

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

14.01.07 – онкология

Диссертация
на соискание ученой степени
доктора медицинских наук

Научный консультант –
доктор медицинских наук, профессор
Седаков Игорь Евгеньевич

Экземпляр диссертации идентичен
по содержанию с другими экземплярами.
которые были представлены в диссертационный совет

Ученый секретарь диссертационного совета
Д 01.011.03
Золотухин С.Э.

Донецк – 2020

СОДЕРЖАНИЕ

	Стр.
ВВЕДЕНИЕ	5
РАЗДЕЛ 1. СОВРЕМЕННЫЕ ПОДХОДЫ К ЛЕЧЕНИЮ НЕСПЕЦИФИЧЕСКИХ ВОСПАЛИТЕЛЬНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ ТОЛСТОЙ КИШКИ (обзор литературы)	
1.1. Историческая справка	18
1.2. Современные взгляды на проблему НВЗТК	23
1.3. НВЗТК и рак	27
1.4. Диагностика рака и предраковых состояний у больных НВЗТК	37
1.5. Хирургическое лечение НВЗТК	43
РАЗДЕЛ 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ОБСЛЕДОВАНИЯ	55
2.1. Общая характеристика обследуемых больных	55
2.2. Методы обследования больных	59
2.3. Описание методов статистического анализа	67
РАЗДЕЛ 3. ВЛИЯНИЕ ФАКТОРОВ СРЕДЫ ОБИТАНИЯ НА ЗАБОЛЕВАЕМОСТЬ И РАСПРОСТРАНЕННОСТЬ РАКА И НЕСПЕЦИФИЧЕСКИХ ВОСПАЛИТЕЛЬНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ ТОЛСТОЙ КИШКИ	
3.1. Эпидемиологическая характеристика заболеваемости и распространенности рака и НВЗТК	77
3.2. Влияние степени загрязнения атмосферного воздуха на заболеваемость и распространенность рака и НВЗТК	79
3.3. Влияние качества питьевой воды на заболеваемость и распространенность рака и НВЗТК	90
3.4. Влияние содержания различных микроэлементов в почве на заболеваемость и распространенность рака и НВЗТК	97
РАЗДЕЛ 4. ДИСПЛАЗИЯ СЛИЗИСТОЙ ОБОЛОЧКИ КАК ПОКАЗАНИЕ К ХИРУРГИЧЕСКОМУ ЛЕЧЕНИЮ ПАЦИЕНТОВ С НВЗТК	
4.1. Частота выявления дисплазии у пациентов с НВЗТК	109
4.2. Морфологическая характеристика дисплазии слизистой толстой кишки при БК, ассоциированной с карциномой	115
4.3. Морфологическая характеристика дисплазии слизистой толстой кишки при НЯК, ассоциированном с карциномой	124

РАЗДЕЛ 5. ОСОБЕННОСТИ КЛИНИЧЕСКОГО ТЕЧЕНИЯ

ОПУХОЛЕЙ ТОЛСТОЙ КИШКИ, АССОЦИИРОВАННЫХ С НЯК и БК 142

5.1. Динамика выявляемости различных видов опухолей,
ассоциированных с НЯК и БК 142

5.2. Морфологические особенности рака толстой кишки,
ассоциированного с НЯК 146

5.3. Сравнительная оценка морфологических особенностей рака
толстой кишки, ассоциированного с НЯК 155

5.4. Морфологическая характеристика слизеобразующих раков
толстой кишки при НЯК 158

5.5. Морфологические особенности рака толстой кишки,
ассоциированного с БК 163

5.6. Сравнительная оценка морфологических особенностей рака
толстой кишки, ассоциированного с БК 174

РАЗДЕЛ 6. ОСОБЕННОСТИ КЛИНИЧЕСКОГО ТЕЧЕНИЯ, ХИРУРГИЧЕСКОЕ И КОМПЛЕКСНОЕ ЛЕЧЕНИЕ РАКА И ПРЕДРАКОВЫХ СОСТОЯНИЙ

ТОЛСТОЙ КИШКИ, АССОЦИИРОВАННЫХ С НЯК и БК 185

6.1. Общая демографическая характеристика больных с раком и
воспалительными псевдоопухолями толстой кишки,
ассоциированными с НЯК и БК 185

6.2. Хирургическое лечение рака толстой кишки,
ассоциированного с НЯК и БК 187

6.3. Хирургическое лечение больных с воспалительными
псевдоопухолями толстой кишки, ассоциированными с НЯК и БК 193

6.4. Общая характеристика больных с полипами толстой
кишки, ассоциированными с НЯК и БК 196

6.5. Хирургическое лечение больных с полипами толстой
кишки, ассоциированными с НЯК и БК 198

РАЗДЕЛ 7. МЕТОДЫ ХИРУРГИЧЕСКОГО ЛЕЧЕНИЯ

ПАЦИЕНТОВ С НЯК и БК 203

7.1. Субтотальная колонэктомия как первый этап хирургического
лечения тяжелых форм неспецифического язвенного колита 203

7.2. Колонпроктэктомия с формированием тонкокишечных резервуаров,
как операция выбора при радикальном лечении НВЗТК 210

7.3. Восстановление непрерывности у больных с илео- и колостомой после операций по поводу НЯК и БК	217
РАЗДЕЛ 8. РЕЗУЛЬТАТЫ ХИРУРГИЧЕСКОГО ЛЕЧЕНИЯ	
ПАЦИЕНТОВ С НЯК И БК	228
8.1. Общая характеристика результатов хирургического лечения НЯК и БК в группах исследования	229
8.2. Анализ причин летальных исходов у больных с НВЗТК	235
РАЗДЕЛ 9. ОСОБЕННОСТИ ГЛИКОЛИЗА И ЭНЕРГЕТИЧЕСКОГО	
СТАТУСА ЭРИТРОЦИТОВ КРОВИ У БОЛЬНЫХ С НЯК, БК И РАКОМ	
ТОЛСТОЙ КИШКИ НА ФОНЕ ТЕРАПИИ ЛАКТАТОМ НАТРИЯ	
242	
9.1. Исследование особенностей показателей гликолиза в сыворотке крови и энергетического статуса эритроцитов у пациентов до начала консервативного лечения	243
9.2. Исследование особенностей показателей гликолиза в сыворотке крови и энергетического статуса эритроцитов у пациентов после консервативного лечения	246
9.3. Сравнительный анализ показателей гликолиза в сыворотке крови и энергетического статуса эритроцитов у пациентов с заболеваниями толстой кишки до и после консервативного лечения	249
РАЗДЕЛ 10. ОЦЕНКА КАЧЕСТВА ЖИЗНИ, КАК МЕТОД	
ПРОГНОЗИРОВАНИЯ РИСКА РАЗВИТИЯ РАКА И ПРЕДРАКОВЫХ	
СОСТОЯНИЙ ТОЛСТОЙ КИШКИ У ПАЦИЕНТОВ С НЯК И БК	
254	
РАЗДЕЛ 11. ВОЗМОЖНОСТЬ ПРОГНОЗИРОВАНИЯ РИСКА	
РАЗВИТИЯ РАКА И ПРЕДРАКОВЫХ СОСТОЯНИЙ ТОЛСТОЙ	
КИШКИ, АССОЦИИРОВАННЫХ С НЯК и БК	
260	
РАЗДЕЛ 12. ПАТОГЕНЕЗ, ОПТИМИЗАЦИЯ ДИАГНОСТИКИ,	
ПРОГНОЗИРОВАНИЯ, ПРОФИЛАКТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ РАКА, И	
ПРЕДРАКОВЫХ СОСТОЯНИЙ ТОЛСТОЙ КИШКИ, АССОЦИИРОВАННЫХ	
С НЯК И БК (анализ и обобщение результатов исследования)	
272	
ВЫВОДЫ	288
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ	293
ПЕРЕЧЕНЬ ИСПОЛЬЗУЕМЫХ СОКРАЩЕНИЙ	295
СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННОЙ ЛИТЕРАТУРЫ	296

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность темы исследования

Неспецифический язвенный колит (НЯК) и болезнь Крона (БК) составляют вид кишечной патологии, известной как неспецифические воспалительные заболевания толстой кишки (НВЗТК) [188], с неизвестной этиологией [228]. Если 20-30 лет тому назад НЯК относили к редким заболеваниям, а БК – к экзотическим, то в последние годы, из-за большой распространенности, многие авторы называют их болезнями цивилизации [67]. Существует и экономическая сторона проблемы: пик заболеваемости приходится на 20-40 лет, а это наиболее работоспособные и общественно активные члены общества [38]. Наибольшее распространение НВЗТК получили в промышленно развитых странах [43, 88]. Одним из таких промышленно развитых регионов является и Донбасс [11].

Больные с НВЗТК находятся в группе повышенного риска развития колоректального рака (КРР), подтверждая, что периодические обострения хронического воспалительного процесса стимулируют канцерогенез [175, 243]. Однако механизм, лежащий в основе развития РТК через хроническое воспаление, не известен [232].

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 [255, 256]. По данным других исследователей, противовоспалительная терапия не уменьшает риск развития КРР [104], а частота его развития при НВЗТК колеблется от 0,6 до 10,8%.

Россия и Украина по уровню онкозаболеваемости входят в первую десятку стран мира – соответственно 620 и 160 тыс. впервые заболевших каждый год. Заболеваемость ежегодно растет на 3-3,5%, а показатели выживания больных раком вдвое ниже, чем в Европе и США [11]. При этом, на сегодняшний день, в отличие 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 зачастую НВЗТК маскируют клинику РТК или, что случается реже, РТК смазывает клинику НВЗТК. Особенно затруднено распознавание опухоли на фоне многолетней ремиссии, когда начальные симптомы рака часто принимаются за рецидив воспалительного процесса [54].

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 [240].

Гистологическая оценка наличия дисплазии слизистой ТК – краеугольный камень контроля развития КРР при НВЗТК [96], однако, целенаправленная биопсия не всегда эффективна для исключения дисплазии [150].

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 [21]. Отсутствие единых взглядов на лечебную тактику у больных с ВПО ТК при НВЗТК приводит к тому, что диапазон мнений при данной патологии достаточно широк – от консервативной терапии до радикальной операции.

Полипы считают предраковыми заболеваниями ТК [152]. По данным отчета Американской Ассоциации Раковых заболеваний, 10% людей после 45 лет имеют полипы ТК, из которых 1% переходит в КРР [105]. Воспалительные полипы (ВП) формируются в результате тяжелой атаки, результатом чего является избыточный рост грануляционной ткани в следствие изъязвления эпителия [166]. Однако, в настоящее время в литературе нет четкого описания частоты возникновения, клиники и тактики лечения полипов ТК, ассоциированных с НВЗТК [105].

Данные об эффективности, безопасности и целесообразности лучевой терапии у больных, страдающих раком прямой кишки, ассоциированным с НВЗТК, изучены недостаточно. После лучевой терапии обострение хронических желудочно-кишечных проблем отмечается у 6-78% пациентов [158]. Не удивляет тот факт, что наибольший риск их возникновения – у больных с НВЗТК [219].

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, увеличивается, при этом КРР является причиной приблизительно 10-15% всех смертей среди пациентов НВЗТК [131, 250].

При РТК, ассоциированном с НВЗТК, наиболее рациональным методом лечения является хирургический с последующей химиотерапией [178]. Эффект влияния химио- и лучевой терапии не изучен [178]. Выбор метода лечения должен быть строго индивидуальным [236].

Если при неассоциированном с НВЗТК КРР количество послеоперационных осложнений составляет от 9,9% до 34%, а послеоперационная летальность от 3,2% до 12,1% [84] то у пациентов с НВЗТК указанные показатели составляют, соответственно, от 11% до 52% и от 5,6% до 16,0% [50], а при экстренных вмешательствах летальность достигает 50% [17].

5-летняя выживаемость при развитии КРР выше у больных НЯК, чем БК: 43% и 31% соответственно, а прогноз результатов лечения РТК для больных БК хуже, чем с НЯК [119].

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. проф. 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" (№ госрегистрации 0108U004305). Соискатель являлся ответственным исполнителем НИР.

Цель исследования: улучшить результаты лечения больных 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 определения 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 раком ТК.
3. Провести морфологическую оценку дисплазии слизистой ТК, оценить частоту ее развития при неспецифическом язвенном колите и болезни Крона и определить показания к хирургическому лечению.
4. Провести клинико-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 с раком и предраковыми состояниями, ассоциированными с

НВЗТК. Изучить ближайшие и отдаленные результаты лечения больных раком ТК, ассоциированным с неспецифическим язвенным колитом и болезнью Крона.

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, рак толстой кишки.

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 распространенности 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-го 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 АП и $22,9 \pm 2,9$ с ВП, ассоциированными 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 содержания 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, ассоциированным 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 работе 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.

Созданные нами популяционный реестр пациентов с НВЗТК и компьютерная программа могут 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 разработанных способов. Совместно с сотрудниками Центральной научно-исследовательской 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. В работах, выполненных в соавторстве, реализованы научные идеи соискателя. 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 (расспрос, физическое обследование больных), инструментальные (эндоскопические и рентгенисследования, 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.

Первоначально пациенты обследованы по стандартной методике: сбор жалоб, анамнеза заболевания и жизни, оценка объективного статуса (осмотр, пальпации, перкуссия и аускультация). Осмотр перианальной области для оценки изменений в перианальной зоне, а также пальцевое исследование прямой кишки с обязательным проведением эндоскопического исследования. У всех пациентов диагноз был подтвержден морфологически. В последующем осуществлялось проспективное наблюдение, в процессе которого изучались характер клинического течения НЯК и БК, регистрировались возникающие обострения, осложнения и исходы консервативного лечения. Все пациенты проходили комплексное лабораторное обследование: общие и биохимические анализы крови и мочи указанные в стандартах лечения. Для исключения инфекционной природы процесса всем больным проводилось бактериологическое исследование кала на патогенные кишечные инфекции. Протяженность поражения определяли при проведении фиброколоноскопии (ФКС), ирригографии или пассажа бария по желудочно-кишечному тракту (ЖКТ). В некоторых случаях терминальный отдел подвздошной кишки удавалось осмотреть эндоскопом при ФКС. В комплекс обследования также входила фиброэзофагогастродуоденоскопия (ФЭГДС). 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. Определение концентраций ксенобиотиков в атмосфере осуществлялось с использованием физико-химических методов анализа: фотоколориметрического, спектрофотометрии, газовой хроматографии, атомно-абсорбционного.

Гигиеническая оценка фактического загрязнения воздушного бассейна проводилась в сравнении с предельно допустимыми концентрациями (ПДК) как по отдельным ингредиентам, так и комплексному показателю загрязнения (Р) в соответствии с методическими указаниями. При наличии в атмосферном воздухе веществ, обладающих эффектом биологической суммации действия, расчет их суммарной концентрации ($K_{\text{сум}}$) проводился по формуле К.А. Буштуевой. Для сравнения степени загрязнения атмосферы на различных территориях Донецкой области рассчитывался комплексный индекс загрязнения атмосферы (ИЗА).

В эритроцитах здоровых 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 – с.н.с. Е.Д.Якубенко).

С целью постановки диагноза, верификации опухоли и оценки степени дисплазии проводили морфологические исследования с использованием гистохимических, морфометрических и иммуногистохимических методов. Морфологический раздел работы выполнен в Центральной научно-исследовательской лаборатории (ЦНИЛ) ГОО ВПО «Донецкий национальный медицинский университет 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. Изучение и оценку эффективности применения разработанных способов лечения осуществляли путем сравнения непосредственных и отдаленных результатов (количество послеоперационных осложнений, летальность, количество проведенных в стационаре койко-дней); эффективность лечения онкологических больных с пятилетним выживанием оценивали по методике, предложенной В.В.Двойриним. Статистические исследования выполнены самостоятельно на базе кафедры общественного здоровья и организации здравоохранения (зав.кафедрой доц.И.В.Коктышев).

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 развития 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.

Разработанные методы прогнозирования развития рака и предраковых

состояний являются 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, онкопроктологического отделения Республиканского онкологического центра им. проф. Г.В.Бондаря, проктологического отделения КУ ЦГКБ № 16 г. Донецка, хирургического отделения Института неотложной и восстановительной хирургии им. В.К.Гусака, МЗ ДНР, хирургического отделения КУ ЦГКБ № 1 г. Донецка.

Основные положения и результаты диссертационной работы опубликованы и обсуждены на научно-практической конференции, посвященной 50-летию кафедры общей хирургии Львовского национального медицинского университета им. Данила Галицкого «Актуальні питання абдомінальної та гнійно-септичної хірургії» (Львов, 2004); XXI съезде хирургов Украины (Запорожье, 2005); II съезде проктологов Украины с международным участием (Львов, 2006); 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 съезда 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); IV Украинской научно-практической конференции «Актуальні проблеми хірургічної гастроентерології» (Донецк – Святогорск, 2011); Всеукраинской научно-практической конференции «Іноваційні технології в хірургії» «V Скліфосовські читання» (Полтава, 2011); III Всероссийском съезде колопроктологов (Белгород, 2011); VI Национальном конгрессе патофизиологов Украины с международным участием (Ялта, 2012); научно-практической конференции «Прикарпатський хірургічний форум» (Яремча, 2012); научно-практической конференции

«Актуальні аспекти абдомінальної хірургії» (Київ, 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 (Barselona, 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 Петербургском онкологическом форуме «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, из 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 странице компьютерного текста и состоит из введения, обзора литературы, 10 разделов собственных исследований, анализа и обобщения результатов исследования, выводов, практических рекомендаций и списка литературы. Работа иллюстрирована 53 таблицами на 19 страницах и 68 рисунками на 20 страницах. Список использованной литературы содержит 263 публикации, из них 93 изложены кириллицей, 170 – латиницей, и занимает 26 страниц.

РАЗДЕЛ 1

СОВРЕМЕННЫЕ ПОДХОДЫ К ЛЕЧЕНИЮ НЕСПЕЦИФИЧЕСКИХ
ВОСПАЛИТЕЛЬНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ ТОЛСТОЙ КИШКИ
(обзор литературы)

1.1 Историческая справка

Неспецифические воспалительные заболевания толстой кишки (НВЗТК) – тяжелая патология, резко ухудшающая при любых ее проявлениях качество жизни пациента [160]. К группе НВЗТК относятся неспецифический язвенный колит (НЯК) и болезнь Крона (БК), которые являются мультифакториальными заболеваниями и характеризуются преимущественным поражением слизистой оболочки толстой кишки (ТК) [5, 155].

Первое официальное сообщение о НЯК принадлежит К. Рокитянскому, описавшему в 1842 году морфологическую картину заболевания. БК до 40-60 годов XX века вообще не выделяли в отдельную нозологическую единицу и еще до 60-70 годов шли дискуссии о целесообразности такого выделения [58].

В трудах Авиценны (980-1037 г.н.э.) приведены данные о кровавом поносе, сопровождающемся образованием язв в ТК. Уже в то время ему была известна клиника прободения и кишечного перитонита [4].

По мнению Counsell (1956), некоторые патологоанатомические описания дизентерии, произведенные Рокитанским в 1849 г., относятся к НЯК [124]. Однако Gour и Lai (1956) считают, что Sydenham еще в 1669 г. знал об этом заболевании, назвав его «истечение крови» [156].

В 1875 г. появилось подробное исследование Wilks и Мохон, которые впервые отделили идиопатические колиты от бациллярных и упомянули об этом в руководстве по патологической анатомии.

Первые клинические наблюдения за больными тяжелыми формами колита принадлежат Mayo (1885). В том же 1885 году Allchin, демонстрируя в Лондонском обществе патологов секционный препарат ТК, пораженный

язвенным процессом, считал выявленные изменения самостоятельной нозологической формой. Однако, в самостоятельную нозологическую единицу язвенный колит выделен White M. (1888), который сообщил о серии из 11 наблюдений, подчеркнув неясность его этиологии. White обратил при этом внимание на вовлечение в патологический процесс дистального сегмента подвздошной кишки. Автор стремился дифференцировать данное заболевание от других видов язвенного поражения ТК, назвав его «простым язвенным колитом».

Воас в 1903 году назвал заболевание язвенным колитом и впервые отделил его от хронической дизентерии.

Первая колостомия по поводу язвенного колита была произведена в 1880 г. Hahn в Берлине, затем в 1885 г. Follet повторил в Лилле эту операцию. В 1893 г. Mayo Robson выполнил сигмостомию, через месяц после которой удалось закрыть свищ с хорошим отдаленным результатом.

В 1895 г. Keith наложил свищ на восходящую кишку, а Bolton в 1901 г. выполнил цекостомию, причем последний автор осуществлял через нее промывание кишки лекарственными веществами. В 1902 г. Weir в Нью-Йорке предложил аппендикостомию.

Lanz в 1910 г. рекомендовал при язвенном колите производить или цекостомию, или аппендикостомию, считая обе эти операции равноценными.

В.А.Оппель в 1907 г. на заседании Общества русских врачей сделал доклад на тему: «К вопросу о хирургическом лечении хронических язвенных колитов». В 1909 г. Lillienthal впервые выполнил субтотальную колэктомию, закончив операцию илеосигмостомией [103] (рис. 1.1).

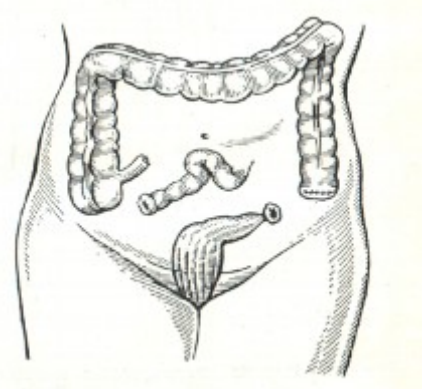


Рисунок 1.1. Способ Lillienthal.

В 1911 году Р.Х.Ванах, обсуждая хирургическое лечение колитов, справедливо отметил, что «самая тяжелая форма хронического колита – это так называемый язвенный колит». Автор указал на большую смертность при этом

заболевании, связанную с истощением и кишечными кровотечениями, и сообщил об удачном хирургическом лечении 2 больных.

Вопрос о хирургическом лечении обсуждался также в 1912 г. на XII съезде Российских хирургов. Б.К.Финкельштейн в докладе «К хирургии толстой кишки (кроме прямой)», упоминал об оперативном лечении 3 больных язвенным колитом, а выступавший в прениях К.Н.Федорович сообщил о наблюдениях над 21 больным.

В 1913 г. А.С.Казаченко, из клиники В.А.Оппеля, на XIII Российском съезде хирургов впервые предложил термин «неспецифический язвенный колит» противопоставив последний язвенным поражениям, обусловленным дизентерией и амебиазом. По мнению А.С.Казаченко, при тяжелом течении диффузного НЯК следует прибегать к оперативному лечению. Методом выбора он и В.А.Оппель считали цекостомию.

В 1937 г. Gattel начал предпринимать трехмоментные операции. В 1-й этап он производил илеостомию, во 2-й – колэктомию и в 3-й – эстирпацию ПК [89]. В 1940 г. Mac Guire первым произвел одномоментную колонпроктэктомию, а 1955 г. Rivitch и Mandelbaum сообщили о 12 аналогичных одномоментных операциях с хорошим результатом [220].

Идея илеоколопластики (ИКП) была высказана итальянским хирургом Nicoladoni еще в 1887 году, хотя сам не осуществил эту операцию ни в эксперименте, ни в клинике. Он предложил два варианта операции для ликвидации дефекта ТК. Первый вариант заключался в следующем: в 2 местах пересекают петлю тонкой кишки с учетом образования жизнеспособного трансплантата, для большей его подвижности делают надрезы брыжейки по направлению к корню. Восстанавливается непрерывность тонкой кишки. Полученным трансплантатом замещают дефект в ТК путем наложения верхнего и нижнего анастомоза. Второй вариант заключается в использовании правой половины ТК. Наложение верхнего анастомоза между подвздошной кишкой и дистальным концом ТК, и нижнего между терминальным отрезком подвздошной кишки и ПК. E.Crespi в 1888 впервые сделал эту операцию по первому варианту

на четырех собаках.

Первую ИКП в клинике выполнил Н.Reichel в 1909 году.

М.Horsley в 1913 году, в эксперименте, выполнил ИКП в два этапа и применил при этом другие виды анастомоза. Верхний анастомоз между ТК и трансплантатом накладывался бок в бок, а нижний – путем внедрения конца илеотрансплантата в ПК. При этом каловый свищ временно оставался открытым. Такая методика операции позволила улучшить непосредственные результаты.

А.В.Мельников в 1929 году произвел ИКП у больной с целью ликвидации противоестественного ануса, наложенного после обширной резекции левой половины ТК и части ПК по поводу кровотокащего полипоза.

А.Мост в 1938 году произвел ИКП у 28-летней больной, которой искусственный задний проход был наложен по поводу НЯК. Был выделен трансплантат из подвздошной кишки длиной 40 см, нижний конец его погружен в боковой разрез ПК и фиксирован несколькими серо-серозными швами. Между верхним концом трансплантата и поперечной ободочной кишкой наложен боковой анастомоз. Больная поправилась.

Л.М.Юхвидова в 1964 году произвела ИКП у больной после удаления левой половины ТК по поводу НЯК с наложением противоестественного ануса на поперечно-ободочную кишку. После ликвидации воспалительного процесса в культе ПК произведена ИК. Илеотрансплантат длиной 30 см был вшит в дефект левой половины ТК: проксимальная его часть анастомозирована с поперечной ободочной кишкой, а дистальная с прямой, по типу конец прямой в бок трансплантата.

Тяжесть и сложность многочисленных способов ИКП, а также противоречивые данные о функциональных и морфологических изменениях в тонкокишечном трансплантате не позволили высказать окончательное мнение о преимуществе одного варианта над другим.

В 1932 г. американский хирург В.Crohn вместе со своими коллегами L.Ginsburg и G.Oppenheimer впервые описали весьма своеобразное

воспалительное заболевание конечного отдела тонкой кишки, которое вначале было названо «региональным илеитом», а впоследствии получило название в честь своего первооткрывателя – болезнь Крона. Авторы считали, что воспалительный процесс локализуется исключительно в терминальном (конечном) отделе, но в 1933 г. F.Harris и соавт. аналогичный процесс описали в других отделах тонкой кишки, а J.Donchess и S.Warren в 1934 г. – в ТК [66]. В настоящее время всем известно, что БК может поражать любой отдел пищеварительного тракта [46].

С 1925 г., когда Crohn сообщил о случае НЯК, осложненного карциномой [131], а Barger в 1928 году подробно описал рак на фоне НЯК [102], появилось большое количество аналогичных сообщений. В дальнейшем в ходе популяционных исследований в Швеции и Великобритании факт предрасположенности к развитию злокачественных новообразований при НВЗТК был подтвержден [150]. Все эти исследования были проведены в Западных странах [116, 197].

На Международном конгрессе гастроэнтерологов в 1960 г. было подтверждено, что НЯК часто осложняется РТК. По мнению Weingarten и Weiss (1960), РТК у больных НЯК встречается в 5-6 раз чаще [262], а по Dukes (1957) – даже в 30 раз чаще, чем у людей того же возраста, не страдающих НЯК [141, 232, 241]. Хотя высказывается мнение, что в некоторых случаях метакронный РТК и НЯК могут, или возможно могут быть не связаны [99].

Еще в 1949 году Warren и Sommers предположили, что колоректальный рак может развиваться из предсуществующих аденоматозных полипов или регенеративной эпителиальной гиперплазии [135]. В. Morson и L.S.G. Pang в 1967 году первыми выдвинули концепцию предрака, обнаружив в 20% случаев характерные изменения в эпителии слизистой ТК, резецированной по поводу НЯК, длившегося более 10 лет [199]. Их подтвердили многие исследователи, определив термином «дисплазия» [202]. Этимологически это значит «недоразвитие» («dys» гречески недостаточное, неправильное, ошибочное; «plasis» – развитие, формирование).

1.2. Современные взгляды на проблему НВЗТК

Несмотря на значительное число работ, посвященных изучению этиологии и патогенеза (НЯК описан еще в 1875 году, а первые оперативные вмешательства начали проводить более ста лет назад; БК целенаправленно изучается уже более полувека), причины развития НВЗТК остаются неизвестными [82], а многие вопросы, в том числе и этиология изучены недостаточно [89, 136, 159]. Наиболее популярны инфекционная, иммунологическая, психологическая, генетическая теории заболевания.

Среди этиологических факторов, способствующих развитию НВЗТК, указывают: роль бактерий и вирусов, воздействие внешних факторов – курение, диета, употребление лекарственных средств, географический и социальный статус.

Установлена генетическая предрасположенность к НЯК, связанная с определенными локусами системы HLA (CW-4, DR-5 и др.), группой крови и генетической регуляцией иммунной системы, аутоиммунной агрессии, а также с регуляцией воспалительной реакции нарушения микроциркуляции [5, 35, 87].

Цитомегаловирусная инфекция была обнаружена в 21% случаев в биоптатах пациентов с НЯК (причем с гормонорезистентными формами) и ни разу не была выявлена у пациентов с БК [243]. Высказано мнение, что отправной точкой НВЗТК является измененная реакция к собственной кишечной флоре [180] и чрезмерная активация Т-клеток слизистой оболочки кишки [133].

Преимущество макрофагов в воспалительном инфильтрате связано, очевидно, с их важной ролью в патогенезе БК [59]. Также выявлена связь развития БК с геном NOD2, который экспрессируется макрофагами и принимает участие в регуляции иммунного ответа проницаемости кишечного барьера для бактериальных полисахаридов [79].

На сегодняшний день установлено, что НЯК обусловлен мутациями гена IBD1 (CARD15/NOD2) и для него характерно поражение ТК. БК обусловлена мутациями гена IBD2 (CARD15/NOD2) и характеризуется гранулематозным поражением всего желудочно-кишечного тракта.

Заболеваемость и распространенность НВЗТК, по данным различных авторов, варьируют в широких пределах. Заболеваемость для НЯК составляет от 1,3 до 15, БК: от 0,5 до 15 (а в северной Европе, США, Японии до 65) случаев на 100 000 населения в год. Распространенность НЯК составляет 50-80 (а по данным клиники Мейо достигает 225,5), а БК – от 9 до 119 случаев на 100 000 населения в год [29, 61].

Смертность в группе больных с БК от различных причин в течение первого года после дебюта заболевания составляет 6,8%, а в течение последующих 5 лет – 14,6%. Для НЯК эти цифры составляют соответственно 9,2% и 20,8% [163], а дальнейший прогноз еще более сомнителен, так как НЯК на сегодняшний день медицински не излечим [159].

Несмотря на достижения, в последние годы проблема НЯК не только не разрешилась, но и превратилась из медицинской проблемы в социальную. Этому способствует ряд важнейших обстоятельств. Первое из них – неуклонный рост воспалительных заболеваний ТК, характеризующихся высоким уровнем осложнений и инвалидизации больных. Существует и экономическая сторона проблемы: пик заболеваемости приходится на 20-40 лет, это наиболее работоспособные и общественно активные члены общества [38, 88, 210], в этой же возрастной группе наиболее часто прибегают к оперативному лечению [211, 249].

Нет четкого ответа о причинах различной распространенности – от дистальных форм НВЗТК (проктит – воспалительный процесс протяженностью до 20 см от края ануса, проктосигмоидит (от 20 до 40 см) и левосторонний колит (40-80 см) [76], до тотального поражения ТК.

По впечатлениям Boller и Sichrovsky (1957), среди больных НЯК преобладают жители городов и индустриальных центров [107], в то время как Mosbech (1960) не отметил различия в частоте заболеваемости городского и сельского населения [200]. Некоторые авторы считают, что лица, ведущие сидячий образ жизни, заболевают чаще, чем занимающиеся тяжелым физическим трудом.

Воспалительные псевдоопухоли (ВПО) ТК – это большая группа воспалительных заболеваний ТК неопухоловой этиологии, клинически

имитирующих опухолевый процесс и его осложнения (непроходимость, кровотечение, абсцедирование, перфорация), за исключением метастазирования [21, 174]. В практике абдоминального хирурга ВПО ТК по одним данным встречаются нередко [21], а по другим нечасто [19].

Первое описание неспецифической ВПО принадлежит Р.Вирхову (1853). Встречаются разные названия воспалительной псевдоопухоли: «псевдокарцинома», «хроническая неспецифическая гранулема», «гранулема инородного тела». Было предложение ложную опухоль называть хроническим продуктивным воспалением, воспалительной гиперплазией [19].

По данным многих исследователей воспалительные изменения ТК являются предраковым процессом. По Б.В.Пунину (цит. По И.М.Матяшину), ВПО ТК – «большая группа неопухолевых поражений, представляющих интерес вследствие их сходства с истинными новообразованиями кишечника и необходимости в ряде случаев оперативного лечения». Е.А.Двужильная полагает, что под названием ВПО ТК «следует понимать заболевание, характеризующееся мощным хроническим продуктивным воспалением и выраженной индукцией тканей пораженной области» [20].

По мнению А.И.Абрикосова, «ВПО – это опухолевидные образования, возникающие, как правило, вторично в очагах длительно существующего воспалительного процесса» [2]. Очевидно, что в большинстве случаев ВПО, являясь по существу заболеванием вторичного характера, проходит под рубрикой НЯК или БК [21, 173].

Консервативное лечение у пациентов с предполагаемым диагнозом ВПО можно проводить лишь при полной уверенности в отсутствии злокачественной опухоли ТК. В то же время исключить полностью раковый процесс в данной группе пациентов возможно только после морфологического изучения всех удаленных органов и тканей, составляющих ВПО. Следовательно, практически диагноз ВПО можно и должно ставить только в послеоперационном периоде, после получения окончательного гистологического заключения при исследовании всего удаленного препарата [21].

Отсутствие единых взглядов на лечебную тактику больных с ВПО ТК приводит к тому, что диапазон мнений при данной патологии достаточно широк – от консервативной терапии до радикальной операции [2, 172, 213, 250].

В настоящее время, “полипом” называют небольших размеров опухоль, свисающую в просвет ТК, имеющую основание, покрытую слизистой оболочкой. Этот термин имеет греческую основу: “poli” – много, “pus” – нога. Большинство случаев колоректального рака (КРР) являются результатом аденомы [166].

Полипы считают предраковым заболеванием ТК [214]. По данным отчета Американской Ассоциации Раковых заболеваний, 10% людей после 45 лет имеют полипы ТК, из которых 1% переходит в КРР. Заболеваемость доброкачественными образованиями, по мнению разных авторов, составляет от 6% до 13% от всех заболеваний ТК, а основным методом лечения предлагается эндоскопическое удаление образований [233].

Согласно Международной гистологической классификации опухолей, к доброкачественным новообразованиям ТК относятся, в том числе: аденомы и так называемые псевдополипы (когда общее строение слизистой оболочки остается неизменным, однако количество желез увеличивается, за счет чего создается впечатление об утолщении слизистой оболочки в виде полипа).

Воспалительные полипы формируются в результате тяжелой воспалительной атаки, результатом чего является избыточный рост грануляционной ткани вследствие изъязвления эпителия [221]. Так как они нередко являются островками сохранившейся слизистой оболочки, то в литературе их образно сравнивают с "обломками кораблекрушения в море разрушения".

Однако в настоящее время в литературе нет четкого описания частоты возникновения, клиники и тактики лечения полипов ТК ассоциированных с НВЗТК [105].

НВЗТК – установленный фактор риска для развития КРР, а дисплазия слизистой встречается гораздо чаще, чем агрессивный диагноз новообразования [149, 123].

КРР при воспалительных заболеваниях кишечника практически всегда развивается из дисплазии кишечного эпителия (КЭ). Предраковая дисплазия КЭ представляет собой неопластическую, нереактивную клеточную и структурную атипию. В молекулярном отношении диспластический эпителий при НЯК отличается от дисплазии, возникшей спорадически. Клетки эпителия при НЯК более чем в 60% случаях содержат анеуплоидный набор хромосом. В этих же клетках нередко обнаруживаются активирование различных онкогенов в результате точечных мутаций в протоонкогенах и инактивирования туморсупрессорных генов. В целом в неопластически измененных клетках пациентов с НЯК обнаруживаются признаки выраженной генетической нестабильности [61].

Таким образом, проблема лечения НВЗТК имеет большое практическое значение, поскольку до сих пор не выяснены его этиология, патогенез и не существует надежных способов медикаментозного лечения. Несмотря на многочисленные попытки, не удалось воспроизвести НЯК в эксперименте [89].

1.3. НВЗТК и рак

КРР является второй и самой частой причиной смерти от рака, и большинство опухолей появляются спорадически без ясной причины или генетического предрасположения [235].

Украина по уровню онкозаболеваемости входит в первую десятку стран мира – 160 тыс. впервые заболевших ежегодно. Заболеваемость ежегодно растет на 3-3,5% и к 2020 году, по прогнозам, превысит 200 тыс. заболевших в год. В Украине показатели выживания больных раком вдвое ниже, чем в Европе и США [41].

Наибольшие темпы роста заболеваемости злокачественными новообразованиями, которые превысили 3% за год, среди мужчин зарегистрированы при злокачественных новообразованиях глотки (6,4%), ОК (5,2%), щитовидной (3,1%) и поджелудочной железы (5,9%), при меланоме кожи

(6,1%). У женщин максимальным приростом характеризуются злокачественные новообразования щитовидной железы (8,2%), головного мозга (6,5%), шейки матки (3,4%), мочевого пузыря (11,4%), множественные миеломы (13,3%) и злокачественные лимфомы (4,3-8,1%). В структуре заболеваемости мужского населения первые пять ранговых мест занимают злокачественные новообразования легких, кожи, желудка, предстательной железы и ПК (48,1%); у женщин – молочной железы, кожи, тела матки, ОК, шейки матки (53,5%). Уровень смертности от злокачественных новообразований в 2009 г. составлял 184,8 на 100 тыс. населения (84 927 умерших); однако в 13 регионах уровень смертности вырос. Наивысшую смертность мужского населения составили злокачественные новообразования органов пищеварения, дыхания и мочеполовой сферы (77,8%); у женщин – молочной железы, органов пищеварения и половых органов (72,3%) [22].

Урбанизация повлекла значительные миграционные процессы и перераспределение в социальной структуре населения – рост до 68% численности городской популяции, которая отображается на уровне и структуре онкологической заболеваемости. Показатели заболеваемости злокачественными новообразованиями мужского городского населения превышали сельское, прежде всего, за счет КРР и новообразований мочеполовой системы в 1,5 раза [70].

Основой эффективного решения проблемы профилактики негативных последствий канцерогенной нагрузки на человека является идентификация и оценка опасности факторов риска в промышленно развитых регионах [42].

Одним из таких промышленно развитых регионов является Донбасс. Из-за высокой концентрации промышленного и сельскохозяйственного производства, транспортной инфраструктуры в сочетании со значительной плотностью населения (189 чел. на 1 км² — максимальный показатель в Украине), суммарная техногенная антропогенная нагрузка на единицу территории Донецкой области в 4 раза выше, чем в среднем по стране [72]. Доказано, что ведущая роль в детерминации онкозаболеваемости населения экокризисного региона принадлежит антропогенно-экологическим факторам, поэтому постоянно

возрастает актуальность проблемы профилактики злокачественных новообразований [63].

Профессиональный рак (ПР) – группа злокачественных новообразований, этиология которых связана с долговременным влиянием канцерогенных веществ и агентов на рабочем месте. Согласно данным Международной организации труда (МОП), ПР составляет 4,0-16,0% всех случаев злокачественных новообразований в стране. Наибольшее кумулятивное количество случаев ПР зарегистрировано в Восточном регионе Украины с высоким уровнем развития промышленности (78,8% всех ПР). Наибольшее количество больных ПР регистрируется в добывающей промышленности, машиностроении, химической промышленности (25,0 %) и металлургии. Распределение частоты анатомических локализаций ПР в Украине следующее: 1 место – органы дыхания и грудной клетки (75,0% всех локализаций), 2-е – органы кроветворения и лимфатической системы (11,4 %), 3-е – органы пищеварения (6,2%), 4-е – кожи (4,4%), 5-е – органов мочеотделения (1,8%), 6-е – других систем (1,2%) [52].

КРР является тяжелым осложнением НВЗТК и является причиной 10-15% из всех смертей в этой группе больных [45, 119, 131, 218, 225].

Противовоспалительная терапия не уменьшает риск развития КРР, а частота его развития при НВЗТК колеблется от 0,6 до 10,8% [104, 151, 246].

Больные с НВЗТК находятся в группе повышенного риска развития КРР, подтверждая, что хроническое воспаление способствует развитию опухолей [184, 185, 223, 242]. С увеличением длительности заболевания возрастает и риск развития КРР [145], причем этот риск повышен даже в молодом возрасте [188].

Исследования, в основном зарубежных авторов, указывают, что КРР, ассоциированный с НВЗТК, выявляется у лиц более молодого возраста (средний возраст таких пациентов составляет 40 лет, в то время как первичный КРР возникает, в среднем, в возрасте 62 года), а смертность при этом выше, чем в общей популяции [16, 263].

Установлено, что хроническое воспаление стимулирует канцерогенез. Риск возникновения рака увеличивается в тех случаях, когда заболевание начинается в

детском возрасте, при тяжелых формах НВЗТК, увеличении анатомической распространенности колита и уменьшается при своевременном приеме противовоспалительных и стероидных препаратов [258].

Среди факторов, увеличивающих риск КРР при НВЗТК, выделяют: наличие более обширных колитов, большую продолжительностью болезни, наличие в истории болезни склерозирующего холангита, семейную историю КРР, молодой возраст дебюта НВЗТК [168, 179, 259].

Процент малигнизации зависит от распространенности поражения и длительности заболевания. При тотальном поражении возможность малигнизации в отличии от дистальных форм особенно велика [54].

По мнению большинства исследователей, рак, как правило, возникает у больных с тотальным поражением ТК и значительно реже – при левосторонних формах. Другое важное условие возникновения рака – многолетнее течение НЯК [45].

По мнению Cattel (1955), риск возникновения рака увеличивается с продолжительностью болезни; по его наблюдениям, примерно у 1/3 больных НЯК, длившимся более 10 лет, развился рак ТК. Reifferscheid (1960) пишет, что длительность заболевания является решающим моментом для возникновения рака (при давности заболевания свыше 5 лет малигнизация составляет 17%, а после 15 лет – 25%).

Частота развития КРР при 5-летнем анамнезе заболевания НВЗТК составляет 2-3%, при 10-летнем – 12%, при 20-летнем – 23%, а при продолжительности болезни более 25 лет – 42% [10, 61]. Вероятность озлокачивания начинает возрастать через 7-8 лет от начала заболевания и составляет 7% через 20 лет и 17% через 30 лет [238]. По данным ГНЦ колопроктологии Минздрава РФ, рак был диагностирован у 17,8% пациентов, болеющих более 20 лет [73].

Некоторые авторы считают, что риск развития КРР в указанной группе изменяется в зависимости от места проживания (например, 5 случаев на 1000 пациентов в США, 4 в Великобритании, и соответственно 2 в Скандинавии) [109,

110, 111].

Ряд авторов [110] предполагают, что риск озлокачествления выше и составляет 20% через 10 лет с 20% увеличением каждые последующие 10 лет, в среднем, через 13,7 лет от начала заболевания НЯК [222]. По другим данным, интервал времени от начала НЯК до развития рака составляет от 120 до 526 (в среднем 246) месяцев [134].

Предполагается, что средняя величина возрастания риска развития РТК составляет от 0,2 до 0,85% за год наблюдения [238].

В настоящее время выполнен ряд крупных исследований, оценивающих кумулятивный риск развития РТК, с использованием метода кривых выживаемости. Их результаты убедительно показывают, что спустя 20-25 лет от дебюта НЯК риск развития рака имеют 11-14% больных с распространенным заболеванием [254]. Это в 6-10 раз выше, чем ожидаемая заболеваемость в общей популяции. Как показал мета-анализ, проведенный без учета протяженности поражения, риск рака у всех больных НЯК возрастал по мере увеличения длительности болезни. Он составлял 2% к 10 годам, 8% к 20 годам и уже 18% к 30 годам [144]. Наиболее уязвимыми были те больные, у которых НЯК развивался в молодом возрасте [215]. Положительный семейный анамнез в отношении КРР сопровождался двухкратным увеличением риска у больного НЯК, а если КРР обнаружен в возрасте до 50 лет у близкого человека первой степени родства, то он уже повышается в 9 раз.

На сегодняшний день нет теории, объясняющей генетическую предрасположенность, и не определены гены, отвечающие за повышенный риск развития КРР у пациентов с НВЗТК. Вместо этого, предполагается, что хроническое воспаление вызывает рак [179]. Однако, механизм, лежащий в основе развития РТК через хроническое воспаление, не известен [147].

При длительном воспалении возможно обнаружение генетических изменений в слизистой ТК, предшествующих развитию дисплазии и рака. Причины для этих изменений не известны, но окислительные процессы в данном случае играют ведущую роль. Реактивный кислород и различные виды белков,

производимые клетками слизистой при воспалении, могут воздействовать на регулирование генов, которые кодируют факторы, предотвращающие канцерогенез (ген TP53, DNA mismatch repair proteins, and DNA base excision-repair proteins) [258].

Характерной чертой неопластической трансформации клеток является увеличение скорости гликолитического пути окисления глюкозы [196]. Активация лактатдегидрогеназы (ЛДГ) является одним из механизмов эффекта Варбурга [252, 260], который сопряжен с гиперпродукцией лактата. Существуют работы, которые демонстрируют, что гипогликемия и применение лактата натрия оказывает тумороцидное действие. Ингибирование эффекта Варбурга обеспечивается локальным применением инсулина и лактата натрия [204]. Известно, что опухолевые клетки используют глюкозу, как источник энергии, нормальные же клетки (мозга, сердца, печени, почек и мышц) могут окислять лактат и использовать его как альтернативное топливо [106].

Также показано, что в эксперименте с использованием молочной кислоты, лактата натрия и соляной кислоты, лактатацидоз увеличивает выживаемость опухолевых клеток, тогда как лактоз (увеличение лактата натрия) и солянокислый ацидоз не оказывает такого эффекта [112].

В работах *in vitro* показано, что лактат натрия увеличивает скорость дезаминирования аденозина и таким образом уменьшает аденозинергическую иммуносупрессию, которая характерна для опухолевого роста [85].

Уровень активности ЛДГ является прогностическим фактором выживаемости больных КРР [247]. Таким образом, изучение влияния терапии, которая включает лактат натрия, на активность ЛДГ и на уровень пирувата, лактата и АТФ является актуальным.

Влияние различной сопутствующей патологии на риск развития РТК у больных НВЗТК в литературе противоречивы. В работе английских исследователей из Оксфордского университета доказывается, что хронический склерозирующий холангит не увеличивает риск развития рака у пациентов с БК [227]. В то же время Шведские исследователи из Стокгольмского университета пришли к обратным

выводам: из 74 находящихся под их наблюдением пациентов с БК рак и дисплазию наблюдали у 12 ($16,2 \pm 4,3\%$) – (у 9 из 28 пациентов с БК и сопутствующим хроническим холангитом и только у 3 из 46 с БК без холангита) [167].

НВЗТК могут являться фактором риска и для других форм рака [113, 230]. В частности, авторы из Греции обобщили материал 9 хирургических центров из 7 стран за 15-летний период: 681 пациент с НВЗТК (445 – НЯК и 236 – БК); в итоге у 62 ($9,1 \pm 1,1\%$) пациентов (41 с НЯК и 21 с БК) было диагностировано с 64 опухоли различных локализаций (4 пациента с двумя опухолями), в том числе РТК диагностирован у 9 ($1,3 \pm 0,4\%$) пациентов (1 – БК и 8 – НЯК), остальные 53 ($7,8 \pm 1,0\%$) опухоли имели внекишечную локализацию [109].

Dukes (1957) считает НЯК предраковым состоянием [141]. Отдельные авторы приводят различный процент малигнизации при НЯК [44, 65, 89, 116, 120, 125, 155, 164, 189, 194, 217, 227, 232, 248, 261]. Данные о распространенности ассоциированного НЯК и РТК предствалены в табл. 1.1.

Таблица 1.1

Распространенность ассоциированных НЯК и РТК

Автор	Страна	Год публикации	Количество наблюдений НЯК	Больные РТК	
				абс.	%
Warren S.	USA	1949	180	9	$5,0 \pm 1,6$
Counsell P.B.	England	1952	63	7	$11,1 \pm 4,0$
McLenathen C.W.	USA	1959	42	5	$11,9 \pm 5,0$
Goldgraber M.B.	USA	1960	124	24	$19,4 \pm 3,5$
Hughes E.S.	Australia	1965	627	19	$3,0 \pm 0,7$
Юдин И.Ю.	СССР	1968	75	1	$1,3 \pm 1,3$
Rutter M.D.	England	2006	600	30	$5,0 \pm 0,9$
Иоффе А.Ю.	Украина	2006	531	2	$0,4 \pm 0,3$
Kiran R.P., et al	USA	2010	176	5	$2,8 \pm 1,3$
Kekilli M., et al	Turkiye	2010	844	9	$1,1 \pm 0,4$
Fujita T., et al	Japan	2010	314	7	$2,2 \pm 0,8$
Katsanos K.H., et al	Greece	2011	445	8	$1,8 \pm 0,6$
Braden B., et al	England	2012	122	3	$2,5 \pm 1,4$
Халиф И.Л. и соавт.	Россия	2012	3154	65	$2,1 \pm 0,3$
Li J., et al	Китай	2019	–	22	–
Li J., et al	Канада	2019	–	32	–

По данным исследователей University Hospital of Ioannina (Греция), дисплазия при НЯК определена у 9,4% пациентов, ассоциированный РТК – у 1,4% [217].

С учетом остроты процесса, риск развития неоплазии, приводящей к КРР больше при НЯК, чем при БК [109, 111]. Однако, БК также можно рассматривать как предраковое заболевание [126, 168, 190].

Злокачественные опухоли, ассоциированные с БК, представлены в большинстве случаев карциномами, локализующимися в ПК и ОК [126, 212, 229]. Значительно реже встречаются карциномы тонкой кишки, злокачественные лимфомы кишечника и злокачественные нейроэндокринные опухоли кишечника [126, 229].

Колоректальные карциномы могут располагаться при БК во всех отделах ТК. В большинстве случаев они локализуются в ПК и анальном канале, включая перианальные свищи и анальные железы [127, 128].

Однако удельный вес злокачественных опухолей, ассоциированных с БК, в общей структуре злокачественных опухолей кишечника оказывается сравнительно небольшим: менее 1% [126]. Имеющиеся статистические данные основываются на анализе наблюдений, представленных специализированными клиниками, и на описании отдельных случаев [154, 212].

Макроскопически опухоли чаще всего представлены полипозными карциномами. Реже встречаются плоскоинвазивные опухоли, развивающиеся в области стриктур, обусловленных воспалением. Гистологическая структура опухоли обычно соответствует умереннодифференцированной аденокарциноме [5, 114, 229].

Карциномы тонкой кишки возникают при БК, как правило, в первично измененных участках кишечника, а также в области анастомозов после перенесенных операций или в области илеостомы [212].

Карциномы тонкой кишки при БК макроскопически малозаметны, поскольку они хоть и возвышаются над уровнем слизистой оболочки, но характеризуются при этом инфильтративным ростом и нередко достигают

серозной оболочки. Гистологически опухоль бывает в большинстве случаев представлена умеренно дифференцированной, часто – слизеобразующей аденокарциномой [5, 212].

Данные о распространенности ассоциированного БК и РТК менее многочисленны (табл. 1.2) [109, 120, 121, 227, 232, 228].

Согласно данным Rutter M.D., 2006 (Англия), из 600 пациентов у 74 ($12,3 \pm 1,3\%$) определяли различную степень дисплазии слизистой ТК, в том числе у 30 ($5,0 \pm 0,9\%$) – КРР [248]. По данным исследователей из Stockholm Söder Hospital, дисплазия при БК встречается в 17% случаев [117].

Данные ученых из Оксфорда (Англия): из 271 пациента НВЗТК у 10 ($3,7 \pm 1,1\%$) определили различную степень дисплазии слизистой ТК ($7,4 \pm 2,4\%$ в группе с НЯК и $0,7 \pm 0,7\%$ при БК), в том числе у 5 ($2,9 \pm 1,3\%$) – КРР [227].

Авторы из университета Манитобы (Канада) приводят результаты наблюдения за период с 1984 по 2008 годы у 8744 больных с НВЗТК (НЯК – 4325, БК – 4419) КРР выявлен у 101 ($1,2 \pm 0,1\%$) [104].

Таблица 1.2

Распространенность ассоциированных БК и РТК

Автор	Страна	Год публикации	Количество наблюдений БК	Больные РТК	
				абс.	%
Kiran R.P., et al	USA	2010	64	2	$3,1 \pm 2,2$
Lakatos P.L. et al.	Hungary	2011	506	5	$1,0 \pm 0,4$
Katsanos K.H., et al	Greece	2011	236	1	$0,4 \pm 0,4$
Braden B., et al	England	2012	149	2	$1,3 \pm 0,9$
Basseri R.J., et al	USA	2012	441	9	$2,0 \pm 0,7$
Li J., et al	Китай	2019	–	3	–
Li J., et al	Канада	2019	–	21	–

Французские авторы проанализировали результаты лечения 34 пациентов с РТК: больных БК – 14, НЯК – 20. Средний возраст пациентов составил 56 ± 12 лет для больных НЯК и 49 ± 17 лет для больных БК, время от дебюта составило 22 ± 11 и 16 ± 8 лет, соответственно. Рецидив выявлен у 5 больных НЯК и 9 с БК. Общая и 5-летняя выживаемость была значительно более высокой у больных НЯК, чем БК

(70% и 43% ($P < 0.01$) и 63% и 31% (< 0.01) соответственно. Прогноз результатов лечения РТК для больных БК хуже, чем с НЯК [119, 158].

Результаты лечения пациентов с КРР, ассоциированном с НВЗТК и спорадическим РТК, в Cleveland Clinic Foundation (Cleveland, USA): рецидивы в 5,6% и 6,7%, а 5-летняя выживаемость – 77% и 72% соответственно [120].

Сотрудники ГНЦК (Москва) сообщают о 100% выживаемости в течение 1 года после операции и 76,9% в течение 5 лет у пациентов РТК, ассоциированном с НЯК [65].

Данные об эффективности, безопасности и целесообразности неoadъювантной лучевой терапии у пациентов раком прямой кишки (РПК), ассоциированном с НВЗТК, изучены недостаточно [158]. После лучевой терапии обострение хронических желудочно-кишечных проблем отмечаются у 6-78% пациентов [94]. Не удивляет тот факт, что наибольший риск их возникновения у больных с НВЗТК [96].

Исследователи из Hospital Victoria (Австралия) указывают на возможность проведения лучевой терапии в нео- и адъювантном режиме, причем доза облучения должна быть выше для пациентов с БК и перенесших хирургическое лечение [219]. Однако, исследователям из Department of Radiation Oncology (США) дооперационную лучевую терапию удалось применить только у 2 из 44 пациентов, оперированных по поводу РПК, ассоциированного с НВЗТК [157].

В послеоперационном периоде авторы из Department of Colorectal Surgery (США) рекомендуют пациентам с III стадией назначать послеоперационную химио- и отказаться в этой группе от лучевой терапии [224], исключение составляют пациенты с плоскоклеточным раком, ассоциированным с НВЗТК [236, 237].

При РТК, ассоциированном с НЯК, наиболее рациональным методом лечения является хирургический с последующей химиотерапией [257], так как химиотерапия безопасна, а эффект влияния излучения на послеоперационный результат сомнителен [178]. Выбор метода лечения должен быть строго индивидуальным [191].

1.4. Диагностика рака и предраковых состояний у больных НВЗТК

На сегодняшний день нет четко разработанных критериев и стандартов диагностики дебюта НЯК и БК, не говоря уже о диагностике возникших осложнений – рака и предраковых состояний, ассоциированных с НВЗТК.

Это объяснимо несколькими причинами: ряд инфекционных и опухолевых заболеваний могут иметь схожую с НВЗТК клинику, в некоторых случаях невозможность, из-за тяжести состояния пациента, проведение инструментальных методов обследования, длительное наблюдение за пациентами в непрофильных медицинских учреждениях.

Диагностика НЯК и БК также вызывает трудности в связи с многообразием клинических проявлений, включающих поражение не только кишечника, но и других органов и систем. Даже эндоскопическое исследование порой не дает однозначного ответа о наличии той или иной патологии, и единственным подтверждающим диагностическим методом остается морфологическое исследование биоптата. Недостаточное понимание причин возникновения НВЗТК также во многом определяет трудности их морфологической и дифференциальной диагностики, особенно на материале пункционных биопсий.

Одним из основных отличий БК от НЯК является глубина воспаления: при БК интенсивность воспаления возрастает от слизистой оболочки к подслизистому слою и характеризуется вовлечением и более глубоких слоев, при НЯК воспаление ограничивается поверхностными отделами стенки кишки, только слизистой оболочкой. Поэтому диагностика БК по материалу биопсий более трудная, чем НЯК [13].

Макроскопические изменения при НЯК варьируют в зависимости от активности процесса, но обычно ограничены слизистой оболочкой. В остром периоде слизистая оболочка влажная и блестящая, с наличием крови и слизи, с многочисленными точечными кровоизлияниями. Язвы могут быть разных размеров и формы – круглые или более неправильной формы, иногда, как географическая карта, обычно мелкие, поверхностные, но могут становиться

более протяженными, с подрывными краями, образуя мосты слизистой оболочки над изъязвленной поверхностью. Множественные сливающиеся изъязвления могут вызывать оголение всей стенки ТК. Со стороны серозы встречается полнокровие, часто большее по протяженности, чем язвы [13].

Наиболее характерными макроскопическими изменениями при БК со стороны слизистой оболочки ТК являются глубокие узкие язвы с ровными краями – щелевидные или змеевидные по форме, ориентированные вдоль и/или поперек оси кишки. Сохранные между язвами выступающие участки отечной слизистой оболочки ТК придают ей сходство с булыжной мостовой. Этим изменениям могут предшествовать множественные мелкие (1–2 мм) округлые узелки или поверхностные эрозии, афты, которые сливаясь, и дают большие продольные язвы. Они могут становиться глубокими, достигая собственно мышечной оболочки, и проникать через нее, давая крупные абсцессы или фистулы между вовлеченными в процесс петлями кишки, или проникают в брюшную стенку или кожу. Такой вариант течения заболевания называют пенетрирующим. На отдельных участках стенки кишки можно обнаружить сужение ее с резким утолщением стенки. Такой вариант течения называют стенозирующим. Эти варианты – пенетрирующий и стенозирующий, обычно не переходят друг в друга. Но наиболее часто встречается форма БК без пенетрации и стеноза – так называемое воспалительное течение заболевания [12].

Эти три варианта утверждены Всемирным конгрессом гастроэнтерологов в 1998 г. [95]. В мультицентровом европейском исследовании 2007 года нестенозирующая/непенетрирующая (воспалительная) форма БК встречалась в 69,9% случаев, стенозирующее ее течение – у 19,5% больных, пенетрирующее – у 10,6% [36].

При НЯК все многообразие микроскопических изменений, обнаруживаемых при гистологическом изучении препаратов, окрашенных гематоксилином и эозином, при гистохимическом выявлении нейтрального муцина с помощью PAS-реакции, а также при иммуногистохимическом исследовании, можно сгруппировать в 3 категории: 1) изменения, позволяющие

обосновать диагноз НЯК, 2) критерии обострения и степени его тяжести, 3) признаки хронического течения процесса. Иммуногистохимическое исследование позволяет оценить качественный состав инфильтрата, используя моноклональные антитела к Т-лимфоцитам (CD3), В-лимфоцитам (CD20), макрофагам (CD68) [13].

Гистологические признаки НЯК: нарушение архитектоники крипт в слизистой оболочке кишки, выраженная очаговая пролиферация эпителия с резким уменьшением числа бокаловидных клеток, уменьшение размеров вакуолей в них, снижение PAS реакции, в собственной пластине резко выраженная лимфогистоцитарная, плазмочитарная инфильтрация с наличием подобия лимфоидных фолликулов, крупные и мелкие крипт-абсцессы, накопление гнойного экссудата на поверхности, дистрофия поверхностного эпителия [13].

Важнейшей особенностью гистологической картины при болезни Крона является наличие гранулем, которые также гораздо чаще обнаруживаются в операционном материале (15–82%), чем в биопсийном (3–56%) [155]. Характерно также наличие щелевидных язв. Дифференциальная диагностика по материалу пункционных биопсий НЯК и БК трудна. Помощь в дифференциальной диагностике может оказать иммуногистохимическое исследование, особенно применение маркеров макрофагов (CD-68+) и альфа-гладкомышечного актина, а также гистохимическое определение муцина (PAS-реакция) [12].

При диагностике необходимо помнить, что клиника некоторых форм опухолей может быть схожа с клиникой НВЗТК [75]. НВЗТК могут имитировать первичная аденокарцинома ТК с инфильтративным ростом, гамартоматозные и аденоматозные полипы, локализующиеся в слепой кишке [244]. В ТК могут обнаруживаться и метастатические поражения новообразований желудка и молочной железы [181]. В желудочно-кишечном тракте также могут быть представлена саркома Капоши, особенно у ВИЧ-положительных больных [98], а также злокачественный гистиоцитоз [192].

Нейроэндокринные опухоли могут симулировать НВЗТК из-за частого расположения в дистальной части тонкой и правых отделах ТК [198]. Их нередко

первоначально ведут как БК, рефрактерную к традиционному лечению. Отмечается диарея, абдоминальные боли, анорексия, потеря массы тела, обструктивные симптомы. Однако у этой группы пациентов отсутствует анамнез, характерный для НВЗТК.

Широкий спектр неспецифических симптомов при первичной лимфоме желудочно-кишечного тракта делает необходимым всегда помнить о такой возможности у больных с любыми кишечными проявлениями [129]. Кроме того, лимфома может осложнять длительно текущее НВЗТК [201]. Поражение кишечника дает диарею с выделением крови, абдоминальную боль, часто ассоциированную с обструкцией мальабсорбцию. Эндоскопически выявляются узловатость слизистой, инфильтрирующие опухолевые изменения и очаговые изъязвления. При неходжкинской Т-клеточной лимфоме кишечные проявления сочетаются с эритродермией и генерализованной лимфаденопатией.

По мнению клиницистов – ученых НИИ проктологии России, НЯК следует заподозрить и глубоко исследовать больных во всех случаях, когда при ректороманоскопии имеется гиперемия слизистой оболочки ПК и отсутствие сосудистого рисунка. Наиболее информативным методом диагностики и контроля является колоноскопия с биопсией [206].

Применение этого метода обследования позволяет на ранних стадиях заболевания поставить диагноз, то же происходит и в период ремиссии НЯК, особенно при оформлении документов на ВТЭК, когда больных снимают с групп инвалидности из-за «отсутствия признаков заболевания». Пролонгация диагностики ВЗТК встречается в 20-25% случаев.

Своевременная диагностика КРР у пациентов с НВЗТК – сложная и до конца не решенная проблема [185]. Клинические проявления рака нередко маскируются признаками колита, что может повлечь за собой запоздалую диагностику.

Особенно затрудняется распознавание опухоли на фоне многолетней ремиссии НЯК, когда начальные симптомы рака часто принимаются за рецидив воспалительного процесса [54]. В большинстве случаев РТК развивается из

аденоматозного полипа, но при длительном хроническом воспалении рак чаще развивается на воспалённой слизистой, и поэтому его ранняя диагностика затруднена.

Диагностика РТК при БК также достаточно сложна. Клинические признаки такого процесса (кишечное кровотечение, боли в животе, потеря массы тела) характерны как для самого заболевания кишечника, так и для рака. Эндоскопические исследования также не всегда относятся к методам ранней диагностики, учитывая, что инфильтративный рост опухоли при БК не способствует ее раннему выявлению. Подозрение на наличие малигнизации должно возникнуть при обнаружении у пациента стеноза, так как до 24% стенозов при БК являются следствием озлокачествления. Карциномы чаще диагностируются в ректосигмоидном отделе – 56%, в 12% случаев они локализуются в нисходящей кишке и в 32% – в проксимальном отделе ТК [238].

Известны 3 признака, отличающие НЯК от обычного рака прямой и ободочной кишки: 1. Опухоли нередко бывают множественными, хотя они также чаще встречаются в прямой кишке (ПК), но распределяются более равномерно по остальным отделам ТК, чем при РТК без колита. 2. Опухоли чаще плоские, инфильтрирующие, с нечетко ограниченными краями. В связи с тем, что они имеют вид утолщения кишечной стенки, которая постепенно переходит на соседние ткани и суживает просвет, рак может быть легко принят за воспалительную стриктуру. 3. Отмечается большая частота высокодифференцированного и коллоидного рака, чем при обычном РТК [54].

Для РТК, ассоциированного с НВЗТК, характерна рано развивающаяся инфильтрация подслизистого и мышечного слоев, а также раннее и бурное метастазирование. Ранние признаки злокачественного перерождения слизистой – это дисплазия, анеуплоидия и мутации гена TP53 [258].

Гистологическая оценка наличия дисплазии слизистой ТК – краеугольный камень контроля КРР при НВЗТК, однако целенаправленная биопсия не всегда эффективна для исключения дисплазии [205, 176].

По данным различных авторов, при НЯК дисплазия слизистой встречается в

7,4-12,3% [162, 245, 248], при БК в 0,7-4,5% случаев [121, 170]. Своевременная диагностика дисплазии дает несомненный эффект в сокращении смертности и заболеваемости КРР у пациентов с НВЗТК [197].

При этом возможность использования биопсии прямой и ободочной кишок для определения сроков выполнения колэктомии оспаривается. Больным с длительностью анамнеза НЯК более 5-7 лет необходимо ежегодно выполнять колоноскопию и биопсию и разных отделов ТК для выявления дисплазии эпителия. В госпитале Св. Марка в Лондоне ректальные биопсии пациентам с анамнезом НВЗТК более 8 лет производятся каждые 6 мес. Однако, на основе данных, полученных при биопсии, сложно делать выводы. При выявлении тяжелой дисплазии в нескольких биоптатах рак выявляется у 50% больных, поэтому такие данные являются прямым показанием к колэктомии. Даже дисплазия средней тяжести, если нет тяжелого воспаления кишки, служит показанием к колэктомии [240]. Многие исследователи, изучавшие различные программы наблюдения за больными с НЯК, демонстрируют значительный процент ложноположительных и ложноотрицательных данных. Кроме того, нет ни одного достоверно документированного исследования, в котором показано, что наблюдение за этой категорией больных улучшает исходы лечения ассоциированного КРР [131].

Таким образом, на сегодняшний день не существует эффективных методов ранней диагностики КРР и предраковых состояний у больных НВЗТК [122, 257]. Колоноскопия, как метод наблюдения, имеет строгие ограничения, в том числе возможную ошибку во время биопсии, возможные разногласия в гистологической интерпретации степени выраженности дисплазии [97]. Кроме того, не получено достоверных данных, что колоноскопия, как метод наблюдения, позволяет сократить заболеваемость и смертность от КРР при НВЗТК, или увеличивает общую выживаемость в этой группе, особенно у больных с обширным поражением ТК воспалительным процессом [161, 259].

Поэтому усовершенствование методик раннего выявления и прогноза развития рака предраковых состояний ТК помогут сократить заболеваемость и смертность от КРР у пациентов с НЯК и БК [118].

1.5. Хирургическое лечение НВЗТК

Вопросы хирургического лечения больных с тяжелыми формами НЯК и БК и в настоящее время привлекают к себе внимание хирургов разных стран. Это объясняется не только увеличивающимся количеством случаев заболеваний, но и отсутствием единого мнения в вопросах лечебной тактики [108, 117, 130, 177, 182, 209, 234, 253].

Хотя кортикостероиды остаются наиболее эффективными препаратами в лечении активной фазы НВЗТК, однако при их применении лишь у 44,0% пациентов наблюдается стойкая ремиссия в течение первого года. У некоторой части больных развивается резистентность не только к кортикостероидным, но и иммунодепрессивным препаратам, даже на фоне мощной противовоспалительной терапии, что приводит к развитию тяжелых осложнений и необходимости оперативного лечения [3, 9, 54, 55, 216]. При этом, использование дополнительных методов, например, озонотерапии, в преодолении рефрактерности при НВЗТК не всегда приводит к положительному эффекту [47].

От 7,5% до 30% страдающих хроническими формами НВЗТК нуждаются в хирургическом лечении, при тяжелом течении патологического процесса, особенно при острых формах и тотальном поражении, выполнение колэктомии показано 60-95% пациентов [30, 60, 137, 146, 255].

Если при неассоциированном с НВЗТК КРР количество послеоперационных осложнений составляет от 9,9% до 34%, а послеоперационная летальность от 3,2% до 12,1% [84], то у пациентов с НВЗТК указанные показатели составляют, соответственно, от 11% до 52% и от 5,6% до 16,0% [50, 203], а при экстренных вмешательствах летальность достигает 50% [17].

Обычно больные ВЗТК обращают на себя внимание, когда состояние их начинает прогрессивно ухудшаться. Клиника КРР, ассоциированного с НВЗТК, существенно отличается от обычного течения. Это связано с тем, что нередко НВЗТК маскируют клинику рака ТК или, что случается реже, рак ТК смазывает клинику НВЗТК.

Вопрос о показаниях к хирургическому лечению, в зависимости от длительности заболевания, остается спорным. В 1960-1970-е годы многие клиницисты выступали сторонниками превентивной колэктомии у больных с обширным заболеванием в период от 3 до 10 лет с момента начала язвенного колита [186, 239]. Через 10 лет после начала заболевания колэктомия, как наиболее эффективный метод [224], должна рассматриваться как способ профилактики развития рака в ТК [240]. Однако, более 52% пациентов даже при наличии информации о риске развития КРР не дат согласие на проведение колонэктомии [171].

Дисплазия является предшественником и одновременно спутником рака. Поэтому, если имеются доказательства дисплазий высокой степени при случайной биопсии или присутствуют дисплазия-ассоциированные массы, то это основания для операции столь же весомые, как и рак [142]. Более трудной клинической ситуацией является дисплазия низкой степени. Часть врачей рекомендуют колэктомию [193], основываясь на том, что синхронные раки и при этой степени дисплазии обнаруживаются у 10-20% [142].

Гастроэнтерологи более консервативны и полагают возможным тщательный эндоскопический и гистологический контроль каждые 3-6 месяцев [193]. Тем не менее, дисплазия или рак остаются главным показанием для колонэктомии у больных с продолжительностью болезни более чем 10 лет [226].

Показания к операции при ВЗТК могут быть как абсолютными, так и относительными. Такие осложнения заболевания, как перфорация, профузное кишечное кровотечение, острая токсическая дилатация ТК, кишечная непроходимость, рак считаются абсолютными показаниями.

Несмотря на отсутствие единого мнения об объеме операции при перфорации [33], плохие результаты при простом ушивании дефекта пораженного отдела кишки свидетельствуют о необходимости ее резекции, так как существует реальная опасность возникновения повторных перфораций [7].

Одним из грозных осложнений НВЗТК является кровотечение. Патоморфологические изменения состоят в капилляростазе, выраженной

десквамации эпителия и некрозе базальной мембраны слизистой и подслизистой оболочек ТК. При этом эрозируются довольно крупные кровеносные сосуды с развитием кровотечения в различных местах [175, 148].

Кровотечения могут быть от небольших до массивных, опасных для жизни [187]. Больные трудно поддаются лечению в амбулаторных условиях. Массивные кишечные кровотечения встречаются у 1-6% больных НЯК. При БК это осложнение встречается довольно редко. Рецидивирующие профузные кровотечения являются показанием для колэктомии. Считается, что кровопотеря 100 мл в сутки и более является показанием для срочной операции [88].

Признаками кишечного кровотечения являются следующие: частая дефекация – более 10 раз в сутки, с выраженной примесью крови; увеличение суточного объема каловых масс до 1000 мл и более; отсутствие положительной динамики в лабораторных показателях (гемоглобин, эритроциты) после гемотрансфузии 500 мл эритроцитарной массы в течение 24 часов; суточная потеря крови более 150 мл [17].

Нет единого мнения и по поводу лечения острой токсической дилатации ТК. Существуют работы, свидетельствующие о возможности применения у этой категории больных консервативного лечения [53], однако большинство авторов настаивают только на оперативном. Объем операции при таком осложнении различный: субтотальная резекция кишки с илеостомией, одномоментная колэктомия или вначале 2-ствольная илеостомия, а затем колпроктэктомия; илеостомия или колостомия, а колэктомия – позднее.

Объем операции при кишечной непроходимости выбирается индивидуально. Причиной возникновения кишечной непроходимости при НЯК и БК может быть стриктура тонкой или толстой кишки, или развитие опухоли (воспалительной или злокачественной). Риск развития рака ТК при НЯК и БК в 7-8 раз выше, чем в общей популяции [29, 61]. В случае его возникновения выставляются абсолютные показания к операции, а ее объем зависит от ряда причин: общего состояния больного, наличия осложнений, распространенности процесса и др. К сожалению, сведения о результатах лечения рака ТК

ассоциированного с НЯК и БК в доступной литературе достаточно скудны.

Существует мнение о необходимости оперативного вмешательства в более ранние сроки от начала заболевания. При этом, чем раньше оперируют больного, тем лучше результаты хирургического лечения [58]. Хирургическое лечение до развития выраженных осложнений приводит к уменьшению числа экстренных операций с 24% до 8% и снижает летальность. Добиться хороших результатов операции можно только при своевременном ее выполнении.

В сложной проблеме хирургического лечения ВЗТК есть несколько весьма трудных для решения вопросов, имеющих важное практическое значение. В частности, в литературе встречаются разнообразные мнения по поводу объема операции, особенно, при тяжелых формах заболевания [152].

Паллиативные вмешательства (2-ствольная илеостомия, колостомия), как самостоятельный метод лечения, не оправдали себя [33]. Наряду с простотой их выполнения был отмечен ряд осложнений. Патологический процесс в ТК почти всегда прогрессирует и может привести к возникновению угрожающих жизни осложнений [90].

Наиболее радикальным методом хирургического лечения, позволяющим добиться полного излечения больных, является колпроктэктомия [86]. Но те задачи, которые стремиться решить хирург, нередко оказываются недостижимыми. Это связано с тем, что при тяжелом состоянии больных в первую очередь приходится думать о спасении жизни пациента. Колпроктэктомию больные с тяжелым течением заболевания не всегда могут перенести.

Убедительна в этом отношении точка зрения, согласно которой при решении вопроса о хирургической тактике у больных тяжелыми формами НВЗТК необходимо принимать во внимание не только тяжесть общего состояния, но и возможность последующей социальной и медицинской реабилитации.

В 1950 году Н.Е.Васон и Н.Д.Тримпи была предложена субтотальная проксимальная колэктомия с формированием илеостомы и дистальной сигмостомы. Благодаря работам отечественных и зарубежных ученых, она стала

наиболее распространенным хирургическим вмешательством. Операция переносится значительно легче, чем колпроктэктомия, а сохранение хотя бы части ПК оставляет надежды на выполнение, в последующем, восстановительной операции.

Некоторые авторы, однако, не исключают возможность внутрибрюшной перфорации оставшейся части ПК, возникновения в этом участке обострений, кровотечения, стриктуры, образования злокачественных опухолей, появления внекишечных осложнений [56]. Поэтому, колонпроктэктомия на сегодняшний день считается единственным вариантом радикального хирургического лечения и профилактики указанных осложнений, особенно у пациентов с НЯК [123].

Проблема медицинской и социальной реабилитации больных с колостомой, несмотря на ее изучение на протяжении многих лет, остается чрезвычайно актуальной и на сегодняшний день. Важнейшим аспектом этой проблемы в современной колопроктологии остается восстановление кишечной непрерывности после операций заканчивающихся выведением двухствольной илео- и колостомы.

Впервые двухствольную колостому после резекции ободочной кишки (ОК) по поводу рака наложил в 1879 году Schede, выводя проксимальный и дистальный отрезки на переднюю брюшную стенку в различных участках. Miculis (1898) подробно описал и внедрил двухэтапный способ внебрюшинной резекции сигмовидной кишки (СК) в хирургическую практику. До настоящего времени проблема восстановительных операций на ТК актуальна не только в результате увеличения количества операций, но и вследствие нерешенности многих ее аспектов [81]. Количество операций, заканчивающихся формированием стом, при операциях на ТК даже в специализированных стационарах составляет 25-33% [39]. Наиболее часто формированием стом заканчиваются операции у больных НВЗТК. При этом более 50% стомированных больных составляют люди трудоспособного возраста [68] и восстановление естественной кишечной проходимости имеет значение для социально-трудовой реабилитации такого контингента больных [1].

По показаниям, хирургами применяется пристеночная или петлевая колостомы. Петлевая колостома характеризуется тем, что между приводящим и

отводящим коленом ТК формируют “шпору”, препятствующую забрасыванию кишечного содержимого из приводящего отдела ТК в отводящий. Такая стома достаточно хорошо отключает дистальные отделы ТК от потока фекалий.

Формирование илеостомы в подобных случаях оказывается менее рискованным и потому более предпочтительным, но не может быть признано удачной в функциональном отношении операцией.

Ежегодно в мире увеличивается число пациентов молодого и трудоспособного возраста с илеоректальными анастомозами не просто не удовлетворенных результатами лечения, а впавших в отчаяние из-за тяжести последствий удаления ТК [8]. И если обменные нарушения можно временно стабилизировать, то восстановить состояние калообразующей функции является чрезвычайно сложной и практически неосуществимой задачей [91].

Поэтому, особое место в восстановительной хирургии пищеварительного тракта занимает проблема замещения сегмента ТК тонкокишечным трансплантатом (илеоколопластика). В литературе в этом направлении опубликовано ряд работ, в которых обсуждаются вопросы методики и техники вмешательства, показаний к нему, а также функциональные результаты этой восстановительной операции [77].

Существует несколько вариантов илеоректального (илеосигмоидного) анастомоза. Aylett (1959) накладывает илеоректальный анастомоз «конец в конец» с верхней третью ПК, после чего производят боковую илеостому, открывающуюся в левой подвздошной области [100]. По мнению автора, эта временная илеостома в дальнейшем быстро самостоятельно закрывается и вместе с тем дает достаточную гарантию от несостоятельности швов анастомоза (рис. 1.2).

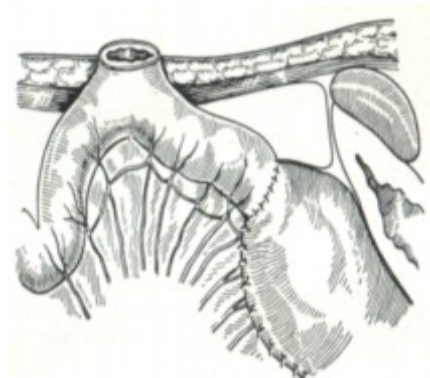
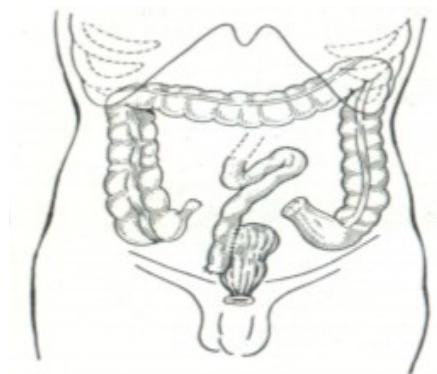


Рисунок 1.2. Способ Aylett.

И.Ю.Юдин (1968) отдает предпочтение илеоректальному анастомозу «бок в бок», причем ушитая культя подвздошной кишки опускается до дна малого таза [89]. В дальнейшем эта слепая петля растягивается и становится как бы

дополнительным резервуаром для химуса (рис. 1.3).

