

НАУЧНО-ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ ИНСТИТУТ ПРОКТОЛОГИИ
МИНЗДРАВА РОССИИ

УДК: 616-006.6-072.1.535

С.Л.ХАНКИН

Сергей Моисаевич

КЛИНИКО-ЭНДОСКОПИЧЕСКАЯ ОЦЕНКА ВОЗНИКНОВЕНИЯ И РАЗВИ-
ТИЯ ЭПИТЕЛИАЛЬНЫХ НОВООБРАЗОВАНИЙ ТОЛСТОЙ КИШКИ

Диссертация на соискание ученой степени доктора
медицинских наук

14.00.14 - онкология

Научный консультант

Доктор медицинских наук,
профессор Г.И.Воробьев

Москва - 1992

О Г Л А В Л Е Н И Е

	Стр.
ВВЕДЕНИЕ	4
ГЛАВА I. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ	12
I.1. Основные теоретические концепции возникнове- ния и развития эпителиальных опухолей толстой кишки	12
I.2. Клинико-эндоскопические наблюдения за возникновением и развитием эпителиальных новообразований толстой кишки	34
ГЛАВА II. МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ	58
2.1. Характеристика клинических наблюдений	58
2.2. Методы исследований	65
2.2.1. Методика клинико-эндоскопических наблюдений	65
2.2.2. Методика фиброколоноскопии и определения локализации опухолей	68
2.2.3. Метод хромоколоноскопии	69
2.2.4. Метод прижизненной колономикроскопии с увеличением до 30 крат	71
2.2.5. Метод контактной колономикроскопии с увеличением 170 крат	73
ГЛАВА III. РЕЗУЛЬТАТЫ ДЛИТЕЛЬНОГО НАБЛЮДЕНИЯ ЗА БОЛЬНЫМИ С МЕЛКИМИ НЕУДАЛЯВШИМИСЯ ПОЛИПАМИ, ПЕРЕНЕСШИ- МИ ЭНДСКОПИЧЕСКУЮ ПОЛИПЭКТОМИЮ И РАДИКАЛЬНО ОПЕРИРОВАННЫМИ ПО ПОВОДУ РАКА ТОЛСТОЙ КИШКИ..	78
3.1. Результаты длительного наблюдения за больны- ми с мелкими (до 0,5 см) неудалявшимися полипами	78
3.2. Результаты длительного эндоскопического наблюдения за больными, перенесшими эндо- скопическую полипэктомию	85
3.2.1. Непосредственные результаты удаления полипов из толстой кишки	85
3.2.2. Осложнения, вызванные эндоскопическими вмешательствами при удалении полипов из толстой кишки	96

3.2.3.	Количественная характеристика изменений в толстой кишке у больных после проведения эндоскопической полипэктомии, выявленных во время эндоскопического наблюдения	97
3.3.	Результаты длительного наблюдения за больными, перенесшими операции по поводу курабельного рака толстой кишки	105
3.3.1.	Анализ непосредственных результатов лечения у больных, наблюдавшихся после клинически-радикальных операций по поводу рака толстой кишки	107
3.3.2.	Количественная характеристика изменений в толстой кишке у больных в процессе наблюдения после клинически радикальных операций по поводу рака	114
ГЛАВА IV.	КЛИНИКО-ЭНДОСКОПИЧЕСКАЯ ОЦЕНКА ВОЗНИКНОВЕНИЯ И РАЗВИТИЯ ПОЛИПОВ (АДЕНОМ) ТОЛСТОЙ КИШКИ	126
ГЛАВА V.	КЛИНИКО-ЭНДОСКОПИЧЕСКАЯ ОЦЕНКА ВОЗНИКНОВЕНИЯ И РАЗВИТИЯ РАКА ТОЛСТОЙ КИШКИ	156
ГЛАВА VI.	ОСОБЕННОСТИ МИКРОСТРУКТУРЫ СЛИЗИСТОЙ ОБОЛОЧКИ ТОЛСТОЙ КИШКИ У БОЛЬНЫХ С РАЗЛИЧНЫМИ ТИПАМИ ОПУХОЛЕЙ	193
6.1.	Хромо- и колономикроскопическая характеристика опухолей толстой кишки	193
6.2.	Колономикроскопическая и морфологическая характеристика микрообразований в слизистой оболочке толстой кишки	200
6.2.1.	Микроаденомы	200
6.2.2.	Очаги гиперплазии	201
6.3.	Колономикроскопическая и морфологическая характеристика диффузных изменений эпителиальной поверхности у больных с новообразованиями толстой кишки	206
6.3.1.	Эндоскопическая характеристика разновидностей строения эпителиальной поверхности характерных для аденом и гиперпластических полипов	207

	Стр.
6.3.2. Диффузная гиперплазия слизистой оболочки толстой кишки	213
ГЛАВА УП. РЕЗУЛЬТАТЫ ДЛИТЕЛЬНОГО ЭНДОСКОПИЧЕСКОГО НАБЛЮДЕНИЯ ЗА БОЛЬНЫМИ С ОПУХОЛЯМИ ТОЛСТОЙ КИШКИ, У КОТОРЫХ СЛИЗИСТАЯ ОБОЛОЧКА ИЗУЧАЛАСЬ МЕТОДАМИ ХРОМОКОЛОНОСКОПИИ И ЭНДОМИКРОСКОПИИ	233
7.1. Результаты наблюдения за больными, оперированными по поводу рака толстой кишки после проведения у них эндоскопической микроскопии	238
7.2. Результаты наблюдения за больными с полипами после эндоскопической полипэктомии и проведения у них эндоскопической микроскопии	252
7.3. Результаты наблюдения за больными без макроскопических изменений в толстой кишке после проведения у них эндоскопической микроскопии (контрольная группа)	257
ЗАКЛЮЧЕНИЕ	266
ВЫВОДЫ	287
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ	290
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ	291

В В Е Д Е Н И Е

Современные представления о возникновении и развитии эпителиальных опухолей в толстой кишке находят свое отражение в общепринятых концепциях канцерогенеза. В поддержку наиболее популярной из них приводятся многочисленные аргументы о многофакторных взаимосвязях между ростом аденоматозных полипов и развитием рака толстой кишки (В.Л.Ривкин с соавт., 1969; В.С.Morson, 1962, 1968, 1978; P.Hermanek et. al., 1978 и др.). Темпы развития эпителиальных опухолей, согласно этой концепции, представляются довольно низкими, а минимальный срок для озлокачествления полипов исчисляется примерно 5 годами (Т.Muto et. al., 1975; В.С.Morson, 1978; P.Deyhle, 1980). Также как и альтернативная точка зрения о более частом развитии рака на фоне неизменной слизистой оболочки (J.S.Spratt, L.V.Ackerman, 1958; К.М.Пожарисский, 1978 и др.), обе эти концепции основываются главным образом на результатах морфологических исследований операционных препаратов и экспериментальных данных и в значительно меньшей степени подтверждены клиническими или эндоскопическими наблюдениями.

Вместе с тем, по данным литературы, имеются значительные противоречия между теоретическими данными и накопленными клиническими наблюдениями об особенностях возникновения и темпах роста доброкачественных опухолей и рака. Так, у большинства больных рак толстой кишки выявляется в III-IV клинических стадиях (А.М.Ганичкин, 1970; В.Д.Федоров с соавт., 1978 и др.), а количество больных с так называемым "ранним раком" не превышает 3-8%, включая обнаружение малигнизированных полипов. Несмотря на реализацию программ по массовым обследованиям и профилактике рака толстой кишки, во многих странах до настоящего времени не отмечено сколь-

нибудь существенного снижения смертности от этого заболевания. В литературе нет также достаточно достоверно доказанных наблюдений стадийности перехода железистых полипов в рак, хотя теоретически и экспериментально этот вариант развития рака обоснован и вряд-ли его следует подвергать сомнению. В определенной мере сомнительным можно также считать мнение многих авторов о многолетнем (до 10 лет) бессимптомном или малосимптомном течении рака толстой кишки, что, с их точки зрения, является одной из основных причин его запоздалой диагностики. Эти данные также основываются преимущественно на косвенных доказательствах. Кроме того, в последнее время по мере углубления исследований появилось большое количество противоречивых данных об особенностях роста опухолей, которые все труднее становится объяснять с позиций концепций, сформулированных в прошлые годы.

