральной и Восточной Европы Одесса / сост. А. И. Пойда, Н. Д. Кучер, Ю. М. Захараш [и др.]; 18-20 мая 2011 г. – К.: Имидж Украины, 2011. – С. 47-48.

53. Гюльмамедов, Ф. И. Особенности клинического течения опухолей толстой кишки ассоциированных с язвенным колитом и болезнью Крона [Текст] / Ф. И. Гюльмамедов, И. Е. Седаков, Г. Е. Полуниин // Сучасні технології раку шлунково-кишкового тракту : матеріали науково-практичної конференції з міжнародною участю; 05-06 травня 2011 р. – Київ, 2011. – С. 20-22.

54. Риск развития колоректального рака у больных болезнью Крона [Текст] / Г. Е. Полуниин, Ф. И. Гюльмамедов, И. Е. Седаков, В. И. Шаламов // Матеріали XII з'їзду онкологів України; 20-22 вересня 2011 р. – Судак, 2011. – С. 106.

55. Риск развития колоректального рака у больных неспецифическим язвенным колитом [Текст] / Г. Е. Полуниин, Ф. И. Гюльмамедов, И. Е. Седаков, В. И. Шаламов // Матеріали XII з'їзду онкологів України; 20-22 вересня 2011 р. – Судак, 2011. – С. 106-107.

56. Полуниин, Г. Е. Динамика выявляемости различных видов опухолей, ассоциированных с неспецифическими воспалительными заболеваниями толстой кишки [Текст] / Г. Е. Полуниин, Ф. И. Гюльмамедов, В. И. Шаламов // Колопроктология. – 2011. – № 3 (Материалы III Всероссийского съезда колопроктологов; 12-14 октября 2011 г., г. Белгород). – С. 83.

57. Полуниин, Г. Е. Влияние факторов внешней среды на заболеваемость раком и неспецифическими воспалительными заболеваниями толстой кишки [Текст] / Г. Е. Полуниин, И. Е. Седаков, И. В. Коктышев // Материалы VII съезда онкологов и радиологов стран СНГ; 5-7 сентября 2012 г. – Астана, 2012. – С. 19.

58. Оценка влияния лактата натрия на метаболизм углеводов при воспалительных и опухолевых заболеваниях толстой кишки [Текст] / Г. Е. Полуниин, И. Е. Седаков, И. И. Зинкович, Е. Д. Якубенко, О. П. Шатова // Материалы VII съезда онкологов и радиологов стран СНГ; 5-7 сентября 2012 г. – Астана, 2012. – С. 205.

59. Борота, А. В. Роль внутриартериальной терапии в лечении пациентов с язвенным колитом [Текст] / А. В. Борота, Г. Е. Полуниин, Н. В. Косарь // Клінічна хірургія. – 2012. – № 10 (836) (Додаток. «Актуальні аспекти абдомінальної хірургії : матеріали науково-практичної конференції», 15-16 листопада 2012 р., м. Київ). – С. 11-12.

60. The combined treatment of the colorectal cancer associated with ulcerative colitis and Crohn's disease [Text] / O. Borota, G. Polunin, A. Dorofeyev, I. Sedakov, Jr. O. Borota // *Annals of Oncology – ESMO 15th World Congress on Gastrointestinal Cancer 3-6 Julu, 2013. – Barselona (Spain), 2013. – PD-0016.*

61. The influence of sodium lactate on carbohydrates metabolism in patients with inflammatory bowel diseases and colon cancer [Text] / G. Polunin, I. Sedakov, O. Borota, O. Shatova, Jr. O. Borota // *Annals of Oncology – ESMO 15th World Congress on Gastrointestinal Cancer 3-6 Julu, 2013. – Barselona (Spain), 2013. – P-0287.*

62. Assessment of intra-arterial therapy after subtotal colectomy in patients with ulcerative colitis and Crohn's disease [Text] / A. V. Borota, I. E. Sedakov, G. E. Polunin, N. V. Kosar, I. A. Tanasov // *XIII International Euroasian Congress of Surgery and Gastroenterology ; 12-15 September, 2013. – Baku, 2013. – P. 255.*