В.В.Серегин (1974) считает, что наложение илеоректального анастомоза по типу «бок в бок» является наиболее простым в техническом отношении и обеспечивающим при правильном учете показаний хорошие функциональные результаты [89].



При выполнении колонпроктэктомии Рисунок 1.3. Способ И.Ю.Юдина.

формируют илеоанальный анастомоз с тонкокишечным резервуаром из удвоенной петли подвздошной кишки. В зависимости от общего состояния больного эту операцию также предложено выполнять в один или два этапа по двум вариантам. При выполнении первого варианта удаляют левую половину ОК и ПК. Подвздошная кишка низводится в анус

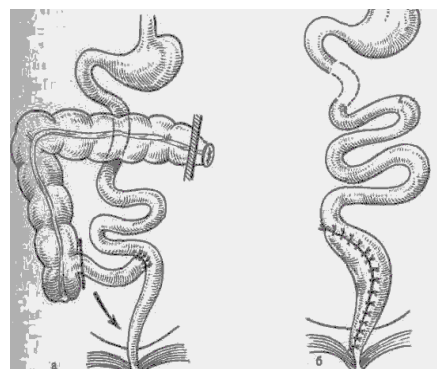


Рисунок 1.4. Способ В.В.Серёгина 1.

и формируется тонко-тонкокишечный анастомоз, и одноствольная колостома (первый этап). Затем удаляется правая половина ОК и формируется тонкокишечный резервуар (второй этап) (Рис. 1.4).

Двухмоментная проктоколэктомия (второй вариант) отличается от первого тем, что на первом этапе операции одновременно удаляют всю ОК и прямую до анального канала, сохраняя сфинктер [92]. Из подвздошной кишки выкраивают илеотрансплантат и низводят его в анальный канал. Формируют анастомоз между приводящей петлей подвздошной кишки и

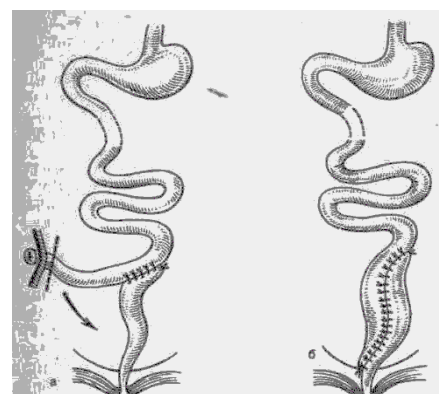


Рисунок 1.5. Способ В.В.Серёгина 2.

илеотрансплантатом. Формируют временную илеостому. На втором этапе производят ушивание илеостомы (Рис. 1.5).

Юхтин В.И. в 1978 году при выполнении субтотальной колонэктомии

предложил методику формирования илеоректального анастомоза с созданием тонкокишечного резервуара из удвоенной петли подвздошной кишки (Рис. 1.6). Между зажимами пересекают сигмовидную и подвздошную кишки в пределах здоровых участков, формируют илеоректальный анастомоз с созданием тонкокишечного резервуара из удвоенной петли подвздошной кишки. Формируют разгрузочную илеостому, которая ликвидируется через 3-4 нед. после операции под местным обезболиванием внебрюшинно [92].

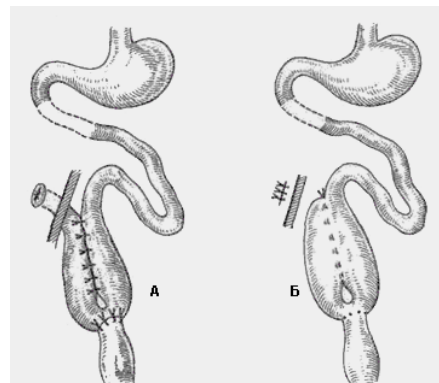


Рисунок 1.6. Способ В.И.Юхтина.

У ослабленных пациентов было предложено выполнять двухмоментную субтотальную колэктомию. На первом этапе операции производится резекция левой половины ТК с наложением разгрузочной колостомы (трасверзостомы).

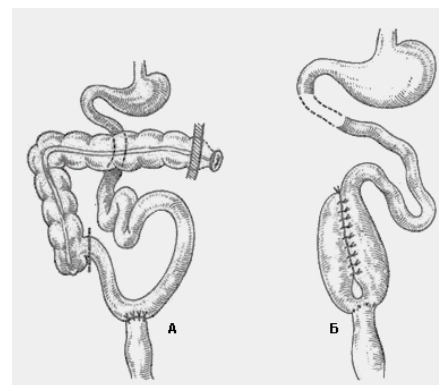


Рисунок 1.7. Способ В.И.Юхтина.

Второй этап производят через 1,5-2 мес. в зависимости от общего состояния больного.

Удаляют оставшуюся правую половину ободочной кишки с колостомой.

Подвздошную кишку пересекают, отступя на 5-10 см от слепой кишки, конец ее зашивают наглухо. Выделенную отводящую петлю подвздошной кишки анастомозируют на протяжении 15-17 см с приводящей петлей кишки выше илеоректального анастомоза на 4-5 см, образуя таким образом тонкокишечный резервуар (Рис. 1.7).

Fallis и Barron в 1960 г. предложили анастомоз в форме «девятки» (Рис. 1.8) [89]. Для этого после колэктомии накладывается соустье между ПК и боковой стенкой

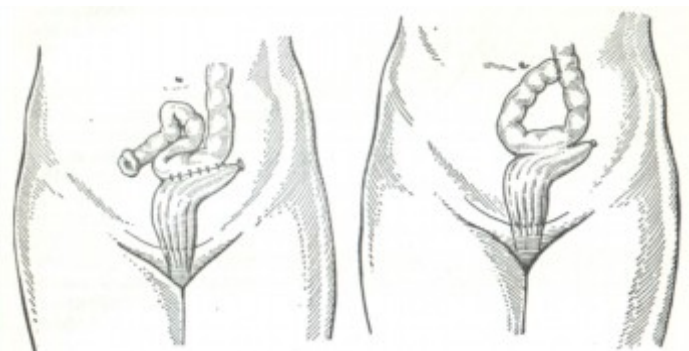


Рисунок 1.8. Способ Fallis и Barron.

подвздошной на 25-30 см выше илеостомы. Через год производится второй этап операции, при котором ликвидируется илеостома, и отделенный от брюшной стенки конец подвздошной кишки вшивается в бок ileum на расстоянии 30 см проксимальнее илеоректального соустья.

Figarella в 1955 году предложил сложную реконструктивную операцию цеко-илеоанальной пластики с включением слепой кишки в промежуток между илеальным трансплантатом и анусом (Рис. 1.9), что, по его мнению, дает лучшие функциональные результаты. Для этой цели на первом этапе операции производится колпроктэктомия с сохранением слепой кишки, после чего в анальный канал низводится трансплантат из подвздошной кишки, который подшивается к слизистой анального канала. Верхний конец

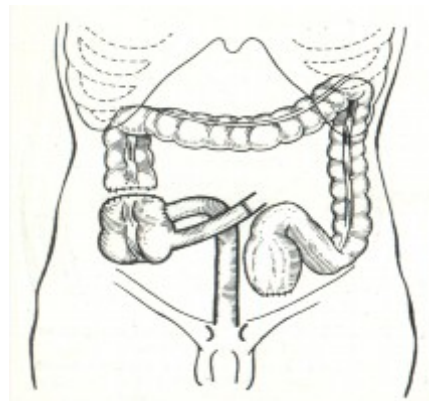


Рисунок 1.9. Способ Figarella.

трансплантата анастомозируется со слепой кишкой. Накладывается илеостома. На втором этапе операции илеостома снимается и восстанавливается целостность пересеченной ранее подвздошной кишки.

В 1948 г. Ravitch предложил новый вариант илеоанальной пластики, при котором в оставшейся нижней части ПК удаляется слизистая, а подвздошная кишка проводится через сохраненную мускульную трубку прямой и края ее подшиваются в коже. Автор полагает, что нервные окончания, заложенные в мышечном слое ПК, обеспечат сохранение чувства наполнения кишки и больной сможет управлять актом дефекации.

Ж.М.Юхвидова (1964) усовершенствовала методику Ravitch, предложив создавать искусственную ампулу из анастомозированных боковыми поверхностями петель подвздошной кишки. Для низведения мобилизуется отрезок подвздошной кишки длиной 50 см. Из этого отрезка формируется искусственная ампула с тем, чтобы она отстояла от конца на 15 см. Сложив петлю длиной 20-25 см, между обоими коленами петли накладывают анастомоз, в результате чего образуется слепой мешок. Культия ПК удаляется брюшно-промежностным способом и

свободный конец подвздошной низводится через анус с сохранением сфинктера.

Deucher (1956) и Schneider (1957) сшивают конец подвздошной кишки со слизистой анального канала, после этого кишка пересекается проксимальнее и оральный конец ее выводится на переднюю брюшную стенку. Через некоторое время восстанавливается непрерывность подвздошной кишки путем соединения ранее пересеченных ее концов. По данным авторов, при этой методике кал хорошо удерживается, частота стула после завершения пластики не превышает 3-5 раз в сутки.

На современном этапе идея о замедлении кишечного пассажа после колэктомии послужила поводом к широкому клиническому внедрению илеоректальных конструкций, принцип которых основан на формировании тонкокишечных резервуаров (ТКР) в виде основных J-, C-, Y-, L-, S- и W типов межкишечных анастомозов над уровнем культи ПК или анального канала (АК) [6, 8, 69] (Рис. 1.10-1.17).



Рисунок 1.10. J-образный тонкокишечный резервуар.

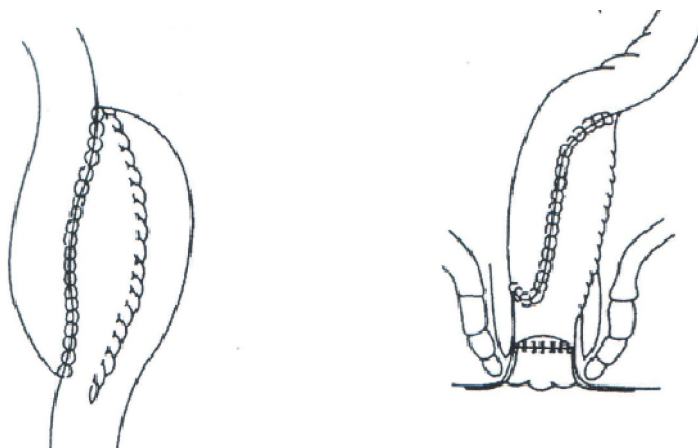


Рисунок 1.11-1.12. Схема Y- и S-образного тонкокишечного резервуара.

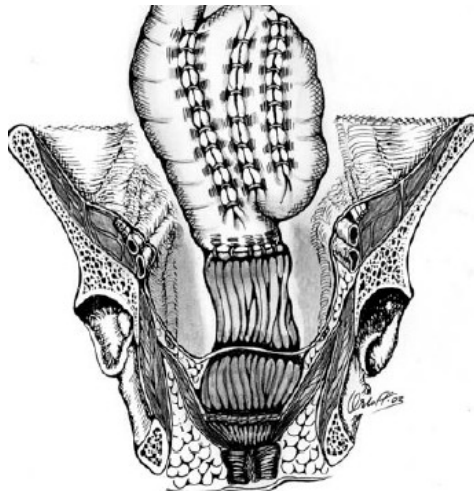


Рисунок 1.13. W-образный тонкокишечный резервуар.

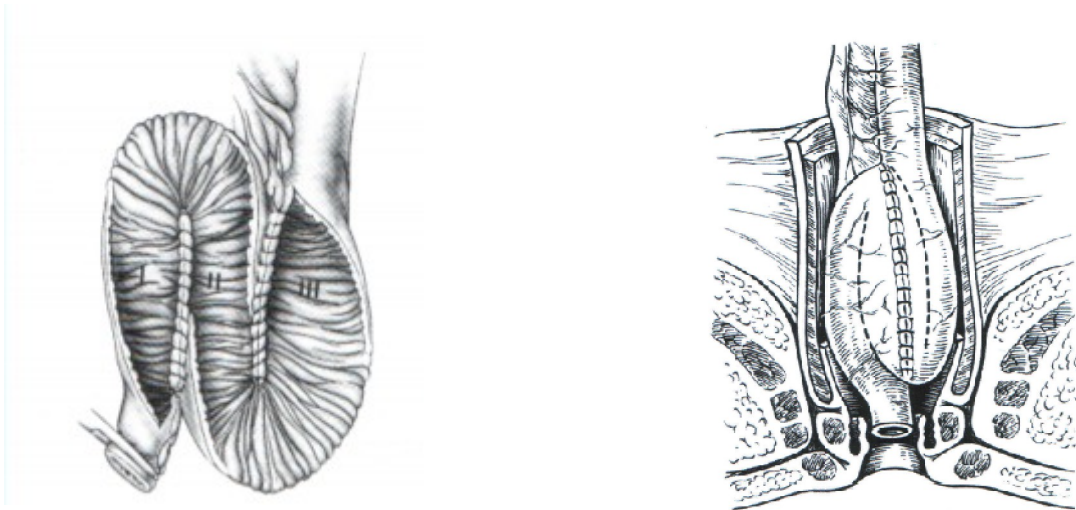


Рисунок 1.14-1.15. Трехпетлевой тонкокишечный резервуар.

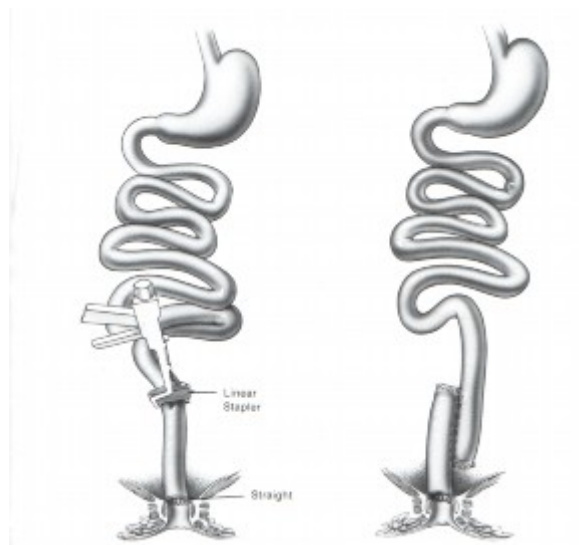


Рисунок 1.16-1.17. H-образный тонкокишечный резервуар.

А.А.Васильев (1963) создает резервуар из сложенной вдвое петли подвздошной кишки, соединенной межкишечным анастомозом длиной 30 см; после этого бок подвздошной кишки сшивает с концом прямой [89].

И.В.Меньков разработал методику создания резервуара из трех петель тонкой кишки, сшитых в виде гармошки и анастомозированных с обеих сторон для создания общей полости.

Операция формирования ТКР стала стандартной для больных с НЯК, но некоторые авторы считают эту операцию противопоказанной при БК. Тем не менее, авторы из Cleveland Clinic (США) сообщают о 150 сформированных ТКР при БК с последующим хорошим и удовлетворительным результатом у 95% пациентов [165].

Формирование резервуара из петли тонкой кишки после колонпроктэктомии на сегодняшний день является операцией выбора у больных НЯК при отсутствии эффекта от консервативной терапии и при наличии дисплазии. Илеальный резервуар значительно улучшает качество жизни у пациентов с НЯК, перенесших колонпроктэктомию. Однако, определенные воспалительные и не воспалительные болезни могут развиваться после хирургического лечения, в том числе и в созданном резервуаре [115, 165, 195]. Количество осложнений, в том числе и развитие опухоли [101, 208] в сформированном резервуаре достигает 5,3%, при этом его удалению подвергаются более 60% пациентов в указанной группе [165]. При этом причины развития болезней илеальных резервуаров в значительной степени неизвестны [231].

Общее количество ранних послеоперационных осложнений после формирования ТКР достигает 33,5%, поздних – 29,1%. Послеоперационная летальность достаточно низкая – 0,1% [165].

Таким образом, проблема создания функционально эффективных ТКР не решена до настоящего времени. Не разработана клиническая классификация осложнений, нет единых тактических подходов [62, 74, 93].

Поэтому, изучение этиологии и патогенеза НВЗТК, усовершенствование методик раннего выявления и прогноза развития рака и предраковых состояний ТК, ассоциированных с НЯК и БК, определение показаний к своевременному хирургическому лечению, помогут снизить заболеваемость и смертность от КРР у пациентов с НЯК и БК, улучшить результаты лечения [118].

РАЗДЕЛ 2

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ОБСЛЕДОВАНИЯ

2.1. Общая характеристика обследованных больных

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 НЯК 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 годы) 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. 2.1.

Таблица 2.1

Распределение пациентов по полу в ИГ и КГ

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 группах 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.

Распределение пациентов по возрасту дебюта, в каждой из групп, представлено в табл. 2.2.

Таблица 2.2

Распределение больных по возрасту дебюта болезни в ИГ и КГ

Диагноз	Исследуемая группа (n=587)		Контрольная группа (n=433)	
	абс.	возраст дебюта ($X \pm m$)	абс.	возраст дебюта ($X \pm m$)
НЯК	392	40,5 $\pm$ 1,1	298	37,8 $\pm$ 0,9
БК	195	42,5 $\pm$ 1,1	135	39,5 $\pm$ 1,2

Возраст дебюта в ИГ в среднем составил 41,1 $\pm$ 1,3, в КГ – 37,7 $\pm$ 1,2 лет. При распределении пациентов в группах 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 $\pm$ 0,5 лет. Для НЯК этот показатель в среднем составил 42,0 $\pm$ 0,6, а для БК – 43,7 $\pm$ 0,8 лет.

Распределение пациентов по возрасту первой госпитализации в каждой из групп представлено в табл. 2.3.

Таблица 2.3

Распределение пациентов по возрасту первой госпитализации в ИГ и КГ

Диагноз	Исследуемая группа (n=587)		Контрольная группа (n=433)	
	абс.	$P \pm m$	абс.	$P \pm m$
НЯК	392	43,7 $\pm$ 1,8	298	39,8 $\pm$ 1,2
БК	195	45,0 $\pm$ 1,2	135	41,8 $\pm$ 1,2

Возраст пациентов, в котором они впервые госпитализированы в клинику, в среднем составил 44,1 $\pm$ 1,7 для ИГ и 40,4 $\pm$ 1,1 для КГ ($p > 0,05$).

Наименьшими по численности по возрасту оказались группы до 20 лет –

4,1±0,8% в ИГ и 6,9±1,2% в КГ, и старше 70 лет – 6,6±1,5% у ИГ и 6,0±1,5% у 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, ($p>0,05$) (табл. 2.4 и 2.5).

Таблица 2.4

Распределение больных ИГ в зависимости от пола и возраста

Возраст больных (лет)	Мужчины (n=289)		Женщины (n=298)		Всего (N=587)	
	абс.	P±m, %	абс.	P±m, %	абс.	P±m, %
<20	15	5,2±1,3	9	3,0±1,0	24	4,1±0,8
20-29	59	20,4±2,4	50	16,8±2,2	109	18,6±1,6
30-39	52	18,0±2,3	55	18,5±2,2	107	18,2±1,6
40-49	57	19,7±2,3	56	18,8±2,3	113	19,3±1,6
50-59	48	22,2±4,9	72	17,7±4,9	120	20,1±3,5
60-69	39	13,5±2,0	40	13,4±2,0	79	13,5±1,9
70≤	19	6,6±1,5	16	5,4±1,3	35	6,0±1,5

Таблица 2.5

Распределение больных КГ у зависимости от пола и возраста

Возраст больных (лет)	Мужчины (n=214)		Женщины (n=219)		Всего (N=433)	
	абс.	P±m, %	абс.	P±m, %	абс.	P±m, %
<20	14	6,5±1,7	16	7,3±1,8	30	6,9±1,2
20-29	35	16,4±2,5	52	23,7±2,9	87	20,1±1,9
30-39	43	20,1±2,7	56	25,6±2,9	99	22,9±2,0
40-49	40	18,7±2,7	48	21,9±2,8	88	20,3±1,9
50-59	46	20,6±3,6	32	30,1±3,9	78	25,5±2,7
60-69	30	14,0±2,4	9	4,1±1,3	39	9,0±1,4
70≤	6	2,8±1,1	6	2,7±1,1	12	2,8±0,8

Как видно из табл. 2.4 и 2.5, при распределении больных в группах по половому признаку в зависимости от возраста, ни в одной из групп существенных отличий не выявлено ($p>0,05$).

Наибольшее количество пациентов – 236 ($23,1\pm1,3\%$) на момент постановки диагноза не работали. Чаще всего болели служащие – 227 ($22,3\pm1,3\%$), пациенты рабочих специальностей – 208 ($20,4\pm1,3\%$) и пенсионеры – 151 ($14,8\pm1,1\%$). Распределение больных в зависимости от места работы на момент постановки диагноза в ИГ и КГ представлено в табл. 2.6.

Таблица 2.6

**Распределение больных в зависимости от места работы
на момент постановки диагноза в ИГ и КГ**

Профессия	Исследуемая группа (n=587)		Контрольная группа (n=433)		Всего (N=1020)	
	абс.	P±m	абс.	P±m	абс.	P±m
Не работает	149	$25,4\pm1,8$	87	$20,1\pm2,0$	236	$23,1\pm1,3$
Служащий	128	$21,8\pm1,7$	99	$22,9\pm2,0$	227	$22,3\pm1,3$
Рабочий	120	$20,4\pm1,7$	88	$20,3\pm1,9$	208	$20,4\pm1,3$
Пенсионер	92	$15,7\pm1,5$	59	$13,6\pm1,6$	151	$14,8\pm1,1$
Шахтер	26	$4,4\pm0,8$	35	$8,1\pm1,3$	61	$6,0\pm0,7$
Учащийся	31	$5,3\pm0,9$	24	$5,5\pm1,1$	55	$5,4\pm0,7$
Медик	23	$3,9\pm0,8$	12	$2,8\pm0,8$	35	$3,4\pm0,6$
Водитель	12	$2,0\pm0,6$	18	$4,2\pm1,0$	30	$2,9\pm0,5$
Сельский житель	6	$1,0\pm0,4$	11	$2,5\pm0,8$	17	$1,7\pm0,4$

Как видно из табл. 2.6, 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 ТК – 417 ($40,9\pm1,5\%$), левостороннее поражение ТК – у 385 ($37,7\pm1,5\%$), дистальное

поражение ПК – у 90 ($8,8 \pm 0,9\%$), сочетанное поражение тонкой и ТК (илеоколит) – у 100 ($9,8 \pm 0,9\%$), правостороннее поражение ТК – у 28 ($2,7 \pm 0,5\%$) пациентов. Частота распространённости поражения ТК в каждой из групп представлена в табл. 2.7.

Таблица 2.7

**Распределение больных исследуемой и контрольной групп
в зависимости от распространённости поражения толстой кишки**

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

При распределении пациентов ИГ и КГ в зависимости от частоты локализации, ни в одной из групп существенных изменений не выявлено ($p > 0,05$).

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.

2.2. Методы обследования больных

Гигиеническая характеристика загрязнения атмосферного воздуха 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. Всего

проанализировано 286 тысяч проб воздуха по результатам измерений 46 постов санитарно-эпидемиологической службы, 34 постов Государственного комитета по гидрометеорологии и 98 постов крупных промышленных предприятий Донецкой области. В отобранных пробах атмосферного воздуха определялись концентрации следующих ингредиентов: взвешенных веществ (пыли), диоксида азота, оксида углерода, диоксида серы, 3,4 бенз(а)пирена.

Определение концентраций ксенобиотиков в атмосфере осуществлялось с использованием физико-химических методов анализа: фотоколориметрического, спектрофотометрии, газовой хроматографии, атомно-абсорбционного.

Среднегодовые величины концентраций загрязняющих веществ в воздухе определяли как среднеарифметическое значение среднесуточных концентраций, полученных на протяжении года.

Гигиеническая оценка фактического загрязнения воздушного бассейна проводилась в сравнении с предельно допустимыми концентрациями (ПДК) как по отдельным ингредиентам, так и комплексному показателю загрязнения (Р) в соответствии с методическими указаниями. При наличии в атмосферном воздухе веществ, обладающих эффектом биологической суммации действия, расчет их суммарной концентрации ($K_{\text{сум}}$) проводился по формуле К.А. Буштуевой.

Для сравнения степени загрязнения атмосферы на различных территориях Донецкой области рассчитывался комплексный индекс загрязнения атмосферы (ИЗА).

Ретроспективное онкоэпидемиологическое исследование проводилось в 19 городах и сельских районах Донецкой области. Информация об РТК и НВЗТК среди жителей Донецкой области была получена из ежегодных статистических отчетов о заболеваемости населения Центра медицинской статистики (Табл. 2.8).

Пациенты обследовались по стандартной методике, начиная с тщательного изучения анамнеза заболевания с последующим проведением общеклинических и проктологических обследований: общий анализ крови, общий анализ мочи, коагулограмма, общий белок, белковые фракции крови, билирубин крови, электролиты, рентгенография органов грудной клетки, ЭКГ, фиброгастроскопия,

ректороманоскопия, фиброколоноскопия (ФКС) с биопсией, анализ кала на простейшие (амёбы, лямблии).

Таблица 2.8

Показатели заболеваемости и распространенности рака толстой кишки в различных административных территориях Донецкой области за 2010 год (случаев на 100000 населения)

Административные территории Донецкой области	Заболеваемость			Распространенность		
	Рак ТК	Рак ОК	Рак ПК	Рак ТК	Рак ОК	Рак ПК
Александровский	24,3	4,9	19,4	126,2	63,1	63,1
Амвросиевский	35,9	14,8	21,1	181,5	82,3	99,2
Артемовский	21,3	4,3	17,1	153,6	76,8	76,8
Великоновоселковский	39,5	27,9	11,6	197,4	104,5	92,9
Волновахский	37,2	18,6	18,6	232,7	111,7	121,0
Володарский	43,6	30,2	13,4	134,2	60,4	73,8
Добропольский	22,8	5,7	17,1	176,6	79,7	96,8
Константиновский	35,7	10,2	25,5	153,2	61,3	91,9
Красноармейский	39,0	12,0	27,0	209,9	78,0	131,9
Краснолиманский	54,7	22,8	31,9	136,8	68,4	68,4
Марьинский	35,3	20,0	15,3	213,1	113,0	100,1
Новоазовский	35,3	2,7	32,6	130,5	40,8	89,7
Першотравневый	18,1	7,2	10,8	148,1	90,3	57,8
Славянский	42,9	22,9	20,0	191,5	85,8	105,8
Старобешевский	29,0	7,7	21,3	191,5	98,6	92,8
Тельмановский	19,4	12,9	6,5	158,6	68,0	90,6
Шахтерский	42,3	18,8	23,5	211,6	122,3	89,4
Ясиноватский	41,8	20,9	20,9	121,9	73,1	48,7
г. Донецк	49,0	28,3	20,7	286,6	156,4	130,2

Поскольку у обсуждаемых больных в клинике превалирует многократный жидкий стул с кровью и идет обезвоживание организма, некоторые показатели крови нередко теряют свою ценность. Мы исследовали объем циркулирующей крови (ОЦК) в зависимости от тяжести течения или распространенности поражения ТК. Снижение показателей четко отражает тяжесть заболевания и его распространенность.

Ректороманоскопия выполнялась всем пациентам на этапах лечения. ФКС не всегда выполнима у пациентов с тотальным поражением ТК и тяжелыми клиническими

проявлениями, поэтому чаще ограничивались ирригографией. Методика позволяет установить протяженность изменений и состояние рельефа слизистой оболочки ТК. У пациентов НЯК нередко определяется недостаточность баугиновой заслонки.

В послеоперационном периоде обращали внимание на состояние слизистой отключенной части ТК: наличие дополнительных образований, псевдополипов, язв, эрозий, цвет слизистой оболочки, выраженность гаустрации и сосудистого рисунка. Морфологически в динамике оценивали величину и степень распространенности воспалительных инфильтратов слизистой, клеточный состав и степень выраженности дисплазии. Клинически оценивали общее состояние пациентов, показатели клинико-лабораторных исследований, количество послеоперационных осложнений, длительность лечения, время трудовой реабилитации, а также сроки до проведения реконструктивно-восстановительной операции.

По показаниям привлекали специалистов других специальностей: гастроэнтерологов, эндокринологов, кардиологов, урологов, инфекционистов.

В диагностике рака ОК фиброколоноскопия (ФКС) имеет важное значение. ФКС выполнялась после тщательной подготовки ТК в течение 2-3 дней перед проведением исследования. Этот метод позволял выявить органическую патологию ТК практически на любом уровне, с последующим взятием биопсии. С помощью этого метода определяли состояние слизистой ТК, наличие гаустр, признаки воспаления, оценивали состояние тонуса стенки кишки (субъективно). Для обследования тематических больных применяли фиброколоноскоп Olympus GYFQ-10, Olympus CF-P101.

Объективным и информативным методом обследования ТК был рентгенологический. Исследования проводились с помощью рентгенаппаратов ТУР-800, РУМ-20, рентгенкомпьютерного томографа третьего поколения "СТ-9000".

Для предоперационной диагностики отдаленных метастазов, оценки состояния внутренних органов, а также для контроля за эффективностью подготовки больных путем оценки изменения размеров опухолевых инфильтратов, или местного распространения опухолевого процесса использовали метод ультразвукового исследования (УЗИ) с помощью аппарата

«Алока Флексус 1100».

Также для диагностики использовали компьютерную томографию (КТ), при помощи аппарата General electric CT 9000 (рис. 2.1).

Для расчета дозировки введенных препаратов на м^2 поверхности тела использовали таблицу соотношения роста, массы тела и поверхности тела взрослого человека (табл. 2.9).

Таблица 2.9

Соотношение роста, массы тела и поверхности тела взрослого человека

Кг/см	145	150	155	160	165	170	175	180	185	190	195
45	1,34	1,37	1,40	1,44	1,47	1,50	1,53	1,53	1,59	1,63	1,66
50	1,40	1,43	1,47	1,50	1,53	1,57	1,60	1,63	1,67	1,70	1,73
55	1,46	1,49	1,53	1,56	1,60	1,63	1,67	1,70	1,74	1,77	1,80
60	1,51	1,55	1,59	1,62	1,66	1,69	1,73	1,77	1,80	1,84	1,87
65	1,56	1,60	1,64	1,68	1,72	1,75	1,79	1,83	1,86	1,90	2,94
70	1,61	1,65	1,69	1,73	1,77	1,81	1,85	1,89	1,92	2,96	2,00
75	1,66	1,70	1,74	1,78	1,82	1,88	1,90	1,94	2,98	2,02	2,06
80	1,71	1,75	1,79	1,83	1,87	1,92	1,96	2,00	2,04	2,08	2,12
85	1,75	1,79	1,84	1,88	1,92	1,97	2,01	2,05	2,09	2,13	2,17
90	1,79	1,84	1,88	1,93	1,97	2,01	2,06	2,10	2,14	2,18	2,22
95	1,84	1,88	1,93	1,97	2,02	2,06	2,10	2,15	2,19	2,23	2,28
100	1,88	1,92	1,97	2,01	2,06	2,11	2,15	2,20	2,24	2,28	2,33
105	1,92	1,96	2,01	2,06	2,10	2,15	2,20	2,24	2,29	2,33	2,37
110	1,95	2,00	2,05	2,10	2,15	2,19	2,24	2,29	2,33	2,38	2,42
115	1,99	2,04	2,09	2,14	2,19	2,23	2,28	2,33	2,38	2,42	2,47
120	2,03	2,08	2,13	2,18	2,23	2,28	2,32	2,39	2,42	2,47	2,51
125	2,06	2,11	2,17	2,22	2,27	2,32	2,36	2,41	2,46	2,51	2,56

Примечание:

1. При излишнем весе для пересчёта дозы необходимо исходить из идеального веса.

2. Как правило, при поверхности тела более 2м^2 доза рассчитывается на 2м^2

Материалы и методы биохимических исследований

Среди наиболее значимых биохимических исследований крови для оценки общих реакций организма называют показатели, отражающие гипоксию, степень активности гликолиза и обеспечение организма энергией. Исходя из вышесказанного, важным и необходимым представляется определение содержания макроэргического соединения – аденозинтрифосфорной кислоты (АТФ). Принцип метода изучения уровня АТФ в эритроцитах крови заключается в определении разности содержания неорганического фосфата в пробе, подвергшейся семиминутному гидролизу, и в пробе до гидролиза [Виноградова И.Л. и соавт., 1980]. Экстинкции пробы регистрировали на спектрофотометре Specord 200 при длине волны 670 нм. Концентрацию АТФ выражали в мкмоль/мл эритроцитов.

Лактатдегидрогеназа (КФ 1.1.1.27) – ключевой фермент гликолиза или дихотомического деления глюкозы, который катализирует обратимую реакцию превращения пирувата и НАДН в лактат и НАД. Для определения активности лактатдегидрогеназы (ЛДГ) в сыворотке крови использовали наборы жидких реагентов «Лактатдегидрогеназа Liquid 100» («Плива-Лахема», Чехия). Принцип метода заключается в том, что ЛДГ катализирует превращение пирувата в лактат с одновременным окислением НАДН в НАД. Уменьшение поглощения НАДН при 340 нм прямо пропорционально активности ЛДГ в пробе. Экстинкции пробы регистрировали на спектрофотометре Specord 200. Активность фермента выражали в мккат/л.

Концентрацию молочной кислоты (лактата) в сыворотке крови определяли с помощью набора реагентов «Лактат-Витал» («Витал Диагностикс СПб», Санкт-Петербург, Россия) энзиматическим колориметрическим методом. Принцип метода заключается в том, что из лактата в присутствии лактатоксидазы образуется перекись водорода, которая, реагируя с пара-хлорфенолом и 4-аминоантипирином, дает хинониминный окрашенный продукт. Интенсивность окраски фотометрировали на колориметре КФК-3 при длине волны 505 нм. Концентрацию лактата выражали в ммоль/л.

Уровень пировиноградной кислоты (пирувата) в крови определяли модифицированным методом Умбрайта. Пировиноградная кислота при реакции с 2,4-динитрофенилгидразином образует гидразон, дающий в щелочной среде коричневую окраску. Измерения проводили на КФК-3 при длине волны 440 нм. Интенсивность окраски пропорциональна содержанию пирувата, которое выражают в ммоль/л.

Материалы и методы морфологических исследований

Морфологические исследования проводили с целью постановки диагноза, верификации опухоли и оценки степени дисплазии с использованием гистохимических, морфометрических и иммуногистохимических методов. Кусочки ткани, фиксированные в 10% растворе холодного нейтрального формалина, заливали в парафин по стандартной методике. На ротационном микроскопе МПС-2 изготавливали серийные гистологические срезы толщиной 5 ± 1 мкм, которые затем окрашивали гематоксилином и эозином, по Ван Гизону, по Слинченко, толуидиновым синим при pH 2,6 и 5,3, ставили ШИК-реакцию с обработкой контрольных срезов амилазой, импрегнировали серебром по Штейнеру.

Поляризационную микроскопию применяли для изучения гистофизических свойств коллагеновых волокон. Исследования проводили в линейно- и эллиптически-поляризованном свете. Количественно определяли оптические показатели коллагеновых волокон: Γ_0 – оптическая сила, или разность прохождения светового луча в неокрашенных препаратах, Γ_{Φ} – фенольный индекс Эбнера, $\Gamma_{\text{ГАГ}}$ – индекс содержания гликозаминогликанов, $\Gamma_{\text{НМПС}}$ – индекс содержания нейтральных мукополисахаридов. Для количественного анализа данных мы использовали морфометрические методы исследования с компьютерной обработкой полученных данных.

Срезы, предназначенные для ИГХ исследования, помещали на покрытое адгезивным веществом стекло Super Frost Plus (Menzel, Германия). Для «демаскировки» антигенов регидратированные срезы подвергали термической обработке в растворе Target Retrieval Solution (DAKO, Дания) с использованием водяной бани GFL1023. После блокировки неспецифического связывания белков

протеиновым блоком (DAKO) и эндогенной пероксидазной активности пероксидазным блоком (DAKO) наносили первичные антитела. Использовали мышинные моноклональные антитела (МАТ) к CD-8+, PCNA+, к коллагену IV типа, к CD5, CD10, панцитокератину (клоны DAKO). Визуализацию первичных антител проводили с помощью полимерной системы детекции DAKO EnVision+. В качестве субстрата для пероксидазы хрена использовали DAB+ (DAKO). Препараты докрашивали гематоксилином Майера. Затем окрашенные срезы заключали в полусинтетическую среду Permanent Mounting Medium (DAKO).

Гистологическое исследование осуществляли с помощью микроскопа Hund H500 (Германия). Все микрофотографии выполнены с помощью цифровой видеокамеры для микроскопа DCM510 (USB 2.0) 5M pixels CMOS chip, соединенной с персональным компьютером и сохраняются в базе данных компьютера OEM IBM PC/AT Pentium.

Количественная морфологическая оценка препаратов включала определение следующих параметров: средняя длина сечения ядер опухолевых клеток, мкм; количество базофильных ядрышек в эпителиальных клетках; ядерно-цитоплазматическое отношение (ЯЦО); митотический индекс, ‰; процент патологических митозов; удельную долю клеток с положительной реакцией клеток к PCNA, ‰; индекс накопления в ядрах эпителиальных клеток PCNA; удельный объем апоптоза (тельца и кисты), ‰; количество клеток инфильтрата на 1 кв. мм; среднее число клеток инфильтрата в поле зрения; клеточный состав инфильтрата (лимфоциты, плазмциты, эозинофилы, нейтрофилы, макрофаги, тканевые базофилы); удельный объем паренхимы; удельный объем стромы; удельный объем сосудов МГЦР, удельный объем очагов некроза.

Микрофотографирование и морфометрическое изучение препаратов нами осуществлено с использованием программы AnalySIS Pro 3.2 (фирма SoftImaging, Германия) согласно рекомендациям производителя программного обеспечения.

Окончательный диагноз, согласно рекомендациям ВОЗ (2010 год), определяли по наименее дифференцированному участку опухоли. По частоте выявления аденокарциномы распределились следующим образом:

высокодифференцированная (G1) карцинома выявлена в 24,0%, умереннодифференцированная (G2) – в 32,0% и низкодифференцированная (G3) диагностирована в 44,0% наблюдений. Патоморфологические 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.

2.3 Описание методов статистического анализа

Материалы исследования были подвергнуты статистической обработке с использованием методов параметрического и непараметрического анализа. Накопление, корректировка, систематизация исходной информации и визуализация полученных результатов осуществлялись в электронных таблицах Microsoft Office Excel 2016. Статистический анализ проводился с использованием программы STATISTICA 10.0 (StatSoft. Inc).

Количественные показатели оценивались на предмет соответствия нормальному распределению, для этого использовался критерий Шапиро-Уилка (при числе исследуемых менее 50) или критерий Колмогорова-Смирнова (при числе исследуемых более 50).

В случае описания количественных показателей, имеющих нормальное распределение, полученные данные объединялись в вариационные ряды, в которых проводился расчет средних арифметических величин (M) и стандартных отклонений (SD), границ 95% доверительного интервала (95% ДИ).

Совокупности количественных показателей, распределение которых отличалось от нормального, описывались при помощи значений медианы (Me) и нижнего и верхнего квартилей ($Q_{25\%}$ – $Q_{75\%}$).

Номинальные данные описывались с указанием абсолютных значений и процентных долей ($P \pm m$).

Для каждого из показателей была рассчитана ошибка репрезентативности (m) по формуле:

$$m = \sqrt{\frac{Pq}{n}} \quad (2.1)$$

где:

P – показатель в %;

q – 100-P;

n – число наблюдений.

Оценка достоверности различий между группами осуществлялась по критерию Стьюдента - t и рассчитывалась по формуле:

$$t = \frac{P_1 - P_2}{\sqrt{m_1^2 + m_2^2}} \quad (2.2)$$

где:

P₁ – величина показателя №1;

P₂ – величина показателя №2;

m₁ – ошибка репрезентативности показателя №1;

m₂ – ошибка репрезентативности показателя №2;

Для сравнения независимых совокупностей в случаях отсутствия признаков нормального распределения данных использовался U-критерий Манна-Уитни. Для этого составляли единый ранжированный ряд из обеих сопоставляемых выборок, расставив их элементы по степени нарастания признака и приписав меньшему значению меньший ранг. Затем разделяли единый ранжированный ряд на два, состоящие соответственно из единиц первой и второй выборок, в каждом из которых отдельно подсчитывали сумму рангов. После этого рассчитывали значение U-критерия по следующей формуле:

$$U = n_1 \cdot n_2 + \frac{n_x \cdot (n_x + 1)}{2} - T_x \quad (2.3)$$

где n₁ – количество элементов в первой выборке, n₂ – количество элементов во второй выборке, n_x – количество элементов в большей выборке, T_x – сумма рангов в большей выборке.

Рассчитанные значения U-критерия Манна-Уитни сравнивались с критическим, при заданном уровне значимости: в том случае, если рассчитанное значение U было равно или меньше критического, признавалась статистическая значимость различий.

При сравнении нескольких выборок количественных данных, имеющих распределение, отличное от нормального, использовался критерий Краскела-Уоллиса, являющийся непараметрической альтернативой однофакторного дисперсионного анализа. Критерий Краскела-Уоллиса вычислялся после ранжирования всех элементов анализируемых совокупностей по следующей формуле:

$$H = \frac{12}{n(n+1)} \sum_{i=1}^k \frac{R_i^2}{n_i} - 3(n+1) \quad (2.4)$$

где H – критерий Краскела-Уоллиса, n – общее число исследуемых, R_i – сумма рангов исследуемых, относящихся к определенной выборке, k – число сопоставляемых выборок.

В том случае, если рассчитанное значение критерия Краскела-Уоллиса превышало критическое, различия показателей считались статистически значимыми. В противном случае признавалась верной нулевая гипотеза.

В случае обнаружения статистически значимых различий между группами, дополнительно проводилось парное сравнение совокупностей при помощи апостериорного критерия Данна.

Сравнение номинальных данных проводилось при помощи критерия χ^2 Пирсона, позволяющего оценить значимость различий между фактическим количеством исходов или качественных характеристик выборки, попадающих в каждую категорию, и теоретическим количеством, которое можно ожидать в изучаемых группах при справедливости нулевой гипотезы.

Вначале рассчитывалось ожидаемое количество наблюдений в каждой из ячеек таблицы сопряженности при условии справедливости нулевой гипотезы об отсутствии взаимосвязи. Для этого перемножались суммы рядов и столбцов

(маргинальных итогов) с последующим делением полученного произведения на общее число наблюдений. Затем рассчитывалось значение критерия χ^2 по формуле:

$$\chi^2 = \sum_{i=1}^r \sum_{j=1}^c \frac{(O_{ij} - E_{ij})^2}{E_{ij}} \quad (2.5)$$

где i – номер строки (от 1 до r), j – номер столбца (от 1 до c) O_{ij} – фактическое количество наблюдений в ячейке ij , E_{ij} – ожидаемое число наблюдений в ячейке ij .

Значение критерия χ^2 сравнивалось с критическими значениями для $(r - 1) \times (c - 1)$ числа степеней свободы. В том случае, если полученное значение критерия χ^2 превышало критическое, делался вывод о наличии статистической взаимосвязи между изучаемым фактором риска и исходом при соответствующем уровне значимости.

Для оценки вероятности развития ассоциированных с НВЗТК рака и предраковых состояний использовались показатели снижения или повышения рисков, шансов. Для количественной оценки клинического эффекта рассчитывалось отношение рисков (ОР) для группы контроля и группы исследования и его 95% ДИ или снижение абсолютного риска и соответствующий 95% ДИ.

В качестве количественной меры эффекта при сравнении относительных показателей нами использовался показатель отношения шансов (ОШ), определяемый как отношение вероятности наступления события в группе, подвергнутой воздействию фактора риска, к вероятности наступления события в контрольной группе.

Показатель отношения шансов рассчитывался исходя из полученных таблиц сопряженности по формуле:

$$OR = \frac{A \cdot D}{B \cdot C} \quad (2.6)$$

С целью проецирования полученных значений ОШ на генеральную совокупность нами рассчитывались границы 95% доверительного интервала (95% ДИ) по следующим формулам:

$$\text{Нижняя граница 95\% ДИ} = e^{\ln(OR) - 1,96 \cdot \sqrt{\frac{1}{A} + \frac{1}{B} + \frac{1}{C} + \frac{1}{D}}}$$

$$\text{Верхняя граница 95\% ДИ} = e^{\ln(OR) + 1,96 \cdot \sqrt{\frac{1}{A} + \frac{1}{B} + \frac{1}{C} + \frac{1}{D}}}$$

Исходя из полученных данных, значимость взаимосвязи исхода и фактора считалась доказанной в случае нахождения доверительного интервала за пределами границы отсутствия эффекта, принимаемой за 1.

В качестве количественной меры эффекта при сравнении относительных показателей нами использовался показатель относительного риска (ОР), отражающий во сколько раз риск исхода при наличии фактора риска выше риска исхода при отсутствии фактора риска.

Относительный риск рассчитывался по следующей формуле:

$$RR = \frac{\frac{A}{A+B}}{\frac{C}{C+D}} = \frac{A \cdot (C+D)}{C \cdot (A+B)} \quad (2.7)$$

С целью проецирования полученных значений ОР на генеральную совокупность нами рассчитывались границы 95% доверительного интервала (95% ДИ) по следующим формулам:

$$\text{Нижняя граница 95\% ДИ} = e^{\ln(RR) - 1,96 \cdot \sqrt{\frac{B}{A \cdot (A+B)} + \frac{D}{C \cdot (C+D)}}}$$

$$\text{Верхняя граница 95\% ДИ} = e^{\ln(RR) + 1,96 \cdot \sqrt{\frac{B}{A \cdot (A+B)} + \frac{D}{C \cdot (C+D)}}}$$

Исходя из полученных данных, значимость взаимосвязи исхода и фактора считалась доказанной в случае нахождения доверительного интервала за пределами границы отсутствия эффекта, принимаемой за 1.

Для проверки различий между двумя сравниваемыми парными выборками нами применялся W-критерий Уилкоксона. При этом для каждого пациента вычислялась величина изменения признака. Все изменения были упорядочены по абсолютной величине (без учета знака). Затем рангам приписывался знак изменения («+» или «-»), для каждого знака ранги суммировались. Выбиралась меньшая сумма рангов (W), которая сравнивалась с критическим значением W-критерия. Если рассчитанное значение W было меньше или равно критическому, делался вывод о наличии статистической значимости различий сравниваемых выборок.

С целью изучения связи между явлениями, представленными количественными данными, распределение которых отличалось от нормального, использовался непараметрический метод – расчет коэффициент ранговой корреляции Спирмена.

Для этого каждому из сравниваемых признаков был сопоставлен их порядковый номер (ранг) по возрастанию или убыванию. Далее для каждой пары сопоставляемых значений была определена разность рангов (d).

Коэффициент Спирмена рассчитывался по следующей формуле:

$$R = 1 - \frac{6 \times \sum d^2}{n \times (n^2 - 1)} \quad (2.8)$$

Оценка статистической значимости корреляционной связи осуществлялась с помощью t-критерия, рассчитываемого по следующей формуле:

$$t = \frac{r\sqrt{n-2}}{\sqrt{1-r^2}} \quad (2.9)$$

Если рассчитанное значение t было меньше критического при заданном числе степеней свободы и уровне значимости, делался вывод об отсутствии статистической значимости взаимосвязи. Если больше – то корреляционная связь считалась статистически значимой. Значения коэффициента корреляции r интерпретировались в соответствии со шкалой Чеддока:

Значения коэффициента корреляции r_{xy}	Характеристика тесноты корреляционной связи
менее 0,1	связь отсутствует
0,1-0,3	слабая
0,3-0,5	умеренная
0,5-0,7	заметная
0,7-0,9	высокая
0,9-0,99	весьма высокая

С помощью полученных в исследовании данных, методом многомерной статистики (метод бинарной логистической регрессии) изучались причинно-

следственные связи, и устанавливалась роль прогностических факторов риска на риск развития рака и предраковых состояний, ассоциированных с НЯК и БК.

Выбор метода обусловлен тем, что зависимая переменная является дихотомической, а независимые переменные характеризуют как категориальные, так и количественные признаки.

Прогностическая модель имеет следующее математическое выражение:

$$p = \frac{1}{1 - e^{-z}} \quad (2.10)$$

$$z = a_0 + a_1 x_1 + a_2 x_2 + \dots + a_n x_n$$

где p – вероятность возникновения изучаемого исхода, $x_1 \dots x_n$ – значения факторов риска, измеренные в номинальной, порядковой или количественной шкале, $a_1 \dots a_n$ – коэффициенты регрессии.

Бинарная логистическая регрессия представляет собой особенный вариант множественной линейной регрессии и отличается от нее тем, что в качестве зависимой переменной используется не количественная, а дихотомическая (бинарная) переменная, имеющая лишь два альтернативных значения «да» или «нет». Кроме того, при помощи индикаторной схемы кодирования допускается использование категориальных (номинативных) переменных также и для предикторов. Таким бинарным переменным присваиваются значения 1 – «есть признак» или 0 – «нет признака» в зависимости от того, к какой категории относится субъект (больной, пациент).

Как правило, в случае с дихотомическими переменными речь идёт о некотором событии, которое может произойти или не произойти, т.е. существует альтернатива в наступлении события или исхода. В таком случае бинарная логистическая регрессия рассчитывает вероятность (риск) наступления события в зависимости от значений независимых переменных.

На втором 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), которая использует распределение χ^2 и

представляет собой квадрат отношения соответствующего коэффициента к его стандартной ошибке.

В целом статистическую (математическую) адекватность полученных моделей оценивали по величине критерия χ^2 (критерий статистической значимости влияния на зависимую переменную). Во всех процедурах бинарного логистического анализа рассчитывался достигнутый уровень значимости (p), при этом критический уровень принимался равным 0,05. Решение задачи логистического регрессионного анализа нами было реализовано с помощью процедуры Logistic Regression Statistica 6.0.

Мерой определенности, указывающей на ту часть дисперсии, которая может быть объяснена с помощью логистической регрессии, в нашем исследовании служил показатель Найджелкерка.

При изучении отдаленных результатов лечения РТК мы воспользовались интервальным методом дожития [Двойрин В.В., 1982], прожитого после лечения времени, которое позволяет вычислить показатели выживаемости, являющиеся основным критерием оценки эффекта лечения онкологических больных в отдаленный срок. Преимущества данного метода заключаются в том, что пятилетние результаты можно вычислить раньше, чем все больные будут прослежены в этот срок.

Число пациентов, которые были живы на начало каждого наступающего года, определяли по формуле:

$$n_j = n_{j-1} - (d_{j-1} + w_{j-1}) \quad (2.11)$$

где n_j – количество больных, наблюдающихся в одном интервале;

d_j – количество больных, которые умерли на протяжении каждого года наблюдения;

w_j – количество больных, которые выбыли из-под наблюдения на протяжении каждого года.

Количество больных, которые могут умереть на протяжении каждого года наблюдения, вычисляли по формуле:

$$\sqrt{n_j} = n_j - 0,5x w_j \quad (2.12)$$

Показатель летальности в каждом интервале вычисляли по формуле:

$$q_j = \frac{d_j}{n_j} \quad (2.13)$$

Показатели выживаемости в каждом интервале P_j и функцию выживания за период St_j рассчитывали по формуле, соответственно:

$$P_j = 1 - q_j; \quad St_j = \left(1 - \frac{q_j - 1}{n_j - 1}\right) \times St_{j-1} \quad (2.14)$$

Для объединения пациентов в группы для сравнения, исходя из их сходства по измеренным признакам, нами применялся двухэтапный кластерный анализ методом К-средних.

Анализ и описание проводились в несколько этапов:

- 1) выбор переменных-критериев для кластеризации;
- 2) выбор способа измерения расстояния между объектами, или кластерами;
- 3) формирование кластеров методом слияния;
- 4) интерпретация результатов.

Слияние объектов проводилось путем межгруппового связывания, при котором объединялись группы, между которыми наблюдается наименьшее среднее расстояние. В качестве способа измерения расстояния между кластерами был выбран квадрат Евклидова расстояния, согласно которому расстояние между объектами равно сумме квадратов разностей между значениями одноименных переменных объектов. Для решения проблемы шкалирования переменных, включенных в кластерный анализ, все переменные приводились к стандартной z-шкале.

После формирования кластеров, для каждого из них с помощью методов описательной статистики рассчитывались обобщающие показатели, соответствующие анализируемым признакам, которые затем сравнивались друг с другом.

РАЗДЕЛ 3

ВЛИЯНИЕ ФАКТОРОВ СРЕДЫ ОБИТАНИЯ НА ЗАБОЛЕВАЕМОСТЬ
И РАСПРОСТРАНЕННОСТЬ РАКА И НЕСПЕЦИФИЧЕСКИХ
ВОСПАЛИТЕЛЬНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ ТОЛСТОЙ КИШКИ

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. При этом, прежде всего ухудшается состояние экологической среды в районе городских населенных пунктов как наиболее техногенных территорий. Однако, в условиях высокоиндустриализированных и урбанизированных регионов, таких как Донбасс, не менее существенно изменяется экологическая среда и сельских районов.

Интенсивное отрицательное воздействие техногенной среды на организм человека в определенный период начинает превышать возможности его адаптационно-компенсаторных механизмов, что формирует состояние экологической дезадаптации населения. Состояние экологической дезадаптации организма является ведущей причиной дифференцирования по уровням заболеваемости населения городов и сельских районов. Урбанизация повлекла значительные миграционные процессы и перераспределение в социальной структуре населения – рост до 68% численности городской популяции, которая отображается на уровне и структуре онкологической заболеваемости.

Неизученными остаются влияния этиологических факторов риска на заболеваемость и распространенность НВЗТК с учетом того, что НЯК и БК относят к группе факультативных предраков.

Данный раздел работы посвящен гигиеническому ранжированию территории мест проживания населения, на основе статистической оценки влияния трех составляющих экологической среды: воздуха, питьевой воды и почвы, на заболеваемость и распространенность РТК и НВЗТК.

3.1. Эпидемиологическая характеристика заболеваемости и распространенности рака и воспалительных заболеваний ТК

Показатели заболеваемости и распространенности НВЗТК и РТК населения Донецкой области в административных территориях имеют совершенно различные уровни (табл. 2.8), (табл. 3.1).

Таблица 3.1

Показатели распространенности НВЗТК в различных районах Донецкой области (случаев на 100 000 населения)

Район	НВЗТК	БК	НЯК
Александровский	17,48	17,48	0,00
Амвросиевский	19,97	7,26	12,71
Артемовский	59,13	18,05	41,08
В.Новоселковский	20,30	2,03	18,27
Волновахский	21,92	6,74	15,17
Володарский	16,04	3,21	12,83
Добропольский	45,55	15,77	29,78
Константиновский	21,91	9,45	12,46
Красноармейский	37,81	12,94	24,88
Краснолиманский	8,22	0,00	8,22
Марьинский	29,99	11,81	18,17
Новоазовский	14,41	4,28	10,13
Першотравневый	6,84	0,00	6,84
Славянский	9,61	3,06	6,55
Старобешевский	26,76	10,71	16,06
Тельмановский	17,11	2,85	14,26
Шахтерский	19,27	6,77	12,50
Ясиноватский	29,23	8,90	20,33
Донецк+Макеевка	22,23	6,99	15,23

Однако, при этом, можно заметить и определенные закономерности. Так, на территориях имеющих высокий уровень заболеваемости РТК, как правило, чаще отмечаются высокие показатели заболеваемости НВЗТК (рис. 3.1-3.2).

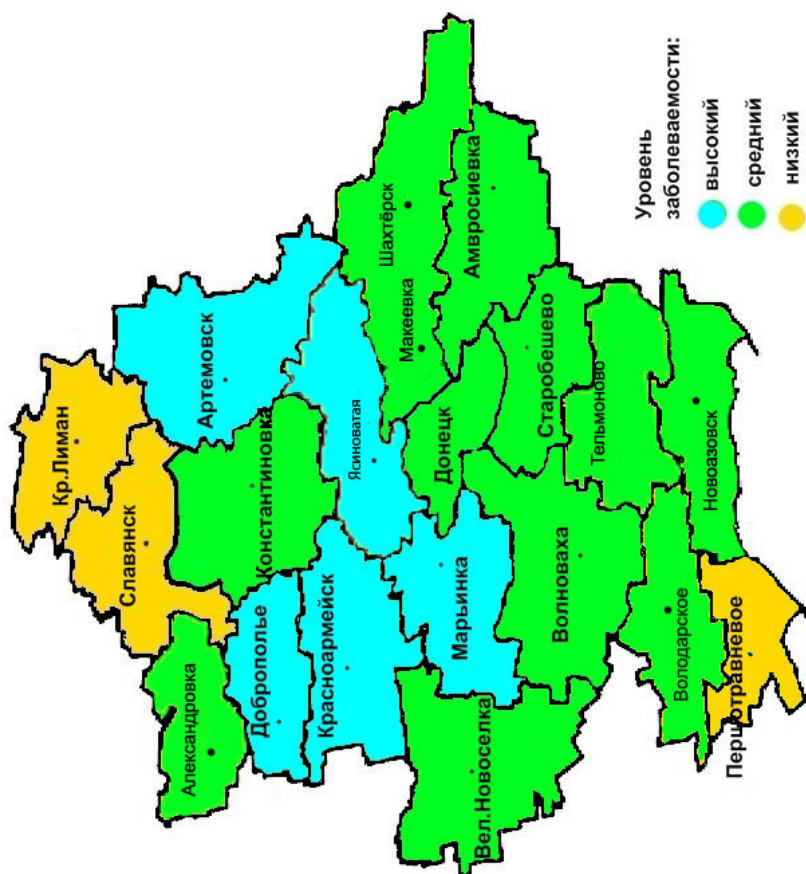


Рис. 3.1. Показатели уровней заболеваемости и распространённости НВЗТК в Донецкой области

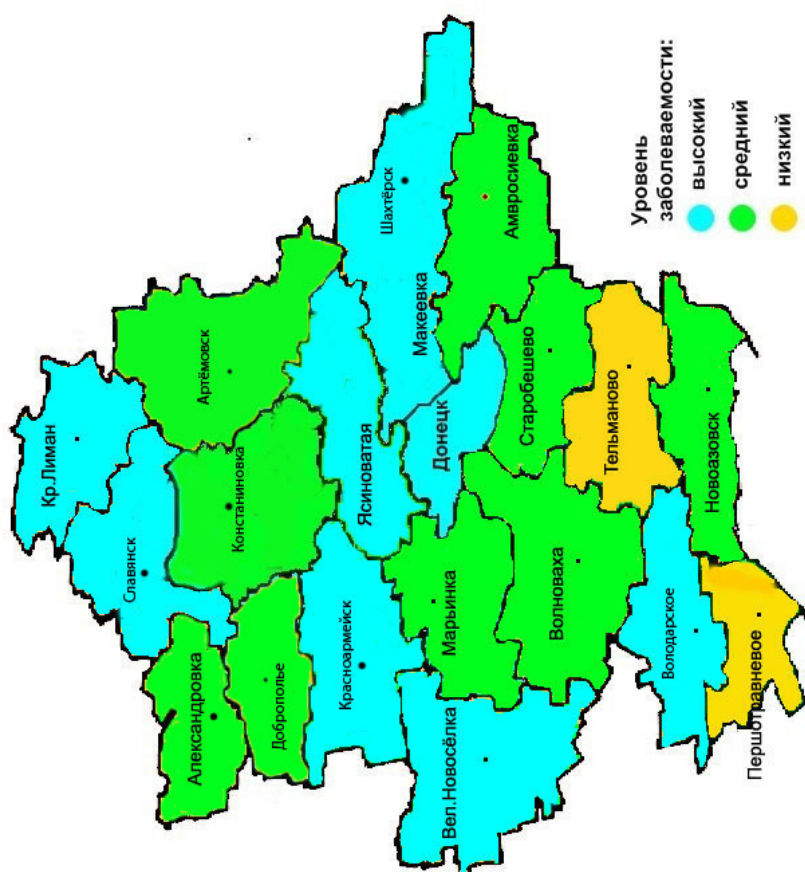


Рис. 3.2. Показатели уровней заболеваемости и распространённости РТК в Донецкой области

Таким образом, можно говорить о территориальной дифференциации заболеваемости населения различной патологией ТК. Следовательно, на данных территориях существует постоянно действующий (влияющий) комплекс неблагоприятных факторов, формирующий стабильные уровни заболеваемости населения. Такими факторами, на наш взгляд, могут быть факторы среды обитания, прежде всего экологические.

3.2. Влияние степени загрязнения атмосферного воздуха на заболеваемость и распространенность рака и воспалительных заболеваний толстой кишки

Атмосферный воздух является важнейшим фактором окружающей среды, оказывающим мощное влияние на состояние здоровья человека. Противоречивые данные имеются в литературе относительно влияния ксенобиотиков атмосферы на заболеваемость злокачественными новообразованиями [48,49,183].

С одной стороны, имеются сообщения, в основном зарубежных исследователей [37,139, 140], отрицающие или снижающие значение загрязнения воздушного бассейна в возникновении злокачественных опухолей. Абсолютный приоритет в этом случае отдается социально-экономическим факторам, курению, питанию и т.д. С другой стороны, многие авторы отмечают, что высокие концентрации вредных веществ повышают риск возникновения онкологической патологии [11, 18, 24], а основой эффективного решения проблемы профилактики негативных последствий канцерогенной нагрузки на человека является идентификация и оценка опасности факторов риска, среди которых ведущую роль играет аэрогенный путь их поступления, что до этого времени отождествляется с уровнем загрязнения атмосферного воздуха населенных пунктов [42].

Отсутствие единого мнения о степени влияния атмосферного воздуха, содержащего ксенобиотики, на возникновение онкологических заболеваний и НВЗТК послужили предпосылкой для углубленного изучения антропогенного загрязнения воздушного бассейна Донецкой области и его влияния на заболеваемость РТК и НВЗТК.

Как видно из табл. 3.2., в которой отражены результаты 35-летнего мониторинга за состоянием воздушного бассейна во всех 19 крупных районах Донецкой области, каждый четвертый анализ атмосферного воздуха не отвечает гигиеническим требованиям.

Таблица 3.2

**Показатели загрязнения атмосферного воздуха
административных территорий Донецкой области**

Административные территории Донецкой области	Интегральные показатели загрязнённости атмосферы			
	Уд. вес проб воздуха с превышением ПДК, %	P	Kсум	ИЗА ₅
Александровский	8,3±0,05	2,0±0,5	3,0±0,5	3,2±0,1
Амвросиевский	28,3±0,9	4,6±0,4	6,5±0,8	6,5±0,2
Артемовский	30,1±0,8	10,1±0,9	4,8±0,9	12,7±0,8
В.Новоселковский	10,4±0,8	2,1±0,2	3,2±0,5	3,4±0,1
Волновахский	37,8±1,3	7,0±0,2	18,7±2,1	8,2±0,2
Володарский	41,3±1,2	10,8±0,5	28,1±2,3	11,3±0,8
Добропольский	52,7±2,0	34,2±0,5	23,0±0,7	25,0±0,2
Константиновский	50,8±1,3	41,0±1,9	24,2±0,2	27,3±0,2
Красноармейский	41,0±0,9	26,0±0,9	17,8±0,9	17,2±0,8
Краснолиманский	5,3±0,4	1,5±0,3	2,1±0,4	2,2±0,1
Марьинский	34,1±0,9	7,2±0,6	19,8±1,8	38,6±0,2
Новоазовский	30,7±1,2	5,8±0,7	8,0±0,7	7,4±0,2
Первомайский	39,4±0,8	8,9±0,3	23,7±1,2	10,9±0,9
Славянский	15,4±0,6	2,9±0,4	3,7±0,8	4,3±0,1
Старобешевский	36,7±1,0	7,7±0,8	21,0±0,8	8,9±0,2
Тельмановский	17,1±0,9	2,4±0,7	4,0±0,9	4,9±0,2
Шахтерский	23,1±10,2	5,0±0,7	6,2±0,2	6,1±0,2
Ясиноватский	27,2±0,8	5,4±0,8	7,1±0,8	7,0±0,3
г. Донецк	64,9±2,2	55,0±2,0	39,7±2,2	42,4±2,8

Административные территории Донецкой области	Среднемноголетние концентрации ксенобиотиков в воздушном бассейне (мг/м ³)				
	взвешенные вещества	диоксид азота	3,4 бенз(а) пирен*	оксид углерода	диоксид серы
Александровский	0,12±0,03	0,024±0,01	0,64±0,08	3,1±0,4	0,035±0,01
Амвросиевский	0,47±0,09	0,056±0,01	0,78±0,09	6,6±0,6	0,075±0,01
Артемовский	0,28±0,02	0,04±0,01	2,8±0,05	4,8±0,1	0,09±0,02
В.Новоселковский	0,14±0,01	0,032±0,01	0,62±0,08	2,4±0,3	0,05±0,01
Волновахский	0,65±0,08	0,076±0,01	2,41±0,05	8,7±0,8	0,15±0,02
Володарский	0,57±0,07	0,084±0,01	2,78±0,08	10,5±0,5	0,13±0,01
Добропольский	0,42±0,08	0,07±0,01	7,2±0,3	9,3±0,9	0,17±0,05
Константиновский	0,51±0,02	0,20±0,05	6,5±0,08	14,4±0,8	0,21±0,04
Красноармейский	0,43±0,02	0,05±0,01	4,6±0,8	7,8±0,3	0,14±0,03
Краснолиманский	0,09±0,01	0,028±0,01	0,51±0,04	1,5±0,2	0,03±0,01
Марьинский	0,50±0,09	0,064±0,01	2,17±0,01	8,1±0,7	0,12±0,02
Новоазовский	0,42±0,07	0,072±0,01	1,85±0,06	8,4±0,9	0,10±0,02
Первомайский	0,53±0,09	0,082±0,01	2,65±0,09	10,2±0,8	0,14±0,02
Славянский	0,20±0,06	0,036±0,01	0,67±0,04	4,8±0,7	0,07±0,01
Старобешевский	0,54±0,09	0,068±0,01	2,14±0,09	7,5±0,9	0,18±0,03
Тельмановский	0,18±0,02	0,062±0,01	0,93±0,09	4,5±0,4	0,07±0,01
Шахтерский	0,29±0,06	0,042±0,01	1,03±0,02	9,3±0,9	0,09±0,01
Ясиноватский	0,41±0,08	0,048±0,01	1,27±0,08	7,2±0,8	0,09±0,02
г. Донецк	0,67±0,03	0,12±0,03	15,8±0,9	8,8±0,3	0,21±0,05

Примечания: 1) интегральные показатели: Р – комплексный показатель загрязнения; К_{сум}– суммарная концентрация; ИЗА₅ – индекс загрязнения атмосферы 5 веществами; 2) * – концентрация бенз(а)пирена приведена в нг/м³.

При этом отмечаются значительные колебания данного показателя качества воздушного бассейна по отдельным районам. Так, наиболее часто и достоверно

($p < 0,05$) превышения предельно допустимой концентрации (ПДК) загрязняющих веществ (50,8-64,9% случаев) регистрируются в атмосферном воздухе населенных пунктов центрального района Донецкой области (г. Донецк, г. Макеевка – $64,9 \pm 2,2\%$ случаев; Добропольском районе – $52,7 \pm 2,0\%$ случаев; Константиновском районе – $50,8 \pm 1,3\%$ случаев).

В атмосферном воздухе южных районов, прилегающих к городу Мариуполю и испытывающих с его стороны мощное техногенное воздействие – в Первомайском, Володарском и Волновахском, превышение ПДК загрязняющих веществ составляет 31,1-41,3% случаев. Такие же уровни загрязнения характерны для Марьинского и Старобешевского районов, на территории которых расположены крупнейшие источники атмосферных выбросов – Кураховская и Старобешевская ГРЭС.

Самое высокое качество воздушного бассейна (удельный вес анализов с превышением ПДК колеблется в пределах 5,3-15,4%, $p < 0,05$) отмечено в периферийных сельских районах, наиболее отдаленных от больших индустриальных центров и не имеющих собственных крупных источников атмосферных выбросов – в Краснолиманском, Александровском, Великоновоселовском и Славянском.

В результате качественного анализа проб атмосферного воздуха в районах Донецкой области установлено, что 85-95% всего объема ксенобиотиков, загрязняющих воздушный бассейн, составляют 5 ингредиентов: взвешенные вещества, диоксид азота (NO_2), 3,4 бенз(а)пирен, оксид углерода (CO), диоксид серы (SO_2). В связи с этим, главное внимание в гигиенической оценке качества атмосферного воздуха районов Донецкой области уделено именно этим соединениям (продолжение табл. 3.2).

Наибольший интерес в плане изучения влияния загрязнений воздушного бассейна на онкологическую заболеваемость населения представляют полициклические ароматические углеводороды (ПАУ), в особенности 3,4 бенз(а)пирен (1 класс опасности). По данным многих авторов, как зарубежных, так и отечественных [71,80,251], именно он на 80% определяет канцерогенную

опасность. Поэтому данный ксенобиотик является своеобразным индикатором, позволяющим оценить степень загрязнения окружающей среды вышеупомянутой группой соединений [32].

Среди сельских районов наиболее высокое содержание 3,4 бенз(а)пирена зарегистрировано в воздушном бассейне тех из них, которые либо испытывают техногенное влияние близлежащих крупных промышленных центров Мариуполя, Донецка, Макеевки, либо имеют на своей территории собственные значительные источники выбросов ПАУ (Старобешевская и Кураховская ГРЭС, промышленные зоны Докучаевска, Волновахи и Комсомольского). Так, самые высокие среднегодовые концентрации 3,4 бенз(а)пирена на протяжении многих лет отмечаются в следующих районах: г. Донецке ($15,8 \pm 0,9$ нг/м³), Добропольском ($7,2 \pm 0,3$ нг/м³), Константиновском ($6,5 \pm 0,08$ нг/м³), Красноармейском ($4,6 \pm 0,8$ нг/м³) районах.

Самое низкое содержание 3,4 бенз(а)пирена отмечено в воздухе районов, входящих в состав Северо-степного природно-ландшафтного региона – в Краснолиманском ($0,51 \pm 0,04$ нг/м³), Александровском ($0,64 \pm 0,08$ нг/м³) и Славянском ($0,67 \pm 0,04$ нг/м³); в Великоновоселковском районе ($0,62 \pm 0,08$ нг/м³), расположенном на западе Центрально-кряжного региона и в Амвросиевском ($0,78 \pm 0,09$ нг/м³) на его востоке; в Тельмановском ($0,93 \pm 0,09$ нг/м³), входящем в состав Приморско-степного природно-ландшафтного региона (юг области).

Большую роль в антропогенном загрязнении воздушного бассейна играют взвешенные вещества (твердые частицы, или химически активная многокомпонентная пыль), на долю которых в среднем приходится 15-20% общего объема атмосферных выбросов.

Среди сельских районов самым запыленным является воздушный бассейн г. Донецка ($0,67 \pm 0,03$ мг/м³ – 4,4 ПДК), Волновахского ($0,65 \pm 0,08$ мг/м³ – 4,3 ПДК), Володарского ($0,57 \pm 0,07$ мг/м³ – 3,8 ПДК), Старобешевского ($0,54 \pm 0,09$ мг/м³ – 3,6 ПДК), Первомайского ($0,53 \pm 0,09$ мг/м³ – 3,6 ПДК), Константиновского ($0,51 \pm 0,08$ мг/м³ – 3,5 ПДК) районов.

Наименее запылен атмосферный воздух периферийных, чисто

сельскохозяйственных районов: Краснолиманского ($0,09 \pm 0,01$ мг/м³), Александровского ($0,11 \pm 0,03$ мг/м³), Великоновоселовского ($0,14 \pm 0,01$ мг/м³).

Оксиды азота составляют около 6% всего объема атмосферных выбросов в Донецкой области, однако их роль в формировании патологии населения гораздо более велика. Эти соединения участвуют в круговороте и фотохимических превращениях полициклических ароматических углеводородов, а также могут выступать в роли предшественников образования канцерогенных нитрозосоединений в окружающей среде и непосредственно в организме человека. Важнейшим и самым опасным веществом из этой группы является диоксид азота (NO₂, 2-й класс опасности). Среди отраслей промышленности главным источником атмосферных выбросов NO₂ является энергетика (59,1%), меньшая роль принадлежит черной металлургии (31,0%), на долю всех остальных отраслей приходится менее 10% [32].

В наиболее загрязненных районах (Константиновском – $0,2 \pm 0,05$ мг/м³, г. Донецке – $0,12 \pm 0,03$ мг/м³, Володарском, Волновахском и Первомайском – $0,08 \pm 0,01$ мг/м³, Добропольском, Новоазовском и Старобешевском – $0,07 \pm 0,01$ мг/м³) в пробах атмосферного воздуха определяются концентрации NO₂, превышающие не только среднесуточную ПДК, но и максимально разовую.

Периферийные сельскохозяйственные районы (Славянский – $0,036 \pm 0,008$ мг/м³, Великоновоселковский – $0,032 \pm 0,007$ мг/м³, Краснолиманский – $0,028 \pm 0,005$ мг/м³ и Александровский – $0,024 \pm 0,005$ мг/м³) имеют самые незначительные концентрации NO₂ в окружающей среде.

Оксид углерода (угарный газ, окись углерода, монооксид углерода) – бесцветный ядовитый газ без вкуса и запаха. Химическая формула – CO. В сельской местности наиболее высокие среднесуточные концентрации CO зарегистрированы в приземном слое атмосферы Константиновского ($14,4 \pm 0,8$ мг/м³ – 4,8 ПДК), Володарского ($10,5 \pm 0,5$ мг/м³ – 3,5 ПДК), Первомайского ($10,2 \pm 0,8$ мг/м³ – 3,4 ПДК), Шахтерского и Добропольского ($9,3 \pm 0,9$ мг/м³ – 3,1 ПДК) районов.

Наименее загрязнен СО атмосферный воздух периферийных сельскохозяйственных районов: Краснолиманского ($1,5 \pm 0,2$ мг/м³), Великоновоселковского ($2,4 \pm 0,3$ мг/м³) и Александровского ($3,1 \pm 0,4$ мг/м³).

Диоксид серы (SO₂) – бесцветный газ с резким запахом. Наибольшие среднегодовое концентрации SO₂ регистрируются в центральных районах Донецкой области, имеющих мощные источники выбросов промышленных предприятий, которые сконцентрированы в г. Донецке и Константиновском районе ($0,21 \pm 0,05$ мг/м³), а также в Старобешевском ($0,18 \pm 0,03$ мг/м³), Добропольском ($0,17 \pm 0,05$ мг/м³), Марьинском ($0,16 \pm 0,02$ мг/м³), Красноармейском ($0,14 \pm 0,03$ мг/м³) районах.

Наименьшие среднегодовое концентрации SO₂ зафиксированы в сельскохозяйственных районах области, удаленных от крупных источников его выбросов: в Краснолиманском ($0,025 \pm 0,005$ мг/м³), Александровском ($0,035 \pm 0,01$ мг/м³), Великоновоселковском ($0,051 \pm 0,01$ мг/м³), Тельмановском ($0,065 \pm 0,01$ мг/м³), Амвросиевском ($0,075 \pm 0,01$ мг/м³) районах.

Таким образом, степень и спектр антропогенного загрязнения воздушного бассейна Донецкой области зависит от большого количества различных ксенобиотиков: взвешенных веществ, диоксида азота (NO₂), 3,4 бенз(а)пирена, оксида углерода (CO), диоксида серы (SO₂). Практически, все они одновременно присутствуя в атмосферном воздухе, обладают эффектом биологической суммации действия (табл. 3.2), поэтому нами были рассчитаны интегральные показатели: суммарная концентрация (K_{сум}), комплексный показатель загрязнения (Р), индекс загрязнения атмосферы, который вычислялся по 5 веществам (ИЗА₅).

Из табл. 3.2 видно, что самые значительные среднегодовое K_{сум} загрязняющих веществ за весь период наблюдения отмечены в крупнейшем промышленном центре – г. Донецке ($39,7 \pm 2,2$). А среди сельских районов наибольшие значения K_{сум} определены в тех из них, которые имеют на своей территории собственные значительные источники загрязнения атмосферы: Володарский ($28,1 \pm 2,3$), Константиновский ($24,2 \pm 0,2$), Первомайский ($23,7 \pm 1,2$),

Добропольский ($23,0 \pm 0,7$), Старобешевский ($21,0 \pm 0,8$), Марьинский ($19,8 \pm 1,8$), Волновахский ($18,7 \pm 2,1$) и Красноармейский ($17,8 \pm 0,9$) районы. Остальные районы Донецкой области имеют показатель $K_{\text{сум}} < 10$.

Потенциальное негативное влияние на здоровье человека характеризует комплексный показатель загрязнения (Р). Он отображает степень опасности каждого из ксенобиотиков и комплекса их в целом для населения. Поэтому нами были рассчитаны значения Р для изучаемых административных территорий Донецкой области (табл. 3.2).

Наибольшие значения показателя Р отмечены в населенных пунктах с максимальными уровнями загрязнения воздушного бассейна ксенобиотиками 1-го класса опасности, таким как 3,4 бенз(а)пирен. В эту группу входят: г. Донецк ($55,0 \pm 2,0$), и административные территории – Константиновский ($41,0 \pm 1,9$), Добропольский ($34,2 \pm 0,5$) и Красноармейский ($26,0 \pm 0,9$) районы. Наименьшие значения комплексного показателя загрязнения атмосферы соответственно характерны для остальных территорий Донецкой области.

Наибольшие значения индекса загрязнения атмосферы ($ИЗА_5$) зафиксированы в г. Донецке ($42,4 \pm 2,8$) и в большинстве районов, в которых зафиксированы наибольшие значения показателя Р и $K_{\text{сум}}$: Марьинский ($38,6 \pm 0,2$), Константиновский ($27,3 \pm 0,2$), Добропольский ($25,0 \pm 0,2$) и Красноармейский ($17,2 \pm 0,8$).

Подводя итог гигиенической оценки антропогенного загрязнения атмосферного воздуха Донецкой области, можно сделать вывод, что существуют территории с повышенным уровнем загрязнения атмосферного воздуха и наиболее неблагоприятные для здоровья проживающего населения. К ним относятся: г. Донецк, Володарский, Добропольский, Константиновский, Красноармейский и Марьинский районы.

Таким образом, 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 атмосферного воздуха и степени его опасности для здоровья населения: 1-я – с минимальными средними показателями, 2-я – с максимальными средними показателями (табл. 3.3, табл. 3.4).

Таблица 3.3

**Средние концентрации ксенобиотиков
в атмосферном воздухе в группах (мг/м³)**

Ксенобиотик	Первый кластер	Второй кластер
Оксид углерода	6,63±0,78	9,68±1,67
Взвешенные вещества	0,28±0,05	0,51±0,04
Диоксид азота	0,05±0,005	0,16±0,04
Диоксид серы	0,11±0,01	0,13±0,02
3,4 бенз(а)пирен, нг/м ³	2,67±0,95	4,87±1,28

Таблица 3.4

Интегральные показатели качества атмосферного воздуха в группах

Интегральные показатели качества атмосферного воздуха	Первый кластер	Второй кластер
Удельный вес (%) проб воздуха с превышением ПДК	19,78±3,81	41,66±3,63
Комплексный показатель (Р) загрязнения воздуха	5,24±0,76	21,90±5,62
Суммарная концентрация (К _{сум}) химических веществ	7,84±2,10	29,40±4,93
Индекс загрязнения атмосферы пятью веществами (ИЗА ₅)	6,64±0,75	24,92±5,10

Следующим этапом исследования было проведение сравнительного анализа распространенности случаев РТК и НВЗТК в выделенных группах (табл. 3.5).

