

УДК 616.348.002-002.44+616.345-006.6-07

**ЯЗВЕННЫЙ КОЛИТ И РАК ТОЛСТОЙ КИШКИ:
АКТУАЛЬНЫЕ И НЕРЕШЕННЫЕ ВОПРОСЫ ДИАГНОСТИКИ****Е.Н. Колодей,**

ГБУЗ НО «Нижегородская областная клиническая больница им. Н.А. Семашко»

Колодей Елена Николаевна – e-mail: kolodey@yandex.ru

Обзор литературы посвящен нерешенным вопросам ранней диагностики рака толстой кишки на фоне язвенного колита. Диагностика рака толстой кишки на фоне язвенного колита представляет трудности для клиницистов. Риск малигнизации при язвенном колите в 8 раз выше, чем в общей популяции. Дисплазия слизистой оболочки кишечника является наиболее важным морфологическим фактором риска развития рака толстой кишки. Разработка и применение новых способов диагностики позволит раньше диагностировать злокачественные изменения слизистой оболочки толстой кишки на фоне язвенного колита

Ключевые слова: язвенный колит, рак толстой кишки, дисплазия.

Review of the literature devoted to the unresolved issues of early diagnosis of cancer of the colon against ulcerative colitis. Diagnosis of colorectal cancer in the background of ulcerative colitis is difficult for clinicians. The risk of malignancy in ulcerative colitis is 8 times higher than in the general population. Dysplasia of the intestinal mucosa is the most important morphological risk factor for cancer of the large intestine. Development and application of new methods of diagnosis will allow earlier diagnosis of malignant changes of the colonic mucosa against ulcerative colitis.

Key words: ulcerative colitis, colon cancer, dysplasia.**Некоторые патогенетические особенности язвенного колита и рака толстой кишки**

Язвенный колит (ЯК) и рак толстой кишки (РТК) представляют одну из самых актуальных проблем современной гастроэнтерологии. За последние годы в экономически развитых странах регистрируется рост числа больных как ЯК, так и РТК [1, 2, 3].

ЯК характеризуется хроническим воспалением в слизистой оболочке толстой кишки. В течение последних лет в клинической практике для обозначения ЯК в качестве синонима используют термин «неспецифический язвенный колит». Этиология этого заболевания остается невыясненной, патогенетические механизмы изучены недостаточно. Современный арсенал наших знаний, несмотря на значительный прорыв в изучении патогенеза заболевания и разработку новых способов лечения ЯК, не позволяет считать проблему решенной. Многолетнее хроническое воспаление ассоциировано с возможностью развития злокачественного патологического процесса в слизистой оболочке толстой кишки. Генетический риск определяет специфику развития воспалительных заболеваний кишечника: язвенного колита или болезни Крона (БК), но только около 20% выявленных отклонений можно было связать с известными генетическими локусами. Расшифровка генетических вариантов чрезвычайно сложна, но позволяет изучить сложный патогенез этих заболеваний [4].

Пристальное изучение молекулярно-генетических основ воспалительных заболеваний кишечника, иммунологических сдвигов при них имеет практическую цель – выявление возможных маркеров ЯК, разработку новых подходов к лечению. Так, для ЯК характерно выявление в крови антинейтрофильных антител (ANCA) [5]. В слизистой оболочке толстой кишки при ЯК выявляются IgG-1 содержащие клетки, вырабатываемые в ответ на пептидные антигены [6]. При ЯК в слизистой оболочке кишечника повышено содержание субпопуляций лимфоцитов по типу иммунного ответа Th-2

[7, 8], выработка этих клеток, в свою очередь, определяется типом цитокинов. Цитокины – олигопептидные молекулы, выполняющие функцию межклеточного взаимодействия, вырабатываемые лимфоцитами, нейтрофилами, макрофагами, клетками сосудистого эпителия. При ЯК – это ИЛ-10, ИЛ-4, ИЛ-13 [8, 9]. Причины нарушенного баланса цитокинов при ЯК неизвестны, но предполагают, что это связано с аномальным иммунным ответом и персистенцией одного или нескольких антигенов, нарушенным взаимодействием между иммунной системой слизистой оболочки кишечника и кишечной микрофлорой. Бактерии, живущие в кишечнике, могут индуцировать и поддерживать хроническое кишечное воспаление [10, 11, 12, 13, 14].