Учитывая изложенное, целью нашей работы мы избрали исследование особенностей появления и развития эпителиальных новообразований толстой кишки. Исходя из поставленной цели, были определены следующие задачи:

1. Проанализировать результаты клинико-эндоскопического наблюдения за всеми группами пациентов с эпителиальными опухолями толстой кишки:

- а) за больными с мелкими железистыми полипами, не подвергавшихся эндоскопическому удалению;
- б) у больных после эндоскопического удаления полипов;
- в) у больных, перенесших радикальные операции по поводу рака

2. Изучить особенности возникновения и развития аденом толстой кишки.

3. Изучить особенности возникновения раковых опухолей толстой кишки.

4. Разработать методики прижизненной хромоколоно- и колоно-микроскопии, а также критерии оценки результатов применения этих исследований при использовании аппаратов с различным увеличением.

5. Разработать микроэндоскопическую семиотику изменений эпителиальной поверхности злокачественных опухолей, доброкачественных аденом, микрообразований слизистой оболочки.

6. Оценить особенности строения макроскопически неизменной слизистой оболочки толстой кишки у больных с различными опухолями и в контрольной группе.

7. Изучить результаты длительного наблюдения за больными, оперированными по поводу рака, после эндоскопической полипэктомии и в контрольной группе после проведения у них колономикроскопии; сопоставить характер исходных изменений эпителия, выявленных при колономикроскопии, с обнаруженными впоследствии опухолями в этом сегменте толстой кишки.

Для достижения цели и решения поставленных задач проанализированы результаты клинико-эндоскопических наблюдений за 4134 больными с опухолями толстой кишки (исключая больных с аденоматозом толстой кишки) в возрасте от 16 до 86 лет. Методической основой настоящего исследования был анализ данных, содержащихся в амбулаторных картах и историях болезни пациентов, наблюдавшихся и находившихся на лечении в НИИ проктологии. Судьба больных, переставших наблюдаться в институте, выявлялась с помощью анкетирования, а также вызовов пациентов на повторное обследование. Причины смерти устанавливались на основании запросов ЗАГСов по месту жительства больных или протоколов аутопсий. У всех наблюдавшихся больных было проведено более 28000 колонофиброскопий и эндоскопических вмешательств, 270 хромо- и колономикроскопий,

проведен морфологический анализ около 4000 микроэндослайдов. Полученные данные верифицированы результатами морфологических исследований препаратов, биоптатов слизистой оболочки толстой кишки, данными аутопсий. Проведено также более 400 специальных морфологических исследований, включавших стереомикроскопию препаратов, специальные методы их окраски, а также сканирующую электронную микроскопию.

Результаты настоящего исследования положены в основу 20 научных публикаций.

Научная новизна исследования:

- Установлено, что рост аденоматозных полипов толстой кишки чаще всего отличается неравномерностью.
- Показано что появление новых эпителиальных опухолей в толстой кишке является преобладающей по частоте формой их прогрессии по сравнению с ростом ранее обнаруженных полипов или их рецидивированием.
- Установлена невозможность предотвращения развития рака путем периодического удаления всех полипов у значительной части больных.
- Выделено три основных типа клеточной архитектоники эпителия толстой кишки, вследствие чего слизистая оболочка чаще имеет мозаичное строение.
- Различные морфологические типы эпителиальных образований толстой кишки: аденомы, гиперпластические полипы и рак располагаются на характерных для них типах эпителиальной поверхности.
- Впервые описана диффузная гиперплазия слизистой оболочки толстой кишки, изучена ее эндоскопическая, микроэндоскопическая семиотика и распространенность в толстой кишке; проведена морфо-

логическая идентификация гиперплазии этого типа.

- Получены данные, которые показали, что есть основания рассматривать диффузную гиперплазию слизистой оболочки толстой кишки как один из факторов, способных влиять на возможность развития рака толстой кишки.

- Появлению раковых опухолей в толстой кишке (исключая рецидивные аденомы) предшествует умеренная диффузная гиперплазия без очаговых изменений; за несколько месяцев до обнаружения рака в отдельных наблюдениях отмечено появление мелких аденом с умеренной дисплазией эпителия, что позволило предположить соучастие этих структур в развитии рака.

- Получены данные о возможности разработки метода, позволяющего более точно предсказывать вероятность развития рака толстой кишки путем оценки изменений в поверхностном эпителии.

- Показана целесообразность исследования морфогенеза рака толстой кишки на основе изучения патологии межклеточных взаимодействий.

- Действующие в настоящее время программы вторичной профилактики рака толстой кишки, по-видимому, не смогут способствовать существенному снижению заболеваемости в связи с чем нуждаются в улучшении.

Практическая значимость работы:

- Подтверждена целесообразность эндоскопического удаления полипов из кишки.

- Активизация роста полипов в процессе наблюдения за больными может указывать на повышенную вероятность развития рака толстой кишки, в связи с чем наблюдения в такие периоды должны проводиться более часто - I раз в 6 месяцев.

- Появление симптомов, характерных для рака толстой кишки чаще всего соответствует III-ей клинической стадии заболевания; эту стадию процесса, по-видимому, нет достаточных оснований считать итогом длительного развития болезни ввиду того, что рак толстой кишки чаще быстро развивается в течение нескольких месяцев.

- Вероятность развития рака в толстой кишке относительно выше у больных, оперированных по поводу рака, а также после удаления полипов с выраженными диспластическими изменениями и малигнизированных полипов.

- Наблюдение за больными с мелкими полипами (до 0,5 см) при условии отсутствия анамнестических данных о ранее проведенных полипэктомиях, лечении рака, а также распространенной диффузной гиперплазии в толстой кишке, должно, как правило, проводиться с интервалом в 2-3 года и даже реже.

- Временные интервалы между наблюдениями за больными после эндоскопической полипэктомии должны дифференцироваться в зависимости от количества удаленных полипов, темпов их роста, выраженности в них эпителиальной дисплазии, а также наличия выраженности и распространенности диффузной гиперплазии слизистой оболочки; необходимо учитывать возраст и самочувствие больных.

- Больные в любом возрасте, оперированные по поводу рака толстой кишки, нуждаются в более тщательном наблюдении, частота которого должна зависеть от их самочувствия.

Положения, выносимые на защиту:

1. Периодическое удаление всех полипов из толстой кишки не предотвращает возможности развития в ней рака.

2. Выявлено три основных типа клеточной архитектоники поверхностного эпителия толстой кишки, отличающихся расположением

и характером прижизненной окраски колоноцитов, вследствие чего слизистая оболочка чаще имеет мозаичное строение.

3. Различные морфологические типы эпителиальных образований: тубулярные аденомы, гиперпластические полипы и раковые опухоли располагаются на характерных для них типах эпителиальной поверхности.

4. Описана диффузная гиперплазия слизистой оболочки толстой кишки, изучена ее эндоскопическая, микроэндоскопическая семиотика и распространенность в толстой кишке; проведена морфологическая и идентификация гиперплазии этого типа.