Распространенность болезней ТК среди населения Донецкой области в зависимости от степени загрязнения атмосферного воздуха

Ксенобиотик	Концентрация ксенобиотика в воздухе	Распространенность среди населения (случаи на 10 тыс. населения)					
		НВЗТК	БК	НЯК	РТК	РОК	РПК
Оксид углерода (CO), мг/м ³	6,63±0,78	18,4±1,9	6,1±1,3	12,3±1,5	159,1±7,6	79,4±5,4	79,6±4,2
	9,68±1,67	37,3±7,1*	12,6±2,0*	24,7±5,2*	184,7±8,7*	89,1±8,7	95,6±5,8
Взвешенные вещества, мг/м ³	0,28±0,05	18,4±1,9	6,1±1,3	12,3±1,5	159,1±7,6	79,4±5,4	79,6±4,2
	0,51±0,04	37,3±7,1*	12,6±2,1*	24,7±5,2*	184,7±8,7*	89,1±8,7	95,6±5,8
Диоксид азота (NO ₂), мг/м ³	0,05±0,005	23,5±3,3	7,8±1,4	15,8±2,3	144,0±5,4	68,2±4,2	75,8±5,2
	0,16±0,04	22,1±0,2	8,2±1,2	13,9±1,4	212,9±10,5*	105,8±8,1*	107,0±5,5*
Диоксид серы (SO ₂), мг/м ³	0,11±0,01	18,8±1,7	6,4±1,2	12,5±1,3	144,0±5,4	68,2±4,2	75,8±5,2
	0,13±0,02	47,5±6,2*	15,6±1,5*	31,9±4,8*	212,9±10,5*	105,8±8,1*	107,0±5,5*
3,4 бенз(а)пирен, нг/м ³	2,67±0,95	18,8±1,7	6,4±1,2	12,5±1,3	168,6±9,3	83,9±5,9	84,7±5,1
	4,87±1,28	47,5±6,2*	15,6±1,5*	31,9±4,8*	206,6±12,4*	93,8±21,3	112,7±10,6*
Уд. вес (%) проб с превышением ПДК	19,78±3,81	14,8±1,8	4,9±1,8	9,9±1,8	140,3±4,4	66,9±4,5	73,4±5,1
	41,66±3,63	31,1±4,1*	10,5±1,4*	20,6±2,9*	209,2±10,1*	103,2±7,7*	106,0±5,0*
Р	5,24±0,76	18,4±1,9	6,1±1,3	12,3±1,5	140,3±4,4	66,9±4,5	73,4±5,1
	21,90±5,62	37,3±7,1*	12,6±2,1*	19,6±5,4*	209,2±10,1*	103,2±7,7*	106,0±5,0*
K _{сум}	7,84±2,10	16,8±2,0	5,4±1,5	11,4±1,8	140,3±4,4	66,9±4,5	73,4±5,1
	29,40±4,93	32,4±5,1*	11,1±1,7*	21,3±3,5*	209,2±10,1*	103,2±7,7*	106,0±5,0*
ИЗА ₅	6,64±0,75	18,4±1,9	6,1±1,3	12,3±1,5	140,3±4,4	66,9±4,5	73,4±5,1
	24,92±5,10	37,3±7,1*	12,6±2,0*	24,7±5,2*	209,2±10,1*	103,2±7,7*	106,0±5,0*

Примечание. * – означает статистически значимое различие (p<0,05) уровня заболеваемости в 2 кластерных группах.

Как видно из табл. 3.5, население, проживающее на территориях с высоким содержанием СО ($9,68 \pm 1,67$ мг/м³), высоким содержанием взвешенных веществ (пыли в воздухе населенных пунктов – $0,51 \pm 0,04$ мг/м³) и повышенным содержанием 3,4 бенз(а)пирена ($4,87 \pm 1,28$ нг/м³), в 2 раза чаще болеет НВЗТК (как НЯК, так и БК), а также отмечается статистически значимое различие в распространенности, а значит и заболеваемости РТК (в частности РПК).

Особенностью влияния этих ксенобиотиков на организм человека является отсутствие достоверного различия уровня заболеваемости по РОК.

В отличие от уже описанных ксенобиотиков, SO₂ обладает свойством влиять на уровень распространенности, а значит и заболеваемости по всем изучаемым нозологическим формам НВЗТ и РТК. Как видно из табл. 3.5, жители территорий с повышенным содержанием SO₂ ($0,13 \pm 0,02$ мг/м³) статистически чаще болеют: БК – $6,4 \pm 1,2$ случаев на 10 тыс. населения в первой и $15,6 \pm 1,5$ – во второй группе ($p < 0,05$). Аналогично: НЯК – $12,5 \pm 1,3$ и $31,9 \pm 4,8$; РОК – $68,2 \pm 4,2$ и $105,8 \pm 8,1$; РПК – $75,8 \pm 5,2$ и $107,0 \pm 5,5$ ($p < 0,05$).

Жители районов с повышенной концентрацией NO₂ ($0,16 \pm 0,04$ мг/м³) не имеет статистически значимого уровня различия заболеваемости в 2 группах по НВЗТК, однако, в этих группах показатели заболеваемости раком статистически отличаются друг от друга.

Доказательством того, что степень загрязнения окружающей среды, в частности атмосферного воздуха, существенным образом формирует патологическую пораженность, служит тот факт, 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_{сум} – $29,4 \pm 4,93$, ИЗА₅ – $24,92 \pm 5,1$) статистически значимо страдают чаще как НВЗТК так и РТК.

Таким образом, сравнительный анализ заболеваемости НВЗТК и РТК в зависимости от степени загрязнения атмосферного воздуха позволил нам сформулировать гипотезу о наличии единого патогенетического механизма формирования патологических процессов в толстой кишке (при развитии неспецифических воспалительных заболеваний и рака толстой кишки) у людей,

постоянно подвергающихся влиянию повышенных концентраций вредных веществ в атмосфере.

3.3. Влияние качества питьевой воды на заболеваемость и распространенность рака и воспалительных заболеваний толстой кишки

Активные техногенные процессы значительно изменяют химический состав не только атмосферы, но и поверхностных и подземных водоисточников питьевой воды. По этой причине химический состав питьевой воды имеет существенные особенности, которые зачастую выступают ведущими факторами риска возникновения различных заболеваний, в том числе онкологических [32]. Поэтому данный подраздел посвящен оценке влияния качественного состава питьевой воды административных территорий Донецкой области на заболеваемость населения НВЗТК и РТК.

Химический состав воды, используемой для хозяйственно-питьевых нужд населения городов Донецкой области, характеризуется значительной неоднородностью и включает в себя разнообразные вредные примеси антропогенного происхождения. Как следует из данных табл. 3.6, все административные территории Донецкой области значительно различаются по общим качественным показателям питьевой воды. Так, например, удельный вес всех анализов воды с превышением ПДК колеблется от минимального – $16,1 \pm 1,2\%$ в Артемовском, до максимального – $96,7 \pm 0,7\%$ в Первомайском районе.

Показатели содержания других химических элементов в питьевой воде, также имеют различия в разных районах области. Так, содержание хлоридов в питьевой воде минимально отмечается в Артемовском ($69,1 \pm 0,6$ мг\л) районе и г. Донецке ($69,5 \pm 0,5$ мг\л); магния – в Добропольском ($15,6 \pm 0,3$ мг\л) и Константиновском ($17,1 \pm 0,5$ мг\л). Другие химические элементы встречаются в питьевой воде не во всех районах. Так, барий отсутствует в питьевой воде Александровского и В.Новоселковского районов; титан, хром ванадий и стронций – в двух соседних районах области: Краснолиманском и Славянском. Также хром отсутствует в Александровском и В.Новоселковском, ванадий – в Артемовском, Красноармейском и Тельмановском, а стронций – в Александровском, В.Новоселковском и Тельмановском.

Таблица 3.6

**Распределение административных территорий Донецкой области
по качественным показателям в питьевой воде**

Административные территории Донецкой области	Удельный вес анализов воды с превышением ПДК, %	Показатели качества питьевой воды (мг/л)						
		Хлориды	Магний	Барий	Титан	Хром	Ванадий	Стронций
Александровский	80,9±1,3	373,5±2,1	153,6±2,9	–	0,18±0,01	–	0,21±0,01	–
Амвросиевский	74,2±1,2	315,6±1,6	64,5±2,9	0,35±0,01	0,46±0,01	0,6±0,03	0,09±0,01	9,8±0,2
Артемовский	16,1±1,2	69,1±0,6	98,6±1,9	0,01±0,002	0,19±0,01	0,01±0,003	–	1,3±0,03
В.Новоселковский	59,6±1,2	382,1±3,1	159,3±4,0	–	0,14±0,01	–	0,05±0,004	–
Волновахский	87,8±0,7	364,5±4,0	160,5±2,4	0,38±0,01	0,39±0,01	0,5±0,03	0,16±0,01	9,7±0,2
Володарский	92,1±0,7	705,1±7,1	167,1±3,1	0,37±0,01	0,62±0,01	0,9±0,04	0,07±0,004	6,2±0,2
Добропольский	36,1±1,4	286,4±1,8	15,6±0,3	0,07±0,002	0,31±0,03	0,2±0,002	0,18±0,01	–
Константиновский	19,4±0,9	120,6±1,3	17,1±0,5	0,26±0,04	0,77±0,01	0,21±0,004	0,06±0,002	5,8±0,1
Красноармейский	45,9±2,4	212,7±2,4	76,3±1,0	0,05±0,003	0,46±0,01	0,11±0,004	–	7,8±0,1
Краснолиманский	57,5±1,5	254,3±4,9	91,8±2,1	0,09±0,01	–	–	–	–
Марьинский	62,2±1,4	294,5±5,9	27,6±1,1	0,41±0,01	0,58±0,02	1,5±0,05	0,18±0,01	11,4±0,2
Новоазовский	92,1±0,9	685,9±6,7	243,6±5,2	0,39±0,01	0,76±0,01	0,9±0,03		9,1±0,2
Первомайский	96,7±0,7	988,6±32,9	235,4±2,8	0,53±0,01	0,82±0,01	1,7±0,04	0,14±0,015	12,9±0,2
Славянский	65,3±0,8	270,7±6,9	90,9±2,4	0,12±0,01	–	–	–	–
Старобешевский	63,8±1,1	299,6±5,1	58,2±2,3	0,42±0,01	0,67±0,01	1,1±0,02	0,14±0,004	11,6±0,1
Тельмановский	68,6±1,6	327,0±1,5	152,4±3,4	0,43±0,01	0,67±0,02	0,7±0,03	–	10,3±0,2
Шахтерский	70,3±1,3	308,5±4,6	34,1±1,1	0,48±0,01	0,54±0,01	1,3±0,03	0,12±0,01	11,0±0,1
Ясиноватский	56,1±0,7	287,6±7,2	72,8±1,8	0,41±0,02	0,43±0,01	1,2±0,04	0,11±0,004	7,1±0,1
г. Донецк	32,5±1,3	69,5±0,5	31,8±0,8	0,06±0,003	0,34±0,01	0,06±0,003	0,01±0,002	6,2±0,09

В то же время, максимальные концентрации данных элементов характерны только для одного Первомайского района Донецкой области. В питьевой воде этого района содержание хлоридов, бария, титана, хрома и стронция составляет, соответственно: $988,6 \pm 32,9$ мг\л, $0,53 \pm 0,1$ мг\л, $0,82 \pm 0,01$ мг\л, $1,7 \pm 0,04$ мг\л, $12,9 \pm 0,2$ мг\л. Для магния максимальная концентрация в Новоазовском районе ($243,6 \pm 5,2$ мг\л).

Проведенный кластерный анализ позволил нам разделить административные территории Донецкой области на 2 группы. В первую 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 вторую группу вошли районы Донецкой области, в питьевой воде которых концентрация химических элементов превышает ПДК, а удельный вес проб воды с превышением ПДК выше в 2,5 раза – $73,4 \pm 3,8\%$ (табл. 3.7).

Таблица 3.7

Показатели средних концентраций химических элементов в питьевой воде в группах административных территорий Донецкой области с различным ранговым уровнем загрязнения (мг\дм³)

Химический элемент	Первый кластер	Второй кластер
Стронций (Sr) (ПДК=7,0)	$5,64 \pm 1,14$	$10,22 \pm 0,63$
Ванадий (V) (ПДК=0,1)	$0,095 \pm 0,015$	$0,19 \pm 0,01$
Хром (Cr) (ПДК=0,5)	$0,32 \pm 0,08$	$0,96 \pm 0,12$
Титан (Ti) (ПДК=0,25) (ЕС)	$0,11 \pm 0,06$	$0,47 \pm 0,06$
Барий (Ba) (ПДК=0,1)	$0,04 \pm 0,02$	$0,34 \pm 0,04$
Магний (Mg) (ПДК=50,0) (ЕС)	$56,6 \pm 8,75$	$181,7 \pm 15,06$
Хлориды (ПДК=350,0)	$264,8 \pm 24,8$	$793,2 \pm 97,9$

Как видно из табл. 3.7, питьевая вода в административных территориях, вошедших в первую группу, характеризуется концентрациями химических элементов

значительно ниже ПДК. Во вторую группу вошли территории, характеризующиеся значительным загрязнением питьевой воды такими элементами как: стронций (Sr), ванадий (V), хром (Cr), титан (Ti), барий (Ba), магний (Mg) и хлориды, в концентрациях, постоянно превышающих ПДК. Вода в этих населенных местах имеет более высокую общую минерализацию (в 4,5 раза) и общую жесткость (в 1,6 раза).

Следующим этапом исследования было проведение сравнительного анализа распространенности случаев РТК и НВЗТК в выделенных группах (табл. 3.8).

Сравнительный анализ показал, что общая распространенность НВЗТК, в том числе и отдельно по НЯК и БК, растет с увеличением удельного веса проб питьевой воды с превышением ПДК.

В частности, для НВЗТК в первой группе этот показатель составляет $18,4 \pm 1,9$ случаев на 100000 населения, а во второй – $37,3 \pm 7,1$ случаев на 100000 населения ($p=0,01$). Для БК в первой группе этот показатель составляет $6,1 \pm 1,3$ случаев на 100000 населения, а во второй – $12,6 \pm 2,0$ случаев на 100000 населения ($p=0,02$). Для НЯК в первой группе этот показатель составляет $12,3 \pm 1,5$ случаев на 100000 населения, а во второй – $24,7 \pm 5,2$ случаев на 100000 населения ($p=0,04$).

Удельный вес проб питьевой воды с превышением ПДК также негативно влияет на показатели общей распространенности РТК, в том числе и отдельно по РОК и РПК. Так, для РТК в первой группе он составляет $169,9 \pm 10,0$ случаев на 100000 населения, а во второй – $196,0 \pm 24,9$ случаев на 100000 населения. В первой группе распространенность РОК составляет $84,4 \pm 6,3$ случаев на 100000 населения, а во второй – $90,4 \pm 16,8$ случаев на 100000 населения. Для РТК в первой группе распространенность – $85,2 \pm 5,4$ случаев на 100000 населения, а во второй – $105,5 \pm 10,9$ случаев на 100000 населения.

Анализ данных табл. 3.8 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.

Таблица 3.8

Распространенность болезней толстой кишки среди населения Донецкой области в зависимости от степени загрязнения питьевой воды химическими элементами

Химический элемент	Концентрация химического элемента, мг/дм ³	Распространенность среди населения Донецкой области (случаи на 10 тыс. населения)					
		НВЗТК	БК	НЯК	РТК	РОК	РПК
Уд.вес проб воды (в %) выше ПДК	30,0±5,5	18,4±1,9	6,1±1,3	12,3±1,5	169,7±7,0	84,4±6,3	85,2±5,4
	73,4±3,8	37,3±7,1*	12,6±2,0*	24,7±5,2*	196,0±10,9*	90,4±16,8	105,5±10,9
Ванадий (V) (ПДК=0,1)	0,09±0,02	20,5±1,9	6,2±1,1	14,2±1,2	177,7±3,7	94,0±7,4	83,7±8,7
	0,2±0,01	31,0±4,8*	15,0±1,7*	15,9±8,7	190,6±4,9*	93,0±17,8	97,6±9,2
Стронций (Sr) (ПДК=7,0)	5,6±1,1	34,1±6,9	11,3±1,9	22,8±5,0	224,2±13,6	113,3±10,7	110,9±7,8
	10,2±0,6	19,2±2,3*	5,9±1,3*	13,2±1,1*	147,7±6,6*	69,1±5,4*	78,6±6,3*
Хром (Cr) (ПДК=0,5)	0,3±0,08	47,5±6,2	15,6±1,5	31,9±4,8	187,5±8,4	89,9±11,19	97,6±8,1
	0,96±0,12	20,5±1,9*	6,6±1,0*	13,9±1,0*	165,7±5,9*	82,7±5,3	82,9±7,1
Минерализация (ПДК=1000,0)	1813,7±217,8	27,3±4,2	10,2±1,6	17,1±3,2	181,0±3,5	89,7±8,2	91,3±7,2
	4552,5±405,9	16,7±1,9*	3,8±0,9*	12,9±1,4	169,0±4,1*	79,7±9,5	89,3±7,5
Титан (Ti) (ПДК=0,25) (ЕС)	0,11±0,06	47,5±6,2	15,6±1,5	31,9±4,8	159,1±9,3	79,4±5,5	79,7±5,1
	0,47±0,06	20,3±1,6*	7,0±1,2*	13,2±1,8*	188,4±5,2*	91,3±10,1	97,2±6,9*
Барий (Ba) (ПДК=0,1)	0,04±0,02	47,5±6,2	15,6±1,5	31,9±4,8	172,4±5,5	84,0±7,1	88,4±5,8
	0,34±0,04	18,8±1,9*	5,9±1,0*	12,9±1,1*	192,7±8,5*	91,9±16,3	100,8±13,2
Магний (Mg) (ПДК=50,0) (ЕС)	56,6±8,7	27,5±4,2	9,3±1,5	18,2±2,8	161,1±7,2	77,0±9,8	84,1±3,8
	181,7±15,1	16,3±1,8*	5,2±2,2	11,1±2,3	185,7±8,4*	91,3±7,8	94,3±4,7*
Хлориды (ПДК=350,0)	264,8±24,8	25,4±3,3	8,8±1,4	16,6±2,8	137,6±5,4	63,8±5,7	73,8±6,3
	793,2±97,9	12,4±2,8*	2,5±1,3*	9,9±1,7*	183,9±10,7*	90,2±6,5*	93,7±5,7*
Сульфаты (ПДК=500,0)	983,3±120,5	26,6±3,6	8,6±1,4	17,9±2,4	137,6±5,4	63,8±5,7	73,8±6,3
	2599,2±411,5	14,8±1,9*	5,6±3,1	8,8±2,5*	183,9±10,7*	90,2±6,5*	93,7±5,7*

Примечание. * – означает статистически значимое различие ($p < 0,05$) уровня заболеваемости в 2 кластерных группах.

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).

Примером 1-го варианта служит увеличение показателей распространенности НВЗТК с повышением концентрации ванадия в воде с $20,5 \pm 1,9$ в первой группе до $31,0 \pm 4,8$ случаев на 100000 населения во второй группе ($p=0,045$).

Для БК – с $6,2 \pm 1,1$ в первой группе до $15,0 \pm 1,7$ случаев на 100000 населения во второй группе ($p=0,011$). Аналогичным образом отличаются показатели распространенности РТК от $177,7 \pm 3,7$ случаев на 100000 населения в первой группе до $190,6 \pm 4,9$ случаев на 100000 населения во второй группе ($p=0,048$).

Обратная закономерность (2-й вариант) отмечается со Sr и Cr , когда дефицит данных химических микроэлементов приводит к достоверному увеличению распространенности НВЗТК во второй группе с $19,2 \pm 2,3$ до $34,1 \pm 6,9$ случаев на 100000 населения ($p=0,03$) для Sr и с $20,5 \pm 1,9$ до $47,5 \pm 6,2$ случаев на 100000 населения ($p=0,01$) для Cr . Аналогичное соотношение показателей и уровня заболеваемости мы наблюдаем и в группе пациентов с БК: соответственно, с $5,9 \pm 1,3$ до $11,3 \pm 1,9$ случаев на 100000 населения ($p=0,04$) для Sr и с $6,6 \pm 1,0$ до $15,6 \pm 1,5$ случаев на 100000 населения ($p=0,01$) для Cr . У пациентов НЯК: соответственно, с $13,2 \pm 1,1$ до $22,8 \pm 5,0$ случаев на 100000 населения ($p=0,05$) для Sr и с $13,9 \pm 1,0$ до $31,9 \pm 4,8$ случаев на 100000 населения ($p=0,01$) для Cr .

При этом показатели распространенности РТК для Sr также достоверно отличаются в 1-й группе с $147,7 \pm 6,6$ до $224,2 \pm 13,6$ случаев на 100000 населения ($p=0,002$). Аналогичную картину мы наблюдаем в отдельной группе пациентов с РОК: соответственно, от $69,1 \pm 5,4$ до $113,3 \pm 10,7$ случаев на 100000 населения ($p=0,005$) и в группе пациентов с РПК с $88,6 \pm 6,3$ до $110,9 \pm 7,0$ случаев на 100000 населения ($p=0,01$). Для Cr имеет место достоверный ($p=0,042$) рост показателя распространенности у больных РТК (с $165,7 \pm 5,9$ до $187,5 \pm 8,4$ случаев на 100000 населения) и тенденция к росту показателей и отдельно для РОК и РПК.

Такая же закономерность присуща для показателей общей минерализацией воды, когда рост минерализации приводит к снижению показателей распространенности НВЗТК с $27,3 \pm 4,2$ до $16,7 \pm 1,9$ случаев на 100000 населения ($p=0,033$), особенно у больных БК: с $3,8 \pm 0,9$ до $10,2 \pm 1,6$ случаев на 100000 населения ($p=0,01$). При этом, также наблюдается снижение распространенности РТК со $181,0 \pm 3,5$ до $169,0 \pm 4,1$ случаев на 100000 населения ($p=0,031$).

Зависимость перекрестного характера, а именно – снижение распространенности НВЗТК с одновременным ростом распространенности рака отмечается при анализе влияния титана на НВЗТК и РТК. Как видно из табл. 3.8, с увеличением содержания титана в воде мы наблюдаем обратно перекрестную зависимость: происходит достоверное ($p<0,05$) снижение распространенности НВЗТК с $47,5 \pm 6,2$ случаев на 100000 населения в первой группе до $20,3 \pm 1,6$ случаев на 100000 населения во второй группе. Для БК этот показатель снижается более чем в 2 раза: с $15,6 \pm 1,5$ случаев на 100000 населения в первой группе, до $7,0 \pm 1,2$ случаев на 100000 населения во второй группе. При НЯК цифра снижения еще более весома: с $31,9 \pm 4,8$ случаев на 100000 населения в первой группе до $13,2 \pm 1,8$ случаев на 100000 населения во второй группе. На фоне снижения распространенности НВЗТК, при увеличении содержания титана в воде, происходит рост распространенности рака. В первой группе для РТК этот показатель составляет $159,1 \pm 9,3$, а во второй – $188,4 \pm 5,2$ случаев на 100000 населения ($p<0,05$). В первой группе для РОК этот показатель составляет $79,4 \pm 5,5$, а во второй – $91,3 \pm 10,1$ случаев на 100000 населения. В первой группе для РПК этот показатель составляет $79,7 \pm 5,1$, а во второй – $97,2 \pm 6,9$ случаев на 100000 населения ($p<0,05$).

Такую же обратно перекрестную зависимость мы можем наблюдать при увеличении концентрации в питьевой воде бария, магния, хлоридов и сульфатов, когда с увеличением концентрации указанных элементов наблюдается снижение распространенности НВЗТК с одновременным ростом распространенности рака.

Таким образом, сравнительный анализ позволил выделить 3 варианта взаимозависимости заболеваемости и распространенности НВЗТК и РТК от микроэлементного состава питьевой воды: «прямой», «обратный» и

«перекрестный». При этом «перекрестная» зависимость не может являться общим патогенетическим фактором между НВЗТК и РТК.

3.4. Влияние содержания различных микроэлементов в почве на заболеваемость и распространенность рака и воспалительных заболеваний толстой кишки

Гигиеническое значение почвы чрезвычайно велико и многогранно. С одной стороны, она является главным фактором формирования естественных и искусственных биогеохимических провинций, играющих ведущую роль в возникновении и профилактике эндемических заболеваний, а с другой – выступает в роли среды, обеспечивающей циркуляцию экзогенных химических веществ в системе «внешняя среда – человек». Особое значение принадлежит почве как источнику загрязнения атмосферного воздуха, воды и пищевых продуктов. Почва является главным элементом биосферы, где происходит миграция и обмен всех химических элементов [23, 26, 27].

В Донецкой области более 95% почв относятся к техногенно измененным в результате интенсивного использования их в промышленности и сельском хозяйстве [32].

Как видно из табл. 3.9, 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 наиболее 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. Как известно, ртуть (Hg) относится к

первому класс опасности и считается наиболее токсичной среди тяжелых металлов.

Данные табл. 3.9 показывают, что Hg распределена в почвах Донецкой области крайне неравномерно. При этом среди районов максимальное содержание Hg, достоверно ($p < 0,05$) превышающее гигиенические нормативы, отмечено в Константиновском районе ($2,6 \pm 0,13$ мг\кг) и в г. Донецке ($2,0 \pm 0,06$ мг\кг), а минимальное ($p < 0,05$) – в Краснолиманском ($0,02 \pm 0,002$ мг\кг), Александровском ($0,03 \pm 0,002$ мг\кг), В.Новоселковском ($0,04 \pm 0,003$ мг\кг) и Тельмановском ($0,06 \pm 0,004$ мг\кг) районах.

Таблица 3.9

Гигиеническая характеристика качества почв городов Донецкой области

Административные территории Донецкой области	Удельный вес анализов почвы с превышением ПДК по пестицидам, %	Среднемноголетние концентрации химических веществ в почве (мг/кг)	
		Ртуть (Hg)	Медь (Cu)
Александровский	$1,0 \pm 0,1$	$0,03 \pm 0,002$	$23,3 \pm 0,6$
Амвросиевский	$9,1 \pm 0,4$	$0,11 \pm 0,004$	$30,1 \pm 0,9$
Артёмовский	$17,7 \pm 0,1$	$0,32 \pm 0,01$	$48,5 \pm 0,6$
В.Новосёлковский	$4,9 \pm 0,3$	$0,04 \pm 0,003$	$25,6 \pm 0,6$
Волновахский	$7,5 \pm 0,3$	$0,20 \pm 0,007$	$47,3 \pm 1,2$
Володарский	$1,7 \pm 0,1$	$0,27 \pm 0,008$	$62,1 \pm 1,3$
Добропольский	$8,7 \pm 0,1$	$0,15 \pm 0,008$	$30,9 \pm 0,4$
Константиновский	$9,0 \pm 0,2$	$2,6 \pm 0,13$	$49,8 \pm 1,0$
Красноармейский	$3,3 \pm 0,1$	$0,45 \pm 0,014$	$50,5 \pm 0,8$
Краснолиманский	$2,0 \pm 0,2$	$0,02 \pm 0,002$	$24,7 \pm 0,4$
Марьинский	$16,3 \pm 0,5$	$0,19 \pm 0,007$	$47,8 \pm 0,9$
Новоазовский	$0,6 \pm 0,1$	$0,08 \pm 0,006$	$35,0 \pm 0,7$
Первомайский	$4,4 \pm 0,2$	$0,32 \pm 0,006$	$49,6 \pm 1,1$
Славянский	$3,2 \pm 0,2$	$0,10 \pm 0,005$	$44,2 \pm 1,1$
Старобешевский	$7,2 \pm 0,4$	$0,22 \pm 0,007$	$60,8 \pm 1,3$
Тельмановский	$3,6 \pm 0,2$	$0,06 \pm 0,004$	$28,7 \pm 1,0$
Шахтёрский	$5,9 \pm 0,3$	$0,16 \pm 0,006$	$41,3 \pm 1,2$
Ясиноватский	$11,8 \pm 0,3$	$0,28 \pm 0,008$	$38,6 \pm 0,8$
г. Донецк	$4,3 \pm 0,1$	$2,0 \pm 0,06$	$120,7 \pm 1,4$

Таблица 3.9 (продолжение)

Административные территории Донецкой области	Среднегодовое содержание химических веществ в почве (мг/кг)					
	Барий (Ba)	Литий (Li)	Хром (Cr)	Цинк (Zn)	Титан (Ti)	Ванадий (V)
Александровский	400,5±6,2	28,7±0,7	94,5±1,3	7,2±0,3	481,3±5,9	86,3±1,4
Амвросиевский	599,8±9,0	41,5±0,6	115,2±1,8	148,7±2,3	498,9±6,5	105,7±3,0
Артёмовский	875,2±19,5	31,2±0,9	110,8±1,7	352,1±2,0	473,1±8,4	118,5±0,8
В.Новосёлковский	410,1±4,6	26,1±0,7	94,8±1,5	9,6±0,4	264,6±4,7	79,6±1,5
Волновахский	801,3±19,0	50,4±1,6	150,5±2,6	76,5±2,4	404,8±3,0	99,2±3,2
Володарский	858,7±12,3	53,8±0,8	868,5±23,5	90,8±2,3	398,7±3,0	101,1±2,1
Добропольский	709,4±17,7	29,0±0,8	307,4±5,6	96,5±1,6	487,9±5,9	105,3±2,7
Константиновский	492,1±17,1	27,8±0,9	147,6±1,7	850,0±7,5	490,3±6,7	110,2±2,3
Красноармейский	823,5±26,2	32,1±0,5	320,3±7,7	107,5±1,5	495,1±7,5	100,6±1,5
Краснолиманский	327,8±4,4	25,0±0,6	93,2±1,5	17,6±0,8	80,6±2,9	75,3±1,4
Марьинский	795,6±13,8	51,2±1,1	168,9±3,2	74,2±2,7	436,9±3,5	104,8±2,5
Новоазовский	650,7±10,7	44,5±1,2	98,7±2,4	10,3±0,4	172,1±3,8	98,1±2,1
Первомайский	896,5±12,9	52,5±1,1	397,6±4,3	89,5±2,9	390,1±5,4	99,6±2,3
Славянский	385,6±7,6	30,2±0,9	101,3±2,5	20,4±1,4	121,2±3,1	82,5±2,1
Старобешевский	850,1±14,8	51,6±1,1	258,7±4,9	150,2±1,3	460,3±4,9	103,2±2,5
Тельмановский	430,7±6,6	29,1±0,9	95,9±1,7	9,8±0,4	203,5±5,1	89,4±1,9
Шахтёрский	600,4±8,3	50,0±1,7	120,7±1,9	48,6±1,3	466,5±3,4	97,3±1,9
Ясиноватский	703,6±14,3	39,8±0,7	120,4±2,3	102,3±1,8	470,1±5,2	85,1±1,8
г. Донецк	1098,1±16,0	53,1±1,2	206,5±2,3	250,1±2,9	480,4±10,5	90,3±1,8

Концентрация меди (Cu) в наземном слое почвы Донецкой области за исключением г. Донецка ($120,7 \pm 1,5$ мг/кг), Володарского ($62,1 \pm 1,3$ мг/кг) и Старобешевского ($60,8 \pm 1,3$ мг/кг) районов не превышает гигиенический норматив.

Щелочной металл барий (Ba) малотоксичен и относится к 3 классу опасности. Его распределение в почвах Донбасса достаточно равномерное. Только в 4 районах мы отмечаем предельно низкие концентрации Ba, а именно: в Краснолиманском ($327,8 \pm 4,4$ мг/кг), Славянском ($385,6 \pm 7,6$ мг/кг), Александровском ($400,5 \pm 6,2$ мг/кг) и Тельмановском ($430,7 \pm 6,6$ мг/кг) районах. На остальных территориях содержание Ba колеблется от 600 до 800 мг/кг, а в г. Донецке превышает 1000 мг/кг почвы.

Литий (Li) – щелочной металл, широко распространенный в почвах Донецкой области. Это обусловлено, с одной стороны, высоким естественным содержанием его в богатых гумусом черноземных почвах, а с другой – интенсивным поступлением в окружающую среду в результате антропогенной деятельности [32]. Самое высокое ($p < 0,05$) содержание Li зарегистрировано в почвах Володарского ($53,8 \pm 0,8$ мг/кг), Первомайского ($52,5 \pm 1,1$ мг/кг), Старобешевского ($51,6 \pm 1,1$ мг/кг) сельских районах и г. Донецка ($53,1 \pm 1,2$ мг/кг).

Хром (Cr) достаточно широко распространен в черноземных почвах. Большее содержание хрома отмечается в почвах индустриально-городских агломераций (в среднем $266,1 \pm 26,9$ мг/кг), по сравнению с сельскими районами (в среднем $198,5 \pm 31,6$ мг/кг) [32]. Среди сельских районов области наиболее значительные концентрации Cr отмечались в Володарском ($868,5 \pm 23,5$ мг/кг) и Первомайском ($397,6 \pm 4,3$ мг/кг) районах, а самые низкие – в Краснолиманском ($93,2 \pm 1,5$ мг/кг) и Александровском ($94,5 \pm 1,3$ мг/кг).

Цинк (Zn) сравнительно широко распространен в почвах Донбасса. Среди сельских районов наибольшее содержание изучаемого металла отмечено в Константиновском ($850,0 \pm 7,5$ мг/кг) и Артемовском ($352,1 \pm 2,0$ мг/кг) районах, а наименьшее в Александровском ($7,2 \pm 0,3$ мг/кг), Великоновоселковском ($9,6 \pm 0,4$ мг/кг) и Тельмановском ($9,8 \pm 0,4$ мг/кг).

Наибольшая концентрация титана (Ti) в поверхностном слое почвы отмечается в Амвросиевском ($498,9 \pm 6,5$ мг/кг) и Красноармейском ($495,1 \pm 7,5$ мг/кг) районах, а наименьшая – в Краснолиманском ($80,6 \pm 2,9$ мг/кг) и Славянском ($121,2 \pm 3,1$ мг/кг).

Повышенное содержание ванадия (V) отмечается в Артемовском ($118,5 \pm 0,8$ мг/кг) и Константиновском ($110,2 \pm 2,3$ мг/кг) районах, а наименьшее его содержание – в Краснолиманском ($75,3 \pm 1,4$ мг/кг) и В.Новосёлковском ($79,6 \pm 1,5$ мг/кг).

С помощью кластерного анализа было произведено распределение административных территорий Донецкой области в зависимости от уровня загрязнения почвы и степени его опасности для здоровья населения на 2 кластерные группы: 1-й кластер – с минимальными средними показателями содержания; 2-й кластер – с максимальными средними показателями содержания химических элементов (табл. 3.10).

Таблица 3.10

**Средние многолетние концентрации химического элемента
в почве в кластерных группах, мг/кг**

Ксенобиотик	Первый кластер	Второй кластер
Ртуть (Hg)	$0,16 \pm 0,03$	$1,68 \pm 0,64$
Медь (Cu)	$29,6 \pm 1,9$	$56,6 \pm 6,7$
Барий (Ba)	$455,9 \pm 35,4$	$823,9 \pm 36,2$
Литий (Li)	$36,1 \pm 3,4$	$42,9 \pm 3,6$
Хром (Cr)	$104,6 \pm 3,5$	$314,0 \pm 75,0$
Цинк (Zn)	$17,6 \pm 5,5$	$199,0 \pm 63,8$
Титан (Ti)	$168,4 \pm 32,0$	$459,0 \pm 9,8$
Ванадий (V)	$82,6 \pm 2,5$	$101,4 \pm 2,1$
УД вес ПДК почвы по пестицидам	$4,6 \pm 1,8$	$7,0 \pm 1,2$

Следующим этапом исследования было проведение сравнительного анализа распространенности случаев РТК и НВЗТК в двух группах административных территорий, полученных в результате кластерного анализа (табл. 3.11).

Сравнительный анализ свидетельствует о наличии выраженных закономерностей в формировании заболеваемости населения в зависимости от концентрации химических элементов в почве населенных мест.

**Распространенность болезней толстой кишки среди населения Донецкой области
в зависимости от степени загрязнения почвы химическими элементами**

Химический элемент	Концентрация химического элемента в почве, мг/кг	Уровень распространенности среди населения Донецкой области (случай на 10 тыс. населения)					
		НВЗТК	БК	НЯК	РТК	РОК	РПК
Ртуть	0,16±0,03	20,6±2,4	5,4±1,4	15,2±2,4	159,1±7,3	79,4±5,4	79,6±4,7
	1,68±0,64	27,3±2,3*	9,8±1,6*	17,5±3,8	184,7±10,3*	89,1±8,7	95,6±5,6*
Медь	29,6±1,9	19,5±1,7	7,3±2,3	12,2±3,1	153,7±10,2	72,5±6,4	81,2±6,6
	56,6±6,7	24,7±1,9*	8,2±1,6	16,5±2,9	193,3±13,5*	95,9±8,6	97,4±7,1
Барий	455,9±35,4	16,7±1,8	6,1±2,0	10,6±2,0	165,3±5,5	77,4±4,1	87,9±4,6
	823,9±36,2	28,2±4,5*	9,1±1,7	19,1±2,9*	186,8±8,2*	93,8±4,4*	93,0±9,2
Литий	36,1±3,4	23,6±5,3	8,0±2,2	15,6±3,8	144,0±5,4	68,2±4,2	75,8±5,2
	42,9±3,6	23,1±2,6	7,6±1,2	15,5±1,7	212,9±10,5*	105,8±8,1*	107,0±5,5*
Хром	104,6±3,5	21,5±4,6	7,1±2,0	14,4±3,5	161,0±10,3	78,5±4,8	82,5±4,6
	314,0±75,0	25,4±3,8	8,6±1,6	16,8±2,3	194,0±11,0*	94,4±6,2*	99,6±7,2*
Цинк	17,6±5,5	15,2±1,8	5,2±2,2	10,0±2,2	164,7±6,3	79,0±5,4	85,7±5,6
	199,0±63,8	28,1±4,0*	9,3±1,5	18,8±2,7*	183,6±6,5*	90,1±7,8	93,4±7,6
Титан	168,4±32,0	13,9±2,3	2,4±0,7	11,5±2,1	163,0±4,7	73,5±4,6	89,5±6,0
	459,0±9,8	26,7±3,6*	9,7±1,4*	17,0±2,7	181,5±8,4*	90,5±5,3*	91,0±6,8
Ванадий	82,6±2,5	17,9±1,8	4,2±1,6	13,7±2,7	186,8±8,0	97,6±6,0	89,2±14,2
	101,4±2,1	25,3±2,6*	9,1±1,5*	16,2±2,7	165,9±6,2*	81,9±4,2*	91,1±5,3
Содержание пестицидов	5,7±0,9	13,6±2,8	5,2±2,3	8,4±2,4	136,6±4,8	66,3±5,6	70,3±5,9
	6,4±1,2	21,1±2,4*	6,9±1,4	14,2±1,5*	202,8±6,6*	102,6±5,5*	100,2±4,1*

Примечание. * – означает статистически значимое различие ($p < 0,05$) уровня заболеваемости в 2 кластерных группах.

Эти закономерности заключаются в следующем: на административных территориях, почва которых интенсивно загрязняется металлами и пестицидами антропогенного происхождения, население чаще страдает патологией ТК.

Как видно из табл. 3.11, среди жители районов, относящихся ко 2 кластерной группе (с повышенной концентрацией металлов: Hg, Cu, Ba, Zn, Ti, и V, и имеющими повышенное содержание пестицидов в почве) отмечается повышенная распространенность и НВЗТК, и РТК одновременно.

Такие химические элементы как Li и Cr не имеют такого патогенетического значения для развития НВЗТК. Однако, указанные элементы имеют значение для формирования заболеваемости РТК, так как население, проживающее на территориях загрязненных Li и Cr в 1,2-1,5 раза страдают РОК и РПК.

В частности: население 2-й кластерной группы с высоким уровнем содержания в почве Hg имеет уровень распространенности НВЗТК $27,3 \pm 2,3$ и РТК $184,7 \pm 10,3$ в сравнении с аналогичными показателями первого кластера: $20,6 \pm 2,4$ и $159,1 \pm 7,3$ случаев на 10000 населения ($p < 0,05$). К тому же, мы отмечаем в этой группе повышенную заболеваемость БК ($9,8 \pm 1,6$) и РПК ($95,6 \pm 5,6$).

Повышенную заболеваемость НВЗТК и в частности БК (до $9,7 \pm 1,4$) мы отмечаем среди населения, проживающего на территориях с повышенным загрязнением Ti (для НВЗТК – $26,7 \pm 3,6$, для РТК – $181,5 \pm 8,4$ случаев на 10000 населения). При этом отмечается достоверное увеличение распространенности РОК ($90,5 \pm 5,3$).

Повышение уровня распространенности БК наблюдали и при увеличении содержания в почве V ($9,1 \pm 1,5$ мг/кг) при повышении уровня распространенности НВЗТК до $25,3 \pm 2,6$. При этом наблюдаем «обратную» закономерность – снижение распространенности РТК ($165,9 \pm 6,2$), в частности РОК (до $81,9 \pm 4,2$) при повышении концентрации указанного вещества.

НЯК достоверно чаще встречается среди населения, проживающего на территориях, загрязненных Ba ($19,1 \pm 2,9$) и Zn ($18,8 \pm 2,7$), а также повышенным содержанием пестицидов в почве ($14,2 \pm 1,5$). На тех же территориях отмечается более высокая распространённость НВЗТК: от $21,8 \pm 2,6$ до $28,1 \pm 4,0$ и РТК: от

174,4±4,4 до 202,8±6,6 случаев на 10000 населения.

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.

Как видно из табл. 3.12, повышение содержания в атмосферном воздухе оксида углерода (СО), взвешенных веществ, диоксида серы (SO₂), 3,4 бенз(а)пирена; в питьевой воде – ванадия; в почве – ртути, меди, бария, цинка, титана и пестицидов приводит 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.

Таблица 3.12

Изменение показателей распространенности НВЗТК и РТК
в кластерных группах в зависимости от повышения содержания вредных веществ

Ксенобиотик	Концентрация в объектах среды	Распространенность среди населения (случаи на 10 тыс. населения)	
		НВЗТК	РТК
Оксид углерода (СО), мг/м ³	6,63±0,78	18,4±1,9	159,1±7,6
	9,68±1,67	37,3±7,1*	184,7±8,7*
Взвешенные вещества, мг/м ³	0,28±0,05	18,4±1,9	159,1±7,6
	0,51±0,04	37,3±7,1*	184,7±8,7*
Диоксид серы (SO ₂), мг/м ³	0,11±0,01	18,8±1,7	144,0±5,4
	0,13±0,02	47,5±6,2*	212,9±10,5*
3,4 бенз(а)пирен, нг/м ³	2,67±0,95	18,8±1,7	168,6±9,3
	4,87±1,28	47,5±6,2*	206,6±12,4*
Уд. вес (%) проб с превышением ПДК	19,78±3,81	14,8±1,8	140,3±4,4
	41,66±3,63	31,1±4,1*	209,2±10,1*
Р	5,24±0,76	18,4±1,9	140,3±4,4
	21,90±5,62	37,3±7,1*	209,2±10,1*

$K_{\text{сум}}$	7,84±2,10	16,8±2,0	140,3±4,4
	29,40±4,93	32,4±5,1*	209,2±10,1*
ИЗА ₅	6,64±0,75	18,4±1,9	140,3±4,4
	24,92±5,10	37,3±7,1*	209,2±10,1*
Уд. вес проб воды (в %) выше ПДК	30,0±5,5	18,4±1,9	169,7±7,0
	73,4±3,8	37,3±7,1*	196,0±10,9*
Ванадий (ПДК=0,1)	0,09±0,02	20,5±1,9	177,7±3,7
	0,2±0,01	31,0±4,8*	190,6±4,9*
Стронций (ПДК=7,0)	5,6±1,1	34,1±6,9	224,2±13,6
	10,2±0,6	19,2±2,3*	147,7±6,6*
Хром (ПДК=0,5)	0,3±0,08	47,5±6,2	187,5±8,4
	0,96±0,12	20,5±1,9*	165,7±5,9*
Минерализация (ПДК=1000,0)	1813,7±217,8	27,3±4,2	181,0±3,5
	4552,5±405,9	16,7±1,9*	169,0±4,1*
Ртуть (Hg)	0,16±0,03	20,6±2,4	159,1±7,3
	1,68±0,64	27,3±2,3*	184,7±10,3*
Медь (Cu)	29,6±1,9	19,5±1,7	153,7±10,2
	56,6±6,7	24,7±1,9*	193,3±13,5*
Барий (Ba)	455,9±35,4	16,7±1,8	165,3±5,5
	823,9±36,2	28,2±4,5*	186,8±8,2*
Цинк (Zn)	17,6±5,5	15,2±1,8	164,7±6,3
	199,0±63,8	28,1±4,0*	183,6±6,5*
Титан (Ti)	168,4±32,0	13,9±2,3	163,0±4,7
	459,0±9,8	26,7±3,6*	181,5±8,4*
Содержание пестицидов в почве	5,7±0,9	13,6±2,8	136,6±4,8

Примечание: * – означает статистически значимое различие ($p < 0,05$) уровня заболеваемости в 2 кластерных группах

Также к росту распространенности НВЗТК от $27,3 \pm 4,2$ до $47,5 \pm 6,2$ и РТК от $181,0 \pm 3,5$ до $224,2 \pm 13,6$ случаев на 10000 населения приводит снижение содержания в питьевой воде стронция, хрома и общей минерализации.

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

Развитие НВЗТК и РТК одинаково зависит от изменения концентрации большинства ксенобиотиков в экологической среде, при этом степень их значимости в этом процессе дифференцирована.

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.

Основные результаты РАЗДЕЛА 3 опубликованы в научных работах:

1. 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 набор материала, сформулировал выводы и подготовил статью в печать).

2. Значимость качества питьевой воды в формировании рака и неспецифических воспалительных заболеваний толстой кишки населения в условиях Донбасса [Текст] / И. Е. Седаков, Г. Е. Полунин, С. В. Грищенко, И. В. Коктышев // Питання експериментальної та клінічної медицини. – Донецьк, 2012. – Вип. 16, т. 4. – С. 416-426. (Соискателем проведен анализ результатов, подготовка статьи в печать).

3. 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. Полунин, С. В. Грищенко, И. В. Коктышев, Н. В. Косарь, И. А. Танасов // Новообразование. – 2016. – № 1 (14). – С. 59-64. (Соискателю принадлежит идея работы, собран материал, проведена статистическая обработка и подготовка статьи в печать).

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

5. 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. Koktishev // XIII International Euroasian Congress of Surgery and Gastroenterology ; 12-15 September, 2013. – Baku, 2013. – P. 285-286.

6. Рак и предраковые состояния толстой кишки у пациентов с язвенным колитом и болезнью Крона [Текст] / Г. Е. Полунин, 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.

7. Риск возникновения полипов толстой кишки, ассоциированных с язвенным колитом и болезнью Крона [Текст] / А. В. Борота, И. Е. Седаков, Г. Е. Полунин, 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.

8. Рак толстой кишки ассоциированный с язвенным колитом [Текст] / И. Е. Седаков, Г. Е. Полунин, 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.

РАЗДЕЛ 4

ДИСПЛАЗИЯ СЛИЗИСТОЙ ОБОЛОЧКИ КАК ПОКАЗАНИЕ К
ХИРУРГИЧЕСКОМУ ЛЕЧЕНИЮ ПАЦИЕНТОВ С НЕСПЕЦИФИЧЕСКИМИ
ВОСПАЛИТЕЛЬНЫМИ ЗАБОЛЕВАНИЯМИ ТОЛСТОЙ КИШКИ

Еще в 1949 году Warren и Sommers предположили, что КРР может развиваться из предсуществующих аденоматозных полипов или регенеративной эпителиальной гиперплазии. В 1967 году «предраковые» изменения были описаны в слизистой больных НВЗТК, оперированных по поводу рака. Их подтвердили многие исследователи, определив термином «дисплазия» [Myrvold Н.Е., Kock N.G., 1974]. Этимологически это значит «недоразвитие» («dys» по-гречески – недостаточное, неправильное, ошибочное; «plasis» – развитие, формирование).

Дисплазия является предшественником и одновременно спутником рака. При воспалительных заболеваниях кишечника рак практически всегда развивается из дисплазии кишечного эпителия (КЭ). Предраковая дисплазия КЭ представляет собой неопластическую, нереактивную клеточную и структурную атипию [Комаров Ф.И., Осадчук А.М., 2008]. Поэтому, если имеются доказательства дисплазий высокой степени при случайной биопсии или присутствуют дисплазия-ассоциированные массы, то это основания, для операции столь же весомые, как и рак [Blackstone M., Ridell R., Rogers B., 1981].

Прогностическая роль дисплазий, не только при НВЗТК, но и при других видах патологии ТК, в том числе при наследственном и ненаследственном КРР, остается предметом продолжающейся дискуссии уже на протяжении нескольких десятилетий. Время, в течение которого дисплазия перерождается в карциному, и частота такого перерождения до настоящего времени остаются неизвестными.

Мета-анализ современной клинико-морфологической литературы, посвященной проблеме «ассоциации КРР и НВЗТК», показал, что выявить дисплазию в условиях хронического воспаления весьма затруднительно, поэтому делать это необходимо с особой тщательностью, поскольку налагается очень

большая ответственность в плане перспективы оперативного вмешательства.

Мы разделяем общепринятое мнение о том, что для достоверного диагноза дисплазии необходимы множественные биопсии при колоноскопии: по 3-4 кусочка через каждые 10 см по всей длине ТК и из визуально измененных участков. Необходимо изучить в общей сложности 40-50 биоптатов, что вряд ли возможно в реальных условиях, особенно, у пациентов с обострением тяжелой и среднетяжелой степени.

Решение о включении в эндоскопическое наблюдение осуществляется с информированного согласия больного в период ремиссии или минимальной активности. Больному берут биопсии каждые 10 см., по ходу толстой кишки (32-40 образцов). Однако, некоторые исследования указывают, что целенаправленная биопсия не всегда эффективна для исключения дисплазии [Obrador A., Ginard D., Barranco L., 2006].

Согласно данным Rutter M.D. (2006 г., Англия), из 600 пациентов у 74 ($12,3 \pm 1,3\%$) определили различную степень дисплазии слизистой ТК, в том числе у 30 ($5,0 \pm 0,9\%$) – КРР [Rutter M.D., Saunders B.P., 2006].

Высокий риск развития РТК при НВЗТК и трудности выявления дисплазии стимулируют поиск дополнительных критериев, позволяющих оценить риск злокачественной трансформации. Поэтому в данном разделе мы поставили перед собой задачу: провести морфологическую характеристику дисплазии слизистой ТК, оценить частоту ее развития при НЯК и БК и определить показания к хирургическому лечению.

4.1. Частота выявления дисплазии у пациентов с неспецифическими воспалительными заболеваниями толстой кишки

Рак толстой кишки (РТК) наблюдали у 39 пациентов: 27 ($69,2 \pm 7,4\%$) пациентов с НЯК, (в 7 ($17,9\%$) случаях наблюдали первично-множественный РТК, таким образом, общее количество выявленных опухолей при НЯК составило 34) и 12 ($30,8 \pm 7,4\%$) с БК. Воспалительные псевдоопухоли (ВПО) – у 44 пациентов: 13

(29,5±6,9%) с НЯК и 31 (70,5±6,9%) с БК. Полипоз толстой кишки (ПТК) – у 35 пациентов: 27 (77,1±7,1%) с НЯК и 8 (22,9±7,1%) с БК. Кроме того, воспалительный полипоз (ВП) выявлен у 210 пациентов: 152 (72,4±3,1%) с НЯК и 58 (27,6±3,1%) с БК.

У каждого 5 пациента в сроки от 2 до 12 лет после дебюта НВЗТК обнаруживали различную степень дисплазии ТК (табл. 4.1).

Таблица 4.1

Частота обнаружения дисплазии слизистой ТК при НВЗТК

Патология, ассоциированная с НВЗТК	Частота патологии, ассоциированной с НВЗТК		Частота обнаружения дисплазии слизистой ТК в указанных группах	
	абс.	P±m, %	абс.	P±m, %
Рак ТК	39	3,8±0,6%	36	92,3±9,3
ВПО ТК	44	4,3±0,6%	37	84,1±5,5
Полипоз ТК	35	3,4±0,6%	18	51,4±8,4
Воспалительный полипоз ТК	210	20,6±1,3	48	22,9±2,9
Без указанных осложнений	692	67,8±1,5	56	8,1±1,0
Всего:	1020	100,0±0,0	195	19,1±1,2

При РТК дисплазия слизистой ТК за пределами опухоли выявлена у 36 (92,3±9,3%) пациентов, при ВПО – у 37 (84,1±5,5%), при ПТК – у 18 (51,4±8,4%), при ВП – у 48 (22,9±2,9%). У оставшихся 692 пациентов дисплазия слизистой ТК обнаружена в 56 (8,1±1,0%) случаях.

При РТК имеет место тенденция к увеличению частоты выявления дисплазии при НЯК по сравнению с БК. Так дисплазия слизистой ТК за пределами опухоли выявлена у 26 (96,3±3,6%) пациентов с НЯК и 10 (83,3±10,6%) с БК (p>0,05) (табл. 4.2).

При ВПО дисплазия выявлена у 10 (76,9±11,7%) пациентов с НЯК и 27 (87,1±6,0%) с БК (p>0,05). При ПТК – у 14 (51,9±9,6%) с НЯК и 4 (50,0±17,7%) с БК (p>0,05). При ВП – у 28 (18,4±3,1%) с НЯК и 20 (34,5±6,2%) с БК (p<0,05).

Таблица 4.2

Частота обнаружения дисплазии слизистой ТК у пациентов НЯК и БК

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

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

В группе пациентов с ПТК дисплазия выявлена в $51,4 \pm 8,4\%$ случаев, в том числе – у 14 ($51,9 \pm 9,6\%$) при НЯК и 4 ($50,0 \pm 17,7\%$) с БК ($p > 0,05$). В группе пациентов с ВП дисплазия выявлена в $22,9 \pm 2,9\%$ случаев, в том числе – у 28 ($18,4 \pm 3,1\%$) с НЯК и 20 ($34,5 \pm 6,2\%$) с БК ($p < 0,05$). Таким образом, общая частота выявленных случаев дисплазии у пациентов с различными видами полипов ТК при БК ($36,4 \pm 5,9\%$) достоверно выше, чем при НЯК ($23,5 \pm 3,2\%$) ($p < 0,05$).

У оставшихся пациентов, дисплазия слизистой ТК обнаружена в 40 ($8,5 \pm 1,3\%$) случаях при НЯК и 16 ($7,2 \pm 1,7\%$) с БК ($p > 0,05$).

Таким образом, частота выявленных случаев дисплазии при БК ($23,3 \pm 2,3\%$) достоверно выше, чем при НЯК ($17,7 \pm 1,4\%$) ($p < 0,05$).

Возраст дебюта НВЗТК, в группе больных с РТК и выявленной дисплазией в среднем составил $40,1 \pm 4,0$ лет, для ВПО – $47,5 \pm 3,9$ лет, ПТК – $45,1 \pm 3,9$ года, ВП – $37,7 \pm 3,6$ лет, у оставшихся 56 пациентов с выявленной дисплазией слизистой ТК – $33,2 \pm 3,1$ года.

Время, прошедшее от дебюта НВЗТК до диагностики дисплазии в группе с РТК, в среднем составило $12,8 \pm 1,2$ лет, ВПО – $2,9 \pm 0,9$ года, ПТК – $5,5 \pm 1,2$ года, ВП – $4,5 \pm 1,0$ лет, у оставшихся 56 пациентов с выявленной дисплазией слизистой ТК – $7,2 \pm 2,1$ лет.

Возраст, в котором была выявлена дисплазия слизистой ТК в группе РТК, в среднем составил $51,4 \pm 2,3$ года, ВПО – $49,9 \pm 2,2$ лет, ПТК – $47,1 \pm 3,7$ года, ВП – $41,5 \pm 3,2$ год, у оставшихся 56 пациентов с выявленной дисплазией слизистой ТК – $40,2 \pm 2,9$ лет.

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.

Пример. Больной Т., 19 лет, поступил в клинику 26.02.2010 года с жалобами

на частый (до 20 раз в сутки) стул с обильной примесью крови, повышение температуры тела до $38,2^{\circ}\text{C}$ вечером, общую слабость.

Считает себя больным с 2008 года, когда впервые отметил примесь слизи в каловых массах. Неоднократно лечился в детской областной больнице. В январе 2010 года, в связи с ректальным кровотечением, в ургентном порядке госпитализирован в хирургическое отделение Артемовской ЦРБ. С 28.01.2010 по 08.02.2010 проводилась консервативная гемостатическая терапия, в последующем лечился амбулаторно у гастроэнтеролога. В связи с неэффективностью лечения направлен в клинику.

При поступлении: общее состояние больного тяжелое. Правильного сложения, резко пониженного питания. Кожа и видимые слизистые бледные, с землистым оттенком. Периферические л/узлы не увеличены. Дыхание везикулярное. Тоны сердца ясные, ритмичны. Пульс 78/мин, АД 110/60 мм рт. ст. Язык влажный, умеренно обложен белым налетом. Живот симметричный, не вздут. Участвует в акте дыхания. Пальпаторно – мягкий, болезненный по ходу ободочной кишки, больше в правых отделах. Симптомов раздражения брюшины нет. Нисходящий отдел ободочной и сигмовидная кишка спазмированы. Стул частый. Печень и селезенка не увеличены. Мочеиспускание не нарушено, симптом Пастернацкого отрицателен с обеих сторон. При ФКС в толстой кишке картина «булыжной мостовой», множественные язвы до 0,5 см, на стенках кишки налет фибрина. Гистологическое заключение: НЯК с высокой степенью активности, в 2 биоптатах умеренная степень дисплазии слизистой оболочки ТК.

Учитывая тяжесть состояния пациента, на первом этапе 04.03.2010 года выполнена операция: субтотальная колонэктомия, с отдельной илео-сигмостомией, катетеризация верхней прямокишечной артерии (рис. 4.1).

Гистологическое заключение № 12866-85: в ТК хроническое гнойное воспаление с обострением, снижением секреции, наличием крипт-абсцессов, в подслизистом слое выраженный очаговый некроз с инфильтрацией мышечной и серозной оболочек. Изменения укладываются в картину НЯК с резко выраженным обострением. Участки дисплазии умеренной степени активности. В

тонкой кишке слабо выраженное воспаление в слизистой. В стенке червеобразного отростка слабо выраженное хроническое воспаление.



Рисунок 4.1. Резецированный участок толстой и тонкой кишки больного Т

Послеоперационный период протекал тяжело. Дважды отмечались эпизоды толстокишечного кровотечения из оставшейся части толстой кишки, которые купированы консервативно. Производилось переливание свежезамороженной плазмы, эритроцитарной массы. Культи ПК санировалась через сигмостому растворами гидрокортизона, танина, свечи «Пентаса». Введение внутриартериально антибиотиков, лактата Na, гормональных и сосудистых препаратов. На фоне проводимого лечения состояние больного значительно улучшилось. Илеостома функционировала адекватно. Срединная рана зажила первично. При контрольной РРС в культе прямой кишки положительная динамика эндоскопической картины. В последующем лечился амбулаторно. Состояние больного стабилизировалось. Прибавил в весе 2 кг. 20.04.11 выполнена операция: наданальная резекция оставшейся части ПК с одномоментным формированием резервуара по разработанной в клинике методике (Патент Украины 57734) (рис. 4.2).



Рисунок 4.2. Резецированная прямая кишка больного Т

Гистологическое заключение № 23511-24: НЯК в стадии выраженной активности с наличием псевдополипов, с очаговой слабой дисплазией.

На фоне проводимого лечения состояние больного значительно улучшилось. Илеостома функционировала адекватно. Срединная рана зажила первично. Через 2 месяца произведено ушивание илеостомы.

4.2. Морфологическая характеристика дисплазии слизистой толстой кишки при болезни Крона, ассоциированной с карциномой

В данном подразделе нами представлена морфологическая характеристика дисплазий слизистой ТК разной степени тяжести с использованием обычных рутинных методик, гистохимического, морфометрического и иммуногистохимического методов исследования.

Частота дисплазии ТК при БК, по данным литературы, колеблется в широком диапазоне от 15% до 70% [Уайтхед Р., 1987] и связана, в основном, с длительностью заболевания. На наш взгляд, такой широкий диапазон частоты дисплазий связан с несколькими причинами. Одной из них является отсутствие

общепринятой дефиниции «дисплазия» по отношению к слизистой ТК. Кроме того, авторы нередко при определении степени дисплазии используют визуальную, то есть субъективную описательную микроскопическую картину дисплазии. Поиск дисплазии исследователи осуществляют в топографически разных участках, чаще по периферии опухоли, реже – в разных участках слизистой ТК [Июффе А.Ю. и др., 2005; Ullman T, Odze R., 2009].

Понятие «предраковые изменения (или дисплазия)» для железистого эпителия применительно к эпителию ТК не имеют единого толкования. К настоящему времени критерии степени выраженности диспластических изменений, а также термины «карцинома *in situ*», «focal-карцинома», «рак в пределах слизистой оболочки без признаков инвазии за пределы собственного мышечного слоя» авторами нередко трактуются произвольно.

Для единой трактовки и установления последовательности нарастания степеней тяжести предраковых изменений, по нашему мнению, целесообразно применять общепринятые микроскопические признаки дисплазии эпителия ТК с количественным их выражением. К этим морфологическим признакам мы относим:

- увеличение размеров ядра, появление ядрышек;
- изменение ядерно-цитоплазматического соотношения;
- потеря базальной ориентации ядер (нарушение полярности ядер);
- повышение митотической активности;
- появление полиморфизма клеток и ядер;
- появление признаков тканевой атипии (сосочковые выросты и крибровые структуры в железах);
- снижение секреции (изменение соотношения числа бокаловидных клеток и каемчатых энтероцитов);
- нарастание многорядности эпителиального пласта.

На нашем материале, например, в зоне опухолевого роста, легкая степень дисплазии выявлялась очень редко. Чаще она была отмечена в отдаленных участках визуально неизменной слизистой ТК. В ткани злокачественной

опухоли мы, как правило, обнаруживали тяжелую и умеренную степень дисплазии. Чаще всего эти типы дисплазии нам удавалось выявлять при изучении 7 и более биоптатов ткани злокачественной опухоли.

При дисплазии слизистой легкой степени (I степени) тяжести 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, ядрышки. Цитоплазма большей части клеток эозинофильная. В отдельных клетках имеют место мелкие, округлые, базофильные цитоплазматические вакуоли. Наблюдается слабое усиление митотической активности гиперплазированных клеток (рис. 4.3).

Митотическая активность клеток варьирует, составляя в среднем соответственно $1,72 \pm 0,69\%$. Суммарный индекс пролиферации, который в диагностическом и прогностическом отношении более информативен, нежели митотический индекс, составляет в среднем $4,01 \pm 0,38\%$.

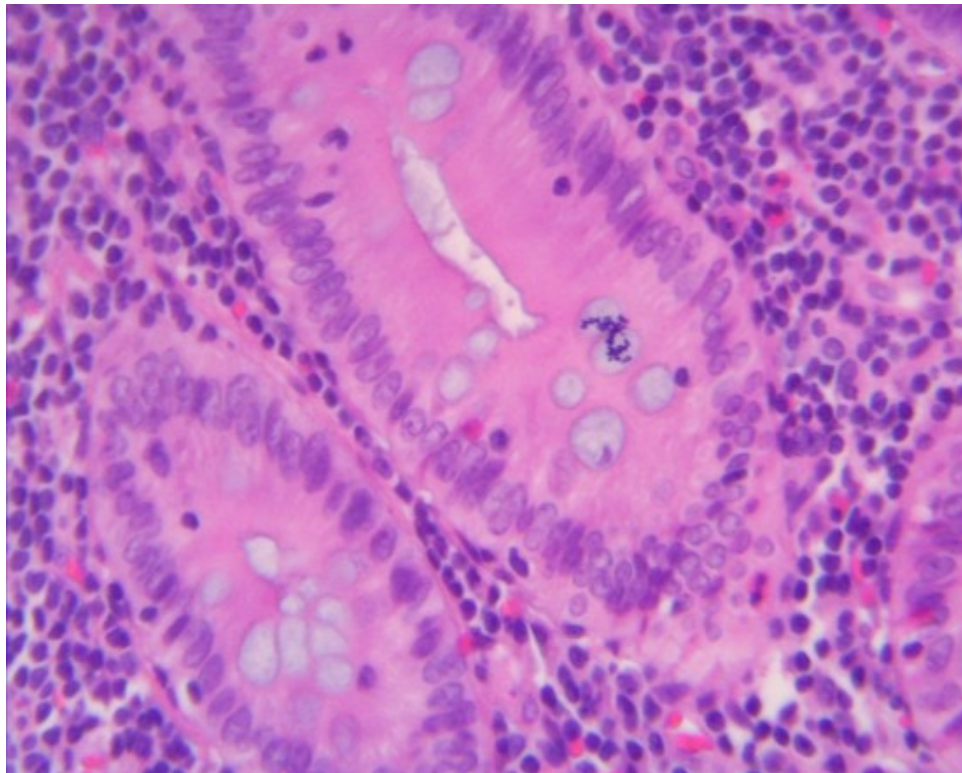


Рисунок 4.3. Участок очаговой гиперплазии по периферии рака толстой кишки – аденоматоидный (тубулярный) тип дисплазии I-й степени. Единичные типичные митозы. Окраска гематоксилином и эозином. X400

В парафиновых препаратах, обработанных специфическими антителами к PCNA, ядерному антигену пролиферации, выявлено, что в большинстве случаев дисплазий I степени тяжести положительное типирование наблюдалось только в единичных клетках. Процент клеток с положительной реакцией к PCNA был достаточно низким и колебался от 6% до 11%, составляя в среднем для дисплазии легкой степени $7 \pm 1,4\%$. Индекс накопления в ядрах эпителиальных клеток антигена пролиферации колебался от 9% до 16%, составляя в среднем для дисплазий I степени – $12 \pm 1,7\%$.

При дисплазии слизистой умеренной степени (II степени) тяжести, помимо увеличения размеров ядра и ядерно-цитоплазматического соотношения, появления в ядрах 2-3 нуклеол, наблюдается потеря базальной ориентации и нарушение полярности ядер. Ядра довольно большие, округлой и овальной формы, реже полигональной формы, с четкими границами, гипохромные, с мелкодисперсным распределением хроматина. Усилен полиморфизм клеток и ядер (рис. 4.4 а). Ядра располагаются на разных уровнях – в большей половине клеток занимают центральное положение, в других – смещены к периферии, занимая базальную часть. Митотическая активность клеток варьирует, составляя в среднем $4,83 \pm 0,92\%$. Суммарный индекс пролиферации составляет в среднем $7,63 \pm 0,22\%$. Встречаются единичные апоптотические клетки и апоптотические тельца с эозинофильной, гомогенной цитоплазмой с множеством мелкодисперсных синих фрагментов ядер.

В большинстве случаев дисплазии II степени положительное типирование к PCNA было неравномерным. Процент клеток с положительной реакцией к PCNA колебался от 23% до 38%, составляя в среднем для дисплазии II степени $29 \pm 4,3\%$ (рис. 4.4 б). Индекс накопления в ядрах эпителиальных клеток антигена пролиферации колебался от 19% до 32%, составляя в среднем для дисплазий II степени – $25 \pm 1,7\%$.

Важным отличием дисплазии II степени тяжести от I степени – это появление признаков тканевой атипии – наличие сосочковых и псевдососочковых выростов в железистых структурах (рис. 4.4, а, в, г). Снижается соотношение

числа бокаловидных клеток и каемчатых энтероцитов, что сопровождается в криптах снижением уровня секреции ШИК-позитивной слизи (рис. 4.4, в).

В 4 наблюдениях при импрегнации гистологических препаратов серебром по Штейнеру (Steiner) нам удалось обнаружить на поверхности каемчатых энтероцитов спиралевидной, S-образной и изогнутой формы бактерии из вида кампилобактерий (рис. 4.2 г).

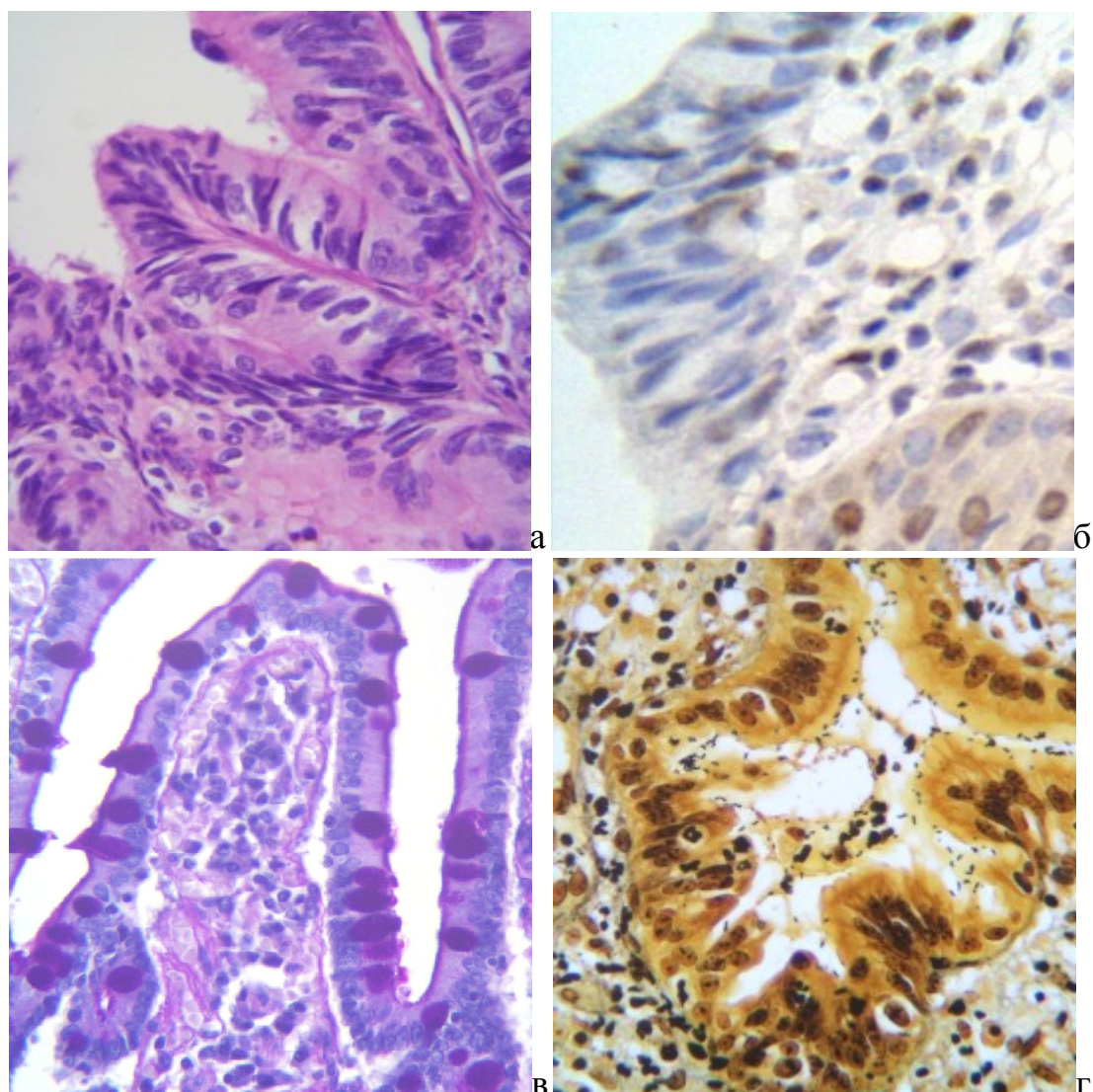


Рисунок 4.4. Участок очаговой дисплазии II-й степени (аденопапиллярный тип). Умеренная пролиферация каемчатых энтероцитов (а), неравномерное распределение клеток, которые экспрессируют ядерный антиген пролиферации (б), уменьшение количества бокаловидных клеток (в), на поверхности каемчатых энтероцитов обилие кампилобактерий (г). Окраска: а) – гематоксилином и эозином; б) – ИГХ типирование с МАТ к PCNA; в) – ШИК-реакция; г) – импрегнация серебром по Штейнеру; а), в), г) – X 400; б) – X 600

На сегодняшний день изучено более 14 видов и подвигов рода *Campylobacter*, выделенных от животных и человека. Кампилобактеры – это мелкие грамотрицательные бактерии спиралевидной, S-образной или изогнутой формы, не образующие спор. Длина их 0,5-0,8 мкм, ширина 0,2-0,5 мкм, полярно имеют один или два жгутика.

Количество видов постоянно увеличивается, уточняются потенциальные возможности этих микроорганизмов в этиологии и патогенезе заболевания у человека. Наибольшее значение в развитии патологии желудочно-кишечного тракта принадлежит *C.jejuni*, *C.coli*, *C.laridis*, *C.fetus*. При гистологическом исследовании биоптатов в ТК, как правило, обнаруживается картина колита с глубоким поражением собственной пластинки с превалированием экссудативного и пролиферативного компонентов воспаления и выраженной тканевой эозинофилией, что указывает на аллергический характер поражений кишки при кампилобактериозе.

При всех видах дисплазий базальная мембрана была непрерывная, ШИК-положительная, при иммуногистохимическом исследовании давала умеренную или положительную реакцию с МАТ к коллагену IV типа. То есть состояние базальной мембраны не определялось степенью тяжести дисплазии.

Наибольшие трудности для морфологической дифференциальной диагностики между дисплазией и РТК возникают при наличии дисплазии слизистой тяжелой степени (III степени). 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 $3,2 \pm 1,4$) (рис. 4.5 а, б). Митотическая активность эпителиальных клеток достаточно большая и составляет в среднем соответственно $16,02 \pm 3,71\%$. Суммарный индекс пролиферации составляет в среднем $19,25 \pm 2,34\%$ и не зависит от рядности эпителиального пласта (рис. 4.5 в, г) и связанного с ним уровня секреции ($p \geq 0,05$). В некоторых случаях наблюдались патологические митозы. Процент патологических митозов был равен $3,12 \pm 1,08\%$.

Процент клеток с положительной реакцией к PCNA колебался от 12% до 31%, составляя в среднем для дисплазии тяжелой степени $22 \pm 5,4\%$. При дисплазии слизистой тяжелой степени имела место интенсивная пролиферация, о чем свидетельствовал такой морфологический признак, как нарастание многорядности эпителиального пласта и появление «почкования» желез – погружение в строму очага пролиферации базального слоя эпителиальных клеток с отодвиганием базальной мембраны.

Важным признаком дальнейшей прогрессии дисплазии служит появление тканевой атипии в виде формирования внутрижелезистых сосочков и криброзных структур (рис. 4.5 д, е). Однако следует подчеркнуть, что эти структурные изменения не сопровождаются повреждением базальной мембраны, что является отличительной морфологической характеристикой тяжёлой (3 степени) дисплазии, либо карциномы *in situ*.

Формирование внутрижелезистых сосочков и псевдокриброзных структур тесным образом связано с апоптозом каемчатых энтероцитов. Апоптоз и формирование апоптотических полостей выявляются не только при дисплазиях различной степени тяжести, но и при карциномах.

Ни в одном из наблюдений при дисплазии слизистой ТК тяжелой степени (III степени) тяжести, а также в тканях РТК, ассоциированного с БК, кампилобактерии обнаружены не были. Вероятно, хронический кампилобактериоз может быть одним из пусковых патогенетических механизмов развития и прогрессирования дисплазии слизистой ТК. Однако это гипотетическое предположение требует дальнейшего специального изучения.

Апоптотические клетки значительно превосходят по своим размерам окружающие их клетки, имеют округлую или овальную форму, цитоплазма интенсивно эозинофильна, в ней на ранних этапах развития выявляются сморщенные ядра либо плотные, базофильно окрашенные фрагменты ядерного хроматина.

Апоптотические тельца в гистологических срезах выявляются в двух вариантах. Одни из них могут быть представлены только плотной, эозинофильной, гомогенной цитоплазмой без фрагментов ядра.

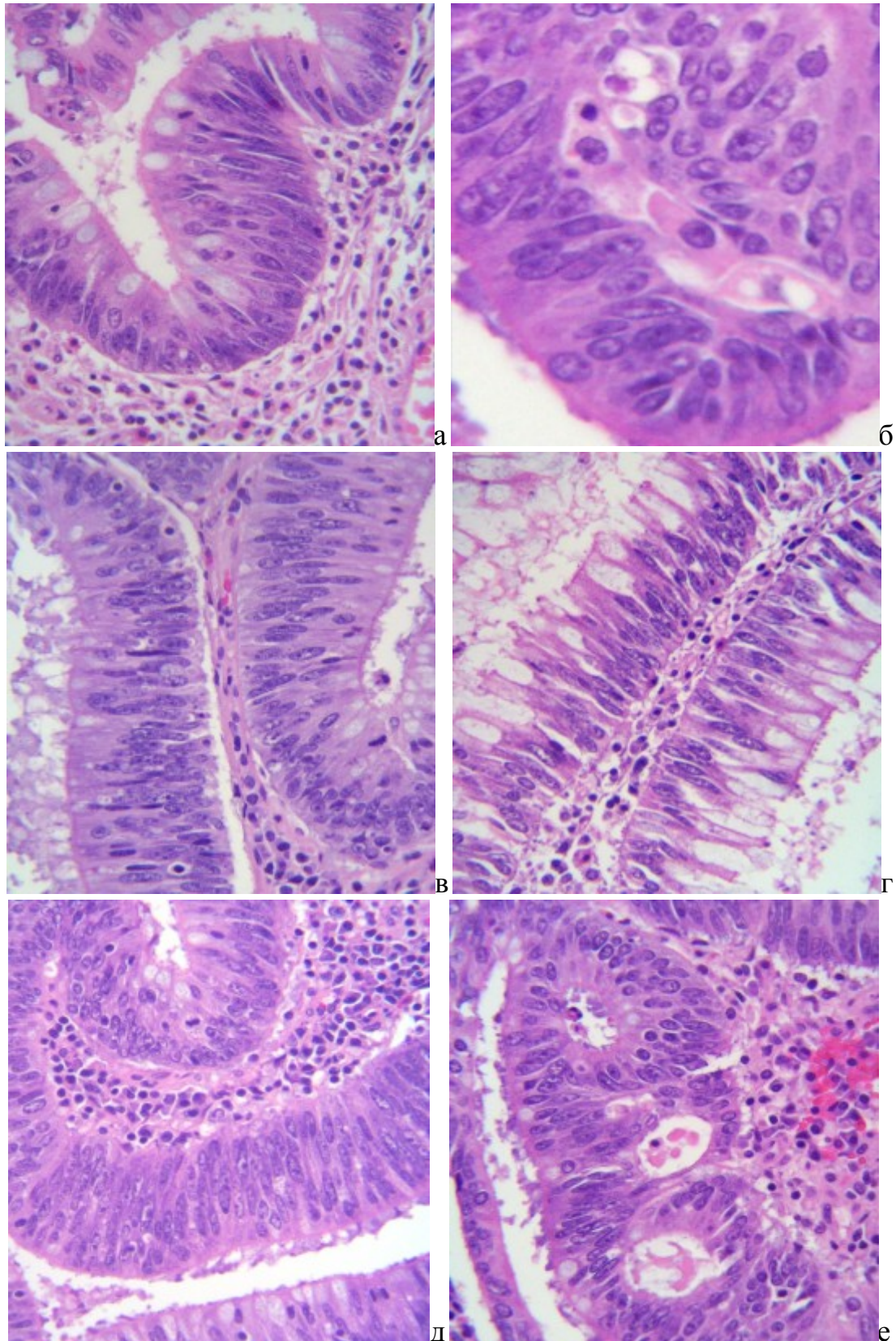


Рисунок 4.5. Дисплазия слизистой тяжелой степени (III степени) при раке толстой кишки, ассоциированном с болезнью Крона: полиморфизм ядер, в гипохромных ядрах увеличено число базофильных ядрышек (а и б), умеренный (в) и высокий (г) уровень секреции слизи, «почкование» желез (д) и формирование криброзных структур (е). Окраска: а) - е) – гематоксилином и эозином. X 400

Другая часть апоптотических клеток выглядит как мелкие, разнообразной формы, темно-синие фрагменты ядер, каждое из которых окружено ободком фрагментированной эозинофильной цитоплазмы и цитоплазматической мембраной.

