

СОВРЕМЕННЫЕ СТРАТЕГИИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ И РАННЕГО ВЫЯВЛЕНИЯ КОЛОРЕКТАЛЬНОГО РАКА У БОЛЬНЫХ С ВОСПАЛИТЕЛЬНЫМИ ЗАБОЛЕВАНИЯМИ КИШЕЧНИКА

А.Ю. Иоффе, С.М. Ткач, Ю.Г. Кузенко

Национальный медицинский университет имени А.А. Богомольца, Киев

Ключевые слова: колоректальный рак, язвенный колит, болезнь Крона, фотодинамическая диагностика, хемопревенция рака, 5-АСА.

Рак пищевого канала является наиболее частым злокачественным заболеванием. Ежегодно его диагностируют примерно у 3 000 000 человек, из которых 2 200 000 пациентов погибают. Среди злокачественных опухолей пищевого канала первое место по частоте занимает колоректальный рак (КРР), на который приходится более половины всех случаев. Во всем мире КРР страдает около 950 000 человек, а умирает от него около 500 000 пациентов [22].

В Европе удельный вес КРР среди всех опухолей ЖКТ составляет 52,6%, а всего фиксируется около 300 000 новых случаев в год. К странам с аномально высокой пропорцией КРР относятся Норвегия (67%), Дания (65%), Нидерланды (65%), Швеция (63%), Люксембург (62%), Германия (61%), Ирландия (61%). Из европейских стран наиболее высокая распространенность КРР в Чехии (мужчины — 60,3 новых случаев в год на 100 000 населения; женщины — 31,5), Венгрии (соответственно, 59,8 и 34,6), Словакии (50,6 и 26,6), Германии (45,0 и 32,0). К странам с низкой распространенностью КРР относятся Греция (17,4 и 13,6), Румыния (21,1 и 14,3), Литва (25,0 и 17,0), Финляндия (25,2 и 21,2) и Латвия (25,5 и 19,1) [22, 34, 35].

Украина относится к странам со средней распространенностью КРР, которая составляет 36,5 новых случаев в год на 100 000 населения (38,3 — у мужчин, 34,9 — у женщин). Как и в Европе, в нашей стране КРР — это наиболее частая опухоль пищевого канала, вторая по частоте злокачественная опухоль у мужчин (после бронхолегочного рака) и третья у женщин (после бронхолегочного рака и опухолей молочных желез). В 2003 г. в Украине зарегистрировано 17 400 больных КРР [46].

КРР относят к относительно медленно прогрессирующим опухолям, в связи с чем прогноз при этом заболевании лучше, чем при других локализациях гастроинтестинального рака. Пятилетняя выживаемость при КРР четко зависит от стадии выявления. Так, если рак локализуется только в пределах кишечной стенки (стадия А, по Duke), что диагностируется в среднем в 11% случаев, 5-летняя выживаемость составляет 83%. Если опухоль пенетрирует всю кишечную стенку (стадия В, по Duke), что диагностируется в среднем в 35% случаев, она равна в среднем

64%. Если в опухолевый рост вовлекаются лимфоузлы (стадия С, по Duke), что диагностируется в 26% случаев, 5-летняя выживаемость составляет в среднем 38%. При диагностике КРР на стадии метастазов (чаще всего в печень — стадия D, по Duke), что отмечается почти в каждом третьем случае, 5-летняя выживаемость не превышает 3% [22, 46]. В связи с этим выделение групп риска и раннюю диагностику предраковых изменений следует считать одной из актуальных задач гастроэнтерологии.

Основными предраковыми изменениями кишечника являются аденоматозные полипы, ворсинчатые аденомы и дисплазия слизистой оболочки (СО). Факторами риска возникновения КРР являются возраст, семейная предрасположенность, диета с высоким содержанием животных жиров и недостатком пищевых волокон, фруктов и овощей, курение, алкоголь и дефицит двигательной активности [1, 11, 15, 17].

