

УДК 616.348/35-006.6

# Колоректальный рак: современное состояние проблемы

Я.С. Циммерман

*Пермская государственная медицинская академия им. Е.А. Вагнера Минздравсоцразвития РФ*

## Colorectal cancer: state-of-the-art

Ya.S. Tsimmerman

*Vagner Perm state medical academy of the Ministry of Health and Social Development of Russia*

**Цель обзора.** Проанализировать современные представления о колоректальном раке (КРР).

**Основные положения.** По распространенности КРР занимает в настоящее время 2-е место (после рака легких) среди всех локализаций рака. Различают наследственный семейный неполипозный КРР (синдром Линча), наследственный КРР при семейном аденоматозе и спорадический (ненаследственный) КРР. Для каждой из этих категорий разработаны специальные программы скрининга. У больных язвенным колитом риск КРР зависит от давности заболевания, протяженности поражения толстой кишки, сочетания с первичным склерозирующим холангитом, наличия КРР у кровных родственников.

**Заключение.** Требуется дальнейшие исследования по выяснению причин и механизмов развития предраковых изменений в толстой кишке и КРР; нуждаются в совершенствовании методы хирургического и химиотерапевтического лечения больных и меры профилактики заболевания.

**Ключевые слова:** колоректальный рак, скрининг, лечение, профилактика.

**The aim of review.** To give analysis to modern concepts of *colorectal cancer* (CRC).

**Original positions.** CRC is the 2nd most common cause of morbidity after the lung cancer. It includes hereditary non-polyposis CRC (Lynch syndrome), hereditary CRC at familial adenomatosis and sporadic (non-hereditary) CRC. For each of these categories screening diagnostics programs are developed. At patients with ulcerative colitis the risk of CRC development depends on duration of disease, extent of the large intestine involvement, combination to primary sclerosing cholangitis and presence of blood relatives, affected by CRC.

**Conclusion.** Further studies to reveal causes and mechanisms of premalignant states of the large intestine and CRC are required. Methods of surgical and chemotherapeutic treatment of patients of CRC and its prophylaxis require improvement.

**Key words:** colorectal cancer, screening diagnostics, treatment, prophylaxis

**Циммерман Яков Саулович** — заслуженный деятель науки РФ, доктор медицинских наук, профессор кафедры факультетской терапии ГОУ ВПО «Пермская государственная медицинская академия» Минздравсоцразвития РФ. Контактная информация: chief@psma.ru; 614990, г. Пермь, ул. Куйбышева, 39

**Tsimmerman Yacob S.** — MD, PhD, Honored Scientist of the Russian Federation, professor of faculty therapy. State educational government-financed institution of higher professional education «Perm state medical academy», Ministry of Health and Social Development of the Russian Federation.

Contact information: chief@psma.ru; 660022, 614990, Perm, Kuybyshev street, 39.

**К**олоректальный рак (КРР), или карцинома толстой кишки (ТК), — это злокачественная опухоль, состоящая из эпителиальной ткани и поражающая слепую, ободочную и/или прямую кишку, включая ее анальный отдел.

В Международной классификации болезней 10-го пересмотра (МКБ-10) 1995 г. выделяют: рак ободочной кишки (шифр C18–C19) и рак прямой кишки (C20–C21.8).

## Распространенность КРР

За последние десятилетия отмечен прогрессирующий рост числа больных КРР, занимающим в настоящее время 2-е место (после рака легких) среди всех локализаций рака.

Ежегодно в мире регистрируется более 800 тыс. новых (первичных) случаев КРР и 440 тыс. летальных исходов [1, 2]. Заболеваемость раком слепой и ободочной кишки достигла 11,6 случая на 100 тыс. населения среди мужчин и 9,2 на 100 тыс. — среди женщин, а раком прямой кишки — 11 случаев на 100 тыс. у мужчин и 7,1 на 100 тыс. — у женщин [3, 4].

В Германии ежегодно диагностируют 50 тыс. первично выявленных заболеваний КРР. Особенно много таких больных в Дании, Ирландии и Нидерландах: 58–61 случай на 100 тыс. населения у мужчин и 40–43 случая на 100 тыс. у женщин [5–8].

В России за последние 50 лет (с 1960 по 2010 г.) число первичных заболеваний КРР выросло в 7 раз [3, 5, 9, 10]. Указывают, что за 10 лет количество больных увеличилось на 22% и достигло 46 тыс. в год [2, 3].

Важно отметить, что заболеваемость КРР гораздо выше в индустриально развитых странах Европы и Северной Америки, чем в развивающихся странах Африки, Азии и Южной Америки. В США ежегодно выявляют 150 тыс. новых случаев КРР, из них 55–60 тыс. заканчивается смертельным исходом. К 70 годам 4,4% мужчин и 3,2% женщин болеют КРР [3, 8].

В Великобритании ежегодная первичная заболеваемость КРР составляет 30 тыс., из них в 17 тыс. наступает смертельный исход. В Нидерландах регистрируется 8400 заболеваний КРР, 4400 больных умирает. В Японии за последние 20 лет (1990–2010) количество первично фиксируемых заболеваний увеличилось в 2,5 раза.

Особенно много подобных случаев зарегистрировано в крупных городах и промышленных центрах. Так, в Москве с 1996 по 2001 г. первичная заболеваемость КРР увеличилась в 1,5 раза (с 19,6 до 30 случаев на 100 тыс. жителей), а смертность — в 2 раза (с 9,1 до 19,5 на 100 тыс.) [11].

По новейшим данным [4], в европейских странах и США первичные заболевания КРР выявляются с частотой 50–75 на 100 тыс. населения, а в

России за последние 10 лет (2000–2010) ежегодно их насчитывается до 40–46 тыс.

В развитых странах опухоли чаще локализуются в ободочной кишке, чем в прямой (соотношение 2:1), в развивающихся странах это соотношение равно 1:1 [7, 11].

Таким образом, проблема КРР стала в последнее время одной из наиболее актуальных медико-социальных проблем, требующей самого пристального внимания исследователей.

## Краткий анатомо-физиологический очерк

Толстая кишка — это дистальная часть кишечника, которая начинается у илеоцекального сфинктера (баугиниевой заслонки) и заканчивается заднепроходным отверстием, ее общая длина 1,5–2 м. ТК как бы обрамляет брюшную полость. В ней различают три основных отдела: слепую кишку с червеобразным отростком, расположенную ниже «впадения» в ТК подвздошной кишки; ободочную и прямую кишку. Ободочная кишка, в свою очередь, подразделяется на восходящую, поперечную, нисходящую и сигмовидную кишку и имеет два изгиба (печеночный и селезеночный).

Сигмовидная кишка на уровне мыса (promontorium) переходит в прямую кишку. Прямая кишка (rectum) расположена в полости малого таза, имеет длину 15–16 см и заканчивается в области промежности. В ней нет гаустр и отсутствует брыжейка сигмовидной кишки.

В прямой кишке различают задний проход (anus), нижеампулярный отдел (в 3–6 см от него), среднеампулярный (в 7–11 см) и вышеампулярный (в 12–15 см). Задняя поверхность прямой кишки повторяет ход крестца и копчика. Общая длина заднепроходного канала 1,5–4 см. Верхняя его часть покрыта переходным эпителием (50% опухолей анального канала представляет собой плоскоклеточный рак). Анальный отдел состоит в основном из мышечных элементов, образующих анальный сфинктер, выполняющий запирательную функцию, обеспечивая удержание кала и газов. Различают внутренний гладкомышечный сфинктер, который окружен наружным сфинктером, состоящим из поперечнополосатых мышц.

**ТК имеет три оболочки:** 1) слизистую с подслизистым слоем; 2) мышечную и 3) серозную. В подслизистом слое проходят сосуды, питающие кишку, и расположено подслизистое нервное сплетение (Мейсснера). Между наружным и внутренним мышечными слоями локализовано межмышечное нервное сплетение (Ауэрбаха), а между мышечной и серозной оболочками — субсерозное нервное сплетение. Общая емкость ТК 2–5 л.

**Слизистая оболочка** ТК образует циркулярные складки; в ней заложены бокаловидные (goblet) клетки, продуцирующие слизь. Она

покрыта цилиндрическим эпителием и не имеет ворсинок. Здесь происходит всасывание воды и электролитов, формирование кала.