Таким образом, ЯК характеризуется сложными нарушениями гомеостаза различного характера. Диагностика заболевания, активности воспалительного процесса возможны по выявлению отдельных, специфических маркеров, но возможен подход и с другой стороны – регистрация итогового гомеостатического сдвига, характерного для ЯК, в главной внутренней среде организма – крови.

Молекулярные механизмы РТК, ассоциированного с ЯК, изучены недостаточно. Основой развития неоплазии на фоне длительно текущего воспаления являются молекулярные нарушения, аналогичные таковым при ненаследственном РТК. Это касается большой группы протоонкогенов (в частности, семейства *ras*), генов супрессоров опухолей (APC и DCC), генов-регуляторов апоптоза (*p53* и *bcl-2*) и других [15, 16, 17, 18, 19]. Практически все генные мутации, участвующие в патогенезе спорадического колоректального рака, обнаружены и при РТК, на фоне ЯК. Однако частота этих генных повреждений в последнем случае значительно меньше.

Например, мутации *K-ras*, характерные для спорадического РТК, при ЯК встречаются очень редко. Более того, хронология развития молекулярных нарушений при колитассоциированной неоплазии иная. Так, например, мутации APC

гена при спорадическом РТК являются ключевыми и наиболее ранними. В то же время при ЯК они обнаруживаются на поздних стадиях дисплазии или при наличии злокачественного роста. В противоположность этому мутации гена p53 возникают значительно раньше, чем при спорадическом раке [15]. Свою лепту в процесс канцерогенеза, безусловно, вносят молекулярные механизмы, связанные с непосредственным длительным повреждением ткани вследствие хронического воспаления и окислительного стресса [20].

Известно, что уротензин2 (U-II) является циклическим пептидом, вовлеченным в регулирование процессов развития рака. U-II вызывает пролиферативные эффекты на человеческий corticoadrenal рак, и этот эффект установлен через взаимодействие с рецептором U-II, белок GcRP (UTR).

Проведенные исследования показывают, что UTR выражен только в маленьком проценте нормальных толстокишечных эпителиальных клеток, тогда как его уровень проявления увеличивается в толстокишечных аденомах и, в более высоком уровне, в раковых клетках толстой кишки. Пептиды антагонисты и U-II значительно стимулируют рост раковой клетки толстой кишки. Была выдвинута гипотеза, что U-II/UTR медиаторный путь может играть роль в канцерогенезе толстой кишки [21].

Трудности диагностики и факторы риска развития рака толстой кишки на фоне язвенного колита

Диагностика РТК на фоне ЯК представляет трудности для клиницистов.

Больные с ЯК относятся к 3-й группе (группе высокого риска) по развитию РТК (примерно 1% населения). Известно, что риск малигнизации при ЯК в 8 раз выше, чем в общей популяции [22]. В России частота РТК при ЯК составляет 1,6–6,1% [23, 24].

Факторы риска развития РТК при ЯК изучены недостаточно. К ним относятся: протяженность процесса, длительность заболевания, ранний возраст начала болезни, семейный анамнез РТК, наличие первичного склерозирующего холангита, дефицит фолиевой кислоты [25, 26]. Наиболее часто РТК регистрируется при продолжительности течения ЯК более 7–8 лет. Так, по данным мировой статистики РТК развивается у больных с 5-летним анамнезом ЯК в 2–3% случаев, при 15-летнем – в 12%, при продолжительности болезни 25 лет – в 42% [27].

Наиболее значимым фактором риска развития РТК в общей популяции считается возраст больных: пик заболеваемости приходится на возраст более 60 лет как у мужчин, так и у женщин. При ЯК отмечается четкий сдвиг заболеваемости РТК в сторону лиц молодого возраста: средний возраст заболевших составят 30–45 лет [24]. Вероятнее всего это связано с тем, что ЯК сам по себе поражает молодых людей в возрасте 20–40 лет [28]. Поэтому к моменту возникновения РТК больные уже имеют длительный анамнез заболевания, то есть один из основных факторов риска.