63. Possibility of forecasting the risk of cancer and precancerous conditions in large intestine in patients with ulcerative colitis and Crohn's disease [Text] / I. E. Sedakov, A. V. Borota, G. E. Polunin, I. V. Koktishhev // *XIII International Euroasian Congress of Surgery and Gastroenterology ; 12-15 September, 2013. – Baku, 2013. – P. 285-286.*

64. Показания к хирургическому лечению пациентов с неспецифическими воспалительными заболеваниями толстой кишки при дисплазии слизистой оболочки [Текст] / И. Е. Седаков, А. В. Борота, Г. Е. Полуни, А. Г. Гринцов, И. А. Плахотников // *Вопросы онкологии. – 2013. – Т. 59, № 3 (Онкология XXI века – от научных исследований в клиническую практику : материалы VIII Всероссийского съезда онкологов; 11-13 сентября 2013 г., г. Санкт-Петербург). – С. 643-644.*

65. Colorectal cancer in inflammatory bowel disease combined therapy results [Text] / Olexandr Borota, Oleksandr Borota, German Polunin, Ivan Plakhotnikov // *Journal of Clinical Oncology. – 2014. – Vol. 32, № 151 (Supplement. ASCO 2014 Annual Meeting : abstracts). – e14645.*

66. Оценка эффективности внутриартериальной терапии культи прямой кишки у пациентов с тяжелой формой язвенного колита [Текст] / А. В. Борота, Г. Е. Полуни, А. А. Борота, Н. В. Косарь // *Российская школа колоректальной хирургии ; материалы IX международной конференции; 25-26 мая 2015 г. – Москва, 2015. – С. 22.*

67. Возможность прогнозирования риска развития рака или предраковых состояний у пациентов с неспецифическими воспалительными заболеваниями толстой кишки [Текст] / А. В. Борота, Г. Е. Полуни, И. Е. Седаков, И. В. Коктышев // *Российская школа колоректальной хирургии : материалы IX международной конференции, 25-26 мая 2015 г. – Москва, 2015. – С. 23.*

68. Показания к оперативному лечению при болезни Крона [Текст] / А. В. Борота, Г. Е. Полуни, И. А. Танасов, И. Е. Седаков, В. А. Гюльмамедов, В. А. Лыков // *Материалы XII съезда хирургов России, 7-9 октября 2015 г. – Ростов-на-Дону, 2015. – С. 510.*

69. Показания к выполнению субтотальной колонэктомии при неспецифическом язвенном колите [Текст] / Г. Е. Полуни, И. Е. Седаков, Ф. И. Гюльмамедов, Н. В. Косарь, И. А. Танасов, И. В. Коктышев // *Материалы XII*

съезда хирургов России, 7-9 октября 2015 г. – Ростов-на-Дону, 2015. – С. 794.

70. Рак и предраковые состояния толстой кишки у пациентов с язвенным колитом и болезнью Крона [Текст] / Г. Е. Полуниин, А. В. Борота, И. Е. Седаков, И. А. Танасов, Н. В. Косарь, И. В. Коктышев // Белые Ночи-2016 : сборник тезисов II Петербургского онкологического форума; 22-24 июня 2016 г. – М., 2016. – С. 439-140.

71. Частота выявления и влияние на результаты лечения ассоциированных с язвенным колитом и болезнью Крона различных видов паразитарной инфекции [Текст] / А. В. Борота, Г. Е. Полуниин, Н. В. Косарь, И. А. Танасов, Е. А. Герасименко, В. А. Лыков, И. В. Коктышев // Колопроктология. – 2016. – № 2 (56) (Приложение. Оперативная и консервативная колопроктология: современные технологии для высокого качества жизни пациента : материалы Всероссийского съезда колопроктологов с международным участием и Объединенного Каспийского и Байкальского форума по проблемам ВЗК, 25-27 августа 2016 г., г.Астрахань). – С. 85.

72. Риск возникновения полипов толстой кишки, ассоциированных с язвенным колитом и болезнью Крона [Текст] / А. В. Борота, И. Е. Седаков, Г. Е. Полуниин, И. А. Танасов, Н. В. Косарь // Колопроктология. – 2016. – № 2 (56) (Приложение. Оперативная и консервативная колопроктология: современные технологии для высокого качества жизни пациента : материалы Всероссийского съезда колопроктологов с международным участием и Объединенного Каспийского и Байкальского форума по проблемам ВЗК, 25-27 августа 2016 г., г.Астрахань). – С. 85-86.