Несколько апоптотических клеток и телец, расположенных рядом, склонны к формированию полостей, стенка которых представлена наружной мембраной каемчатых энтероцитов и бокаловидных клеток. Содержимое апоптотических кист представлено белковыми эозинофильными массами и ШИК-позитивной слизью.

Апоптоз усилен в криптах при увеличении количества ядер в эпителиальном пласте. На рис. 4.6 (а, б, в) показан этап формирования криброзных структур вокруг больших апоптотических кист.

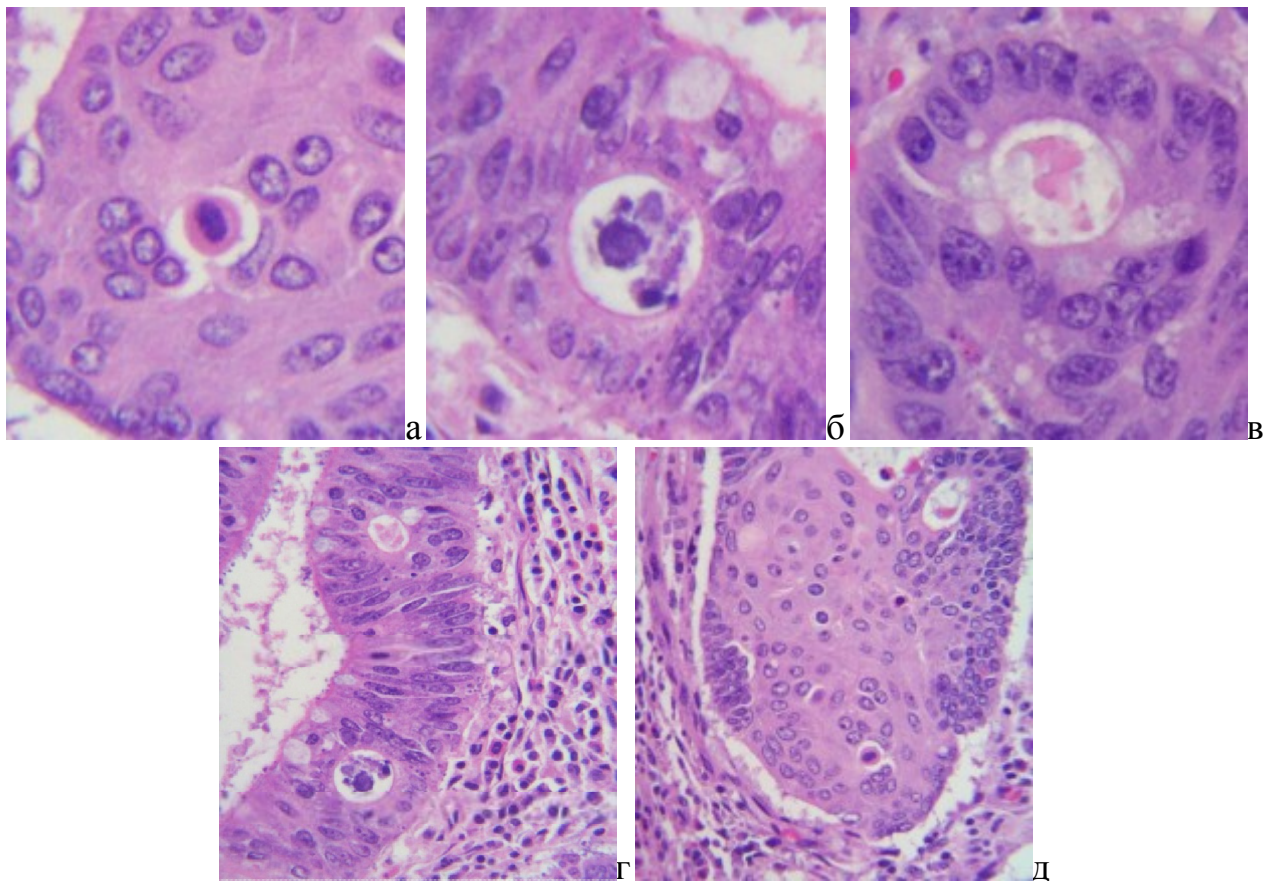


Рисунок 4.6. Дисплазия слизистой тяжелой степени (III степень) при раке толстой кишки, ассоциированном с болезнью Крона: этап формирования псевдокриброзных структур (в), множество апоптотических телец в многорядном метапластическом эпителии кишечных крипт. Окраска: а) - д) – гематоксилином и эозином, а) - в) – X 900, г) и д) – X 400

Вокруг таких кист располагаются не только пролиферирующие каемчатые энтероциты, но и бокаловидные клетки, продуцирующие базофильную слизь, что ведет к значительному увеличению кистозных полостей, которые могут достигать огромных размеров. Обилие апоптотических телец выявляется в утолщенном многорядном эпителии (рис. 4.6 г, д).

Проявления гиперплазии и дисплазии в слизистой оболочке ТК отличаются большим разнообразием. Морфологические признаки дисплазии несут различную смысловую нагрузку, что позволяет выделить «ведущие признаки» дисплазии. Например, значительная рядность при наличии мономорфных мелких палочковидных ядер не свидетельствует о выраженности дисплазии, отражая лишь интенсивность пролиферации. Снижение секреции не всегда сопровождается укрупнением ядер, их полиморфизмом и атипией.

Проявления дисплазии слизистой ТК I-й и II-й степени при БК сопровождаются удлинением крипт, увеличением количества клеток в той или иной их части, умеренной клеточной атипией, изменением соотношения различного типа клеток, уровня секреторной активности, но без нарушения общей архитектоники слизистой оболочки. Дисплазия III степени сопровождается диспропорцией эпителиально-стромальных соотношений и нарушением общего строения крипт.

4.3. Морфологическая характеристика дисплазии слизистой толстой кишки при неспецифическом язвенном колите, ассоциированном с карциномой

В многочисленных исследованиях, посвященных предопухолевой патологии при НЯК, убедительно показано, что воспалительные и регенераторные изменения, процессы атрофии и гиперплазии желез во многих случаях сопровождаются дисплазией эпителия.

При НЯК в соответствии с общепринятой Международной гистологической классификацией опухолей кишечника (2010 год) выделяют: дисплазию слизистой

оболочки ТК слабой и тяжелой степени [Kulaylat M.N., Dayton M.T., 2010]. Вместе с тем, до настоящего время существует мнение, что РТК при НЯК не предшествуют диспластические изменения в слизистой [Befrits R., Hammarberg C., 1994; Eaden J., Abrams K., 2001; Galamb O., Györffy B., 2008]. Принято считать, что раки при НЯК возникают *de novo* [Краевский Н.А., Смольяников А.В., 1993], поскольку «связь между развитием аденом и РТК при хронических воспалительных заболеваниях ТК, такими как НЯК и БК прослеживается очень редко».

Прогностическая роль дисплазий, не только при НЯК, но и при других видах патологии ТК, в том числе при наследственном и ненаследственном РТК, остается предметом продолжающейся дискуссии уже на протяжении нескольких десятилетий. Время, в течение которого дисплазия перерождается в карциному, и частота такого перерождения до настоящего времени остаются неизвестными.

Мета-анализ современной клинико-морфологической литературы, посвященной проблеме «ассоциации РТК и НЯК», показал, что выявить дисплазию в условиях хронического воспаления при активном НЯК и при наличии воспалительных полипов (псевдополипов) весьма затруднительно, поэтому делать это необходимо с особой тщательностью, поскольку на патолога налагается очень большая ответственность в плане перспективы оперативного вмешательства.

Наличие дисплазии должно быть подтверждено во множественных повторных биоптатах из одного и того же отдела ТК. Особенно трудно обнаружить диспластические изменения низкой (легкой) степени, которые многие морфологи оценивают как дисрегенераторные и обычно не связывают с риском развития рака. Для НЯК характерна высокая кинетика обновления эпителиальных клеток в связи с язвенными дефектами, что можно рассматривать как нормальный репаративный процесс, однако всегда существует опасность пропустить признаки дисплазии или ранней карциномы в быстро обновляющемся эпителии [Kulaylat M.N., Dayton M.T., 2010]. В связи с трудностями выявления дисплазии при НЯК требуется большое количество

биопсийного материала. В дискуссии на международном конгрессе «Профилактика, диагностика и лечение новообразований ТК», прошедшем в Москве в июне 2004 года, обсуждался вопрос, сколько биоптатов нужно взять у больного НЯК при каждой колоноскопии.

Однако, высокий риск развития РТК при НЯК и трудности выявления дисплазии стимулируют поиск дополнительных критериев, позволяющих оценить риск злокачественной трансформации.

Во всех изученных наблюдениях карцином при НЯК нами были выявлены дисплазии, которые, согласно международной гистологической классификации (WHO, 1989) опухолей кишечника, соответствовали дисплазии слизистой оболочки ТК легкой и тяжелой степени.

Важным биологическим признаком дисплазии слизистой ТК при раке, ассоциированном с НЯК, является ее мультицентричный и мелкоочаговый характер. Она обнаруживается в различных отрезках хирургически удаленной кишки, как в проксимальном, так и в дистальном направлении по отношению к основной опухолевой массе. Строгой корреляции между степенью выраженности дисплазии и ее дислокацией по отношению к основной опухоли нами не установлено. Оба типа дисплазии – и легкая, и тяжелая, выявлялись как ассоциированные со структурой ткани злокачественной опухоли, так и в виде отдельно расположенных участков, не ассоциированных с тканью карцином, на расстоянии, значительно удаленном от основного новообразования.

Первые слабо выраженные начальные признаки дисплазии обнаруживаются в «дисрегенераторных очагах» рядом с атрофированными криптами с признаками перифокального хронического воспаления. В эктазированной просвете таких крипт на поперечном срезе видно избыточное накопление базофильно окрашенной слизи (рис. 4.7 а). При обострении воспалительного процесса в просвете крипт и в строме выявляется обилие нейтрофильных и эозинофильных ПЯЛ, так называемых «крипт-абсцессов (рис. 4.7 б). В расположенных по соседству криптах отмечается дисхромия ядер каемчатых эпителиоцитов, активация бокаловидных клеток или их атрофия. При обострении воспалительного процесса и в участках нарастания

полиморфизма ядер, в базальном слое имеет место увеличение субпопуляции Т-цитотоксических лимфоцитов (рис. 4.7 в и г).

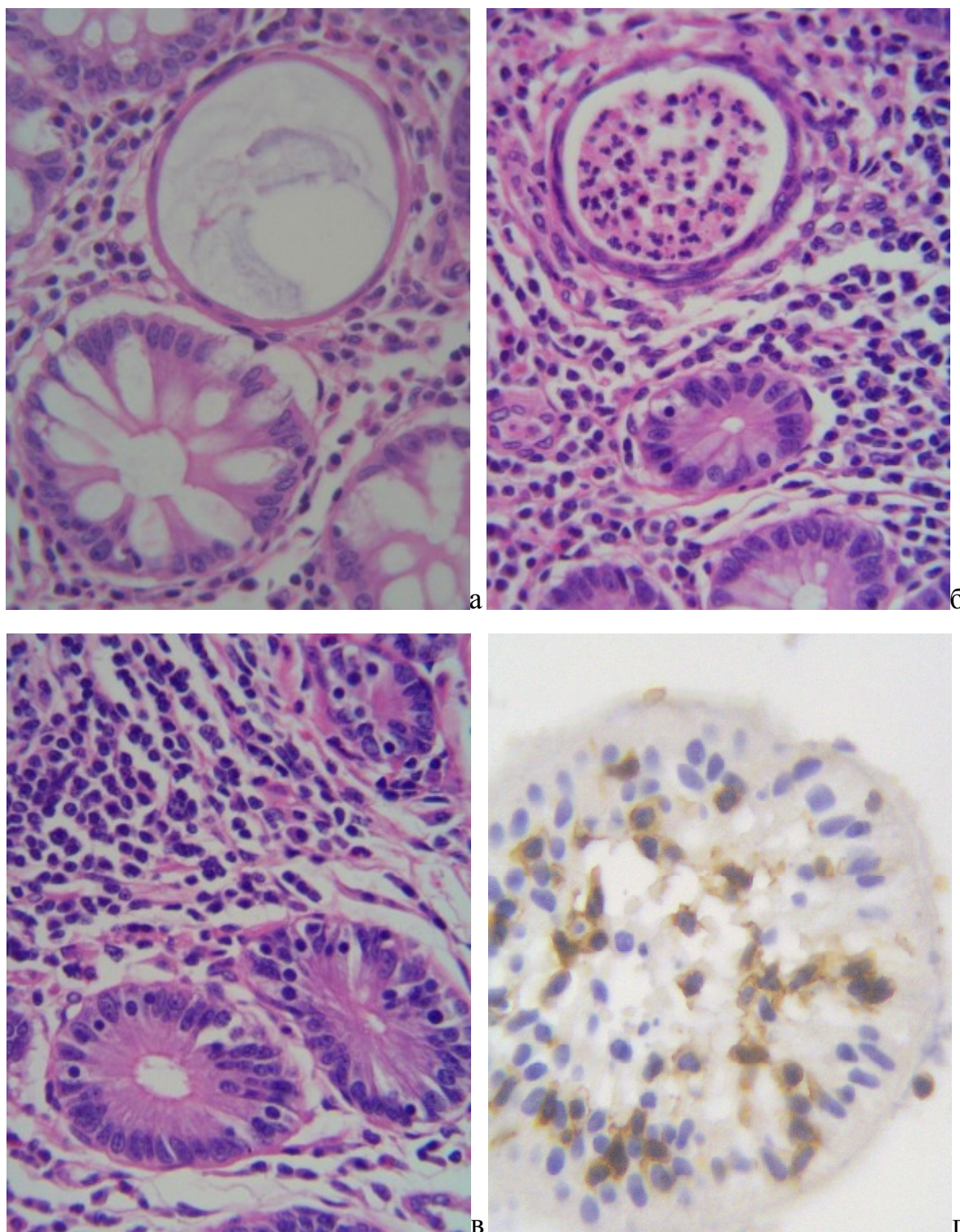


Рисунок 4.7. Неспецифический язвенный колит. В слизистой толстой кишки вне зоны карциномы хроническое воспаление с признаками обострения, в просвете атрофированной крипты обилие базофильной слизи (а), нейтрофильных ПЯЛ (б), увеличенное количество субпопуляции Т-цитотоксических лимфоцитов (в и г). Окраска: гематоксилином и эозином (а - в), иммуногистохимическое типирование с моноклональными антителами к CD-8+ (г); а)-в) – X 400, г) – X 900

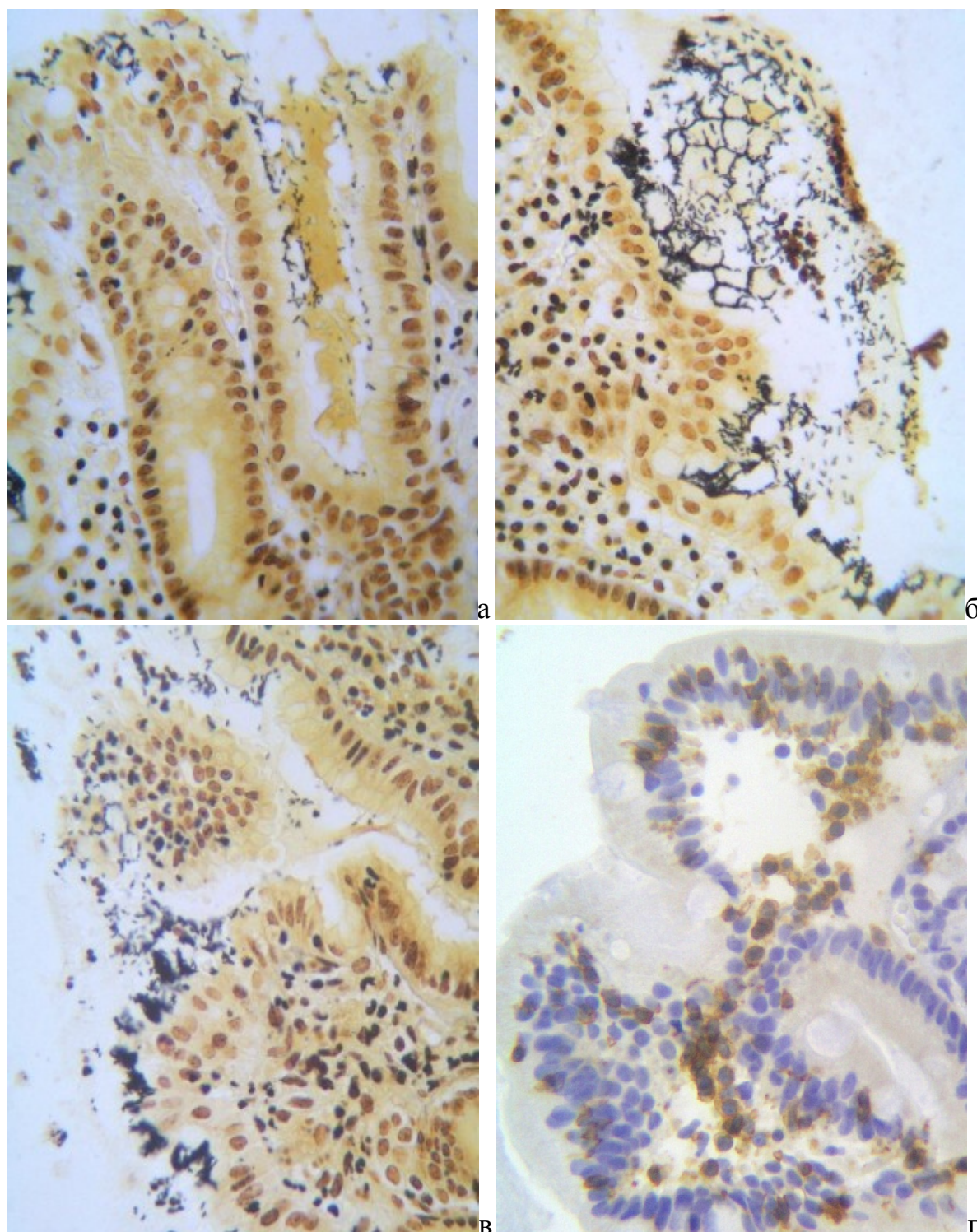


Рисунок 4.8. Дисплазия при неспецифическом язвенном колите. В слизистой толстой кишки вне зоны карциномы на поверхности каемчатых энтероцитов и в слизи скопление спиралевидной, S-образной и изогнутой формы бактерии из вида кампилобактерий (а - в), большое количество Т-цитотоксических лимфоцитов под базальной мембраной и между эпителиальными клетками (г). Окраска: импрегнация серебром по Штейнеру (а - в); г – иммуногистохимическое типирование с моноклональными антителами к CD-8+; а - в – X 400, г – X 600

В ряде поверхностных, средних и глубоких отделов крипт, с признаками слабой и умеренной пролиферации без выраженной атипии ядер, при импрегнации срезов серебром по Штейнеру (Steiner), на поверхности каемчатых энтероцитов и в слизи обнаружено скопление спиралевидной, S-образной и изогнутой формы бактерии из вида кампилобактерий. В этих криптах также отмечено значительное достоверное увеличение субпопуляции Т-цитотоксических лимфоцитов ($p \leq 0,005$). В таких криптах имела место положительная корреляционная связь ($r=0,6733$) между удельным объемом кампилобактерий и субпопуляции Т-цитотоксических лимфоцитов (рис. 4.8 а - г).

Строма между криптами отечная, разрыхлена, инфильтрирована иммунными и воспалительными клетками. В составе инфильтратов, кроме лимфоцитов, выявляется большое количество макрофагов, эозинофилов, нейтрофильных ПЯЛ и плазматических клеток.

Выражена воспалительная гиперемия, большинство капилляров с эктазированным просветом. В некоторых капиллярах и в посткапиллярных венулах имеет место сладж-феномен. Отмечается очаговое увеличение межкриптовых пространств за счет нарастающей воспалительной инфильтрации. В таких участках обнаруживаются остатки гибнущих крипт и мелкие очаги рубцовой ткани. Мелкие рубцовые изменения сопровождаются деформацией рядом расположенных крипт, в которых, как правило, и обнаруживается дисплазия легкой и тяжелой степени.

Легкая степень дисплазии характеризуется наличием эпителиальных клеток высокой степени дифференцировки. Каемчатые энтероциты располагаются упорядочено и образуют приблизительно равные по размерам протоковые округлые структуры. Клетки, в основном, цилиндрической формы, располагаются в один ряд на базальной мембране, плотно прилегают друг к другу (рис 4.9 а). Все клетки имеют эозинофильную цитоплазму, в которой располагаются преимущественно овальной формы не резко увеличенные гипохромные ядра с мелкодисперсным, диффузно распределенным хроматином. Среди хроматина легко просматриваются базофильные, крупные ядрышки. Ядра ориентированы

перпендикулярно базальной мембране. При легкой степени дисплазии отдельные железистые структуры могут иметь и менее дифференцированный вид. Но важно то, что клетки сохраняют призматическую и цилиндрическую форму, плотно прилегают друг к другу, а ядра располагаются вдоль базальной мембраны. Ядра вытянутые, с уплотненным, грубодисперсным хроматином. Ядерно-цитоплазматическое отношение несколько снижается, но недостоверно.

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 двух наших наблюдениях в эпителии крипт с многорядным эпителием при легкой форме дисплазии отмечено наличие типичных мегалоцитов с характерными ядрами, имеющими вид «совиного глаза» (рис. 4.9 б). Проявления цитомегалии при раке на фоне неспецифического язвенного колита описаны в литературе в качестве казуистических наблюдений. Вокруг таких крипт обнаруживаются интенсивные лимфоидные инфильтраты, которые свидетельствуют не об усилении иммунного ответа, а скорее, о его снижении, поскольку инфильтраты представлены преимущественно Т-хелперами. Выявляются единичные клетки с фигурами митозов и изредка встречаются клетки с признаками апоптоза (рис. 4.9 в). Параллельно с активацией каемчатых энтероцитов, отмечается высокая секреторная активность и бокаловидных клеток. Бокаловидные клетки принимают разнообразную форму и вырабатывают базофильную слизь (рис. 4.9 г). Большинство крипт в состоянии гиперсекреции, однако в части из них наблюдается и снижение количества бокаловидных клеток.

Таким образом, при легкой степени дисплазии тканевой атипизм выражен слабо, железы имеют правильную округлую форму, их эпителий располагается в один ряд. В отдельных случаях, при усиленной иммуно-воспалительной реакции в собственной пластинке слизистой и в подслизистой основе, даже умеренная гиперплазия эпителиоцитов в криптах с многорядным расположением ядер может создавать морфологическую картину, формально схожую с малигнизацией (рис. 4.10 а, б).

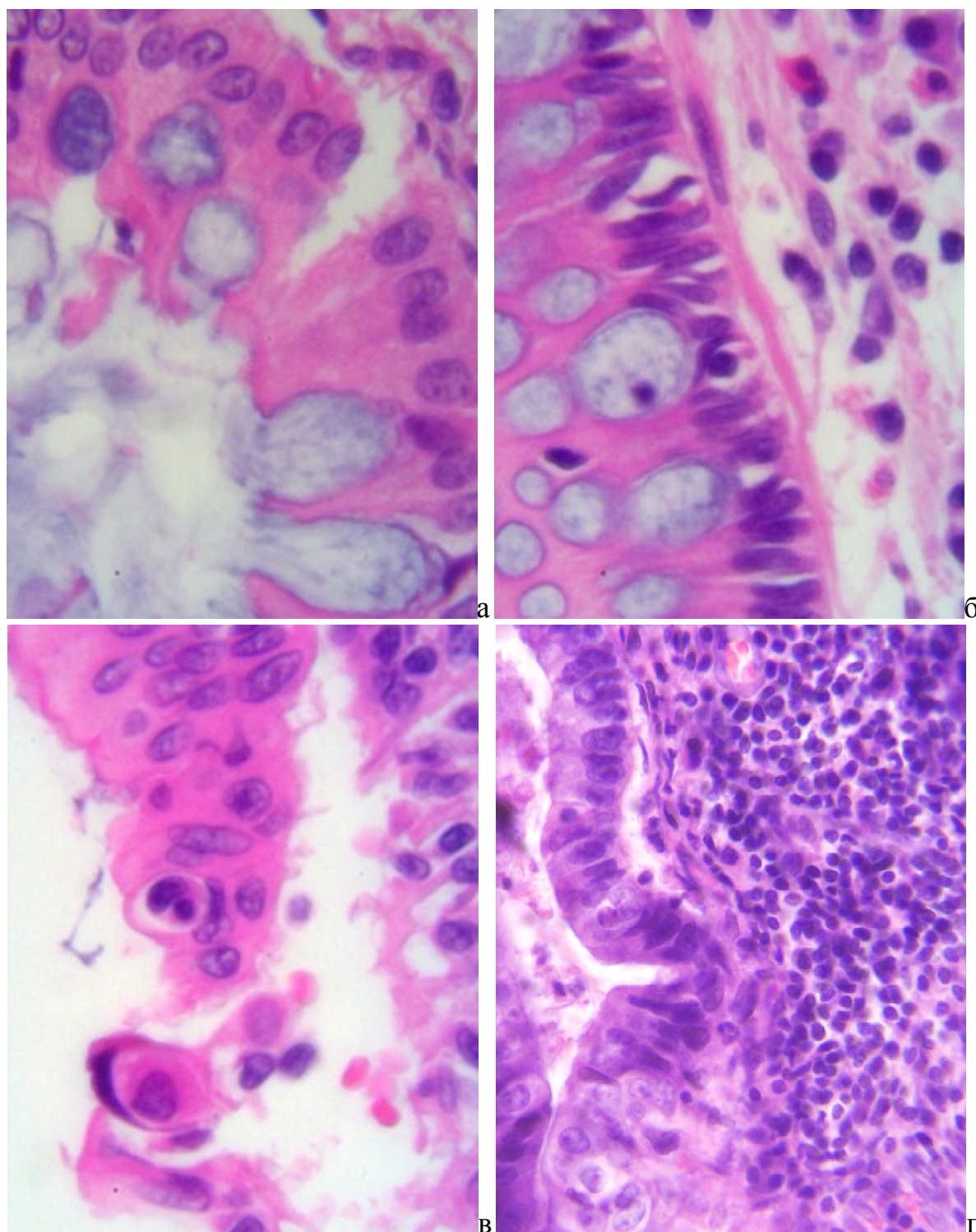


Рисунок 4.9. Дисплазия легкой степени при раке на фоне неспецифического язвенного колита. Каемчатые энтероциты цилиндрической формы, ядра овальной (а) и вытянутой формы (б), располагаются в один ряд перпендикулярно базальной мембране; мегалоциты (внизу слева) с характерным ядром в виде «совиного глаза» и апоптотические тельца (в центре) (в); вокруг крипты интенсивный лимфоидный инфильтрат (г). Окраска: гематоксилином и эозином (а - г); X 600

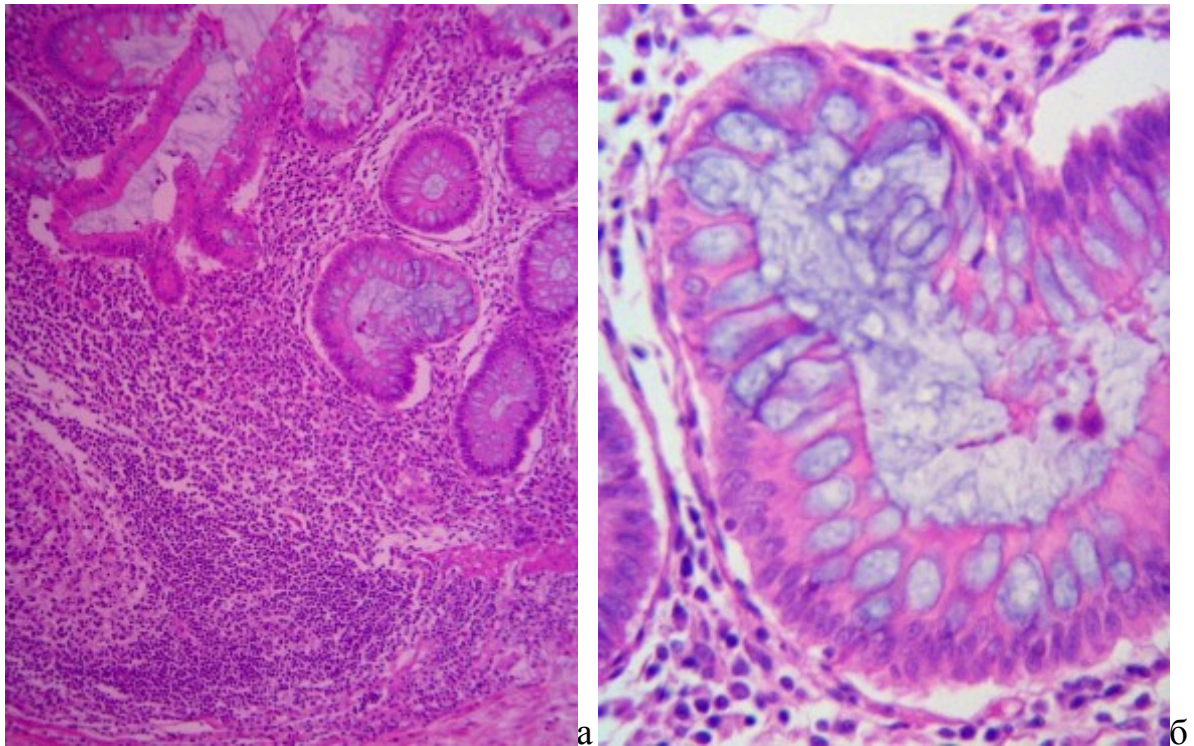


Рисунок 4.10. Дисплазия легкой степени в слизистой дистально по отношению к раку при неспецифическом язвенном колите. Обширный иммуно-воспалительный инфильтрат в собственной пластинке слизистой (а); в криптах умеренная гиперплазия эпителиоцитов с очаговым многорядным расположением ядер каемчатых энтероцитов, гиперплазия и усиление секреции бокаловидных клеток (б). Окраска: гематоксилином и эозином; а) – X 120, б) – X 400

Особенно в тех наблюдениях, в которых усилен процесс формирования лимфоидных фолликулов, как проявление ответа на антигенную стимуляцию при прогрессировании НЯК.

Однако, на наш взгляд, в таких случаях следует учесть несколько важных отличительных характеристик простой, слабо выраженной дисплазии. Прежде всего, это отсутствие структурной тканевой атипии, слабо и умеренно выраженный клеточный полиморфизм, сохранность базальной мембраны и собственной мышечной пластинки слизистой и подслизистой основы.

Интенсивность индекса накопления в ядрах эпителиальных клеток антигена пролиферации, то есть, положительное типирование каемчатых эпителиоцитов к PCNA, не превышает $17,7 \pm 4,6\%$. Несмотря на повышение пролиферативной активности клеток в глубоких отделах крипт, митозы редки. В пользу доброкачественности процесса свидетельствует сохранность и повышенная

активность бокаловидных клеток (рис. 4.11 а, б). В строме доминируют воспалительные инфильтраты, в которых содержится большое количество эозинофильных и нейтрофильных ПЯЛ, наблюдается лизис отдельных крипт (рис. 4.11 в, г).

При тяжелой дисплазии наблюдается выраженная как тканевая, так и клеточная атипия. Эпителиоциты кишечных крипт приобретают овоидную, веретеновидную и полигональную форму.

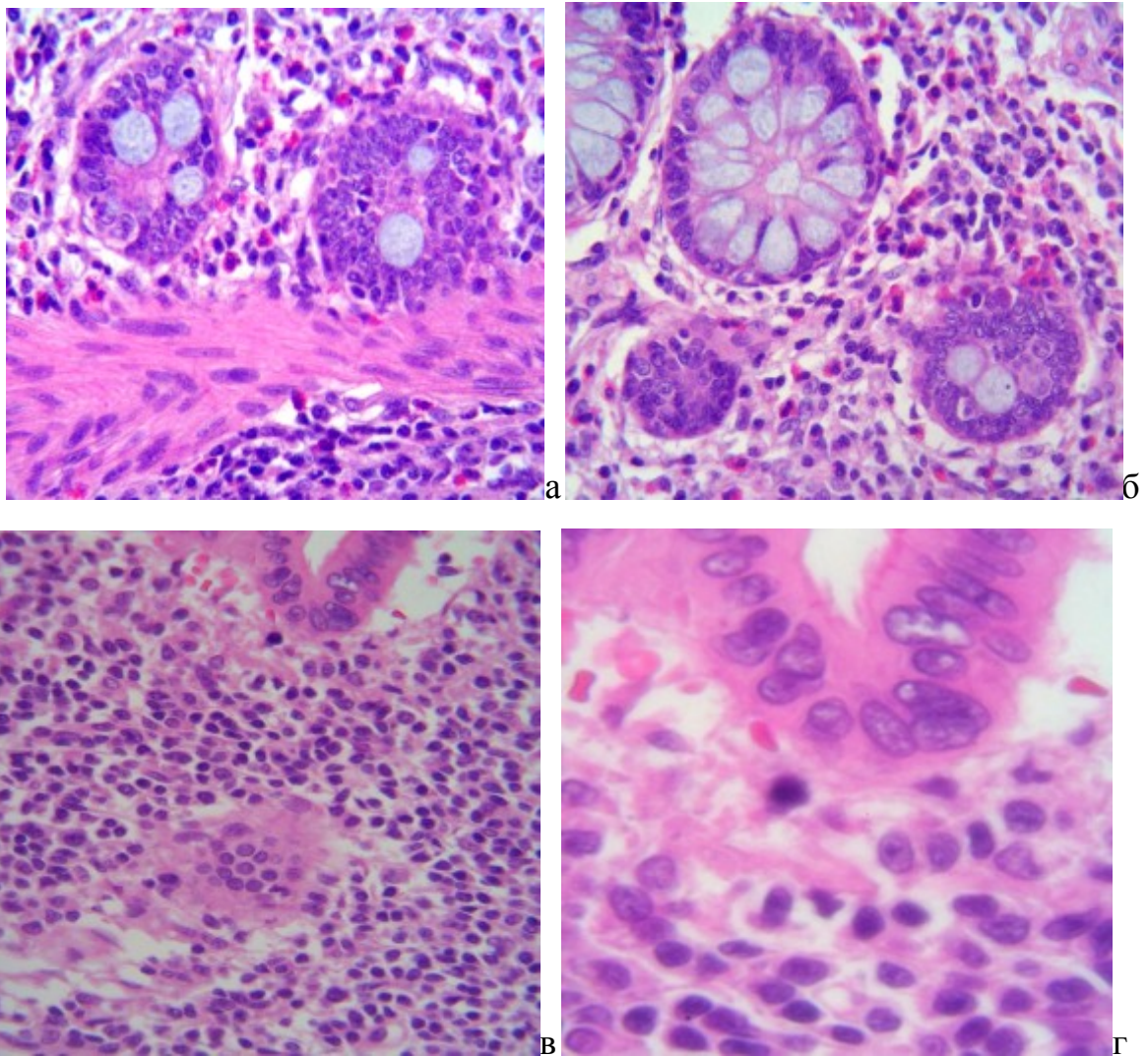


Рисунок 4.11. Дисплазия легкой степени в слизистой, расположенной дистально по отношению к раку при неспецифическом язвенном колите. Гиперплазия эпителиоцитов базального слоя, сохранность мышечной пластинки слизистого слоя (а); гиперплазия бокаловидных клеток, вокруг крипт умеренный воспалительный инфильтрат, обилие эозинофилов (б); лизис крипты (в центре и книзу) (в); умеренный полиморфизм и дисхромия ядер энтероцитов (г). Окраска: гематоксилином и эозином; X 400

Цитоплазма в некоторых клетках эозинофильная, ацидофильная, в некоторых – оптически пустая, в единичных – приобретает базофильный оттенок. Эпителий становится псевдомногорядным за счет увеличения ядер и смещения их в апикальном направлении клеток. Нарастают явления ядерного полиморфизма: ядра различных размеров и формы. Среди клеток с овальными, гиперхромными ядрами отмечаются клетки, имеющие оптически пустую цитоплазму, с округлым ядром, грубодисперсным хроматином, располагающимся под ядерной оболочкой, и единичным ядрышком. Увеличивается число клеток с фигурами митозов. Значительно реже выявляются апоптотические клетки и апоптотические тельца. Апоптотические кисты практически не обнаруживаются.

В участках тяжелой дисплазии 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 внутрипротоковых 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 $25 \pm 2,1\%$ (рис. 4.12 а - в).

Количество бокаловидных клеток не всегда связано с интенсивностью размножения каемчатых энтероцитов. В одних случаях, при одинаковом уровне пролиферации эпителиоцитов, число бокаловидных клеток значительно уменьшено, в других – они полностью отсутствуют, в третьих, даже в очагах повышенной пролиферации с формированием сосочковых структур, отмечается выраженное увеличение количества бокаловидных клеток с интенсивной гиперсекрецией (рис. 4.12 а, б и г). Такая тяжелая дисплазия с гиперплазией бокаловидных клеток чаще наблюдалась в случаях развития у пациентов слизистой аденокарциномы и перстневидно-клеточного рака.

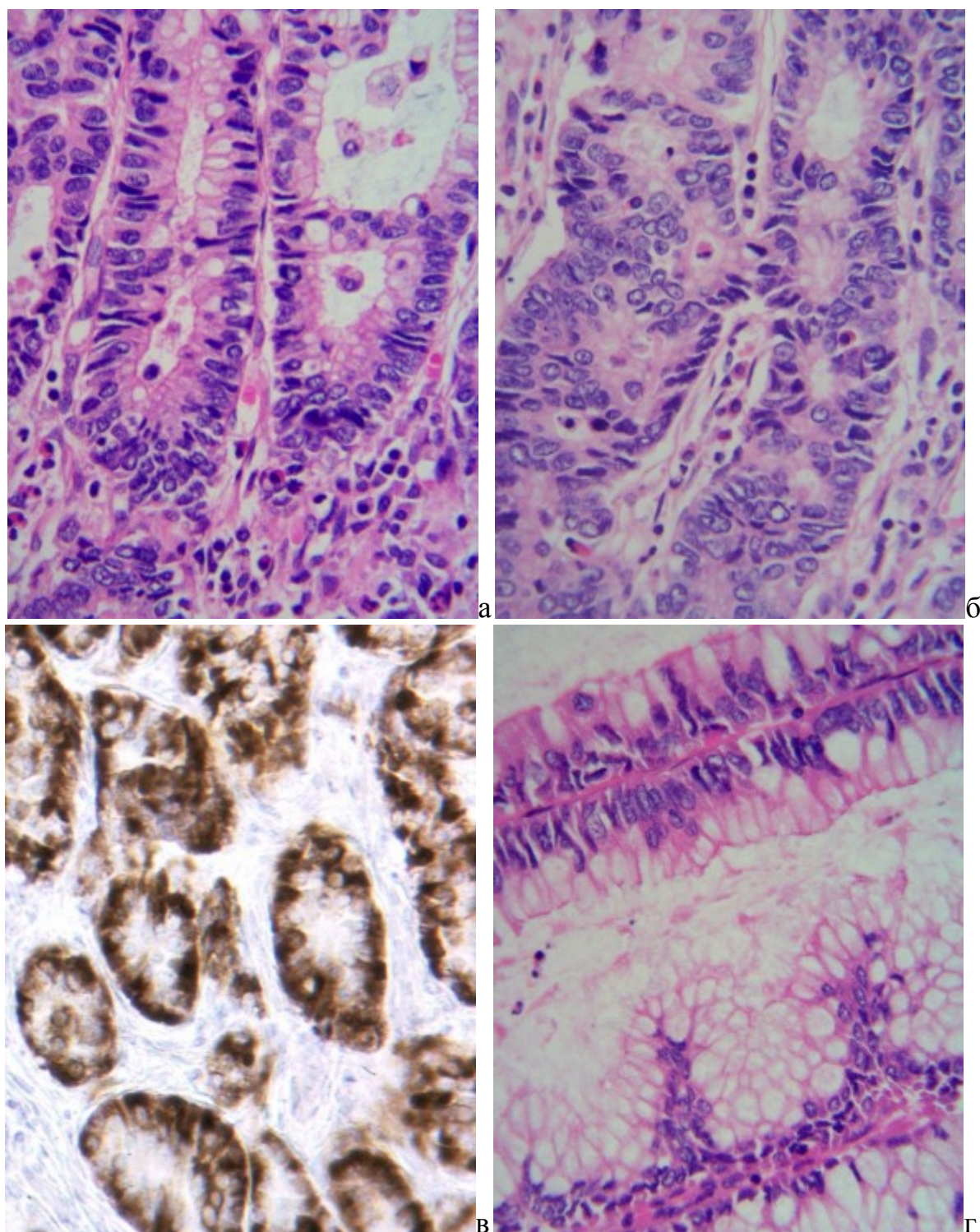


Рисунок 4.12. Дисплазия тяжелой степени в слизистой при раке на фоне неспецифического язвенного колита. Выражен ядерный полиморфизм (а); крибровые структуры в кишечных криптах (б); высокий уровень накопления ядерного антигена пролиферации PCNA (в); выраженная пролиферация бокаловидных клеток с интенсивной гиперсекрецией (г). Окраска: а), б) и г) – гематоксилином и эозином, в) – иммуногистохимическое типирование с МКАТ к PCNA; а), - г) – X 400

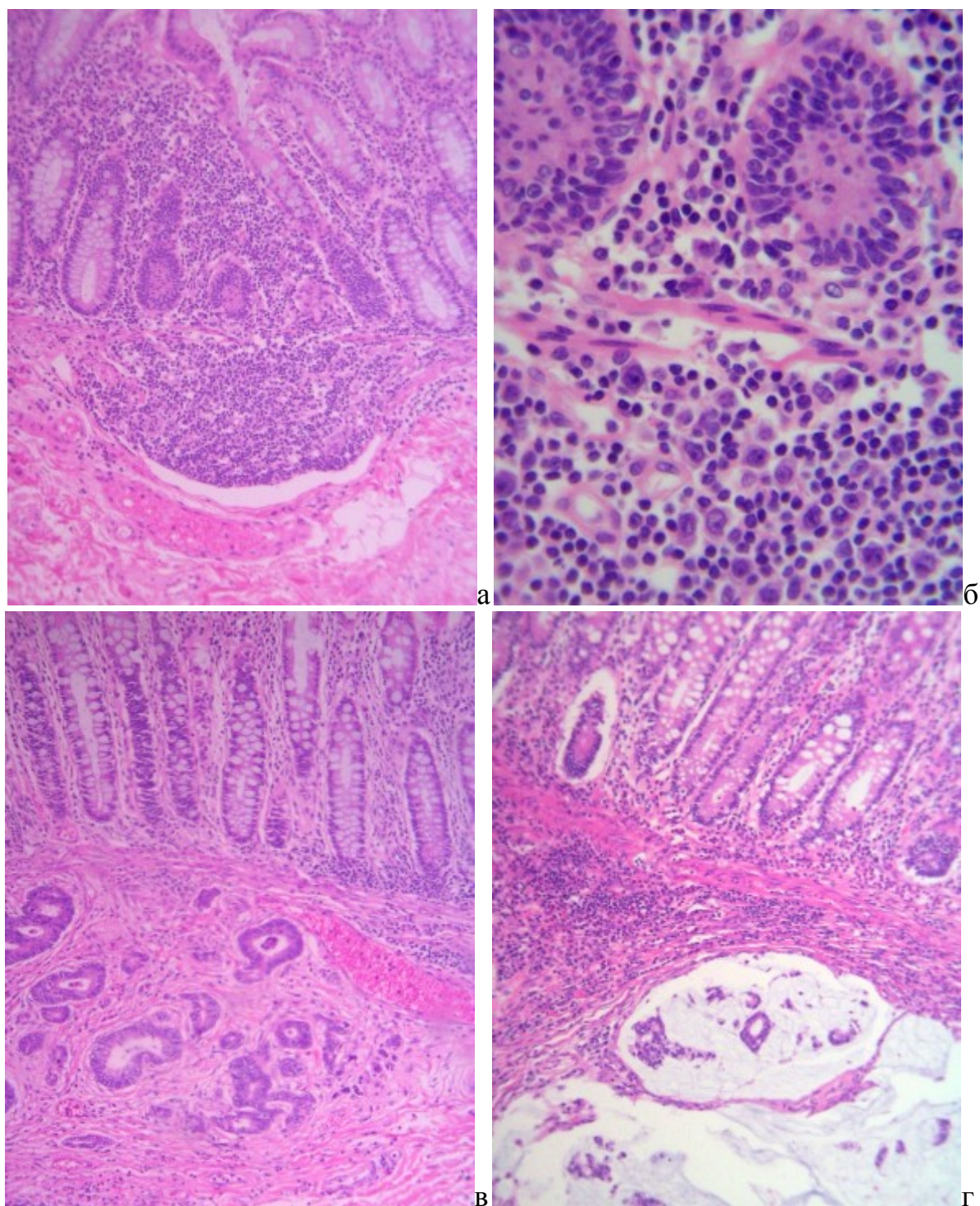


Рисунок 4.13. Дисплазия тяжелой степени в слизистой (а и б); в подслизистой аденокарцинома (в) и коллоидный рак (г). Окраска: гематоксилином и эозином; а), в) и г) – X 120; б) – X 400

При детальном изучении 29 опухолей на фоне НЯК мы выполнили серийные гистологические срезы. Во всех случаях были выявлены множественные мелкие очаги тяжелой дисплазии, которые локализовались на расстоянии 20 см и более от основной опухоли. В 3-х из них (два – дистальнее,

один проксимальнее опухоли) в подслизистом и мышечном слоях нами обнаружены участки карциномы. В двух случаях это была умереннодифференцированная аденокарцинома, в одном – слизистый (коллоидный) рак (рис. 4.13 а-г).

В дисрегуляторных участках, вокруг очагов тяжелой дисплазии, при начальной инвазии в стенке ТК, как правило, выявляются обширные скопления лимфоидной ткани (рис 4.14).

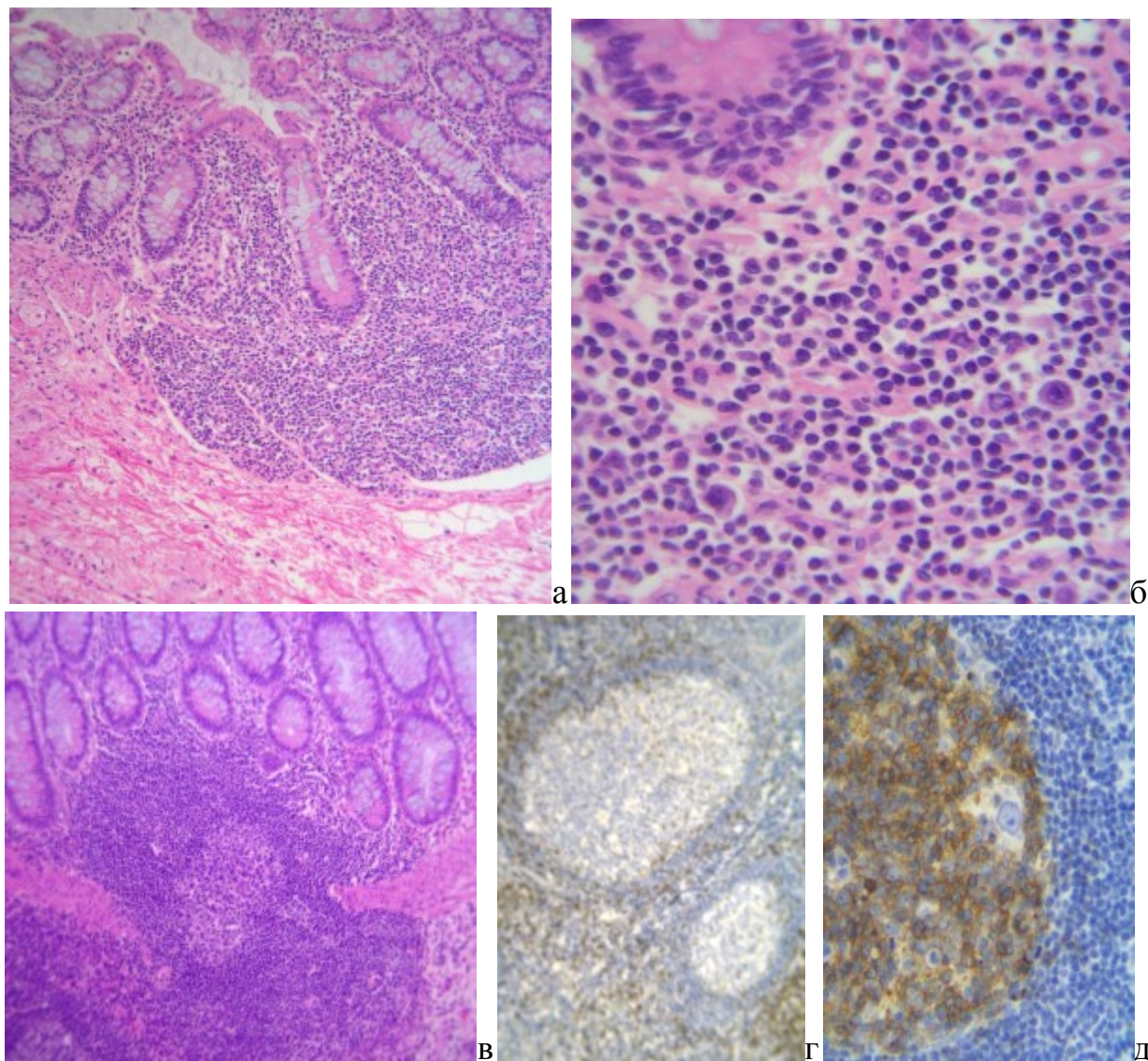


Рисунок 4.14. Лимфоидные инфильтраты в стенке толстой кишки при раке на фоне неспецифического язвенного колита: диффузная инфильтрация слизистой и подслизистого слоя Т-лимфоцитами-супрессорами и гистиоцитами (а, б); очаговая гиперплазия лимфоидной ткани с формированием лимфоидных фолликулов, в том числе вторичных (со светлыми, герминативными центрами) (в - д), которые состоят преимущественно из CD5+ В-клеток и молодых форм В-лимфоцитов (г, д). Окраска: гематоксилином и эозином (а - в); иммуногистохимическое типирование с МАТ к CD5 (г) и CD10 (д); а и в – X 120; б, г и д – X 400

На наш взгляд целесообразно в диагностическом и прогностическом плане, отмечать два типа формирования лимфоидных образований: диффузные инфильтраты, представленные преимущественно Т-лимфоцитами-супрессорами и гистиоцитами (рис. 4.14 а, б); очаговая гиперплазия лимфоидных фолликулов (рис. 4.14 в-д).

Диффузные инфильтраты, в состав которых входят Т-лимфоциты-супрессоры и гистиоциты, мы наблюдали, главным образом, в очагах тяжелой дисплазии и при начальной инвазии рака. Обилие гистиоцитов, их полиморфизм могут ошибочно трактоваться как гистиоцитоз. В ткани карцином ТК, ассоциированных с НЯК, интенсивность инфильтрации чаще ниже, уменьшено содержание гистиоцитов и доминируют Т-лимфоциты-хелперы.

Второй тип лимфоидных образований характерен для НЯК. Такие инфильтраты встречаются практически на всем протяжении ТК и при обычном течении НЯК, неосложненном развитием злокачественных опухолей. В отдельных случаях они достигают больших размеров и даже способны к формированию единичных или множественных полипов.

Но их избыточное формирование в стенке кишки, как показывает тщательный анализ осложненного течения НЯК, может быть связан с активацией инфекций. Помимо цитомегаловирусной инфекции, описанной выше при развитии дисплазии, в ткани карцином в 4-х случаях мы наблюдали обширные очаги коагуляционного некроза и инфильтраты, характерные для грибковых (рис. 4.15 а и в) и паразитарных инфекций (рис. 4.15 б).

Нельзя не согласиться с мнением V.C.Mariguela et al. (2008) [Mariguela V.C., 2008], которые считают, что «оживление скрытой CMV-инфекции ответственно за ухудшение течения язвенного колита». О снижении реактивности организма, связанной с присоединением вторичной инфекции или активацией оппортунистических инфекций при раке и НЯК, свидетельствуют и стойкие к стероидной терапии формы этой болезни [Harkins L. et al. 2002; Takahashi Y., Tange T., 2004].

Морфологическим подтверждением активации инфекций при сочетании

РТК и НЯК служит и выраженная гиперплазия лимфоидных фолликулов в слизистой ТК. Эти фолликулярные образования состоят из CD5+ В-клеток и молодых форм В-лимфоцитов (CD10+).

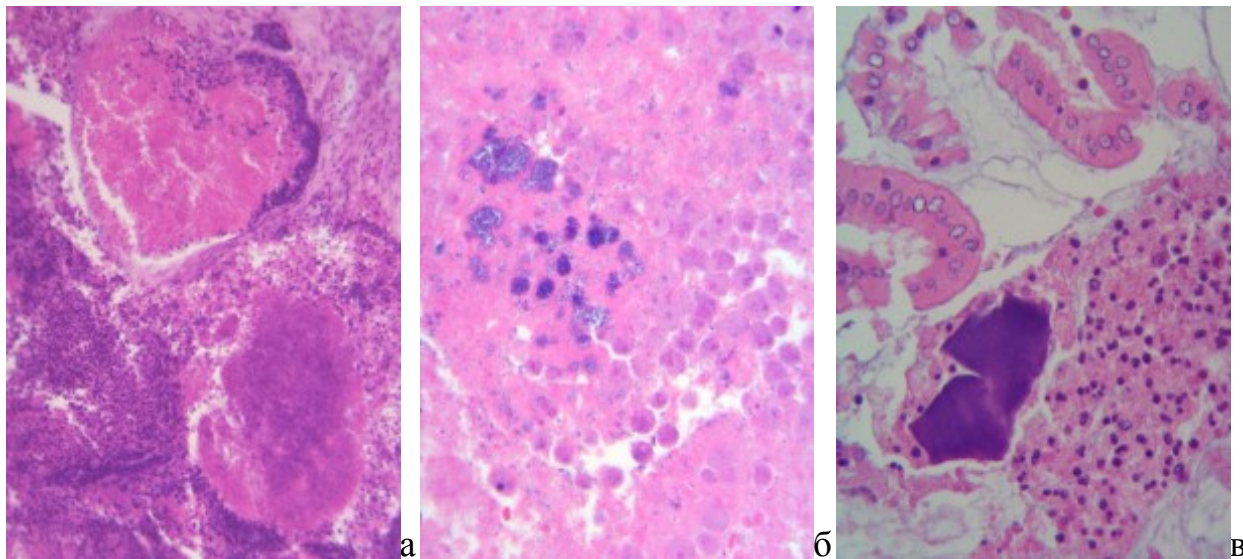


Рисунок 4.15. Некротические гранулемы с включениями грибкового мицелия (а), шистосом (б), актиномикотических друз (в) при раке толстой кишки на фоне неспецифического язвенного колита. Окраска: гематоксилином и эозином (а-в); а и в – X 120, б – X 400

CD5+ В-клетки возникают в процессе эмбриогенеза и сохраняются во взрослом состоянии благодаря способности к самообновлению. Одним из определяющих свойств данных клеток является низкая специфичность их антигенраспознающих иммуноглобулиновых рецепторов и способность реагировать в основном с общими полисахаридными антигенами бактерий. Реакция на общие бактериальные антигены имеет значение в раннем периоде формирования иммунитета как один из способов срочной мобилизации антибактериальной защиты.

На ранних этапах антиинфекционного процесса проявляет активность особая, «полуспецифическая» субпопуляция В-клеток, имеющих маркер CD5, который отличает их от основной популяции В-клеток. CD5+ В-клетки образуют антитела в основном к полисахаридам, т.е. к тимуснезависимым антигенам 2 типа (TI-2). Антитела, синтезируемые этими клетками, относятся, преимущественно, к IgM классу. Ответная реакция CD5+ В-клеток на патоген начинается рано – всего

через 48 часов после проникновения антигена в организм. Данный тип В-клеток не способен дифференцироваться в клетки памяти. Вторичный ответ ни по срокам, ни по напряженности не отличается от первичного ответа. Все эти признаки: быстрота ответа, ограниченность специфичности, ответ только к наиболее общим бактериальным антигенам и отсутствие памяти – характеризуют CD5+ В-клетки как участников скорее неспецифического, чем специфического иммунного ответа.

В пользу «оживления скрытых инфекций» при РТК, ассоциированном с НЯК, свидетельствует появление в лимфоидных образованиях слизистой и подслизистого слоя молодых форм В-лимфоцитов в лимфоидных фолликулах и в субпопуляции кортикальных лимфоцитов, которые экспрессируют CD10.

Хронический кампилобактериоз, на наш взгляд, может быть одним из пусковых патогенетических механизмов развития и прогресса дисплазии слизистой оболочки ТК. Вместе с тем, это гипотетическое предположение, которое требует дальнейшего специального изучения.

Таким образом, 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 ($23,3 \pm 2,3\%$) достоверно выше, чем при НЯК ($17,7 \pm 1,4\%$) ($p < 0,05$).

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 мелкоочаговый характер. При обострении воспалительного процесса нарастает полиморфизм ядер, в базальном слое имеет место увеличение субпопуляции Т-цитотоксических лимфоцитов.

Наличие у $51,4 \pm 8,4\%$ больных с ПП и $22,9 \pm 2,9\%$ с ВП, ассоциированными 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.

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.

Основные результаты РАЗДЕЛА 4 опубликованы в научных работах:

1. 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.

2. 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.

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

4. Показания к хирургическому лечению пациентов с неспецифическими воспалительными заболеваниями толстой кишки при дисплазии слизистой оболочки [Текст] / И. Е. Седаков, А. В. Борота, Г. Е. Полунин, 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.

РАЗДЕЛ 5

ОСОБЕННОСТИ КЛИНИЧЕСКОГО ТЕЧЕНИЯ ОПУХОЛЕЙ ТОЛСТОЙ
КИШКИ, АССОЦИИРОВАННЫХ С НЕСПЕЦИФИЧЕСКИМ ЯЗВЕННЫМ
КОЛИТОМ И БОЛЕЗНЬЮ КРОНА

**5.1. Динамика выявляемости различных видов опухолей,
ассоциированных с неспецифическим язвенным колитом и болезнью Крона**

Больные с НВЗТК находятся в группе повышенного риска развития колоректального рака (КРР), подтверждая, что хроническое воспаление способствует развитию опухолей. Обычно больные НВЗТК обращают на себя внимание, когда состояние их начинает прогрессивно ухудшаться. Противовоспалительная терапия, по данным различных авторов, не уменьшает риск развития РТК, а частота его развития при НВЗТК колеблется от 0,6 до 10,8%.

Клиника РТК на фоне НВЗТК не существенно отличается от обычной. Это связано с тем, что нередко НВЗТК маскируют клинику РТК или, реже, РТК «смазывает» клинику НВЗТК.

К сожалению, сведения об особенностях клинического течения, определение показаний к хирургическому лечению, проведение рационального комплексного лечения и его результатах, возможности прогнозирования развития опухолей ТК, ассоциированных с НЯК и БК, освещены недостаточно.

Мы поставили перед собою задачу: оценить динамику выявляемости ассоциированных с НЯК и БК рака ТК и предраковых состояний.

Проанализированы результаты лечения 1020 больных НВЗТК: 690 (67,6±1,5%) с НЯК и 330 (32,4±1,5%) с БК за 30 лет (с 1984 по 2013 годы).

Мужчин было 503 (49,3±1,6), женщин – 517 (50,7±1,6%). 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 больных, в котором они впервые 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 $42,0 \pm 0,6$, а для БК – $43,7 \pm 0,8$ лет.

Наибольшее число больных наблюдалось в наиболее работоспособной возрастной группе – 20-59 лет, общее количество которой составил 801 ($78,5 \pm 1,3\%$) пациент.

Наибольшее количество пациентов – 236 ($23,1 \pm 1,3\%$), на момент постановки диагноза не работали. Чаще всего болели служащие – 227 ($22,3 \pm 1,3\%$), пациенты рабочих специальностей – 208 ($20,4 \pm 1,3\%$) и пенсионеры – 151 ($14,8 \pm 1,1\%$).

Наиболее часто мы наблюдали тотальное поражение ТК – у 417 ($40,9 \pm 1,5\%$), левостороннее поражение ТК – у 385 ($37,7 \pm 1,5\%$), дистальное поражение ПК – у 90 ($8,8 \pm 0,9\%$), сочетанное поражение тонкой и ТК (илеоколит) в группе пациентов с БК – у 100 ($30,3 \pm 2,5\%$), правостороннее поражение ТК – у 28 ($2,7 \pm 0,5\%$) пациентов (табл. 5.1).

Таблица 5.1

Распределение больных с НЯК и БК в зависимости от частоты локализации патологического процесса

Локализация	Вид патологии			
	НЯК (n=690)		БК (n=330)	
	абс.	P±m, %	абс.	P±m, %
Тотальное	326	$47,2 \pm 1,9$	91	$27,6 \pm 2,5$
Левостороннее	300	$43,5 \pm 1,9$	85	$25,8 \pm 2,4$
Дистальное	64	$9,3 \pm 1,1$	26	$7,9 \pm 1,5$
Илеоколит	-	-	100	$30,3 \pm 2,5$
Правостороннее	-	-	28	$8,5 \pm 1,5$

Рак толстой кишки (РТК) наблюдали у 39 пациентов: 27 ($69,2 \pm 7,4\%$) с НЯК и 12 ($30,8 \pm 7,4\%$) с БК. Воспалительные псевдоопухоли (ВПО) – у 44 пациентов: 13 ($29,5 \pm 6,9\%$) с НЯК и 31 ($70,5 \pm 6,9\%$) с БК. Полипоз толстой кишки (ПТК) – у 35 пациентов: 27 ($77,1 \pm 7,1\%$) с НЯК и 8 ($22,9 \pm 7,1\%$) с БК (табл. 5.2).

Таблица 5.2

Частота встречаемости различных форм опухолей толстой кишки

Виды опухолей	НЯК (n=690)		БК (n=330)	
	абс.	P±m, %	абс.	P±m, %
РТК (n=39)	27	3,9±0,7	12	3,6±1,0
ВПО (n=44)	13	1,9±0,5	31	9,4±1,6
Полипоз ТК (n=35)	27	3,9±0,7	8	2,4±0,8
Итого (n=118)	67	9,7±1,1	51	15,5±2,0

В зависимости от времени диагностики различных видов опухолей время наблюдения разделено на равные 3 периода: 1-й – с 1980 по 1989 годы, 2-й – с 1990 по 1999 годы, 3-й – с 2000 по 2010 годы. 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. 5.3).

Таблица 5.3

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

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

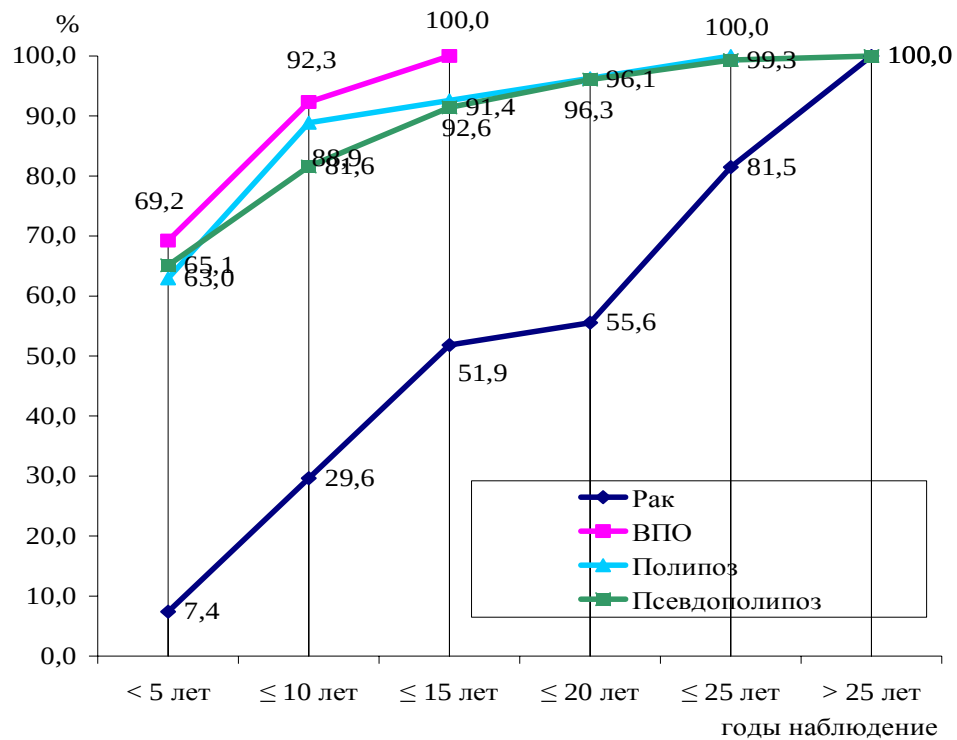


Рисунок 5.1. Частота развития различных форм опухолей у больных НЯК в зависимости от продолжительности болезни

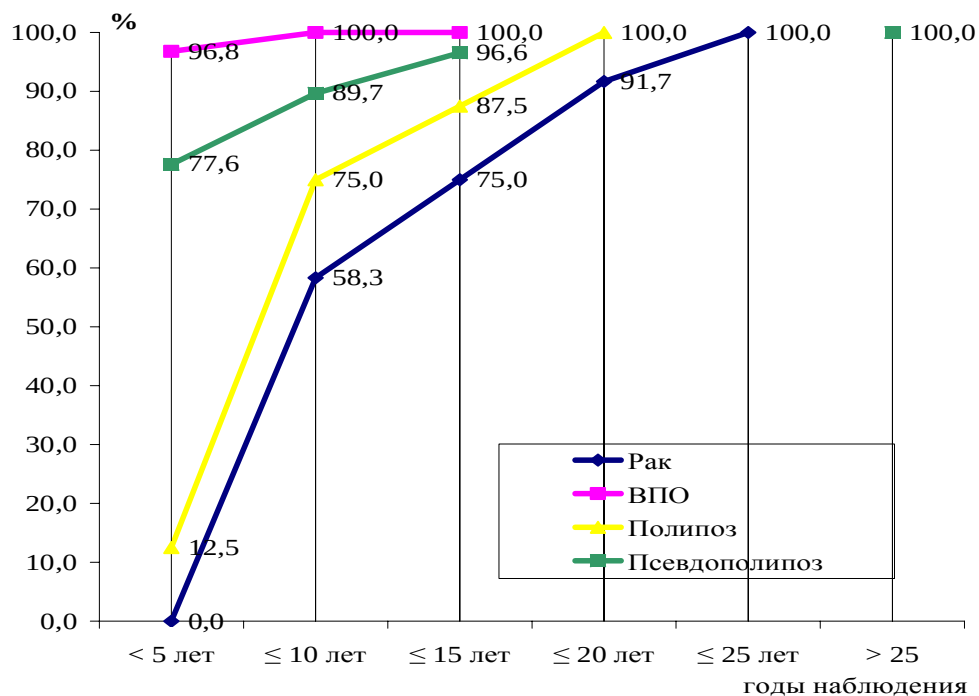


Рисунок 5.2. Частота развития различных форм опухолей у больных БК в зависимости от продолжительности болезни

Возраст дебюта НВЗТК, в группе больных с РТК в среднем составил 38,9 лет ($46,8 \pm 4,1$ для БК и $35,5 \pm 3,9$ для НЯК, $p < 0,05$), для ВПО – 46,4 лет ($45,5 \pm 3,2$ для БК и $48,8 \pm 4,1$ для НЯК, $p > 0,05$). Время, прошедшее от дебюта НВЗТК до диагностики РТК, в среднем составило $13,9 \pm 1,3$ лет.

Таким образом, 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 раза, в том числе: РТК в 13,5 раз, ВПО – в 4,5 раза, ПТК – в 2,9 раза. Лица трудоспособного возраста составляют 73,5%.

Мы сформулировали задачу: провести морфологическую сравнительную оценку структурных изменений в тканях с количественной их оценкой, характеризующую рак РТК ассоциированных с НЯК и БК.

5.2. Морфологические особенности рака толстой кишки, ассоциированного с неспецифическим язвенным колитом

При НЯК гистологическая структура рака, согласно международной гистологической классификации ВОЗ (2010 год), была следующей – 34 опухоли, из них: аденокарцинома – $73,5 \pm 6,9\%$, слизистая аденокарцинома (коллоидный рак) – $14,7 \pm 6,1\%$, перстневидно-клеточный (мукоцеллюлярный) рак – $5,9 \pm 4,0\%$, недифференцированный (медуллярный) рак – $5,9 \pm 4,0\%$ (табл. 5.4).

Таблица 5.4

Распределение больных в зависимости от гистологического строения опухоли

Гистологическое строение опухоли	N=34	
	абс.	P±m, %
Аденокарцинома	25	$73,5 \pm 6,9$
Слизистая аденокарцинома (коллоидный рак)	5	$14,7 \pm 6,1$
Перстневидно-клеточный (мукоцеллюлярный) рак	2	$5,9 \pm 4,0$
Недифференцированный (медуллярный) рак	2	$5,9 \pm 4,0$

Аденокарциномы при НЯК отличались разнообразием микроскопической картины, которая зависела от степени дифференцировки исследуемых участков опухоли. В одних участках преобладали железистые комплексы с высоким уровнем дифференцировки энтероцитов, в других – менее дифференцированные. Окончательный диагноз согласно рекомендациям ВОЗ (2010 год) определяли по наименее дифференцированному участку опухоли. По частоте выявления аденокарциномы распределились следующим образом: высокодифференцированная (G1) карцинома выявлена в 24,0%, умереннодифференцированная (G2) – в 32,0% и низкодифференцированная (G3) диагностирована в 44,0% наблюдений.

Проведенное морфологическое исследование смежных и отдалённых от центра опухоли участков слизистой ТК показало, что 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 формы дисплазии. В ткани опухоли также обнаруживаются участки различной степени дифференцировки опухолевых клеток (рис. 5.3 а-г).

Аденокарциномы (G1) ТК при НЯК в целом сохраняют высокую степень тканевой 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. 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 $52 \pm 2,8\%$.

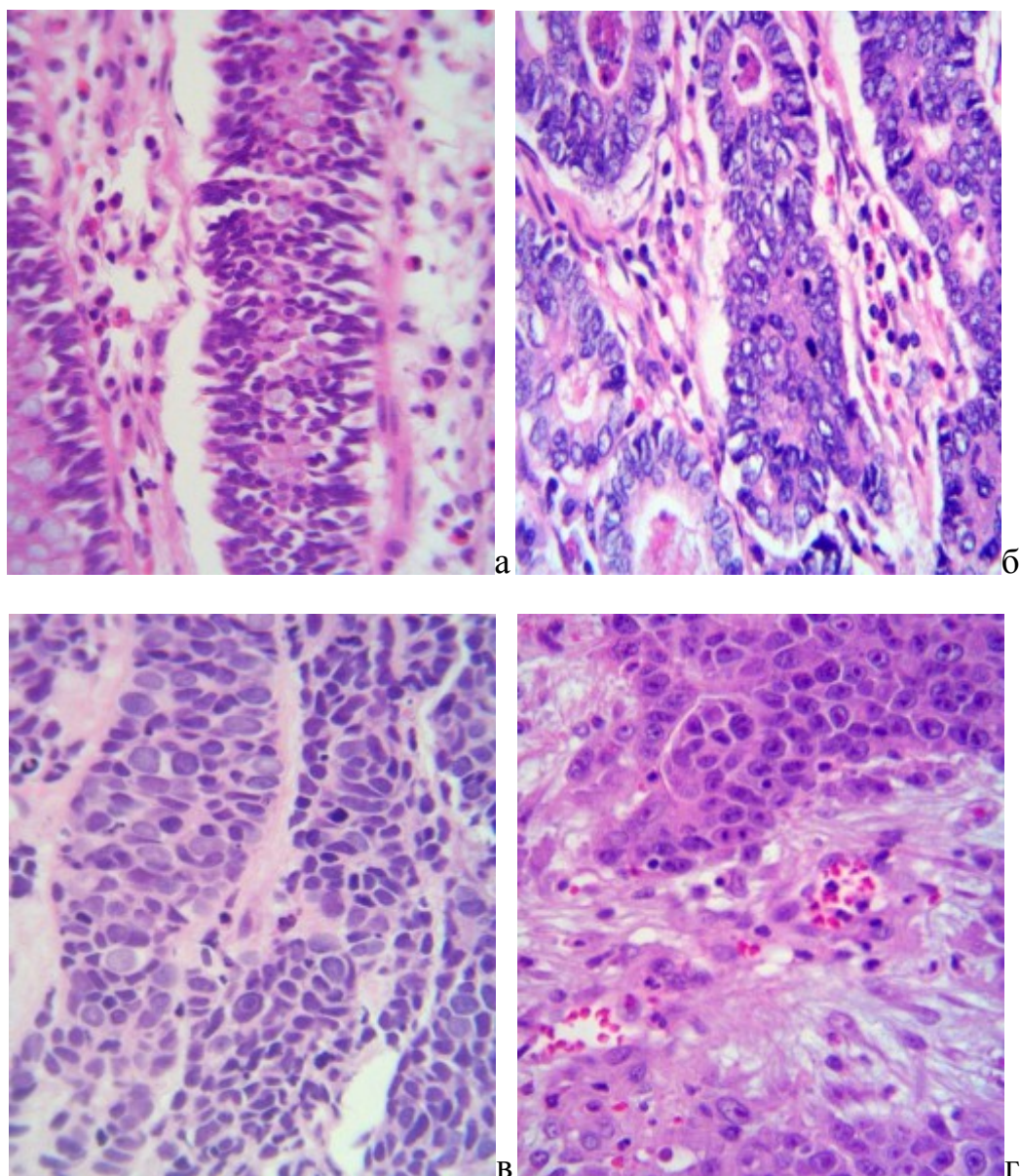


Рисунок 5.3. Низкодифференцированная аденокарцинома: в прилегающей к опухоли крипте тяжелая дисплазия (а), участки с умеренной (б), низкой степенью дифференцировки (в) и анаплазированный участок опухоли с ослизнением (г).

Окраска: гематоксилином и эозином (а-г); X 400

Удельный объем апоптоза невысокий, в среднем он составил $5,6 \pm 1,22\%$. Также, как и при дисплазии, в карциномах G1 выявляются преимущественно апоптотические тельца. Изредка обнаруживаются апоптотические кисты с фрагментами цитоплазмы и ядер. Просвет криптоподобных железистых структур в большинстве случаев пуст (рис. 5.4).

Строма представлена тонкими, извитыми эозинофильными, ШИК-позитивными коллагеновыми волокнами, среди которых располагаются

крупные, гипохромные, овальные и вытянутые фибробласты. Коллагеновые волокна достаточно дифференцированные, с ярким голубоватым свечением в поляризованном свете и четко выраженным дихроизмом.

Коллагеновые волокна карциномы G1 имеют относительно высокий шаг двойного лучепреломления ($\Gamma_0=4,103\pm 0,215$), фенольный индекс ($\Gamma_{\Phi}=1,442\pm 0,091$) и несколько сниженные индексы содержания нейтральных мукополисахаридов и гликозаминогликанов ($\Gamma_{\text{НМПС}}=1,263\pm 0,038$ и $\Gamma_{\text{ГАГ}}=1,271\pm 0,066$), что соответствует стадии созревания коллагена на уровне формирования фибрилл, объединенных гликопротеидами.

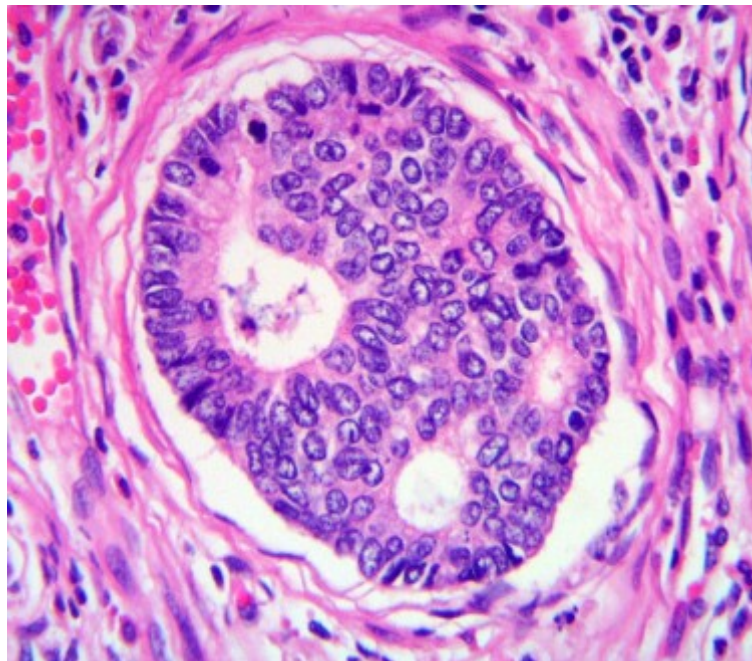


Рисунок 5.4. Высокодифференцированная аденокарцинома (G1) толстой кишки при неспецифическом язвенном колите: в железином комплексе апоптотические кисты с фрагментами цитоплазмы и ядер. Окраска: гематоксилином и эозином; X 400

В строме множество сосудов синусоидного типа, удельный объем сосудов микрогемодикуляторного русла в карциномах G1 составил $0,131\pm 0,28$. Некрозы опухолевой ткани относительно редки и носят очаговый характер. Отмечаются участки острого гнойного и хронического воспаления.

Степень выраженности воспалительной клеточной инфильтрации стромы при карциномах G1 ТК, ассоциированных с НЯК, умеренная. В среднем

количество воспалительных и иммунокомпетентных клеток на мм^2 составило $96,84 \pm 9,23$, а в одном поле зрения – $28,76 \pm 5,41$. Преобладают лимфоциты ($78,09 \pm 4,29\%$), удельная доля нейтрофильных ПЯЛ составила $6,63 \pm 1,5\%$, эозинофилов – $5,41 \pm 2,72\%$, макрофагов – $4,40 \pm 0,61\%$, плазмочитов – $3,16 \pm 0,80\%$, тканевых базофилов – $2,10 \pm 0,65\%$.

В умеренно дифференцированных карциномах (G2) стенки ТК при НЯК степень тканевой 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.