*Мышечная оболочка* ТК состоит из двух слоев: сплошного внутреннего (циркулярного) и наружного (продольного), образующего три ленты (*teniae*) шириной 1 см, которые «гофрируют» кишку, образуя многочисленные гаустры — бухтообразные выпячивания.

Большая часть ободочной кишки расположена интраперитонеально; только задние поверхности восходящей и нисходящей ее частей, а также правый и левый изгибы локализованы ретроперитонеально, что создает условия для прорастания КРР в забрюшинную клетчатку, двенадцатиперстную кишку и *поджелудочную железу* (ПЖ). В ТК, больше в ее левых отделах, имеются жировые подвески (*appendices epiploicae*).

На границе тонкой и толстой кишки расположены илеоцекальный сфинктер Ворилиуса (баугиниева заслонка), регулирующий переход кишечного содержимого из тонкой в толстую кишку и препятствующий его перемещению в обратном направлении. Сфинктер состоит из циркулярно расположенных гладкомышечных волокон и представляет собой складку, имеющую форму сложенных губ, обращенных суженной частью в сторону ТК. В процессе пассажа содержимого сфинктер регулярно (каждые 30–60 с) открывается, пропуская в ТК 10–15 мл.

В ТК происходит завершающая фаза гидролиза принятой пищи, в основном за счет ферментов тонкой кишки и (отчасти) сока ТК, содержащего небольшое количество ферментов (катепсин, пептидаза, липаза, амилаза, нуклеаза, щелочная фосфатаза) и фосфолипидов. Усиление секреции ТК происходит под влиянием механического раздражения ее слизистой оболочки. За сутки из тонкой кишки в ТК поступает до 1,5–2 л содержимого. После всасывания воды и электролитов через анальное отверстие выводится за сутки 150–200 г оформленного кала. Сигма переходит в прямую кишку под острым углом, препятствуя возврату каловых масс в сигмовидную кишку.

*Слизистую оболочку ТК постоянно колонизирует огромное количество микробных ассоциаций*, составляющих ее резидентную микрофлору (17 семейств, 45 родов, 400–500 видов). Большинство из них — облигатные анаэробы (бифидобактерии, бактероиды и др.) — до 90%; еще 8–9% — факультативные аэробы (лактобациллы, полноценная кишечная палочка, энтерокки и др.). На долю факультативной и транзитной микрофлоры (клостридии, клебсиеллы, протей, стафилококки и др.) приходится не более 1–2%. Основная масса микроорганизмов ТК, обладая способностью к адгезии, располагается пристеночно, образуя микроколонии, защищенные от внешних воздействий экзополисахаридно-

муциновой биопленкой. Меньшая часть остается в просвете кишки. Взаимоотношения макроорганизма с микробиотой ТК строятся на принципах мутуализма. Каждые 2–4 сут происходит полное обновление толстокишечного эпителия (колоноцитов): он постоянно отторгается и «сбрасывается» в полость кишки вместе с расположенными на его поверхности микробными микроколониями, которые составляют 30–50% массы кала [12].

Нормобиоценоз ТК обеспечивает ряд важных для макроорганизма функций (колонизационную резистентность, иммунологическую защиту), участвует в метаболических процессах, синтезирует некоторые витамины, медиаторы и многое другое.

При угнетении эубиоза ТК (прием антибиотиков, острые кишечные инфекции и др.) в ней начинают размножаться, а затем и доминировать условно-патогенные и патогенные микроорганизмы — развивается толстокишечный дисбиоз различных степеней [12, 13–15].

*Моторика ТК* представлена малыми и большими маятникообразными движениями и перистальтическими сокращениями гладких мышц, обеспечивающими перемешивание и продвижение (пассаж) каловых масс.

ТК сокращается с частотой 8–16 раз/мин, а прямая кишка — 24–25 раз/мин. *Различают*: 1) частые, но слабые сокращения I типа с амплитудой 6–12 см вод. ст., длящиеся 5–12 с; 2) сильные и продолжительные сокращения II типа с амплитудой 12–15 см вод. ст., длительностью 45–120 с; 3) тонические сокращения III типа с амплитудой 3–10 см вод. ст., длящиеся 15 с. Перистальтические волны могут сочетаться с антиперистальтическими.

Моторная функция ТК регулируется интрамуральными нервными сплетениями и экстрамурально расположенными вегетативными ганглиями. Моторный аппарат кишки управляется водителями ритма — пейсмейкерами, которые генерируют медленные потенциалы. При патологических нарушениях развиваются моторные дисфункции (гипер- и гипомоторные, тахи- и брадиаритмии, гипер- и гипотонические), создающие условия для хронического запора и копростаза, в основе которых лежат как функциональные расстройства, так и органические процессы, в том числе КРР.

Существуют и *гормональные факторы регуляции моторики ТК* — интестинальные гормоны (мотилин стимулирует моторику, соматостатин и энкефалины тормозят ее), серотониновая сигнальная система и миогенные механизмы, действующие за счет спонтанно возникающей гладкомышечной активности, а также в ответ на растяжение, механические и химические раздражители [1, 9, 16, 18].

*Акт дефекации* является частично произвольным процессом: скопление каловых масс в ампуле

прямой кишки, выполняющей роль естественного резервуара, вызывает рефлекс на дефекацию при достижении определенного уровня давления (40–50 см вод. ст.). Происходит он под контролем коры головного мозга (центр дефекации локализован в области центральной передней извилины головного мозга), при участии гипоталамуса и лимбических структур. Непроизвольный акт дефекации возможен за счет первичной рефлекторной дуги, которая замыкается в пояснично-крестцовом отделе спинного мозга.

В акте дефекации участвуют внутренний и наружный анальные сфинктеры, которые рефлекторно расслабляются при растяжении прямой кишки каловыми массами, влияют также сокращения диафрагмы и мышц брюшного пресса, уменьшающие объем последних и повышающие давление в брюшной полости до 200–220 см. вод. ст.

*Иммунная система ТК* представлена солитарными лимфатическими фолликулами, содержащими иммунокомпетентные клетки (Т- и В-лимфоциты), и межэпителиально расположенными лимфоцитами, способными модулировать иммунные реакции и стимулировать синтез секреторных иммуноглобулинов А (slgA) плазматическими клетками, которые выполняют важные защитные функции в ТК [16, 18].

## Классификация КРР

*Этиология КРР* до сих пор не выяснена.

*I. По патогенезу различают:*

- наследственный семейный неполипозный КРР (синдром Линча);
- наследственный КРР при семейном аденоматозе;
- спорадический (ненаследственный) КРР [21].

На долю наследственных форм КРР приходится не более 4–6%, а спорадического КРР — 94–96% [23].

*II. По характеру роста КРР разграничивают:*

- экзофитную форму;
- эндофитную форму;
- смешанную (блюдцеобразную) форму, характеризующуюся сочетанием двух предыдущих форм.

*Экзофитный КРР* растет преимущественно в просвет ТК. Это — рыхлая, легко ранимая опухоль, имеющая значительные размеры, часто осложняющаяся кровотечением, но редко обтурирующая просвет кишки. Локализуется чаще в правых, более широких отделах ТК.

*Эндофитный КРР* распространяется в основном в толще стенки кишки, вызывая сравнительно быстро сужение ее просвета и задержку каловых масс. Локализуется обычно в левых, более узких ее отделах.

*III. По гистологической структуре КРР дифференцируют на:*

- аденогенный;
- плоскоклеточный (его частота <2%).

*Аденогенный КРР* представляет собой аденокарциному высокой, средней или низкой степени дифференцировки, причем чем ниже дифференцировка, тем агрессивнее опухолевый процесс. Особенной агрессивностью отличаются перстневидно-клеточный и мелкоклеточный недифференцированный КРР, а также слизистый (mucoidеum) рак (встречается в 4–7% случаев).

*IV. По пути метастазирования различают:*

- гематогенный (в печень);
- лимфогенный (в легкое, яичники, по брюшине) [1, 4, 17].

*V. По количеству выделяют:*

- одиночные карциномы ТК (чаще всего);
- первично-множественные (в 4–8%) [11].