73. Лечение больных с неопухолевыми перианальными осложнениями язвенного колита и болезни Крона [Текст] / А. В. Борота, Г. Е. Полуниин, И. А. Танасов, Н. В. Косарь, В. А. Гюльмамедов // Раны и раневые инфекции : материалы 3 Международного Конгресса : сборник тезисов; 21-24 ноября 2016 г. – Москва, 2016. – С. 46-47.

74. Хирургическая тактика при осложненных формах язвенного колита [Текст] / А. В. Борота, Г. Е. Полуниин, Н. В. Косарь, И. А. Танасов, В. А. Гюльмамедов, В. А. Лыков // Национальный хирургический конгресс совместно с XX юбилейным съездом РОЭХ : сборник тезисов; 4-7 апреля 2017 г. – Москва, 2017. – С. 603.

75. Показания к оперативному лечению болезни Крона [Текст] / А. В. Борота, И. Е. Седаков, Г. Е. Полуниин, И. А. Танасов, Н. В. Косарь, В. А. Гюльмамедов // Национальный хирургический конгресс совместно с XX юбилейным съездом РОЭХ : сборник тезисов; 4-7 апреля 2017 г. – Москва, 2017. – С. 603-604.

76. Послеоперационные осложнения при хирургическом лечении воспалительных опухолей ассоциированных с язвенным колитом и болезнью Крона [Текст] / А. В. Борота, И. Е. Седаков, Г. Е. Полуниин, Н. В. Косарь, И. А. Танасов, В. А. Гюльмамедов // Российская школа колоректальной хирургии : материалы X международной конференции; 29-30 мая 2017 г. – Москва, 2017. – С. 70.

77. Оценка динамики роста ассоциированных с язвенным колитом и болезнью Крона различных видов опухолей толстой кишки [Текст] / А. В. Борота,

И. Е. Седаков, Г. Е. Полуниин, Н. В. Косарь, И. А. Танасов, В. А. Гюльмамедов // Белые Ночи-2017 : III Петербургский онкологический форум : сборник тезисов; 23-24 июня 2017 г. – Санкт-Петербург, 2017. – С. 62.

78. Оценка динамики роста ассоциированных с язвенным колитом и болезнью Крона различных видов опухолей толстой кишки [Текст] / А. В. Борота, И. Е. Седаков, Г. Е. Полуниин, И. А. Танасов, Н. В. Косарь, В. А. Гюльмамедов // Колопроктология. – 2017. – № 3 (61) (Приложение. Актуальные вопросы колопроктологии : материалы научно-практической конференции с международным участием). – С. 53.

79. Оценка вероятности развития хирургических осложнений у пациентов с язвенным колитом [Текст] / Г. Е. Полуниин, И. Е. Седаков, Ф. И. Гюльмамедов, Л. И. Василенко, В. А. Гюльмамедов, И. А. Танасов // Альманах института хирургии им. А.В. Вишневского. – 2018. – № 1 (Материалы общероссийского хирургического форума – 2018 с международным участием : сборник тезисов; 3-6 апреля 2018 г., Москва). – С. 322.

80. Рак толстой кишки ассоциированный с язвенным колитом [Текст] / И. Е. Седаков, Г. Е. Полуниин, А. А. Борота, В. А. Гюльмамедов, И. А. Танасов // Российская школа колоректальной хирургии: Актуальные вопросы колопроктологии : материалы XII международной конференции; 8-9 июня 2019 г. – Москва, 2019. – С.30.

81. Results of combined treatment of colorectal cancer associated with Crohn's Disease [Text] / A. V. Borota, F. I. Giulmamedov, I. E. Sedakov, G. E. Polunin, L. I. Vasilenko, V. A. Lykov, V. A. Giulmamedov, I. A. Tanasov // XVIII International Euroasian Congress of Surgery and Hepatogastroenterology : abstracts; 11-14 September 2019. – Baku (Azerbaijan), 2019. – P. 252-253.