Средняя длина сечения ядер опухолевых клеток составляет $7,83 \pm 0,61$ мкм. Ядерно-цитоплазматическое отношение равно $0,49 \pm 0,11$. Митотический режим в железиных комплексах карциномы G2 с характерными опухолевыми признаками. Выявляются патологические фигуры митоза, преимущественно задержка его в метафазе. Митотический индекс составил $28,3 \pm 2,06\%$, средний показатель процента патологических митозов равен $49,2 \pm 7,5\%$. Процент клеток с положительной реакцией клеток к PCNA $72 \pm 5,16\%$.

Апоптотические кисты в карциномах G2 встречаются относительно редко, расположены группами, достигают очень больших размеров, заполнены эозинофильными фрагментами цитоплазмы и базофильными глыбками ядерного хроматина и ШИК-позитивной слизи (рис. 5.5). Удельный объем апоптоза в умеренно дифференцированных карциномах составил $7 \pm 2,4\%$.

В отдельных кистах выявляются скопления нейтрофильных полиморфноядерных лейкоцитов, часть их них в состоянии лейкоклазии.

Строма в карциномах G2 при НЯК распределена неравномерно, представлена пучками извитых эозинофильных коллагеновых волокон различной степени зрелости. В поляризованном свете интенсивность голубоватого свечения широко варьирует от слабого до ярко-голубоватого, практически во всех волокнах сохранен дихроизм. Основные поляризационно-оптические показатели коллагеновых волокон были следующими: фенольный индекс ($\Gamma_{\text{ф}}$)= $1,392\pm 0,047$, индекс нейтральных мукополисахаридов $\Gamma_{\text{НМПС}}=1,340\pm 0,016$ и гликозаминогликанов ($\Gamma_{\text{ГАГ}}$) – $1,299\pm 0,025$.

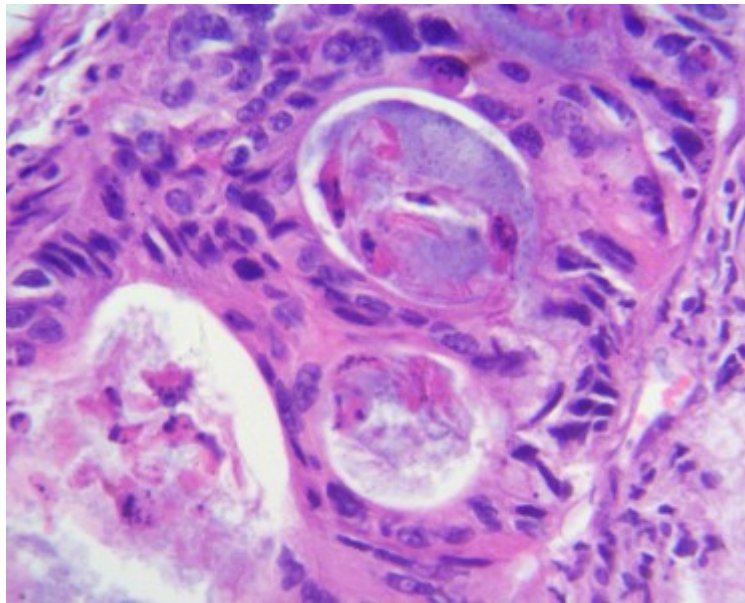


Рисунок 5.5. Умеренно дифференцированная аденокарцинома толстой кишки при неспецифическом язвенном колите: три апоптотических кисты, заполненные эозинофильными фрагментами цитоплазмы, базофильными обломками ядерного хроматина и базофильной (голубоватой) слизью. Окраска гематоксилином и эозином, X 400.

Поляризационно-оптические показатели свидетельствуют о том, что в строме умеренно дифференцированного рака преобладают зрелые коллагеновые волокна и часть из них находится на стадии формирования нативных фибрилл.

Плотность и качественный состав клеточных инфильтратов в строме рака G2 при НЯК варьировали. В среднем количество воспалительных и иммунокомпетентных клеток на мм^2 в строме карциномы G2 ТК составило $139,1\pm 17,55$, а в одном поле зрения – $37,2\pm 4,50$. В составе инфильтратов наиболее многочисленными были лимфоциты, суммарный процент которых составил

76,38±3,53%. Процент нейтрофилов был равен 7,19±1,49%, макрофагов – 5,03±1,42%, эозинофилов – 4,88±1,12%, плазмоцитов – 3,95±0,67%, тканевых базофилов – 1,91±0,53%.

Железистые комплексы низкодифференцированной аденокарциномы (G3) отличаются выраженной структурной и клеточной атипией, полиморфизмом и дисконкомплексацией опухолевых клеток. Они формируют розеткообразные, крибровые и солидные структуры разнообразной величины и формы. Выражены дистрофические, некробиотические и воспалительные изменения. Ядра очень крупные, полиморфные, гиперхромные, с неравномерным распределением гетерогенного хроматина, содержат три и более базофильных ядрышек.

Средняя длина сечения ядер опухолевых клеток составляет 9,59±0,46 мкм. Вместе с тем, ядерно-цитоплазматическое отношение достаточно высокое (до 0,63±0,17) и варьирует в широких пределах, по сравнению с аденокарциномами G2. Это связано с хорошо развитой эозинофильной цитоплазмой, которая содержит множество вакуольных включений. Выявляется обилие форм патологических митозов (8,29±4,71%). Митотический индекс в них также высокий и достигает 43,80±2,34‰ (рис. 5.6 а и б).

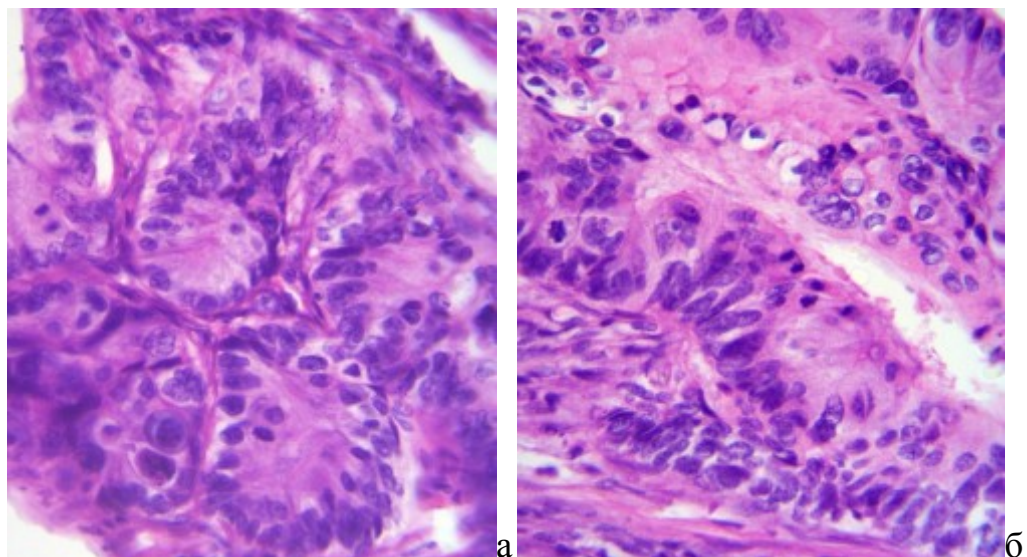


Рисунок 5.6. Умеренно дифференцированная аденокарцинома толстой кишки при неспецифическом язвенном колите: очень крупные полиморфные, гиперхромные с неравномерным распределением гетерогенного хроматина ядра (а), цитоплазма энтероцитов хорошо развита, эозинофильна, обилие форм патологических митозов (б). Окраска гематоксилином и эозином, X 400

Слизеобразование не характерно для низкодифференцированных карцином толстой кишки, однако отдельные комплексы кистозно расширены и содержат бледно окрашенную базофильную слизь (рис. 5.7 а). Обнаруживаются единичные атипичные бокаловидные клетки.

Как в центральных, так и в периферических отделах опухоли, видны гибнущие опухолевые комплексы с признаками некроза и лизиса опухолевых клеток. Вокруг таких комплексов обширные диффузные инфильтраты, состоящие, в основном, из нейтрофильных полиморфноядерных лейкоцитов (рис. 5.7 б).

В паренхиме аденокарцином G3 при 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 $89 \pm 6,1\%$.

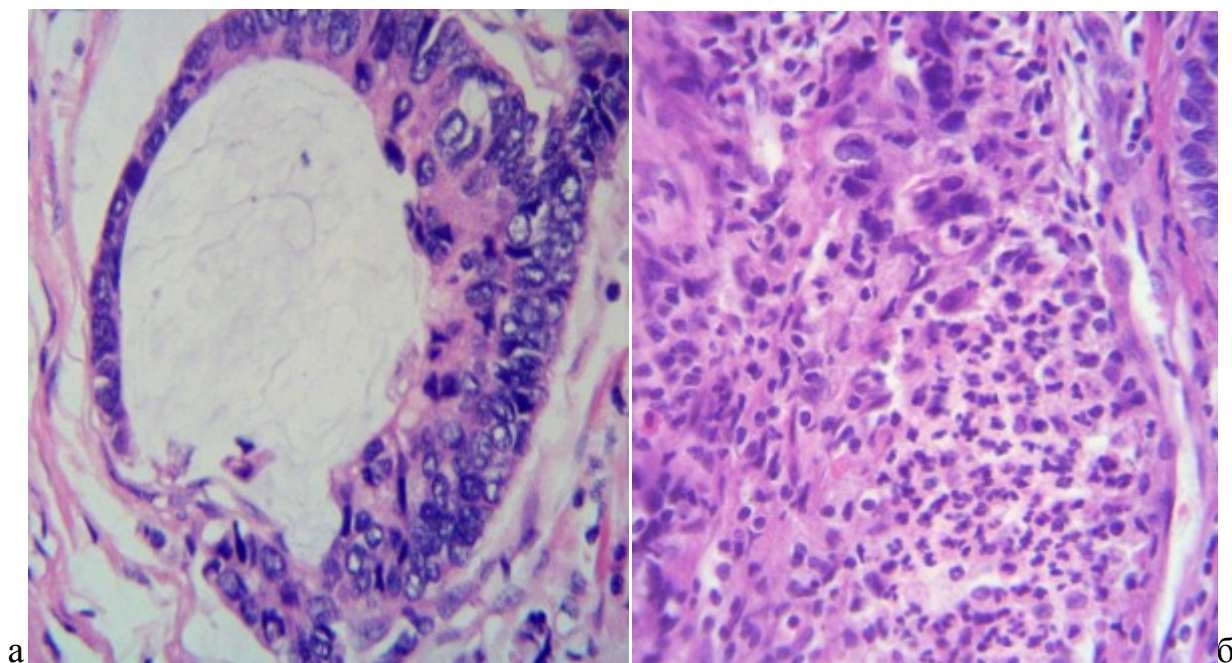


Рисунок 5.7. Низкодифференцированная аденокарцинома толстой кишки при неспецифическом язвенном колите: железистый, кистозно расширенный опухолевый комплекс содержит бледно окрашенную базофильную слизь (а), диффузная инфильтрация нейтрофильными ПЯЛ перифокально гибнущих клеток карциномы (б). Окраска гематоксилином и эозином, X 400

В низкодифференцированных аденокарциномах при НЯК строма представлена пучками фуксино-, местами пикринофильных, ШИК-позитивных коллагеновых волокон разнообразной толщины и направленности с интенсивной метахромазией. В значительной части коллагеновых волокон снижены или отсутствуют анизотропия и дихроизм.

В значительной части коллагеновых волокон количественные поляризационно-оптические параметры равны: исходная оптическая сила двойного лучепреломления, $\Gamma_0=2,811\pm0,113$, фенольный индекс, $\Gamma_{\phi}=1,239\pm0,070$, индексы содержания нейтральных мукополисахаридов $\Gamma_{\text{НМПС}}=1,304\pm0,051$ и гликозаминогликанов $\Gamma_{\text{ГАГ}}=1,276\pm0,083$.

Такие данные свидетельствуют о выраженной неоднородности уровня стереохимической организации волокнистого компонента стромы, состоящей из нативных фибрилл и волокон, стабилизированных белково-мукополисахаридными комплексами.

В карциномах G3, ассоциированных с НЯК, удельный объем сосудистого русла высокий и равен $0,202\pm0,089$. Однако большая часть сосудов МГЦР представлена сосудами синусоидного типа с резко эктазированным просветом и дистрофическими изменениями в сосудистой стенке. В связи с этим, в карциномах низкой степени дифференцировки регистрируется высокий удельный объем очагов некроза ($0,231\pm0,0761$).

Степень выраженности воспалительной клеточной инфильтрации стромы в карциномах G3 ТК при НЯК высока. Количество воспалительных и иммунокомпетентных клеток на мм^2 составило $238,2\pm29,5$, а в одном поле зрения – $74,21\pm13,19$. В составе инфильтратов больше всего лимфоцитов ($61,52\pm7,40\%$), нейтрофилов ($18,3\pm3,10\%$), макрофагов ($9,1\pm0,17\%$). Также отмечен большой процент плазмочитов ($4,06\pm0,51\%$) и эозинофилов ($3,22\pm0,47\%$), выявлялись также единичные тканевые базофилы ($0,90\pm0,16\%$).

5.3. Сравнительная оценка морфологических особенностей рака толстой кишки, ассоциированного с неспецифическим язвенным колитом

Для объективной оценки полученных данных нами проведена количественная оценка и сравнительный анализ основных показателей пролиферативной активности опухолевых энтероцитов аденокарцином при НЯК (табл. 5.5).

Таблица 5.5

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

Название показателя	Степень дифференцировки карцином		
	G1 _{НЯК} (n=5) (M±m)	G2 _{НЯК} (n=7) (M±m)	G3 _{НЯК} (n=10) (M±m)
Митотический индекс, ‰	19,1±2,3	28,3±2,06	43,80±2,34
Ядерно-цитоплазматическое отношение (ЯЦО)	0,67±0,11	0,49±0,11	0,63±0,17
Средняя длина сечения ядер опухолевых клеток, мкм	5,47±0,56	7,83±0,61	9,59±0,46
Процент клеток с положительной реакцией клеток к PCNA, %	52,4±2,8	72,2±5,16	89,1±6,1
Удельный объем апоптоза (тельца и кисты),%	5,6%±1,22	7,8±2,4	4,63±1,78

Сравнительная оценка пролиферативной активности опухолевых 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±2,3‰ (карцинома G1) до 43,80±2,34‰ (карцинома G3) ($p \leq 0.001$). Основными формами патологии митоза были: отставание хромосом в метакинезе, К-митозы и хромосомные мосты, многополюсные митозы, рассеивание хромосом и их фрагментов.

Средняя длина сечения ядер опухолевых клеток при нарастании степени катаплазии достоверно увеличивается с $5,47 \pm 0,56$ мкм (карциномы G1) до $9,59 \pm 0,46$ мкм (карциномы G3) ($p < 0.05$).

Показатели ядерно-цитоплазматического отношения (ЯЦО) в карциномах при НЯК не столь однозначны, как другие показатели морфологической степени злокачественности (катаплазии опухолевой ткани), в частности, показатели митотического индекса и средней длины сечения ядер опухолевых клеток. Так, ЯЦО в карциномах G3 ($0,63 \pm 0,17$) не имело достоверных отличий от ЯЦО карцином G1 ($0,67 \pm 0,11$).

Тем не менее, PCNA, наиболее значимый маркер пролиферирующих клеток, также как и показатели митотического режима и патологии митотического режима опухолевых клеток, имели выраженную тенденцию к увеличению. Так, процент клеток с позитивной реакцией клеток к PCNA в аденокарциномах G3 ($89,0 \pm 6,1\%$) был достоверно выше, чем в аденокарциномах G1 ($52,0 \pm 2,8\%$) ($p < 0,01$).

Нарушения апоптотического режима нами отмечены на всех этапах канцерогенеза в ТК при НЯК, показатели удельного объема апоптоза (тельца и кисты) значительно варьировали и были относительно невысокими. Несмотря на то, что показатель удельного объема апоптоза в карциномах G2 ($7,0 \pm 2,4\%$) был наиболее высоким, однако он не имел достоверных отличий от аналогичного показателя в карциномах G1 ($5,6 \pm 1,22\%$) и G3 ($4,63 \pm 1,78\%$) ($p \geq 0.05$).

Сравнительный анализ качественной и количественной характеристики клеточных инфильтратов в строме аденокарцином ТК при НЯК свидетельствует о том, что повышение степени катаплазии аденокарцином от G1 до G3 сопровождается увеличением плотности инфильтрации стромы воспалительными и иммунокомпетентными клетками, особенно на участках выраженного инфильтративного роста. Однако это увеличение числа иммунокомпетентных клеток в перифокальной опухолевой зоне, скорее свидетельствует в пользу несостоятельности системы противоопухолевой защиты при НЯК, и не должно рассматриваться как активация иммунного ответа (табл. 5.6).

Качественная и количественная характеристика клеточных инфильтратов в строме аденокарцином толстой кишки, ассоциированных с НЯК

Название показателя	Степень дифференцировки аденокарцином		
	G1 _{НЯК} (n=5) (M±m)	G2 _{НЯК} (n=7) (M±m)	G3 _{НЯК} (n=10) (M±m)
Количество клеток на 1 кв. мм	96,84±9,23	139,1±17,55	238,2±29,5
Среднее число клеток в поле зрения (1 кв. мм)	28,76±5,41	37,2±4,50	74,21±13,19
Клеточный состав инфильтрата, %:			
лимфоциты	78,09±4,29	76,38±3,53	61,52±7,40
плазмоциты	3,16±0,80	3,95±0,67	4,06±0,51
эозинофилы	5,41±2,72	4,88±1,12	3,22±0,47
нейтрофилы	6,63±1,5	7,19±1,49	18,3±3,10
макрофаги	4,40±0,61	5,03±1,42	9,1±0,17
тканевые базофилы	2,10±0,65	1,91±0,53	0,90±0,16

Плотность распределения клеточных инфильтратов в строме опухолей ТК различной степени дифференцировки при НЯК достаточно высока, вместе с тем, анализ показателей количества клеток на 1 кв. мм, среднего числа клеток в поле зрения показал, что достоверные различия наблюдаются лишь между аденокарциномами G3 и G2, в то время как разница в показателях между G1 та G2 была не достоверной ($p>0,05$).

Доминирующим пулом клеточных иммунных инфильтратов стромы РТК, ассоциированного с НЯК, являются лимфоциты. Процентное содержание лимфоцитов в составе инфильтратов значительно колеблется. Наибольшая удельная доля их отмечена в карциномах G1 (78,09%±4,29), затем отмечается

недостоверное ($p > 0,05$), но прогрессирующее снижение ($G2 - 76,38 \pm 3,53$ и $G3 - 61,52\% \pm 7,40$).

Второй, в количественном отношении, клеточной популяцией в составе инфильтратов при РТК, ассоциированном с НЯК, являются нейтрофильные ПЯЛ, особенно высокий их процент отмечен в карциномах $G3$ ($18,3\% \pm 3,10$). Увеличение ПЯЛ положительно коррелирует с удельным объемом очагов некрозов в паренхиме опухолей.

5.4. Морфологическая характеристика слизеобразующих раков толстой кишки при неспецифическом язвенном колите

Второй группой по численности в структуре карцином ТК при НЯК были слизеобразующие, или муцинозные, карциномы (согласно Международной гистологической классификации ВОЗ, 2010 год), суммарный процент которых составил 26,3%. Эти карциномы характеризовались резко выраженной секрецией слизи опухолевыми клетками. К этой группе карцином мы относили злокачественные эпителиальные опухоли, в которых площадь слизи занимала не менее 10% по отношению к площади всей структуры опухолевой ткани.

Большая часть из слизепродуцирующих раков при НЯК была представлена слизистой аденокарциномой (слизистый рак, коллоидный рак) (22,7%), значительно реже диагностирован перстневидно-клеточный (9,1%), или мукоцеллюлярный (4,5%) рак.

В муцинозных карциномах слизь чаще располагалась вне клеток, образуя огромных размеров лакуны, разделенные прослойками коллагеновых волокон с большим количеством светлых овоидных фибробластов. Строма в значительной части таких карцином имеет саркоматозный вид, что позволяет расценивать их в ряде случаев как карциносаркомы. В слизистых лакунах карцином выявляются опухолевые железистые солидные комплексы, реже – разрозненные группы перстневидных клеток (рис. 5.8 а-г).

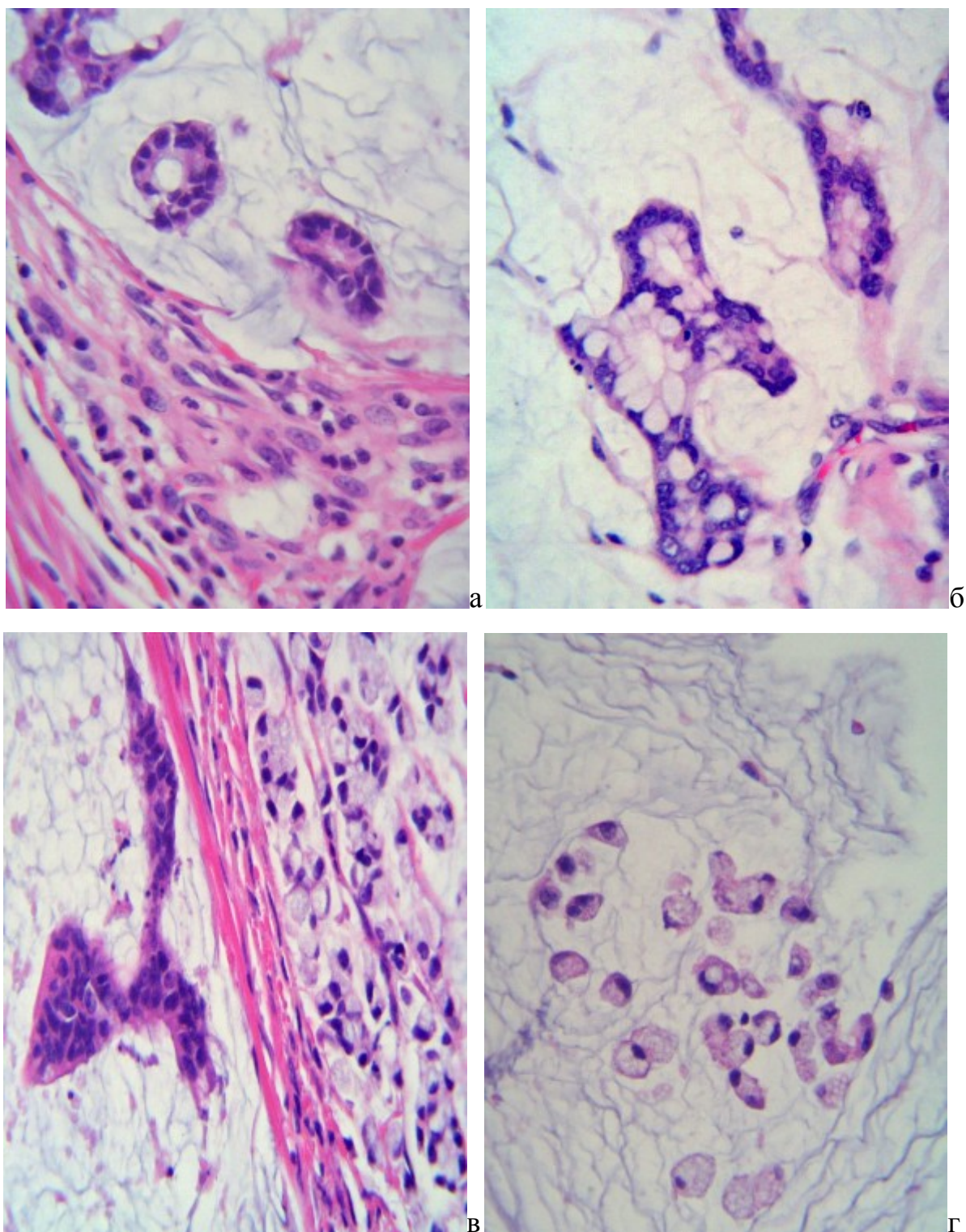


Рисунок 5.8. Муцинозная карцинома толстой кишки при неспецифическом язвенном колите: а – тубулярные железистые комплексы, окруженные слизью, строма имеет саркоматозный вид; б – в железистом опухолевом комплексе большое количество атипичных бокаловидных клеток; в – слева в слизистой лакуне солидный опухолевый комплекс, справа – диффузный опухолевый комплекс перстневидно-клеточного рака; г – разрозненные группы перстневидных раковых клеток. Окраска гематоксилином и эозином, X 400

В части тубулярных железистых и солидных комплексов в опухолевых клетках слизи не выявляется, она располагается в строме, окружая комплекс. В ряде муцинозных карцином, в железистых опухолевых комплексах паренхимы выявляется множество атипичных бокаловидных клеток, которые располагаются среди катаплазированных энтеробластов. Такие комплексы копируют по структуре деформированные фрагменты крипт.

Эпителиальные опухолевые комплексы отличаются степенью катаплазии клеток. Тубулярные комплексы сформированы из клеток, которые по своей структуре ближе к высокодифференцированным аденокарциномам, в солидных комплексах клетки по внешнему виду соответствуют умеренно дифференцированным карциномам и железистые комплексы с обилием бокаловидных клеток – низкодифференцированным и недифференцированным карциномам. Ядра насыщенно гиперхромны, полиморфны, цитоплазма клеток скудна, эозинофильна.

Перстневидно-клеточный, или мукоцеллюлярный рак выявлялся, главным образом, у молодых лиц, средний возраст больных составил $29,3 \pm 4,07$ лет.

Клетки опухоли крупные, округлой или грушевидной формы, изолированы друг от друга. Цитоплазма вакуолизирована, содержит много базофильной (голубоватой), местами эозинофильной слизи. Ядра клеток гиперхромные серповидной формы, оттеснены к периферии клетки из-за внутриклеточного избыточного накопления слизи, что придает им вид перстня.

Для перстневидно-клеточного рака характерен диффузный массивный рост внутри всех слоев стенки ТК (рис. 5.9 а, б). Макроскопические границы опухоли визуально установить практически не представляется возможным, что необходимо учитывать при определении границ резекции кишки. Лимфоцитарная реакция окружающих тканей слабо выражена, по периферии опухолевых комплексов выявляются небольшие скопления эозинофильных и нейтрофильных ПЯЛ.

Нами отмечена интересная особенность структурной перестройки слизистой ТК в участках, перифокальных по отношению к основной опухоли. При всех гистологических типах РТК доминировали дисплазии, при которых железы были

выстланы «темными» дисплазированными всасывающими клетками, которые характерны для доброкачественных и злокачественных опухолей ТК.

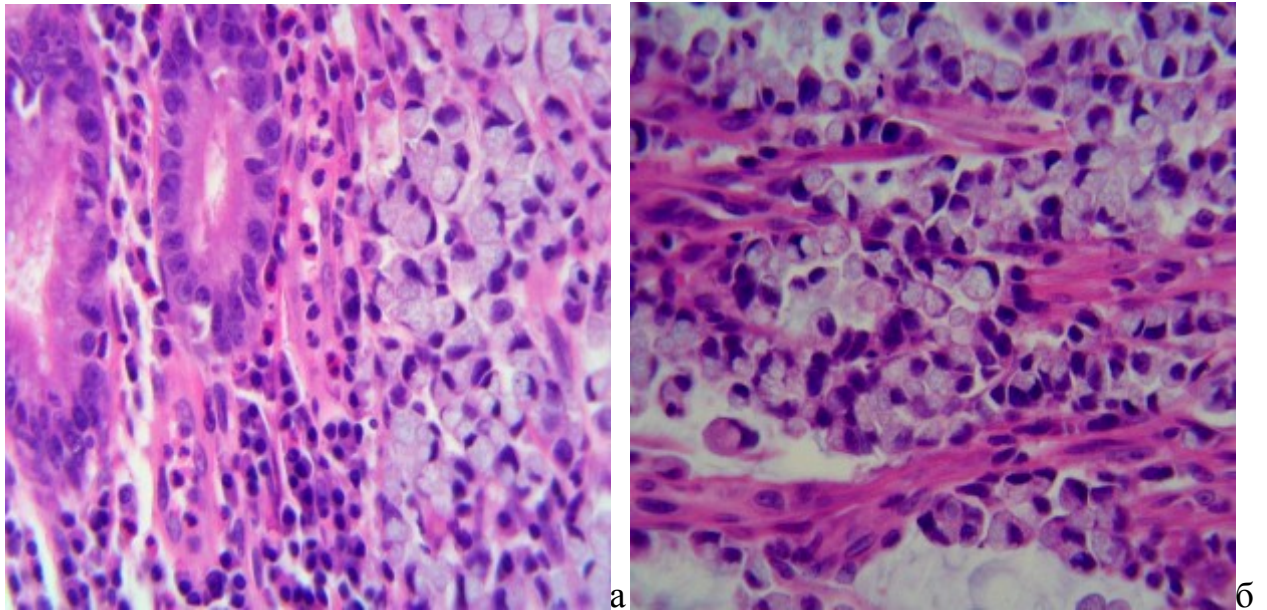


Рисунок 5.9. Перстневидно-клеточный рак толстой кишки при НЯК: а) диффузное распространение опухолевых комплексов в слизистой, по периферии опухолевого комплекса инфильтрат из эозинофильных и нейтрофильных ПЯЛ; б) деструкция мышечного слоя перстневидными клетками.
Окраска гематоксилином и эозином, X 400

Анализ сочетания различных типов дисплазии со слизеобразующим РТК, ассоциированным с НЯК, показал, что и при муцинозной карциноме ТК, и при перстневидно-клеточном РТК также выявлялись все описанные выше типы дисплазии слизистой.

Однако обратила на себя внимание частота дисплазии по типу очаговой аденоматоидной гиперплазии слизистой, которая формально напоминает по микроскопическому строению тубулярную светлоклеточную аденому (рис. 5.10 а, б). Проведенный корреляционный анализ показал, что имеет место высокая положительная корреляционная связь ($r=0,6902$) между наличием этого типа дисплазии и наличием слизеобразующих РТК при НЯК.

Важно отметить, что при наличии какого-либо из типов слизеобразующего РТК, аналогичная структурная перестройка наблюдалась в слизистой ТК в дистальном и в проксимальном направлении от основной опухоли.

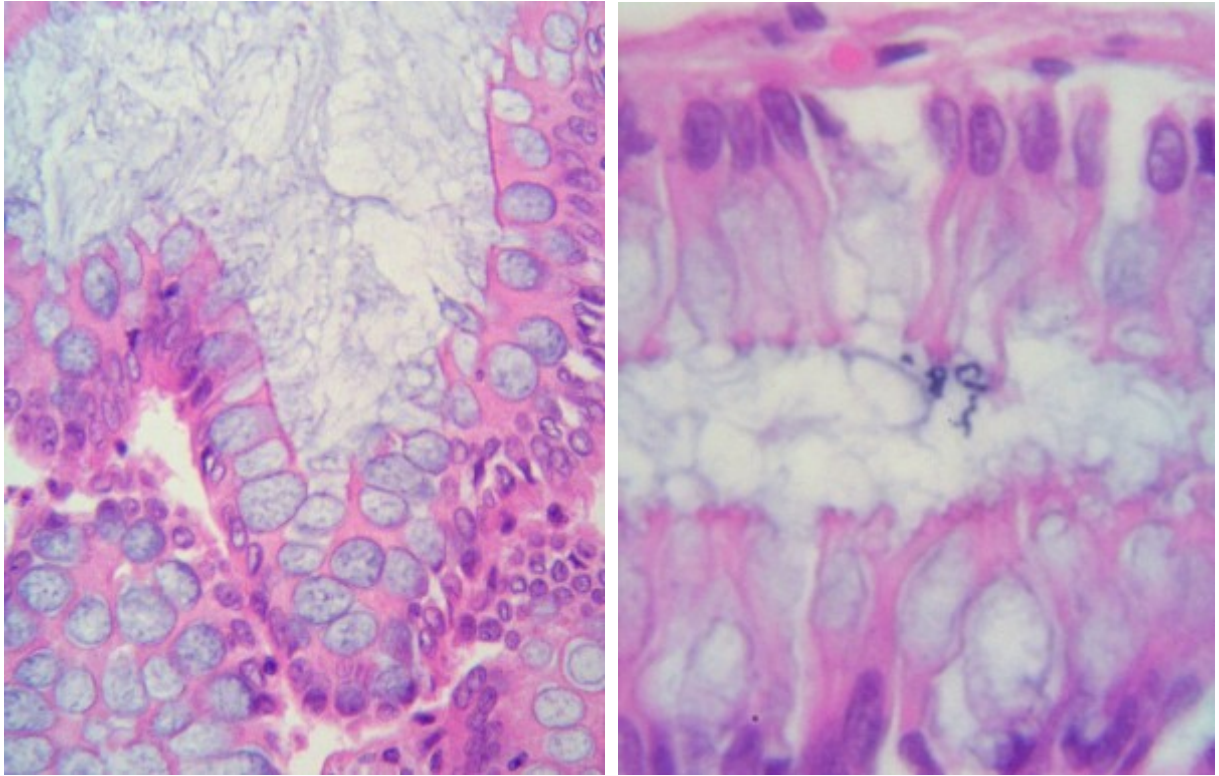


Рисунок 5.10. Аденоматоидная гиперплазия слизистой, ассоциированная с муцинозной карциномой толстой кишки при неспецифическом язвенном колите: а – железистые комплексы выстланы многочисленными крупными полиморфными бокалоидными клетками, б – отдельные клетки напоминают перстневидные, в апикальной части клеток в центре скопления базофильных мелких колоний кампилобактеров. Окраска гематоксилином и эозином, а – X 400, б – X 600

Таким образом, проведенный клинико-морфологический анализ 27 наблюдений (34 препарата) развития РТК при НЯК показал:

- наиболее частой гистологической формой рака при НЯК была аденокарцинома – 73,5%, суммарный процент слизеобразующих, или муцинозных карцином составил 20,6% (слизистый рак – 14,7% и перстневидно-клеточная карцинома – 5,9%), недифференцированного (медуллярного) рака – 5,9%;
- среди аденокарцином ТК, ассоциированных с НЯК, наиболее частыми гистологическими типами были: высокодифференцированная аденокарцинома (G1) – $23,5 \pm 7,3\%$, умереннодифференцированная (G2) – $29,4 \pm 7,8\%$ и низкодифференцированная аденокарцинома (G3) – $20,6 \pm 6,9\%$;
- 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 является 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 $39,3 \pm 2,4\%$ в участках, отдаленных от центра опухоли на расстоянии до 15 см и более, в криптах выявляется сочетание участков нарушения регенерации, пролиферативного воспаления и тяжелой формой дисплазии.

Результаты исследования свидетельствуют о том, что при выборе объема и тактики лечения РТК у пациентов, страдающих НЯК, необходим учет приведенных выше структурных повреждений слизистой оболочки ТК.

5.5. Морфологические особенности рака толстой кишки, ассоциированного с болезнью Крона

С учетом Международной гистологической классификации ВОЗ (2010 год), наиболее частой гистологической формой РТК на фоне 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%.

Высокодифференцированная аденокарцинома (G1) ТК 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 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 $32,6 \pm 8,2\%$ (рис. 5.11 а). Метафазно-профазный индекс составил 3,1. Процент клеток с положительной реакцией клеток к PCNA в карциномах G1 был равен $59 \pm 2,2\%$.

Несколько апоптотических клеток и телец, расположенные рядом, склонны к формированию полостей, стенка которых представлена наружной мембраной каемчатых энтероцитов и бокаловидных клеток. Содержимое апоптотических кист представлено белковыми эозинофильными массами и ШИК-позитивной слизью. В аденокарциномах G1 выявляется весь спектр морфологических проявлений апоптоза – от апоптотических клеток и телец до апоптотических кист, общий процентный объем которых значительно увеличен, по сравнению с дисплазиями тяжелой степени (рис. 5.11 б). Удельный объем апоптоза (тельца и кисты) в высокодифференцированных карциномах составил $8,4 \pm 1,36\%$.

Ткань высокодифференцированного рака хорошо кровоснабжена. Удельный объем сосудистого русла в карциномах G1 равняется $0,108 \pm 0,26$. Однако относительная незрелость коллагеновых структур, которые составляют строму и базальную мембрану микрососудов, создает предпосылки для нарушений кровообращения (рис. 5.11 в).

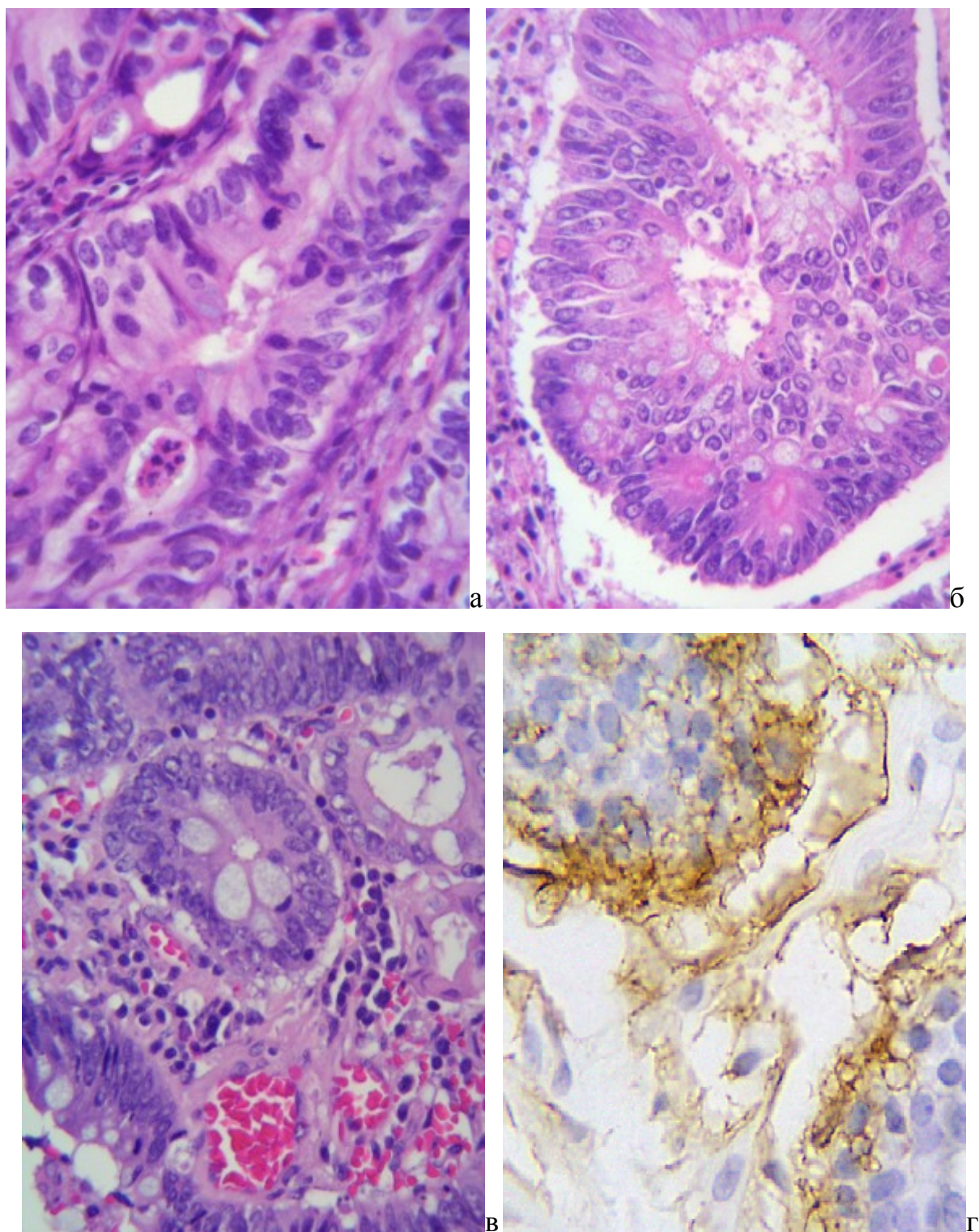


Рисунок 5.11. Высокодифференцированная аденокарцинома (G1) толстой кишки на фоне болезни Крона: наличие атипичных форм митоза (а), сочетание повышенного митотического режима и формирования апоптотических телец (б); высокий удельный объем микрососудов и умеренная клеточная инфильтрация (в); высокий уровень накопления EDVR-протеазы по периферии опухолевых комплексов (г). Окраска гематоксилином и эозином (а-в); ИГХ МАТ к EDVR-протеазе (г). X 400 (а-в), X 600 (г)

Этим можно объяснить частоту и характер очагов некроза, удельный объем которых равняется в среднем $0,038 \pm 0,011$. Одной из важных отличительных морфологических характеристик высокодифференцированного рака G1 от дисплазии III типа является содержание в железистых комплексах EDRF-протеазы. В карциномах G1 отмечается очаговый или диффузный лизис базальной мембраны и высокий уровень накопления EDRF-протеазы (рис. 5.11 г). В то время, как при дисплазии III типа в железистых комплексах со слабо выраженной пролиферативной активностью опухолевых клеток интенсивность накопления EDRF-протеазы была минимальной или отсутствовала.

Некрозы опухолевой ткани, как правило, мелкоочаговые. В паренхиме карциномы наблюдаются одиночные или множественные сосочковые структуры. При интенсивной пролиферации сосочки соединяются между собой и в таких случаях возникают криброзоподобные железистые комплексы.

Строма высокодифференцированного рака G1 представлена рыхло лежащими, тонкими, извитыми эозинофильными волокнами, слабо ШИК-положительными, фуксинофильными. Большинство волокон имеют низкую степень анизотропии, характеризуются слабым свечением в поляризованном свете, однако дихроизм четко выражен.

Наряду с этими волокнами, встречаются плотно лежащие, ШИК-положительные, эозино- и фуксинофильные, метакроматичные при окраске толуидиновым синим соединительнотканые пучки. Коллагеновые волокна в таких пучках обладают ярким двойным лучепреломлением и выраженным дихроизмом. Коллагеновые волокна карциномы ТК (G1) умеренно ШИК-положительные, неравномерно метакроматичные при окраске толуидиновым синим (pH 5,3), обладают относительно высоким двойным лучепреломлением ($\Gamma_0 = 3,806 \pm 0,122$) и выраженным дихроизмом. Низкие поляризационно-оптические показатели фенольного индекса ($\Gamma_{\Phi} = 1,346 \pm 0,059$), а также индексов содержания нейтральных мукополисахаридов и гликозаминогликанов ($\Gamma_{\text{НМПС}} = 1,287 \pm 0,033$ и $\Gamma_{\text{ГАГ}} = 1,264 \pm 0,075$ соответственно) свидетельствуют о том, что в коллагеновых

волокнах стромы РТК, ассоциированного с БК, преобладают волокна с задержкой их формирования на стадии нативных фибрилл, и их основу составляют, главным образом, низкомолекулярные полимерные цепочки и мономерные фибриллы коллагена. Поляризационно-оптические показатели двойного лучепреломления, фенольного индекса и индексов накопления нейтральных мукополисахаридов и гликозаминогликанов в инвазивных карциномах G1 можно расценить как соответствующие незрелым коллагеновым волокнам, поскольку соотношение оптической силы и фенольного индекса свидетельствует в пользу задержки созревания коллагена на стадии формирования фибрилл, объединенных гликопротеидами; с другой стороны, относительно низкий показатель степени анизотропии коллагеновых волокон может быть обусловлен пропитыванием коллагеновых волокон низкомолекулярными белками плазмы, и в этом случае его следует рассматривать как проявление вторичных изменений, происходящих в коллагеновых волокнах, что и отвечает реальной действительности, поскольку при визуальном исследовании на значительном протяжении выявляется гиалиноз коллагеновых структур.

Степень выраженности воспалительной клеточной инфильтрации стромы при карциномах G1 ТК была не высокой. В среднем, в строме рака G1 количество воспалительных и иммунокомпетентных клеток на 1 мм^2 составило $89,47 \pm 13,08$, а в одном поле зрения – $25,03 \pm 6,67$. Качественный и процентный клеточный состав инфильтрата в строме аденокарциномы ТК характеризуется преобладанием в их структуре лимфоцитов $84,11 \pm 3,05\%$. Следующими в количественном отношении воспалительными клетками в составе инфильтратов стромы были нейтрофилы ($3,89 \pm 1,19\%$) и эозинофилы ($3,47 \pm 2,34\%$), макрофаги $2,94 \pm 0,82\%$, плазмциты $2,71 \pm 1,09\%$ и тканевые базофилы $1,03 \pm 0,59\%$.

Умереннодифференцированная аденокарцинома G2 ТК сформирована атипичными большими эпителиальными клетками, вытянутой, цилиндрической формы, цитоплазма которых местами слабо эозинофильная, местами базофильная, пенистая, богатая гликогеном и резко ШИК-положительная.

Клетки паренхимы рака G2 варьируют по величине и форме. Преобладают полигональные клетки со светлой, слабо эозинофильной цитоплазмой, содержащие овоидные ядра с неравномерным распределением хроматина (рис. 5.12 а). Соотношение ядра и цитоплазмы в таких клетках при визуальной оценке примерно равное. Ядерно-цитоплазматическое отношение равно $0,52 \pm 0,09$.

Для части опухолевых комплексов, которые располагаются вблизи базальной мембраны, характерны гиперхромные ядра, занимающие почти весь объем клетки. Эти ядра окружены узким ободком базофильной цитоплазмы.

Энтероциты с четко выраженными признаками опухолевого митотического режима, который сопровождается большим числом патологических фигур митоза, преимущественно задержкой его в метафазе (рис. 5.12 б). 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 $26,86 \pm 1,43\%$. Процент клеток с положительной реакцией клеток к PCNA достигает $70 \pm 6,34\%$ (рис. 5.12 в, г).

Основными морфологическими проявлениями апоптоза в паренхиме карцином G2 служат апоптотические кисты. Эти кисты увеличены в размерах в 2-3 раза по сравнению с площадью аналогичных кист при карциномах G1. Просвет этих кист заполнен эозинофильными массами и базофильной ШИК-позитивной слизью (рис. 5.12 д, е). Встречаются также апоптотические клетки и тельца, но в меньшем количестве. Общий удельный объем апоптоза (тельца и кисты) при карциномах G2 в эпителиальном компоненте составляет $15 \pm 3,21\%$.

Умереннодифференцированная карцинома (G2) при БК характеризуется довольно высокими значениями удельного объема опухолевой паренхимы ($0,634 \pm 0,091$), при этом удельный объем стромы в разных участках опухоли широко колеблется.

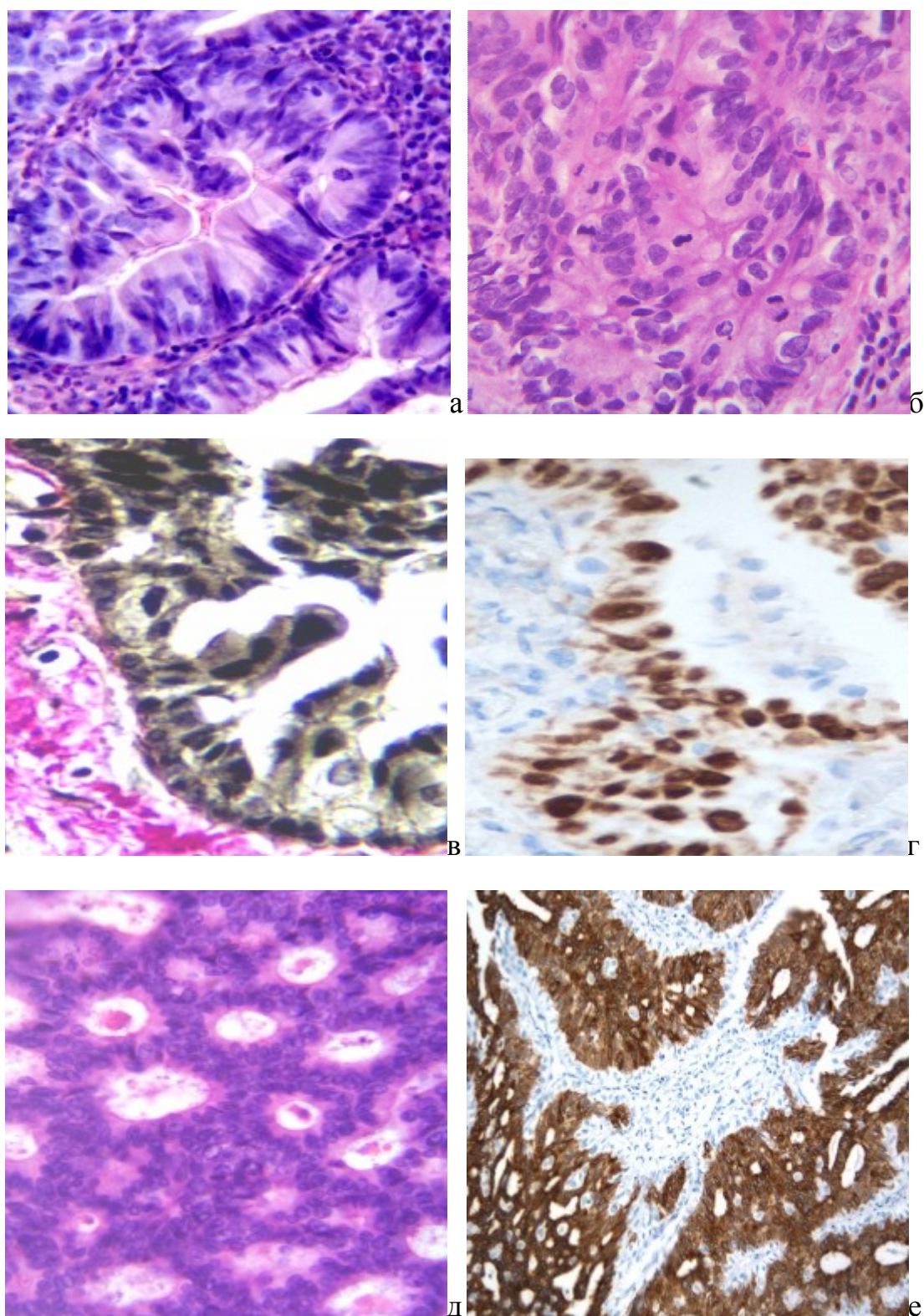


Рисунок 5.12. Умереннодифференцированная аденокарцинома G2_{БК}: полиморфизм и пролиферация клеток с формированием псевдососочковых структур (а и в), большое число патологических фигур митоза с преимущественной задержкой его в метафазе (б); большинство клеток с положительной реакцией клеток к PCNA (г); апоптотические кисты, просвет которых заполнен эозинофильными (д) апоптотическими тельцами (е). Окраска: гематоксилином и эозином (а, б и д), по ван Гизону (в); ИГХ с МАТ к PCNA (г) и панцитокератинам (е). X 400 (а-е)

Строма опухоли представлена рыхло лежащими, тонкими, извитыми эозинофильными волоконцами, слабо ШИК-положительными, фуксинофильными. В коллагеновых волокнах, по мере нарастания катаплазии каемчатых энтероцитов, имеют место следующие изменения: чаще всего это мукоидное и фибриноидное набухание, мелко- и крупноочаговый фибриноидный некроз, вокруг которого выявляются макрофаги, плазматические клетки и единичные лимфоциты.

Участки мукоидного набухания с выраженной базофилией ШИК-положительные и метакроматичные при окраске толуидиновым синим. В коллагеновых волокнах стромы карциномы G2 ТК, ассоциированной с БК, поляризационно-оптические показатели составляют: фенольного индекса $\Gamma_{\phi}=1,207\pm0,038$, нейтральных мукополисахаридов $\Gamma_{\text{НМПС}}=1,306\pm0,042$ и гликозаминогликанов ($\Gamma_{\text{ГАГ}}$) – $1,285\pm0,030$. Поляризационно-оптические показатели свидетельствуют о том, что в коллагеновых волокнах стромы преобладает задержка их формирования на стадии нативных фибрилл.

Параметры количественного и качественного состава клеточных инфильтратов в строме рака G2 были выше, чем при карциноме G1, однако степень их выраженности была не столь интенсивной, и они не имели достоверных отличий ($p>0,005$). В среднем, количество воспалительных и иммунокомпетентных клеток на 1 мм^2 в строме карциномы G1 ТК на фоне БК составило $123,0\pm18,05$, а в одном поле зрения – $40,9\pm8,70$. Качественный и процентный клеточный состав инфильтрата в строме аденокарциномы G2 толстой кишки при БК также, как и при аденокарциноме G1, характеризуется преобладанием в их структуре лимфоцитов – $81,26\pm2,61\%$. Следующими в количественном отношении воспалительными клетками в составе инфильтратов стромы идут нейтрофилы ($6,85\pm1,70\%$), затем макрофаги ($4,19\pm1,23\%$), плазмциты ($3,49\pm1,28\%$), эозинофилы ($3,12\pm1,40\%$) и тканевые базофилы ($1,09\pm0,47\%$).

Клетки паренхимы низкодифференцированной аденокарциномы (G3) отличаются резко выраженной катаплазией, полиморфизмом и дискомплексацией

опухолевых клеток. Ядра большие, полиморфные, гиперхромные с крупнодисперсным распределением хроматина, содержат несколько хорошо контурированных ядрышек (рис. 5.13 а). Средняя длина сечения ядер опухолевых клеток составляет $8,84 \pm 0,52$ мкм. Ядерно-цитоплазматическое отношение снижено по сравнению с аденокарциномами G2 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 сохраняется высокий уровень слизиобразования. В составе базофильной слизи обнаруживаются слущенные пласты эпителиальных клеток и полиморфноядерных лейкоцитов (ПЯЛ) (рис. 5.13 б, в).

В паренхиме низкодифференцированной аденокарциномы G3 при БК можно наблюдать все этапы морфогенеза апоптоза: от апоптотических клеток и телец до огромных размеров постапоптотических кист. В паренхиме аденокарцином G3 практически во всех случаях встречается множество апоптотических кист, что придает им вид криброзных раков. В значительной части таких кист выявляются фрагменты апоптотических телец, обилие базофильной, ШИК-позитивной слизи и полиморфноядерных нейтрофилов без признаков плазмоцитолита (рис. 5.13 г, д, е). 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 $93 \pm 4,2\%$.

Пролиферация каемчатых энтероцитов сопровождалась увеличением микрогемодикуляторного русла (МГЦР), главным образом, за счет нарастания удельного объема капилляров, пролиферацией фибробластов и активацией иммунокомпетентных клеток.

Соотношение стромы и паренхимы переменное. Для низкодифференцированных аденокарцином (G3) характерна строма, представленная соединительнотканскими пучками разнообразной величины, толщины и направленности, сформированными тонкими эозинофильными фибриллами коллагеновых волокон.

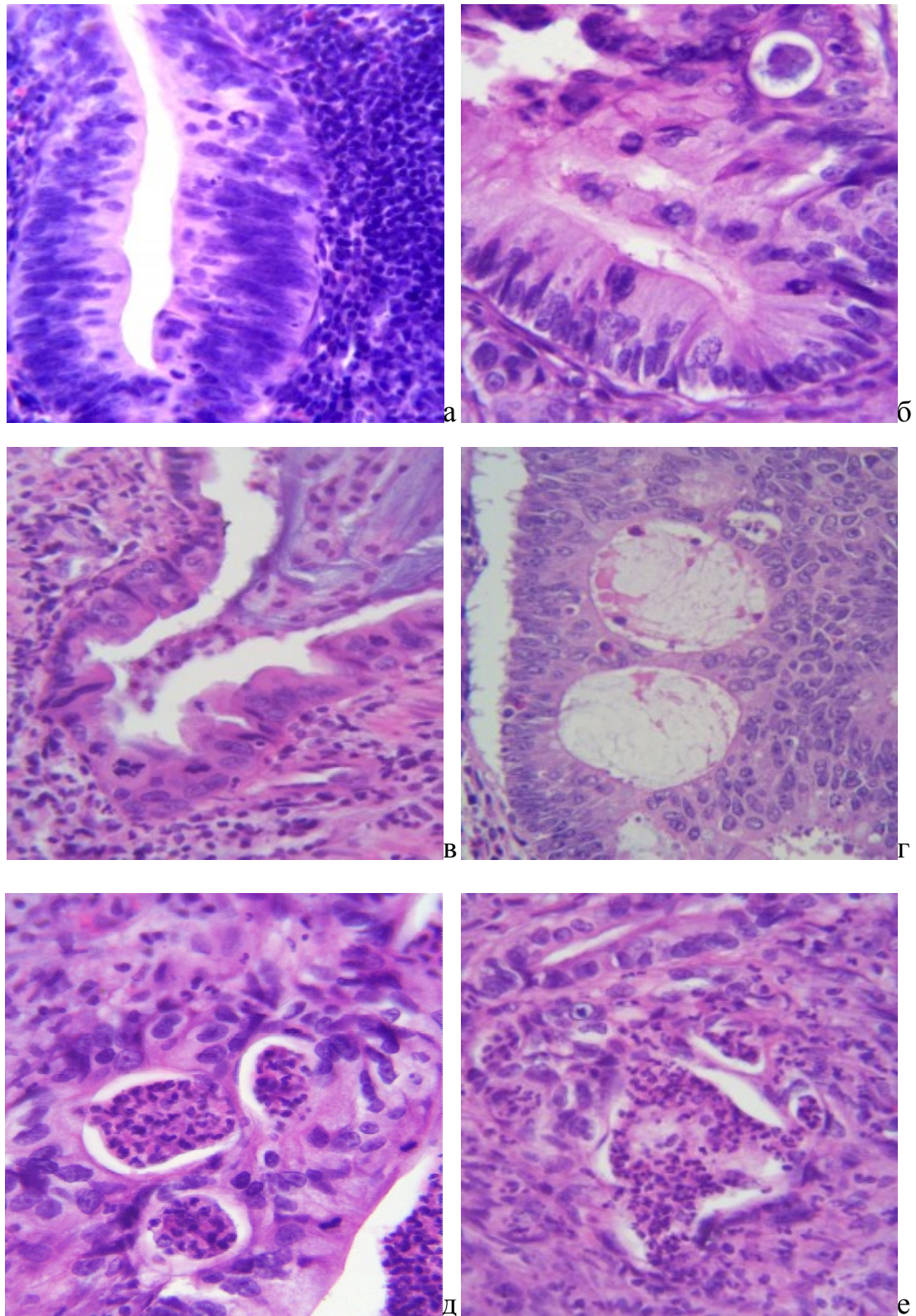


Рисунок 5.13. Низкодифференцированная аденокарцинома (G3): выраженная катаплазия, полиморфизм и дисконфлексация опухолевых клеток, множество атипичных митозов (а, б), гиперсекреция в опухолевых комплексах (в), апоптотические кисты содержат фрагменты апоптотических телец, обилие базофильной, ШИК-позитивной слизи (г) и полиморфноядерных нейтрофилов без признаков плазмоцитоллиза и лейкоцитоклазии (д, е). Окраска: а-е – гематоксилином и эозином, а) - е) – X 400

Коллагеновые волокна при окраске по ван Гизону местами фуксино-, местами пикринофильные, ШИК-положительные, у них выявляется интенсивная метахромазия (окраска толуидиновым синим, pH-5,3), что свидетельствует об очаговой дезорганизации коллагеновых волокон с их деполимеризацией и накоплением в этих участках гликозаминогликанов.

В таких волокнах значительно снижена или отсутствует анизотропия и дихроизм. Этим волокнам присущи следующие количественные поляризационно-оптические параметры: исходная оптическая сила двойного лучепреломления $\Gamma_0=2,137\pm0,058$, фенольный индекс $\Gamma_{\Phi}=1,112\pm0,040$, индекс накопления нейтральных мукополисахаридов $\Gamma_{\text{НМПС}}=1,290\pm0,062$, индекс накопления гликозаминогликанов $\Gamma_{\text{ГАГ}}=1,231\pm0,028$.

Такие данные свидетельствуют о выраженной неоднородности уровня стереохимической организации волокнистого компонента стромы и о наличии в его составе как нативных фибрилл (низкомолекулярных мономерных и полимерных цепочек коллагена), так и волокон, стабилизированных белково-мукополисахаридными комплексами.

Относительно высокий удельный объем сосудистого русла в карциномах G3 ($0,161\pm0,028$), в отличие от карцином G2 ($0,112\pm0,017$), обеспечивает довольно высокое значение коэффициента васкуляризации в них. Однако, несмотря на относительно высокие показатели васкуляризации опухолевой ткани, в карциномах низкой степени дифференцирования регистрируется высокий удельный объем очагов некроза ($0,101\pm0,031$) при G3.

Степень выраженности воспалительной клеточной инфильтрации стромы при карциномах G3 толстой кишки была высокой. В среднем, в строме рака G3 количество воспалительных и иммунокомпетентных клеток на 1 мм^2 составило $185,62\pm19,71$, а в одном поле зрения – $59,04\pm11,52$. Качественный и процентный клеточный состав инфильтрата в строме аденокарциномы ТК характеризуется преобладанием в его структуре лимфоцитов ($78,64\%\pm4,30\%$). Следующими в количественном отношении воспалительными клетками в составе инфильтратов

стромы карцином G3 были нейтрофилы ($9,04 \pm 2,32\%$), макрофаги ($5,29 \pm 0,31\%$), плазмоциты ($2,80 \pm 0,74\%$), эозинофилы ($2,61 \pm 0,52\%$) и тканевые базофилы ($1,62 \pm 0,08\%$).

5.6. Сравнительная оценка морфологических особенностей рака толстой кишки, ассоциированного с болезнью Крона

При определении показаний к объему хирургической помощи пациентам с БК для хирурга очень важной является информация о состоянии слизистой кишки не только в основном очаге повреждения, но и на значительном удалении от него в проксимальном и дистальном направлениях. Макроскопически очень трудно определить визуально степень и характер повреждений, особенно когда речь идет о диспластических процессах и высокодифференцированных раках, в частности карциноме *in situ*.

С аналогичной проблемой сталкивается и клинический патолог при верификации окончательного гистологического диагноза. На наш взгляд, унификация основных морфологических понятий и дефиниций дисплазий и неоплазий кишечника у пациентов с БК будет способствовать углублению наших знаний об этиологии и морфогенезе предраковых состояний и изменений при БК, поможет в диагностике клиническому патологу, а хирургу облегчит формирование групп риска и даст возможность определять адекватную лечебную тактику.

Одной из основных морфологических характеристик дисплазии тяжелой степени является потеря стратификации вертикальной и горизонтальной анизоморфности за счет клеточной гиперактивности, нарушение созревания и дифференцирования эпителиальных клеток. Аналогичная микроскопическая картина наблюдается и в высокодифференцированных раках, эпителий которых сохраняет формальное подобие построения с нормальным эпителием, т.е., частично сохраняет вертикальную анизоморфность.

При дисплазиях и высокодифференцированных аденокарциномах (G1) эпителиальный пласт мономорфный, состоит из практически одинаковых клеток округло-овальной и вытянутой формы, ориентированных перпендикулярно к базальной мембране.

Цитоплазма большинства клеток высокодифференцированного рака хорошо развита, эозинофильная, в части клеток очень светлая. В эпителиальном компоненте карцином G1 были выражены морфологические признаки апоптоза в виде апоптотических клеток и апоптотических телец с формированием постапоптотических кист, в то время как в дисплазиях признаки апоптоза в виде апоптотических телец обнаруживали значительно реже. Следует отметить, что в низкодифференцированных формах рака проявления апоптоза сохраняются. Несмотря на наличие определенного набора морфологических признаков, касающихся формы, размеров, расположения эпителиальных клеток, характеристик ядра и цитоплазмы, наличия и выраженности апоптоза и характеристик митозов, позволяющих проводить дифференциальную визуальную диагностику между дисплазией и карциномами, большая часть из них являются малоинформативными и субъективными, поэтому разными патологами могут трактоваться по-разному. Для более объективной оценки данных нами проведены количественная оценка и сравнительный анализ основных показателей пролиферативной активности энтероцитов (табл. 5.7).

Сравнительная оценка пролиферативной активности опухолевых 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) до $39,62 \pm 2,18\%$ (карцинома G3) ($p \leq 0,01$). Особенно наглядно возрастание патологических форм митозов, практически в 4 раза, с $32,6 \pm 8,2\%$ (карцинома G1) до $79,2 \pm 8,3\%$ (карцинома G3). Расширился спектр видов патологии митозов. Митотический режим карцином толстой кишки при БК отличался не только от тяжелой формы дисплазии

слизистой, но и в зависимости от различной степени нарастания катаплазии в карциномах.

Таблица 5.7

**Показатели пролиферативной активности опухолевых клеток
аденокарцином толстой кишки, ассоциированных с болезнью Крона**

Название показателя	Степень дифференцировки карцином		
	G1 _{БК} (n=6) (M±m)	G2 _{БК} (n=3) (M±m)	G3 _{БК} (n=2) (M±m)
Митотический индекс, ‰	21,15 ±1,62	26,86±1,43	39,62±2,18
Ядерно-цитоплазматическое отношение (ЯЦО)	0,71±0,09	0,56±0,08	0,45±0,11
Средняя длина сечения ядер опухолевых клеток, мкм	5,68±0,39	7,71±0,43	8,84±0,52
Процент клеток с положительной реакцией клеток к PCNA, %	59,0±2,2	70,0±6,34	93,0±2,4
Удельный объем апоптоза (тельца и кисты),%	8,4±1,36	15±3,21	24,13±2,95

Если при дисплазии и карциноме G1 доминировали такие разновидности патологии митоза, как отставание хромосом в метакинезе, К-митозы и хромосомные мосты, то в карциномах G2 и G3 преобладали многополюсные митозы, рассеивание хромосом и их фрагментов. Важно отметить возрастание метафазно-профазного индекса в с 3,1 в карциномах G1 до 4,7 в карциномах G3, в то время как при тяжелой дисплазии показатель этого индекса не превышал 2,4.

Средняя длина сечения ядер эпителиальных клеток при прогрессировании катаплазии имеет тенденцию к достоверному увеличению ($p<0,05$), при этом минимальное значение наблюдается при карциномах G1 ($5,68\pm0,39$), а максимальное – при G3 ($8,84\pm0,52$). Однако при межгрупповом сравнении этих значений (карциномы G1 и G2, а также карциномы G2 и G3) различия показателей не являются достоверными ($p>0,05$).

Разброс в значениях показателей ядерно-цитоплазматического отношения между высоко- и низкодифференцированными аденокарциномами большой, но также не является достоверным, поэтому использовать его среднее значение для сравнительного анализа и верификации диагноза нельзя.

Таким образом нами отмечен параллелизм между морфологической степенью злокачественности (катаплазии опухолевой ткани) и величиной наиболее значимых показателей митотического режима и патологией митоза опухолевых клеток. Важным маркером растущего пула клеток является иммуногистохимическое определение антигена ядер пролиферирующих клеток – PCNA. Если процент клеток с положительной реакцией клеток к PCNA в аденокарциномах G1 и G2 был, соответственно, равен $59 \pm 2,2\%$ и $70 \pm 6,34\%$, то в аденокарциномах G3 он достигал $93 \pm 4,2\%$. При дисплазиях тяжелой степени отмечены умеренная пролиферация единичных каемчатых энтероцитов с неравномерным распределением клеток, которые экспрессируют ядерный антиген пролиферации.

Однако следует подчеркнуть, что межгрупповая разность показателей митотического режима и накопления ядерного антигена пролиферации (PCNA) достоверна ($p < 0,001$) и резко выражена лишь при сравнении карцином G1 и G3, тогда как сравнение этих показателей между дисплазиями и карциномами G1 не является столь убедительным ($p > 0,005$).

Нарушение апоптотического режима нами отмечено на всех этапах канцерогенеза в толстой кишке при БК, начиная от дисплазии легкой степени до аденокарцином G3. Интенсивность апоптоза, по нашим данным, находится в прямой зависимости от степени пролиферации энтероцитов.

Так, например, при дисплазии легкой степени, при тщательном поиске можно обнаружить крупные клетки овальной формы с интенсивно эозинофильной цитоплазмой, в которой видны плотные, базофильные фрагменты ядерного хроматина. Чаше встречаются мелкодисперсные фрагменты ядер, окруженные ободком цитоплазматической мембраны.

При дисплазии, даже тяжелой степени, доминируют в количественном выражении апоптотические клетки и тельца, в то время как в карциномах

преобладает процесс формирования апоптотических кист.

Удельный объем апоптоза (тельца и кисты) достоверно увеличивается по мере нарастания степени злокачественности карцином: при G1 он равен $8,4 \pm 1,36\%$, при G2 – $15 \pm 3,21\%$ и G3 – $24,13 \pm 2,95\%$ ($p \leq 0,05$). Классическая воспалительная реакция вокруг апоптотических клеток, телец и кистозных образований отсутствует. Однако при карциномах G2 и G3 на себя обращают внимание два признака. Первый признак – это обилие апоптотических кист различной величины, особенно крупные они при карциномах G3. Второй – в части таких кист в карциномах G2, а в карциномах G3 – практически во всех кистах вокруг фрагментов уплотненной цитоплазмы и ядер обнаруживается обилие ПЯЛ, которые в литературе получили название апоптотических нейтрофилов. В них признаки лейкоклазии отсутствуют. Известно, что фагоцитоз апоптотических телец осуществляется макрофагами или вторыми функционально активными клетками, расположенными рядом. Фагоцитоз активируется рецепторами на этих клетках, которые захватывают и поглощают апоптотические клетки. Одним из таких рецепторов на макрофагах является рецептор витронектина, который является β_3 -интегрином и активирует фагоцитоз апоптотических нейтрофилов.

Полученные нами результаты о характере апоптотических изменений каемчатых энтероцитов при РТК ассоциированном с БК, на наш взгляд, открывают перспективное направление в исследовании апоптоза – связан ли усиленный фагоцитоз апоптотических нейтрофилов с ускоренным апоптозом, либо накопление ПЯЛ – это процесс абсцедирования, то есть воспаление, как проявление сущности БК.

Интенсивность инфильтрации стромы опухоли воспалительными и иммунокомпетентными клетками является одним из показателей противоопухолевой защиты, а также отображает активность и стадию опухолевого процесса. Но качественные и количественные характеристики клеточных инфильтратов в строме аденокарцином ТК разной степени злокачественности на фоне БК свидетельствуют о несостоятельности системы противоопухолевой защиты (табл. 5.8).

Качественная и количественная характеристика клеточных инфильтратов в строме аденокарцином толстой кишки, ассоциированных с болезнью Крона

Название показателя	Степень дифференцировки аденокарцином		
	G1 _{БК} (n=6) (M±m)	G2 _{БК} (n=3) (M±m)	G3 _{БК} (n=2) (M±m)
Количество клеток на 1 кв. мм	89,47±13,08	123,0±18,05	185,62±19,71
Среднее число клеток в поле зрения	25,03±6,67	40,9±8,70	59,04±11,52
Клеточный состав инфильтрата, %:			
лимфоциты	84,11±3,05	81,26±2,61	78,64±4,30
плазмоциты	2,71±1,09	3,49±1,28	2,80±0,74
эозинофилы	3,47±2,34	3,12±1,40	2,61±0,52
нейтрофилы	3,89±1,19	6,85±1,70	9,04±2,32
макрофаги	2,94±0,82	4,19±1,23	5,29±0,31
тканевые базофилы	1,03±0,59	1,09±0,47	1,62±0,08

Повышение степени дифференцировки аденокарцином от G1 к G3 сопровождается увеличением плотности инфильтрации стромы воспалительными и иммунокомпетентными клетками, особенно, в участках выраженного инфильтративного роста, что более свидетельствует о несостоятельности системы противоопухолевой защиты, чем о ее активации.

Достоверных отличий между аденокарциномами G1 и G2 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 и G3. Так, в среднем количество воспалительных и иммунокомпетентных клеток на 1 мм² в

строме инвазивного рака G1 составило $89,47 \pm 13,08$, а в одном поле зрения – $25,03 \pm 6,67$, в то время как при G3 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 ($p < 0,01$ и $p < 0,05$). Этот дополнительный морфологический критерий может быть использован в практическом отношении при установлении степени дифференцировки аденокарцином ТК, ассоциированных с БК.

Формально имеет место тенденция к снижению процентного содержания лимфоцитов в составе воспалительных и иммуноклеточных инфильтратов стромы РТК в зависимости от степени дифференцировки опухолевой паренхимы (от G1_{БК} – $84,11 \pm 3,05$ и G2_{БК} – $81,26 \pm 2,61$, к G3_{БК} – $78,64 \pm 4,30$). Однако, в связи с высоким коэффициентом вариации полученных показателей такая тенденция оказалась не достоверной ($p > 0,05$). Процентный состав других видов иммунокомпетентных клеток широко варьирует как в отдельных участках опухоли, так и в разных наблюдениях.

Обращает на себя внимание большой процент содержания нейтрофильных ПЯЛ и их прогрессирующее (от $3,47 \pm 2,34\%$ при G1 до $9,04 \pm 2,32\%$ при G3), достоверное ($p < 0,001$) увеличение в клеточных инфильтратах не только в строме, но и в паренхиме аденокарцином ТК на фоне БК.

Удельный вес эозинофилов в составе стромальных клеточных инфильтратов остается достаточно высоким и практически неизменным (при G1 – $3,47 \pm 2,34$, G2 – $3,12 \pm 1,40$ и при G3 – $2,61 \pm 0,52$). Достоверных межгрупповых различий содержания эозинофилов в составе стромальных клеточных инфильтратов нами не отмечено ($p > 0,05$).

Таким образом, проведенный клинико-морфологический анализ 11 наблюдений развития РТК на фоне БК показал:

- наиболее частыми гистологическими формами рака при данной патологии были: аденокарцинома – 86,0%, слизистый рак – 8,0% и перстневидно-клеточная карцинома – 3,0%. Недифференцированные и неклассифицируемые карциномы составили <1% ($p \leq 0,005$);

- среди аденокарцином ТК на фоне БК диагностированы высокодифференцированная аденокарцинома (G1) – 54,5%, умереннодифференцированная (G2) – 27,3% и низкодифференцированная аденокарцинома (G3) – 18,2%;

- важными морфологическими критериями высокодифференцированной аденокарциномы (G1) ТК является средняя длина сечения ядер опухолевых клеток $5,68 \pm 0,39$ мкм и средний показатель процента патологических митозов – $32,6 \pm 8,2\%$ (при дисплазии III степени, соответственно, $4,34 \pm 0,26$ мкм и $3,12 \pm 1,08\%$ ($p < 0,001$), информативными показателями также являются метафазно-профазный индекс (3,1) и процент клеток с положительной реакцией клеток к PCNA ($59 \pm 2,2\%$);

- одной из морфологических характеристик, отличающих высокодифференцированный рак G1 от дисплазии III типа, является высокий уровень накопления EDFR-протеазы в железистых комплексах, в то время как при дисплазии III типа интенсивность накопления EDFR-протеазы минимальная или отсутствует;

- в паренхиме аденокарцином ТК при БК, в отличие от дисплазий, выявляется весь спектр морфологических проявлений апоптоза – от апоптотических клеток и телец до апоптотических кист. Их удельный объем колеблется от $8,4 \pm 1,36\%$ (G1) до $24,13 \pm 2,95\%$ (G3); при дисплазии тяжелой степени доминируют в количественном выражении апоптотические клетки и тельца, в то время как в карциномах преобладает процесс формирования апоптотических кист; отличительной характеристикой апоптотических кист в паренхиме карцином G3 является наличие фагоцитирующих апоптотических нейтрофилов;

- повышение степени катаплазии опухоли сопровождается достоверным ($p < 0,005$) увеличением плотности инфильтрации стромы иммунокомпетентными клетками – от $89,47 \pm 13,08$ (G1) до $185,62 \pm 19,71$ (G3), что служит проявлением несостоятельности системы противоопухолевой защиты. В карциномах G3, по сравнению с G1, имеет место достоверное различие в увеличении процентного

содержания в составе иммуноклеточных инфильтратов нейтрофильных полиморфноядерных лейкоцитов: с $3,89 \pm 1,19\%$ до $9,04 \pm 2,32\%$, ($p < 0,001$). Установлена положительная корреляционная связь между удельным объемом очагов некроза в паренхиме опухоли и процентным содержанием в составе клеточных инфильтратов макрофагов (при G1 $r = +0,5403$, G2 $r = +0,5449$ и при G3 $r = +0,5701$).

Результаты топографического сопоставления расположения дисплазии и карцином в слизистой ТК при БК показали, что дисплазия, ассоциированная с опухолевой массой, выявлялась в $56,3 \pm 4,7\%$. В слизистой ТК в проксимальном и дистальном направлениях от основной опухоли дисплазии II-III степени были обнаружены, соответственно, в $32,5 \pm 6,2\%$ и $37,1 \pm 3,8\%$. Особый теоретический и практический интерес представляют опухоли, которые локализовались в пределах слизистой оболочки либо слизисто-мышечного слоя. Как правило, эти карциномы выявлялись на фоне дисплазии III степени в участках очаговой гиперплазии или в криптах. Чем меньше был очаг малигнизации, тем чаще обнаруживалась дисплазия III степени. Все три типа дисплазии нередко выявляются у одного и того же больного, что позволяет рассматривать их как этапы развития. Доминирование в слизистой оболочке ТК дисплазии III степени может расцениваться как маркер риска малигнизации.

Обобщая результаты морфологического исследования дисплазий и карцином ТК, ассоциированных с БК, изложенные в данном разделе, следует отметить высокую корреляционную связь ассоциации дисплазии III степени и аденокарцином, независимо от степени их катаплазии.

Результаты проведенного исследования свидетельствуют о необходимости учета структурных повреждений в слизистой оболочке ТК при выборе объема и тактики хирургического лечения по поводу рака у пациентов, страдающих БК. У этой категории больных важно учитывать три основных фактора, такие как глубина прорастания кишечной стенки, наличие или отсутствие регионарных метастазов и гистологическая структура опухоли.

Основные результаты РАЗДЕЛА 5 опубликованы в научных работах:

1. Полунин, Г. Е. Оказание неотложной помощи больным раком толстой кишки на фоне неспецифического язвенного колита и болезни Крона [Текст] / Г.Е.Полунин // Вестник Российской военно-медицинской академии. – 2008. - № 4 (24). – С.135 – 136.
2. 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.
3. Ранние предопухолевые морфологические предикторы у пациентов с неспецифическим колитом [Текст] / А.В.Борота, И.В.Василенко, А.Э.Дорофеев, И.А.Плахотников, Г.Е.Полунин // Університетська клініка. – 2013. – Т. 9, № 1. – С. 19 – 21.
4. Полунин, Г. Е. Хирургическое лечение неспецифического язвенного колита и болезни Крона [Текст] / Г. Е. Полунин, 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.
5. 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.Полунин // Сучасні технології раку шлунково-кишкового тракту : матеріали науково-практичної конференції з міжнародною участю; 05-06 травня 2011 р. – Київ, 2011. – С. 20 – 22.
6. Риск развития колоректального рака у больных болезнью Крона [Текст] / Г.Е.Полунин, Ф.И.Гюльмамедов, И.Е.Седаков, В.И.Шаламов // Матеріали XII з'їзду онкологів України; 20-22 вересня 2011р. – Судак, 2011.– С. 106.
7. Риск развития колоректального рака у больных неспецифическим язвенным колитом [Текст] / Г.Е.Полунин, 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.

8. Полунин, Г. Е. Динамика выявляемости различных видов опухолей, ассоциированных с неспецифическими воспалительными заболеваниями толстой кишки [Текст] / Г.Е.Полунин, Ф.И.Гюльмамедов, В.И.Шаламов // Колопроктология. – 2011. – № 3 (37). – С.83.