Общепринятым фактором риска КРР являются также длительно протекающие воспалительные заболевания кишки — неспецифический язвенный колит (НЯК) и болезнь Крона (БК) [3, 4, 14, 36, 37]. КРР считается осложнением этих заболеваний, обуславливающим около 15% случаев летальности. Основные факторы риска для таких больных — протяженность поражения кишки, сопутствующая патология, начало и длительность заболевания. Риск КРР для больных с НЯК и БК ежегодно увеличивается на 0,5—1% спустя 8—10 лет после диагностики и достигает своего максимума через 20 лет после начала болезни [7, 15]. Величина риска КРР увеличивается, если диагноз был установлен в раннем возрасте (до 20 лет), а также при длительной продолжительности симптоматики и тяжести болезни, при панколите с тяжелым воспалением, сопутствующем первичном склерозирующем холангите, семейной предрасположенности по КРР и илеите [18, 24, 41].

В качестве одного из общих генетических факторов и при неспецифических колитах, и при КРР предполагается генетическое нарушение процессов гликозилирования муцина [8, 24, 45]. На молекулярном уровне большая роль принадлежит влиянию реактивного кислорода и азота, а также цитокинов, которые в большом количестве образуются в результате воспалительного процесса. Предполагается, что

они могут повреждать p53-супрессивный опухолевый путь, тем самым увеличивая количество мутантных клеток, резистентных к апоптозу и способных накапливать дополнительные онкогенные мутации [8, 15, 20, 33].

Существует несколько стратегий профилактики КРР у больных с воспалительными заболеваниями кишечника. Единственным методом, позволяющим избежать риска возникновения КРР при НЯК и БК, является превентивная колэктомия. Она получила распространение в скандинавских странах, где колэктомию рассматривают как необходимую превентивную меру у пациентов с продолжительным течением болезни и рецидивом сразу после лечения глюкокортикоидами [11, 12, 22]. Частота КРР при неспецифических колитах в скандинавских странах самая низкая, при этом частота колэктомий у больных НЯК составляет 23% при 10-летнем и 32% — при 25-летнем анамнезе. Однако в большинстве стран существует мнение, что опасность злокачественной трансформации при длительном течении ГЯК и БК с тотальным поражением толстой кишки (даже в случаях дисплазии) не оправдывает риска осложнений, операционной летальности и социальных последствий радикальной операции [12, 14, 34, 37]. В России и Украине также не придерживаются тактики превентивных колэктомий, и больных оперируют только в случае обнаружения КРР.

Главным методом установления риска возникновения КРР при колите является обзорная колоноскопия с множественными биопсиями, хотя и не доказано, что она снижает смертность от КРР [5, 6]. Вероятность возникновения КРР у больных с НЯК и БК резко возрастает при дисплазии, которая гистологически определяется как неопластическая, нереактивная клеточная и структурная атипия СО [5, 23]. Дисплазия встречается во всех отделах СО толстой кишки (какой-либо закономерности ее распределения не отмечено) и возникает в среднем на несколько лет раньше, чем манифестные формы карциномы [27]. Хотя дисплазию часто выявляют в краях инвазивно растущей карциномы, на практике она нередко служит показателем того, что где-то в другом участке СО толстой кишки уже возникла опухоль. Морфологически различают дисплазию высокой и низкой степени. Обнаружение участка дисплазии высокой степени в СО толстой кишки считается фактором высокого риска возникновения рака толстой кишки и в среднем в 43% случаев ассоциировано с наличием инвазивной карциномы. При низкой степени дисплазии эта цифра снижается до 19%. При отсутствии диспластических изменений в СО вероятность возникновения рака составляет 2% [27, 33, 38]. В связи с вышеизложенным становится понятным, что у всех пациентов с длительно существующим НЯК или БК должны периодически проводиться повторные колоноскопии с множественными биопсиями для выявления дисплазии СО [42].

В большинстве стран Европы и в США существуют комплексные программы ведения больных НЯК и БК с риском развития КРР [22, 34]. Они предусматривают определенный алгоритм отбора больных и позволяют снизить смертность от КРР, ассоциированного с колитами. При этом на первом этапе скрининга

проводят первичный отбор больных с учетом клинических и эндоскопических критериев. Группы риска формируют на основании длительности заболевания, протяженности воспалительного процесса и других предрасполагающих факторов. В этих группах проводят регулярные колоноскопии независимо от стадии обострения или ремиссии: при панколите после 7—8 лет течения заболевания, при левостороннем колите (НЯК) при длительности болезни более 12 лет. При каждой колоноскопии проводят ступенчатую биопсию через каждые 10 см, а также биопсию из макроскопически измененных участков СО толстой кишки. К сожалению, данная методика позволяет обнаружить дисплазию только в 30—40% случаев [42]. Это связано с тем, что существенное влияние на диагностику может оказывать количество взятых биопсий. Так, считается, что для того, чтобы с уверенностью говорить о существовании высокой степени риска КРР, требуются забор и исследование не менее 65 биоптатов, а о существовании дисплазии — не менее 33 биоптатов СО [27, 42].