82. Оценка частоты встречаемости ассоциированных с язвенным колитом и болезнью Крона различных видов опухолей толстой кишки [Текст] / А. В. Борота, И. Е. Седаков, Г. Е. Полуниин, А. А. Борота, И. А. Танасов, В. А. Гюльмамедов // Медицинский вестник Юга России. – 2019. – Т. 10, № 3 (Приложение. Тезисы VI съезда хирургов Юга России; 4-5 октября 2019 г., Ростов-на-Дону). – С. 96.

83. Реконструктивно-пластическая хирургия осложнённых форм язвенного колита [Текст] / А. В. Борота, А. А. Борота, А. П. Кухто, Г. Е. Полуниин, Н. К. Базиян-Кухто // Медицинский вестник Юга России. – 2019. – Т. 10, № 3 (Приложение. Тезисы VI съезда хирургов Юга России; 4-5 октября 2019 г., Ростов-на-Дону). – С. 98-99.

84. Результаты комбинированного лечения рака толстой кишки ассоциированного с болезнью Крона [Текст] / А. В. Борота, Г. Е. Полуниин, И. А. Танасов, В. А. Гюльмамедов // Российский колопроктологический форум : материалы Всероссийской научно-практической конференции с международным участием; 10-12 октября 2019 г. – Самара, 2019. – С. 80.

85. Использование одноразовых сшивающих линейных степлеров и эндовидеохирургического комплекса при восстановлении кишечной непрерывности у больных с петлевой и двухствольной илео и колостомой [Текст] / Ф. И. Гюльмамедов, П. Ф. Гюльмамедов, А. П. Кухто, А. В. Бондаренко, Г. Е. Полуниин, В. А. Гюльмамедов, Ю. В. Булавицкий // Вісник Вінницького

національного медичного університету. – 2010. – № 14 (1). – С. 192-194.

86. Значимость качества питьевой воды в формировании рака и неспецифических воспалительных заболеваний толстой кишки населения в условиях Донбасса [Текст] / И. Е. Седаков, Г. Е. Полуниин, С. В. Грищенко, И. В. Коктышев // Питання експериментальної та клінічної медицини. – Донецьк, 2012. – Вип. 16, т. 4. – С. 416-426.

87. Седаков, И. Е. Дисплазия слизистой оболочки как показание к хирургическому лечению пациентов с неспецифическими воспалительными заболеваниями толстой кишки [Текст] / И. Е. Седаков, Г. Е. Полуниин, А. В. Борота // Сучасна хірургія та колопроктологія. – 2012. – № 3 (3). – С. 28-31

88. Ранние предопухолевые морфологические предикторы у пациентов с неспецифическим колитом [Текст] / А. В. Борота, И. В. Василенко, А. Э. Дорофеев, И. А. Плахотников, Г. Е. Полуниин // Університетська клініка. – 2013. – Т. 9, № 1. – С. 19-21.

89. Влияние содержания различных микроэлементов в почве на заболеваемость и распространенность рака и воспалительных заболеваний толстой кишки [Текст] / А. В. Борота, И. Е. Седаков, Г. Е. Полуниин, С. В. Грищенко, И. В. Коктышев, Н. В. Косарь, И. А. Танасов // Новообразование. – 2016. – № 1 (14). – С. 59-64.

90. Хирургическая тактика при осложнённых формах язвенного колита [Текст] / А. В. Борота, И. Е. Седаков, Г. Е. Полуниин, А. А. Борота, В. А. Гюльмамедов, Н. В. Косарь // Новообразование. – 2019. – Т. 11, № 4 (27). – С. 151-154.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ

АП – аденоматозный полип

АП – аденоматозный полип

АХТ – адьювантная химиотерапия

БК – болезнь Крона

ВП – воспалительный полип

ВПО – воспалительная псевдоопухоль

ИЗА₅ – индекс загрязнения атмосферы 5 веществами

ИКП – илеоколопластика

КЖ – качество жизни

КРР – колоректальный рак

К_{сум} – суммарная концентрация

КЭ – кишечный эпителий

ЛДГ – лактатдегидрогеназа

НВЗТК – неспецифические воспалительные заболевания толстой кишки

НЯК – неспецифический язвенный колит

ОК – ободочная кишка

ПДК – предельно допустимый коэффициент

ПК – прямая кишка

ПТК – полипоз толстой кишки

РТК – рак толстой кишки

ТК – толстая кишка