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

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

11. 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.

12. Оценка динамики роста ассоциированных с язвенным колитом и болезнью Крона различных видов опухолей толстой кишки [Текст] / А.В.Борота, И.Е.Седаков, Г.Е.Полунин, 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.

13. Оценка динамики роста ассоциированных с язвенным колитом и болезнью Крона различных видов опухолей толстой кишки [Текст] / А.В.Борота, И.Е.Седаков, Г.Е.Полунин, И.А.Танасов, Н.В.Косарь, В.А.Гюльмамедов // Колопроктология. – 2017. – № 3 (61). – С. 53.

14. Оценка частоты встречаемости ассоциированных с язвенным колитом и болезнью Крона различных видов опухолей толстой кишки [Текст] / А.В.Борота, И.Е.Седаков, Г.Е.Полунин, А.А.Борота, И.А.Танасов, В.А.Гюльмамедов // Медицинский вестник Юга России.– 2019.– Т.10, №3. – С. 96.

РАЗДЕЛ 6

**ОСОБЕННОСТИ КЛИНИЧЕСКОГО ТЕЧЕНИЯ, ХИРУРГИЧЕСКОЕ И
КОМПЛЕКСНОЕ ЛЕЧЕНИЕ РАКА И ПРЕДРАКОВЫХ СОСТОЯНИЙ
ТОЛСТОЙ КИШКИ, АССОЦИИРОВАННЫХ С НЕСПЕЦИФИЧЕСКИМ
ЯЗВЕННЫМ КОЛИТОМ И БОЛЕЗНЬЮ КРОНА**

Колоректальный рак, воспалительные опухоли, полипы толстой кишки, появление на слизистой воспалительных полипов свидетельствуют о запущенности болезни у пациентов с НВЗТК. Нами сформулирована задача: изучить особенности клинического течения и оценить эффективность комплексного лечения пациентов, оперированных по поводу рака и предраковых состояний, ассоциированных с неспецифическими воспалительными заболеваниями толстой кишки.

6.1. Общая демографическая характеристика больных с раком и воспалительными псевдоопухолями толстой кишки, ассоциированными с язвенным колитом и болезнью Крона

У 83 больных ($8,1 \pm 0,9\%$) 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 (табл. 6.1).

Таблица 6.1

Характер опухолевых осложнений у больных НВЗТК

Виды опухолей	НЯК		БК	
	абс.	$P \pm m, \%$	абс.	$P \pm m, \%$
РТК (n=39)	27	$69,2 \pm 7,4$	12	$30,8 \pm 7,4$
ВПО (n=44)	13	$29,5 \pm 6,9$	31	$70,5 \pm 6,9$
Итого (n=83)	40	$48,2 \pm 5,5$	43	$51,8 \pm 5,5$

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 ($45,5 \pm 7,5\%$) ($p > 0,05$).

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

В литературе нет данных, о возможности и, тем более, сроках малигнизации ВПО, а так как НЯК и БК являются факультативными предраками, диагностика и обследование больных с ВПО основывалась на стандартах обследования онкологических больных с истинными опухолями ТК.

Возраст дебюта НВЗТК в группе больных с РТК в среднем составил 38,9 лет ($46,8 \pm 4,1$ для БК и $35,5 \pm 3,9$ для НЯК, $p < 0,05$), для ВПО – 46,4 лет ($45,5 \pm 3,2$ для БК и $48,8 \pm 4,1$ для НЯК, $p > 0,05$).

Время, прошедшее от дебюта НВЗТК до диагностики РТК, в среднем составило $13,9 \pm 1,3$ лет.

Для БК время, прошедшее от дебюта до диагностики РТК, в среднем составило $10,0 \pm 1,5$ лет (Me = 8 лет), интерквартильный диапазон от 5,5 до 14 лет. Для НЯК этот показатель составил $15,6 \pm 1,7$ лет (Me = 14 годам), интерквартильный диапазон от 6 до 22 лет ($p = 0,049$).

Время, прошедшее от дебюта НВЗТК до диагностики ВПО, в среднем составило $3,0 \pm 0,9$ года.

Для БК время, прошедшее от дебюта до диагностики ВПО, в среднем составило $2,0 \pm 0,4$ года (Me = 1 год), т.е. интерквартильный диапазон от 1 до 2 лет. Для НЯК этот показатель составил $2,7 \pm 0,6$ года (Me = 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 – $52,5 \pm 2,4$ года для РТК и $48,9 \pm 2,3$ лет для ВПО ($p = 0,29$).

Пациентов в возрасте от 18 до 39 лет было 23 ($27,7 \pm 4,9\%$), от 40 до 59 – 38

(45,8±5,5%), от 60 до 78 – 22 (26,5±4,8%). Таким образом, удельный вес лиц трудоспособного возраста составил 73,5%.

В группе пациентов с БК средний возраст, в котором диагностирован РТК, в среднем составил 55,8±4,3 лет (Me = 57 годам), у 25% пациентов возраст составил от 29 до 49 лет (нижний квартиль), у 75% – от 29 до 63 лет (верхний квартиль). В группе пациентов с НЯК, возраст, в котором диагностирован РТК, в среднем составил 51,0±3,0 год (Me = 52 годам) (p=0,37), у 25% пациентов возраст составил от 24 до 37 лет (нижний квартиль), что значительно ниже показателей при БК (от 29 до 49 лет), у 75% – от 24 до 61 лет (верхний квартиль). Максимальный возраст диагностики РТК составил 78 лет, минимальный – 24 года.

В группе пациентов с БК средний возраст, в котором диагностирован ВПО в среднем составил 47,1±2,6 лет (Me = 54 годам), у 25% пациентов возраст составил от 18 до 37 лет (нижний квартиль), у 75% – от 18 до 57 лет (верхний квартиль). В группе пациентов с НЯК возраст, в котором диагностирован ВПО, в среднем составил 53,3±4,6 года (Me = 56 годам) (p=0,22), у 25% (нижний квартиль) пациентов возраст составил от 19 до 47 лет, у 75% (верхний квартиль) – от 19 до 62 лет. Максимальный возраст диагностики ВПО составил 76 лет, минимальный – 19 лет.

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).

6.2. Хирургическое лечение рака толстой кишки, ассоциированного с язвенным колитом и болезнью Крона

В 7 (17,9%) случаях наблюдали первично-множественный РТК. Таким образом, общее количество выявленных опухолей составило 46. Основное количество опухолей прямой кишки имели структуру аденокарциномы различной степени дифференцировки (табл. 6.2).

**Распределение больных
в зависимости от гистологического строения опухоли**

Гистологическое строение опухоли	N=46	
	абс.	P±m, %
Умереннодифференцированная аденокарцинома	15	32,6±6,9
Высокодифференцированная аденокарцинома	12	26,1±6,5
Низкодифференцированная аденокарцинома	8	17,4±5,6
Слизистая аденокарцинома	4	8,7±4,2
Другие гистологические формы роста опухоли	7	15,2±5,3

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. 6.3).

Таблица 6.3

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

Из 27 пациентов с НЯК у 1 (3,7%) диагностирована I стадия заболевания, у 14 (51,9%) – II, у 5 (18,5%) – III, у 7 (25,9%) – IV. Из 12 пациентов с БК у 1 (8,3%) больного диагностирована I стадия заболевания, у 6 (50,0%) – II, у 3 (25,0%) – III, у 2 (16,7%) – IV.

Из 27 пациентов с НЯК у 21 (77,8%) выявлено тотальное, у 6 (22,2%) – левостороннее поражение ТК. Из 12 пациентов с БК у 7 (58,3%) выявлено тотальное, у 3 (25,0%) – левостороннее, у 2 (16,7%) – правостороннее поражение ТК.

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}.

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 – обтурационная кишечная непроходимость, у 3 – флегмона ТК, у 2 – перитонит. Всем пациентам проведен курс интенсивной подготовки к оперативному вмешательству, длительность подготовки составила от 4 до 48 часов.

Только 21 из 37 пациентов длительно наблюдались и получали курсы лечения в клинике. Постоянный мониторинг и регулярные обследования позволили на ранних стадиях выявить РТК и провести у большинства оперативные вмешательства в плановом порядке.

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.

Пример. Больная К., 1979 г.р. поступила в клинику в марте 2009 года с жалобами на сильные схваткообразные боли в правой половине живота, периодическое неотхождение кала и газов, вздутие живота, метеоризмы, общую резкую слабость, отсутствие аппетита, позывы на рвоту, прогрессирующее похудание. Страдает болезнью Крона в течение 13 лет, отмечает периодические обострения. Неоднократно получала стационарное лечение в гастроэнтерологическом отделении по месту жительства. В феврале 2009 года диагностирован синхронный Са правой T4vN2M1 (Лимф) и левой T2N2M1 (Лимф) молочной железы IV ст. (слева и справа ЦЗ-железистый Са, mts подмышечные и надключичные л\у). 05.03.2009 года выполнена двухсторонняя лапароскопическая тубоовариозэктомия. Во время операции обнаружена опухоль восходящего отдела ободочной кишки, взята биопсия (ПГИ № 10118-10122 аденокарцинома) (рис. 6.1).



Рисунок 6.1. Операционный препарат больной К.

Проведен курс эндолимфатической ПХТ по схеме ЦМФ: Метотрексат СОД 100 мг, Циклофосфан СОД 2,4 г., 5-Фторурацил СОД 2,0 г. При поступлении: общее состояние больной тяжелое. Живот симметричный, умеренно вздут. В правых отделах при пальпации определяется болезненный плотный инфильтрат (опухоль) 15x10 см. 27.03.2009 года больная оперирована. При лапаротомии в

брюшной полости до 300 мл серозно-геморрагического мутного экссудата без запаха. При ревизии органов брюшной полости выявлено, что имеет место опухоль слепой кишки, больших размеров, прорастающая во все слои кишечной стенки (рис. 6.1). Признаки кишечной непроходимости умеренно выражены. Мобилизована ободочная и подвздошная кишка. Кишка пересечена на границах мобилизации, резецирована. Сформирован дубликатурный илео-сигмоанастомоз «конец в конец». Гистологический ответ № 17403-420 низкодифференцированная темноклеточная аденокарцинома с глубоким инвазивным ростом до жировой клетчатки с очагами некроза. В краях резекции опухоли нет. В л\у mts низкодифференцированной аденокарциномы. В стенке толстой кишки вне опухоли признаки болезни Крона. Послеоперационный период протекал без особенностей. Выписана в удовлетворительном состоянии.

Вне зависимости от объема хирургического вмешательства, всем больным в ближайшем послеоперационном периоде начинали проведение мощных курсов противорецидивного лечения НЯК и БК.

18 пациентов, оперированные в ургентном порядке, лечились амбулаторно по месту жительства (чаще всего у гастроэнтерологов или инфекционистов). Поступили в клинику в крайне тяжелом состоянии, на фоне уже развившихся осложнений: кровотечение, кишечная непроходимость, флегмона кишки, перфорация, перитонит на фоне синдрома полиорганной недостаточности. Диагностика РТК на фоне этих осложнений весьма затруднительна.

Хирургическая тактика, у пациентов с НЯК, предполагает при тяжелом течении – субтотальную колэктомия с выведением отдельной или совмещенной илеосигмостомы, а на втором этапе – колонпроктэктомию с одномоментным формированием кишечного резервуара.

У 9 (36,0%) оперированных пациентов с РТК_{НЯК} выполнены резекции различных отделов ТК. Левосторонняя гемиколонэктомия – 3, правосторонняя гемиколонэктомия – 2, брюшно-анальная резекция ПК – 1, внутрибрюшная резекция ПК – 1, резекция сигмовидной кишки – 1, экстирпация ПК – 1. Выполнение операций в таком объеме было 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.

Только в 11 ($35,5 \pm 6,8\%$) случаях при РТК, ассоциированном с НВЗТК, после резекций различных отделов ТК оперативные вмешательства завершились первичным восстановлением кишечной непрерывности.

При морфологическом изучении препаратов в 100% случаев определяли выраженные воспалительные изменения тканей как в самой опухоли, так и в окружающих тканях. В 92,3% случаях при раке ТК определяли различную степень дисплазии эпителия слизистой оболочки ТК.

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.

В группе больных с раком ТК умерло 2 пациента: 1 с возникшей спаечной кишечной непроходимостью на фоне прогрессирования синдрома полиорганной недостаточности и 1 от тромбоэмболии легочной артерии. Таким образом, послеоперационная летальность составила $5,4 \pm 3,7\%$. Средний возраст умерших составил 48 лет.

Динамическое наблюдение за пациентами с ЯК, которым проведены резекции ТК по поводу рака, показало наличие у большинства из них стойкой длительной ремиссии.

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. 6.2).

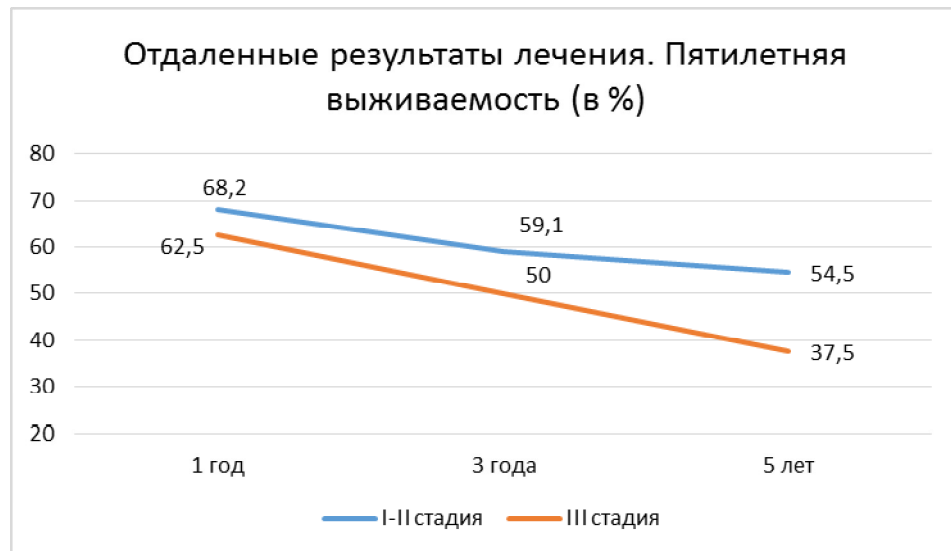


Рисунок 6.2. Пятилетняя выживаемость больных раком толстой кишки, ассоциированным с неспецифическими воспалительными заболеваниями

Таким образом, количество операций, выполненных по ургентным показаниям, в группе больных РТК, ассоциированным с НВЗТК, достигает 48%. Динамическое наблюдение за больными НВЗТК должно проходить только в специализированных стационарах. Своевременная диагностика злокачественных опухолей, даже на фоне обострения НВЗТК, позволяет значительно снизить количество послеоперационных осложнений. Интенсивная терапия у больных с осложнением основного заболевания не должна быть длительной ввиду особенностей клинического течения рака на фоне НЯК и БК.

6.3. Хирургическое лечение больных с воспалительными псевдоопухолями толстой кишки, ассоциированными с язвенным колитом и болезнью Крона

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.

Мы согласны с мнением авторов, что консервативное лечение у пациентов с предполагаемым диагнозом ВПО можно проводить лишь при полной уверенности

в отсутствии злокачественной опухоли ТК. В то же время исключить полностью раковый процесс в данной группе пациентов возможно только после морфологического изучения всех удаленных органов и тканей, составляющих ВПО. Следовательно, практически диагноз ВПО можно и должно ставить только в послеоперационном периоде, после получения окончательного гистологического заключения при исследовании всего удаленного препарата [Пышкин С.А., 2008].

Во всех случаях наших наблюдений ВПО (которые сами по себе являются осложнением НЯК и БК) вызывали состояния, являющиеся абсолютными показаниями к хирургическому вмешательству: кишечная непроходимость, гнойные процессы в брюшной полости, отсутствие эффекта от консервативной терапии с развитием внекишечных осложнений.

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 ($57,9 \pm 8,0\%$) случаях оперативные вмешательства завершились первичным восстановлением кишечной непрерывности.

Вне зависимости от объема хирургического вмешательства, всем больным с ВПО в ближайшем послеоперационном периоде начинали проведение мощных курсов противорецидивного лечения НЯК и БК.

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

В ближайшем послеоперационном периоде осложнения возникли у 6 ($15,0 \pm 5,6\%$) пациентов: несостоятельность анастомоза на 6-7 сутки – у 2, флегмона передней брюшной стенки на 9 сутки – у 1, спаечная кишечная непроходимость на 10 сутки, потребовавшая релапаротомии – у 1, перфорация тонкой кишки на 12 сутки – у 1, пневмония – у 1 пациента. Нельзя не отметить, что 5 из 6 пациентов с возникшими осложнениями (кроме больного со спаечной кишечной непроходимостью) умерли после проведенных вмешательств. Таким образом, послеоперационная летальность составила $12,5 \pm 5,2\%$.

2 пациента умерли в отдаленном послеоперационном периоде. 1 больной оперирован через 3 месяца после проведенной правосторонней гемиколонэктомии, в связи с сформировавшимся наружным неполным тонкокишечным свищом, 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 $18,2 \pm 5,8\%$. Средний возраст умерших составил 45 лет.

Если рассматривать показатели летальности и количество послеоперационных осложнений за указанный период наблюдения, можно отметить, что имеет место тенденция к снижению показателей общей летальности

в изучаемой группе больных на 8,7% (с 23,5% до 14,8%), количеству послеоперационных осложнений на 6,3% (с 18,8% до 12,5%). Показатели послеоперационной летальности не изменились, что свидетельствует о тяжести поступающих в специализированный стационар больных с ВПО, ассоциированным с НВЗТК.

В 1-м периоде наблюдения среднее количество госпитализаций составило 3,2, во 2-м – 2,9, в 3-м – 2,8. Среднее количество койко-дней, проведенных больными, за время лечения в стационаре в 1-м периоде составило 57,3, во 2-м – 64,3, в 3-м – 45,8.

Таким образом, наши исследования подтверждают тенденцию к увеличению за последние годы количества больных с ВПО, ассоциированными с НВЗТК, в 4,5 раза. Лица трудоспособного возраста среди больных с ВПО составляют 81,8%.

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.

Большое количество послеоперационных осложнений и связанная с ними высокая летальность диктуют необходимость своевременной госпитализации в специализированные стационары, поиска новых путей и решений в лечении больных с ВПО, ассоциированными с НЯК и БК.

6.4 Общая характеристика больных с полипами толстой кишки, ассоциированными с неспецифическим язвенным колитом и болезнью Крона

Различные виды аденом (АП) наблюдали у 35 ($3,4 \pm 0,6\%$) пациентов, в том числе 27 ($3,9 \pm 0,7\%$) в группе больных НЯК и 8 ($2,4 \pm 0,8\%$) в группе больных БК ($p > 0,05$). ВП наблюдали у 210 ($20,6 \pm 1,3\%$) пациентов, в том числе 152 ($22,0 \pm 1,6\%$) в группе больных НЯК и 58 ($17,6 \pm 2,1\%$) в группе больных БК ($p > 0,05$). В табл. 6.4 представлена локализация процесса при НВЗТК.

**Распределение больных с АП и ВП в зависимости от
протяженности поражения толстой кишки**

Протяженность поражения 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	25,0±15,3	–	–	12	20,7±5,3

Возраст дебюта НВЗТК в группе пациентов с АП в среднем составил 44,0±2,6 года (37,9±1,8 для БК и 45,9±2,9 для НЯК) ($p<0,05$), в группе с ВП – 36,4±1,5 года (39,3±1,7 для БК и 35,5±1,3 для НЯК) ($p>0,05$).

Время, прошедшее от дебюта НВЗТК до диагностики полипов, в группе пациентов с АП в среднем составило 5,5±0,6 лет (8,0±1,2 для БК и 4,8±0,5 для НЯК) ($p<0,05$), в группе с ВП – 4,6±0,3 года (3,9±0,2 для БК и 4,8±0,6 для НЯК) ($p>0,05$). Возраст больных колебался от 15 до 77 лет, в среднем – 41,8±3,1 года (49,1±3,6 у пациентов с АП и 40,6±2,3 у пациентов с ВП) ($p>0,05$).

Возраст больных колебался от 15 до 77 лет, в среднем – 41,8 лет (49,1 у пациентов с АП и 40,6 у пациентов с ВП).

В зависимости от времени диагностики полипов сроки наблюдения разделены на равные 3 периода: 1-й – с 1984 по 1993 годы, 2-й – с 1994 по 2003 годы, 3-й – с 2004 по 2013 годы.

В группе больных с АП в 1-м периоде выявлено 12 (34,3±8,0%), во 2-м – 8 (22,9±7,1%), в 3-м – 15 (42,9±8,4%) всех случаев заболевания. У пациентов с ВП в 1-м периоде выявлено 65 (31,0±3,2%), во 2-м – 44 (21,0±2,8%), в 3-м – 101 (48,1±3,4%) всех случаев заболевания.

При подготовке к плановым оперативным вмешательствам проводилась обязательная гистологическая верификация образований.

6.5. Хирургическое лечение больных с полипами толстой кишки ассоциированным с неспецифическим язвенным колитом и болезнью Крона

Из 35 пациентов с АП 29 ($82,9 \pm 6,4\%$) были оперированы (8 ($27,6 \pm 8,3\%$) – с БК, 21 ($72,4 \pm 8,3\%$) – 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 ($48,3 \pm 9,3\%$), токсическая дилатация ТК – 4 ($13,8 \pm 6,4$), перитонит – 1, кишечная непроходимость – 1, стриктура дистального отдела прямой кишки – 1. Кроме того, у 18 ($51,4 \pm 8,4\%$) пациентов с АП в различных участках ТК обнаруживали различную степень дисплазии слизистой оболочки.

В 3 ($10,3 \pm 5,7\%$) случаях (2 в связи с кровотечением и 1 в связи с перфорацией кишки и развившимся перитонитом) операции выполнены в ургентном, в 26 ($89,7 \pm 5,7$) – в плановом порядке. Эндоскопическая полипэктомия выполнена 14 ($48,3 \pm 9,3$) пациентам, обширные резекции ТК – 10 ($34,5 \pm 8,8$), резекция участков ТК – 2 ($89,7 \pm 5,7$), колотомия-полипэктомия – 1 ($3,4 \pm 3,4$), колостомия – 1 ($3,4 \pm 3,4$), трансанальное иссечение полипов – 1 ($3,4 \pm 3,4$).

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

В 41 ($38,0 \pm 4,7\%$) случае (13 в связи с перитонитом, 10 – с токсической дилатацией ТК, 9 – с кровотечением, 5 – с СПОН, 4 – с КН) операции выполнены в

ургентном, в 67 ($62,0 \pm 4,7$) – в плановом порядке. Эндоскопическая полипэктомия выполнена 7 ($6,5 \pm 2,4$) пациентам, обширные резекции ТК – 71 ($65,7 \pm 4,6$), резекция участков ТК – 20 ($18,5 \pm 3,7$), колотомия-полипэктомия – 2 ($1,9 \pm 1,3$), илеостомия – 7 ($6,5 \pm 2,4$), трансанальное иссечение полипов – 1 ($0,9 \pm 0,9$).

При обнаружении дисплазии высокой и средней степени при НВЗТК, в связи с высокой вероятностью малигнизации мы считаем необходимым выполнение оперативного вмешательства в радикальном объеме. При обнаружении дисплазии низкой 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.

Вне зависимости от объема хирургического вмешательства, всем больным с ВПО в ближайшем послеоперационном периоде начинали проведение мощных курсов противорецидивного лечения НЯК и БК.

В группе пациентов с АП в ближайшем послеоперационном периоде осложнения в виде обострения СПОН возникли у 2 ($6,9 \pm 4,7\%$), оба пациента умерли, таким образом, послеоперационная летальность составила $6,9 \pm 4,7\%$.

В ближайшем послеоперационном периоде в группе пациентов с ВП осложнения возникли у 16 ($14,8 \pm 3,4\%$): перитонит – у 9, спаечная кишечная непроходимость на 7-13 сутки – у 5, эвентерация – у 2 пациентов. После проведенных операций умерло 10 больных, таким образом, послеоперационная летальность составила $9,3 \pm 2,8\%$. Если сравнивать показатели осложнений и летальности в различные периоды наблюдения, можно сделать вывод о тенденции к снижению количества послеоперационных осложнений с $18,2 \pm 6,7\%$ до $12,0 \pm 4,7\%$ ($p > 0,05$) и достоверному (в 2 раза) снижению послеоперационной летальности с $12,1 \pm 5,7\%$ до $6,0 \pm 3,4\%$ ($p < 0,05$).

Интересен тот факт, что 22 ($10,5 \pm 2,1\%$) пациента из группы с ВП умерли без операции и основной причиной летальных исходов явились: поздняя обращаемость, пролонгация лечения в неспециализированных стационарах и, как

следствие, тяжелое состояние с развитием СПОН. Таким образом, общая летальность в исследуемой группе больных составила $13,3 \pm 2,3\%$. Средний возраст умерших составил 44 года.

В 1-м периоде наблюдения среднее количество госпитализаций составило 2,8, во 2-м – 4,0, в 3-м – 3,1. Среднее общее количество койко-дней, проведенных больными, за время лечения в стационаре в 1-м периоде составило 50,6, во 2-м – 79,1, в 3-м – 50,3.

Таким образом, тяжесть состояния и сложность лечения пациентов с НВЗТК состоят в том, что возникающие осложнения в этой группе характеризуются полиморфизмом и высоким риском развития рака и предраковых состояний. 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 позволяет утверждать, что это тяжелое осложнение НВЗТК является облигатным предраком, требующим обязательного хирургического вмешательства с учетом онкологических принципов.

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) ($p < 0,05$).

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 $18,2 \pm 6,7\%$ до $12,0 \pm 4,7\%$ ($p > 0,05$) и достоверному (в 2 раза) снижению послеоперационной летальности с $12,1 \pm 5,7\%$ до $6,0 \pm 3,4\%$ ($p < 0,05$).

Несмотря на то, что общее количество пациентов, оперированных на фоне ВП, ассоциированных с НВЗТК, достоверно меньше, чем при АП: $51,4 \pm 3,4\%$ 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 высокая летальность ($10,5 \pm 2,1\%$) без проведения операции указывает на необходимость проведения более активной хирургической тактики при выявлении ВП.

Основные результаты РАЗДЕЛА 6 опубликованы в научных работах:

1. Полунин, Г. Е. Гюльмамедов Ф.И., Седаков И.Е. Хирургическое лечение неспецифического язвенного колита и болезни Крона [Текст] / Г.Е.Полунин, 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.
2. Полунин, Г.Е. Оказание неотложной помощи больным раком толстой кишки на фоне неспецифического язвенного колита и болезни Крона [Текст] / Г.Е.Полунин // Вестник Российской военно-медицинской академии. – 2008. - № 4 (24). – С. 135 – 136.
3. 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.
4. 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.
5. 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.Полунин // Сучасні технології раку шлунково-кишкового тракту : матеріали науково-практичної конференції з міжнародною участю; 05-06 травня 2011 р. – Київ, 2011. – С. 20-22.
6. Риск развития колоректального рака у больных болезнью Крона [Текст] / Г.Е.Полунин, Ф.И.Гюльмамедов, И.Е.Седаков, В.И.Шаламов // Матеріали XII з'їзду онкологів України; 20-22 вересня 2011 р. – Судак, 2011. – С. 106.
7. Риск развития колоректального рака у больных неспецифическим язвенным колитом [Текст] / Г.Е.Полунин, 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.

8. 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 (37). – С.83

9. Результаты комбинированного лечения рака толстой кишки, ассоциированного с язвенным колитом и болезнью Крона [Текст] / А.В.Борота, Г.Е.Полуниин, Ф.И.Гюльмамедов, И.Е.Седаков, В.И.Шаламов // Новообразования. – 2012. – № 1 – 2 (9 – 10). – С. 112 – 115.

10. 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.

11. 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.

12. 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. – С. 96.

13. 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.

РАЗДЕЛ 7

МЕТОДЫ ХИРУРГИЧЕСКОГО ЛЕЧЕНИЯ ПАЦИЕНТОВ С
НЕСПЕЦИФИЧЕСКИМ ЯЗВЕННЫМ КОЛИТОМ И БОЛЕЗНЬЮ КРОНА

Неспецифические воспалительные заболевания толстой кишки (НВЗТК), к которым относятся НЯК и БК, являются одной из наиболее серьезных проблем колопроктологии. По тяжести течения, количеству осложнений и летальности НВЗТК занимают одно из первых мест среди других заболеваний желудочно-кишечного тракта. Смертность в группе больных с НЯК от различных причин в течение первого года после дебюта заболевания составляет 9,2%, а в течение последующих 5 лет – 20,8% [6], а дальнейший прогноз еще более сомнителен, так как ЯК на сегодняшний день медицински не излечим [5].

Несмотря на достигнутые успехи медикаментозного лечения НВЗТК и снижение общего процента больных, нуждающихся в оперативном лечении, абсолютное их число, с учетом роста заболеваемости, растет.

Выбор тактики лечения определяется активностью воспаления, объемом поражения ТК, наличием внекишечных проявлений, длительностью анамнеза, эффективностью и переносимостью ранее проводившейся терапии, а также риском развития осложнений заболевания.

В процессе работы мы сформулировали задачу: разработать новые и усовершенствовать традиционные методы хирургического лечения пациентов с язвенным колитом и болезнью Крона для оптимизации лечебной программы и улучшения непосредственных и отдаленных результатов лечения.

7.1 Субтотальная колонэктомия как первый этап хирургического лечения тяжелых форм неспецифического язвенного колита

В сложной проблеме хирургического лечения ВЗТК есть несколько весьма трудных для решения вопросов, имеющих важное практическое значение. В частности, в литературе встречаются разнообразные мнения по поводу объема

операции, особенно, при тяжелых формах заболевания.

Наиболее радикальным методом хирургического лечения, позволяющим добиться полного излечения больных, является колонпроктэктомия [2]. Но те задачи, которые стремиться решить хирург, нередко оказываются недостижимыми. Это связано с тем, что при тяжелом состоянии больных в первую очередь приходится думать о спасении жизни пациента. Колонпроктэктомии больные с тяжелым течением заболевания не всегда могут перенести.

В 1909 г. Lillienthal впервые выполнил субтотальную колэктомию (СК), закончив операцию илеосигмостомией [4]. В 1950 году Н.Е.Васон и Н.Д.Trimpi была предложена субтотальная проксимальная колэктомия с формированием илеостомы и дистальной сигмостомы. Благодаря работам отечественных и зарубежных ученых, она стала наиболее распространенным хирургическим вмешательством. Операция переносится значительно легче, чем колонпроктэктомия, а сохранение хотя бы части ПК оставляет надежды на выполнение в последующем восстановительной операции.

Проанализированы результаты лечения 1020 больных НВЗТК: 690 (67,6%) с НЯК и 330 (32,4%) с БК. Оперативные вмешательства в группе пациентов с НЯК выполнены 206 (29,9±1,7%), 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. Мужчин было 55 (50,9±4,8%), женщин – 53 (49,1±4,8%). Городских жителей было 99 (91,7±2,7%), жителей сельской местности – 9 (8,3±2,7%). Возраст оперированных пациентов колебался от 17 до 70 лет (в среднем – 38,6±3,1 лет). Удельный вес лиц трудоспособного возраста составил 90,7±2,8%.

Все пациенты были разделены на 2 группы – контрольную (КГ) – 74 пациента (начало лечения у которых начиналось в период с 1984 по 2003 годы) и исследуемую (ИГ) – 34 (у которых начало лечения начиналось в период с 2004 по 2013 годы).

Возраст дебюта НЯК в изучаемой группе в среднем составил 35,1±2,5 лет.

Время, прошедшее от дебюта НЯК до операции, в среднем составило $4,0 \pm 1,2$ года, при этом в КГ этот показатель составил 2,9, в ИГ – 6,3 года. Тотальное поражение ТК наблюдали у 105 ($97,2 \pm 1,6\%$), левостороннее – в 3 ($2,8 \pm 1,6\%$) случаях.

Показаниями к СК послужили: неэффективность консервативной терапии с развитием синдрома полиорганной недостаточности (СПОН) – 36 ($33,3 \pm 4,5\%$), кишечное кровотечение – 27 ($25,0 \pm 4,2\%$), перфорация ТК и перитонит – 18 ($16,7 \pm 3,6\%$), токсическая дилатация ТК – 16 ($14,8 \pm 3,4\%$), кишечная непроходимость – 5 ($4,6 \pm 2,0\%$), рак ТК – 4 ($3,7 \pm 1,8\%$), воспалительная псевдоопухоль (ВПО) – 2 ($1,9 \pm 1,2\%$) случая.

Несмотря на тяжелое общее состояние всех пациентов, 61 ($56,5 \pm 4,8\%$) операция была выполнена в плановом порядке, 47 ($43,5 \pm 4,8\%$) – по ургентным показаниям.

В КГ дисплазию слизистой различной степени тяжести определили в 40 ($54,1 \pm 5,8\%$), в ИГ – в 25 ($70,6 \pm 7,8\%$) случаях ($p < 0,05$).

Общее количество осложнений в ближайшем послеоперационном периоде составило $31,5 \pm 4,5\%$. Общая послеоперационная летальность составила $17,6 \pm 3,7\%$, при этом в ИГ этот показатель статистически не отличался от КГ, что свидетельствует о тяжести состояния при поступлении пациентов изучаемой группы. Средний возраст умерших составил 39,7 лет.

Несмотря на то, что мы стремимся выполнять оперативные вмешательства при НЯК в радикальном объеме, количество «вынужденных» СК ежегодно остается на прежнем уровне. Поэтому наша задача у данных больных: снизить риск при выполнении оперативного вмешательства, уменьшить время длительности интоксикационного синдрома после операции, сократить сроки до-выполнения реконструктивного этапа хирургического лечения. Для этого разработаны ряд способов лечения: метод внутриартериального введения препаратов (патент Украины № 66607), методика использования медицинского озона для санации отключенной части ТК, методы подготовки и выполнения реконструктивного этапа лечения (патенты Украины № 57734 и 66608).

27 пациентам, перенесшим на первом этапе хирургического лечения СК,

использована методика, при которой после выполнения СК и формирования илео- и сигмостомы проводят инфузионный катетер через культю сигмовидной артерии вне пределов брюшной полости в месте ее пересечения в области концевой отдела стомированной кишки (Патент Украины № 66607) (рис. 7.1).

С первых суток в просвет артерии инфузионно-капельно вводят: гормональные препараты, антибиотики, препараты, содержащие лактат натрия, озонированные растворы. Продолжительность лечения составляла 7-10 дней.

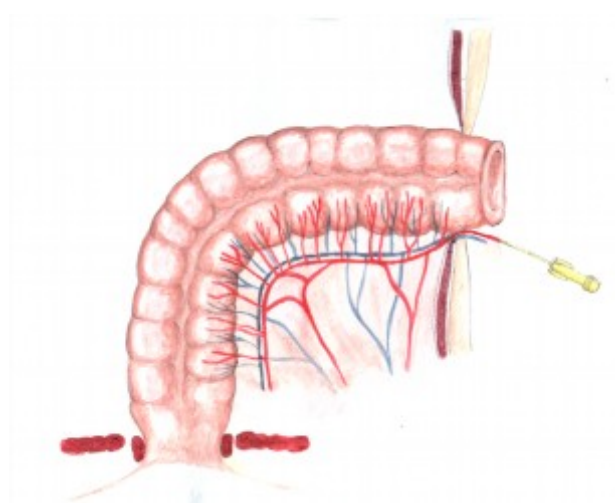


Рисунок 7.1. Стомированная сигмовидная кишка и фиксированный к коже внутриартериальный катетер

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, встречаются скопление лейкоцитов в просвете крипт (крипт-абсцессы). Местами истончен, десквамирован поверхностный эпителий (рис. 7.2).

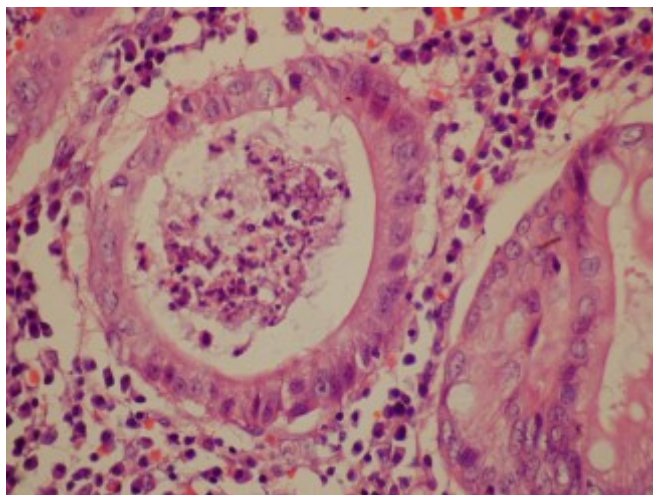


Рисунок 7.2. Состояние слизистой оболочки ТК перед лечением. Ув. 400

Уже через 7 суток после начала внутриартериального введения препаратов в слизистую 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). Отмечается слабое, до умеренного, разрастание волокнистой соединительной ткани в базальных отделах (признак хронизации) (рис. 7.3).

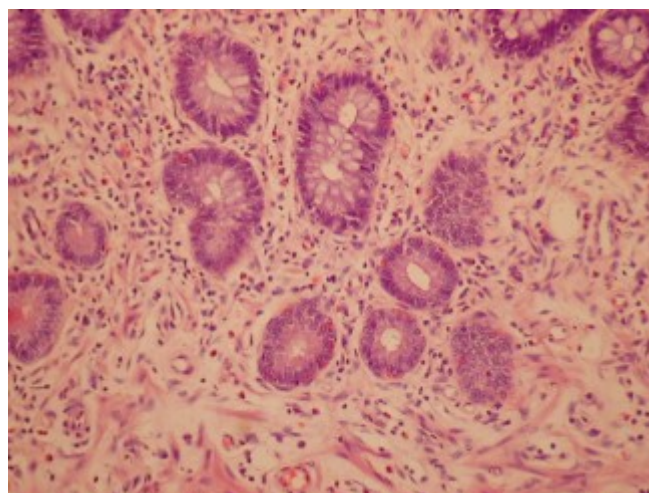


Рисунок 7.3. Состояние слизистой оболочки ТК на 7 сутки после начала проведения внутриартериальной терапии. Ув. 200

В эти сроки отмечалась значительная стабилизация состояния пациентов, нормализация температуры тела уже на 1-2 сутки, положительные изменения общих и биохимических показателей крови.

Пример. Больная С., 53 лет, поступила в клинику с жалобами на частый, до 15 раз в сутки, жидкий стул с примесью крови, гноя в слизи, исхудание. Болеет в течение 1,5 лет, заболевание началось постепенно, рецидивы купировались применением консервативных мероприятий. Последние два месяца состояние резко ухудшилось, консервативное лечение эффекта не имело, больная была направлена в клинику. При поступлении состояние тяжелое, пульс 90/мин., АД 110/60 мм рт. ст., живот мягкий, болезненный по ходу ободочной кишки. При ректороманоскопии на протяжении 20 см слизистая кишки резко отечна, гиперемирована, при контакте легко кровоточит, имеются воспалительные полипы. При фиброколоноскопии слизистая ободочной кишки гиперемирована, отечна, с множеством псевдополипов, язв, эрозий, выражено контактное кровотечение, гаустрация и сосудистый рисунок отсутствуют. При ирригографии гаустрация толстой кишки отсутствует, просвет резко сужен, распространенный псевдополипоз. Выставлен диагноз: хронический рецидивирующий неспецифический язвенный колит, тотальное поражение, тяжелое течение. После предоперационной подготовки 10.08.90 больная оперирована. Произведена срединная лапаротомия, при ревизии органов брюшной полости ободочная кишка отечна, на серозной оболочке инъецирована сосудами, пальпаторно стенка кишки уплотнена во всех отделах. Установлено, что имеется тотальное поражение толстой кишки воспалительным процессом. Выполнена субтотальная колэктомия с выведением илео- и сигмостомы (рис. 7.4).

Срединная рана послойно ушита. Сигмостома фиксирована к коже отдельными узловыми швами на расстоянии 5 см от края резекции. В брыжейке стомированной сигмовидной кишки со стороны передней брюшной стенки выделена артерия, через просвет которой проведен инфузионный катетер, фиксирован к стенке артерии лигатурой. Свободный конец катетера фиксирован к коже (рис. 7.5). В послеоперационном периоде через катетер, при помощи

аппарата SEP-10S, производилось введение лекарственных средств для купирования воспалительных изменений в сохраненном отрезке толстой кишки. В удовлетворительном состоянии на 11-й день больная выписана из клиники для дальнейшего лечения по месту жительства.



Рисунок 7.4. Операционный препарат больной Ц.

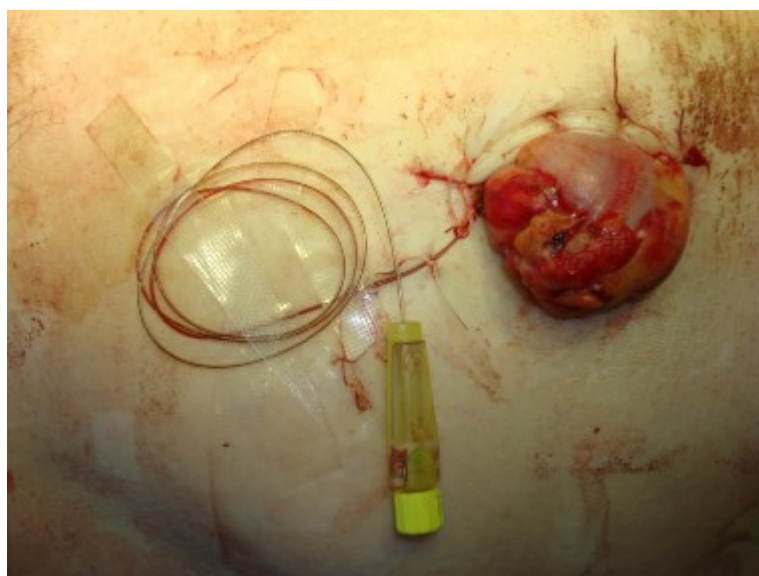


Рисунок 7.5. Методика катетеризации сигмовидной артерии

Длительность пребывания в стационаре в сравнении 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 уменьшились в среднем на $4,2 \pm 1,2$ мес.

Таким образом: тяжесть состояния пациентов не всегда позволяет выполнить радикальный объем на первом этапе хирургического лечения. Наиболее рациональной тактикой в указанной группе является выполнение СК с отдельной илео- и сигмостомией и последующей (через 2-3 месяца) сигмопротэктомией. Катетеризация сигмовидной артерии при выполнении СК позволяет улучшить непосредственные результаты операций. В сравнении с КГ в ИГ, общее количество послеоперационных осложнений снизилось с $31,8 \pm 7,0\%$ до $11,1 \pm 6,0\%$ ($p < 0,05$). Послеоперационная летальность снизилась с $3,7 \pm 3,6\%$ до $18,8 \pm 5,8\%$ ($p < 0,05$).

7.2. Колонпротэктомия с формированием тонкокишечных резервуаров как операция выбора при радикальном лечении НВЗТК

Ежегодно в мире увеличивается число пациентов молодого и трудоспособного возраста с илеоректальными анастомозами, не просто не удовлетворенных результатами лечения, а впавших в отчаяние из-за тяжести последствий удаления ТК [2]. И если обменные нарушения можно временно стабилизировать, то восстановить состояние калообразующей функции является чрезвычайно сложной и практически неосуществимой задачей [6]. Идея о замедлении кишечного пассажа после колэктомии послужила поводом к широкому клиническому внедрению илеоректальных конструкций, принцип которых основан на формировании тонкокишечных резервуаров (ТКР) в виде основных J-, C-, Y-, L-, S- и W типов межкишечных анастомозов над уровнем культи ПК или анального канала (АК) [1, 2, 4]. Операция формирования ТКР стала стандартной для больных с НЯК, но некоторые авторы считают эту операцию противопоказанной при БК.

Тазовые тонкокишечные резервуары сформированы 56 больным с НВЗТК. При формировании ТКР использовали собственные методики (Патенты Украины № 39747, № 14538, № 57734), а в последние годы золотым стандартом считаем методику формирования j-образного ТКР.

Нами предложен способ формирования тонко- прямокишечных резервуаров

(декларационный патент Украины № 39747), который заключается в следующем: после субтотальной колонэктомии на переднюю брюшную стенку отдельно выводятся илеостома и сигмостома. После ликвидации воспалительных явлений в ПК и улучшения состояния больного формируется анастомоз «бок в бок» между подвздошной и сигмовидной кишкой, сигмостома ушивается. Затем, при отсутствии противопоказаний, ушивается илеостома. Сформированный таким образом резервуар способствует уплотнению каловых масс, позволяет сократить частоту стула.

Пример. Больная Ц., 1984 г.р., впервые обратилась в клинику 12.08.2008. При поступлении предъявляла жалобы на постоянные тупые боли в животе, больше в правых отделах с иррадиацией в поясничную область, частый жидкий стул, метеоризмы, общую слабость, боли в области заднего прохода и промежности, усиливающиеся при дефекации, повышение температуры тела до 38-39⁰ С, выделение кала и газов через влагалище. Прогрессирующее похудание. Заболела остро около 1,5 лет назад, когда появились боли в животе и частый жидкий стул. Лечилась амбулаторно у гастроэнтеролога по поводу хронического эрозивного гастродуоденита, СРК, хронического холецистита, хронического панкреатита. Проведенное лечение малоэффективно, продолжает сохраняться выраженный болевой синдром, частый жидкий стул. Похудела на 15 кг (вес при поступлении 30 кг). 19.08.2008 года больная оперирована в клинике. Произведена колонпроктэктомия, резекция подвздошной кишки, энтеростомия (рис. 7.6).



Рисунок 7.6. Операционный препарат больной Ц.

Гистологический ответ: № 44472 – болезнь Крона в стадии выраженной активности. 08.04.2009 года произведена эндоскопическая полипэктомия по поводу воспалительного полипа культи прямой кишки. 09.04.2009 года произведено иссечение ректовагинального свища сфинктероплевропластикой. Получала неоднократные курсы противорецидивного лечения. Контрольный осмотр: при ректороманоскопии – культя прямой кишки до 10 см – слизистая бледная, складчатость сохранена, сосудистый рисунок прослеживается. 18.11.2009 года произведено восстановление кишечной непрерывности, формирование тонкокишечного резервуара, энтеростомия (рис. 7.7).

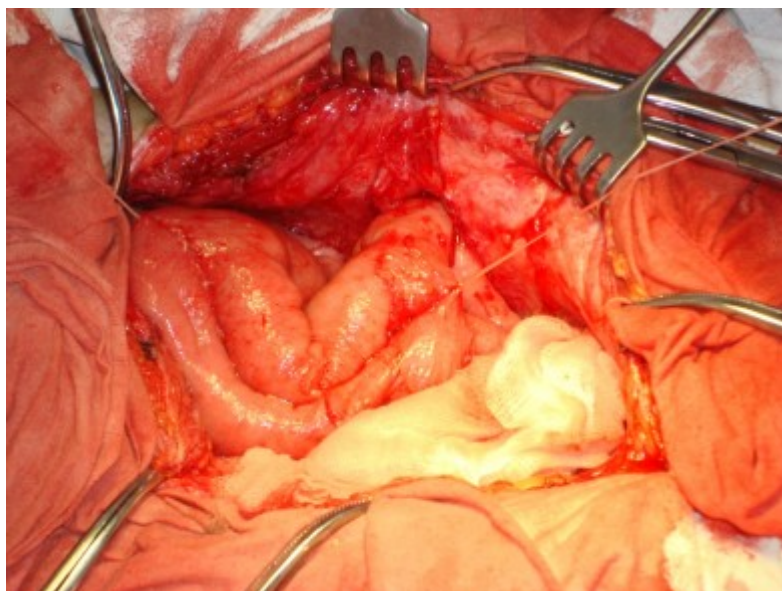


Рисунок 7.7. Этап формирования тонкокишечного резервуара у больной Ц.

Этим способом прооперировано 39 больных. Ни в одном случае не было осложнений, связанных с операцией по созданию резервуара. Однако обострения основного заболевания, в основном в сроки 2-3 месяца, наблюдались у всех больных после оперативных вмешательств, что подтверждено клиническими проявлениями и данными лабораторных исследований. Наиболее информативными лабораторными показателями обострения основного процесса являются: фибриноген крови ($9,37 \pm 2,07$ мг-л $p < 0,05$, при норме $2,8 \pm 0,09$), альбумин-альфа ($5,49 \pm 0,3$ г-л $p < 0,05$ при норме $13,45 \pm 0,26$), лейкоцитарный индекс интоксикации Даштаянца ($4,47 \pm 0,58$ $p < 0,05$, при норме $0,83 \pm 0,6$).

Восстановительные операции не производились у больных с хроническим непрерывно рецидивирующим течением вследствие нарушения функции сфинктера при отказе больных. Во всех случаях при изучении операционного материала, после восстановительных операций, несмотря на отсутствие макроскопических проявлений обострения, патогистологически отмечено воспаление в неотерминальном отделе тонкой кишки.

Обострения в позднем послеоперационном периоде осложнились образованием наружных кишечных свищей из терминального отдела подвздошной кишки у 3 больных. После достижения ремиссии образовавшиеся свищи иссекались с ушиванием концевой отдела подвздошной кишки. Ни в одном наблюдении функция резервуара не нарушалась. У всех больных с функционирующим резервуаром нормализация функции завершалась к 6 месяцам послеоперационного периода.

В реконструктивно-пластической хирургии НЯК оптимальным методом оперативного вмешательства считаем колопроктэктомию с формированием J-подобного илеального резервуара и илеоанального анастомоза, протективной илеостомией.

С 2013 года мы применяем принципиально новый вариант таких операций. Выполняем колопроктэктомию, при этом сохраняем a.ileocolica (рис. 7.8).



Рисунок 7.8. Этап выполнения колопроктэктомии

После мобилизации прямой кишки до тазового дна пересекаем ее на уровне верхнеампулярного отдела (10-12 см) с применением линейного сшивающего аппарата. Со стороны промежности с помощью ректального зеркала разводим заднепроходный канал и с помощью зажимов Алиса захватываем верхушку культи прямой кишки, которую выворачиваем наружу слизистой оболочкой. Аппаратом электросварки Электрокоагулятор ЕК 301 М1 (ПатонМед, Украина) с использованием биполярного зажима осуществляем поэтапную сварочную мукозэктомию на всем протяжении эвагинированной культи прямой кишки и заднепроходного канала (декларационный патент Украины № 96190).

На культю дополнительно накладываем линейный сшивающий аппарат на расстоянии 4-5 см от прямокишечно-заднепроходной линии, прошитую культю погружаем в полость малого таза. Затем формируем стандартный резервуарный илеоректальный механический циркулярный анастомоз (Рис. 7.9 а и б).

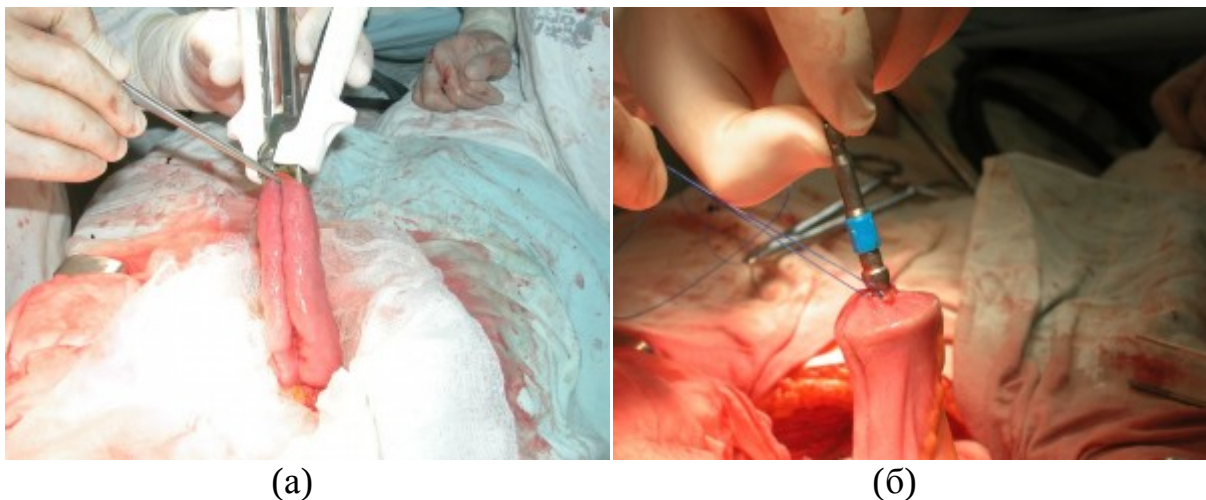


Рисунок 7.9. Этапы формирования тонкокишечного резервуара

При формировании протективной илеостомы используем методику, при которой сшиваем между собой по противобрыжеечному краю на протяжении 7-8 см петли стомированной кишки. Этот приём позволяет упростить восстановительный этап при использовании линейного сшивающего степлера (Рис. 7.10).

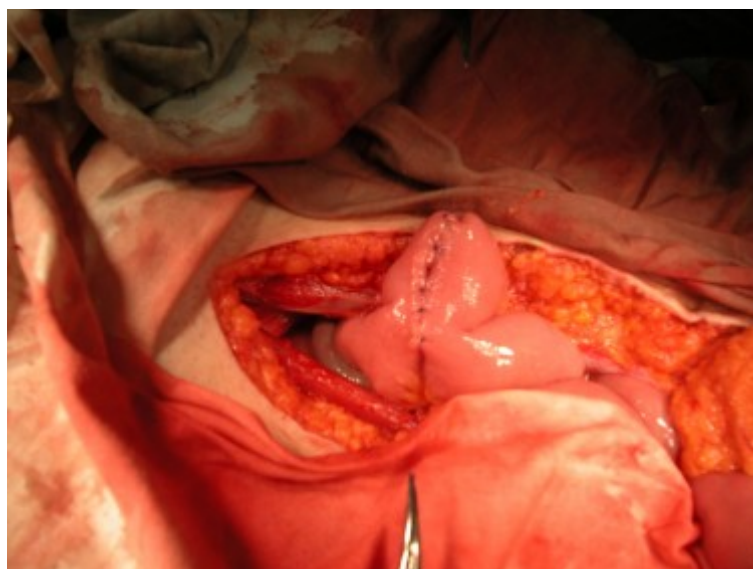


Рисунок 7.10. Этап формирования протективной илеостомы

Предложенный способ колопроктэктомии с формированием J-подобного илеального резервуара и илеоанального анастомоза сварочной мукозэтомией и протективной илеостомией обеспечивает полное удаление слизистой оболочки культи прямой кишки, что исключает риск возникновения культи как проявления резидуального НЯК в ближайшем и отдаленном послеоперационном периоде. Функциональные результаты при этом не ухудшаются.

Выявлено, что во всех наблюдениях после формирования ТКР явления мальабсорбции требуют коррекции в течение 1-2 месяцев, при отсутствии послеоперационных осложнений. При наличии осложнений этот срок пролонгируется. Наиболее информативными показателями нарушений гомеостаза являются потеря веса, нарушения на ЭКГ в виде ранней реполяризации желудочков, снижение альбумина, анемия. В раннем послеоперационном периоде проводилась индивидуальная коррекция путем инфузионной терапии. В дальнейшем достаточный эффект оказывает применение сбалансированного питания на фоне анаболических стероидов.

Пример. Больной Б., 42 лет, поступил в клинику в плановом порядке с жалобами на наличие 2-х стом в левой и правой мезогастральной областях, периодическое гнойное отделяемое из прямой кишки, общую слабость. Два месяца назад пациент был прооперирован в ургентном порядке по поводу НЯК, тотального

поражения, осложненного СПОН. Учитывая крайне тяжелое состояние пациента, на первом этапе хирургического лечения выполнена субтотальная колонэктомия с раздельной илео- сигмостомией (рис. 7.11).

Патогистологическое заключение: НЯК, выраженной активности, со слабой дисплазией. На фоне проведенного лечения состояние больного улучшилось. В плановом порядке его прооперировали. Выполнена колонопроктэктомия, аппаратом электросварки Электрокоагулятор ЕК 301 М1 (ПатонМед, Украина) с использованием биполярного зажима выполнена сварочная мукозэктомия слизистой оболочки нижнеампулярного отдела прямой кишки и анального канала, сформирован J-образный илеальный резервуара и илеоанального анастомоза, выше резервуара сформирована протектирующая илеостомы.



Рисунок 7.11. Операционный препарат больного Б.

В послеоперационном периоде больной получал комплексную противовоспалительную терапию. Через 2 месяца пациенту восстановлена кишечная непрерывность. Находится под наблюдением. Анастомоз без признаков рубцевания, признаков рецидива нет. Стул 3-5 раз в сутки.

Произведено исследование функции ТКР. При заполнении j-ТКР во время дистальной энтерографии перед ушиванием илеостомы объем последнего составлял 500 мл, содержимое произвольно удерживалось сфинктером (рис. 7.12).



Рисунок 7.12. Дистальная энтерография после формирования j-ТКР

После ушивания илеостомы при пассаже по желудочно-кишечному тракту эвакуация из желудка и двенадцатиперстной кишки – в обычные сроки, пассаж по тонкой кишке замедляется, четко прослеживаются симптомы «колонизации» подвздошной кишки, резервуар начинает заполняться спустя 2 часа. Контраст полностью заполняет резервуар спустя 24 часа. Частота стула вне периодов обострений – 2-3 раза в сутки, без патологических примесей. Наблюдается нормализация веса тела.

Таким образом: комплексный подход к выбору метода формирования ТКР позволяет добиться хороших результатов реабилитации пациентов после обширных резекций ТК, а наличие установленного диагноза БК не может являться противопоказанием к формированию ТКР.

7.3 Восстановление непрерывности у больных с илео- и колостомой после операций по поводу НЯК и БК

Необходимость создания илеостомы в хирургическом лечении ВЗТК является одной из наиболее сложных проблем, но следующая проблема – это возможность завершить лечение выполнением восстановительной операции. Судя

по публикациям, она весьма далека от своего разрешения.

Сроки выполнения второго этапа операции колеблются от 1-2 до 6-18 месяцев и чаще подбираются индивидуально. Операции в два этапа позволяют уменьшить активность воспалительного процесса в оставшихся отделах толстой кишки под влиянием целенаправленного лечения, а формирование илеоректального анастомоза в таких условиях гораздо реже требует его отключения [Олейников П.Н. 1989].

Однако в литературе, несмотря на значительное количество работ, положительно оценивающих метод восстановления кишечной непрерывности путем формирования илеоректального анастомоза, встречаются сообщения о развитии тяжелого обострения воспалительного процесса в оставшейся части ПК, что требовало разобщения анастомоза или отключения пассажа путем повторной илео- или энтеростомии. И эти осложнения не всегда напрямую зависят от сроков проведения реконструктивно-восстановительного этапа. К сожалению, и мы имеем негативный опыт развития послеоперационных осложнений после восстановительного этапа операции.

Пример. Больной П., 1960 г.р., впервые поступил в колопроктологический центр 10.11.2004 г. При поступлении предъявлял жалобы на постоянные ноющие боли в животе, больше – в нижних отделах, жидкий стул до 6-7 раз в сутки с обильной примесью крови, общую резкую слабость, повышение температуры тела до 38⁰ С, отсутствие аппетита. Периодические боли в животе отмечает около 2 месяцев, однако состояние резко ухудшилось 23.10.2004 года, когда во время стула выделилось большое количество крови (алой и со сгустками) Накануне поступления после стула, сопровождавшегося обильным выделением крови, потерял сознание. Консервативная терапия без эффекта. Состояние больно прогрессивно ухудшалось. 12.01.2005 года больной оперирован, выявлено тотальное поражение ТК, произведена субтотальная колонэктомия, отдельная илео- сигмостомия. Гистологический ответ – болезнь Крона (рис. 7.13).



Рисунок 7.13. Операционный препарат больного П.

В последующем неоднократно получал стационарно и амбулаторно курсы противовоспалительного и противорецидивного лечения. Прибавил в весе более 40 кг. При ректороманоскопии воспалительных изменений слизистой прямой кишки не выявлено. 18.10.2006 года произведено восстановление кишечной непрерывности путем формирования илео-сигмоанастомоза «бок в бок». Был выписан в удовлетворительном состоянии. На 14 сутки после операции повысилась температура тела, появились боли в нижних отделах живота. При КТ – признаки наличия абсцесса брюшной полости. 02.11.2006 года произведена лапаротомия, дренирование абсцесса брюшной полости. Ближайший послеоперационный период протекал без особенностей, однако на 4 сутки после операции отмечено поступление кишечного содержимого в рану. 06.11.2006 года больной оперирован. Установлено, что имеет место перфорация приводящего к анастомозу участка тонкой кишки, произведена энтеростомия, дренирование брюшной полости. Послеоперационный период протекал тяжело, на фоне выраженной интоксикации, однако к 3 суткам состояние больного стабилизировалось. Местно, в области стомированной кишки сохранялось воспаление, выраженная мацерация, стомированная кишка имела тенденцию к ретракции и рубцеванию, в связи с чем 24.11.2007 года произведено

переформирование энтеростомы. В дальнейшем срединная послеоперационная рана заживала вторичным натяжением. Несмотря на проводимые неоднократно курсы противорецидивного лечения добиться стойкой ремиссии не удалось. От предложенной проктэктомии больной отказался.

Одним из важных вопросов является необходимость разграничения и разработка конкретных показаний к РВО при операциях на ТК. Наиболее распространенным и главным показанием к оперативному лечению – устранению колостомы – является настойчивое желание больного. Довольно значительный контингент больных, несмотря на риск, обусловленный реконструктивно-восстановительной операцией, предупреждения хирургов о возможных послеоперационных осложнениях, настаивает на проведении восстановительного вмешательства.

При решении вопроса о закрытии колостомы мы руководствуемся, прежде всего характером основного заболевания, объемом и возникшими осложнениями при первой операции.

Другим критерием мы считаем определение степени сложности РВО, которая зависит от вида колостомы, состояния оставшихся отделов кишки, их размеров, особенностей кровоснабжения, функциональным состоянием сфинктера.

Следующий критерий – это общее состояние больных, возможность перенести оперативное лечение, а также технические возможности хирургической бригады и анестезиологического обеспечения.

Из 146 больных, которым на первом этапе выполнена субтотальная колонэктомия, РВО выполнено у 88 ($60,3 \pm 4,0\%$) человек. Остальным пациентам восстановительные операции не выполнены ввиду обострения основного заболевания, наличия тяжелой сопутствующей патологии, смерти или отказа от операции.

Сроки осуществления РВО определялись общим состоянием больных, степенью восстановления массы тела, коррекцией обменных нарушений, выраженностью регенеративных процессов в слизистой оболочке прямой кишки и

ее функциональным состоянием. Эти сроки варьировали от 4 месяцев до 2 лет.

С нашей точки зрения, удовлетворительное состояние обменных процессов и лабораторные показатели у этой категории больных является одним из необходимых условий при решении вопросов о возможности восстановления непрерывности кишечника.

По показаниям, хирургами применяется пристеночная или петлевая колостомы. Петлевая колостома характеризуется тем, что между приводящим и отводящим коленом ТК формируют “шпору”, препятствующую забрасыванию кишечного содержимого из приводящего отдела ТК в отводящий. Такая стома достаточно хорошо отключает дистальные отделы ТК от потока фекалий.

Из 299 резекций различных участков толстой и тонкой кишки экстирпация прямой кишки выполнена в 2 случаях. Таким образом, из 297 резекций, которые могли бы завершиться первичным восстановлением кишечной непрерывности, анастомоз сформирован в 78 ($26,3 \pm 2,6\%$) случаях. В этой группе у 7 ($2,4 \pm 0,9\%$), пациентов сформирован первичный анастомоз, однако, с целью его декомпрессии сформирована подвесная илеостома. В 33 ($11,1 \pm 1,8\%$) случаях резекция участка ободочной кишки завершилась выведением совмещенной колостомы. В 12 ($4,0 \pm 1,1\%$) случаях резекция участка тонкой кишки завершилась выведением двухствольной илеостомы.

В группе больных, которым выполнены паллиативные вмешательства (55 пациентов), в 21 ($38,2 \pm 6,6\%$) случае оперативные вмешательства ограничились илеостомией, в 6 ($10,9 \pm 4,2\%$) – трансверзостомией, в 5 ($9,1 \pm 3,9\%$) – сигмостомией.

Из 115 операций, выполненных в связи с развившимися в различные сроки осложнениями, 15 ($13,0 \pm 3,1\%$) завершились выведением двухствольной илео- или колостомы.

Из 106 операций, выполненных с целью восстановления кишечной непрерывности, в 2 случаях понадобилось выведение подвесной илеостомы с целью декомпрессии сформированного анастомоза. Из 30 операций, выполненных

в связи с возникшими после восстановительного этапа осложнениями, в 1 случае сформирована подвесная илеостома.

Таким образом, в группе больных, оперированных по поводу НВЗТК, в 102 ($25,3 \pm 2,2\%$) случаях оперативные вмешательства завершились выведением двухствольной илео- или колостомы.

Восстановительные операции в сроки от 4 до 26 месяцев выполнены 47 ($46,1 \pm 4,9\%$) больным: 30 – из группы пациентов, которым выполнены резекции, 8 – из группы паллиативных операций, 6 – у стомированных во время операций по поводу послеоперационных осложнений, 2 стомированных во время восстановительного этапа, 1 – стомированного при возникшими после восстановительного этапа осложнениями.

36 ($35,3 \pm 4,7\%$) пациентов восстановление не выполнено в связи с обострением основного заболевания, 13 ($12,7 \pm 3,3\%$) – в связи с летальным исходом, 3 ($2,9 \pm 1,7\%$) – в связи с канцероматозом и 2 ($2,0 \pm 1,4\%$) – в связи с возрастом и наличием тяжелой сопутствующей патологии, 2 ($2,0 \pm 1,4\%$) – от восстановительного этапа отказались.

Внебрюшинный способ чаще применяли в 80-х годах. В последующем стали отдавать предпочтение внутрибрюшному способу. Однако, по определенным показаниям, внебрюшинный способ у больных и с петлевой, и с пристеночной колостомой применяется и в настоящее время – у больных с тяжелой сопутствующей патологией.

Внутрибрюшной способ закрытия колостомы является более надежным и рациональным. Преимущества его состоят в том, что при этом способе устраняется деформация или сужение кишечных концов, в строго асептических условиях удается выполнить краевую или циркулярную резекцию рубцово измененной стенки, в пределах хорошо кровоснабжаемых отделов кишки, ушить просвет, либо сформировать анастомоз по Мельникову или «конец в конец». При этом способе ТК погружается в брюшную полость, где имеются лучшие условия для подвижности. Кроме того, при данном способе одновременно с ликвидацией

колостомы у больных с параколостомической грыжей выполняется пластика передней брюшной стенки, что невозможно при внебрюшинном способе закрытия.

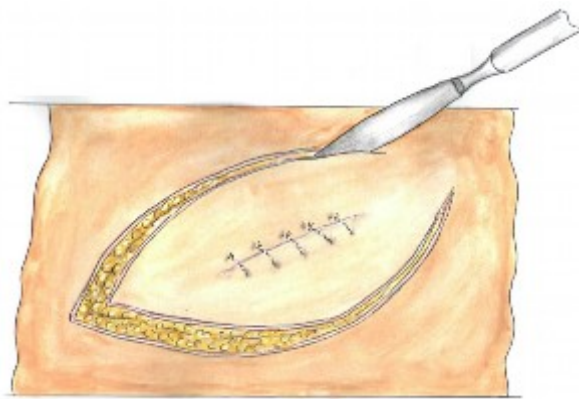
Способ выполняется следующим образом: проводят рассечение кожи с подкожной клетчаткой и ушивание внутренних кожных лепестков (а), выделяют ушитую стому из окружающих тканей (b), производят краевую резекцию стенки кишки с кожным лоскутом (с-d), ушивают переднюю полуокружность кишки двухрядным узловым швом (е-f), послойно ушивают рану (Рис. 7.14).

Средняя продолжительность восстановительной операции у больных с двуствольной совмещенной колостомой составила 50 минут и была больше, чем при восстановлении непрерывности у больных петлевой и пристеночной колостомой. Такое увеличение продолжительности связано с особенностями данного типа колостомы, наличием неподатливой «шпоры», требовавшей ее ликвидации, более частым выполнением циркулярной резекции с анастомозом «конец в конец».

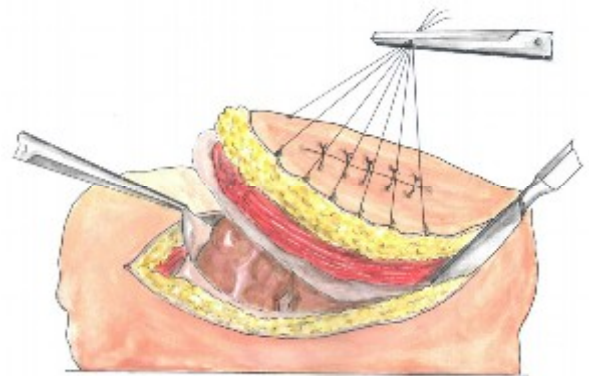
Во время выполнения восстановительной операции интраоперационные осложнения мы наблюдали у 6 человек: вскрытие «лигатурных» абсцессов в тканях передней брюшной стенки и брыжейке выведенной ОК – у 4, вскрытие просвета кишки при выделении ее из окружающих тканей – у 2.

У 2 человек абсцессы были обнаружены в подкожной клетчатке, а у 2 – в брыжейке между концами выведенной стомы. При вскрытии такого абсцесса во время выделения кишки из окружающих тканей передней стенки живота лигатуру удаляли, полость абсцесса тщательно обрабатывали спиртом или раствором йода, иссекали стенку абсцесса, и после смены обкладочного белья, инструментария, перчаток продолжали выделение кишки.

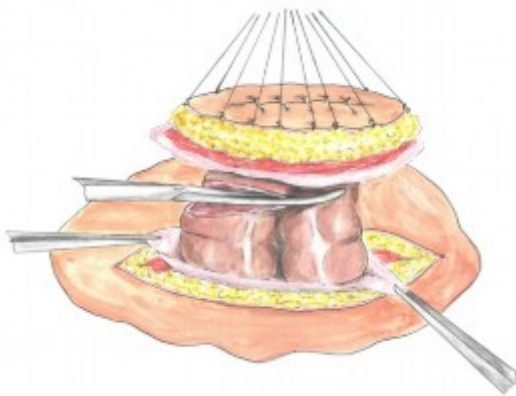
У 1 больного при восстановлении кишечной непрерывности во время мобилизации кишечных концов был обнаружен лигатурный абсцесс, который локализовался в «шпоре». В данной ситуации также выполняли санацию абсцесса, смену белья, инструментария, перчаток и, отступя от воспалительно измененных участков брыжейки на 2-3 см, произвели циркулярную резекцию кишечных концов с анастомозом «конец в конец».



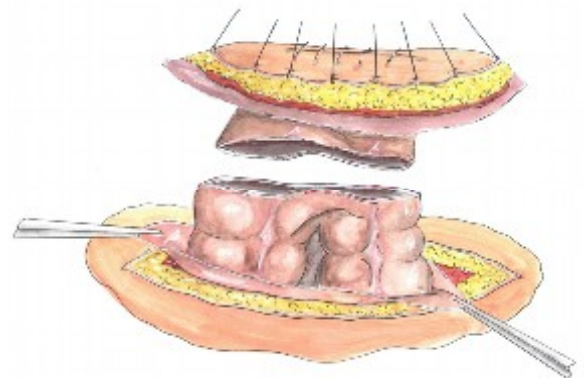
(a)



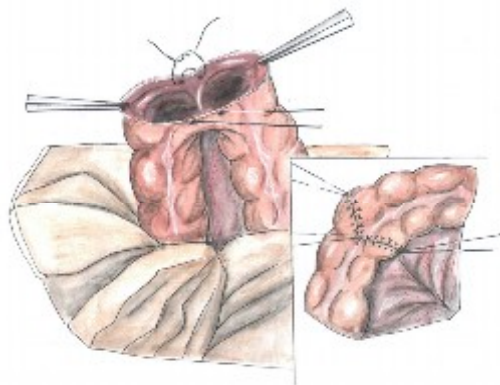
(b)



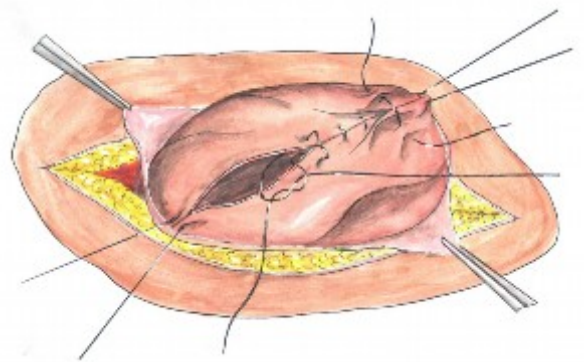
(c)



(d)



(e)



(f)

Рисунок 7.14. Способ ушивания стомированной кишки

Вскрытие просвета кишки при выделении из окружающих тканей мы наблюдали у 2 пациентов с выраженным рубцовым процессом в тканях, окружающих стому; обусловлено это было длительным гнойным процессом вокруг стомы в раннем послеоперационном периоде.

При обнаружении повреждения кишки также ее обрабатывали антисептическим раствором, ушивали просвет, приступали к дальнейшему ее выделению, отсекали и формировали анастомоз.

Таким образом, количество осложнений на различных этапах многоэтапного хирургического лечения больных с неспецифическими воспалительными заболеваниями толстой кишки продолжает оставаться высоким. При ушивании двухствольной илео- и колостомы целесообразно использовать внутрибрюшной метод восстановления кишечной непрерывности.

Мы стараемся убедить широкий круг врачей, которые на различных этапах сталкиваются с больными НЯК и БК, что ранняя диагностика и своевременное направление в специализированные проктологические центры позволит успешно оградить их от тяжелых последствий оперативных вмешательств. Необходимо развивать диспансеризацию больных ВЗТК, что позволит поддерживать длительную ремиссию заболеваний путем профилактической терапии, снизить число онкозаболеваний или обеспечить их операбельность на ранних стадиях развития опухоли. Возможность восстановительных операций также зависит от диспансерного наблюдения за оперированными больными НЯК и БК.

Основные результаты РАЗДЕЛА 7 опубликованы в научных работах:

1. Тридцатилетний опыт лечения больных неспецифическим язвенным колитом и болезнью Крона [Текст] / Ф. И. Гюльмамедов, Н. И. Томашевский, А. М. Белозерцев, В. В. Ярощак, П. Ф. Гюльмамедов, В. И. Волков, Г. К. Кухто, В. А. Лыков, Г. Е. Полунин // Вестник неотложной и восстановительной медицины – 2002. – № 1. – С. 11 – 14.

2. 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. Ярощак, А. П. Кухто, Г. Е. Полунин, Ю. В. Карпенко, О. Н. Федорчук // Архив клинической и экспериментальной медицины. – 2002. – № 2. – С. 191 – 194.

3. Интраоперационные осложнения при выполнении реконструктивно-восстановительных вмешательств у больных, которым наложена одностовольная колостома [Текст] / Ф. И. Гюльмамедов, П. Ф. Гюльмамедов, Г. Е. Полунин, А. П. Кухто, О. Н. Даниленко // Клінічна хірургія. – 2004. – № 6. – С. 13 – 15.

4. Восстановительно-реконструктивные операции при неспецифическом язвенном колите и болезни Крона толстой кишки [Текст] / Ф. И. Гюльмамедов, П. Ф. Гюльмамедов, В. И. Волков, Г. Е. Полунин, А. П. Кухто // Клінічна хірургія. – 2005. – № 1 – С. 15 – 18.

5. Наш досвід формування тонкокишкових резервуарів при хірургічному лікуванні захворювань товстої кишки [Текст] / Ф. І. Гюльмамедов, П. Ф. Гюльмамедов, Г. Є. Полунін, О. П. Кухто, О. Н. Даніленко, О. В. Совпель // Шпитальна хірургія. – 2005. – № 1. – С. 52 – 54.

6. 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. Полунин, В. И. Шаламов, О. Н. Даниленко, И. А. Плахотников // Клінічна хірургія. – 2005. – № 10 – С. 5-8.

7. Проктэктомия как второй этап хирургического лечения больных с тяжелыми воспалительными заболеваниями толстой кишки [Текст] / Ф. И. Гюльмамедов, И. Е. Седаков, Г. Е. Полунин, В. И. Шаламов // Вісник Вінницького національного медичного університету. – 2010. – № 14 (1). – С. 104 – 106.

8. 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.

9. 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.

10. 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.

11. 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.

12. Хирургическая тактика при осложненных формах язвенного колита [Текст] / А. В. Борота, Г. Е. Полунин, 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.

13. Показания к оперативному лечению болезни Крона [Текст] / А. В. Борота, И. Е. Седаков, Г. Е. Полунин, 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.

14. Оценка вероятности развития хирургических осложнений у пациентов с язвенным колитом [Текст] / Г. Е. Полунин, 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.

15. Реконструктивно-пластическая хирургия осложнённых форм язвенного колита [Текст] / А. В. Борота, А. А. Борота, А. П. Кухто, Г. Е. Полунин, 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.

РАЗДЕЛ 8

РЕЗУЛЬТАТЫ ХИРУРГИЧЕСКОГО ЛЕЧЕНИЯ ПАЦИЕНТОВ
С НЕСПЕЦИФИЧЕСКИМ ЯЗВЕННЫМ КОЛИТОМ И БОЛЕЗНЬЮ КРОНА

В 1965 году в клинике общей хирургии № 1 Донецкого мединститута на базе IV хирургического отделения областной клинической больницы им. Калинина в соответствии с приказом Министерства здравоохранения УССР организовано проктологическое отделение. Одновременно в поликлинике этой больницы учреждён специализированный проктологический прием. К этому времени клиника располагала опытом наблюдения и хирургического лечения 120 больных НЯК [Матяшин И.М., 1966].

Обычно больные ВЗТК обращают на себя внимание, когда состояние их начинает прогрессивно ухудшаться. Когда появляется слабость, высокая температура, боли в животе, понос, кровь в кале. При ректороманоскопии выявляется отечная гиперемированная слизистая с выраженным контактным кровотечением, с наличием на стенках слизи, фибрина, язв, эрозий. К сожалению, это поздняя диагностика. Отсутствие или ограничение диагностических возможностей и достаточной врачебной компетенции иногда ведут и к более серьезным курьезам. Нам известны случаи, когда больные подвергались неоднократно лапаротомии в течение одного-двух лет по поводу т. н. «острого живота». Но при ревизии органов брюшной полости обнаруживали небольшое количество экссудата и инъецированность сосудов серозной оболочки ТК. Операции заканчивались дренированием и ушиванием брюшной полости и противовоспалительной и корригирующей инфузионной терапией в послеоперационном периоде.

Показания к операции при НВЗТК могут быть как абсолютными, так и относительными. Такие осложнения заболевания, как перфорация, профузное кишечное кровотечение, острая токсическая дилатация ТК, кишечная непроходимость считаются абсолютными показаниями.