Повысить эффективность морфологической верификации дисплазии и одновременно уменьшить количество взятых биоптатов, то есть снизить травматичность процедуры, позволяет методика фотодинамической диагностики (ФДД), которую мы применяем уже на протяжении 7 лет. Она основана на регистрации спектра флуоресценции диспластических участков СО после введения фотосенсибилизатора, избирательно накапливающегося в атипичных клетках. Это позволяет определить наиболее оптимальные участки СО толстой кишки для забора биоптатов и их последующего морфологического исследования. В качестве фотосенсибилизатора мы используем гиперфлав — гиперцинсодержащий препарат (производство Борщаговского химико-фармацевтического завода, Киев), который выводится из неизменной СО толстой кишки через 6 ч, а в атипично измененных клетках задерживается от 6 до 10 ч с момента введения. Препарат применяют перорально в дозе 0,1—0,15 мг/кг. Для фотодинамической диагностики применяют установку, состоящую из двух световодов, которые проводят через биопсийный канал колоноскопа. По одному из них излучение He-Cd лазера подается на обследуемую СО толстой кишки, по другому — отраженный флуоресцентный сигнал в спектроанализатор, где он преобразуется и регистрируется на экране компьютера в виде специфических кривых. Максимальный пик аутофлуоресценции неизменной СО находится на длине волны 535 нм; максимальный пик флуоресценции гиперфлава регистрируется на длине волны 603 нм, определяется через 6—10 ч после его применения и свидетельствует о его накоплении в диспластически измененных участках СО толстой кишки. Биопсийный материал берут только из участков, определенных на основании ФДД. Данная методика позволяет обнаружить дисплазию в 82% случаев.

Мы обследовали 93 больных с воспалительными заболеваниями кишечника, из них 86 — с НЯК и 7 — с болезнью Крона толстой кишки (тотальное поражение). Всех их первоначально обследовали: колоноскопия со ступенчатой биопсией через каждые 10 см, при которой общее количество биоптатов составило

856 образцов, а дисплазия морфологически была обнаружена только в 3 случаях. Через 2 нед этим же больным проводили колоноскопию с ФДД, в результате чего дисплазия была морфологически подтверждена в 9 случаях, причем потребовалось взятие всего 35 биоптатов.

Однако, несмотря на явные преимущества колоноскопии с ФДД в выявлении дисплазии, при применении этой стратегии сохраняется целый ряд нерешенных серьезных вопросов. Во-первых, многие гастроэнтерологи плохо понимают сам термин «дисплазия». Специально проведенные опросы показали, что около 80% американских и британских специалистов, не говоря уже об украинских, четко не понимают, что дисплазия представляет собой неоплазию, ограниченную эпителием [5]. Во-вторых, нет единых унифицированных подходов к ведению больных с дисплазией. В-третьих, если даже взято достаточное количество образцов, весьма проблематичной может стать их морфологическая интерпретация. Так, в неспециализированных центрах частота выявления дисплазии СО кишки обычно очень низкая, поэтому здесь многое зависит от опыта морфолога. Даже при оценке биоптатов двумя опытными морфологами частота совпадения диагноза дисплазии низкой степени не превышает 60% [38]. В-четвертых, пока клиницисты будут ждать появления дисплазии высокой степени для принятия решения о колэктомии, это может оказаться слишком долго для предотвращения развития инвазивной карциномы. Практические наблюдения показывают, что ко времени обнаружения дисплазии высокой степени инвазивный КРР уже присутствует в 30% случаев [42]. Кроме того, есть ряд исследований, свидетельствующих о том, что инвазивный КРР не обязательно возникает последовательно путем трансформации дисплазии низкой степени в дисплазию высокой степени и затем — в карциному. Поэтому, используя эту стратегию наблюдения, даже при проведении повторных колоноскопий и биопсий можно пропустить ранний КРР [27, 42]. Кроме того, обычное морфологическое исследование биоптатов СО кишки только под световым микроскопом не слишком чувствительно, поэтому, чтобы заподозрить прогрессирование ранних изменений СО в рак, необходимо дополнительное исследование надежных молекулярных биомаркеров. При отсутствии последних основным становится вопрос, как часто проводить пациентам колоноскопию — раз в год или раз в 2 года [13].