Еще в 1932 г. С. Dukes предложил различать четыре стадии КРР: А, В, С и D [44]. В *стадии А* КРР распространяется только на слизистую оболочку ТК с проникновением в подслизистый слой, в *стадии В* опухоль прорастает все слои кишечной стенки, к *стадии С* относят КРР любого размера с метастазами в регионарные лимфоузлы, к *стадии D* — с отдаленными метастазами.

*Современную классификацию КРР*, предложенную Международным противораковым союзом, обозначают аббревиатурой TNM (Т — tumor, N — nodus, M — metastasis). В сущности, это — детализированная классификация С. Dukes, в ней тоже различают четыре стадии.

*Стадия I:* ограниченная опухоль, локализованная в слизистой оболочке ТК и в подслизистом слое — метастазов в регионарные лимфоузлы нет.

*Стадия IIA:* опухоль значительных размеров, занимающая не более полуокружности кишечной стенки и не выходящая за ее пределы и в соседние органы — метастазов в регионарные лимфоузлы нет.

*Стадия IIВ:* опухоль умеренных или больших размеров при наличии одиночных метастазов в регионарные лимфоузлы.

*Стадия IIIА:* опухоль занимает более полуокружности кишечной стенки, прорастает всю стенку или соседнюю брюшину.

*Стадия IIIV:* опухоль любого размера при наличии множественных метастазов в регионарные лимфоузлы.

*Стадия IV:* обширная опухоль, прорастающая соседние органы с множественными метастазами в регионарные лимфоузлы или любая опухоль с отдаленными метастазами.

*Классификационная система TNM* основывается на данных о распространенности первичной опухоли (Т), поражении лимфоузлов (N) и наличии (или отсутствии) отдаленных метастазов (M).



На практике используют еще более детализированную характеристику КРР:

$T_{is}$  — интраэпителиальная опухоль или опухоль с инвазией в слизистую оболочку;

$T_1$  — опухоль инфильтрирует кишечную стенку до подслизистого слоя и занимает менее полуокружности кишки;

$T_2$  — опухоль инфильтрирует мышечный слой и занимает более полуокружности кишки;

$T_3$  — опухоль инфильтрирует все слои кишечной стенки;

$T_x$  — опухоль прорастает висцеральную брюшину и/или распространяется на соседние органы и ткани.

$N_0$  — нет метастазов в регионарные лимфоузлы;

$N_1$  — одиночные метастазы в лимфоузлы 1-го порядка;

$N_2$  — множественные метастазы в лимфоузлы 1-го и 2-го порядка;

$N_x$  — нет достаточных данных для подтверждения наличия регионарных метастазов в лимфоузлы.

$M_0$  — нет отдаленных метастазов;

$M_1$  — имеются отдаленные метастазы;

$M_x$  — недостаточно данных для установления отдаленных метастазов [1, 4, 11, 18–20].

КРР развивается чаще всего при наличии предраковых заболеваний — полипоза и хронических идиопатических воспалительных заболеваний ТК, язвенного колита (ЯК) и болезни Крона (БК) — гранулематозного колита.

По локализации КРР часто поражает изгибы ТК (печеночный и селезеночный) или ректосигмоидный угол, где наблюдается задержка каловых масс. Указывают на следующую частоту локализации: слепая кишка — 24,5%, восходящая ободочная — 11,2%, печеночный изгиб — 4,9%, поперечная ободочная — 9,6%; селезеночный изгиб — 6,2%, нисходящая ободочная — 3,9%, сигмовидная ободочная кишка — 39,7%.

При локализации опухоли в прямой кишке ректосигмоидный (надампулярный) отдел поражается в 12%; верхнеампулярный — в 24,9%; среднеампулярный — в 26,2%; нижнеампулярный — в 23,9%; аноректальный отдел — в 3,6%; вся ампула — в 9,2%.

До 75% всех случаев КРР приходится на возраст 40–60 лет, 16–18% — 20–40 лет, 20% — после 60 лет. Частота КРР несколько выше у мужчин, чем у женщин.

Согласно критериям Warren–Gates, если рецидив КРР развивается в течение первых 12 мес. после операции, то его именуют синхронным раком, если позднее 12 мес — метакронным [1].

## Патогенез

При наследственном непалипозном КРР (hereditary non-poliposis colorectal cancer

— HNPCC) разработаны так называемые Амстердамские критерии:

— КРР страдали не менее 3 кровных родственников;

— КРР наблюдался не менее чем в 2 поколениях;

— развивался в возрасте до 50 лет;

— диагноз был подтвержден хотя бы у одного из кровных родственников 1-й — степени родства;

— в анамнезе отсутствуют указания на заболевания семейным аденоматозным полипозом [22, 25].

При семейном аденоматозном полипозе (familial adenomatous poliposis — FAP) определяются мутации генов, повреждающих ДНК клеток с образованием так называемых микросателлитов, а также ослабление функции генов-супрессоров опухолевого роста и другие молекулярно-генетические повреждения.

У больных с наследственными формами КРР установлено наличие дефектов в генах MMR (hMSH2 и hMSH1), MSH6, APC, MLH, PMS и др. Эти буквенные обозначения отражают локализацию генных дефектов в различных хромосомах. При наследственных формах КРР (HNPCC и FAP) выявлены также структурные изменения нуклеотидов и другие нарушения [21–23].

При спорадическом (ненаследственном) КРР имеются лишь клинические данные о роли наследственной предрасположенности (у 18% больных), но отсутствуют генетические доказательства. В патогенезе спорадического КРР возможен непосредственный переход нормальной клетки к аденокарциноме, но чаще этот процесс развивается последовательно: сначала снижается дифференцировка колоноцитов, затем происходит формирование доброкачественных новообразований (аденоматозных, аденопапилломатозных) и, наконец, наблюдается их перерождение (малигнизация) с развитием раковой опухоли.

Онкогенез при поражении слепой и ободочной кишки и при развитии рака в прямой кишке ничем не отличается: в обоих случаях происходит мутация гена APC (adenomatous poliposis coli), расположенного на длинном плече 5-й хромосомы, что обуславливает развитие начальных предраковых изменений в ТК (гиперпролиферацию ее эпителия и др.). При семейном аденополипозе мутация гена APC отмечена у 80% больных.

Ген *k-ras* расположен в 12-й хромосоме, а ген *N-ras* — в 1-й. При КРР мутация этих генов определяется в 50% случаев.

Ген *p53* тормозит клеточную прогрессию и трансформацию. При его мутации исключается возможность репарации ДНК и угнетается апоптоз клеток [22, 24–26].

Ген DCC (detected on colorectal cancer) несет ответственность за процессы клеточной адгезии. При его мутации происходит рассеивание опухолевых клеток.

*Мутации гена MMR* (mismatch repair) вызывают торможение процессов репарации в клетках.

В то время как мутации гена APC приводят к развитию семейного аденоматозного полипоза, мутации генов *k-ras*, *p53* и *DCC* не встречаются при наследственных формах КРР, а приобретаются при жизни [1, 9, 10, 27].

В развитии наследственных форм КРР, помимо генетических дефектов, определенную роль играют различные экзо- и эндогенные факторы, в том числе нутритивные, функциональные нарушения ТК, прежде всего хронический запор [1, 28, 29].

Из нутритивных факторов риска КРР указывают на значение употребления большого количества красного мяса (говядина, свинина, баранина), на избыток пищевых жиров, преобладание рафинированных продуктов (лишенных растительной клетчатки), а также на систематическое употребление алкоголя. Избыток животных белков и жиров приводит к образованию канцерогенных метаболитов (копростанола, копростанола, дезоксихолевой и литохолевой вторичных желчных кислот) и задержке каловых масс (копростазу), способствующих развитию КРР [28]. Имеют значение злостное курение с большим стажем, малоподвижный образ жизни (гиподинамия), задержка транзита каловых масс по ТК (хронический запор) [1, 28].

Важным фактором риска развития КРР являются хронические идиопатические воспалительные заболевания толстой кишки: ЯК и (в меньшей степени) БК (гранулематозный колит). Определенную роль может играть дисбиоз ТК высоких степеней [12, 14, 29, 30].