Относительные показания к оперативному лечению НВЗТК отличаются большим разнообразием. Многие считают целесообразным оперативное лечение при острой или быстро прогрессирующей форме НЯК, когда консервативные мероприятия оказываются малоэффективными. Достаточно полно относительные показания сформулированы в работе М.П.Захараша и соавторов [Захараш М.П., Пойда А.И., Мельник В.М. 2009], которые к относительным показаниям относят: 1) хронические рецидивирующие формы колита при тотальном поражении ТК, стойкой рефрактерностью к консервативному лечению; 2) хронические непрерывные формы, в течение более 10 лет, с тотальным поражением ТК без выраженной тенденции к нормализации морфологического состояния ее слизистой оболочки; 3) стероидозависимые, стероидрезистентные формы заболевания; 4) выраженную активность воспалительного процесса при наличии язвенного поля и воспалительных псевдополипов (III степень активности); 5) наличие высокой степени дисплазии слизистой оболочки ТК; 6) задержку роста и развития детей и подростков. Некоторые авторы к относительным показаниям относят развитие внекишечных осложнений.

Мы поставили перед собой задачу: оценить результаты хирургического лечения и проанализировать причины летальных исходов у больных с неспецифическими воспалительными заболеваниями толстой кишки.

8.1. Общая характеристика результатов хирургического лечения НЯК и БК в группах исследования

Из 1020 больных НВЗТК различным видам хирургического лечения подверглись 403 ($39,5 \pm 1,5\%$) пациента, 206 с НЯК и 197 с БК. Возраст больных колебался от 17 до 80 лет, из них мужчин было 197 ($48,9 \pm 2,5\%$), женщин 206 ($51,1 \pm 2,5\%$) (табл.7.1).

Как видно из таблицы 8.1, в ИГ, т.е. за последние 10 лет, в группе оперированных по поводу НВЗТК пациентов удельный вес больных с НЯК

уменьшился (с $59,5 \pm 3,3\%$ до $40,9 \pm 3,7\%$), а больных с БК увеличился (с $40,5 \pm 3,3\%$ до $59,1 \pm 3,7\%$) на $18,6\%$ ($p < 0,01$).

Таблица 8.1

**Распределение оперированных больных по полу
и диагнозу в ИГ и КГ**

Пол	Исследуемая группа (n=181)				Контрольная группа (n=222)			
	НЯК		БК		НЯК		БК	
	абс.	P $\pm$ m, %	абс.	P $\pm$ m, %	абс.	P $\pm$ m, %	абс.	P $\pm$ m, %
Мужчины	37	$20,4 \pm 3,0$	56	$30,9 \pm 3,4$	60	$27,0 \pm 3,0$	44	$19,8 \pm 2,7$
Женщины	37	$20,4 \pm 3,0$	51	$28,2 \pm 3,3$	72	$32,4 \pm 3,1$	46	$20,7 \pm 2,7$
Всего:	74	$40,9 \pm 3,7$	107	$59,1 \pm 3,7$	132	$59,5 \pm 3,3$	90	$40,5 \pm 3,3$

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.

Время от дебюта НВЗТК до операции в КГ и ИГ практически не изменилось и составляет для НЯК, соответственно $5,0 \pm 0,6$ и $4,9 \pm 0,7$, а для БК $3,5 \pm 0,5$ и $3,2 \pm 0,5$ года ($p > 0,05$).

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.

Общее количество операций в изучаемых группах составило 898 (в среднем 2,2 на одного пациента) (табл. 8.2).

Количество операций, выполненных в ИГ и КГ

Операции	Исследуемая группа (n=181)		Контрольная группа (n=222)	
	НЯК	БК	НЯК	БК
Количество операций	134	251	263	250
В среднем на 1 пациента	1,8±0,1	2,3±0,1	2,0±0,1	2,8±0,2

Количество операций, выполненных в среднем одному пациенту также имеет тенденцию к снижению. Если в КГ 222 пациентам выполнено 513 операций (в среднем 2,3 на одного пациента), то в ИГ 181 больному произведено 385 оперативных вмешательств (в среднем 2,1 на одного пациента).

Если в ИГ у больных НЯК имеет место тенденция к снижению количества выполненных операций по сравнению с КГ (с 2,0±0,1 до 1,8±0,1), то для пациентов с БК этот показатель достоверно снизился, соответственно с 2,8±0,2 до 2,2±0,1 ($p<0,05$).

В группе первично прооперированных пациентов наиболее часто мы наблюдали тотальное поражение ТК – 216 (53,6±2,5%), левостороннее поражение ТК – у 85 (21,1±2,0%), сочетанное поражение тонкой и ТК (илеоколит) – у 67 (16,6±1,9%), правостороннее поражение ТК – у 22 (5,5±1,1%), дистальное поражение ПК – у 13 (3,2±0,9%) пациентов. Распределение первично оперированных больных в зависимости от распространенности патологического процесса в ТК в ИГ и КГ представлено в табл. 8.3.

В ИГ у больных НЯК достоверно уменьшилось количество первично оперируемых при тотальном поражении: с 81,8±3,4% до 64,9±5,5% ($p<0,05$) в пользу увеличения больных с левосторонним поражением ТК: с 15,9±3,2% до 29,7±5,3% ($p<0,05$), что также может свидетельствовать в пользу улучшения лекарственного обеспечения больных НЯК. В группе оперированных пациентов с БК статистически достоверных различий в локализации патологического процесса в ИГ и КГ не выявлено.

Распределение первично оперированных больных в зависимости от распространённости патологического процесса толстой кишки в ИГ и КГ

Распространённость поражения толстой кишки	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, %
Тотальное	48	64,9±5,5	28	26,2±4,2	108	81,8±3,3	32	35,6±5,0
Левостороннее	22	29,7±5,3	19	17,8±3,7	21	15,9±3,2	23	25,6±4,6
Илеоколит	-	-	43	40,2±4,7	-	-	24	26,7±4,7
Правостороннее	-	-	15	14,0±3,4	-	-	7	7,8±2,8
Дистальное	4	5,4±2,6	2	1,9±1,3	3	2,3±1,3	4	4,4±2,2

У наших пациентов показаниями к первичным операциям послужили: кровотечение – 61 (15,1±1,8%), выраженная активность воспалительного процесса с развитием синдрома полиорганной недостаточности (СПОН) – 61 (15,1±1,8%), перитонит – 58 (14,4±1,7%), кишечная непроходимость – 46 (11,4±1,6%), воспалительные псевдоопухоли – 41 (10,2±1,5%), развитие ассоциированного с НВЗТК рака ТК – 31 (8,3±1,4%), формирование инфильтратов брюшной полости – 30 (7,4±1,3%), токсическая дилатация ТК – 27 (6,7±1,2%), перианальные осложнения – 25 (6,2±1,2%), полипы ТК – 23 (5,7±1,2%) пациента.

Из 403 первично оперированных пациентов радикальные операции в объеме резекций пораженного участка толстой или тонкой кишки выполнены 299 (74,2±2,2%), паллиативные операции – 55 (13,6±1,7%), эндоскопические полипэктомии – 21 (5,2±1,1%), удаление полипа путем рассечения стенки кишки – 2 (0,5±0,4%), другие виды вмешательств – 26 (6,5±1,2%) пациентам. 160 (39,7±2,4%) вмешательства выполнены в ургентном порядке (табл. 8.4).

В ИГ у больных НЯК имеет место тенденция к снижению количества выполненных обширных резекций в сравнении с КГ на 7,6% (с 76,5±3,7% до 68,9±5,4%) и увеличению такого вида операций на 4,2% у больных с БК (с 72,2±4,7% в КГ до 76,6±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) ($p < 0,05$).

Таблица 8.4

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 $\pm$ m, %	абс.	P $\pm$ m, %	абс.	P $\pm$ m, %	абс.	P $\pm$ 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	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	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	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	$5,6 \pm 2,4$

В КГ из 166 резекций количество операций, завершившихся первичным восстановлением кишечной непрерывности, составило 31 ($18,7 \pm 3,0\%$), в ИГ этот показатель вырос на 16,6% – из 133 резекций анастомоз сформирован в 47 случаях ($35,3 \pm 4,1\%$) ($p < 0,01$). У больных с БК количество первично-восстановительных операций возросло на 11,8% (с $35,4 \pm 5,9\%$ до $47,2 \pm 5,5\%$), а у больных НЯК – на 15,6% (соответственно с $7,9 \pm 2,7\%$ до $23,5 \pm 5,9\%$) ($p < 0,05$).

115 операций выполнены в клинике, в связи с развившимися осложнениями в ближайшем – 48 ($11,9 \pm 1,6\%$) и отдаленном – 67 ($16,6 \pm 1,9\%$) пациентов, послеоперационном периоде, в том числе 2 резекции и 29 повторных резекций различных отделов тонкой и ТК. При этом: из 246 резекций, первично выполненных в условиях клинки, повторная резекция выполнена 22 ($8,9 \pm 1,8\%$) пациентам, а из 53 резекций, выполненных в других лечебных учреждениях, повторная резекция выполнена в 7 ($13,2 \pm 4,7\%$) случаях.

Причинами выполнения повторных операций в ближайшем послеоперационном периоде явились: спаечная кишечная непроходимость – 13, продолжающийся перитонит – 12, перфорация тонкой кишки – 8,

несостоятельность швов анастомоза – 6, эвентерация – 3, флегмона передней брюшной стенки – 3, кишечное кровотечение – 3 пациента. В отдаленном послеоперационном периоде наиболее часто повторные операции были выполнены в связи с обострением НВЗТК в оставшихся отделах ТК – 20, спаечной кишечной непроходимостью – 8, перианальными осложнениями – 8, развитием ТРК в оставшихся отделах ТК – 6, перфорацией тонкой кишки – 5, абсцессы брюшной полости – 4, параколомические грыжи – 5, формирование патологического наружного свища – 2, наличие метастаза аденокарциномы передней брюшной стенки – 1, лигатурный свищ – 1 пациент.

106 операций выполнены с целью восстановления кишечной непрерывности и 30 – в связи с возникшими после восстановительного этапа осложнениями: 12 в раннем и 18 в позднем послеоперационном периоде. В раннем периоде несостоятельность швов сформированного анастомоза наблюдали у 4, спаечную кишечную непроходимость – у 3, перфорацию тонкой кишки – у 2, анастомозит – у 2, развитие острого парапроктита – у 1 пациента. В отдаленном, после проведенного восстановительного этапа лечения, периоде у 9 пациентов наблюдали обострение НВЗТК и развитие гнойных осложнений в брюшной полости, у 4 – стриктуры анастомозов, у 3 – вентральные грыжи, у 2 – спаечную кишечную непроходимость.

244 операции выполнены пациентам по месту жительства, в различные сроки наблюдения, в том числе 53 резекции.

Если при БК предоперационный койко-день уменьшился, в среднем на $6,9 \pm 0,7$ в КГ и $4,9 \pm 0,5$ дней в ИГ ($p < 0,05$), то для пациентов с НЯК он практически не изменился и составляет в КГ $5,7 \pm 0,5$, а в ИГ $5,7 \pm 0,8$ ($p > 0,05$). 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 на $7,8 \pm 0,6$ в КГ и $5,3 \pm 0,4$ в ИГ, а для больных НЯК, соответственно, на $7,3 \pm 0,3$ и $4,3 \pm 0,2$ ($p < 0,05$).

Несмотря на то, что общее количество госпитализаций для больных, оперированных по поводу различных осложнений, НВЗТК остается на прежнем

уровне: для больных НЯК в среднем $2,9 \pm 0,2$ в КГ и $3,1 \pm 0,3$ в ИГ, а для больных БК, соответственно, $4,0 \pm 0,3$ и $3,4 \pm 0,3$ ($p > 0,05$), общее количество койко-дней, проведенных в стационаре, для больных НЯК в среднем на 1 пациента сократилось на 9,1 (с $56,2 \pm 3,5$ в КГ до $47,1 \pm 2,9$ в ИГ), а для БК на 21,4 (соответственно с $86,0 \pm 7,6$ до $64,6 \pm 5,6$) ($p < 0,05$).

Если пересчитать сэкономленное количество койко-дней у оперированных больных, то у 206 пациентов с НЯК оно составило 1874,6, а у 197 пациентов с БК – 4215,8: в сумме 6090,4 уменьшение общего количество койко-дней.

Об улучшении в ИГ качества хирургической техники свидетельствует тот факт, что время, затраченное на проведение всех операций в среднем на одного пациента, у больных НЯК уменьшилось в сравнении с КГ на 34,3 минуты (с $186,4 \pm 9,7$ до $152,1 \pm 12,8$) ($p < 0,05$), для пациентов с БК этот показатель снизился на с 31,6 (с $231,9 \pm 12,3$ до $200,3 \pm 9,1$ минут) ($p < 0,05$). Если пересчитать сэкономленное время, то у 206 пациентов с НЯК оно составит 7065,8 минут, а у 197 пациентов с БК – 6225,8 минут: в сумме 13291,6 минут или 221 час сэкономленного для проведения операций времени.

8.2. Анализ причин летальных исходов у больных с неспецифическими воспалительными заболеваниями толстой кишки

Несмотря на достигнутые успехи медикаментозного лечения НВЗТК и снижение общего процента больных, нуждающихся в оперативном лечении, абсолютное их число с учетом роста заболеваемости растет. Послеоперационная летальность составляет от 5,6% до 16,0% [6].

Мы проанализировали причины летальных исходов у больных с неспецифическими воспалительными заболеваниями толстой кишки.

Проанализированы истории болезни и протоколы вскрытия 60 умерших от НВЗТК (39 – НЯК и 21 – БК), находившихся на лечении в областном колопроктологическом центре ДОКТМО и умерших за период с 1984 по 2013 годы. Мужчин было 31 ($51,7 \pm 6,5\%$), женщин – 29 ($48,3 \pm 6,5\%$). Городских жителей

– 53 ($88,3 \pm 4,1\%$), жителей сельской местности – 7 ($11,7 \pm 4,1\%$).

Для пациентов с БК локализация процесса: 11 – илеоколит, 2 – правостороннее, 3 – левостороннее, 5 – тотальное поражение толстой кишки (ТК). Для пациентов НЯК локализация процесса: 1 – правостороннее, 4 – левостороннее, 34 – тотальное поражение ТК.

Все умершие с БК были оперированы, из 39 умерших с НЯК оперировано 32 ($82,1 \pm 6,1\%$). Возраст прооперированных составил: до 20 лет – 3 ($5,7 \pm 3,2\%$), от 20 до 40 лет – 22 ($41,5 \pm 6,8\%$), от 41 до 60 лет – 23 ($43,4 \pm 6,8\%$), старше 60 лет – 5 ($9,7 \pm 4,0\%$) пациентов.

37 ($61,7 \pm 6,3\%$) пациентов доставлены в клинику в крайне тяжелом состоянии. Общеизвестен тот факт, что для НВЗТК характерны сезонные обострения, однако статистически значимых отличий между временами года и количеством поступивших больных не выявлено. Хирургическими осложнениями, с которыми пациенты были госпитализированы в клинику, явились: перитонит – 18 ($30,0 \pm 5,9\%$), выраженная интоксикация с прогрессированием синдрома полиорганной недостаточности (СПОН) – 17 ($28,3 \pm 5,8\%$), воспалительная псевдоопухоль (ВПО) – 8 ($13,3 \pm 4,4\%$), кровотечение – 6 ($10,0 \pm 3,9\%$), токсическая дилатация ТК – 4 ($6,7 \pm 3,2\%$), кишечная непроходимость – 4 ($6,7 \pm 3,2\%$), рак ТК, ассоциированный с НЯК – 1 ($1,7 \pm 1,7\%$), рак ТК, ассоциированный с БК – 1 ($1,7 \pm 1,7\%$), наружный тонкокишечный свищ – 1 ($1,7 \pm 1,7\%$).

Из 53 умерших, по ургентным показаниям оперированы 30 ($56,6 \pm 6,8\%$), в плановом порядке – 23 ($43,4 \pm 6,8\%$). Резекции тонкой и ТК в различном объеме выполнены 44 ($73,3 \pm 5,7\%$) больным (в том числе 23 ($52,3 \pm 7,5\%$) в ургентном порядке), паллиативные вмешательства – 9 ($15,0 \pm 4,6\%$). 7 ($11,7 \pm 4,1\%$) пациентов не оперированы в связи с крайне тяжелым состоянием (у 1 причиной смерти явился перитонит, у 5 – СПОН, у 1 – тромбоэмболия легочной артерии (ТЭЛА).

36 ($67,9 \pm 6,4\%$) пациентов оперированы в течение первого года после дебюта заболевания: 30 ($83,3 \pm 6,2\%$) выполнены резекции отрезков тонкой и ТК, 6 ($16,7 \pm 6,2\%$), в связи с тяжестью общего состояния, – паллиативные

вмешательства. Первичные операции 49 ($92,5 \pm 3,6\%$) пациентам выполнены в клинике, 4 ($7,5 \pm 3,6\%$) доставлены после операций, проведенных по месту жительства. Пациентам, оперированным вне клиники, выполнены сегментарные резекции ТК. Причиной летальных исходов у этих пациентов послужил перитонит, развившийся на фоне тяжелого обострения НЯК – в 2 и БК – в 2 случаях.

По характеру и объему оперативных вмешательств пациенты распределились следующим образом: 24 ($45,3 \pm 6,8\%$) выполнены обширные резекции тонкой и ТК, 8 ($15,1 \pm 4,9\%$) – правосторонняя и 8 ($15,1 \pm 4,9\%$) – левосторонняя гемиколонэктомия, резекция тонкой кишки – 4 ($7,5 \pm 3,6\%$) пациентам. У 7 ($13,2 \pm 4,7\%$) пациентов объем операции был ограничен илеостомией, 1 ($1,9 \pm 1,9\%$) сформирован обходной илеотрансверзоанастомоз, 1 ($1,9 \pm 1,9\%$) пациенту в связи с профузным ректальным кровотечением произведена геморроидэктомия.

Из 44 выполненных резекций в группе умерших (25 у больных НЯК, 19 у больных БК), только в 8 ($18,2 \pm 5,8\%$) случаях (3 у больных НЯК и 5 у больных БК) операция завершилась первичным восстановлением кишечной непрерывности. Причем у 3 из них на 6-7 сутки развилась несостоятельность швов анастомоза (2 пациентов с БК, 1 с НЯК). 6 пациентов умерли после проведенных в различные сроки восстановительных операций: 5 – от причин, связанных с обострением основного заболевания (3 пациентов с БК, 2 с НЯК), 1 пациент с БК умер от перитонита, связанного с несостоятельностью швов анастомоза.

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.

После возникших осложнений 20 пациентов повторно оперированы. Релапаротомия, висцеролиз, санация и дренирование брюшной полости произведены 12 больным, илеостомия – 2, вскрытие флегмоны передней брюшной стенки – 2, ушивание эвентерации – 2, проктэктомия – 1, резекция тонкой кишки – 1.

12 ($20,0 \pm 5,2\%$) пациентов умерли в результате обострения НВЗТК в сроки от 1 до 4 месяцев после проведенной операции (причем в 6 случаях в результате развития гнойных процессов в брюшной полости, потребовавших проведения релапаротомии), 1 пациенту вскрыта флегмона промежности, 1 больной умер в результате острой сердечно-сосудистой недостаточности (ОССН).

Стоит отметить тот факт, что из 60 умерших у 46 ($76,7 \pm 5,5\%$) диагностировали ассоциированные с НВЗТК рак и предраковые состояния ТК. Рак ТК – у 2 ($3,3 \pm 2,3\%$), ВПО – у 8 ($13,3 \pm 4,4\%$), полипоз ТК – у 2 ($3,3 \pm 2,3\%$), псевдополипоз – у 28 ($46,7 \pm 6,4\%$), дисплазию слизистой ТК различной степени тяжести – у 6 ($10,0 \pm 3,9\%$) пациентов. У 1 из 2 больных раком, злокачественная опухоль развилась через 10 лет после выполнения субтотальной колонэктомии по поводу БК.

Непосредственно по результатам вскрытия, причиной смерти явились: перитонит – 22 ($36,7 \pm 6,2\%$), интоксикация – 21 ($35,0 \pm 6,2\%$), СПОН – 10 ($16,7 \pm 4,8\%$), кровотечение – 3 ($5,0 \pm 2,8\%$), ТЭЛА – 2 ($3,3 \pm 2,3\%$), пневмония – 1 ($1,7 \pm 1,7\%$), ОССН – 1 ($1,7 \pm 1,7\%$) (табл. 8.5).

За указанный период времени в клинике пролечено 1020 пациентов с НВЗТК (330 ($32,4 \pm 1,5\%$) с БК, 690 ($67,6 \pm 1,5\%$) с НЯК). Оперировано 403 ($39,5 \pm 1,5\%$). В группе больных с БК оперировано 197 ($59,7 \pm 2,7\%$), НЯК – 206 ($29,9 \pm 1,7\%$).

Больные разделены на 2 группы: контрольная (КГ) – 222 пациента, оперированные до 2003 года, исследуемая (ИГ) – 181 оперированный с 2004 года. В КГ после операций умерло 37 ($16,7 \pm 2,5\%$) больных, в ИГ – 16 ($8,8 \pm 2,1\%$) ($p < 0,05$). Таким образом, общая послеоперационная летальность в ИГ уменьшилась в 2 раза.

Если оценить послеоперационную летальность в группе умерших после резекции различных отделов тонкой и ТК, то в КГ из 154 пациентов умерло 29 ($18,8 \pm 3,2\%$), в ИГ – из 140 умерло 15 ($10,7 \pm 2,6\%$) ($p < 0,05$).

Таблица 8.5

Непосредственные причины летальных исходов у больных НВЗТК

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

Средняя продолжительность жизни жителя Украины составляет 68 лет. Для женщин этот показатель равен 74-м, для мужчин – 62-м годам. Возраст умерших был от 16 до 77 лет, из них 51 ($85,0 \pm 4,6\%$) пациент не дожил до 60 лет. Средний возраст для женщин составил 41,5 год, для мужчин – 45,7 лет.

Таким образом, в изучаемой группе 7 ($11,7 \pm 4,1\%$) человек умерли без операций, 34 ($56,7 \pm 6,4\%$) – в результате возникших непосредственно после операций осложнений, 6 ($10,0 \pm 3,9\%$) – после проведения восстановительных операций, 12 ($20,0 \pm 5,2\%$) – в результате обострения НВЗТК в сроки от 1 до 4 месяцев после проведенной операции, у 1 ($1,7 \pm 1,7\%$) пациента развился рак прямой кишки IV ст. через 10 лет после проведенной субтотальной колонэктомии.

У $56,6 \pm 6,8\%$ умерших первичные оперативные вмешательства проводились по ургентным показаниям, что диктует необходимость проведения профилактической работы с целью как можно более раннего направления и наблюдения за больными в специализированных проктологических отделениях.

Рак и предраковые состояния ТК, ассоциированные с НВЗТК, наблюдали в 76,7±5,5% случаях. Эти состояния являются отягощающим и неблагоприятным в прогностическом плане фактором в течении заболевания.

Основные результаты РАЗДЕЛА 8 опубликованы в научных работах:

1. Тридцатилетний опыт лечения больных неспецифическим язвенным колитом и болезнью Крона [Текст] / Ф. И. Гюльмамедов, Н. И. Томашевский, А. М. Белозерцев, В. В. Ярощак, 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.

2. 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. Ярощак, А. П. Кухто, Г. Е. Полуниин, Ю. В. Карпенко, О. Н. Федорчук // Архив клинической и экспериментальной медицины. – 2002. – № 2. – С. 191 – 194.

3. 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.

4. Восстановительно-реконструктивные операции при неспецифическом язвенном колите и болезни Крона толстой кишки [Текст] / Ф. И. Гюльмамедов, П. Ф. Гюльмамедов, В. И. Волков, Г. Е. Полуниин, А. П. Кухто // Клінічна хірургія. – 2005. – № 1 – С. 15 – 18.

5. Проктэктомия как второй этап хирургического лечения больных с тяжелыми воспалительными заболеваниями толстой кишки [Текст] / Ф. И. Гюльмамедов, И. Е. Седаков, Г. Е. Полуниин, В. И. Шаламов // Вісник Вінницького національного медичного університету. – 2010. – № 14 (1). – С. 104 – 106.

6. Полуниин, Г. Е. Анализ причин летальных исходов у больных с неспецифическими воспалительными заболеваниями толстой кишки [Текст] / Г.

Е. Полунин // Вісник Української медичної стоматологічної академії. – 2011. – Т. 11, вип. 1 (33). – С. 108 – 111.

7. 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.

8. 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.

9. 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.

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

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

12. Полунин, Г. Е. Хирургическое лечение неспецифического язвенного колита и болезни Крона [Текст] / Г. Е. Полунин, 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.

РАЗДЕЛ 9

ОСОБЕННОСТИ ГЛИКОЛИЗА И ЭНЕРГЕТИЧЕСКОГО СТАТУСА
ЭРИТРОЦИТОВ КРОВИ У БОЛЬНЫХ С НЕСПЕЦИФИЧЕСКИМ ЯЗВЕННЫМ
КОЛИТОМ, БОЛЕЗНЬЮ КРОНА И РАКОМ ТОЛСТОЙ КИШКИ НА ФОНЕ
ТЕРАПИИ ЛАКТАТОМ НАТРИЯ

Уже известно, что лактат модулирует активность некоторых ферментов, влияет на синтез гормонов и чувствительность тканей к гормонам, контролирует гомеостаз. Доказано, что лактат влияет на развитие и течение некоторых заболеваний: рак, сахарный диабет[106, 247].

В данном разделе 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.

Учитывая то, что распределение исследуемых показателей в каждой выборке данных было отличным от нормального, применяли непараметрические критерии различия (Краскал-Уоллиса, Манна-Уитни, Вилкоксона), а также ранговые корреляции Спирмена. Полученные результаты анализировались не менее чем по двум статистическим критериям.

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. Все больные получали терапию, которая включала препараты, содержащие лактат натрия, введение было внутривенное капельное по 7,6 грамма в сутки в течение 10 дней. Значения биохимических показателей у больных определяли до и после терапии лактат-содержащим препаратом, а в контрольной группе однократно.

9.1. Исследование особенностей показателей гликолиза в сыворотке крови и энергетического статуса эритроцитов у пациентов до начала консервативного лечения

Результаты исследования показателей гликолиза в основных и контрольной группах представлены в таблице 9.1.

Дисперсионный анализ результатов исследования показал, что исходная концентрация лактата в крови пациентов с НЯК колебалась в пределах от 2,21 ммоль/л до 7,33 ммоль/л с медианой 3,71 ммоль/л. В среднем уровень лактата превышал таковой в контрольной группе в 1,8 раз ($p = 0,000000$).

Самое высокое содержание молочной кислоты отмечено у пациентов с БК – в среднем в 2,7 раз выше контрольного ($p = 0,000013$). В данной группе уровень лактата колебался от 2,37 ммоль/л до 11,5 ммоль/л с медианой 4,50 ммоль/л.

Таблица 9.1

Исходные биохимические показатели гликолиза у больных с заболеваниями толстой кишки ($M \pm \sigma$)

Показатели/ группы	Лактат, ммоль/л	Пируват, ммоль/л	ЛДГ, мккат/л	АТФ, мкмоль/мл
1 (НЯК) $n_1 = 34$	$3,77 \pm 1,18$	$0,348 \pm 0,123$	$9,36 \pm 2,51$	$0,790 \pm 0,240$
2 (БК) $n_2 = 12$	$5,60 \pm 3,25$	$0,314 \pm 0,080$	$8,86 \pm 2,36$	$1,011 \pm 0,166$
3 (РТК) $n_3 = 22$	$3,32 \pm 2,26$	$0,307 \pm 0,062$	$9,32 \pm 3,41$	$0,799 \pm 0,263$
4 (контроль) $n_4 = 20$	$2,05 \pm 0,26$	$0,105 \pm 0,039$	$6,16 \pm 1,03$	$0,948 \pm 0,092$

В группе больных РТК концентрация лактата была в пределах (0,96 – 9,39) ммоль/л с медианой 2,69 ммоль/л. Различия в сравнении с группой здоровых добровольцев составили в среднем 1,6 раз ($p = 0,034$).

Показатели содержания лактата в контрольной группе варьировали от 1,62 ммоль/л до 2,44 ммоль/л с медианой 2,11 ммоль/л.

Между собой по уровню лактата 1-ая и 2-ая группы достоверно не отличались ($p = 0,072$). Значимые различия отмечены между 1-ой и 3-ей группой ($p = 0,025$) и 2-ой и 3-ей группой ($p = 0,014$).

Таким образом, 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.

При дисперсионном анализе данных содержания пирувата выявлено, что исходные показатели в крови пациентов с НЯК колебались в пределах от 0,210 до 0,690 ммоль/л с медианой 0,310 ммоль/л. В среднем уровень пировиноградной кислоты превышал таковой в контрольной группе в 3,3 раза ($p = 0,000000$).

В группе пациентов с БК концентрация пирувата была от 0,216 ммоль/л до 0,447 ммоль/л с медианой 0,301 ммоль/л. При этом содержание пировиноградной кислоты в среднем почти в 3 раза выше контрольного ($p = 0,000000$).

В группе больных РТК уровень пирувата был в пределах от 0,233 до 0,470 ммоль/л с медианой 0,290 ммоль/л. Различия, в сравнении с группой здоровых добровольцев, составили в среднем 2,9 раз ($p = 0,034$).

Показатели содержания пирувата в контрольной группе варьировали от 0,064 ммоль/л до 0,204 ммоль/л с медианой 0,091 ммоль/л.

Между собой по уровню пирувата исследуемые группы пациентов достоверно не отличались: для 1 и 2 групп $p = 0,617$; для 1 и 3 групп $p = 0,268$; 2 и 3 групп $p = 1,000$. Статистически значимые отличия отмечены между всеми исследуемыми группами и контрольной.

Таким образом, до начала терапии лактатом натрия 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.

До начала консервативной терапии активность ЛДГ в крови пациентов с НЯК была в пределах (4,53 – 14,90) мккат/л с медианой 9,52 ммоль/л. В среднем

активность ЛДГ превышала таковую в контрольной группе в полтора раза ($p = 0,000006$).

В группе пациентов с БК активность ЛДГ была от 6,12 мккат/л до 12,5 мккат/л с медианой 8,62 мккат/л. При этом активность фермента в среднем значительно превышала таковую в контрольной группе на 44% ($p = 0,0018$).

В группе больных РТК активность ЛДГ была в пределах (6,64 – 17,20) мккат/л с медианой 7,79 мккат/л. Различия, в сравнении с группой здоровых добровольцев, составили в среднем 1,5 раза ($p = 0,000009$).

Показатели активности ЛДГ в контрольной группе варьировали от 4,00 мккат/л до 7,36 мккат/л с медианой 6,42 мккат/л.

Между собой по активности ЛДГ исследуемые группы пациентов достоверно не отличались: для 1 и 2 групп $p = 0,617$; для 1 и 3 групп $p = 0,214$; 2 и 3 групп $p = 0,719$.

Таким образом, до начала консервативного лечения статистически достоверная повышенная активность ЛДГ в сыворотке крови в полтора раза отмечена во всех исследуемых группах по сравнению с контрольной.

При дисперсионном анализе данных содержания АТФ выявлено, что исходные показатели в эритроцитах крови пациентов с НЯК колебались в пределах от (0,240 – 1,170) мкмоль/мл с медианой 0,862 мкмоль/мл. В среднем уровень АТФ был достоверно ниже такового в контрольной группе в 1,2 раза ($p = 0,022$).

В группе пациентов с БК концентрация АТФ была от 0,753 мкмоль/мл до 1,200 мкмоль/мл с медианой 0,862 мкмоль/мл. При этом содержание АТФ в среднем не отличалось от контрольного уровня ($p = 0,243$).

В группе больных РТК и концентрация АТФ была в пределах (0,216 – 1,240) мкмоль/мл с медианой 0,769 мкмоль/мл. Различия, в сравнении с группой здоровых добровольцев, составили в среднем 1,2 раза ($p = 0,027$).

Показатели уровня АТФ в контрольной группе варьировали от 0,791 мкмоль/мл до 1,123 мкмоль/мл с медианой 0,935 мкмоль/мл.

Статистически достоверные различия по содержанию АТФ отмечены между 1 и 2 группами ($p = 0,0043$) и 2 и 3 группами ($p = 0,0143$). Различий между 1 и 3 группами не было ($p = 0,867$).

Таким образом, до начала консервативного лечения содержание АТФ в эритроцитах крови пациентов с БК в среднем не отличалось от контрольного уровня. У больных с НЯК и РТК содержание АТФ было статистически достоверно ниже, чем у здоровых добровольцев – в 1,2 раза.

Следует отметить, что только в 3 группе исходная концентрация лактата в сыворотке крови больных коррелирует (коэффициент корреляции Спирмена) с концентрацией АТФ в эритроцитах как до терапии ($r = 0,609$, при $p = 0,0026$), так и после терапии, включающей лактат натрия ($r = 0,427$, при $p = 0,0473$). Обнаруженная связь является прямой, чем выше исходная концентрация лактата в сыворотке крови, тем выше функциональная активность эритроцитов, о чем можно судить по концентрации АТФ.

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.

9.2. Исследование особенностей показателей гликолиза в сыворотке крови и энергетического статуса эритроцитов у пациентов после консервативного лечения.

Результаты исследования показателей гликолиза в основных и контрольной группах после лечения представлены в таблице 9.2.

Дисперсионный анализ результатов исследования показал, что концентрация лактата в крови пациентов с НЯК после терапии колебалась в пределах от 1,81 ммоль/л до 5,53 ммоль/л с медианой 3,17 ммоль/л. В среднем уровень лактата превышал таковой в контрольной группе в 1,6 раза ($p = 0,000002$).

Самое высокое содержание молочной кислоты, как и до начала терапии, отмечено у пациентов с БК – в среднем в 2,1 раза выше контрольного ($p =$

0,000003). В данной группе уровень лактата колебался от 2,81 ммоль/л до 7,04 ммоль/л с медианой 4,11 ммоль/л.

В группе больных РТК концентрация лактата после терапии стала в пределах (1,09 – 5,52) ммоль/л с медианой 3,47 ммоль/л. Различия в сравнении с группой здоровых добровольцев составили в среднем 1,6 раз ($p = 0,000129$).

Таблица 9.2

Биохимические показатели гликолиза у больных с заболеваниями толстой кишки после терапии лактатом натрия ($M \pm \sigma$)

Показатели/ группы	Лактат, ммоль/л	Пируват, ммоль/л	ЛДГ, мккат/л	АТФ, мкмоль/мл
1 (НЯК) $n_1 = 34$	$3,21 \pm 0,90$	$0,271 \pm 0,054$	$7,65 \pm 1,47$	$0,973 \pm 0,143$
2 (БК) $n_2 = 12$	$4,31 \pm 1,51$	$0,243 \pm 0,073$	$6,77 \pm 2,04$	$1,006 \pm 0,107$
3 (РТК) $n_3 = 22$	$3,36 \pm 1,11$	$0,271 \pm 0,043$	$8,02 \pm 2,74$	$0,792 \pm 0,150$

После консервативного лечения по уровню лактата значимые различия отмечены только между 1 и 2 группами ($p = 0,0124$). Первая и третья группы между собой достоверно не отличались ($p = 0,383$), вторая с третьей также ($p = 0,149$).

При дисперсионном анализе данных содержания пирувата выявлено, что показатели в крови пациентов с НЯК после терапии лактатом колебались в пределах от (0,177 – 0,390) ммоль/л с медианой 0,286 ммоль/л. В среднем уровень пировиноградной кислоты превышал таковой в контрольной группе в 2,6 раза ($p = 0,000000$).

В группе пациентов с БК концентрация пирувата была от 0,143 ммоль/л до 0,356 ммоль/л с медианой 0,221 ммоль/л. При этом содержание пировиноградной кислоты в среднем в 2,3 раза превышало контрольные значения ($p = 0,000006$).

В группе больных РТК и уровень пирувата после лечения стал в пределах (0,180 – 0,347) ммоль/л с медианой 0,268 ммоль/л. Различия, в сравнении с группой здоровых добровольцев, составили в среднем 2,6 раз ($p = 0,00000$).

Между собой по уровню пирувата исследуемые группы пациентов после лечения достоверно не отличались: для 1 и 2 групп $p = 0,423$; для 1 и 3 групп $p = 0,615$; 2 и 3 групп $p = 0,149$.

После курса консервативной терапии активность ЛДГ в крови пациентов с НЯК была в пределах (5,11 – 10,03) мккат/л с медианой 7,30 ммоль/л. В среднем активность ЛДГ превышала таковую в контрольной группе на 24% ($p = 0,000981$).

В группе пациентов с БК активность после лечения ЛДГ стала от 3,58 мккат/л до 9,57 мккат/л с медианой 6,34 мккат/л. При этом активность фермента в среднем не отличалась от таковой в контрольной группе ($p = 0,533$).

В группе больных РТК и после терапии активность ЛДГ была в пределах (2,62 – 11,80) мккат/л с медианой 9,13 мккат/л. Различия, в сравнении с группой здоровых добровольцев, составили в среднем 1,3 раза ($p = 0,0205$).

Между собой 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 $p = 0,195$.

При дисперсионном анализе данных содержания АТФ выявлено, что показатели в эритроцитах крови пациентов с НЯК после консервативного лечения колебались в пределах от (0,684 – 1,295) мкмоль/мл с медианой 1,000 мкмоль/мл. В среднем уровень АТФ не отличался от такового в контрольной группе ($p = 0,352$).

В группе пациентов с БК концентрация АТФ после лечения варьировала от 0,817 мкмоль/мл до 1,162 мкмоль/мл с медианой 1,009 мкмоль/мл. В среднем уровень АТФ не отличался от такового в контрольной группе ($p = 0,053$).

В группе больных РТК и концентрация АТФ после терапии была в пределах (0,499 – 0,987) мкмоль/мл с медианой 0,800 мкмоль/мл. Различия в сравнении с группой здоровых добровольцев составили в среднем 1,2 раза ($p = 0,0025$).

Статистически достоверные различия по содержанию АТФ после лечения отмечены между 1 и 3 группами ($p = 0,000015$) и 2 и 3 группами ($p = 0,00013$). Различий между 1 и 2 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.

Установлена тесная положительная связь между уровнями лактата и АТФ в крови больных с НЯК после терапии ($\rho = 0,463$, при $p = 0,0058$). Данный факт свидетельствует о положительном влиянии терапии с применением лактата натрия на функциональную активность эритроцитов. В этой группе больных после терапии также обнаружена достоверная связь между уровнем пирувата и активностью ЛДГ в сыворотке крови ($\rho = 0,392$, при $p = 0,0218$).

У больных 3-ей группы после лечения наблюдали тесную положительную связь между пируватом и АТФ ($\rho = 0,664$, при $p = 0,00076$).

9.3. Сравнительный анализ показателей гликолиза в сыворотке крови и энергетического статуса эритроцитов у пациентов с заболеваниями толстой кишки до и после консервативного лечения

Для сравнения показателей до и после лечения применяли Т-критерий Вилкоксона.

Сравнительный анализ содержания молочной кислоты (лактата) в сыворотке крови пациентов до и после консервативного лечения показал следующее (рис. 9.1).

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 пирувиноградной кислоты в сыворотке крови обследованных (рис. 9.2) обнаружено, что во всех группах пациентов значения

данных показателей достоверно снизились: в 1 группе – на 28% ($p = 0,00036$), во 2 группе – на 29% ($p = 0,0022$), в 3 группе – на 13% ($p = 0,0011$).

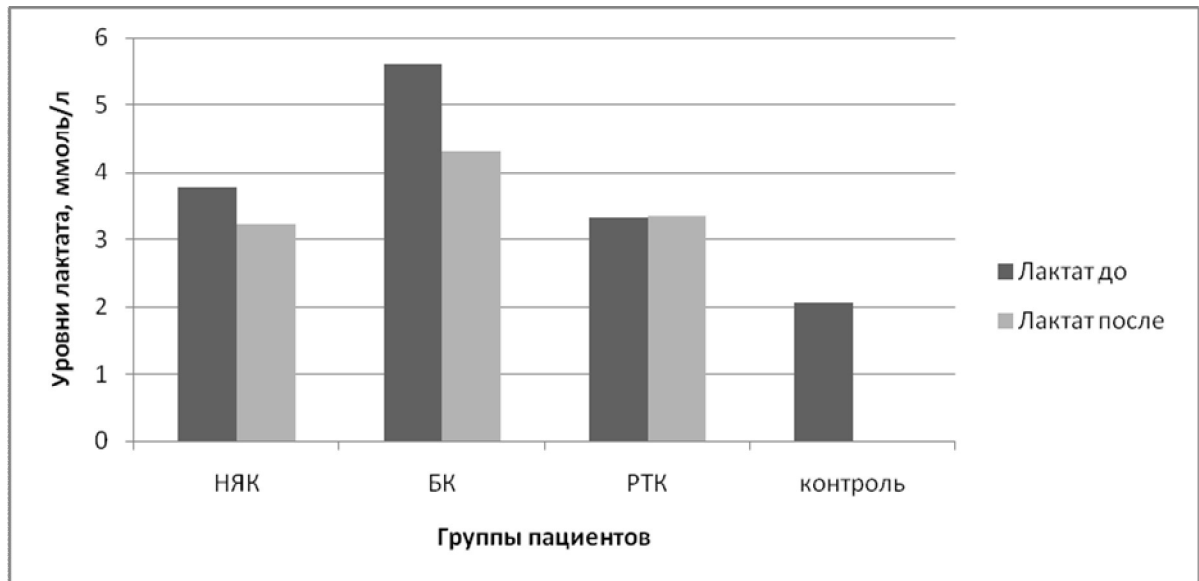


Рисунок 9.1. Уровни молочной кислоты (лактата) (ммоль/л) в сыворотке крови больных до и после консервативной терапии, которая включала лактат натрия

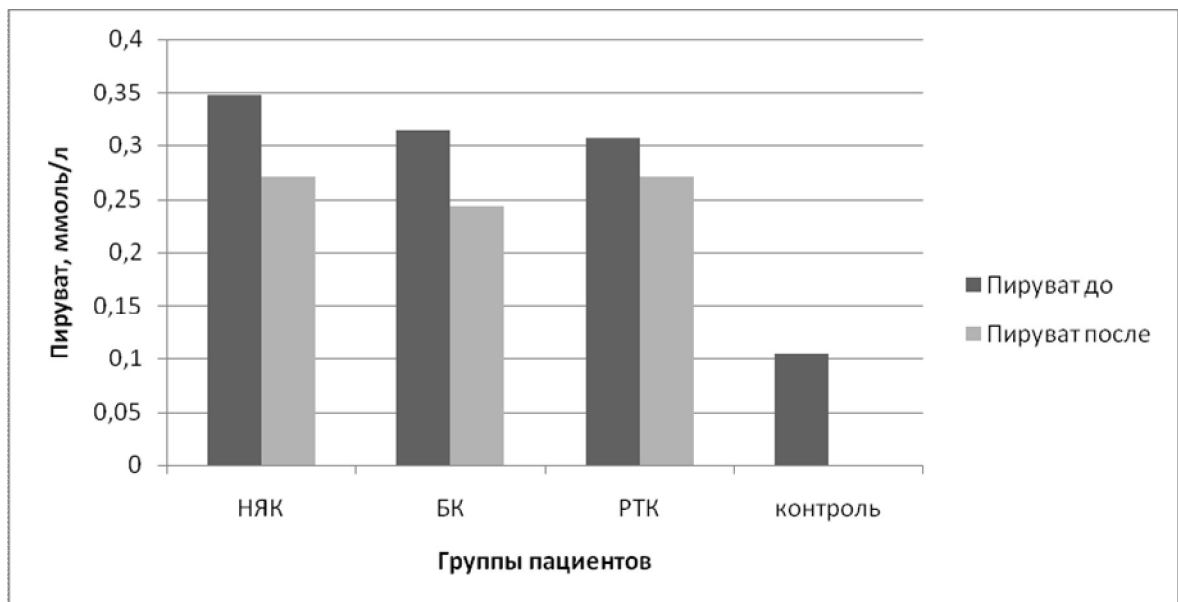


Рисунок 9.2. Уровни пирувата (ммоль/л) в сыворотке крови больных до и после консервативной терапии, которая включала лактат натрия

При сравнительном анализе активности ЛДГ в сыворотке крови пациентов до и после лечения лактатом натрия (рис. 9.3) 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 ($p = 0,123$).

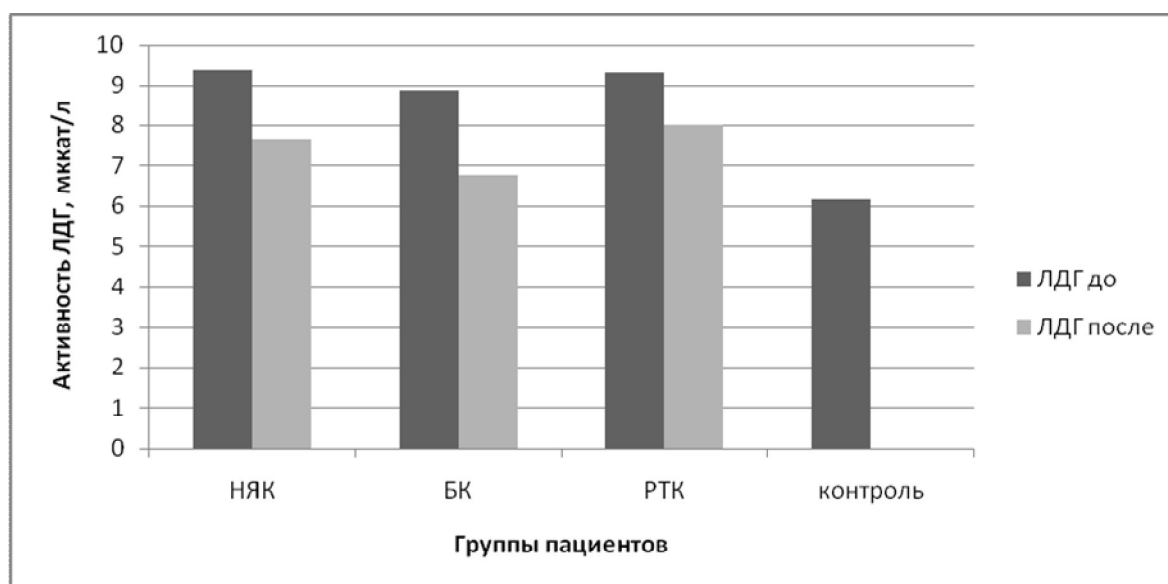


Рисунок 9.3. Активность ЛДГ (мкат/л) в сыворотке крови больных до и после консервативной терапии, которая включала лактат натрия

Сравнительный анализ содержания АТФ в эритроцитах крови обследованных до и после лечения показал следующее (рис. 9.4).

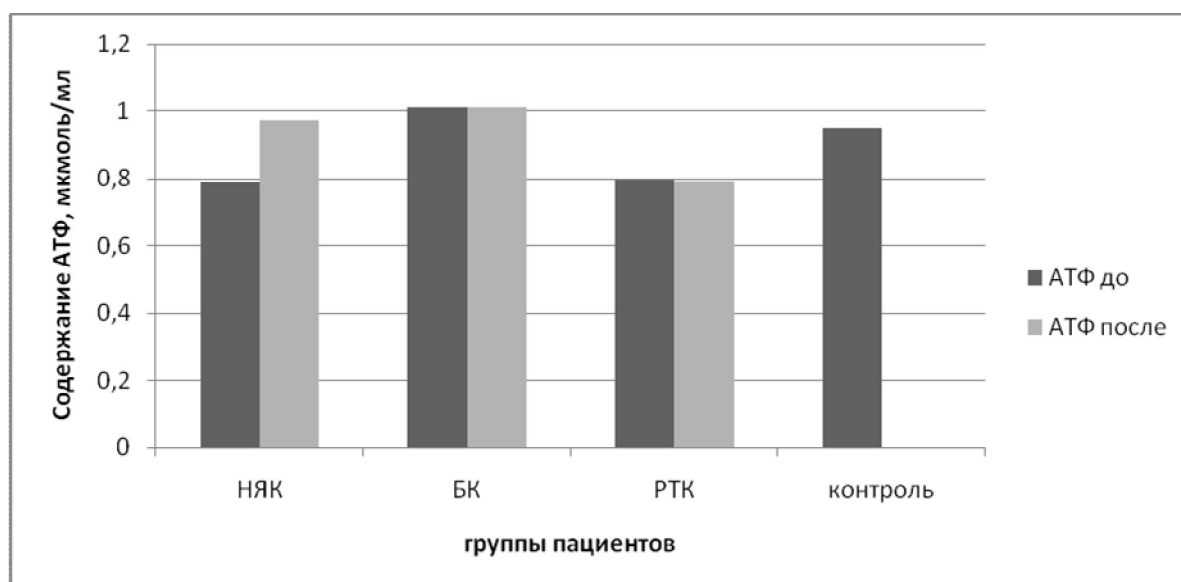


Рисунок 9.4. Содержание АТФ (мкмоль/мл) в эритроцитах крови больных до и после консервативной терапии, которая включала лактат натрия

Уровень АТФ в эритроцитах крови после лечения статистически значимо увеличился только у больных 1 группы: на 23% ($p = 0,0029$). У пациентов 2 и 3 групп содержание АТФ осталось на прежнем уровне: $p = 0,875$ и $p = 0,223$, соответственно. Следует отметить, что данные значения показателей у пациентов с НЯК и БК соответствовали контрольным. И только у больных с РТК концентрация АТФ была ниже на 20%.

Таким образом, повышенное содержание лактата, пирувата и активности ЛДГ до начала консервативного лечения во всех группах обследованных больных свидетельствует об активации гликолиза у пациентов с заболеваниями толстой кишки.

Применение терапии, включающей лактат натрия, привело к снижению чрезмерной активации гликолиза у больных с НВЗТК и РТК. Самое выраженное снижение активации отмечено у пациентов с НЯК, у них же отмечено увеличение продукции АТФ в сравнении с исходными значениями. Наименьшие изменения наблюдали в группе больных с РТК. Можно сделать предположение, что низкая концентрация АТФ в эритроцитах после проведения терапии, которая включала лактат, может быть маркером злокачественного роста. До проведения соответствующей терапии уровень АТФ в эритроцитах 1 и 3 групп статистически значимо не отличался, а применение лактата натрия у больных раком, возможно, демонстрирует имеющуюся дисфункцию эритроцитов, что является характерной чертой для онкопроцесса. Известно, что гипоксия является одной из характерных черт опухолевого микроокружения и является патогенетическим фактором в канцерогенезе.

Учитывая полученные результаты, можно предложить использование показателя уровня АТФ в эритроцитах для дифференциальной диагностики НЯК с НЯК-раком толстой кишки. Терапевтическую ценность препарат имеет для группы с НЯК, так как приводит к увеличению продукции АТФ в эритроцитах больных с колитом. Таким образом, можно предположить, что при увеличении лактата в сыворотке крови больных колитом, в их эритроцитах ускоряется

гликолитическое окисление глюкозы, чего не происходит в организме больных с раком.

Следует отметить, что применение лактата натрия у больных с НЯК и у больных с БК имеет хороший прогностический эффект и способствует увеличению энергообеспеченности эритроцитов, а соответственно уменьшает гипоксический компонент при изученных патологиях.

Основные результаты РАЗДЕЛА 9 опубликованы в научных работах:

1. 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.

2. 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.

3. Оценка влияния 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 // Материалы VII съезда онкологов и радиологов стран СНГ; 5-7 сентября 2012 г. – Астана, 2012. – С. 205.

4. 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.

РАЗДЕЛ 10

ОЦЕНКА КАЧЕСТВА ЖИЗНИ, КАК МЕТОД ПРОГНОЗИРОВАНИЯ РИСКА
РАЗВИТИЯ РАКА И ПРЕДРАКОВЫХ СОСТОЯНИЙ ТОЛСТОЙ КИШКИ У
ПАЦИЕНТОВ С ЯЗВЕННЫМ КОЛИТОМ И БОЛЕЗНЬЮ КРОНА

Согласно определению ВОЗ, качество жизни (КЖ) — это совокупность факторов, определяющих физическое, психологическое, эмоциональное, социальное состояние больного и основанных на его субъективном восприятии. К настоящему времени доказана эффективность метода исследования КЖ в получении информации об индивидуальной реакции человека на болезнь и проводимую терапию. Оценка КЖ больных неспецифическим язвенным колитом (НЯК) и болезнью Крона (БК) представляется необходимой, поскольку этиология этих заболеваний неясна, а патогенез недостаточно изучен. Исследование КЖ — весьма важный метод, который может способствовать улучшению контакта между врачом и пациентом, выявлению влияния заболевания на физическое, психологическое и социальное благополучие пациента, повышению эффективности проводимой терапии и разработке реабилитационных программ [25].

Для измерения КЖ пациентов с НВЗТК используются три специфических для этого заболевания опросника. Первый — опросник при воспалительных заболеваниях кишечника — Inflammatory Bowel Disease Questionnaire (IBDQ), был разработан для оценки эффективности лечения при клинических исследованиях. Второй — Кливлендский клинический опросник — Cleveland Clinic Questionnaire (CCQ), разработан для выделения НВЗТК из других заболеваний. Третий — шкала оценки проблем больного при воспалительных заболеваниях кишечника — Rating Form of IBD Patient Concerns (RFIPC), используется как для распознавания отличий от других кишечных заболеваний, так и для определения прогноза НВЗТК. Учитывая тот факт, что CCQ и RFIPC уже имеют специфическую направленность, для достижения поставленной цели нами был выбран опросник IBDQ.

IBDQ состоит из 32 вопросов и затрагивает 4 раздела опроса, касающихся кишечных проявлений, системных показателей, социальной и эмоциональной сферах. Диапазон баллов, использованный при ответе на каждый вопрос от 1 до 7. Максимальные значения для кишечных симптомов составляют 70 баллов, для системных и социальных проявлений – 35, для эмоционального статуса – 84. Итоговая общая оценка – от 32 до 224 баллов. Наивысший результат определяет лучшие показатели КЖ.

Мы поставили перед собой задачу: оценить возможность использования метода оценки качества жизни, для прогнозирования риска развития рака и предраковых состояний толстой кишки у пациентов с язвенным колитом и болезнью Крона.

Рак толстой кишки (РТК) наблюдали у 39 пациентов: 27 ($69,2 \pm 7,4\%$) с НЯК и 12 ($30,8 \pm 7,4\%$) с БК. Воспалительные псевдоопухоли (ВПО) – у 44 пациентов: 13 ($29,5 \pm 6,9\%$) с НЯК и 31 ($70,5 \pm 6,9\%$) с БК. Полипоз толстой кишки (ПТК) – у 35 пациентов: 27 ($77,1 \pm 7,1\%$) с НЯК и 8 ($22,9 \pm 7,1\%$) с БК. Кроме того, воспалительный полипоз (ВП) выявлен у 210 пациентов: 152 ($72,4 \pm 3,1\%$) с НЯК и 58 ($27,6 \pm 3,1\%$) с БК.

Все указанные состояния имеют высокий риск развития дисплазии слизистой толстой кишки (ТК). При РТК дисплазия слизистой ТК за пределами опухоли выявлена у 36 ($92,3 \pm 9,3\%$) пациентов, при ВПО – у 37 ($84,1 \pm 5,5\%$), при ПТК – у 18 ($51,4 \pm 8,4\%$), при ВП – у 48 ($22,9 \pm 2,9\%$). У оставшихся 692 пациентов дисплазия слизистой ТК обнаружена в 56 ($8,1 \pm 1,0\%$) случаях.

Первоначально анкетирование проводили 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 группы без указанных патологий – группы сравнения ($Г_{С_{НЯК}}$ и $Г_{С_{БК}}$), с которыми и была проведена сравнительная оценка средних величин полученных показателей.

Анализ полученных результатов показал, что у пациентов с РТК ассоциированным с НЯК, средние показатели анкетирования КЖ при обращении в стационар достоверно отличались от $ГС_{НЯК}$: снижение КЖ по кишечным проявлениям и в социальной сфере ($p<0,05$), а также еще более резкое отличие системных, и показателей эмоционального состояния ($p<0,01$) (табл. 10.1).

Таблица 10.1

Средние показатели анкетирования пациентов с НЯК

Показатели качества жизни (max)	Патология, ассоциированная с НЯК				$ГС_{НЯК}$
	РТК _{НЯК}	ВПО _{НЯК}	ПТК _{НЯК}	ВП _{НЯК}	
Кишечный (70)	32,1±3,2	35,2±3,1	40,1±3,9	38,1±3,8	51,2±5,3
Системный (35)	16,2±1,6	16,4±1,6	20,0±1,8	18,7±1,7	26,2±2,5
Эмоциональный (84)	30,1±2,2	36,4±2,7	32,2±2,5	40,0±2,8	50,9±4,4
Социальный (35)	15,4±1,9	20,0±2,1	25,1±2,1	24,6±2,0	26,4±2,2
Общий результат (224)	93,8±8,9	108,0±2,4	117,4±2,6	121,4±2,6	154,7±3,6

У пациентов с ВПО, ассоциированными с НЯК, средние показатели анкетирования КЖ при обращении в стационар также достоверно отличались от $ГС_{НЯК}$: снижение КЖ из-за кишечных проявлений, эмоциональному состоянию и в социальной сфере ($p<0,05$), и еще более резкое отличие системных показателей ($p<0,01$).

У пациентов с ПТК, ассоциированным 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, ассоциированным с НЯК, наблюдали достоверное снижение КЖ в сравнении с $ГС_{НЯК}$ из-за кишечных проявлений, системных показателей и эмоциональному состоянию ($p<0,05$), 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 $РТК_{НЯК} - 93,8 \pm 8,9$, $ВПО_{НЯК} - 108,0 \pm 2,4$, $ПТК_{НЯК} - 117,4 \pm 2,6$, $ВП_{НЯК} - 121,4 \pm 2,6$ ($p < 0,01$).

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 $ГС_{НЯК}$ ($p > 0,05$) (табл. 10.2).

Таблица 10.2

Средние показатели анкетирования пациентов с БК

Показатели качества жизни (max)	Патология, ассоциированная с БК				$ГС_{БК}$
	$РТК_{БК}$	$ВПО_{БК}$	$ПТК_{БК}$	$ВП_{БК}$	
Кишечный (70)	$31,4 \pm 2,2$	$32,0 \pm 2,3$	$38,1 \pm 2,8$	$40,0 \pm 3,0$	$46,4 \pm 3,6$
Системный (35)	$12,8 \pm 1,6$	$13,4 \pm 1,6$	$16,0 \pm 1,8$	$16,1 \pm 1,8$	$22,2 \pm 2,4$
Эмоциональный (84)	$40,0 \pm 3,8$	$39,4 \pm 3,3$	$45,0 \pm 3,6$	$42,1 \pm 3,4$	$56,8 \pm 4,1$
Социальный (35)	$22,2 \pm 1,8$	$23,3 \pm 1,9$	$26,6 \pm 2,4$	$30,4 \pm 3,3$	$28,4 \pm 2,0$
Общий результат (224)	$106,4 \pm 2,4$	$108,1 \pm 2,3$	$126,1 \pm 2,7$	$128,6 \pm 2,9$	$153,8 \pm 3,0$

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} – $128,6\pm 2,9$ ($p<0,01$).

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 толстой кишки.

Вывод: 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 неспецифическим язвенным колитом и болезнью Крона, в период обострения заболевания, может послужить дополнительным критерием для прогнозирования риска развития рака и предраковых состояний толстой кишки.

Научная новизна: нами впервые использован метода оценки качества жизни у пациентов с НЯК и БК как один из критериев прогнозирования риска развития рака и предраковых состояний толстой кишки.

Практическая рекомендация: 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 риски развития рака и предраковых состояний толстой кишки у пациентов с НВЗТК.

Основные результаты РАЗДЕЛА 10 опубликованы в научных работах:

1. 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.

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

РАЗДЕЛ 11

ВОЗМОЖНОСТЬ ПРОГНОЗИРОВАНИЯ РИСКА
РАЗВИТИЯ РАКА И ПРЕДРАКОВЫХ СОСТОЯНИЙ ТОЛСТОЙ КИШКИ,
АССОЦИИРОВАННЫХ С ЯЗВЕННЫМ КОЛИТОМ И БОЛЕЗНЬЮ КРОНА

По определению Национального института рака США, фактором риска является все, что способствует развитию заболеваний. На сегодняшний день известно более 200 факторов риска. Около 40% населения на момент обращения к врачу имеет сочетание как минимум двух таких факторов. Определение уровня риска развития заболевания необходимо для предупреждения прогрессирования болезни и ее осложнений.

Нами сформулирована задача: создать математическую модель и на ее основе разработать компьютерную программу для прогнозирования риска развития рака и предраковых состояний ТК, ассоциированных с НЯК и БК.

На основании полученных в исследовании данных с помощью метода многомерной статистики (метод бинарной логистической регрессии) изучались причинно-следственные связи и устанавливалась роль факторов риска развития рака и предраковых состояний ТК, ассоциированных с НЯК и БК.

Бинарная логистическая регрессия представляет собой особенный вариант множественной линейной регрессии и отличается от нее тем, что в качестве зависимой переменной используется не количественная, а дихотомическая (бинарная) переменная, имеющая лишь два альтернативных значения: «есть» или «нет». Кроме того, при помощи индикаторной схемы кодирования допускается использование категориальных (номинативных) переменных также и для предикторов. Таким бинарным переменным присваиваются значения 1 – «есть признак» или 0 – «нет признака» в зависимости от того, к какой категории относится субъект (больной, пациент).

Как правило, в случае с дихотомическими переменными речь идёт о некотором событии, которое может произойти или не произойти, т.е. существует альтернатива в наступлении события или исхода. В таком случае бинарная

логистическая регрессия рассчитывает вероятность (риск) наступления события в зависимости от значений независимых переменных.

В общем виде вероятность (риск) (p) наступления события рассчитывается по формуле:

$$p = \frac{1}{1 + e^{-z}}, \quad (11.1)$$

где e – экспонента, равная 2,718;

$Z = Const.a_0 + b \times X$ (типичный пример уравнения линейной регрессии);

X – значение независимой переменной (значение предиктора);

$Const.a_0$ и b – коэффициенты уравнения регрессии (расчёт этих коэффициентов и является задачей бинарной логистической регрессии).

Следовательно, речь идет о создании такой математической модели прогноза, которая позволяет оценивать степень риска наступления неблагоприятного исхода у индивидуума, выраженного в общем показателе риска.

В нашем исследовании целью бинарной логистической регрессии являлось, во-первых, проверить гипотезу о влиянии факторов риска (биологических – пол, возраст; анамнестических – возраст дебюта, длительность заболевания, используемые ранее методы лечения; клинических – распространенность процесса, сопутствующая патология и наличие в анамнезе инфекционных заболеваний (гепатит, малярия, ВИЧ, tbc), наличие осложнений; экологических – загрязнение атмосферного воздуха, питьевой воды и почвы населенных мест, в которых проживают пациенты); во-вторых, используя уравнение бинарной логистической регрессии, создать математическую модель для индивидуального прогноза развития РТК, ВПО, ПТК и ВП у конкретного пациента с целью оптимизации и повышения эффективности лечения при НЯК и БК.

Построение прогностической модели проводили в два этапа. Первый этап – формирование базы данных биологических, анамнестических, клинических и экологических признаков у больных и создание статистической матрицы для последующего расчета регрессионного уравнения. Второй этап – непосредственный расчет и оценка логической адекватности (математической и

клинической) всех полученных прогностических моделей с целью определения общего показателя риска развития указанных состояний при НЯК и БК.

На первом этапе были изучены истории болезней 1020 больных НВЗТК: 690 (67,6%) с НЯК и 330 (32,4%) с БК. РТК наблюдали у 39 пациентов: 27 ($69,2 \pm 7,4\%$) с НЯК и 12 ($30,8 \pm 7,4\%$) с БК. ВПО – у 44 пациентов: 13 ($29,5 \pm 6,9\%$) с НЯК и 31 ($70,5 \pm 6,9\%$) с БК. ПТК – у 35 пациентов: 27 ($77,1 \pm 7,1\%$) с НЯК и 8 ($22,9 \pm 7,1\%$) с БК. ВП выявлен у 210 ($20,6 \pm 1,3\%$) пациентов: 152 ($72,4 \pm 3,1\%$) с НЯК и 58 ($27,6 \pm 3,1\%$) с БК.

При РТК дисплазия слизистой ТК за пределами опухоли выявлена у 36 ($92,3 \pm 9,3\%$) пациентов, при ВПО – у 37 ($84,1 \pm 5,5\%$), при ПТК – у 18 ($51,4 \pm 8,4\%$), при ВП – у 48 ($22,9 \pm 2,9\%$). У оставшихся 692 пациентов дисплазия слизистой ТК обнаружена в 56 ($8,1 \pm 1,0\%$) случаях.

Если основной задачей моделирования является прогноз развития указанных состояний по данным врачебного осмотра с учетом данных амбулаторного дообследования, то, по сути, такая модель является экспресс-прогнозом, так как строится на основании минимально достаточного числа наиболее простых и всегда известных факторов. Поэтому, в качестве прогнозируемого показателя-отклика определен риск развития РТК, ВПО, ПТК и ВП у конкретного пациента при НЯК и БК. А в качестве признаков, предшествующих риску развития указанных состояний, определена совокупность независимых факторов риска, достоверно связанных с исходами.

Кодирование экологических факторов: загрязнение атмосферного воздуха, питьевой воды и почвы населенных мест, было произведено на основании кластерного анализа (Раздел 3).

В исходную обучающую матрицу включено 14 признаков. Перечень этих признаков, их градации и нами предложенная для удобства кодировка градации признака приведены в табл. 11.1.

Полученные значения комплексных показателей загрязнения воздушного бассейна, питьевой воды и почвы административных территорий Донецкой области позволяют распределить их на 3 кластерные группы по уровню

загрязнения экологических сред и степени его опасности для здоровья населения: 1-я – с минимальными показателями, 2-я – со средними показателями, 2-я – с максимальными показателями (табл. 11.2).

Таблица 11.1

**Признаки, включенные в исходную обучающую матрицу для создания
прогностической регрессионной модели**

Переменная-предиктор (независимый признак)	Градация признака	Код градации признака
Возраст пациента, лет	от 18 до 80	-
Пол	Мужской	1
	Женский	0
Возраст дебюта заболевания, лет	от 4 до 78	-
Возраст первой госпитализации, лет	от 15 до 80	-
Распространенность процесса (локализация)	Дистальное	1
	Илеит	2
	Илеоколит	3
	Левостороннее	4
	Правостороннее	5
	Тотальное	6
Раннее проведенное лечение	Консервативное	1
	Оперативное	2
Длительности болезни, лет	от 1 до 38	-
Наличие в анамнезе рака	Отсутствует	0
	Рак толстой кишки	1
	Раки другой локализаций	2
Наличие внекишечных проявлений НВЗТК	Отсутствуют	0
	Есть в наличии	1
Наличие в анамнезе инфекционных заболеваний (гепатит, малярия, ВИЧ, tbc, тиф)	Отсутствуют	0
	Есть в анамнезе	1
	Гепатит в анамнезе	2
Наличие а анализе кала простейших	Отсутствуют	0
	Ц. амев	1
	Ц. лямблий	2

**Кодирование административных территорий Донецкой области
по степени загрязнения экологических сред**

Район		Код градации признака		
		Питьевая вода	Атмосферный воздух	Почва населенных мест
1	Александровский	3	1	3
2	Амвросиевский	3	2	2
3	Артемовский	1	2	1
4	Великоновоселковский	2	1	2
5	Волновахский	3	2	2
6	Володарский	3	3	3
7	Добропольский	2	3	2
8	Константиновский	1	3	1
9	Красноармейский	2	3	1
10	Краснолиманский	1	3	2
11	Марьинский	3	2	2
12	Новоазовский	3	2	3
13	Першотравневый	1	3	2
14	Славянский	3	1	3
15	Старобешевский	3	2	2
16	Тельмановский	3	1	2
17	Шахтерский	3	2	1
18	Ясиноватский	2	2	1
19	Донецк+Макеевка	1	3	2

На втором 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), которая использует распределение χ^2 , и представляет собой квадрат отношения соответствующего коэффициента к его стандартной ошибке.

В целом статистическую (математическую) адекватность полученных

моделей оценивали по величине критерия χ^2 (критерий статистической значимости влияния на зависимую переменную). Во всех процедурах бинарного логистического анализа рассчитывался достигнутый уровень значимости (p), при этом критический уровень принимался равным 0,05. Решение задачи логистического регрессионного анализа нами было реализовано с помощью процедуры Logistic Regression Statistica 6.0.

Для каждого состояния (РТК, ВПО, ПТК и ВП) в соответствии с основным диагнозом (НЯК или БК) составлена формула расчета коэффициента уравнения регрессии. В окончательном виде уравнение бинарной логистической регрессии выглядит следующим образом (табл. 11.3).

Применение данной математической модели и созданной на ее основе компьютерной программы в хирургической практике можно продемонстрировать на следующем клиническом примере.

Пример. Пациент П., 55 лет, проживает в Старобешевском районе Донецкой области. Болеет 2 года, гистологически верифицирован диагноз НЯК, тотальное поражение. Лечился консервативно в стационаре по месту жительства. Злокачественные образования, инфекционные заболевания в анамнезе отрицает. В анализе кала выявлены цисты лямблий. На этапе сбора данных при поступлении пациента в стационар произведен расчет риска развития РТК, ВПО, ПТК и ВП. Методика расчета риска развития РТК приведена в табл. 11.4.

Шаг 1. Для расчета общего риска развития РТК у пациента П. с НЯК, сначала определяем значения переменных предикторов, указанных в табл. 11.1 и табл. 11.2. Подставив в уравнение (1.2) значения факторов риска (согласно полученным данным, приведенным в табл. 10.3), получаем сначала значение Z , а затем коэффициент (p) риска для каждого из переменных предикторов. Путем сложения всех коэффициентов p находим общий коэффициент риска и для удобства восприятия умножаем его на 100. В нашем примере общий коэффициент риска развития РТК для пациента П. равен 66,69.

Аналогично рассчитываются коэффициенты риска развития ВПО ($p=80,90$), ПТК ($p=67,64$) и для ВП ($p=59,48$).

Таблица 11.3

Формулы для расчета коэффициента уравнения регрессии (Z)

Переменная предиктор	БК и РТК	БК и ВПО	БК и ПТК	БК и ВП	НЯК и РТК	НЯК и ВПО	НЯК и ПТК	НЯК и ВП
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

Расчет общего риска развития РТК у пациента П. с НЯК

Переменная предиктор	Градация признака	Значение предиктора X	Const.a ₀	b×X	Z	p
Возраст пациента	55	55	-4,57	0,04X	-2,37	0,07
Пол	Мужской	1	-3,66	-0,08X	-3,74	0,02
Возраст дебюта заболевания	53	53	-2,21	-0,02X	-3,27	0,04
Возраст первой госпитализации	53	53	-2,97	0,01X	-2,83	0,06
Распространенность процесса (локализация)	Тотальное	6	-6,90	0,79X	-2,16	0,11
Ранее проведенное лечение	Консервативное	1	-10,39	4,11X	-6,28	0,00
Длительность болезни (лет)	2	2	-4,53	0,20X	-4,13	0,02
Наличие в анамнезе рака	Отсутствует	0	-3,69	2,16X	-3,69	0,02
Наличие внекишечных проявлений НВЗТК	Отсутствуют	0	-2,88	0,09X	-2,88	0,05
Наличие в анамнезе инфекционных заболеваний	Отсутствуют	0	-4,06	0,56X	-4,06	0,02
Наличие в анализе кала простейших	Ц. лямблий	2	-2,95	0,28X	-2,39	0,08
Питьевая вода	3	3	-2,88	0,01X	-2,85	0,05
Атмосферный воздух	2	2	-1,92	-0,41X	-2,74	0,06
Почва населенных мест	2	2	-3,16	0,17X	-2,82	0,06
Общий риск (x100)	-	-	-	-	-	66,69

Шаг 2. На основании полученных уравнений нами создана компьютерная программа, позволяющая легко (путем ввода кодов предикторов) производить вычисление показателей риска с автоматическим расчетом общего показателя риска, который определяется путем суммирования показателей риска, рассчитанных для каждого из переменных предикторов (рис. 11.1).

Рисунок 11.1. Окно ввода данных в компьютерной программе
(введены предикторы пациента П.)

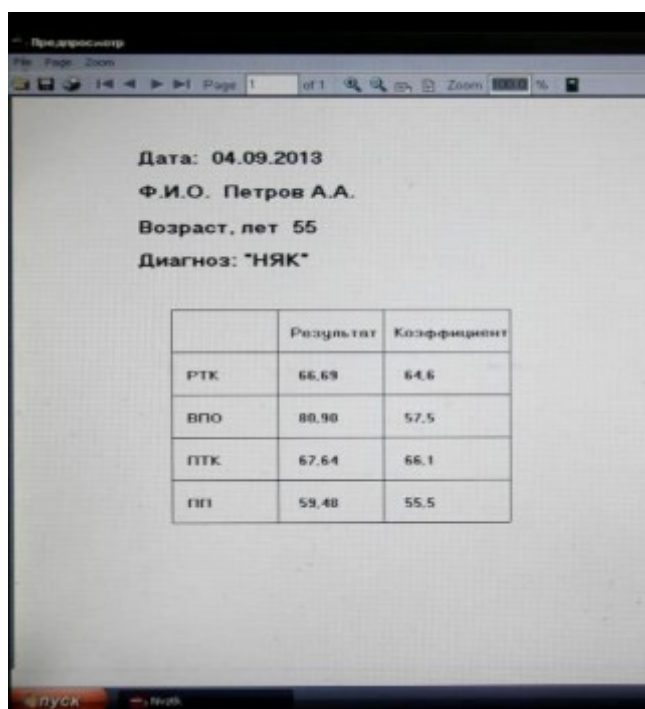
Шаг 3. При помощи разработанной компьютерной программы мы рассчитали (на основании данных пациентов, пролеченных по поводу указанных состояний) минимальные пороговые значения общего показателя риска развития РТК, ВПО, ПТК и ВП у пациентов с НЯК и БК (табл. 11.5).

Таблица 11.5

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

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

После ввода данных в компьютерную программу мы получаем результат: риск развития РТК, ВПО, ПТК и ВП у пациента П., который выводится на экран и может быть распечатан (рис. 11.2).



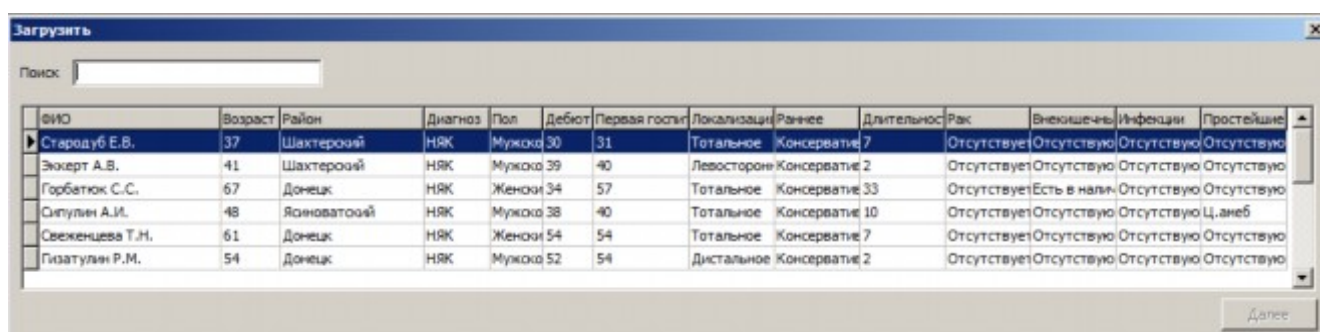
Дата: 04.09.2013
Ф.И.О. Петров А.А.
Возраст, лет 55
Диагноз: "НЯК"

	Результат	Коэффициент
РТК	66,69	64,6
ВПО	80,90	57,5
ПТК	67,64	66,1
ПП	59,48	55,5

Рисунок 11.2. Окно полученных результатов риска развития РТК, ВПО, ПТК и ВП у пациента П.

В правой колонке «Коэффициент» для удобства сравнения указаны минимальные пороговые значения общего показателя риска развития РТК, ВПО, ПТК, ВП у больных с НЯК.

Данные всех протестированных пациентов могут быть по желанию сохранены в компьютерной базе данных и использованы для дальнейшего клинического и статистического анализа, а также для научно-исследовательских целей (рис. 10.3).



Поиск:

ФИО	Возраст	Район	Диагноз	Пол	Дебют	Первая госпит.	Локализация	Раннее	Длительность	Рак	Внекишечн.	Инфекции	Простейшие
▶ Стародуб Е.В.	37	Шахтерский	НЯК	Мужской	30	31	Тотальное	Консерватив	7	Отсутствует	Отсутствует	Отсутствует	Отсутствует
Экерт А.В.	41	Шахтерский	НЯК	Мужской	39	40	Левосторонн	Консерватив	2	Отсутствует	Отсутствует	Отсутствует	Отсутствует
Горбатюк С.С.	67	Донецк	НЯК	Женский	34	57	Тотальное	Консерватив	33	Отсутствует	Есть в наличии	Отсутствует	Отсутствует
Сипулен А.И.	48	Ясногородский	НЯК	Мужской	38	40	Тотальное	Консерватив	10	Отсутствует	Отсутствует	Отсутствует	Ц.анеб
Свеженцева Т.Н.	61	Донецк	НЯК	Женский	54	54	Тотальное	Консерватив	7	Отсутствует	Отсутствует	Отсутствует	Отсутствует
Гизатулин Р.М.	54	Донецк	НЯК	Мужской	52	54	Дистальное	Консерватив	2	Отсутствует	Отсутствует	Отсутствует	Отсутствует

Далее

Рисунок 11.3. Окно сохранения данных в компьютерной программе

Как видно на рис. 10.2, все коэффициенты рисков развития рака и предраковых состояний у пациента П. превышают минимальные пороговые значения. При дообследовании у больного выявлен первично-множественный рак прямой и ободочной (1) кишки, полипы (2-3) и псевдополипы (4) ободочной кишки (рис. 11.4).



Рис. 11.4. Операционный препарат больного П.

Полученная нами бинарная логистическая регрессия является адекватной и работоспособной математической моделью для индивидуального прогноза развития РТК, ВПО, ПТК и ПП у пациентов с НЯК и БК.

Таким образом, при помощи статистического анализа определен ряд ключевых признаков (факторов), которые оказывают влияние на риск развития и предраковых состояний ТК, ассоциированных с НЯК и БК. К таким факторам относятся: (биологические – пол, возраст; анамнестические – возраст дебюта, длительность заболевания, используемые ранее методы лечения; клинические – распространенность процесса, сопутствующая патология и наличие в анамнезе инфекционных заболеваний (гепатит, малярия, ВИЧ, tbc), наличие осложнений; экологические – загрязнение атмосферного воздуха, питьевой воды и почвы населенных мест, в которых проживают пациенты). Использование метода бинарной логистической регрессии позволило разработать и эффективно применить математическую модель и компьютерную программу прогнозирования для

определения степени риска развития указанных состояний.

Основные результаты РАЗДЕЛА 11 опубликованы в научных работах:

1. Риск развития колоректального рака у больных болезнью Крона [Текст] / Г.Е.Полунин, Ф.И.Гюльмамедов, И.Е.Седаков, В.И.Шаламов // Матеріали XII з'їзду онкологів України; 20-22 вересня 2011 р. – Судак, 2011. – С. 106.
2. Риск развития колоректального рака у больных неспецифическим язвенным колитом [Текст] / Г.Е.Полунин, 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.
3. 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.Koktishchev // XIII International Euroasian Congress of Surgery and Gastroenterology ; 12-15 September, 2013. – Baku, 2013. – P. 285 – 286.
4. 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.
5. Возможность прогнозирования риска развития рака или предраковых состояний у пациентов с неспецифическими воспалительными заболеваниями толстой кишки [Текст] / А.В. Борота, Г.Е.Полунин, И.Е.Седаков, И.В.Коктышев // Российская школа колоректальной хирургии : материалы IX международной конференции, 25-26 мая 2015 г. – Москва, 2015. – С. 23
6. Риск возникновения полипов толстой кишки, ассоциированных с язвенным колитом и болезнью Крона [Текст] / А.В.Борота, И.Е.Седаков, Г.Е.Полунин, И.А.Танасов, Н.В.Косарь // Колопроктология. – 2016. – № 2 (56) (Приложение). – С. 85 – 86.