Безусловно, самая высокая вероятность злокачественной трансформации существует у больных с тотальным поражением толстой кишки. Если в общей группе больных ЯК риск развития рака в 8 раз превышает популяционный показатель, то при тотальном поражении толстой кишки он выше в 19 раз, при левостороннем ЯК – в 4 раза выше популяционного риска, а при дистальном колите только в 1,5 раза [29]. Первичный склерозирующий холангит (ПСХ) возникает на

фоне ЯК в 2–5% случаев и считается его системным проявлением. Показано, что РТК возникает при тотальном ЯК в сочетании с ПСХ в 9% случаев при длительности заболевания 10 лет, у 31% больных с 20-летним анамнезом заболевания и у 50% после 25 лет течения ЯК. В группах больных ЯК с такой же длительностью заболевания, но без ПСХ, РТК развивается значительно реже – от 2,5 до 10% [30].

Дефицит фолиевой кислоты, часто встречающийся при ЯК, является возможным предрасполагающим фактором в развитии РТК [31].

Значение выявления дисплазии в ранней диагностике рака толстой кишки у больных язвенным колитом

Дисплазия, безусловно, является наиболее важным, всеми признанным морфологическим фактором риска развития РТК [32]. Кроме того, степень ее выраженности также имеет большое значение. По данным клиники Мейо, дисплазия высокой степени для развития РТК имеет чувствительность 34% и специфичность 98% [33]. В отношении РТК в настоящее время используется классификация злокачественных опухолей Международного противоракового союза 1997 г.

В конце 50-х годов прошлого века был впервые сформулирован тезис о том, что рак при ЯК развивается на фоне явных диспластических изменений слизистой оболочки толстой кишки. Группа патологоанатомов из 10 институтов США, Англии, Швеции в 1983 г. предложила классификацию морфологических изменений слизистой оболочки при воспалительных заболеваниях кишечника [34]. В соответствии с этой классификацией при ЯК различают слизистую оболочку без дисплазии, неясную в отношении дисплазии и с дисплазией высокой и низкой степени. Наличие очага выраженной дисплазии в толстой кишке при первом выявлении считалось фактором высокого риска развития РТК. В 42% случаев дисплазия была ассоциирована с инвазивной карциномой. При слабой степени дисплазии частота РТК снижалась до 19%. В случае отсутствия дисплазии в слизистой оболочке вероятность выявления РТК составляла лишь 2% [35, 36]. В последних мета-анализах было установлено, что дисплазия низкой степени ассоциирована с 9-кратным увеличением риска развития РТК и 12-кратным риском развития запущенной опухоли [37]. Обнаружение дисплазии низкой степени уже означает существенный риск для больного.

Разные авторы для описания неопластической перестройки слизистой оболочки, которая почти всегда сопровождает рак толстой кишки при ЯК, часто используют термины «предрак», «дисплазия» и «аденоматозный эпителий». Чтобы упорядочить терминологию, используемую при описании гистологических изменений, свидетельствующих о высокой степени риска развития рака, международная группа экспертов разработала основные принципы определения дисплазии и степени ее выраженности, а также классификацию ее форм. Согласно этой классификации [38], термин «дисплазия» подразумевает изменения эпителия, которые представляются несомненно неопластическими и, следовательно, могут трансформироваться прямо в карциному с инвазивным ростом. Имеются в виду аденоматозные и ворсинчатые изменения слизистой и клеточные модификации, включая плеоморфизм и стратификацию гиперхромных ядер, потерявших нормальную поляриность.