Поэтому, так как риск появления КРР не всегда можно определить при помощи выявления дисплазии, основное внимание, по-видимому, следует уделять первичной профилактике. Учитывая то, что развитие КРР является следствием воспалительного процесса, можно предполагать, что эффективное поддержание ремиссии у больных с НЯК и БК будет снижать риск возникновения рака. Данный метод получил название первичной хемотропии КРР. Она достаточно хорошо изучена при полипозе кишечника, а в настоящее время интенсивно изучается ее роль как превентивного агента при колитассоциированном КРР. Возможность длительного поддерживающего лечения 5-аминосалициловой кислотой (5-АСК) в качестве превентивного метода прогрессии колита в рак была

убедительно показана в ретроспективных исследованиях «случай-контроль» [9, 16, 40].

Наши собственные результаты подтверждают эффективность первичной хемотропии КРР у больных с НЯК. Для этого был проведен ретроспективный анализ течения и исходов НЯК у 46 больных с тотальным и левосторонним поражением и продолжительностью заболевания более 10 лет. В зависимости от того, постоянно ли принимали пациенты курсы поддерживающей терапии препаратами 5-АСК, они были разбиты на 2 группы. В первой группе (22 больных) пациенты в течение последних 3 лет постоянно принимали поддерживающие дозы 5-АСК (салофальк по 2 г/сут). Во второй группе (24 больных) терапию салофальком (от 2 до 6 г/сут) проводили только в периоды обострения. Рекомендаций по длительному противорецидивному приему салофалька в поддерживающей дозе больные не выполняли. Всем им была проведена обзорная колоноскопия с ФДД. В результате этого в первой группе больных ни в одном случае не было выявлено дисплазии СО или КРР. Во второй же группе у 2 больных (8,3%) был диагностирован КРР, а еще у 3 (12,5%) — дисплазия СО высокой степени.

Имеются также доказательства, что при сочетании НЯК с первичным склерозирующим холангитом существенного снижения риска развития КРР можно добиться с помощью урсодезоксихолевой кислоты [43].

Еще одной сравнительно новой стратегией предупреждения КРР у больных неспецифическими колитами является фармакобиотическая терапия пищевыми пре- и пробиотиками. Хорошо известно, что, кроме генетической предрасположенности и факторов внешней среды, большую роль в возникновении воспалительных заболеваний кишки и последующем развитии КРР играет микрофлора кишечника. В эксперименте было показано, что кишечная микрофлора необходима для развития КРР у мышей без белка р53 и колитассоциированного КРР у мышей без интерлейкина-10. Риск рака в таких случаях удавалось снизить путем применения пробиотиков [2, 10, 25, 26, 39, 47]. Кроме того, есть доказательства того, что нормальная кишечная микрофлора может как усиливать, так и тормозить канцерогенез путем продукции энзимов, которые либо конвертируют пре-канцерогены в активные канцерогены, либо трансформируют канцерогены в неактивные метаболиты. К энзимам, вовлеченным в процессы канцерогенеза, относят глиозидазу, бета-глюкуронидазу, азоредуктазу и нитроредуктазу [21, 31, 32]. Механизмы, благодаря которым пробиотики могут снижать риск возникновения КРР, включают в себя метаболические эффекты, повреждение локальной микрофлоры, прямые эффекты на эпителий и иммунную систему СО кишки. Среди образующихся метаболитов частичным терапевтическим потенциалом обладают жирные кислоты, в частности конъюгированная линолевая кислота, которая является натуральным лигандом для пероксисом пролиферативно-активированных рецепторов и обладает противовоспалительным и противоопухолевым эффектом [19, 28—30, 44].