РАЗДЕЛ 12

ПАТОГЕНЕЗ, ОПТИМИЗАЦИЯ ДИАГНОСТИКИ, ПРОГНОЗИРОВАНИЯ,
ПРОФИЛАКТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ РАКА И ПРЕДРАКОВЫХ СОСТОЯНИЙ
ТОЛСТОЙ КИШКИ, АССОЦИИРОВАННЫХ С НЯК И БК

(анализ и обобщение результатов исследования)

Неспецифический язвенный колит (НЯК) и болезнь Крона (БК) составляют вид кишечной патологии, известной как неспецифические воспалительные заболевания толстой кишки (НВЗТК) с неустановленной этиологией. Больные с НВЗТК находятся в группе повышенного риска развития колоректального рака (КРР), подтверждая, что периодические обострения хронического воспалительного процесса стимулируют канцерогенез.

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. Атмосферный воздух является важнейшим фактором окружающей среды, оказывающим мощное влияние на состояние здоровья человека. 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 – $41,66 \pm 3,63\%$, $P - 21,9 \pm 5,62$, $K_{\text{сум}} - 29,4 \pm 4,93$, $ИЗА_5 - 24,92 \pm 5,1$) статистически значимо страдают чаще как НВЗТК так и РТК.

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).

В Донецкой области более 95% почв относятся к техногенно измененным в результате интенсивного использования их в промышленности и сельском хозяйстве. 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.

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 ($17,7 \pm 1,4\%$) ($p < 0,05$).

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. Наблюдается слабое усиление митотической активности гиперплазированных клеток. Важное отличие дисплазии II степени тяжести от I степени при БК – это появление признаков тканевой атипии – наличие сосочковых и псевдососочковых выростов в железистых структурах. Снижается соотношение числа бокаловидных клеток и каемчатых энтероцитов, что сопровождается снижением уровня секреции ШИК-позитивной слизи в криптах.

Наибольшие трудности для морфологической дифференциальной диагностики при БК возникают при наличии дисплазии слизистой тяжелой степени (III степени) тяжести. 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. 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 у больных с НЯК, 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. При тяжелой дисплазии при НЯК наблюдается выраженная как тканевая, так и клеточная атипия. Процент клеток с выраженной положительной реакцией к PCNA в среднем составлял $25 \pm 2,1\%$.

Проведенный клинико-морфологический анализ 27 наблюдений развития РТК при НЯК показал, что наиболее частыми гистологическими формами рака при НЯК были: аденокарцинома 73,5%, суммарный процент слизееобразующих, или муцинозных карцином составил 20,6% (слизистый рак – 14,7% и перстневидно-клеточная карцинома – 5,9%), недифференцированный (медуллярный) рак – 5,9% ($p \leq 0,05$). Среди аденокарцином ТК, ассоциированных с НЯК, наиболее частым гистологическим типом были: высокодифференцированная аденокарцинома ($G1_{\text{НЯК}}$) – 23,5%, умереннодифференцированная ($G2_{\text{НЯК}}$) – 29,4% и низкодифференцированная аденокарцинома ($G3_{\text{НЯК}}$) – 20,6%.

Аденокарциномы $G1_{\text{НЯК}}$ в целом сохраняют высокую степень тканевой и клеточной дифференцировки, то есть железисто-подобные комплексы паренхимы напоминают деформированные кишечные крипты. Атипизм и полиморфизм ядер

выражен слабо. 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 тканевой и клеточной перестройки ткани прогрессирует. 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_{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 этим в карциномах низкой степени дифференцировки регистрируется высокий удельный объем очагов некроза ($0,231 \pm 0,0761$).

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_{БК}) – 60,0%, затем умереннодифференцированная (G2_{БК}) – 30,0% и низкодифференцированная аденокарцинома (G3_{БК}) – 10,0%.

G1_{БК} характеризовалась довольно высокими значениями удельного объема опухолевой паренхимы. 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. 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 дискомплексацией опухолевых клеток. 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 $93 \pm 4,2\%$.

Сравнительная оценка пролиферативной активности опухолевых 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 опухолевых 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}).

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.

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 $89,47\pm13,08$, а в одном поле зрения – $25,03\pm6,67$, в то время как при G3_{БК} эти показатели, соответственно, были $185,62\pm19,71$ и $59,04\pm11,52$, то есть, соответственно, в 2,0 и 2,4 раза они были больше ($p<0,01$) ($p<0,05$). Этот дополнительный морфологический критерий может быть использован в практической работе врача-патологоанатома при установлении степени дифференцировки аденокарцином ТК, ассоциированных с БК.

У 83 ($8,1\pm0,9\%$) пациентов выявлены различные виды опухолей: РТК наблюдали у 39 ($3,8\pm0,6\%$), ВПО – у 44 ($4,3\pm0,6\%$) от общего количества пациентов. В 40 ($48,2\pm5,5\%$) случаях опухолевый процесс явился осложнением НЯК, в 43 ($51,8\pm5,5\%$) – БК. РТК наиболее часто ($69,2\pm7,4\%$) являлся осложнением НЯК, ВПО – БК ($70,5\pm6,9\%$).

Мужчин было 42 ($50,6\%$), женщин 41 ($49,4\%$): в группе РТК, соответственно, 18 ($46,2\pm8,0\%$) и 21 ($53,8\pm8,0\%$), в группе ВПО – 24 ($54,5\pm7,5\%$), и 20 ($45,5\pm7,5\%$) ($p>0,05$). Городских жителей было 69 ($83,1\%$), жителей сельской местности – 14 ($16,9\%$): в группе РТК, соответственно, 32 ($82,1\pm5,1\%$) и 7 ($17,9\pm6,1\%$), в группе ВПО – 37 ($84,1\pm5,5\%$), и 7 ($15,9\pm5,5\%$) ($p>0,05$).

Время, прошедшее от дебюта НВЗТК до диагностики РТК, составило от 2 до 33 лет (для НЯК в среднем – $16,8\pm1,9$, для БК – $10,2\pm1,6$) ($p<0,05$), 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, в котором был установлен диагноз опухоли, колебался от 24 до 78 лет, в среднем – $52,5 \pm 2,4$ года для РТК и $48,9 \pm 2,3$ 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 $13,9 \pm 1,3$ лет, для ВПО в среднем $3,0 \pm 0,9$ 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 ($3,8 \pm 0,6\%$). 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%. 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 ($94,9 \pm 3,5\%$) человек, одному пациенту с НЯК проведена лучевая терапия, один (с НЯК) от лечения отказался. Из 37 операций 19 ($51,4 \pm 8,2\%$) выполнены в плановом порядке (15 больных с НЯК и 4 с БК), 18 ($48,6 \pm 8,2\%$) по ургентным показаниям (10 больных с НЯК и 8 с БК).

Только 21 из 37 пациентов длительно наблюдался и получал курсы лечения

в клинике. 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 НЯК, 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±5,6%) пациентов. Умерло 2 пациента. 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%.

40 (90,9±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±6,6%) выполнена в плановом порядке, 9 (22,5±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.

38 (95,0%) пациентам произведены резекции различных отделов толстой и тонкой кишки, 2 (5,0%) – паллиативные вмешательства. В 22 (57,9±8,0%) случаях оперативные вмешательства завершились первичным восстановлением кишечной непрерывности.

При морфологическом изучении препаратов в 100% случаев имели место

выраженные воспалительные изменения тканей в области ВПО. В 84,1% случаев вне ВПО определяли различную степень дисплазии эпителия слизистой оболочки ТК.

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

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).

Из 35 пациентов с АП 29 ($82,9 \pm 6,4\%$) были оперированы: 8 ($27,6 \pm 8,3\%$) – с БК, 21 ($72,4 \pm 8,3\%$) – 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 ($48,3\%$), токсическая дилатация ТК – 4 ($13,8\%$), перитонит – 1, кишечная непроходимость – 1, стриктура дистального отдела прямой кишки – 1. Кроме того, у 18 ($51,4\%$) пациентов с АП в различных участках ТК обнаруживали различную степень дисплазии слизистой оболочки.

Из 210 пациентов с ВП были оперированы 108 ($51,4 \pm 3,4\%$), 39 ($36,1 \pm 4,6\%$) – с БК, 69 ($63,9 \pm 4,6\%$) – с НЯК. Показаниями к операции явились: развитие синдрома полиорганной недостаточности (СПОН) – 36 ($33,3\%$), кишечное кровотечение – 27 ($25,0\%$) пациентов (следует отметить, что у 41 кишечное кровотечение было остановлено консервативным путем), токсическая дилатация ТК – 15 ($13,9\%$), перитонит – 14 ($13,0\%$), кишечная непроходимость (КН) – 8 ($7,4\%$), образование межкишечных свищей – 6 ($5,6\%$), стриктура дистального отдела прямой кишки – 2 ($1,9\%$). Кроме того, у 48 ($22,9\%$) 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 ($25,9 \pm 1,7\%$ и $20,0 \pm 2,2\%$ 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 $18,2 \pm 6,7\%$ до $12,0 \pm 4,7\%$ ($p > 0,05$) и достоверному (в 2 раза) снижению послеоперационной летальности с $12,1 \pm 5,7\%$ до $6,0 \pm 3,4\%$ ($p < 0,05$).

Несмотря на то, что общее количество пациентов, оперированных на фоне ВП, ассоциированных с НВЗТК, достоверно меньше, чем при АП: $51,4 \pm 3,4\%$ 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.

Для оптимизации лечебной программы и улучшения непосредственных и отдаленных результатов лечения в клинике разработаны и запатентованы новые способы лечения пациентов с НВЗТК (Патенты Украины № 38446, 39747, 51068, 58711, 14538, 55328, 57734, 66607, 66608, 72766, 75209, 87421, 96190), а также методики оперативных вмешательств, разработанные в РОЦ им. проф. Г.В.Бондаря МЗ ДНР.

Оперативные вмешательства в группе пациентов с НЯК выполнены 206 ($29,9 \pm 1,7\%$) больным, в том числе резекции участков ТК в различном объеме – 151 ($21,9 \pm 1,6\%$).

У 27 пациентов, перенесших 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.

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, также 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 развития 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) ($p < 0,05$).

У 115 больных выполнены операции в связи с развившимися осложнениями в ближайшем – 48 ($11,9 \pm 1,6\%$) и отдаленном – 67 ($16,6 \pm 1,9\%$) периодах. При этом:

из 246 резекций, первично выполненных в условиях клиники, 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 7,8±0,6 в КГ до 5,3±0,4 в ИГ, а для больных НЯК, соответственно, с 7,3±0,3 до 4,3±0,2 ($p<0,05$).

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.

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 ($10,0 \pm 3,9\%$) пациентов. У 1 из 2 больных раком злокачественная опухоль развилась через 10 лет после выполнения субтотальной колонэктомии по поводу БК.

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. 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 неметастатическим РТК, 4-я – 20 здоровых лиц, которые составили контрольную группу.

До начала консервативного лечения отмечено статистически достоверное повышение содержания уровня 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.

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 проводили 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 проведена сравнительная оценка средних величин полученных показателей.

У пациентов с ВПО, ассоциированными 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, ассоциированным 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, ассоциированным 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 $154,7 \pm 3,6$ ($69,1 \pm 3,1\%$ от максимально возможного результата, $n=224$). В сравнении с ним достоверно отличались общие средние результаты первичного анкетирования у пациентов всех групп: с $РТК_{НЯК} - 93,8 \pm 8,9$, $ВПО_{НЯК} - 108,0 \pm 2,4$, $ПТК_{НЯК} - 117,4 \pm 2,6$, $ВП_{НЯК} - 121,4 \pm 2,6$ ($p < 0,01$).

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, ассоциированным 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, ассоциированными 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, ассоциированным 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, ассоциированным 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 основе проанализированных результатов лечения 1020 пациентов создан популяционный регистр пациентов с НВЗТК и на его базе разработана математическая модель для проведения дальнейших исследований.

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). 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 проблемы – 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 раза, 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 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.

3. Длительное воздействие экологических факторов риска ведет к достоверному росту распространенности среди населения НВЗТК и РТК: при повышении содержания в почве вредных веществ – от $21,8 \pm 2,6$ до $28,1 \pm 4,0$ и от $174,4 \pm 4,4$ до $202,8 \pm 6,6$ случаев на 10000 населения; при повышении загрязненности атмосферного воздуха – от $21,1 \pm 2,4$ до $47,5 \pm 6,2$ и от $181,5 \pm 8,4$ до $209,2 \pm 10,1$ случаев на 10000 населения; при снижении качества питьевой

воды – 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 соответственно. 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.

4. 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 ($23,3 \pm 2,3\%$) достоверно выше, чем при НЯК ($17,7 \pm 1,4\%$) ($p < 0,05$). 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 мелкоочаговый характер. При обострении воспалительного процесса нарастает полиморфизм ядер, в базальном слое имеет место увеличение субпопуляции Т-цитотоксических лимфоцитов. Наличие дисплазии тяжелой степени является абсолютным показанием к операции.

5. Проведенный клинико-морфологический анализ РТК при НЯК показал, что наиболее частой гистологической формой рака при НЯК была аденокарцинома – $73,5 \pm 6,9\%$. 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 формы дисплазии.

6. Проведенный клинико-морфологический анализ РТК при БК показал, что наиболее частой гистологической формой рака при данной патологии была аденокарцинома – $86,0 \pm 3,5\%$. В паренхиме аденокарцином ТК при БК, в отличие от дисплазий G1, выявляется весь спектр морфологических проявлений апоптоза – от апоптотических клеток и телец до апоптотических

кист; повышение степени незрелости (или катаплазии) опухоли сопровождается достоверным ($p < 0,005$) увеличением плотности инфильтрации стромы иммунокомпетентными клетками от $89,47 \pm 13,08$ (G1) до $185,62 \pm 19,71$ (G3), что может быть проявлением несостоятельности системы противоопухолевой защиты.

7. Не выявлено статистически значимых различий между полом, местом жительства и возрастом пациента на момент диагностики опухоли. Существенные статистически значимые отличия наблюдаются во времени от дебюта НВЗТК до диагностики опухоли (для РТК в среднем $13,9 \pm 1,3$ лет, для ВПО – $3,0 \pm 0,9$ года, $p < 0,05$). У каждого 4-го пациента с НЯК выявлен первично-множественный РТК. Количество операций в группе больных РТК, ассоциированным 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 в среднем на 11,5% выше данных, приведенных в мировой литературе.

8. 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.

9. 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.

10. Разработанные и запатентованные новые способы выполнения оперативных вмешательств позволили улучшить непосредственные результаты операций в ИГ в сравнении с КГ. Общее количество послеоперационных осложнений уменьшилось 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 сократилась в среднем на $10,4 \pm 2,1$ дней.

11. По нашим данным, удельный вес оперированных по поводу НЯК и БК пациентов уменьшается 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 у больных НЯК он 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.

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

13. 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 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 отличалось от такового в контрольной группе, при РТК превышало 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.

14. 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 служить дополнительным критерием прогнозирования риска развития рака и предраковых состояний ТК.

15. На основе созданного популяционного регистра 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 позволяет 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 и, соответственно, уменьшает гипоксический компонент, способствуя 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 и 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 риск 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.

ПЕРЕЧЕНЬ ИСПОЛЬЗУЕМЫХ СОКРАЩЕНИЙ

АП	– аденоматозный полип
АХТ	– адъювантная химиотерапия
БК	– болезнь Крона
ВП	– воспалительный полип
ВПО	– воспалительная псевдоопухоль
ИЗА ₅	– индекс загрязнения атмосферы 5 веществами
КЖ	– качество жизни
КРР	– колоректальный рак
К _{сум}	– суммарная концентрация
КЭ	– кишечный эпителий
ЛДГ	– лактатдегидрогеназа
МГЦР	– микрогемоциркуляторное русло
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

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Абдуладзе, Т. В. Принцип реконструктивно-восстановительных операций на толстой кишке после операции Гартмана [Текст] / Т. В. Абдуладзе, К. В. Шапатава // Актуальные проблемы колопроктологии: материалы V всероссийской конференции. – Ростов, 2001. – С. 94–95.
2. Абрикосов, А. И. Патологическая анатомия [Текст] : учебник для студентов высших учебных заведений / А. И. Абрикосов, А. И. Струков. – 2-е изд.. – Москва, 1992. – 560 с.
3. Адлер, Г. Болезнь Крона и язвенный колит [Текст] / Г. Адлер. – Москва : Гэотар-Мед, 2001. – 321 с.
4. Аляви, Л. О желудочно-кишечных заболеваниях в трудах ИБН Сина [Текст] : автореф. дис. ... канд. мед. наук : 14.00.05 / Л. Аляви. – Ташкент, 1957. – 23 с.
5. Аруин, Л. И. Морфологическая диагностика болезней желудка и кишечника [Текст] / Л. И. Аруин, Л. Л. Капуллер, В. А Исаков. – Москва : Триада – Х, 1998. – 483 с.
6. Атлас практической колоректальной хирургии [Текст] / В. Л. Ривкин [и др.]. – Москва : ИД Медпрактика-М, 2006. – 144 с.
7. Балтайтис, Ю. В. Неспецифический язвенный колит [Текст] / Ю. В. Балтайтис, В. Е. Кушни, А. И. Корсуновский. – Киев : Здоров'я, 1986. – 192 с.
8. Баширов, С. Р. Последствия тотального удаления ободочной кишки: патогенетические нарушения и перспективы коррекции [Текст] / С. Р. Баширов // Бюллетень сибирской медицины. – 2003. – № 4. – С. 35–41.
9. Белоусова, Е. А. Резистентные формы воспалительных заболеваний кишечника: Клиническая характеристика и возможности прогнозирования [Текст] : автореф. дис. ... доктора мед. наук : 14.00.47 : защищена 22.09.1998 / Белоусова Елена Александровна. – Москва, 1998. – 38 с.
10. Белоусова, Е. А. Язвенный колит и болезнь Крона [Текст] / Е. А. Белоусова. – Тверь: Триада, 2002. – 128 с.

11. Бондарь, Г. В. Прогнозирование онкологической ситуации в угледобывающих регионах [Текст] / Г. В. Бондарь, А. Н. Глушков, Л. Н. Кузнецова // Матеріали XII з'їзду онкологів України, 20-22 вересня 2011 р. – Судак, 2011. – С. 3.
12. Василенко, И. В. Морфологическая диагностика болезни Крона [Текст] / И. В. Василенко // Новости медицины и фармации. – 2011. – № 358. – С. 73–78.
13. Василенко, И. В. Морфологическая диагностика неспецифического язвенного колита [Текст] / И. В. Василенко // Новости медицины и фармации. – 2010. – № 313. – С. 45–49.
14. Васильев А. А. Хирургическое лечение неспецифического язвенного колита (клинико-экспериментальное исследование) [Текст] : автореф. дис. ... доктора мед. наук : 14.01.03 : защищена 1963 г. / Васильев Александр Александрович – Москва, 1963. – 24 с.
15. Виноградова, И. Л. Метод одновременного определения 2,3-ДФГ и АТФ в эритроцитах [Текст] / И. Л. Виноградова, С. Ю. Багрянцева, Г. В. Дервиз // Лабораторное дело. – 1980. – № 7. – С. 424–426.
16. Воробьев, Г. И. Достижимы ли удовлетворительные результаты хирургического лечения язвенного колита? [Текст] / Г. И. Воробьев, Т. Л. Михайлова, Н. В. Костенко // Колопроктология. – 2006. – № 2. – С. 34–43.
17. Воробьев, Г. И. Неспецифические воспалительные заболевания кишечника [Текст] / Г. И. Воробьев, И. Л. Халиф. – Москва : Миклош, 2008. – 400 с.
18. Воронин, В. М. Канцерогенные вещества в окружающей среде (обзор) [Текст] / В. М. Воронин // Гигиена и санитария. – 1993. – № 9. – С. 51–57.
19. Воспалительная псевдоопухоль брюшной полости [Текст] / С. В. Мальцев [и др.] // Вестник хирургии им. И. И. Грекова. – 2001. – № 2. – С. 107–108
20. Воспалительные псевдоопухоли пищеварительного тракта и передней брюшной стенки [Текст] / И. М. Матяшин [и др.]. – Киев : Здоров'я, 1980. – 128 с.
21. Воспалительные псевдоопухоли толстой кишки [Текст] / С. А. Пышкин [и др.] // Анналы хирургии. – 2008. – № 4. – С. 36–40.

22. Гайсенко, А. В. Епідеміологія раку в Україні. Тенденції та прогноз [Текст] / А. В. Гайсенко, З. П. Федоренко // Матеріали XII з'їзду онкологів України, 20-22 вересня 2011 р. – Судак, 2011. – С. 5–6.

23. Геоонкопатология злокачественных новообразований желудочно-кишечного тракта [Текст] / Л. И. Мкртчян [и др.]. – Ереван : Луйс, 1989. – 400 с.

24. Гигиенические аспекты загрязнения атмосферного воздуха серосодержащими соединениями [Текст] / В. М. Боев [и др.] // Гигиена и санитария. –1998. – № 6. – С. 17–20.

25. Голышева, С. В. Качество жизни больных неспецифическим язвенным колитом и болезнью Крона до и после операции [Текст] : дис. ... канд. мед.наук : 14.00.27,14.00.47 : защищена 2007 г. / Голышева Светлана Валерьевна. – Москва, 2007. – 129 с.

26. Гончарук, Е. И. Изучение влияния факторов окружающей среды на здоровье населения [Текст] / Е. И. Гончарук, Ю. В. Вороненко, Н. И. Марценюк. – Киев, 1989. – 203 с.

27. Гончарук, Е. И. Гигиеническое нормирование химических веществ в почве: руководство [Текст] / Е. И. Гончарук, Г. И. Сидоренко. – Москва : Медицина, 1986. – 320 с.

28. Горячковский, А. М. Клиническая биохимия [Текст] / А. М. Горячковский. – Одесса: Астропринт, 1998. – 411 с.

29. Григорьева, Г. А. Болезнь Крона [Текст] / Г. А. Григорьева, Н. Ю. Мешалкина. – Москва: Медицина, 2007. – 184 с.

30. Гринцов, А. Г. Хирургическое лечение тяжелых форм неспецифических воспалительных заболеваний толстой кишки [Текст] : методические рекомендации / А. Г. Гринцов, А. П. Мустяц. – Донецк, 1995. – 18 с.

31. Грищенко, С. В. Атлас эпидемиологии злокачественных новообразований среди населения Донецкой области [Текст] / С. В. Грищенко. – Донецк, 2001. – 164 с.

32. Грищенко, С. В. Гигиеничные основы профилактики онкологической заболеваемости население в регионах с неблагоприятными экологическими

умовляючи [Текст] : дис. ... доктора мед. наук: 14.02.01: захищена 30.01.2002 / Грищенко Сергей Владимирович. – Донецк, 2001. – 412 с.

33. Гусак, В. К. Обоснование и оценка хирургического лечения неспецифического язвенного колита [Текст] : автореф. дис. ... доктора мед. наук : 14.01.03 : захищена 1981 г. / Гусак Владимир Корнеевич. – Киев, 1981. – 30 с.

34. Гюльмамедов, Ф. И. Многоэтапное хирургическое лечение заболеваний толстой кишки [Текст] : дис... доктора мед. наук : 14.01.03 : захищена 1984 г. / Гюльмамедов Фарман Ибрагимович. – Донецк, 1984. – 252 с.

35. Дейнеко, Н. Ф. Клинико-морфологические критерии и базисная терапия неспецифического язвенного колита [Текст] / Н. Ф. Дейнеко // Врачебная практика. – 2001. – № 3. – С. 40–42.

36. Диагностика и лечение заболеваний пищеварительного тракта [Текст] : учебное пособие / под ред. проф. А. Э. Дорофеева. – Донецк : Норд-Пресс, 2009. – 366 с.

37. Долл, Р. Причины рака [Текст] / Р. Долл, Р. Пито. – Киев : Наукова думка, 1984. – 256 с.

38. Захараш, М. П. Состояние колопроктологической помощи в Украине, ее проблемы и перспективы [Текст] / М. П. Захараш // Матеріали II з'їзду колопроктологів України за міжнародною участю. – Київ : Медицина, 2006. – С. 21–34.

39. Захараш, М. П. Состояние колопроктологической помощи в Украине, перспективы ее развития [Текст] / М. П. Захараш // Клінічна хірургія. – 2003. – № 11. – С. 3–6.

40. Захараш, М. П. Современная хирургическая тактика при неспецифическом язвенном колите [Текст] / М. П. Захараш, А. И. Пойда, В. М. Мельник // Харківська хірургічна школа. – 2009. – № 2. – С. 31–34.

41. Збільшення програми викладання онкології відповідає національним інтересам України [Текст] / Г. В. Бондар [та ін.] // Матеріали XII з'їзду онкологів України, 20-22 вересня 2011 р. – Судак, 2011. – С. 4.

42. Зінченко, Н. О. Канцерогени у повітряному середовищі, ризик для

населення [Текст] / Н. О. Зінченко, Л. С. Соверткова, Н. В. Баленко // Матеріали XII з'їзду онкологів України, 20-22 вересня 2011 р. – Судак, 2011. – С. 7–8.

43. Игнатенко, Г. А. Резистентность у больных неспецифическим язвенным колитом [Текст] / Г. А. Игнатенко, И. В. Мухин, И. А. Плахотников // Вестник неотложной и восстановительной хирургии. – 2018. – Т. 3, № 1. – С. 25–33.

44. Иоффе, А. Ю. Обоснование показаний и выбора метода хирургического лечения неспецифического язвенного колита и болезни Крона толстой кишки [Текст] : дис. ... доктора мед. наук : 14.01.03 : защищена 02.02.2006 / Иоффе Александр Юльевич. – Киев, 2006. – 280 с.

45. Капуллер, Л. Л. Морфологические особенности рака при хроническом неспецифическом язвенном колите [Текст] / Л. Л. Капуллер // Архив патологии. – 1999. – № 6. – С. 28–32.

46. Козлова, И. В. Воспалительные заболевания толстой кишки: патогенез, диагностика, прогнозирование течения и исходов [Текст] : автореф. дис. ... доктора мед. наук : 14.00.05 : защищена 1999 г. / Козлова Ирина Вадимовна. – Саратов, 1999. – 46 с.

47. Козлова, И. В. Клинико-диагностическое значение нейропептидов и цитокинов в оценке особенностей течения и эффективности лечения воспалительных заболеваний кишечника [Текст] / И. В. Козлова, И. Г. Плотникова // Гастроэнтерология Санкт-Петербурга. – 2006. – № 1-2. – С. 70.

48. Комлева, В. А. Эпидемиологическое изучение онкологической заболеваемости и смертности населения, проживающего в районах размещения ТЭС и АЭС [Текст] / В. А. Комлева // Гигиена и санитария – 1999. – № 5. – С. 10–13.

49. Косой, Г. Х. Полициклические ароматические углеводороды (ПАУ) в загрязнениях атмосферного воздуха крупного промышленного центра [Текст] / Г. Х. Косой, А. Я. Хесина // Довкілля та здоров'я. – 1997. – № 2. – С. 28–32.

50. Костенко, Н. В. Хирургическое лечение резистентных и осложненных форм язвенного колита [Текст] : дис. ... канд. мед. наук : 14.00.27 : защита 22.02.2009 / Костенко Николай Владимирович. – Астрахань, 2009. – 281 с.

51. Краевский, Н. А. Патологоанатомическая диагностика опухолей человека [Текст] / Н. А. Краевский, А. В. Смольяников, Д. С. Саркисов. – Москва : Медицина, 1993. – 60 с.
52. Кундієв, Ю. І. Епідеміологія професійного раку в Україні [Текст] / Ю. І. Кундієв, Д. В. Варивончик // Матеріали XII з'їзду онкологів України, 20-22 вересня 2011 р. – Судак, 2011. – С. 10 –11.
53. Левитан, М. Х. Новые возможности дифференциальной диагностики и оценки методов терапии неспецифического язвенного колита и болезни Крона [Текст] / М. Х. Левитан, В. Б. Александров, М. Ю. Юрков // 3-й Всесоюзный съезд гастроэнтерологов : материалы съезда. – Москва ; Ленинград, 1984. – С. 468 –469.
54. Левитан, М. Х. Неспецифические колиты [Текст] / М. Х. Левитан, В. Д. Федоров, Л. Л. Капуллер. – Москва: Медицина, 1980. – 280 с.
55. Лечение болезни Крона в зависимости от активности и локализации процесса [Текст] / М. Х. Левитан [и др.] // Советская медицина.–1991. – № 7. – С. 79 –81.
56. Мак-Нейш, А. С. Болезнь Крона толстой кишки [Текст] / А. С. Мак-Нейш // Гастроэнтерология / под ред. Александра Вильямса Дж., Биндера Х. Дж. ; пер. с англ. – Москва : Медицина, 1985. – Т. 3. – С. 91–113.
57. Матяшин, И. М. Характеристика основных заболеваний толстого кишечника и прямой кишки по данным клиники [Текст] / И. М. Матяшин // Вопросы практической онкологии. – Донецк, 1966. – С. 3–8.
58. Матяшин, И. М. Хирургическая тактика при неспецифическом язвенном колите с учетом постколэктомических расстройств [Текст] / И. М. Матяшин // Клиническая хирургия. – 1981. – № 2. – С. 13–16.
59. Морфологічна діагностика хвороби Крона [Текст] / В. І. Русин [та ін.] // Український журнал хірургії. – 2013. – № 1 (20). – С. 13–17.
60. Мустяц, А. П. Оптимизация хирургического лечения тяжелых воспалительных заболеваний толстой кишки [Текст] : дис. ... доктора мед. наук: 14.01.03 : защищена 1995 г. / Мустяц Александр Павлович. – Донецк, 1995. – 366

с.

61. Неспецифический язвенный колит [Текст] / Ф. И. Комаров [и др.] – Москва : ООО «Медицинское информационное агентство», 2008. – 256 с.

62. Никитин, А. М. Реконструктивно-восстановительные операции с созданием тазовых тонкокишечных резервуаров у больных после колэктомии [Текст] / А. М. Никитин, Г. С. Михайлянц // Клинична хирургия. – 1989. – № 2. – С. 142–148.

63. Обоснование комплекса онкопрофилактических мероприятий среди населения экокризисного региона Украины [Текст] / С. В. Грищенко [и др.] // Матеріали XII з'їзду онкологів України, 20-22 вересня 2011 р. – Судак, 2011. – С. 6.

64. Олейников, П. Н. Хирургическое лечение болезни Крона [Текст] : автореф. дис. ... доктора мед. наук : 14.00.27 : защищена 1989 г. / Олейников, Павел Николаевич. – Москва, 1989. – 41 с.

65. Особенности возникновения и течения рака толстой кишки на фоне язвенного колита [Текст] / И. Л. Халиф [и др.] // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. – 2012. – № 1. – С. 57–63.

66. Парфенов, А. И. Болезнь Крона: к 70-летию описания терминального илеита [Текст] / Е. И. Парфенов // Consilium medicum. – 2002. – Vol. 4, № 1 – Р. 33–37.

67. Першко, А. М. Неспецифический язвенный колит: диагностика и лечение [Текст] / А. М. Першко, Б. Х. Самедов, О. А. Рукшина. – Санкт-Петербург : ООО «Техностроймаш», 2003. – 112 с.

68. Петров, В. П. Реконструктивно-восстановительные операции на толстой кишке [Текст] / В. П. Петров, Г. В. Лазарев, А. В. Китаев // Актуальные проблемы колопроктологии : материалы V всероссийской конференции. – Ростов-на-Дону, 2001. – С. 55–56.

69. Пойда, А. И. Новые методы хирургической реабилитации после колэктомии, колэктомии и резекции прямой кишки, колэктомии и экстирпации прямой кишки [Текст] / А. И. Пойда, В. М. Мельник // Харківська хірургічна

школа. – 2009. – № 2. – С. 73–76.

70. Порівняльна характеристика стану ураження злоякісними новоутвореннями міського та сільського населення України [Текст] / І. Б. Щепотін [та ін.] // Матеріали XII з'їзду онкологів України, 20-22 вересня 2011 р. – Судак, 2011. – С. 15.

71. Проблема оценки канцерогенного риска воздействия химических загрязнений окружающей среды [Текст] / С. М. Новикова [и др.] // Гигиена и санитария – 1998. – № 1. – С. 29–34.

72. Прогнозирование онкологической ситуации в угледобывающих регионах [Текст] / Г. В. Бондарь [и др.] // Матеріали XII з'їзду онкологів України, 20-22 вересня 2011 р. – Судак, 2011. – С. 3.

73. Рак толстой кишки у больных неспецифическим язвенным колитом [Текст] / Б. В. Киркин [и др.] // Клиническая медицина. – 1988. – № 9. – С. 108–113.

74. Реконструктивно-восстановительные операции у больных с илеоколотомой [Текст] / Ф. И. Гюльмамедов [и др.]. – Москва, 2001. – 267 с.

75. Румянцев, В. Г. Язвенный колит: руководство для врачей [Текст] / В. Г. Румянцев. – Москва : ООО «Медицинское информационное агенство», 2009. – 424 с.

76. Румянцев, В. Г. Местная терапия дистальных форм язвенного колита [Текст] / В. Г. Румянцев, В. А. Рогозина, В. А. Осина // Consilium medicum (приложение «Гастроэнтерология»). – 2002. – Т. 4, № 1. – С. 38–44.

77. Семенов, В. П. Роль илеоколопластики в восстановительных операциях на толстой кишке [Текст] : дис. ... канд. мед. наук : 14. 777 : защищена 1969 г. / Семенов Валерий Петрович. – Донецк, 1969. – 241 с.

78. Сергевнин, В. В. К обоснованию илеоректального анастомоза при неспецифическом язвенном колите [Текст] : дис. ... доктора мед. наук : 14.00.27 : защищена 1974 г. / Сергевнин Вячеслав Васильевич. – Москва, 1974. – 274 с.

79. Сергиенко, Е. Н. Особенности структурных изменений слизистой оболочки толстой кишки при обострении хронического колита [Текст] / Е. Н.

Сергиенко, Н. Ф. Дейнеко // Российский гастроэнтерологический журнал. – 2000. – № 4. – С. 146–147.

80. Смагулов, Н. К. Гигиеническая оценка загрязнения воздуха ароматическими углеводородами с учетом процессов их трансформации в атмосфере промышленного региона [Текст] / Н. К. Смагулов, Т. Р. Крашановская, В. А. Узбеков // Гигиена и санитария – 1997. – № 4. – С. 12–15.

81. Современные аспекты лечения рака толстой кишки, осложненного кишечной непроходимостью [Текст] / Г. В. Бондарь [и др.] // Клиническая хирургия. – 2000 – № 9. – С. 20–21.

82. Современные аспекты этиопатогенеза, диагностики и лечения болезни Крона (научный обзор) [Текст] / В. В. Хацко [и др.] // Український журнал хірургії. – 2012. – № 4 (19). – С. 133–136.

83. Уайтхед, Р. Предраковые состояния толстой кишки [Текст] / Р. Уайтхед // Предраковые состояния / под ред. Р. Л. Картера. – Москва : Медицина, 1987. – С. 254–278.

84. Успехи и проблемы в лечении рака прямой кишки (40-летний опыт клиники) [Текст] / Г. В. Бондарь [и др.] // Новообразования. – 2009. – № 3-4. – С. 20–21.

85. Участие лактата в «парадоксе Хелстрёма» [Текст] / О. П. Шатова [и др.] // Патологія. – 2011. – Т. 8, № 2. – С. 73–75.

86. Федоров, В. Д. Реконструктивные операции у больных неспецифическим язвенным колитом и болезнью Крона [Текст] / В. Д. Федоров, П. Н. Олейников, В. Ю. Алипов // Хирургия – 1989. – № 10. – С. 74–77.

87. Филин, В. А. Современные аспекты этиологии и патогенеза неспецифического язвенного колита [Текст] / В. А. Филин, В. С. Салмова, Е. Е. Вартопетова // Педиатрия. – 2000. – № 6. – С. 95–99.

88. Халиф, И. Л. Воспалительные заболевания кишечника (неспецифический язвенный колит и болезнь Крона) клиника, диагностика, лечение [Текст] / И. Л. Халиф, И. Д. Лоранская. – Москва : Миклош, 2004. – 88 с.

89. Юдин, И. Ю. Неспецифический язвенный колит (клиника, диагностика,

хирургическое лечение) [Текст] / И. Ю. Юдин. – Ленинград : Медицина, 1968. – 188 с.

90. Юдин, И. Ю. Хирургическое лечение неспецифического язвенного колита [Текст] / И. Ю. Юдин. – Москва : Медицина, 1976. – 200 с.

91. Юхтин, В. И. Оценка различных типов илеоректального анастомоза после колэктомии [Текст] / В. И. Юхтин, И. Н. Хуторянский // Хирургия. – 1986. – № 3. – С. 103–108.

92. Юхтин, В. И. Полипы желудочно-кишечного тракта [Текст] / В. И. Юхтин. – Москва : Медицина, 1978. – 78 с.

93. Яицкий, Н. А. Реконструктивно-восстановительные операции при «короткой культе» прямой кишки [Текст] / Н. А. Яицкий, С. А. Васильев // Хирургия 2000 : сборник тезисов. – Москва, 2000. – С. 400–401.

94. Advances in the Diagnosis and Management of Colonic Dysplasia in Patients With Inflammatory Bowel Disease [Text] / S. Cohen-Mekelburg [et al.] // Gastroenterol. Hepatol. (N Y). – 2017. – Vol. 13, № 6. – P. 357–362.

95. A reproducible grading scale for histological assessment of inflammation in ulcerative colitis [Text] / K. Geboes [et al.] // Gut. – 2000. – Vol. 47, № 3. – P. 404–409.

96. Analysis of DNA Methylation at Specific Loci in Stool Samples Detects Colorectal Cancer and High-Grade Dysplasia in Patients With Inflammatory Bowel Disease [Text] / J. B. Kisiel [et al.] // Clin. Gastroenterol. Hepatol. – 2019. – Vol. 17, № 5. – P. 914–921.

97. Ansell, J. Surgical Management of Dysplasia and Cancer in Inflammatory Bowel Disease [Text] / J. Ansell, F. Grass, A. Merchea // Surg. Clin. North. Am. – 2019. – Vol. 99, № 6. – P. 1111–1121.

98. Anti-inflammatory and Antitumor Activity of a Triple Therapy for a Colitis-Related Colorectal Cancer [Text] / G. Figueroa-González [et al.] // J. Cancer. – 2016. – Vol. 7, № 12. – P. 1632–1644.

99. Association Between Indefinite Dysplasia and Advanced Neoplasia in Patients With Inflammatory Bowel Diseases Undergoing Surveillance [Text] / R. Mahmoud [et

al.] // Clin. Gastroenterol. Hepatol. – 2019. – pii: S1542-3565. doi: 10.1016/j.cgh.2019.08.032.

100. Associations between single-nucleotide polymorphisms and inflammatory bowel disease-associated colorectal cancers in inflammatory bowel disease patients : a meta-analysis [Text] / H. Li [et al.] // Clin Transl Oncol. – 2017. – Vol. 19, № 8. – P. 1018–1027.

101. Association of Aneuploidy and Flat Dysplasia With Development of High-Grade Dysplasia or Colorectal Cancer in Patients With Inflammatory Bowel Disease [Text] / J. H. Tsai [et al.] // Gastroenterology. – 2017. – Vol. 153, № 6. – P. 1492–1495.

102. Bargen, J. A. Chronic ulcerative colitis associated with malignant disease. 1928 [Text] / J. A. Bargen // Dis. Colon. Rectum. – 1994. – Vol. 37, № 7. – P. 727–730.

103. Beintaris, I. Advanced imaging in colonoscopy: contemporary approach to dysplasia surveillance in inflammatory bowel disease [Text] / I. Beintaris, M. Rutter // Frontline Gastroenterol. – 2016. – Vol. 7, № 4. – P. 308–315.

104. Bernstein, C. N. 5-aminosalicylate is not chemoprophylactic for colorectal cancer in IBD: a population based study [Text] / C. N. Bernstein, Z. Nugent, J. F. Blanchard // Am. J. Gastroenterol. – 2011. – Vol. 106, № 4. – P. 731–736.

105. Bilinski, C. Inflammation associated with neoplastic colonic polyps [Text] / C. Bilinski, J. Burleson, F. Forouhar // Ann. Clin. Lab. Sci. – 2012. – Vol. 42, № 3. – P. 266–270.

106. Brooks, G. A. Lactate shuttles in nature [Text] / G. A. Brooks // Biochem Soc. Trans. – 2002. – Vol. 30, № 2. – P. 258–264.

107. Cancer and inflammatory bowel disease in the elderly [Text] / S. Taleban [et al.] // Dig. Liver Dis. – 2016. – Vol. 48, № 10. – P. 1105–1111.

108. Cancer in Elderly Onset Inflammatory Bowel Disease: A Population-Based Study [Text] / H. Cheddani [et al.] // Am J Gastroenterol. – 2016. – Vol. 111, № 10. – P. 1428–1436.

109. Cancer Risk in Inflammatory Bowel Disease: A 6-Year Prospective Multicenter Nested Case-Control IG-IBD Study [Text] / L. Biancone [et al.] // Inflamm. Bowel Dis. – 2020. – Vol. 26, № 3 – P. 450 –459.

110. Cancer Risk in the Early Stages of Inflammatory Bowel Disease in Korean Patients: A Nationwide Population-based Study [Text] / Y. S. Jung [et al.] // J. Crohns Colitis. – 2017. – Vol. 11, № 8. – P. 954–962.

111. Cancer Risk in 2621 Chinese Patients with Inflammatory Bowel Disease: A Population-based Cohort Study [Text] / J. So [et al.] // Inflamm. Bowel Dis. – 2017. – Vol. 23, № 11. – P. 2061–2068.

112. Central role of lactic acidosis in cancer cell resistance to glucose deprivation-induced cell death [Text] / H. Wu [et al.] // J. Pathol. – 2012. – Vol. 227, № 2 – P. 189–199.

113. Characteristics and Progression of Preclinical Inflammatory Bowel Disease [Text] / I. Rodríguez-Lago [et al.] // Clin. Gastroenterol. Hepatol. – 2018. – Vol. 16, № 9. – P. 1459–1466.

114. Chemopreventive effects of 5-aminosalicylic acid on inflammatory bowel disease-associated colorectal cancer and dysplasia: a systematic review with meta-analysis [Text] / X. Qiu [et al.] // Oncotarget. – 2017. – Vol. 8, № 1. – P. 1031–1045.

115. Chemoprevention of colorectal cancer in inflammatory bowel disease [Text] / A. C. Ehrlich [et al.] // Expert Rev. Anticancer Ther. – 2017. – Vol. 17, № 3. – P. 247–255.

116. Chemotherapy Tolerance and Oncologic Outcomes in Patients With Colorectal Cancer With and Without Inflammatory Bowel Disease [Text] / J. Axelrad [et al.] // Clin. Colorectal. Cancer. – 2017. – Vol. 16, № 3. – e205–e210.

117. Clarke, W. T. Colorectal cancer surveillance in inflammatory bowel disease: Practice guidelines and recent developments [Text] / W. T. Clarke, J. D. Feuerstein // World J. Gastroenterol. – 2019. – Vol. 25, № 30. – P. 4148–4157.

118. Clarke, W. T. Updates in colorectal cancer screening in inflammatory bowel disease [Text] / W. T. Clarke, J. D. Feuerstein // Curr. Opin Gastroenterol. – 2018. – Vol. 34, № 4. – P. 208–216.

119. Colorectal cancer complicating inflammatory bowel disease: a comparative study of Crohn's disease vs ulcerative colitis in 34 patients / M. Ouaïssi, L. Maggiori, A. Alves [et al.] // Colorectal Dis. – 2011 – Vol. 13, № 6 – P. 684–688.

120. Colorectal cancer in inflammatory bowel disease: review of the evidence [Text] / D. S. Keller [et al.] // *Tech Coloproctol.* – 2019. – Vol. 23, № 1. – P. 3–13.
121. Colorectal Cancer in Patients With Inflammatory Bowel Disease: The Need for a Real Surveillance Program [Text] / R. Fornaro [et al.] // *Clin. Colorectal. Cancer.* – 2016. – Vol. 15, № 3. – P. 204–212.
122. Colorectal cancer resection rates in patients with inflammatory bowel disease: a population-based study [Text] / U. Navaneethan [et al.] // *Gastroenterol. Rep. (Oxf).* – 2018. – Vol. 6, № 4. – P. 263–269.
123. Colorectal Cancer Risk in Patients With Lynch Syndrome and Inflammatory Bowel Disease [Text] / L. A. Derikx [et al.] // *Clin. Gastroenterol. Hepatol.* – 2017. – Vol. 15, № 3. – P. 454–458.
124. Connelly, T. M. The surgical treatment of inflammatory bowel disease-associated dysplasia [Text] / T. M. Connelly, W. A. Koltun // *Expert Rev Gastroenterol Hepatol.* – 2013. – Vol. 7, № 4. – P. 307–321.
125. Colorectal carcinoma in the course of inflammatory bowel diseases [Text] / A. Hnatyszyn [et al.] // *Hered. Cancer Clin. Pract.* – 2019. – Vol. 17. – P. 18.
126. Crohn's disease and cancer: a population-based cohort study [Text] / P. G. Persson [et al.] // *Gastroenterology.* – 1994. – Vol. 107, № 6. – P. 1675–1679.
127. Crohn's disease and colorectal cancer [Text] / C. D. Gillen [et al.] // *Gut.* – 1994. – Vol. 35, № 5. – P. 651–655.
128. Crohn's disease and colorectal cancer; rectal cancer complicating longstanding active perianal disease [Text] / G. Nikiaas [et al.] // *Am. J. Gastroenterol.* – 1995. – Vol. 90, № 2. – P. 216–219.
129. Crump, M. Lymphoma of the gastrointestinal tract [Text] / M. Crump, M. Gospodarowicz, F. A. Shepherd // *Semin. Oncol.* – 1999 – Vol.26, № 3. – P. 324–337.
130. Cui, L. Pay more attention to the role of surgery on the treatment of ulcerative colitis in China [Text] / L. Cui // *Zhonghua Wei Chang. Wai Ke Za Zhi.* – 2013. – Vol.16, № 4. – P. 319–322.
131. Current management of inflammatory bowel disease and colorectal cancer [Text] / M. C. Mattar [et al.] // *Gastrointest. Cancer Res.* – 2011. – Vol. 4, № 2. – P.

53–61.

132. Cytomegalovirus in colorectal cancer and idiopathic ulcerative colitis [Text] / V. C. Mariguela [et al.] // Rev. Inst. Med. Trop. Sao. Paulo. – 2008 – Vol. 50, № 2. – P. 83–87.

133. Cytotoxic T lymphocyte antigen-4 promoter gene polymorphism is significantly associated with ulcerative colitis [Text] / F. Zhou [et al.] // Zhonghua. Nei. Ke. Za. Zhi. – 2006. – Vol. 45, № 6. – P. 478–481.

134. Das, P. Risk of dysplasia and adenocarcinoma following restorative proctocolectomy for ulcerative colitis [Text] / P. Das, M. W. Johnson, P. P. Tekkis // Colorectal Dis. – 2007. – Vol. 9, № 1. – P. 15–27.

135. Dawson, I. M. The development of carcinoma of the large intestine in ulcerative colitis [Text] / I. M. Dawson, J. Pryse-Davies // Br. J. Surg. – 1959. – Vol. 47, № 9. – P. 113–128.

136. DNA Methylation and Mutation of Small Colonic Neoplasms in Ulcerative Colitis and Crohn's Colitis: Implications for Surveillance [Text] / D. H. Johnson [et al.] // Inflamm. Bowel Dis. – 2016. – Vol. 22, № 7. – P. 1559–1567.

137. Dysplasia in inflammatory bowel disease [Text] / A. Driessen [et al.] // Acta Gastroenterol. Belg. – 2017. – Vol. 80, № 2. – P. 299–308.

138. Dynamics of Genome Alterations in Crohn's Disease – Associated Colorectal Carcinogenesis [Text] / D. Hirsch [et al.] // Clin. Cancer Res. – 2018. – Vol. 24, № 20. – P. 4997–5011.

139. Doll, R. Epidemiological evidence of the effects of behavior and the environment on the risk of human cancer [Text] / R. Doll // Recent Results Cancer Res. – 1998. – Vol. 154. – P. 3–21.

140. Doll, R. Urban and rural factors in the etiology of cancer [Text] / R. Doll // Int. J. Cancer. – 1991. – Vol 47, № 6. – P. 803–810.

141. Dulai, P. S. Colorectal Cancer and Dysplasia in Inflammatory Bowel Disease: A Review of Disease Epidemiology, Pathophysiology, and Management [Text] / P. S. Dulai, W. J. Sandborn, S. Gupta // Cancer Prev Res (Phila). – 2016. – Vol. 9, № 12. – P. 887–894.

142. Dysplasia associated lesion or mass (DALM) detected by colonoscopy in longstanding ulcerative colitis: an indication for colectomy [Text] / M. Blackstone [et al.] // *Gastroenterology*. – 1981. – Vol. 80, № 2. – P. 366–374.

143. Dysplasia complicating chronic ulcerative colitis: is immediate colectomy warranted? [Text] / S. R. Gorfine [et al.] // *Dis. Colon Rectum*. – 2000. – Vol. 43, № 11. – P. 1575–1581.

144. Edible ginger-derived nanoparticles: A novel therapeutic approach for the prevention and treatment of inflammatory bowel disease and colitis-associated cancer [Text] / M. Zhang [et al.] // *Biomaterials*. – 2016. – Vol. 101. – P. 321–340.

145. Efthymiou, M. Cancer surveillance strategies in ulcerative colitis: the need for modernization [Text] / M. Efthymiou, A. Taylor, M. A. Kamm // *Inflamm. Bowel Dis* – 2011. – Vol. 17, № 8. – P. 1800–1813.

146. Epidemiology of colitis complicating cancer-postoperative cancer in ulcerative colitis and anorectal cancer in Crohn's disease [Text] / A. Sugita [et al.] // *Nihon Rinsho*. – 2016. – Vol. 74, № 11. – P. 1796–1801.

147. Endo, Y. Involvement of activation-induced cytidine deaminase in the development of colitis-associated colorectal cancers [Text] / Y. Endo, H. Marusawa, T. Chiba // *J. Gastroenterol.* – 2011. – Vol. 46, № 1. – P. 6–10.

148. Family History Associates With Increased Risk of Colorectal Cancer in Patients With Inflammatory Bowel Diseases [Text] / N. J. Samadder [et al.] // *Clin. Gastroenterol. Hepatol.* – 2019. – Vol. 17, № 9. – P. 1807–1813.

149. Farrukh, A. Surveillance for colorectal cancer and chemoprevention in ulcerative and Crohn'scolitis: The need for clinical strategies to increase effectiveness [Text] / A. Farrukh, J. F. Mayberry // *JGH Open*. – 2019. – Vol. 3, № 5. – P. 370–373.

150. Flynn, A. D. Chromoendoscopy for Dysplasia Surveillance in Inflammatory Bowel Disease [Text] / A. D. Flynn, J. F.Valentine // *Inflamm. BowelDis*. – 2018. – Vol. 24, № 7. – P. 1440–1452.

151. Full-Spectrum Endoscopy Improves Surveillance for Dysplasia in Patients With Inflammatory Bowel Diseases [Text] / R. W. Leong [et al.] // *Gastroenterology*. – 2017. – Vol. 152, № 6. – P. 1337–1344.

152. Fürst, A. Differential indications for ileoanal pouch anastomosis : Ulcerative colitis, familial adenomatous polyposis, synchronous colorectal cancer – Crohn's disease, constipation [Text] / A. Fürst // Chirurg. – 2017. – Vol. 88, № 7. – P. 555–558.

153. Garg, S. K. Risk of cancer in inflammatory bowel disease: going up, going down, or still the same? [Text] / S. K. Garg, E. V. Loftus Jr. // Curr. Opin. Gastroenterol. – 2016. – Vol. 32, № 4. – P. 274–281.

154. Geboes, K. From inflammation to lesion [Text] / K. Geboes // Acta Gastroenterol Belg. – 1994. – Vol. 57, № 5-6. – P. 273–284.

155. Geboes, K. What histologic features best differentiate Crohn's disease from ulcerative colitis? [Text] / K. Geboes // Inflamm. Bowel Dis. – 2008. – Vol. 14, № 2. – P. 168–169.

156. Genomic Alterations Observed in Colitis-Associated Cancers Are Distinct From Those Found in Sporadic Colorectal Cancers and Vary by Type of Inflammatory Bowel Disease [Text] / R. Yaeger [et al.] // Gastroenterology. – 2016. – Vol. 151, № 2. – P. 278–287.

157. Genomic characterization of colitis-associated colorectal cancer [Text] / H. Kameyama [et al.] // World J. Surg. Oncol. – 2018. – Vol. 16, № 1. – P. 121.

158. Green, S. Rectal cancer and inflammatory bowel disease: natural history and implications for radiation therapy [Text] / S. Green, R. G. Stock, A. J. Greenstein // Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys. – 1999. – Vol. 44, № 4. – P. 835–840.

159. Greifer, M. K. Update in the treatment of paediatric ulcerative colitis [Text] / M. K. Greifer, J. F. Markowitz // Expert. Opin. Pharmacother. – 2006. – Vol. 7, № 14. – P. 1907–1918.

160. High Adherence to Surveillance Guidelines in Inflammatory Bowel Disease Patients Results in Low Colorectal Cancer and Dysplasia Rates, While Rates of Dysplasia are Low Before the Suggested Onset of Surveillance [Text] / K. Singh [et al.] // J. Crohns Colitis. – 2019. – Vol. 13, № 10. – P. 1343–1350.

161. High Risk of Advanced Colorectal Neoplasia in Patients With Primary Sclerosing Cholangitis Associated With Inflammatory Bowel Disease [Text] / S. C. Shah [et al.] // Clin. Gastroenterol. Hepatol. – 2018. – Vol. 16, № 7. – P. 1106–1113.

162. High Risk of Anal and Rectal Cancer in Patients With Anal and/or Perianal Crohn's Disease [Text] / L. Beaugerie [et al.] // Clin. Gastroenterol. Hepatol. – 2018. – Vol. 16, № 6. – P. 892–899.
163. Hirsch, D. Crohn's disease-associated colorectal carcinogenesis : TP53 mutations and copy number gains of chromosome arm 5p as (early) markers of tumor progression [Text] / D. Hirsch, T. Gaiser // Pathologe. – 2018. – Vol. 39, Suppl. 2. – P. 253–261.
164. Huang, L. C. Dysplasia and Cancer in Inflammatory Bowel Disease [Text] / L. C. Huang, A. Merchea // Surg. Clin. North Am. – 2017. – Vol. 97, 3. – P. 627–639.
165. Ileal Pouch Excision: A Contemporary Observational Cohort [Text] / G. H. T. Worley [et al.] // Dis. Colon Rectum. – 2019. – Vol. 62, № 4. – P. 454–462.
166. Immunohistochemistry in the diagnosis of dysplasia in chronic inflammatory bowel disease colorectal polyps [Text] / B. E. Brahim [et al.] // Arab. J. Gastroenterol. – 2016. – Vol. 17, № 3. – P. 121–126.
167. Impaired outcome colitis-associated rectal cancer versus sporadic cancer [Text] / C. L. Klos [et al.] // J. Surg. Res. – 2016. – Vol. 204, № 1. – P. 123–129.
168. Incidence and classification of postcolonoscopy colorectal cancers in inflammatory bowel disease: a Dutch population-based cohort study [Text] / D. S. J. Wintjens [et al.] // J. Crohns Colitis. – 2018. – № 12. – P. 777–783.
169. Inflammation, adenoma and cancer: objective classification of colon biopsy specimens with gene expression signature [Text] / O. Galamb [et al.] // Dis. Markers. – 2008. – Vol. 25, № 1. – P. 1–16.
170. Inflammation and disease duration have a cumulative effect on the risk of dysplasia and carcinoma in IBD: a case-control observational study based on registry data [Text] / U. Nieminen [et al.] // Int. J. Cancer. – 2014. – Vol. 134, № 1. – P. 189–196.
171. Inflammatory Bowel Disease Adversely Impacts Colorectal Cancer Surgery Short-term Outcomes and Health-Care Resource Utilization [Text] / M. Ramsey [et al.] // Clin. Transl. Gastroenterol. – 2017. – Vol. 8, № 11. – e127.
172. Inflammatory Bowel Disease and Small Bowel Cancer Risk, Clinical

Characteristics, and Histopathology: A Population-Based Study [Text] / R. D. Bojesen [et al.] // Clin Gastroenterol Hepatol. – 2017. – Vol. 15, № 12. – P. 1900–1907.

173. Inflammatory bowel disease, cancer and medication: Cancer risk in the Dutch population-based IBDSL cohort [Text] / T. R. van den Heuvel [et al.] // Int. J. Cancer. – 2016. – Vol. 139, № 6. – P. 1270–1280.

174. Inflammatory Bowel Disease Phenotype as Risk Factor for Cancer in a Prospective Multicentre Nested Case-Control IG-IBD Study [Text] / L. Biancone [et al.] // J. Crohns Colitis. – 2016. – Vol. 10, № 8. – P. 913–924.

175. Interrelations of Apoptotic and Cellular Senescence Genes Methylation in Inflammatory Bowel Disease Subtypes and Colorectal Carcinoma in Egyptians Patients [Text] / R. H. Salama [et al.] // Appl. Biochem. Biotechnol. – 2019. – Vol. 189, № 1. – P. 330–343.

176. Interval Colorectal Cancer in Inflammatory Bowel Disease: The Role of Guideline Adherence [Text] / K. E. Burke [et al.] // Dig. Dis. Sci. – 2020. – Vol. 65, № 1. – P. 111–118.

177. Intraperitoneal or subcutaneous: does location of the (colo)rectal stump influence outcomes after laparoscopic total abdominal colectomy for ulcerative colitis? [Text] / J. Gu [et al.] // Dis. Colon Rectum. – 2013. – Vol. 56, № 5. – P. 615–621.

178. Is stapled ileal pouch anal anastomosis a safe option in ulcerative colitis patients with dysplasia or cancer? [Text] / O. Zmora [et al.] // Int. J. Colorectal. Dis. – 2009. – Vol. 24, № 10. – P. 1181–1186.

179. Itzkowitz, S. H. Inflammation and cancer IV. Colorectal cancer in inflammatory bowel disease: the role of inflammation [Text] / S. H. Itzkowitz, X. Yio // Am. J. Physiol. Gastrointest. Liver. Physiol. – 2004. – Vol. 287, № 1. – P. 7–17.

180. Jawad, N. Inflammatory bowel disease and colon cancer [Text] / N. Jawad, N. Direkze, S. J. Leedham // Recent Results Cancer Res. – 2011. – Vol. 185, № 1. – P. 99–115.

181. Katon, R. M. Gastric linitis plastica with metastases to the colon: a mimic of Crohn`s disease [Text] / R. M. Katon, S. J. Brandier, K. Ireland // J. Clin. Gastroenterol. – 1989. – Vol. 11, № 5. – P. 555–560.

182. Katz, S. My treatment approach to the management of ulcerative colitis [Text] / S. Katz // Mayo Clin. Proc. – 2013. – Vol. 88, № 8. – P. 841–853.
183. Kerenyi, N. A. Why the incidence of cancer increasing the roil of light pollution [Text] / N. A. Kerenyi, E. Pandula, G. Feuer // Med-Hypotheses. – 1990. – Vol. 33, № 2. – P. 75–80.
184. Klampfer, L. Cytokines, Inflammation and Colon Cancer [Text] / L. Klampfer // Curr. Cancer Drug. – 2011. – Vol. 11, № 4. – P. 451–464.
185. Kulaylat, M. N. Ulcerative colitis and cancer [Text] / M. N. Kulaylat, M. T. Dayton // J. Surg. Oncol. – 2010. – Vol. 101, № 8 – P. 706–712.
186. Leijonmarck, C. E. Factors affecting colectomy rate in ulcerative colitis: an epidemiologic study [Text] / C. E. Leijonmarck, P. G. Persson, G. Hellers // Gut. – 1990. – Vol. 31, № 3. – P. 329–333.
187. Levesque, B. G. Atypical rectal bleeding: the challenge of diagnosing mild ulcerative colitis [Text] / B. G. Levesque, R. Pai, S. B. Shah // Dig. Dis. Sci. – 2010. – Vol. 55, № 3. – P. 586–588.
188. Lissner, D. Cancer Surveillance in Inflammatory Bowel Diseases [Text] / D. Lissner, B. Siegmund // Dtsch. Med. Wochenschr. – 2019. – Bd. 144, № 11. – S. 753–756.
189. Low Incidence of Dysplasia and Colorectal Cancer Observed among Inflammatory Bowel Disease Patients with Prolonged Colonic Diversion [Text] / W. Bettner [et al.] // Inflamm. Bowel Dis. – 2018. – Vol. 24, № 5. – P. 1092–1098.
190. Lower gastrointestinal malignancy in Crohn's disease [Text] / W. R. Connell [et al.] // Gut. – 1994. – Vol. 35, № 3 – P. 347–352.
191. Lui, R. N. S. The same intestinal inflammatory disease despite different genetic risk factors in the east and west? [Text] / R. N. S. Lui, S. C. Ng // Inflamm. Intest. Dis. – 2016. – № 1. – P. 78–84.
192. Malignant histiocytosis of the intestine simulating Crohn`s disease Report of a case [Text] / Y. Sakanoue [et al.] // Dis. Colon Rectum. – 1992. – Vol. 35, № 3. – P. 266–269.
193. Marion, J. F. Polypectomy versus proctocolectomy for adenoma patients

with long-standing ulcerative colitis [Text] / J. F. Marion // *Inflamm. Bowel Dis.* – 2006. – Vol. 12, № 9. – P. 914–915.

194. McLenathen, C. W. Surgical treatment of ulcerative colitis; a comparison of single-stage colectomy with other procedures [Text] / C. W. McLenathen, J. A. Weinberg // *Am. J. Surg.* – 1959. – Vol. 98, № 2 – P. 165–174.

195. Meta-analysis: serological markers and the risk of acute and chronic pouchitis [Text] / S. Singh [et al.] // *Aliment. Pharmacol. Ther.* – 2013. – Vol. 37, № 9. – P. 867–875.

196. Mesenchymal stromal cells protect cancer cells from ROS-induced apoptosis and enhance the Warburg effect by secreting STC1 [Text] / S. Ohkouchi [et al.] // *Mol. Ther.* – 2012. – Vol. 20, № 2. – P. 417–423.

197. Midkine is up-regulated in both cancerous and inflamed bowel, reflecting lymph node metastasis in colorectal cancer and clinical activity of ulcerative colitis [Text] / M. Krzystek-Korpaczka [et al.] // *Cytokine.* – 2017. – Vol. 89. – P. 68–75.

198. MicroRNA 301A Promotes Intestinal Inflammation and Colitis-Associated Cancer Development by Inhibiting BTG1 [Text] / C. He [et al.] // *Gastroenterology.* – 2017. – Vol. 152, № 6. – P. 1434–1448.

199. Moran, C. P. Endoscopic evaluation in diagnosis and management of inflammatory bowel disease [Text] / C. P. Moran // *World J. Gastrointest. Endosc.* – 2016. – Vol. 8, № 20. – P. 723–732.

200. Mouse models of intestinal inflammation and cancer [Text] / A. M. Westbrook [et al.] // *Arch. Toxicol.* – 2016. – Vol. 90, № 9. – P. 2109–2130.

201. Nearly a Third of High-Grade Dysplasia and Colorectal Cancer Is Undetected in Patients with Inflammatory Bowel Disease [Text] / S. Eluri [et al.] // *Dig. Dis. Sci.* – 2017. – Vol. 62, № 12. – P. 3586–3593.

202. Neurath, M. F. IL-23 in inflammatory bowel diseases and colon cancer [Text] / M. F. Neurath // *Cytokine Growth Factor Rev.* – 2019. – Vol. 45. – P. 1–8.

203. Ng, K. S. Ileal-anal pouches: A review of its history, indications, and complications [Text] / K. S. Ng, S. J. Gonsalves, P. M. Sagar // *World J. Gastroenterol.* – 2019. – Vol. 25, № 31. – P. 4320–4342.

204. Nijsten, M. W. Hypothesis: using the Warburg effect against cancer by reducing glucose and providing lactate [Text] / M. W. Nijsten, G. M. van Dam // *Med. Hypotheses*. – 2009. – Vol. 73, № 1. – P. 48–51.

205. No Association Between Pseudopolyps and Colorectal Neoplasia in Patients With Inflammatory Bowel Diseases [Text] / R. Mahmoud [et al.] // *Gastroenterology*. – 2019. – Vol. 156, № 5. – P. 1333–1344.

206. Oral mesalamine and clinical remission are associated with a decrease in the extent of long-standing ulcerative colitis [Text] / M. F. Picco [et al.] // *Inflamm. Bowel Dis.* – 2006 – Vol. 12, № 7 – P. 537–542.

207. Ornithine Decarboxylase in Macrophages Exacerbates Colitis and Promotes Colitis-Associated Colon Carcinogenesis by Impairing M1 Immune Responses [Text] / K. Singh [et al.] // *Cancer Res.* – 2018. – Vol. 78, № 15. – P. 4303–4315.

208. Parisian, K. R. Chronic pouch inflammation and risk for new-onset extraintestinal cancers in patients with restorative proctocolectomy for ulcerative colitis [Text] / K. R. Parisian, R. Lopez, B. Shen // *Inflamm. Bowel Dis.* – 2013. – Vol. 19, № 4. – P. 806–811.

209. Patients' knowledge and fear of colorectal cancer risk in inflammatory bowel disease [Text] / A. Lopez [et al.] // *J. Dig. Dis.* – 2016. – Vol. 17, № 6. – P. 383–391.

210. Patients with ulcerative colitis miss more days of work than the general population, even following colectomy [Text] / M. Neovius [et al.] // *Gastroenterology*. – 2013. – Vol. 144, № 3. – P. 536–543.

211. Pathological analysis of lesions within intestines resected due to ulcerative colitis [Text] / J. Wejman [et al.] // *Pol. J. Pathol.* – 2006. – Vol. 57, № 2 – P. 113–116.

212. Petras, R. E. Crohn's disease and intestinal carcinoma. A report of 11 cases with emphasis on associated epithelial dysplasia [Text] / R. E. Petras, S. H. Mir-Madjlessi, R. G. Farmer // *Ibid.* – 1987. – Vol. 93, № 6.– P. 1307–1314.

213. Pierce, E. S. Could *Mycobacterium avium* subspecies *paratuberculosis* cause Crohn's disease, ulcerative coliti and colorectal cancer? [Text] / E. S. Pierce // *Infect. Agent Cancer*. – 2018. – Vol. 13. – P. 1.

214. Possible Molecular Mechanisms by which Vitamin D Prevents Inflammatory Bowel Disease and Colitis-associated Colorectal Cancer [Text] / Z. Luan [et al.] // *Curr Med Chem.* – 2017. – Vol. 24, № 9. – P. 911–917.

215. Predictive value of the Pediatric Ulcerative Colitis Activity Index in the surgical management of ulcerative colitis [Text] / F. L. Gray [et al.] // *J. Pediatr. Surg.* – 2013. – Vol. 48, № 7. – P. 1540–1545.

216. Preoperative infliximab therapy does not increase morbidity and mortality after laparoscopic resection for inflammatory bowel disease [Text] / M. K. Krane [et al.] // *Dis. Colon Rectum.* – 2013. – Vol. 56, № 4. – P. 449–457.

217. Prevalence of inflammatory bowel disease related dysplasia and cancer in 1500 colonoscopies from a referral center in northwestern Greece [Text] / K. H. Katsanos [et al.] // *J. Crohns. Colitis.* – 2011. – Vol. 5, № 1. – P. 19–23.

218. Pulusu, S. S. R. Dysplasia and colorectal cancer surveillance in inflammatory bowel disease [Text] / S. S. R. Pulusu, I. C. Lawrance // *Expert Rev. Gastroenterol. Hepatol.* – 2017. – Vol. 11, № 8. – P. 711–722.

219. Quantifying exposure to diagnostic medical radiation in patients with inflammatory bowel disease: are we contributing to malignancy? [Text] / E. Newnham [et al.] // *Aliment. Pharmacol. Ther.* – 2007. – Vol. 26, № 7 – P. 1019–1024.

220. Rates and characteristics of postcolonoscopy colorectal cancer in the Swedish IBD population: what are the differences from a non-IBD population? [Text] / J. Stjärngrim [et al.] // *Gut.* – 2019. – Vol. 68, № 9. – P. 1588–1596.

221. Ray, G. Inflammatory bowel disease in India – Past, present and future [Text] / G. Ray // *World J. Gastroenterol.* – 2016. – Vol. 22, № 36. – P. 8123–8136.

222. Recurrence and survival rates of inflammatory bowel disease-associated colorectal cancer following postoperative chemotherapy: a comparative study [Text] / M. Dugum [et al.] // *Gastroenterol. Rep. (Oxf).* – 2017. – Vol. 5, № 1. – P. 57–61.

223. Relationship between the polymorphism of tumor necrosis factor- α -308 G>A and susceptibility to inflammatory bowel diseases and colorectal cancer: a meta-analysis [Text] / W. Fan [et al.] // *Eur. J. Hum. Genet.* – 2011. – Vol. 19, № 4. – P. 432–437.

224. Results from a retrospective analysis of colonoscopies for Inflammatory bowel disease and colorectal cancer in a Lebanese tertiary care centre [Text] / T. Saber [et al.] // *BMJ Open Gastroenterol.* – 2017. – Vol. 4, № 1. – e000167.
225. Resveratrol suppresses colitis and colon cancer associated with colitis [Text] / X. Cui [et al.] // *Cancer Prev. Res.* – 2010. – Vol. 3, № 4. – P. 549–559.
226. Risk of Early Colorectal Cancers Needs to Be Considered in Inflammatory Bowel Disease Care [Text] / S. Cohen-Mekelburg [et al.] // *Dig. Dis. Sci.* – 2019. – Vol. 64, № 8. – P. 2273–2279.
227. Risk of colorectal cancer in Asian patients with ulcerative colitis: a systematic review and meta-analysis [Text] / S. Bopanna [et al.] // *Lancet Gastroenterol. Hepatol.* – 2017. – Vol. 2, № 4. – P. 269–276.
228. Risk of colorectal cancer in inflammatory bowel diseases [Text] / M. S. Nadeem [et al.] // *Semin. Cancer. Biol.* – 2019. – pii: S1044S1044-579X(19)30016-1. doi: 10.1016/j.semcancer.2019.05.001.
229. Rubio, C. A. Severe Defects in the Macrophage Barrier to Gut Microflora in Inflammatory Bowel Disease and Colon Cancer [Text] / C. A. Rubio, P. T. Schmidt // *Anticancer Res.* – 2018. – Vol. 38, № 7. – P. 3811–3815.
230. Sengupta, N. Colorectal Cancer Screening in Inflammatory Bowel Disease [Text] / N. Sengupta, E. Yee, J. D. Feuerstein // *Dig. Dis. Sci.* – 2016. – Vol. 61, № 4. – P. 980–989.
231. Screening and surveillance methods for dysplasia in inflammatory bowel disease patients: Where do we stand? [Text] / M. Galanopoulos [et al.] // *World J. Gastrointest. Endosc.* – 2018. – Vol. 10, № 10. – P. 250–258.
232. Serum immunoinflammation-related protein complexes discriminate between inflammatory bowel disease and colorectal cancer [Text] / Y. H. Sun [et al.] // *Clin. Transl. Oncol.* – 2019. – Vol. 21, № 12. – P. 1680–1686.
233. Similarities and differences in clinical and pathologic features of inflammatory bowel disease-associated colorectal cancer in China and Canada / J. Li [et al.] // *Chin. Med. J.* – 2019. – Vol. 132, № 2. – P. 2664–2669.
234. Systematic review with meta-analysis: thiopurines decrease the risk of

colorectal neoplasia in patients with inflammatory bowel disease [Text] / M. J. Lu [et al.] // *Aliment Pharmacol Ther.* – 2018. – Vol. 47, № 3. – P. 318–331.

235. Skowrońska-Piekarska, U. The impact of the nutritional state of patients on the results of the surgical treatment of ulcerative colitis [Text] / U. Skowrońska-Piekarska, K. Matysiak, A. Sowińska // *Pol. Przegl. Chir.* – 2013. – Vol. 85, № 8. – P. 424–432.

236. Spiceland, C. M. Endoscopy in inflammatory bowel disease: Role in diagnosis, management, and treatment [Text] / C. M. Spiceland, N. Lodhia // *World J. Gastroenterol.* – 2018. – Vol. 24, № 35. – P. 4014–4020.

237. Shinagawa, T. Colitis-associated cancer in inflammatory bowel disease and effective endoscopic surveillance programs [Text] / T. Shinagawa, K. Hata, T. Watanabe // *Nihon Rinsho.* – 2017. – Vol. 75, № 3. – P. 471–476.

238. Statin Use Is Associated With Reduced Risk of Colorectal Cancer in Patients With Inflammatory Bowel Diseases [Text] / A. N. Ananthakrishnan [et al.] // *Clin. Gastroenterol. Hepatol.* – 2016. – Vol. 14, № 7. – P. 973–979.

239. Stidham, R. W. Colorectal Cancer in Inflammatory Bowel Disease [Text] / R. W. Stidham, P. D. R. Higgins // *Clin. Colon. Rectal. Surg.* – 2018. – Vol. 31, № 3. – P. 168–178.

240. Strategies for Detecting Colorectal Cancer in Patients with Inflammatory Bowel Disease: A Cochrane Systematic Review and Meta-Analysis [Text] / W. A. Bye [et al.] // *Am. J. Gastroenterol.* – 2018. – Vol. 113, № 12. – P. 1801–1809.

241. Strategies for detecting colon cancer in patients with inflammatory bowel disease [Text] / W. A. Bye [et al.] // *Cochrane Database Syst Rev.* – 2017. – Issue 9. – CD000279.

242. Systematic review with meta-analysis: use of 5-aminosalicylates and risk of colorectal neoplasia in patients with inflammatory bowel disease [Text] / S. Bonovas [et al.] // *Aliment. Pharmacol. Ther.* – 2017. – Vol. 45, № 9. – P. 1179–1192.

243. Targeted mutational analysis of inflammatory bowel disease-associated colorectal cancers [Text] / L. Alpert [et al.] // *Hum Pathol.* – 2019. – Vol. 89. – P. 44–50.

244. Taylor, S. Diagnosis and treatment of inflammatory bowel disease [Text] / S. Taylor, A. J. Lobo // Practitioner. – 2016. – Vol. 260 (1795). – P. 19–23.
245. The continuing uncertainty about cancer risk in inflammatory bowel disease [Text] / H. O. Adami [et al.] // Gut. – 2016. – Vol. 65, № 6. – P. 889–893.
246. The Impact of Inflammatory Bowel Disease in Canada 2018: Extra-intestinal Diseases in IBD [Text] / C. N. Bernstein [et al.] // J. Can. Assoc. Gastroenterol. – 2019. – Vol. 2, Suppl. 1. – P. S73–S80.
247. The positioning of colectomy in the treatment of ulcerative colitis in the era of biologic therapy [Text] / A. Windsor [et al.] // Inflamm. Bowel. Dis. – 2013. – Vol. 19, № 12. – P. 2695–2703.
248. Therapeutic strategy in unresectable metastatic colorectal cancer [Text] / B. Chibaudel [et al.] // Ther. Adv. Med. Oncol. – 2012. – Vol. 4, № 2. – P. 75–89.
249. Tight junctions in inflammatory bowel diseases and inflammatory bowel disease associated colorectal cancer [Text] / J. Landy [et al.] // World J. Gastroenterol. – 2016. – Vol. 22, № 11. – P. 3117–3126.
250. Total and cancer mortality in a cohort of ulcerative colitis and Crohn's disease patients: The Florence inflammatory bowel disease study, 1978-2010 [Text] / S. Caini [et al.] // Dig Liver Dis. – 2016. – Vol. 48, № 10. – P. 1162–1167.
251. Tubiana, M. Trends in primary and secondary prevention [Text] / M. Tubiana // Cancer-Detect-Prev. – 1991. – Vol. 15, № 1. – P. 1–5.
252. Tyrosine phosphorylation of lactate dehydrogenase A is important for NADH/NAD(+) redox homeostasis in cancer cells [Text] / J. Fan [et al.] // Mol. Cell Biol. – 2011. – Vol. 31, № 24. – P. 4938–4950.
253. Ulcerative colitis [Text] / O. H. Nielsen [et al.] // Ugeskr. Laeger. – 2013. – Vol. 175, № 20. – P. 1412–1416.
254. Ulcerative colitis and colorectal cancer: a population-based study [Text] / A. Ekblom [et al.] // N. Engl. J. Med. – 1990 – Vol. 323, № 18. – P. 1228–1233.
255. Ulcerative Colitis: Shifting Sands [Text] / Geert R. A. M. D'Haens[et al.] // Drugs. – 2019. – Vol. 19, № 2. – P. 227–234.
256. Ullman, T. A. Intestinal inflammation and cancer / T. A. Ullman, S. H.

Itzkowitz // Gastroenterology. – 2011 – Vol. 140, № 6. – P. 1807–1816.

257. Vegh, Z. Epidemiology of inflammatory bowel diseases from west to east [Text] / Z. Vegh, Z. Kurti, P. L. Lakatos // J. Dig. Dis. – 2017. – Vol. 18. – P. 92–98.

258. Vitamin D receptor FokI polymorphism and the risks of colorectal cancer, inflammatory bowel disease, and colorectal adenoma [Text] / Y. A. Cho [et al.] // Sci Rep. – 2018. – Vol. 8, № 1. – P. 12899.

259. Warburg, O. On the origin of cancer cells [Text] / O. Warburg // Science. – 1956. – Vol. 123, № 3191. – P. 309–314.

260. Warren, S. Pathogenesis of ulcerative colitis [Text] / S. Warren, S. C. Sommers // Am. J. Pathol. – 1949. – Vol. 25, № 4. – P. 657–679.

261. Whole Exome Sequencing of Ulcerative Colitis-associated Colorectal Cancer Based on Novel Somatic Mutations Identified in Chinese Patients [Text] / P. Yan [et al.] // Inflamm. Bowel Dis. – 2019. – Vol. 25, № 8. – P. 1293–1301.

262. Zeroing in on endoscopic and histologic mucosal healing to reduce the risk of colorectal neoplasia in inflammatory bowel disease [Text] / A. P. Saxena [et al.] // Gastrointest. Endosc. – 2017. – Vol. 86, № 6. – P. 1012–1014.

263. Zheng, H. H. Increased risk of colorectal neoplasia in patients with primary sclerosing cholangitis and inflammatory bowel disease: a meta-analysis of 16 observational studies [Text] / H. H. Zheng, X. L. Jiang // Eur. J. Gastroenterol. Hepatol. – 2016. – Vol. 28, № 4. – P. 383–390.