При оценке дисплазии может быть дан отрицательный, неопределенный или положительный ответ. Отрицательный ответ связан с реактивными или регенеративными изменениями, требующими регулярного наблюдения за больным. Регулярность наблюдения четко не определена и зависит от течения основного воспалительного процесса в слизистой оболочке толстой кишки, но не реже, чем один раз в год. Положительный ответ связан с выявлением слабо выраженной дисплазии, требующей ранней повторной биопсии, и решением вопроса о дальнейшем ведении пациента и резко выраженной дисплазии, при которой реально решается вопрос о проведении колэктомии [39]. Было показано, что у половины больных, оперированных по поводу выраженной дисплазии на фоне ЯК, в резецированной кишке выявлялись один или несколько фокусов инвазивного рака [40]. Таким образом, выявление дисплазии является наиболее значимым фактором риска РТК, а проведение колоноскопии с множественной биопсией – наиболее эффективной стратегией выявления и предупреждения этой патологии [41].

Время, в течение которого дисплазия перерождается в карциному и частота такого перерождения неизвестны. Существуют исследования, в которых выявленная дисплазия низкой степени прогрессировала в дисплазию высокой степени и карциному в 29–54% случаев [33].

Диагноз выраженной дисплазии налагает очень большую ответственность при оценке перспективы оперативного вмешательства. Поэтому его рекомендуют ставить при выявлении соответствующей морфологической картины в повторных множественных биоптатах из одного и того же отдела кишки. Диагноз должны подтвердить, как минимум, три независимых специалиста [42, 43].

Причинами невыявления дисплазии или начального инвазивного роста при ЯК могут быть: наличие диффузного выраженного хронического воспаления, недостаточное количество биопсийного материала и количество взятых биоптатов, недостаточная квалификация морфолога [44]. Трудности распознавания заключаются и в том, что развитие дисплазии на фоне воспалительного процесса дополнительными клиническими признаками не проявляется.

Наиболее понятная и доступная стратегия выявления дисплазии или рака толстой кишки при ЯК заключается в поэтапном ее проведении [45]:

1-й этап – формирование групп риска на основании длительности, протяженности и тяжести заболевания, других факторов риска РТК;

- регулярные колоноскопии (не реже одного раза в год) независимо от стадии обострения или ремиссии: для тотального колита – длительность течения болезни 7–8 лет, для левостороннего колита – 12–15 лет;

- взятие множественных биоптатов при каждой колоноскопии: по 3–4 через каждые 10 см на всем поражении толстой кишки, дополнительно из визуально подозрительных участков.

2-й этап скрининга зависит от степени выявленной дисплазии:

- при выявлении высокой степени дисплазии, особенно ассоциированной с измененными участками слизистой оболочки или с объемными образованиями, как правило, тубулярными аденомами, показана превентивная колэктомия;

- при выявлении дисплазии низкой степени возможны два варианта развития событий: первый – при сочетании всех предрасполагающих факторов считается целесообразной превентивная колэктомия; второй, который обычно принимается, предусматривает повторную колоноскопию через 3–6 месяцев и гистологическое подтверждение дисплазии низкой степени; при ее подтверждении рекомендуется колэктомия, при отсутствии изменений – повторная колоноскопия через 1 год.

В случае обнаружения гистологических изменений, вызывающих сомнение о наличии дисплазии, повторная колоноскопия рекомендуется через год, а при явном отсутствии диспластических изменений – через 1–2 года.

В попытке повышения чувствительности обнаружения дисплазии было изучено несколько улучшенных технологий колоноскопического наблюдения. Эти методы направлены на улучшенное распознавание плоских или минимально возвышающихся очагов и связанных с ними углублений в слизистой оболочке с использованием опрыскивания слизистой индиго кармином или метиленовым синим [46]. Некоторые исследователи использовали дополнительные малодоступные методы визуализации, включающие лазерный конфокальный микроскоп [47] и магнификационную колоноскопию [48, 49]. В этих исследованиях эндоскописты, квалифицированные в применении этих технологий, показали коэффициент обнаружения дисплазии, в 1,5–5 раз превышающий стандартную колоноскопию с белым светом [48, 50]. Два исследования, в которых использовалась хромоэндоскопия со стандартной микроскопией с белым светом без магнификации, также показали более высокий результат обнаружения дисплазии [51, 52]. С учетом полученных результатов хромоэндоскопия может быть ценным методом для наблюдения пациентов в группе повышенного риска, а также для подтверждения удовлетворительного качества предшествующего удаления полипозидных или минимально возвышенных очагов. В любом случае, соответствующее использование хромоэндоскопии будет требовать высокой квалификации по использованию технологий эндоскопической окраски и интерпретации рисунка углублений в слизистой оболочке.