В механизмах канцерогенного действия различных факторов имеют значение: нарушения ферментных систем; избыточное накопление продуктов свободнорадикального окисления липидов и N-нитросоединений, гетероциклических ароматических аминов, а также сфингомиелина, жирных кислот, полиаминов (путресцина, спермидина, спермина), вторичных желчных кислот, образующихся в ТК под влиянием кишечной микрофлоры; повышенная продукция канцерогенов.

При наличии аденоматозных полипов происходит почти неизбежная (облигатная) их трансформация в КРР, причем малигнизация возникает симультанно и метакронно в течение 13–15 лет [1].

Патогенез sporadического КРР, составляющего 93–96% всех неоплазм ТК, неоднороден. Указывают, в частности, на роль нарушений в APC-системе *желудочно-кишечного тракта* (ЖКТ), принимающей участие в эндогенных механизмах развития КРР. Некоторые из нейроэндокринных гормонов способны влиять на уровень клеточной пролиферации и дифферен-

цировку клеток. При истощении или снижении их антипролиферативной активности возникают условия для прогрессирующего роста опухоли.

При КРР отмечены гиперплазия энтерохром-аффинных (ЕС) клеток, вырабатывающих серотонин, с последующим их истощением на поздних стадиях канцерогенеза, гипоплазия с угнетением функций ЕС-клеток, продуцирующих гистамин, и G-клеток, синтезирующих гастрин, что ведет к угнетению желудочной секреции,  $\alpha$ -клеток островков Лангерганса ПЖ, вырабатывающих глюкагон и др. [31, 33, 34].

*Особую роль в канцерогенезе при КРР отводят гормону мелатонину*, который синтезируется в эпифизе и в ЖКТ. Сообщается о его ингибирующем влиянии на клеточную пролиферацию и развитие заболевания в эксперименте и клинике [1, 33, 34].

Таким образом, мелатонин можно рассматривать как естественный онкостатический нейrogормон, препятствующий неопластическому росту [1]. Кроме того, он обладает выраженным антиоксидантным эффектом [33, 34].

При *спорадическом КРР*, поражающем ободочную и прямую кишку, выявляют мутации APC-гена, которые способствуют начальным (предраковым) гиперпролиферативным процессам в ТК.

У *больных ЯК и (отчасти) БК* развитие КРР зависит от давности заболевания, протяженности поражения ТК, сочетания ЯК с *первичным склерозирующим холангитом* (ПСХ), от наличия (в анамнезе) КРР у кровных родственников, а также от дефицита фолиевой кислоты (фолатов) [2]. При левостороннем ЯК риск развития КРР увеличивается в 4 раза, при дистальном — в 1,5 раза. При сочетании ЯК с ПСХ и длительности заболевания >10 лет КРР развивается в 9%, >20 лет — в 30%, >25 лет — в 50%, а при отсутствии ПСХ — в 2, 5 и 10% соответственно [36–38].

*Морфологическим фактором риска формирования КРР* при ЯК может служить наличие выраженных диспластических изменений эпителиоцитов ТК, которые в 43% случаев ассоциируются с развитием инвазивного КРР [2].

В 90% развитию sporadического КРР предшествуют аденоматозные полипы, развившиеся в преклонном возрасте, которые являются предикторами злокачественной трансформации [32].

Некоторые авторы выделяют *триаду факторов риска КРР* (аденоматозные полипы; преклонный возраст; наследственное предрасположение) и *предлагают свою модель канцерогенеза* в ТК: 1) мутация *тumor-супрессивного гена* аденоматозного полипа (APC); 2) мутация гена *p53* и делеция 18q как завершающий этап канцерогенеза [3].

Все генные мутации, участвующие в развитии sporadического КРР, присутствуют и при канце-

рогенезе у больных ЯК, но частота их обнаружения у них значительно меньше [36, 37, 39].

## Клиника

Поздняя диагностика КРР связана со значительным интервалом между началом заболевания и его первыми клиническими проявлениями. Этим объясняется несвоевременное обращение больных к врачам. Но даже после появления первых признаков болезни (примесь крови в кале, боли в животе, задержка опорожнения кишечника и др.) 50% пациентов обращаются за медицинской помощью только спустя 6 мес, а 22% — через 12 мес [9].

Диагностируют КРР в течение 2 нед после обращения только в 5,2% случаев, через 6–12 мес — в 28,3%, через 1 год и более — в 32,5%. При первичном обращении диагноз устанавливают лишь в 37%.

Основная причина запоздалой диагностики кроется в недостаточной онкологической настороженности врачей, не назначающих даже элементарных исследований для распознавания КРР. Больные чаще всего обращаются к терапевту (52,3%), чем к хирургу (41,7%), но и они в 53% случаев не проводят даже пальцевое исследование прямой кишки и ректороманоскопию [9, 27].

*Основные клинические проявления КРР* можно сгруппировать следующим образом:

- задержка эвакуаторной функции ТК (хронический запор), вплоть до частичной кишечной непроходимости;
- кишечные кровотечения (скрытая кровь в кале или кишечное кровотечение);
- тенезмы (ложные позывы на дефекацию) — преимущественно при локализации рака в сигмовидной ободочной или прямой кишке;
- боли в животе (при кишечной непроходимости, прорастании рака в соседние ткани, развитии перифокального воспалительного процесса);
- прощупывание опухоли через брюшные покровы (или при пальцевом исследовании прямой кишки);
- анемия (как следствие скрытых или явных кишечных кровотечений), чаще при правостороннем раке ТК;
- похудание (на поздних стадиях КРР — при канцероматозе и наличии отдаленных метастазов) [4, 40].

Специфических, патогномоничных симптомов КРР не существует.

*Дополнительные признаки КРР.* При частичной кишечной непроходимости и выраженной интоксикации появляются анорексия, тошнота и рвота, отрыжка, чувство тяжести и переполнения, метеоризм, упорные запоры, изредка сменяющиеся диареей.

При КРР, поражающем сигмовидную ободочную и прямую кишку, в кале обнаруживаются примесь крови (в 75–90%), иногда слизь и гной. При акте дефекации появляется ощущение неполного опорожнения прямой кишки, наличия инородного тела. На поздних стадиях заболевания пациенты быстро худеют, нарастают анемия, общая слабость, быстрая утомляемость [42].

При *объективном обследовании* на поздних стадиях КРР наблюдаются бледность кожного покрова и видимых слизистых оболочек, увеличение объема живота, а при пальпации отрезков ТК прощупывается опухолевое образование. При метастазах в печень определяются гепатомегалия, плотная, бугристая печень, увеличение паховых лимфоузлов, редко — надключичных и подмышечных.

*Пальцевое исследование прямой кишки* (в коленно-локтевом положении больного) в 25% случаев позволяет прощупать опухоль в дистальных отделах кишки в виде плотного образования, суживающего ее просвет, определить протяженность поражения, подвижность (или неподвижность) опухоли, состояние клетчатки таза и тазовых лимфоузлов, обнаружить кровь на перчатке [17, 40].

*В части случаев КРР осложняется* массивным кровотечением, нарушением кишечной проходимости, перифокальным воспалением, перфорацией ТК.

При *прогрессирующем стенозировании кишки* появляются интермиттирующая абдоминальная боль различной интенсивности, усиливающаяся после каждого приема пищи, симптомы частичной обтурационной кишечной непроходимости. В 4–6% случаев развивается синхронный рак в других отделах ТК.

## Диагностика

Помимо клинического обследования в диагностике КРР используют различные лабораторные и инструментальные методы, информативность которых варьирует в значительных пределах [5].

Ранний диагноз (в стадии Tis и T<sub>1</sub>N<sub>0</sub>M<sub>0</sub>) может быть установлен только при случайной ректороманоскопии в 2–3% у бессимптомных больных. Своевременную диагностику затрудняет длительный период скрытого или маскированного течения [43].

Наиболее доступными и достаточно информативными скрининговыми методами диагностики КРР являются тесты на скрытую (оккультную) кровь в кале [41, 42, 44].