5. Получены данные о существовании двух разновидностей рака толстой кишки, отличающихся скоростью развития. Реже наблюдалось медленное развитие рака из рецидивных аденом, чаще - быстрое развитие раковых опухолей на фоне диффузной гиперплазии эпителия. В отдельных наблюдениях непосредственно перед появлением раковых опухолей в области их расположения обнаруживались мелкие аденомы с умеренной дисплазией эпителия, что позволило предположить участие этих структур в развитии наиболее динамично развивавшихся раковых опухолей.

Результаты работы доложены и обсуждены на научных конференциях НИИ проктологии МЗ Российской Федерации, на заседаниях эндоскопической секции хирургического общества Москвы и Московской области, на III Всесоюзном съезде гастроэнтерологов (г. Ленинград), на Всемирных конгрессах по эндоскопии и колопроктологии в Лисабоне (Португалия), в Сан-Пауло (Бразилия), в Сиднее (Австралия).

Диссертация выполнена при консультации профессора Г.И.Воробьева.

Считаю своей приятной обязанностью выразить чувство глубокой признательности профессорам Владимиру Павловичу Стрекаловскому и

Леонарду Леонидовичу Капуллеру, а также сотрудникам отделения эндоскопической хирургии, без помощи которых настоящая работа не могла бы быть выполнена.

ГЛАВА I. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ.

I.I. Основные теоретические концепции возникновения и развития эпителиальных опухолей толстой кишки.

Многочисленные данные литературы свидетельствуют, что рак толстой кишки в промышленно развитых странах Западной Европы, в бывших республиках СССР и Северной Америке стал одним из самых распространенных онкологических заболеваний, уступая первое место лишь раку органов дыхания (Е.С.Симкина, 1979; Н.П.Напалков с соавт., 1982; В.Д.Федоров, 1984; Д.Г.Заридзе с соавт., 1988; П.М.Мерабишвили, 1989; S.J.Cutler, J.L.Young, 1975; A.P.P.Walker, D.P.Burkitt, 1976; E.Silverberg, J.Lubera, 1986; R.G.Ziegler et. al., 1986). В связи с этим разработке путей и методов профилактики, а также вопросам диагностики и лечения рака толстой кишки уделяется большое внимание.

Ключевыми проблемами в снижении смертности от рака толстой кишки, также как от рака других локализаций, являются ранняя диагностика и своевременное лечение, что способствует значительному улучшению его непосредственных результатов и прогноза (Т.А.Куницына с соавт., 1976; В.Д.Федоров с соавт., 1974, 1975, 1984; В.И.Парахоняк, 1976, 1981; М.В.Хаханова, 1977; Л.К.Соколов с соавт., 1983; В.И.Чиссов, 1985; W.Matek et. al., 1979, 1985; P.Deyhle, 1980; G.Carlsson et. al., 1987 и др.). Трудности ранней диагностики рака толстой кишки состоят прежде всего в том, что развитие опухолей на ранних стадиях у большинства больных сопровождается мало выраженной симптоматикой или проходит практически бессимптомно (А.И.Савицкий, 1948; А.П.Баженова, Л.Д.Островцев, 1969; В.Д.Федоров с соавт., 1975; Н.Н.Блохин, Б.Е.Петерсон, 1979; Л.Е.Денисов с соавт., 1984; В.В.Сви-

ричев, 1986; R.J.Bolt, 1971; P.Deyhle, 1980 и др.). В связи с этим во многих странах разработаны и в течение последних лет реализуются программы активного выявления опухолей, включающие, как правило, комплексное обследование с помощью различных клинических лабораторных и инструментальных методов (В.Д.Федоров, 1984; П.А.Никифоров с соавт., 1989; W.Matek, 1979; W.Matek, L.Demling, 1985; M.J.Warden et. al., 1987; W.E.Longo et. al., 1988; S.Grossman, M.L.Milos, 1988 и др.). Профилактическому обследованию лиц в возрасте 40-50 лет и старше большинство авторов придаёт первостепенное значение в связи с тем, что эти возрастные группы населения более всего соответствуют возрастной структуре больных раком толстой кишки (А.П.Баженова, Л.Д.Островцев, 1969; А.М.Ганичкин, 1970; P.Deyhle, 1985). Рак сравнительно редко встречается в возрасте до 40 лет, однако у лиц старше 45 лет частота рака увеличивается и нарастает до 70-летнего возраста (В.С.Morson, 1978; P.Deyhle, 1980; J.D.Waye, 1986 и др.).

Большинство исследователей рассматривают возможность развития рака толстой кишки более вероятной при наличии целого ряда факторов риска, т.е. предрасполагающих заболеваний, к которым чаще всего относят:

1) различные формы наследственного диффузного полипоза толстой кишки, при которых риск развития рака приближается к 100%. (В.Л.Ривкин с соавт., 1969; H.J.R.Bussey, 1975; В.Д.Федоров, А.М.Никитин, 1982);

2) неспецифический язвенный колит и болезнь Крона с длительным анамнезом, малигнизация, при которых варьирует по данным разных авторов от 10 до 50% (М.Х.Левитан с соавт., 1980;

Б.В.Киркин с соавт., 1988; D.D.Weedon et. al., 1973; J.E.Lennard-Jones et. al., 1977; S.N.Gyde et. al., 1980; C.F.Graft et. al., 1980);

3) состояние после перенесенных ранее клинически-радикальных операций по поводу рака толстой кишки или у лиц с семейным анамнезом рака. В этих случаях возможность развития рака оценивается в пределах 15-20% (А.Н.Куркин с соавт., 1985; J.Alexander-Williams, H.J.Binder, 1983; O.Kronborg et.al., 1984; H.Aste et. al., 1986; P.V.Griska, A.M.Cohen, 1987);

4) возможность развития рака в толстой кишке после радикальных операций по поводу рака других органов (яичники, желудок, легкие и др.) считается сравнительно меньшей и не превышает 8-10% (G.Ekelund, B.Phil, 1974; S.J.Winawer, P.Sherlock, 1982; S.J.Winawer, 1983);

5) полипоносительство, - с точки зрения большинства исследователей, представляет из себя наиболее обширную группу риска, по сравнению с которой потенциал всех вышеперечисленных групп вместе взятых невелик и не превышает 1-3,5%. Риск злокачественной трансформации полипов при полипоносительстве, по мнению большинства исследователей, расценивается в пределах от 3 до 20% (В.Д. Федоров, 1977; B.C.Morson, H.J.R.Bussey, 1970; D.Schottenfeld, 1972; C.M.Fenoglio, N.Lane, 1974; T.Muto et. al. 1975; P.Sherlock et al., 1975; H.Shinya, W.I.Wolff, 1979 и др.)

Подобная оценка степени риска развития рака основана на современных концепциях канцерогенеза в толстой кишке человека и представлениях о динамике неопластического процесса, раздельное рассмотрение которых вряд ли допустимо в связи с их тесной взаимосвязью.

В основе этих концепций лежит представление о стадийности неопластического процесса. При этом предраковые изменения выражаются в поэтапном увеличении размеров железистых полипов и нарастанием в них диспластических изменений (З.В.Гольберт, 1978; В.С.Морсон, 1974; Р.Дейhle, 1980).