Все эндоскопические методы являются трудоемкими, инвазивными, обременительными для больного, требующими высокотехнологичного дорогостоящего оборудования. Они не могут быть применимы для многократного динамического наблюдения за больным ЯК.

Некоторые новые биотехнологии в диагностике предраковых и раковых изменений слизистой оболочки на фоне язвенного колита.

Высокий риск РТК при ЯК и трудности в выявлении дисплазии стимулируют поиск дополнительных критериев, позволяющих оценить риск злокачественной трансформации. Все эти методы базируются на знании закономерностей клеточного цикла и молекулярной биологии неоплазий.

Среди молекулярных маркеров в первую очередь следует назвать определение количества ДНК в железистом эпителии методом проточной цитометрии [53]. Этот метод позволил установить, что у больных, страдающих ЯК, преобладает анеуплоидия ДНК, что коррелировало с продолжительностью

заболевания и наличием гистологически подтвержденной дисплазии или карциномы. Вероятно, определение анеуплоидии может выступать как скрининговый метод, так как он рассматривает ДНК в качестве маркера дисплазии. Тем не менее следует признать, что оценка анеуплоидности ДНК не стала распространенным клиническим методом. Это обусловлено как противоречиями и неоднозначным трактованием получаемых данных, так и высокой стоимостью метода.

Как было показано, при РТК, ассоциированным с ЯК, возникают относительно ранние мутации гена p53. Внедрение в практику иммуногистохимических методов позволяет выявить гиперэкспрессию мутантного белка в эпителии толстой кишки и определить его количество; в нормальных тканях встречаются лишь единичные p53-содержащие клетки [15]. Однако этот метод, предназначенный для выявления экспрессии протеина в качестве прогнозирующего маркера РТК, остается принадлежностью лишь отдельных лабораторий и еще не может широко использоваться в качестве инструментального скрининга.

Перспективными для контроля опухолевого роста являются методы оценки темпов клеточной пролиферации с помощью определения ряда ядерных белков, ассоциированных с разными фазами клеточного цикла (Ki67, PCNA, ДНК-полимеразы α и γ). Индекс PCNA (proliferating cell nuclear antigen) предложен, в частности, в качестве критерия прогноза и длительности жизни больных РТК [54]. При ЯК установлена корреляция между индексом пролиферации PCNA, Ki67 и степенью выраженности дисплазии. Это может быть дополнительным фактором прогноза и выявления риска развития РТК у больных ЯК [55]. Гиперэкспрессия PCNA, свидетельствующая о высокой пролиферативной активности эпителия, была обнаружена у этой категории больных. В клинической практике вышеперечисленные методы пока не применимы.

Заключение

Подводя итоги обзору литературы, посвященному ранней диагностике РТК на фоне ЯК, еще раз следует подчеркнуть перспективное выявление дисплазии слизистой оболочки толстой кишки, что представляет нерешенную проблему, так как требует проведения повторных колоноскопий с множественной биопсией и квалифицированной оценкой биоптатов.

Вместе с тем, при язвенном колите и при развитии дисплазии на фоне язвенного колита возникают специфические гомеостатические сдвиги, прежде всего в главной внутренней среде – крови, в основе которых лежат молекулярно-генетические различия этих патологических состояний. Отдельные звенья этой цепи могут выступать маркерами заболеваний или риска их развития (мутации отдельных генов, цитокины и рецепторы к ним, ферменты, запускающие каскад активирующих или ингибирующих реакций и т. д.), но наиболее перспективна в этом плане возможность оценки итогового специфического гомеостатического сдвига, характерного для ЯК, развития дисплазии при этом заболевании или РТК. Разработка и применение новых способов диагностики, позволяющих оценить такой сдвиг, позволит сделать шаг вперед в ранней диагностике злокачественных изменений слизистой оболочки толстой кишки на фоне язвенного колита.