Таким образом, суммируя все вышеизложенные данные, можно сделать несколько выводов. Взгляды

на первичную профилактику КРР у больных с воспалительными заболеваниями кишечника (НЯК и БК) меняются. Если раньше единственным, хотя и крайне непривлекательным методом профилактики КРР у таких больных была превентивная колэктомия, то сейчас основной упор делается на внедрение методик первичной хемопревенции рака — длительное многолетнее применение препаратов 5-АСА. Один из таких препаратов — салофальк. Перспективным методом хемопревенции является также длительное применение пре- и пробиотиков, способных модифицировать кишечную микрофлору или ее активность, однако эта стратегия нуждается в дальнейшем изучении. На наш взгляд, у больных с НЯК (левосторонний или панколит) с продолжительностью болезни более 10 лет, которые не получают длитель-

ное хемопревентивное лечение салофальком, колоноскопию с ФДД и прицельными биопсиями нужно выполнять ежегодно. Если же больной длительно принимает 5-АСК в поддерживающих противорецидивных дозах (салофальк по 2 г/сут), колоноскопию с ФДД и биопсией можно проводить раз в 2 года. При выявлении дисплазии высокой степени больным с НЯК и БК с тотальным поражением кишки следует рекомендовать превентивную колэктомию. При сегментарном колите при БК можно ограничиться резекцией пораженных участков толстой кишки. При обнаружении дисплазии низкой степени у таких больных целесообразно наблюдение с повторной колоноскопией, ФДД и биопсией через 6 мес, а при подтверждении дисплазии или при ее прогрессии рекомендуют оперативное вмешательство.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. *Asking J., Dickman P.W., Karlen P. et al.* Colorectal cancer rates amongst first-degree relatives of patients with inflammatory bowel disease: a population-based cohort study // *Lancet.*— 2001.— 357.— P. 262—266.
2. *Berg R.D.* The indigenous gastrointestinal microflora // *Trends Microbiol.*— 1996.— 4.— P. 430—435.
3. *Bernstein C.N., Kliewer E., Wajda A., B lane hard J.F.* The incidence of cancer among patients with IBD: A population-based study // *Cancer.*— 2001.— 91.— P. 854—862.
4. *Bernstein C.N.* Cancer surveillance in inflammatory bowel disease // *Curr. Gastroenterol. Reports.*— 1999.— 1.— P. 496—504.
5. *Bernstein C.N., Weinstein W.M., Levine D.S., Shanahan F.* Physicians' perceptions of dysplasia and approaches to surveillance colonoscopy in ulcerative colitis // *Am. J. Gastroenterol.*— 1995.— 90.— P. 2106.
6. *Bernstein C.N., Shanahan F., Weinstein W.M.* Are we telling patients the truth about surveillance colonoscopy in ulcerative colitis? // *Lancet.*— 1994.— 343.— P. 71—74.
7. *Connell W.R., Lennard-Jones J.E., Williams C.B. et al.* Factors affecting the outcome of endoscopic surveillance for cancer in ulcerative colitis // *Gastroenterology.*— 1994.— 107.— P. 934—944.
8. *Cordon-Cardo C., Prives C.* At the crossroads of inflammation and tumorigenesis // *J. Exp. Med.*— 1999.— 190.— P. 1367—1370.
9. *Dannerberg A.J., Altorki N.K., Boyle J.O. et al.* Cyclooxygenase 2: a pharmacologic target for the prevention of cancer // *Lancet. Oncol.*— 2001.— 2.— P. 544—551.
10. *Dugas B., Mercenier A., Lenoir-Wijnkoop I. et al.* Immunity and probiotics // *Immunol. Today.*— 1999.— 20.— P. 387—390.
11. *Eaden J.A., Abrams K.R., Mayberry J.F.* The risk of colorectal cancer in ulcerative colitis: a meta-analysis // *Gut.*— 2001.— 48.— P. 526—535.
12. *Eaden J., Abrams K., Ekbom A. et al.* Colorectal cancer prevention in ulcerative colitis: a case-control study // *Aliment. Pharmacol. Ther.*— 2000.— 14.— P. 145—153.