Таким образом в основе морфогенеза рака толстой кишки наиболее существенную роль, по мнению большинства авторов, играет озлокачествление железистых полипов (А.П.Баженова, П.Д.Островцев, 1969; В.Л.Ривкин с соавт., 1969, 1987; А.И.Кожевников, 1973; В.Д.Федоров, 1987; В.С.Морсон, 1974; Т.Мито et.al., 1975; Р.Нерманек et.al., 1983). Из анализа литературных данных можно видеть, что концепция развития рака толстой кишки преимущественно из предшествующих доброкачественных полипов преобладает в настоящее время. Согласно этим воззрениям динамика неопластического процесса характеризуется большой длительностью, поэтому диагностика полипов и их своевременное удаление имеет определяющее значение для вторичной профилактики рака толстой кишки и даже лечения рака на ранних стадиях развития (В.С.Савельев с соавт., 1975; А.И.Кузьмин, 1979; V.A.Gilbertsen, 1974; Y.Sakay, S.Ashizawa, 1976; В.С.Морсон, 1978; W.Matek et. al., 1979; N.D.Nigro, 1982; А.Н.Сперони et. al., 1988 и др.).

Вместе с тем, известна также точка зрения J.S.Spratt et. al. (1958), выдвинувших альтернативную концепцию, согласно которой большая часть раковых опухолей в толстой кишке развивается из неизменённой слизистой оболочки, т.е. "de novo", в то время как роль железистых полипов в развитии рака толстой кишки, по их мнению, незначительна. Эту точку зрения также разделяют многие исследователи (К.М.Пожарисский, 1978; В.Castleman, H.I.Kri-

ckstein, 1962; H.J.Spjut et.al. , 1979; B.F.Crowford, F.W.Stromeyer , 1983; W.F.Grigioni et. al., 1985; M.Parturier, G. Albot , 1985; P.De Mestier et. al. , 1987 и др.). Значение полипносительства, как фактора повышающего риск развития рака, с их точки зрения, преувеличено. Из этих работ следует также, что выделяемые в настоящее время группы риска не в полной мере соответствуют структуре заболеваемости раком толстой кишки (В.В. Свирчев, 1986).

Учитывая столь разноречивые литературные данные о развитии рака толстой кишки, с нашей точки зрения, имеется необходимость в более подробном рассмотрении спорных положений на основе анализа фактических данных, представленных оппонентами. Важность этой задачи обусловлена тем, что именно эти вопросы имеют большое теоретическое и практическое значение, определяют в настоящее время пути и методы профилактики рака толстой кишки, а также являются основополагающими в исследованиях канцерогенеза.

Изучение обширного фактического материала по морфологическому строению раковых опухолей толстой кишки позволило группе исследователей, внесших наиболее весомый вклад в разработку концепции поэтапного развития рака из железистых полипов (В.С.Morrison et. al., 1964, 1968, 1972, 1978; Т.Muto et. al., 1973), установить, что из общего числа опухолей в 14,2% случаев ткань аденокарциномы непосредственно соприкасалась с тканью доброкачественной аденомы.

В эндофитных опухолях, распространяющихся на все слои кишечной стенки, такой симбиоз отмечен в 7% случаев, в опухолях, проникающих до серозной оболочки - в 20%; в экзофитных опухолях с инвазией до подслизистого слоя - в 60% наблюдений. На основании этих данных авторы делают три принципиальных вывода:

1) соприкосновение тканей доброкачественных и злокачественных опухолей является доказательством происхождения рака из доброкачественной опухоли; по их мнению, эта ситуация вполне сравнима с раком других локализаций, где эпителиальная атипия или "carcinoma in situ" указывает, что аналогичные изменения предшествуют развитию инвазивного рака; 2) исходя из предположения, что опухоль, распространяясь вглубь стенки, разрушает подлежащую доброкачественную опухоль (E.V.Helwig, 1943; R.S. Grinnell, N.Lane, 1958 и др.), авторы указывают, что по крайней мере 50% опухолей толстой кишки развиваются из предшествующих аденоматозных полипов и ворсинчатых аденом; 3) случаи происхождения полиповидного рака из полипов нельзя считать доказательными в случаях когда полиповидное формирование представлено исключительно тканью аденокарциномы. R.J.Heald, H.J.R.Bussey (1975), изучив гистологическое строение 157 препаратов, содержащих синхронный множественный рак, установили, что из 323 раковых опухолей в 27% из них имелись признаки доброкачественной опухоли в инвазивном раке. Тот факт, что этот показатель оказался в 2 раза выше по сравнению с солитарными опухолями, является, по мнению этих авторов, веским аргументом в поддержку точки зрения о происхождении раковых опухолей из полипов.

Исследование внешне доброкачественных полипов (T.Muto et al., 1975; H.J.R.Bussey, B.C.Morson, 1975) позволило установить, что примерно в 1/3 наблюдений раковые опухоли происходят из трёх морфологических типов аденом - тубулярных, ворсинчатых и железисто-ворсинчатых. Принимая во внимание тот факт, что тубулярные аденомы встречаются значительно чаще, чем ворсинчатые или железисто-ворсинчатые полипы, авторы полагают, что ворсинчатые

аденомы имеют бо́льший злокачественный потенциал. Эти данные вполне согласуются с точкой зрения большинства исследователей (В.Л.Ривкин с соавт., 1969; З.В.Гольберт, 1979; С.Fung, H.Goldman, 1970 и др.).

Изучая факторы, определяющие злокачественный потенциал полипов, практически все авторы единодушны в том, что также является весьма важным и принципиальным положением - злокачественный потенциал полипов возрастает с увеличением размеров полипов (В.Л.Ривкин с соавт., 1969; В.Д.Федоров с соавт., 1978; С.W.Mayo, С.A.De Castro, 1956; R.A.Scarborough, 1960; F.Linnel et al., 1963; L.S.Figiel et al., 1965; T.R.Smith et al., 1970 и др.).

Согласно данным М.Канеко (1972), чем больше размеры полипов, тем чаще в них присутствует ворсинчатый компонент. Т.Muto с сотрудниками (1975), располагая такими же данными, делают из этого вывод о том, что по мере увеличения размера полипов, в них чаще появляются элементы ворсинчатой аденомы и, следовательно, тенденция к озлокачествлению таких полипов нарастает. Этот вывод базируется главным образом на работах Н.Т.Enterline et al., (1962) и R.S.Grinnell, N.Lane (1958), где приведены данные о существенно более высокой (в 10-20 раз) частоте малигнизации ворсинчатых аденом по сравнению с тубулярными аденомами, кроме того, размеры ворсинчатых аденом значительно превосходят размеры железистых полипов. Комплексное изучение таких факторов как размеры полипов, их гистологического строения, степени эпителиальной дисплазии и частоты малигнизации позволили В.С.Morson (1968, 1969, 1974, 1978), Т.Muto с сотрудниками (1975), Р.Нерманек с сотрудниками (1983) установить существование закономерно-

сти в соответствии с которой в полипах большего размера достоверно чаще встречаются фрагменты ворсинчатого строения, более выражена эпителиальная атипия, чаще выявляется озлокачествление.

Мы намеренно подробно изложили основные положения, руководствуясь которыми группа В.С.Морсон с сотрудниками (1968, 1971, 1974, 1978) и их последователи сформулировали концепцию "adenoma-carcinoma sequence" — поэтапного развития рака из аденоматозных полипов, наиболее широко принятую в настоящее время.