ЛИТЕРАТУРА

1. Белоусова Е.А. Язвенный колит и болезнь Крона. М. 2002. 127 с.
2. Алексеева О.П., Миронов Н.Н., Криштопенко С.В. Эпидемиологические показатели и особенности диагностики воспалительных заболеваний кишечника в Нижегородской области. Материалы 8-й Восточно-Сибирской гастроэнтерологической конференции с международным участием и Красноярской краевой гастроэнтерологической конференции «Клинико-эпидемиологические и этно-экологические проблемы заболеваний органов пищеварения» (17-18 апреля 2008). Красноярск, 2008. С. 388-389.
3. Loftus E.V.Jr. Clinical epidemiology of inflammatory bowel disease: Incidence prevalence, and environmental influences. *Gastroenterol.* 2004. V. 126. № 6. P. 1504-1517.
4. Parkes M. Clinical dilemmas in inflammatory bowel disease :new challenge led. 2 nd ed. 2011. P. 3-6.
5. Schreiber S. Aspects of the immunology of inflammatory bowel diseases. *Recent Advances in the Pathophysiology of Gastrointestinal and Liver Diseases.* Nantes. July, 1997. P. 133-171.
6. Dalton H.R., Jewell D.P. The immunology of inflammatory bowel disease. *Inflammatory Bowel Disease* /ed. by G. Jarnerot. 1992. P. 125-147.
7. Насонов Е.Л. Нарушения иммунитета при аутоиммунных заболеваниях. Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. 1999. Т. 9. № 4. Прилож. 7. С. 43-48.
8. Rutgeerts P. A critical assessment of new therapies in inflammatory bowel diseases. *J. Gastroenterol. Hepatol.* 2002. V. 17. P. 177.
9. Mannon P. Decreased IL-13 production by lamina propria mononuclear cells accompanies ulcerative colitis remission and clinical response induced by interferon- β treatment. *Federation of Societies of Clinical Immunology.* 2006. Abstract.
10. D'Haens G.R., Geboes K., Peeters M., Baert F., Penninckx F., Rutgeerts P. Early lesions of recurrent Crohn's disease caused by infusion of intestinal contents in excluded ileum. *Gastroenterology.* 1998. Vol. 114. № 2. P. 262-267.
11. Elson C.O. Commensal bacteria as targets in Crohn's disease. *Gastroenterology.* 2000. Vol. 119. № 1. P. 254-257.
12. French N., Petterson S. Microbe-host interactions in the alimentary tract: the gateway to understanding inflammatory bowel disease. *Gut.* 2000. Vol. 47. P. 162-163.
13. Prantera C., Scribano M.L. Crohn's disease: the case for bacteria. *Ital. J. Gastroenterol. Hepatol.* 1999. Vol. 31. P. 244-246.
14. Rutgeerts P., Geboes K., Peeters M., Hiele M., Penninck F., Aerts R., Kerremans R., Vantrappen G. Effect of fecal stream diversion on recurrence of Crohn's disease in the neoterminal ileum. *Lancet.* 1991. Vol. 338. P. 771-774.
15. Brentnall T.A., Crispin D.A., Rabinovitch P.S. et al. Mutations in the p53 gene :an early marker of neoplastic progression in ulcerative colitis. *Gastroenterology.* 1994. Vol. 107. P. 369-378.
16. Hasegawa H., Ueda M., K-ras gene mutations in early colorectal cancer. *Oncogene.* 1995. Vol. 10. № 7. P. 1413-1416.
17. Lias M., Tomlinson I.P.M., Hanby A.M. et al. Bcl-2 expression in colorectal tumors. Evidence of different pathways in sporadic and ulcerative colitis-associated carcinomas. *Amer. J. Pathol.* 1996. Vol. 149. № 5. P. 1719-1726.
18. Kern S.E., Redston M., Seymour A.B. et al/ Molecular genetic profiles of colitis-associated neoplasms. *Gastroenterology.* 1994. Vol. 107. P. 420-428.
19. Majewsky P., Bierla J., Marciniak R. The role of immunohistochemical studies in cancer risk evaluation in patients with ulcerative colitis. *Int. Falk symposium of IBD «Advances in inflammatory bowel diseases».* 1998. № 106. Abstr. 80.
20. Binder V., Langholz E., Munkholm P. Intestinal cancer risk in patients with inflammatory bowel disease. *Malignancy and chronic inflammation in the gastrointestinal tract- new concepts.* Kluwer Academic Publishers. 1995. P. 101-104.
21. Federico A., Romano M., Gravina A.G. et al. Department of Clinical and Experimental Medicine and Surgery.
22. Lofberg R. Latest views on cancer in inflammatory bowel diseases. *Research and clinical forums.* 1995. Vol. 17. № 1. P. 19-31.
23. Аруин Л.И., Капуллер Л.Л., Исаков В.А. Морфологическая диагностика болезней желудка и кишечника. М.: Трида-Х, 1998. 496 с.
24. Киркин Б.В., Капуллер Л.Л., Маят К.Е. и др. Рак толстой кишки у больных неспецифическим язвенным колитом. *Клин. мед.* 1988. Т. 66. № 9. С. 108-113.
25. Binder V., Langholz E., Munkholm P., Intestinal cancer risk in patients with inflammatory bowel disease. *Malignancy and chronic inflammation in the*