*Гемоккульт-тест (Hemoccult-test Greegor-Weber)* основан на определении пероксидазной активности гемоглобина в фекалиях путем постановки пробы с гваяковой смолой. При этом происходит индикация активности пероксидазы,

что позволяет обнаружить НЬ, миоглобин, гем и негемовые пероксидазы в слайдах-отпечатках кала с помощью специальных готовых картонных упаковок. Образцы кала исследуют в течение 3 дней при соблюдении диетических ограничений: исключения из пищевого рациона продуктов, содержащих пероксидазу (мясо, сырые овощи — редис, турнепс и др.), а также препараты железа и аскорбиновую кислоту. Чувствительность метода 53–82% [45, 46].

*Иммунохимический тест* на скрытую кровь в кале проводят с утилизированными антителами к глобину человеческого НЬ (метод гемагглютинации). В отличие от гемоккульт-теста этот метод не реагирует на присутствие нечеловеческой пероксидазы, содержащейся в овощах и фруктах, и поэтому не требует соблюдения диеты, что упрощает исследование. Это — скрининговые методы [27].

Существуют и другие лабораторные методы диагностики КРР:

- *гемопорфириновая проба*, в основе которой лежит реакция флюоресценции декарбоксилированных порфиринов;

- *определение темпа клеточной пролиферации* путем изучения некоторых ядерных белков (Ki-67, PCNA, ДНК-полимеразы). Индекс пролиферации PCNA (proliferating cell nuclear antigen) и Ki-67 могут служить критериями прогноза КРР, на что указывает гиперэкспрессия PCNA [47];

- *определение фекального калпротектина* — кальцийсвязывающего протеина, обнаруживаемого в цитоплазме нейтрофилов, активированных макрофагов и моноцитов. Чувствительность метода <60%, специфичность — 30% [41, 48–52];

- *иммунологический тест с определением раковоэмбрионального (онкофетального) антигена (РЭА) и карбоантигена (carboantigen — СА) 19–9*. Содержание РЭА при КРР >10 нг/мл, а СА 19–9 >37–40 ЕД/мл, диагностическое значение имеют 10-кратное повышение РЭА и 3-кратное СА 19–9. Причем повышение РЭА может служить индикатором рецидива рака после операции, а СА 19–9 указывает на риск летального исхода. Как скрининговые эти методы диагностики КРР непригодны, так как повышение наблюдается и при других локализациях опухоли, а также при ЯК и БК [53–55];

- *тестирование ДНК в фекалиях* основывается на том, что КРР — это заболевание накопленных мутаций, которые концентрируются в пораженных раком тканях и могут быть обнаружены в фекалиях. Панель маркеров ДНК включает мутации APC, k-ras и p53. Чувствительность метода 52%, специфичность 94% [24, 26, 27, 56, 57].

В диагностике КРР используются следующие инструментальные методы.

1. *Гибкая (на волоконной оптике) и жесткая ректороманоскопия*, позволяющая обнаружить опухоль в нижних отделах ТК, установить ее локализацию, протяженность, характер роста (экзо- и эндофитный), сделать прицельную биопсию для гистологического исследования. Вместо биоптата можно взять с поверхности опухоли *мазки-отпечатки* с помощью поролонового тампона для цитологического изучения на предметном стекле (совпадение диагноза в 95,6%) [58, 59].

2. *Колонофиброскопия* — альтернативный вариант скрининга КРР; выполняется однократно с временным промежутком в 5 лет, сочетается с прицельной биопсией (чувствительность метода 95%). Это — дорогостоящее исследование, требующее специальной подготовки кишечника; возможны осложнения (кровотечение — 0,3%, перфорация — 0,1%, особенно у пациентов старше 60 лет). Биопсия наносит большую травму опухоли [4, 9, 17, 60–63]. *Виртуальная колоноскопия* предполагает проведение компьютерной томографии с анализом трансформированного изображения, напоминающего таковое, полученное оптическим колоноскопом [3, 64].

3. *Трансабдоминальная и эндоскопическая ультрасонография* выявляет наличие объемного образования в брюшной полости, очаги (метастазы) в печени и лимфоузлах, распространение КРР в окружающие органы (неинвазивный метод).

4. *Компьютерная томография* позволяет уточнить степень инвазии опухоли, наличие метастазов в регионарные лимфоузлы (в 19–67%), в печень (в 90–95%) [64].

5. *Ирригоскопия и ирригография* сохраняют свое диагностическое значение; они позволяют определить локализацию и протяженность поражения, распад опухоли, прорастание в соседние органы и ткани, осложнения (свищи, абсцессы, кишечная непроходимость, перфорация). При экзофитном росте новообразования выявляют дефект наполнения с неровными контурами, сужение просвета и супрастенотическую дилатацию ТК, злокачественный рельеф слизистой оболочки. Используют двойное контрастирование, многопрокционное рентгенологическое исследование.

## Лечение

*Хирургические методы* предполагают радикальное удаление первичной опухоли с дренирующей ее лимфатической системой. Суть оперативного вмешательства в резекции пораженного сегмента ТК (опухоли, брыжейки и вовлеченных в опухолевый процесс органа или ткани). При резекции необходимо отступить от края новообразования в проксимальном направлении на 10–12 см, в дистальном — на 3–5 см. Важна тщательная предоперационная подготовка (возможно точное установление локализации и протяжен-



ности поражения, наличия метастазов в регионарные лимфоузлы, вовлечения в опухолевый процесс соседних органов и тканей).

Перед операцией больным назначают осмотические слабительные средства: полиэтиленгликоль (форлакс, фортранс, 15% сульфат магния по 1 столовой ложке 6–8 раз в сутки), а также вазелиновое масло (по 30 мл 2–3 раза в сутки). Некоторые авторы рекомендуют использовать 3 л лаваж-раствора (волемического слабительного) за 18–20 ч до операции. Для борьбы с кишечной инфекцией и дисбиозом ТК высоких степеней ряд хирургов полагают целесообразным прием внутрь кишечных антисептиков и антибиотиков (ципрофлоксацин, рифаксимин) в начале операции и в послеоперационном периоде [9, 17].

*Характер операции необходимо индивидуализировать:* резекция пораженного раком сегмента ТК; лево- или правосторонняя гемиколэктомия с наложением трансверзоректального анастомоза, субтотальная резекция ободочной кишки; сигмоидэктомия с десцендоректальным анастомозом и др.

При *раке прямой кишки* проводят ее брюшно-промежностную экстирпацию, осуществляют меры по созданию искусственного запирающего аппарата из гладкомышечного лоскута стенки низведенной кишки в области промежностной колостомы или прибегают к брюшно-анальной резекции кишки с формированием колоанального анастомоза.

При *осложнении КРР* и наличии метастазов в печень и другие органы возникает необходимость в многоэтапных полиорганных операциях. В последнее время получила распространение *малотравматичная лапароскопическая технология* оперативных вмешательств [17, 62, 65].

При II–III стадиях КРР хирургическое лечение сочетают с адъювантной химио- и лучевой терапией, которые снижают риск рецидива и развития опухолей другой локализации [66].

В *химиотерапии* используют 5-фторурацил (5-ФУ) в разовой дозе 425 мг/м<sup>2</sup> внутривенно, внутриартериально и ректально, а также *лейковорин* из расчета 20 мг/м<sup>2</sup> в течение 6 мес после операции, а для уменьшения их токсического действия применяют *интерферон-α<sub>2а</sub>*. В качестве химиотерапии 2-й линии назначают *томудекс*, *элоксатин*, *кселоду* [1]. Из новых химиопрепаратов можно назвать *capecitabine*, *oxaliptin*, *irinotecan*, эффективность которых изучается. Рекомендуют сочетать химиотерапию с приемом фолиевой кислоты и иммуномодуляторов (левамизол и др.) [10].

## Профилактика

В предупреждении КРР определенное значение может иметь обогащение различных блюд *пищевыми волокнами* (ПВ) в дозе 20–30 г/сут.

ПВ адсорбируют воду, набухают, увеличивая объем каловых масс, и облегчают их транзит, ликвидируя функциональный запор (в 64–72%) и снижая риск развития опухоли. Полезна также *диета, содержащая кальция карбонат* в дозе 3 г/сут в течение 3–4 лет. Установлено, что внеклеточный кальций обладает антиканцерогенным действием, активируя кальцийчувствительные рецепторы и тем самым увеличивая содержание внутриклеточного кальция, который способен затормозить рост трансформированных клеток ТК и стимулировать их дифференцировку. Можно добиться снижения указанного риска на 50% и при *добавлении в пищу фолиевой кислоты* (фолатов) в течение 5 лет в дозе 400 мкг/сут [28, 67].