Как в теоретическом аспекте, так и для практического применения, авторы этой концепции исходят из вероятности того, что все карциномы, исходящие из эпителиальной поверхности, проходят стадии нарастающей эпителиальной дисплазии до того момента, когда происходит инвазия. Такие изменения, по мнению В.С.Морсон (1978) и его многочисленных последователей, обнаруживаются только в аденоматозных полипах и ворсинчатых опухолях. Действительно важным, с точки зрения В.С.Морсон и соавторов (1965, 1973, 1978) и с этим вряд ли можно не согласиться, является положение о том, что альтернативного механизма гистогенеза рака в толстой кишке человека до настоящего времени не выявлено. Иными словами, каких-либо морфологических изменений в клетках неполипозной слизистой оболочки не обнаружено, за исключением случаев длительно текущего неспецифического язвенного колита. В качестве других доказательств в пользу концепции поэтапного развития рака из железистых полипов Т.Мито et. al. (1975); В.С.Морсон (1965, 1974, 1978) приводят следующие положения: 1) немногочисленные наблюдения, когда у больных с полипами в прямой кишке в сроки от 5 до 13 лет развился рак на месте полипа; 2) статистические данные о том, что железистые полипы и ворсинчатые аденомы диагнос-

тируются в среднем на 4 года раньше, чем рак; эти данные послужили доказательством того, что для развития рака из полипа необходимо не менее 5 лет; 3) по материалам исследований препаратов 3002 оперированных больных в 19,7% наблюдений установлено наличие множественных синхронных и метасинхронных доброкачественных и злокачественных опухолей. В 27% случаев раковые опухоли сосуществовали с железистыми полипами и ворсинчатыми аденомами. Это послужило основанием для утверждения, что наличие полипов в толстой кишке сопровождается повышенным риском возникновения рака у больных полипоносителей; 4) результаты обобщения наблюдений, согласно которым риск развития рака увеличивается по мере увеличения количества полипов; 5) соответствие локализации полипов и рака в толстой кишке (H.L.Voskus, 1961; B.C.Morson, I.M.P.Dawson, 1974).

Как видно из изложенного, большая часть аргументов, поддерживающих концепцию возникновения рака из полипов, носит предположительный характер и ставится под сомнение или оспаривается в работах многих исследователей. Так данные R.S.Grinnell, N.Lane (1958) о разрушении и вытеснении ткани аденомы растущей раковой опухолью сами по себе едва ли уместно подвергать сомнению, поскольку процессы прорастания, разрушения, замещения соприкасающихся со злокачественной опухолью тканей большинство патологов относят к фундаментальным свойствам рака (И.В.Давыдовский, 1969; Н.А.Краевский (1977)). Однако вряд ли можно признать достаточно корректным такое объяснение отсутствия ткани аденом в большей части раковых опухолей с точки зрения происхождения рака преимущественно из аденом. H.Namperl (1974) считает, например, что наличие ткани аденомы только в части раковых опухолей вовсе не

следует расценивать как следствие ее разрушения в тех опухолях, где она не обнаруживается. Этот процесс, по его мнению, имеет другой смысл, а именно: опухоль полиповидно трансформирует отдельные участки неизменной слизистой оболочки, делая их строение похожим на ткань аденомы. Другие авторы полагают, что раковая опухоль по мере роста способствует одновременному росту аденом, в том числе и вблизи от неё. По мере распространения злокачественной опухоли эти аденомы могут стать её фрагментами (С.Л.Ханкин, А.Н.Кузнецов, 1988; В.П.Стрекаловский с соавт., 1989). К.М.Пожарисский (1978) считает, что ^{за} ткань аденомы в раковой опухоли патологии могут принимать ввернувшуюся в опухоль гиперплазированную слизистую оболочку.

В литературе отсутствуют также достаточно достоверные данные наблюдений о поэтапной трансформации железистых полипов в железисто-ворсинчатые и наконец в ворсинчатые. Имеются, однако, сведения о значительном количестве наблюдений крупных полиповидных формирований, имеющих исключительно ворсинчатую структуру (В.Л.Ривкин с соавт., 1969; S.H.Q.Quan, E.L.V.Castro, 1971; M.R. Jahadi, W.Bailey, 1975). В то же время данные о возможности вытеснения железистых структур ворсинчатыми (З.В.Гольберт, 1979) скорее имеют гипотетический характер и недостаточно документированы специальными исследованиями.

Наблюдения многих авторов о развитии рака на месте ранее выявленных и неудаленных полипов (R.J.Jackman, C.W.Mayo, 1951; R.A.Scarborough, 1960; T.R.Smith et.al., 1970; B.C.Morson, 1974; T.Muto et. al., 1975 и др.), по мнению других исследователей, не всегда могут считаться вполне доказательными, поскольку имеется возможность для иной трактовки события: развитие раковой

опухоли произошло рядом с полипом, по мере распространения опухоли полип стал её фрагментом. Даже маркировка в области основания полипа не смогла бы, по-видимому, разрешить проблему происхождения рака в подобных случаях (Y.Sakay, S.Ashizawa, 1976).

Положение о соответствии локализации полипов и рака в толстой кишке также оспаривается многими исследователями, главным образом, ввиду несоответствия частоты размеров и степени диспластических изменений в полипах, располагающихся в правых отделах толстой кишки, и частотой рака этой локализации по сравнению с аналогичными показателями для других отделов толстой кишки (А.М.Ганичкин, 1970; В.Д.Федоров с соавт., 1978; J.S.Spratt et al., 1958; K.Nagasako, T.Takemoto, 1974; J.S.Abrams, H.D.Rheines, 1979; W.Matek et.al. , 1986 и др.).

Многие исследователи не нашли также существенной разницы в возрастном составе полипозителей и больных раком толстой кишки (J.S.Spratt et.al. , 1958; H.L.Vockus et.al. , 1961; H.T. Enterline et.al. , 1962; T.J.Eide, H.Starlsberg, 1978; R.R.Rickert et.al. , 1979 и др.).

Неблагоприятное прогностическое значение факторов множественности полипов толстой кишки с точки зрения вероятности развития рака (исключая наследственный полипоз) также оспаривается многими авторами. P.Hermanek с соавт. (1983) на основании корреляционного компьютерного анализа утверждают, что множественность полипов не влияет на их злокачественный потенциал. Достаточно убедительными выглядят данные о том, что раковые опухоли часто (до 80% наблюдений) являются солитарными, т.е. единственной опухолью в толстой кишке (Н.В.Журавлев, Е.С.Симкина, 1982; И.В.Рослов, 1984; В.Ю.Беселев, 1989; H.L.Vockus et.al. , 1961;

M.Korrel et. al., 1969 и др.).

Данные о корреляции между частотой полипов и рака толстой кишки также можно считать относительно подтвержденными, поскольку рак толстой кишки встречается в популяциях населения, где по материалам массовых аутопсий полипы кишечника не выявлены ни в одном наблюдении (G.G.Bremner, L.V.Askeran, 1970). Спорный характер практически всех положений рассматриваемой концепции можно проиллюстрировать еще одним важным, на наш взгляд, дополнением: В.С.Morson, будучи одним из её основоположников, тем не менее указал в одной из своих работ (В.С.Morson, 1974), что из полипов, по-видимому, развивается только от 1/3 до 2/3 всех раковых опухолей толстой кишки, не исключая, таким образом, возможность развития рака "de novo".

Как мы уже упоминали, несмотря на наличие серьёзных контраргументов, большую часть из которых мы изложили, концепция развития рака толстой кишки преимущественно из аденом разделяется большинством специалистов, среди которых немало работ многих отечественных исследователей (В.Л.Ривкин с соавт., 1969, 1979; А.П.Баженова, Л.Д.Островцев, 1969; А.И.Кожевников, 1973; А.М.Аминев, 1977; С.А.Холдин, 1977; З.В.Гольберт, 1978, 1979; В.И.Юхтин, 1978 и др.), данные которых во многом дополняют результаты, полученные ранее группой В.С.Morson, однако, не изменяя принципиально основных положений этой концепции. Можно только добавить, что в своих работах большинство упомянутых авторов относилось к возможности развития рака в толстой кишке "de novo" более скептически по сравнению с оригинальными исследованиями В.С.Morson и сотрудников.