gastrointestinal tract – new concepts. Kluwer Academic Publishers. 1995. P. 101-104.

26. Brentnall T.A. Risk factors for development of cancer in IBD. Int. Falk symposium of IBD «Advances in inflammatory bowel diseases». 1998. № 106. P. 33.

27. Бейлис Т.М., Ярдли Д.Х. Гастроэнтерология /под ред. Д.А. Вильямса, Х.Д. Биндера. М.: Медицина, 1988. Т. 3: Толстая кишка. 320 с.

28. Балтайтис Ю.В., Кушнир В.Е., Корсуновский А.И. и др. Неспецифический язвенный колит. Киев. 1986. 192 с.

29. Gyde S.N. Cancer in inflammatory bowel disease. Scand. J. Gastroenterol. 1989. Vol. 24. P. 79-80.

30. Broome U., Lofberg R. Primary sclerosing cholangitis and ulcerative colitis: evidence for increased neoplastic potential. Hepatology. 1995. Vol. 22. P. 1404.

31. Lashner B.A., Heidenreich P.A., Su G.L. et al. Effect of folate supplementation on the incidence of dysplasia and cancer in chronic ulcerative colitis. A case-control study. Gastroenterology. 1989. Vol. 97. P. 255.

32. Collins R.H., Feldman M., Fordtran J.S. Colon cancer, dysplasia and surveillance in patients with ulcerative colitis. New Engl. J. Med. 1987. Vol. 22. 1654 p.

33. Thomas T., Abrams K.A., Robinson R.J., Mayberry J.F. Cancer risk of low-grade Dysplasia in chronic ulcerative colitis ^ a systematic review and meta-analysis. Aliment Pharmacol Ther. 2007. № 25. P. 657-668.

34. Riddell R.H., Goldman H., Ransohoff D.E. et. al. Dysplasia in inflammatory bowel disease. Hum. Path. 1983. Vol. 33. P. 669-678.

35. Bernstein C.N., Shanahan F., Weinstein W.M. Are we telling patients the truth about surveillance colonoscopy in ulcerative colitis? Lancet. 1994. Vol. 17. P. 94-95.

36. Connel W.R., Lennard-Jones J.F., Williams C.B. et. al. Factors affecting the outcome of endoscopic surveillance for cancer in ulcerative colitis. Gastroenterology. 1994. Vol. 107. P. 934-944.

37. Thomas T., Abrams K.A., Robinson R.J., Mayberry J.F. Cancer risk of low-grade dysplasia in chronic ulcerative colitis :a systematic review and meta-analysis. Aliment Pharmacol Ther. 2007. № 25. P. 657-668.