Определенная роль в профилактике КРР принадлежит антиоксидантам (витамину Е, селену и др.), а также умеренным физическим нагрузкам и отказу от курения [67–69].

Для *медикаментозной профилактики* рекомендуют в основном аспирин и родственные ему *нестероидные противовоспалительные препараты* (НПВП) – *пероксидам*, *сулиндам* и др., но они могут обусловить развитие эрозивно-язвенных поражений ЖКТ. Предпочтительнее назначать селективные препараты из группы НПВП, например *целекоксиб* (400 мг/сут, 6 мес).

НПВП блокируют циклооксигеназный (ЦОГ-2) и липооксигеназный пути метаболизма арахидоновой кислоты и синтез простагландинов и лейкотриенов, а также ингибируют ядерный фактор κВ (NFκB) и p38-киназу, предотвращая окислительный стресс. Предполагают, что НПВП опосредованно *тормозят активацию канцерогенов путем ингибирования PPAR3-рецепторов, связанных с пролиферацией пероксисом* (peroxysoma – органоид клеток печени, содержащий каталазу и гидролитические ферменты, участвующие в метаболизме перекисных соединений) [70–73].

Снижают риск развития КРР у больных ЯК и БК *препараты 5-аминосалициловой кислоты* (5-АСК) – *месалазин*, *салофальк* и (меньше) *сульфасалазин*. Активируя процессы апоптоза малигнизированных клеток, они тормозят скорость пролиферации в 2–6 раз. Доза месалазина – 1,5–3 г/сут в течение 4–6 нед. При этом риск возникновения КРР у больных ЯК существенно снижается [74–76].

При ЯК, *сочетанном с ПСХ*, для предотвращения КРР используют препараты *урсодезоксихолевой кислоты* (УДХК) – *урсосан*, *урсофальк* в дозе 10–12 мг/кг массы тела/сут. УДХК снижает содержание вторичных желчных кислот – дезоксихолевой и литохолевой, обладающих токсичностью, и концентрацию жирных кислот в фекалиях, которые способствуют ускоренной пролиферации клеток слизистой оболочки ТК,

развитию эпителиальной дисплазии и КРР [2, 37, 67, 76].

Проблема КРР еще далека от окончательного решения. Требуется всесторонние комплексные исследования онкологов (хирургов, морфологов), биохимиков, генетиков по выяснению причин и

механизмов развития предраковых изменений в ТК, а также экзо- и эндогенных факторов, влияющих на рост числа больных КРР в последние десятилетия. Нуждаются в совершенствовании и методы хирургического и химиотерапевтического лечения КРР и его профилактики.

### Список литературы

1. Адлер Г. Болезнь Крона и язвенный колит. — Пер. с нем. — М., 2001.1.
1. Adler G. Crohn's disease and ulcerative colitis. — Transl. from German. — М., 2001.
2. Александров В.Б. Колоректальный рак // Руководство по гастроэнтерологии / Под ред. Ф.И. Комарова, С.И. Рапопорта. — М., 2010. — С. 418–432.
2. Aleksandrov V.B. Colorectal cancer // Gastroenterology: Manual / ed.: F.I. Komarov, S.I. Rapoport. — М., 2010. — Р. 418–432.
3. Александров В.Б. Рак прямой кишки. — М., 2006.
3. Aleksandrov V.B. Cancer of the rectum. — М., 2006.
4. Аспирин: профилактика сердечно-сосудистых заболеваний и колоректального рака (ред. статья) // Клин. фармакол. тер. — 2007. — Т. 16, № 4. — С. 5–9.
4. Aspirin: prophylaxis of cardio-vascular diseases and colorectal cancer (ed. article) // Klin. farmakol. ter. — 2007. — Vol. 16, N 4. — P. 5–9.
5. Белоусова Е.А. Воспалительные заболевания толстой кишки как предраковые заболевания // Рос. журн. гастроэнтерол. гепатол. колопроктол. — 2002. — Т. 12, № 4. — С. 56–62.
5. Belousova Ye.A. Inflammatory bowel diseases as premalignant conditions // Ros. zhurn. gastroenterol. gepatol. koloproktol. — 2002. — Vol. 12, N 4. — P. 56–62.
6. Белялова К.С., Белялов Ф.И. Факторы риска и профилактика рака различных локализаций (часть 1) // Клин. мед. — 2005. — № 11. — С. 17–21.
6. Belyalova K.S., Belyalov F.I. Risk factors and prophylaxis of cancer of various locations (part 1) // Klin. med. — 2005. — N 11. — P. 17–21.
7. Бондаренко В.М., Мацулевич Т.В. Дисбактериоз кишечника как клинко-лабораторный синдром. — М., 2007.
7. Bondarenko V.M., Matsulevich T.V. Dysbacteriosis of intestine as clinical and laboratory syndrome. — М., 2007.
8. Вермель А.Е. Фармакологические возможности профилактики колоректального рака // Клин. мед. — 2004. — № 11. — С. 39–44.
8. Vermel A.E. Pharmacological options of prophylaxis of colorectal cancer // Klin. med. — 2004. — N 11. — P. 39–44.
9. Воробьев Г.И., Одарюк Т.С., Шельзгин Ю.А. Диагностика и лечение рака толстой кишки // Рус. мед. журн. — 1998. — № 6 (19). — С. 1244–1256.
9. Vorob'yev G.I., Odaryuk T.S., Shelygin Yu.A. Diagnostics and treatment of colorectal cancer // Rus. med. zhurn. — 1998. — N 6 (19). — p. 1244–1256.
10. Гарькавец Р.Ф., Белов Н.Ф. Генетические аспекты рака толстой кишки // Новое в терапии колоректального рака / Под ред. Н.И. Переводчиковой. — М., 2001. — С. 10–16.
10. Garkavtseva R.F., Byelov N.F. Genetic aspects of colorectal cancer // Novel data in treatment of colorectal cancer / ed.: N.I. Perevodchikova. — М., 2001. — P. 10–16.
11. Залит Н.Ю., Пророков В.В., Ананьев В.С. и др. Заболеваемость и первичная множественность рака ободочной кишки // Клин. мед. — 2006. — № 2. — С. 15–19.
11. Zalit N.Yu., Prorokov V.V., Ananyev V.S. et al., Morbidity and primary multifocality of colorectal cancer // Klin. med. — 2006. — N 2. — P. 15–19.
12. Кондратенко П.Г., Губергриц Н.Б., Элин Ф.Э., Смирнов Н.Л. Клиническая копрология: Руководство для врачей. — Харьков, 2006.
12. Kondratenko P.G., Gubergrits N.B., Elin F.E., Smirnov N.L. Clinical coprology: Manual for practitioners. — Kharkov, 2006.
13. Коротко Г.Ф. Физиология системы пищеварения. — Краснодар, 2009.
13. Korotko G.F. Physiology of digestive system. — Krasnodar, 2009.
14. Крашенок В.Е., Короткевич Е.А. Атлас TNM: иллюстрированное руководство по TNM; pTNM-классификация злокачественных опухолей. — Минск, 1998.
14. Krashenok V.E., Korotkevich E.A. TNM atlas: illustrated manual on TNM classification; pTNM-classification of malignant tumors. — Minsk, 1998.
15. Лазебник Л.Б., Румянцев В.Г., Ерофеева Ю.А. Медико-экономическое обоснование скрининга колоректального рака // Экспер. клин. гастроэнтерол. — 2005. — № 6. — С. 8–14.
15. Lazebnik L.B., Rumyantsev V.G., Erofeyeva Yu.A. Medical and economic substantiation of screening diagnostics of colorectal cancer // Eksp. klin. gastroenterol. — 2005. — N 6. — P. 8–14.
16. Максимова Л.В., Чернышева Н.Г. Возможности цитологического метода исследования при полипах толстой кишки // Пробл. проктол. — М., 1985. — С. 90–92.
16. Maksimova L.V., Chernysheva N.G. Potential of cytologic investigation of large intestinal polyps // Probl. proktol. — М., 1985. — P. 90–92.
17. Михайлова Г.И. Скрининг колоректального рака (обзор) // Пробл. здоровья экол. — 2005. — № 2. — С. 79–82.
17. Mikhaylova G.I. Screening diagnostics colorectal cancer: review // Probl. zdorovya ekol. — 2005. — N 2. — P. 79–82.
18. Михайлова Е.И., Пиманов С.И., Воронаев Е.В. Онкомаркеры в кале в диагностике колоректального рака // Клин. мед. — 2007. — № 12. — С. 62–67.
18. Mikhaylova E.I., Pimanov S.I., Voropayev E.V. Fecal tumor markers in diagnostics of colorectal cancer // Klin. med. — 2007. — N 12. — P. 62–67.
19. Наврузов С.К., Хакимов А.М., Абдуэюаббаров С.Б. Роль эндovasкулярной химиотерапии при метастатическом раке прямой кишки // Гастроэнтерол. Санкт-Петербурга. — 2010. — С. 2–3.
19. Navruzov S.K., Khakimov A.M., Abdueyabbarov S.B. The role of endovascular chemotherapy at local stage of rectal cancer // Gastroenterol. Saint Petersburg. — 2010. — P. 2–3.
20. Никитина Н.В., Белоусова Е.А., Саввов А.М., Великанов Е.В. Колоректальный рак, ассоциированный с язвенным колитом: возможности прогнозирования и профилактики // Клин. фармакол. тер. — 2008. — № 17 (1). — С. 21–25.
20. Nikitina N.V., Belousova E.A., Savvov A.M., Velikanov E.V. Ulcerative colitis-associated colorectal cancer: options for prognosis and prophylaxis // Klin. farmakol. ter. — 2008. — N 17 (1). — P. 21–25.
21. Ногаллер А.М. Эндо- и экзогенные факторы в патогенезе рака толстой кишки // Клин. мед. — 2003. — № 6. — С. 66–68.