По мере углубления исследований по проблеме развития эпителиальных опухолей появляются новые данные, которые их авторы зачастую склонны трактовать, как своего рода дополнения концепции поэтапного развития рака из аденом. В значительной мере новейшая литература уделяет внимание изучению аденом микроскопического размера, располагающимся в отдельных криптах, либо в небольшой группе крипт. Исследуется частота их обнаружения у больных с различными заболеваниями, включая аденоматоз толстой кишки. Большое значение придается также морфологическому изучению этих образований, при этом поиск микроаденом с выраженной дисплазией, несмотря на крайнюю редкость их обнаружения, становится своего рода краеугольным камнем в исследованиях по раннему обнаружению рака толстой кишки (M.Nishizawa, 1982, 1985 и др.). Тем не менее данные о микроаденомах, полученные многими авторами, оказались весьма многомерной проблемой. Часть исследователей полагает, что микроаденомы представляют собой ещё один фрагмент концепции "adenoma-carcinoma-sequence", упущенный в классических работах Duke (1926) В.С.Morson (1964-1982). Поэтому микроаденомам отводилась роль предшественников "классических" аденом (N.Lane et. al., 1971; A.K.M.Shamsuddin, 1982; S.R.Hamilton, 1983). Для большинства же авторов (B.A.Woda et. al., 1977; R.Lev, R.Grover, 1981; M.B.Беляев, 1983 и др.) обнаружение микроаденом, в особенности множественных, в макроскопически неизменённом эпителии оказалось соблазнительной возможностью для объяснения наблюдений развития

рака "de novo", сообщения о которых постоянно появляются в литературе на протяжении последних 20 лет (В.И.Чиссов с соавт., 1989; J.S.Spratt, L.V.Ackerman, 1962; В.Е.Crawford, F.V.Stromeyer, 1983; M.Parturier-Albot, G.Albot, 1985; W.F.Grigioni et. al., 1985), а также случаев быстрого развития рака, не укладывающихся в классические представления. С этой точки зрения, как пример экстремальности, небезынтересными, на наш взгляд, являются данные Т.Оохара et. al. (1981). Эти авторы с помощью микроскопии серийных срезов препаратов толстой кишки человека выявили в базальной части крипт аденоматозные изменения-микроаденомы. Эти изменения часто встречались у больных раком толстой кишки, реже - у больных без рака и были мало заметны при полипозе. Такие аденомы не видны с поверхности слизистой оболочки. При экстраполяции полученных результатов для суждения о характере распределения этих аденом по всей толстой кишке, автор указывает, что гипотетически число таких аденом в макроскопически неизменённой слизистой оболочке может достигать 10000, что мало отличается по числу аденом от аденоматоза толстой кишки. По мнению Т.Оохара с соавт. (1981) этот факт имеет большое значение в поддержку концепции поэтапного развития рака из аденом. С нашей точки зрения, правомочность подобной экстраполяции при отсутствии фактического материала является сомнительной, тем более, что в более поздних работах автор не возвращался к обсуждению этой проблемы.

В приведенных литературных данных о микроаденомах, как ни парадоксально, попытка поддержать концепцию "adenoma-carcinoma-sequence" ставит под сомнение одно из основополагающих положений этой же концепции о тесной взаимосвязи между наклоном

аденом к малигнизации и увеличением их размеров (В.Л.Ривкин, 1969, 1979; В.С.Morson et.al. , 1974, 1976, 1978; Т.Muto et. al., 1975 и др.). Если допустить возможность малигнизации микроаденом, то наибольшая частота малигнизации должна была бы наблюдаться в микроаденомах и в крупных аденовиллезных и вилезных образованиях. Такое предположение противоречит логике этой концепции, поскольку известно, что мелкие аденомы (0,1-0,5 см) малигнизируются крайне редко. Авторы работ, относящихся к микроаденомам как возможному источнику развития рака, могут возражать что частота микроаденом, являющихся предшественниками аденом, должна быть очень большой, что должно скомпенсировать такую "кажущуюся" диспропорцию. Однако ни один из этих авторов не смог привести данных о малигнизации хотя бы одной микроаденомы. Более осторожно оценивает возможность развития рака из микроаденом А.К.М.Shamsuddin (1982), указывая на её сугубо гипотетический характер. Об определённых изменениях в мировоззрении Т.Oohara можно судить по одной из недавних его работ (S.Kuramoto, Т.Oohara, 1988). В исследованных препаратах авторы обнаружили в неизменной слизистой оболочке наряду с микроаденомами микроскопическую раковую опухоль размерами с одну крипту и без признаков присутствия ткани аденомы по периферии. Такие данные, по мнению этих исследователей, могут указывать на различный гистогенез рака и аденом.

Заслуживают внимания также данные Т.Muto et. al. (1985), которые исследовали 33 так называемых "плоских" аденомы у 31 больного, диаметр которых не превышал 1 см. При морфологических исследованиях авторы выявили в 14 случаях незначительную дисплазию, в 5 - умеренную и ещё в 14 - очаговый рак, ограниченный

слизистой оболочкой, из них в 3 наблюдениях размер аденом не превышал 0,4 см. Авторы указывают, что рак исходящий из плоских аденом, становится инвазивным чаще, чем рак в полипах, имеющих другое анатомическое строение. В литературе имеются лишь единичные работы, в которых даётся подобная трактовка полученных результатов. С морфологических позиций такая интерпретация результатов исследования выглядит недостаточно обоснованной, поскольку, не имея фактических данных об инвазии в плоских аденомах, авторы указывают на возможность более ранней инвазии по сравнению с другими аденомами. Критически отнестись к данным T.Muto с соавт. (1978) вынуждает отсутствие чёткой взаимосвязи между степенью диспластических изменений в аденомах и склонностью этих очагов к инвазивному росту (E.V.Helwig, 1959; W.L.Buntain et.al. , 1972; G.Ekelund, L.Lindstrom, 1974; H.Decosse, 1983). Кроме того, такой прогноз не подтверждается данными клинических исследований по длительному наблюдению за мелкими полипами, в том числе и уплощенными (Л.У.Назаров с соавт., 1988; P.Hermanek et.al. , 1983; M.E.Ryan et.al. , 1989), что вполне согласуется с международной классификацией опухолей человека (B.C.Morson, L.Sobin, 1976) и мнением большинства исследователей (B.C.Morson, 1974, 1976, 1978; P.Hermanek et.al. , 1983 и др.).

Детальное перечисление основных положений концепции поэтапного развития рака толстой кишки из железистых полипов, наиболее важных дополнений к ней, а также сведения о противоречиях приведены нами с целью более объективного определения её значения, которое, с нашей точки зрения, может быть правильно оценено, исходя не из косвенных аргументов и предположений, которые, конечно, играют немаловажную роль, но, главным образом, на основе

достаточных доказательств.

К таким достаточно строгим доказательствам концепции поэтапного развития рака из железистых полипов, как нам представляется, можно отнести только следующие основные положения:

1) соприкасающийся характер ткани доброкачественной аденомы и аденокарциномы в пределах 15% исследованных опухолей;

2) наличие инвазивного роста в макроскопически доброкачественных полипах, которое не превышает по данным большинства авторов 2-10% (А.И.Кузьмин, 1979; Л.К.Соколов с соавт., 1983; Н.Окамото, 1986; С.В.Williams et. al., 1987 и др.);

3) увеличение частоты малигнизации полипов по мере увеличения их размеров и дисплазии эпителия желез;

4) отсутствие диспластических изменений вне полиповидно измененной слизистой оболочки.

Последнее положение также оспаривается многими авторами (К.М.Пожарисский, 1978; В.И.Чиссов с соавт., 1989; S.Kuramoto, T.Oohara, 1988 и др.). С.М.Listinsky, R.H.Riddell (1981) указывают на функциональную дисплазию в эпителии, с объективным существованием которой как предрака, тем не менее, не соглашается большинство морфологов (P.Isaacson, P.R.A.Attwood, 1979; W.V. Bogomoletz, 1986 и др.).