13. *Eaden J.A., Ward B.A., Mayberry J.F.* How gastroenterologists screen for colonic cancer in ulcerative colitis: an analysis of performance // *Gastrointest. Endosc.*— 2000.— 51.— P. 123—128.
14. *Ekbom A., Helmick C., Zack M., Adami H.O.* Ulcerative colitis and colorectal cancer. A population-based study // *N. Engl. J. Med.*— 1990.— 323.— P. 1228—1233.
15. *Ekbom A., Helmick C., Zack M., Adami H.O.* Increased risk of large-bowel cancer in Crohn's disease with colonic involvement // *Lancet.*— 1990.— 336.— P. 357—359.
16. *Gasche C., Goel A., Boland C.R.* 5-aminosalicylic acid (5-ASA) but not acetylsalicylic acid (Aspirin) reduces the spontaneous mutation rate at a (CA)₁₃ microsatellite (MS) // *Gastroenterology.*— 2001.— 120.— P. A651.
17. *Gill O.R., Rowland I.R.* Diet and cancer: assessing the risk // *Br. J. Nutr.*— 2002.— 88 (Suppl. 1).— S73—87.
18. *Hcuschen U.A., Hinz U., Allemeyer E.H. et al.* Backwash ileitis is strongly associated with colorectal carcinoma in ulcerative colitis // *Gastroenterology.*— 2001.— 120.— P. 841—847.
19. *Hontecillas R., Wannemeulher M.J., Zimmerman D.R. et al.* Nutritional regulation of porcine bacterial-induced colitis by conjugated linoleic acid // *J. Nutr.*— 2002.— 132.— P. 2019—2027.
20. *Hussain S.P., Amstad P., Raja K. et al.* Increased p53 mutation load in noncancerous colon tissue from ulcerative colitis: a cancer-prone chronic inflammatory disease // *Cancer. Res.*— 2000.— 60.— 3333—3337.
21. *Kado S., Uchida K., Funabashi H. et al.* Intestinal microflora are necessary for development of spontaneous adenocarcinoma of the large intestine in T-cell receptor β -chain and p53 double-knockout mice // *Cancer. Res.*— 2001.— 61.— P. 2395—2398.
22. *Lambert R.* An Overview of the Epidemiology and Prevention of Digestive Cancer // *World Gastroenterology News.*— 2003.— Vol. 8, Is. 2.— P. 21—25.
23. *Melville D.M., Jass J.R., Morson B.C. et al.* Observer study of the grading of dysplasia in ulcerative colitis. Comparison with clinical outcome // *Hum. Pathol.*— 1989.— 20.— P. 1108—1114.
24. *Nuako K.W., Ahlquist D.A., Mahoney D.W. et al.* Familial predisposition for colorectal cancer in chronic ulcerative colitis: A case control study // *Gastroenterology.*— 1998.— 115.— P. 1079—1083.
25. *O'Mahony L., Feeney M., O'Halloran S. et al.* Pro-biotic impact on microbial flora, inflammation and tumour development in IL-10 knockout mice // *Aliment. Pharmacol. Ther.*— 2001.— 15.— P. 1219—1225.
26. *Pool-Zobel B., van Loo J., Rowland I., Roberfroid M.B.* Experimental evidence on the potential of pre-biotic fructans to reduce the risk of colon cancer // *Br. J. Nutr.*— 2002.— 87 (Suppl. 2).— S273—281.
27. *Ransohoff D.F., Riddell R.H., Levin B.* Ulcerative colitis and colonic cancer: problems in assessing the diagnostic usefulness of mucosal dysplasia // *Dis. Colon. Rectum.*— 1985.— 28.— P. 383—388.
28. *Rafter J.* Lactic acid bacteria and cancer: mechanistic perspective // *Br. J. Nutr.*— 2002.— 88 (Suppl. 1).— P. S89—94.
29. *Rafter J.J.* The role of lactic acid bacteria in colon cancer prevention // *Scand. J. Gastroenterol.*— 1995.— 30.— P. 497—502.
30. *Rhodes J.M.* Lectins, colitis and colon cancer // *J. R. Coll. Physicians. Lond.*— 2000.— 34.— P. 191—196.
31. *Rhodes J.M.* Unifying hypothesis for inflammatory bowel disease and associated colon cancer: sticking the pieces together with sugar // *Lancet.*— 1996.— 347.— P. 40—44.
32. *Rolfe R.D.* The role of pro-biotic cultures in the control of gastrointestinal health // *J. Nutr.*— 2000.— 130.— P. 396S—402S.