21. *Nogaller A.M.* Endo- and exogenous factors in colorectal cancer pathogenesis // *Klin. med.* — 2003. — N 6. — P. 66–68.
22. *Парфенов А.И., Осипов Г.А., Ручкина И.Н.* Теоретические вопросы дисбактериоза кишечника // *Consilium medicum.* — 2003. — №6. — С. 328–330.
22. *Parfenov A.I., Osipov G.A., Ruchkina I.N.* Theoretical issues of intestinal dysbacteriosis // *Consilium medicum.* — 2003. — N6. — P. 328–330.
23. *Пиманов С.И., Лемешко З.А., Варгасова Е.В.* Скрининговая диагностика рака ободочной кишки // *Рос. журн. гастроэнтерол. гепатол. колопроктол.* — 2001. — Т. 11, № 6. — С. 15–23.
23. *Pimanov S.I., Lemeshko Z.A., Vargasova E.V.* Screening diagnostics of colorectal cancer // *Ros. zhurn. gastroenterol. gepatol. koloproktol.* — 2001. — Vol. 11, N 6. — P. 15–23.
24. *Поддубный Б.К., Кашин С.В., Политое Я.В., Кузавев Р.О.* Колоректальный рак и предопухолевая патология: новые методики эндоскопической диагностики и требования к подготовке толстой кишки // *Рус. мед. журн.* — 2006. — № 8 (2). — С. 122–124.
24. *Poddubny B.K., Kashin S.V., Politov Ya.V., Kuvaev R.O.* Colorectal cancer and premalignant diseases: new procedures of endoscopic diagnostics and requirements for bowel preparation // *Rus. med. zhurn.* — 2006. — N 8 (2). — P. 122–124.
25. *Рахимова О.Ю., Александров В.Б.* Колоректальный рак — актуальная проблема внутренней медицины // *Клин. мед.* — 2008. — № 3. — С. 7–12.
25. *Rakhimova O.Yu., Aleksandrov V.B.* Colorectal cancer — an actual issue of internal medicine // *Klin. med.* — 2008. — N 3. — P. 7–12.
26. *Ривкин В.Л., Бронштейн А.С., Фаин С.И.* Руководство по колопроктологии. — М., 2001.
26. *Rivkin V.L., Bronshteyn A.S., Fain S.I.* Coloproctology: manual. — M., 2001.
27. *Федоров В.Д., Воробьев Г.И., Ривкин В.Л.* (ред). Клиническая оперативная колопроктология. — М., 1994.
27. *Fedorov V.D., Vorobyev G.I., Rivkin V.L.* (eds). Clinical operative coloproctology. — M., 1994.
28. *Циммерман Я.С.* Дисбиоз (дисбактериоз) кишечника и/или синдром избыточного бактериального роста // *Клин. мед.* — 2005. — № 4. — С. 14–22.
28. *Tsimmerman Ya.S.* Intestinal dysbiosis (dysbacteriosis) and/or bacterial overgrowth syndrome // *Klin. med.* — 2005. — N 4. — P. 14–22.
29. *Циммерман Я.С.* О сущности понятия «дисбактериоз (дисбиоз) кишечника» и правомерности использования этого термина // *Рос. журн. гастроэнтерол. гепатол. колопроктол.* — 2000. — Т. 10, № 1. — С. 81–84.
29. *Tsimmerman Ya.S.* Essence of «intestinal dysbacteriosis (dysbiosis)» concept and legitimacy of this term // *Ros. zhurn. gastroenterol. gepatol. koloproktol.* — 2000. — Vol. 10, N 1. — P. 81–84.
30. *Циммерман Я.С.* Хронический запор. Диарея. — 2-е доп. изд. — Пермь, 1999.
30. *Tsimmerman Ya.S.* Chronic constipation. Diarrhea. — 2 add. ed. — Perm, 1999.
31. *Шемеровский К.А.* Запор — фактор риска колоректального рака // *Клин. мед.* — 2005. — № 12. — С. 60–64.
31. *Shemerovskiy K.A.* Constipation — risk factor for colorectal cancer // *Klin. med.* — 2005. — N 12. — P. 60–64.
32. *Шульпекова Ю.О.* Скрининг колоректального рака // *Рос. журн. гастроэнтерол. гепатол. колопроктол.* — 2002. — Т. 12, № 4. — С. 64–68.
32. *Shulpekova Yu.O.* Screening diagnostics of colorectal cancer // *Ros. zhurn. gastroenterol. gepatol. koloproktol.* — 2002. — Vol. 12, N 4. — P. 64–68.
33. *Яхонтова О.К., Рутгайзер Я.М., Валенкевич Л.Н.* Хронические болезни кишечника. — СПб, 2002.
33. *Yakhontova O.K., Rutgayzer Ya.M., Valenkevich L.N.* Chronic intestinal diseases. — SPb, 2002.
34. *Ahlquist D.A., Skaletsky J.E., Boynton K.A.* et al. Colorectal cancer screening by detection of altered human DNA in stool: Feasibility of a multitarget assay panel // *Gastroenterology.* — 2000. — Vol. 119. — P. 1219–1227.
35. *Ashley O.S., Nadel M., Ransohoff D.F.* Achieving quality in flexible sigmoidoscopy screening for colorectal cancer // *Am. J. Med.* — 2001. — Vol. 111. — P. 643–653.
36. *Bernstein C., Blanchard J., Kliever E., Waida A.* Cancer risk in patients with inflammatory bowel disease: A population-based study // *Cancer.* — 2001. — Vol. 9. — P. 854–862.
37. *Beyle P., Leon M.E.* Epidemiology of colorectal cancer // *Br. Med. Bull.* — 2002. — Vol. 64. — P. 1–25.
38. *Blask D.E.* Melatonin in oncology // *Melatonin: Biosynthesis, physiological effects, and clinical applications* / Eds. *H.-S. Yu, R.J. Reiter.* — Boca Raton: CRC Press, 1993. — P. 447–475.
39. *Chan A., Odiko S., Fuchs C.* Aspirin and the risk of colorectal cancer in relation to the expression of COX-2 // *N. Engl. J. Med.* — 2007. — Vol. 356. — P. 2131–2142.
40. *Chung D.A.* The genetic basis of colorectal cancer: Insights into critical pathways of tumorigenesis // *Gastroenterology.* — 2000. — Vol. 119. — P. 854–865.
41. *Cotton P.B., Durkalski V.L., Pineau B.C.* et al. Computed tomographic colonography (virtual colonoscopy): A multicenter comparison with standard colonoscopy for detection of colorectal neoplasia // *JAMA.* — 2004. — Vol. 291. — P. 1713–1719.
42. *Diez M., Cerdan F.J., Pollan M.* et al. Prognostic significance of preoperative serum CA 19-9 assay in patients with colorectal carcinoma // *Anticancer Res.* — 1994. — Vol. 14. — P. 2819–2825.
43. *Dong S.M., Traverse G., Johnson C.* et al. Detecting colorectal cancer in stool with the use of multiple genetic targets // *J. Natl. Cancer Inst.* — 2001. — Vol. 93. — P. 858–865.
44. *Dukes C.E.* The classification of cancer of the rectum // *J. Pathol.* — 1932. — Vol. 35. — P. 323–330.
45. *Eaden J., Abrams K., Mayberry J.* The risk of colorectal cancer in ulcerative colitis: A case-control study // *Aliment. Pharmacol. Ther.* — 2000. — Vol. 14. — P. 145–153.
46. *Giardiello F.M.* Gastrointestinal polyposis syndromes and hereditary nonpolyposis colorectal cancer // *Gastrointestinal cancers: Biology, diagnosis and therapy* // Ed. *A. Rustgi.* — New York, 1995. — P. 367–377.
47. *Hardcastle J.D.* Randomized, controlled trial of faecal occult blood screening for colorectal cancer: Results for the first 107,349 subjects // *Lancet.* — 1989. — Vol. 1. — P. 1160–1164.
48. *Hasegawa K., Ueda M., Watanabe M.* K-ras gene mutations in early colorectal cancer // *Oncogene.* — 1995. — Vol. 10 (7). — P. 1413–1416.
49. *Herforth H.* Chemopreventive effect of aminosaliclates // *Inflammatory bowel disease: Diagnostic and therapeutic strategies.* — 2007. — P. 151–158.
50. *Hoff G.* Testing for faecal calprotectin (PhiCal) in the Norwegian colorectal cancer prevention trial on flexible sigmoidoscopy screening: Comparison with an immunochemical test for occult blood // *Gut.* — 2004. — Vol. 53. — P. 1329–1333.
51. *Jemal A., Murray T., Samuels C.* et al. Cancer statistics // *Cancer J. Clin.* — 2003. — Vol. 53. — P. 5–26.
52. *John D.* New faecal calprotectin test for colorectal neoplasia. The clinical results and comparison with preceding method // *Scand. J. Gastroenterol.* — 2001. — Vol. 36. — P. 291–296.
53. *Klabunde C.N., Frame P.S., Meadow A.* et al. A national survey of primary care physicians colorectal cancer, screening recommendations and practices // *Prev. Med.* — 2002. — Vol. 36. — P. 352–362.
54. *Kotake K.* Changes in colorectal cancer during a 20-year period // *Japan. Dis. Colon Rect.* — 2003. — Vol. 46. — P. 32–43.