Как видно из проанализированного литературного материала, каждое из приведенных положений, за исключением, пожалуй, последнего, едва ли могут служить достаточно убедительным доказательством того, что каждая раковая опухоль толстой кишки непременно развивается из аденомы, исключая случаи неспецифического язвенного колита. Кроме того, основоположники этой концепции не находят веских причин для отрицания возможности развития рака

"de novo" в трёх типовых ситуациях: при маленьком раке размером до 0,5 см, располагающемся в неизменённой слизистой оболочке, в случаях полиповидного рака (D.Day, B.C.Morson, 1982), а также у лиц с семейным анамнезом рака, у которых полипы до возникновения рака не выявлялись (M.Koppel et.al. , 1962; P.Rozen et.al. , 1987). В то же время T.Muto et.al. (1975), B.C.Morson (1978), D.Day, B.C.Morson (1982), указывают, что до настоящего времени не существует научных доказательств в поддержку концепции развития рака в толстой кишке "de novo", которая с материалистических позиций остаётся гипотетической.

В работах, на основании которых была сформулирована концепция развития рака в толстой кишке на фоне неизменённой слизистой оболочки, т.е. "de novo" (J.S.Spratt et. al., 1958; J.S.Spratt L.V.Askerman, 1961 и др.), основное внимание также уделяется взаимоотношению железистых полипов и рака. Авторы намеренно не рассматривают возможность развития рака из ювенильных полипов, воспалительных псевдополипов, так как, по их мнению, они практически не малигнизируются. Не изучаются также ворсинчатые аденомы, так как несмотря на то, что в них более часто обнаруживается рак (D.A.Sanderland, G.E.Binkley, 1948; J.M.W.Wheat, L.V.Askerman, 1958; Ю.М.Славин, В.Л.Ривкин, 1969 и др.), они не могут, с точки зрения J.S.Spratt, играть существенную роль в канцерогенезе ввиду их относительной редкости и преимущественной локализации в прямой кишке. Рассматривая широко принятую точку зрения об аденомах, как предраковых опухолях, авторы дают более осторожную формулировку взамен термина "рак в полипе" и предлагают заменить его на "клеточные популяции, обладающие морфологическими признаками рака". Они исходят при этом главным образом

из биологических особенностей этих полипов, которые, достигая крупных размеров, как правило, имеют ножку, обладают низкими темпами роста, редким метастазированием, более благоприятным прогнозом (J.S.Spratt et. al., 1958; B.Castleman, H.I.Krickstein, 1962; J.S.Spratt, L.V.Ackerman, 1962). На основе анализа исследований операционных препаратов с 243 солитарными раковыми опухолями толстой кишки, а также с учётом результатов обследования оставшихся отделов толстой кишки у оперированных больных методами ректороманоскопии, ирригоскопии, операционной ревизии, эти авторы установили, что тубулярные аденомы сопутствовали раковым опухолям лишь в 21% случаев, что, как мы показали ранее, не расходится с данными большинства исследователей. Статистико-математический анализ позволил авторам выявить закономерность, выражающуюся в несоответствии между локализацией рака и полипов: большая часть полипов локализовалась проксимальнее опухоли при раке левых отделов и дистальнее - при раке правых отделов толстой кишки. На этом основании J.S.Spratt с соавт. (1958) полагают, что полипы не располагаются случайно вокруг раковых опухолей, а их локализация существенно отличается от локализации рака. Эти данные не в полной мере соответствуют концепции развития рака из полипов, такие же результаты ранее получил J.C.Lowrence (1936). Анализ результатов исследований по локализации солитарных и множественных раковых опухолей и доброкачественных полипов позволил авторам установить отсутствие различий в особенностях локализации рака в группах больных с синхронными полипами и без полипов. На этом основании было сделано заключение о том, что наличие полипов в толстой кишке не влияет существенно на характер расположения раковых опухолей в толстой кишке. В 1962 г.

J.S.Spratt и L.V.Ackerman провели исследование некоторых биологических характеристик 20 раковых опухолей размерами от 0,2 до 2,0 см. При морфологическом изучении опухолей ни в одном наблюдении в самих опухолях и по их периферии не обнаружено ткани железистого полипа. Среди наблюдавшихся больных с различными морфологическими типами рака наибольшая злокачественность была присуща опухолям, имеющим форму язвы, в то время как опухоли, имеющие полиповидную форму и, в особенности, располагающиеся на ножке, имеют более благоприятное клиническое течение. Полученные авторами данные, по их мнению, противоречат концепции развития рака из полипов. Фундаментальную проблему в улучшении результатов лечения рака толстой кишки они видят в ранней диагностике опухолей, имеющих форму язвы, пока больные пребывают еще в курабельном состоянии. J.S.Spratt et. al. (1958, 1962) признают, что выявление маленьких раковых опухолей - редкость; ссылаясь на данные E.V.Helwig (1947), они указывают, что он обнаружил две такие опухоли размерами 6x5x2 мм и 11x13x2 мм, исходящих из макро- и микроскопически нормальной слизистой оболочки в 1460 препаратах. На самом деле, обнаружение одной такой опухоли в 2222 препаратах соответствует ежегодно выявляемой частоте рака толстой кишки - 45 случаев на 100000 населения.

Этими фактическими данными, в основном, исчерпываются работы J.S.Spratt с соавт., которые носят преимущественно статистико-логический характер. Принимая во внимание значительные, порой практически неразрешимые трудности в интерпретации данных морфологических исследований, можно констатировать отсутствие в работах J.S.Spratt с соавт. прямых доказательств в пользу концепции развития рака в толстой кишки "de novo" кроме отсутствия по-

липовидных элементов в исследованных ими раковых опухолях. Все это делает эту концепцию менее доказательной по сравнению с теорией развития рака из аденом. Определенную долю объективизации внесли в разработку этой концепции японские морфологи K.Nakamura et. al. (1985) и M.Nishizawa et. al. (1985), которые на основе тщательного многофакторного анализа большого фактического материала (93-х маленьких раковых опухолей размерами до 3,0 см) с помощью современных методов количественной морфологии констатировали отсутствие в большинстве препаратов полиповидной ткани. В связи с этим они полагают, что развитие рака в толстой кишке "de novo" является более частым (70%) по сравнению с частотой развития рака из аденом (30%). Эти данные противоречат точке зрения В.С.Морсон (1974, 1978), Т.Мито et. al. (1975) и др. о сравнительно большей частоте выявления полиповидной ткани в раковых опухолях малого размера. Исходя, однако, их проанализированных нами литературных данных, такой путь исследования морфогенеза рака хотя и является традиционным, но не лишен недостатков. С точки зрения ряда авторов (D.W.Crocker, F.J.Veith, 1964) наличие или отсутствие элементов аденомы, либо тканей, похожих по гистологическому строению на аденому, не является убедительным доказательством происхождения раковой опухоли как из аденомы, так и из макроскопически нормальной слизистой оболочки.