38. Thomas T., Abrams K.A., Robinson R.J., Mayberry J.F. Cancer risk of low-grade dysplasia in chronic ulcerative colitis: a systematic review and meta-analysis. Aliment Pharmacol Ther. 2007. № 25. P. 657-668.

39. Schlippert W., Mitros F., Schulze K. Multiple adenocarcinomas and premalignant changes in «backwash» ileitis. Am J Med. 1979. № 66. P. 879-882.

40. Shelton A.A., Lehman R.E., Schrock T.R. et.al. Retrospective review of colorectal cancer in ulcerative colitis at a tertiary center. Arch Surg. 1996. № 131. P. 806-810.

41. Baas J.E., Woude C.J. Clinical dilemmas in inflammatory bowel disease: new challenge led. By P. Jving et al. 2 nd ed. 2011. P. 222-224.

42. Аруин Л.И., Капуллер Л.Л., Исаков В.А. Морфологическая диагностика болезней желудка и кишечника. М.: «Триада-Х», 2001. 496 с.

43. Ahnen D.J., Warren G.H., Greene L.J. et al. Search of a specific marker of mucosal dysplasia in chronic ulcerative colitis. Gastroenterology. 1987. P. 1346-1355.

44. Белоусова Е.А. Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. 2002. № 4. Т. 12. С. 56-62.

45. Белоусова Е.А. Рекомендации по диагностике и лечению воспалительных заболеваний кишечника. Фарматека. 2009. № 13 (187). С. 38-44.

46. Kiesslich R., Gale P.R., Neurath M.F. Endoscopic surveillance in ulcerative colitis : smart biopsies do it better. Gastroenterology. 2007. № 133. P. 742-745.

47. Kiesslich R., Goetz M., Lammersdorf K. et al. Chromoscopyguided endomicroscopy increases the diagnostic yield of intraepithelial neoplasia in ulcerative colitis. Gastroenterology. 2007. № 132. P. 874-882.

48. Hurlstone D.P., McAlindon M.E., Sanders D.S. et al. Further validation of high-magnification chromoscopic-colonoscopy for the detection of intraepithelial neoplasia and colon cancer in ulcerative colitis. Gastroenterology. 2004. № 126. P. 376-378.

49. Hurlstone D.P., Sanders D.S., Lobo A.J. et al. Indigo carmine-assisted high-magnification chromoscopic colonoscopy for the detection and characterization of intraepithelial neoplasia in ulcerative colitis: a prospective evaluation. Endoscopy. 2005. № 37. P. 1186-1192.

50. Kiesslich R., Fritsch J., Holtmann M. et al. Methylene blue-aided chromoscopy for the detection of intraepithelial neoplasia and colon cancer in ulcerative colitis. Gastroenterology. 2003. № 124. P. 880-888.

51. Rutter M.D., Saunders B.P., Schofield G. et al. Pancolonoscopic indigo carmine dye spraying for the detection of dysplasia in ulcerative colitis. Gut. 2004. № 53. P. 256-60.

52. Marion J.F., Waye J.D., Present D.H. et al. Chromoendoscopytargeted biopsies are superior to standard colonoscopic surveillance for detecting dysplasia in inflammatory bowel disease patients: a prospective endoscopic trial. Am J Gastroenterology. 2008. № 103. P. 2342-2349.

53. Klump B., Holzmann K., Kuhn A. et al. Distribution of cell populations with DNA aneuploidy and p53 protein expression in ulcerative colitis. Europ. J. Gastroenterol. Hepatol. 1996. Vol. 8. № 4. P. 789-794.

54. Desai G.R., Myerson R.Y., Hidashikuda R. et al. Possible cellular predictors of metastatic potential and Response to Radiation Therapy. Colon Rectum. 1996. Vol. 39. № 10. P. 1090-1096.

55. McCormick D., Hall P.A. The complexities of proliferating cell nuclear antigen. Histopathology. 1992. Vol. 21. P. 591-594.