55. *Kristinsson O.* Screening first relative patient acted for colorectal cancer: Estimation faecal calprotectin vs hemocult-II // *Digestion.* — 2001. — Vol. 64. — P. 104–110.
56. *Kronborg O.* Faecal calprotectin levels an a high risk population for colorectal neoplasia // *Gut.* — 2000. — Vol. 46. — P. 795–800.
57. *Kulmann F., Fadaie M., Gross V.* et al. Expression of proliferating cell nuclear antigen (PCNA) and Ki-67 in dysplasia in inflammatory bowel disease // *Gastroenterol. Hepatol.* — 1996. — Vol. 8 (4). — P. 371–379.
58. *Kvetnoy I.M., Yuzhakov V.V.* Extrapeineal melatonin: non-traditional localization and possible significance for oncology // *Advanc. Pineal Res.* — 1994. — Vol. 7. — P. 199–212.
59. *Lewis J.* Ursodiol prevents UC-associated colorectal cancer // *Gastroenterology.* — 2001. — Vol. 121. — P. 491–494.
60. *Lieberman D.A., Weiss D.G., Bond J.H.* et al. Use of colonoscopy to sceen asymptomatic adults for colorectal cancer // *N. Engl. J. Med.* — 2000. — Vol. 343. — P. 162–168.
61. *Meertel C.G., Fleming T.R., MacDonald J.S.* et al. An evaluation on the carcinoembryonis antigen (CEA) test for monitoring patients with resected colon cancer // *JAMA.* — 1993. — Vol. 270. — P. 943–947.
62. *Munkholm P., Loftus E., Reinacher-Schick A.* et al. Prevention of colorectal cancer in inflammatory bowel disease: Volue of screening and 5-aminosalicylates // *Digestion.* — 2006. — Vol. 73. — P. 11–19.
63. *Otchy D., Hyman N.H., Simmang C.* et al. Cancer parameters for colon cancer // *Dis. Colon. Rect.* — 2004. — Vol. 47. — P. 1269–1284.
64. *Ransohoff D.F., Sandler R.S.* Clinical practice. Screening for colorectal cancer // *N. Engl. J. Med.* — 2002. — Vol. 346. — P. 40–44.
65. *Reiter R.J., Poeggeler B., Tan D.X.* et al. Melatonin, free radical and cancer initiation // *Advanc. Pineal Res.* — 1994. — Vol. 7. — P. 212–228.
66. *Sander R., Halabi S., Baron J.* et al. A randomized trial of aspirin to prevent colorectal adenomas in patients with previous colorectal cancer // *N. Engl. J. Med.* — 2003. — Vol. 348 (10). — P. 883–890.
67. *Stange E.* Review article: The effect of aminosalicylates and immunomodulation on cancer risk in inflammatory bowel disease // *Aliment. Pharmacol. Ther.* — 2006. — Vol. 24 (3). — P. 64–67.
68. *Steinbach G., Lynch P., Phillips R.* et al. The effect of celecoxib, a cyclooxygenase-2 inhibitor in familial adenomatous polyps // *N. Engl. J. Med.* — 2002. — Vol. 242. — P. 1946–1952.
69. *St. John D.S.B., Young G.P.* Stool occult blood testing for colorectal cancer: A critical analysis // *Pract. Gastroenterol.* — 1992. — Vol. 8. — P. 19–23.
70. *Tibbie J.* Faecal calprotectin and faecal mysterious blood is tested in diagnosis colorectal carcinoma and adenoma // *Gut.* — 2001. — Vol. 49. — P. 402–408.
71. *Tovani A., Callus S., Norgi E.* et al. Cigarette smoking and risk of cancers of the colon and rectum: A case control study from Italy // *Eur. J. Epidemiol.* — 1998. — Vol. 14. — P. 675–681.
72. *Trock B., Lanza E., Greenwald P.* Dietary fiber, vegetables and colon cancer: Critical review and meta-analysis of the epidemiological evidence // *J. Natl. Cancer Inst.* — 1990. — Vol. 82. — P. 650–658.
73. *Tujuta T., Matsui M., Takaku K.* et al. Size- and invasion-dependent increase in cyclooxygenase-2 levels in human colorectal carcinomas // *Cancer Res.* — 1998. — Vol. 58. — P. 4823–4826.
74. *Walsh J.M., Terdiman J.P.* Colorectal cancer screening scientific review // *JAMA.* — 2003. — Vol. 289. — P. 1288–1296.
75. *Wiratcapun S., Kraemer M., Seow-Choen F.* et al. High preoperative serum carcinoembryonic antigen (CEA) predict metastatic recurrence in potentially curative colon cancer: Results of a fiveyear study // *Dis. Colon Rect.* — 2001. — Vol. 44. — P. 231–235.
76. *Zmora O., Wexner S., Hajjar L.* et al. Trends in preparation for colorectal surgery: Survey of the members of the American Society of Colon and Rectal Surgeons // *Am. Surg.* — 2003. — Vol. 69. — P. 150–154.