33. Rubin C.F., Haggitt R.C., Burmer G.C. et al. DNA aneuploidy in colonic biopsies predicts future development of dysplasia in ulcerative colitis // *Gastroenterology*.— 1992.— 103.— P. 1611—1620.
34. Sandler R. Prevention of Colorectal Cancer // *World Gastroenterology News*.— 2004.— Vol. 9, Is. 1.— P. 33—34.
35. Shanahan F., O'Sullivan G.C., O'Leary C. Colorectal cancer: still a major killer despite progress on many fronts // *Q. J. Med.*— 2000.— 93.— P. 131—134.
36. Shanahan F. Crohn's disease // *Lancet*.— 2002.— 359.— P. 62—69.
37. Shanahan F. Relation between colitis and colon cancer // *Lancet*.— 2001.— 357.— P. 246—247.
38. Shanahan F. Discontent with dysplasia surveillance in ulcerative colitis // *Inflamm. Bowel. Dis.*— 1995.— 1.— P. 80—83.
39. Shanahan F. Probiotics and inflammatory bowel disease: is there a scientific rationale? // *Inflammatory Bowel Disease*.— 2000.— 6.— P. 107—115.
40. Sharma R.A. Translational medicine: targeting cyclo-oxygenase isoenzymes to prevent cancer // *Q. J. Med.*— 2002.— 95.— P. 267—273.
41. Shetty K., Rybicki L., Brzezinski A. et al. The risk for cancer or dysplasia in ulcerative colitis patients with primary sclerosing cholangitis // *Am. J. Gastroenterol.*— 1999.— 94.— P. 1643—1649.
42. Taylor B.A., Pemberton J.H., Carpenter H.A. et al. Dysplasia in chronic ulcerative colitis: implications for colonoscopic surveillance // *Dis. Colon. Rectum*.— 1992.— 35.— P. 950—956.
43. Tung B.Y., Eraond M.J., Haggitt R.C. et al. Ursodiol use is associated with lower prevalence of colonic neoplasia in patients with ulcerative colitis and primary sclerosing cholangitis // *Ann. Intern. Med.*— 2001.— 134.— P. 89—95.
44. Yu Y., Correll P.H., Vanden Heuvel J.P. Conjugated linoleic acid decreases production of pro-inflammatory products in macrophages: evidence for a PPAR-g-dependent mechanism // *Biochem. Biophys. Acta*.— 2002.— 1581.— P. 89—99.
45. Vanden Heuvel J.P. Peroxisome proliferator-activated receptors: a critical link among fatty acids, gene expression and carcinogenesis // *J. Nutr.*— 1999.— 129.— P. 575S—580S.
46. Winawer S., Classen M. The international Digestive Cancer Alliance // *World Gastroenterology News*.— 2003.— Vol. 8, Is. 1.— P. 23—26.
47. Wollowski I., Rechkemmer G., Pool-Zobel B.L. Protective role of probiotics and prebiotics in colon cancer // *Am. J. Clin. Nutr.*— 2001.— 73 (Suppl. 2).— P. 451S—455S.

СУЧАСНІ СТРАТЕГІЇ ЗАПОБІГАННЯ ТА РАНЬОГО ВИЯВЛЕННЯ КОЛОРЕКТАЛЬНОГО РАКУ У ХВОРИХ ІЗ ЗАПАЛЬНИМИ ЗАХВОРЮВАННЯМИ КИШЕЧНИКУ

А.Ю. Йоффе, С.М. Ткач, Ю.Г. Кузенко

У статті наведено дані про тісний взаємозв'язок колоректального раку із запальними захворюваннями кишки — виразковим колітом і хворобою Крона. Описано стратегію профілактики виникнення раку кишечника у хворих з цією патологією. Наведено власні дані про ефективність раннього виявлення дисплазії за допомогою фотодинамічної діагностики і хемопревенції раку у разі тривалого застосування препаратів 5-аміносаліцилової кислоти.

THE MODERN STRATEGIES OF PREVENTION AND EARLY DETECTION OF COLORECTAL CANCER IN PATIENTS WITH INFLAMMATORY BOWEL DISEASES

A.Yu. Yoffe, S.M. Tkach, Yu.G. Kuzenko

The paper presents data on close correlation between colorectal cancer with inflammatory bowel diseases — ulcerative colitis and Crohn's disease. Modern strategies of colorectal cancer prevention in patients with this pathology have been outlined. Own data about the efficacy of early detection of dysplasia with photodynamic diagnostic and chemoprevention of cancer with 5-ASA have been presented.