Всё большее значение приобретают в последние годы исследования о взаимосвязи между развитием раковых опухолей и изменениями слизистой оболочки вокруг опухолей. В 1969 г. M.I.Filipe назвала такие изменения переходной слизистой оболочкой и предположила наличие в ней предраковых изменений, отличающихся по своим параметрам от аденоматозной пролиферации. Отличительными осо-

бенностями таких участков слизистой оболочки является совокупность функциональных сдвигов, среди которых одним из наиболее показательных является преобладание секреции кислого сиаломуцина над сульфомуцином, имеющим щелочную реакцию, что определяется гистохимическими методами (M.J.Filipe, 1969; A.K.M.Shamsuddin et al, 1981; C.M.Listinsky, R.H.Riddell, 1981 и др.). Кроме того, некоторые авторы отмечают нарушение созревания эпителиальных клеток и появление незрелых клеток на поверхности крипт, а также некоторые другие функциональные сдвиги (R.H.Riddell, B.Levin, 1977; C.R.Boland, Y.S.Kim, 1987). Частота подобных изменений у больных раком по данным P.M.Dawson (1987) достигает 90%. Протяженность участков слизистой оболочки с повышенной секрецией сиаломуцина варьирует в широких пределах - до 19,3 см от края опухолей, они обнаруживаются также вдали от опухолей (P.Greaves et.al., 1980). Площадь слизистой оболочки с такими изменениями была относительно большей при запущенном раке и локализации опухолей в левых отделах толстой кишки. На этом основании ряд авторов (P.A.Dawson et.al., 1978; P.Greaves et.al., 1980 и др.) предположили, что описанные изменения могут быть первичными. Было установлено также, что продукция сиаломуцина может отмечаться в области краев резецированной кишки у больных, радикально оперированных по поводу рака (C.B.Wood et.al., 1985). На этом основании N.A.Habib et.al. (1984) предположили, что слизистая оболочка, секретирующая сиаломуцины, является субстратом для рецидивирования рака, т.е. имеет специфические предраковые изменения. Другие авторы (P.Isaacson, P.R.A.Attwood, 1979; C.M.Listinsky, R.H.Riddell, 1981; W.V.Bogomoletz, 1986 и др.) на основании морфологических и гистохимических исследований интакт-

ной слизистой оболочки при раке, солитарных язвах, в области колостом и пр., считают, что изменения слизистой оболочки, прилежащей к раковым опухолям, имеют неспецифический, вторичный характер, и развиваются под воздействием различных факторов жизнедеятельности раковых опухолей, в том числе и гормональных (C.R. Boland, Y.S.Kim, 1987).

Из приведенных литературных данных, посвященных вопросам появления и развития эпителиальных опухолей толстой кишки, можно видеть, что изучение морфогенеза рака на основе морфологических и морфофункциональных исследований операционных препаратов или результатов аутопсий едва ли может быть достаточно полным и доказательным. По мнению многих крупных патологов (И.В. Давыдовский, 1969; H.L. Voskus et.al., 1961 и др.) изучение морфогенеза опухолей должно основываться не столько на фрагментарных морфологических данных, сколько на комплексном их изучении в совокупности с исследованиями процесса развития опухолей. При этом вполне обоснованным представляется их мнение об ограниченных возможностях проведения подобных исследований у человека в достаточно полном объеме.

I.2. Клинико-эндоскопические наблюдения за возникновением и развитием эпителиальных новообразований толстой кишки

Проблема наблюдения за состоянием толстой кишки и появлением в ней опухолей имеет интерес как с практической точки зрения, так и для исследования ряда общих биологических особенностей развития опухолей. Этот интерес во многом обусловлен противоборствующими до настоящего времени концепциями в развитии опухолей из фокусов малого размера (J. Cohnheim, 1882; H. Ribbert, 1911) и по-

лях "предрасположенного" эпителия (K.Thiersch, 1985; R.A.Willis, 1967; Д.И.Головин, 1971), которые только на первый взгляд удалось "примирить" в работах Л.М.Шабада (1969) и его учеников. Из предыдущей части нашего обзора частных теорий канцерогенеза можно видеть, что и в настоящее время нет единого мнения о механизме развития опухолей в толстой кишке. Напротив, обилие разнообразного фактического материала, который всё более и более умножается по мере углубления исследований, уже трудно сдерживать в рамках сформулированных в прошлые десятилетия концепций. Несмотря на несомненную ценность клинических данных в исследовании процесса развития доброкачественных опухолей толстой кишки, эти исследования в значительной степени ограничиваются деонтологическими рамками (В.М.Матвеев, 1989; М.Maruyama, 1987; E.Kodish et.al., 1990).

Свойственная полипам или сопровождающая развитие рака симптоматика, если и имеет место, то чаще всего появляется, когда новообразования достигают крупных размеров (Г.И.Воробьев с соавт., 1980; В.Ю.Беселев, С.Д.Ким, 1988 и др.). После обнаружения опухолей больные чаще всего подвергаются различным видам хирургического лечения, практически независимо от их морфологического характера, в связи с чем невозможно проследить стадийность малигнизации этих опухолей (В.Л.Ривкин, 1979; В.С.Савельев с соавт., 1977; М.В.Стирнс, 1983 и др.).

Другим ограничением до недавнего времени было неполное обследование толстой кишки с помощью метода ректороманоскопии, несмотря на его высокую разрешающую способность. Тем не менее, исследователи внесли большой вклад в понимание процесса развития опухолей в дистальной части толстой кишки, в том числе и путем длительных наблюдений (V.A.Gilbertsen, 1974; E.D.Prager et.al.,

1974; L.G.Henry et.al. , 1975 и др.). Были, в частности, установлены следующие важные положения: 1) вероятность рецидивирования или роста новых полипов после полипэктомии по данным разных авторов оценивалась в пределах от 30 до 65% (G.Ekelund, 1963; E.D.Prager et.al. , 1974; L.G.Henry et.al. , 1975 и др.); 2) возможность развития рака после полипэктомии; часть авторов считает, что удаление полипов ведёт к снижению ожидаемой частоты рака (V.A.Gilbertsen, 1974; M.Crespi et.al. , 1984), другие, напротив, считают, что у больных после полипэктомии развитие рака наблюдается чаще, чем в общей популяции населения (В.П.Стрекаловский, 1984, 1989; E.D.Prager et.al. , 1974; L.G.Henry et.al. , 1975; G.A.Kune et.al. , 1987); 3) были безусловно подтверждены теоретические положения о тесной взаимосвязи между размерами полипов и их склонностью к малигнизации, а также взаимосвязь возрастного фактора с частотой и размерами полипов (В.Л.Ривкин с соавт., 1969; A.I.Neugut et.al. , 1985), что касается наличия полипов в анамнезе, выраженности в них диспластических изменений и влияния этих факторов на возможность развития рака, то необходимо указать на противоречивость мнений по этому вопросу (M.Koppel et.al. , 1962; L.G.Henry et.al. , 1975; B.C.Morson, 1978; J.D.Waye, S.Braunfeld, 1982; R.Jensen et.al. , 1986 и др.).

В единичных работах авторы делали попытки ретроспективно оценить характер изменений в кишке, которые предшествовали развитию раковых опухолей (L.G.Henry et.al. , 1975), в то время как большинство упомянутых ранее исследователей ограничивались констатацией развития рака (V.A.Gilbertsen, 1974; E.D.Prager et.al. , 1974; F.Brahme et. al. , 1974). Нередко ректороманоскопию проводили совместно с рентгенологическими исследованиями толстой

кишки, которые существенно дополняли данные ректороманоскопии. Однако, несмотря на применение техники двойного контрастирования и некоторых других усовершенствований, большинство авторов не без оснований считает разрешающую способность рентгенологического метода недостаточной, в особенности при выявлении новообразований небольшого размера (R.E.Miller, 1964; H.W.Loose, C.B.Williams, 1974; W.I.Wolff et.al., 1975; J.L.Leinicke et.al., 1977; R.F.Thoeni, L.Menuck, 1977; M.J.Warden et.al., 1988 и др.). Тем не менее, именно с помощью рентгенологических исследований были получены данные о преимущественно медленных темпах роста рака толстой кишки (Н.М.Бабина, 1972; L.S.Figiel et.al., 1962, 1965; S.Welin et.al., 1963; G.Ekelund et.al., 1974; P.Deyhle, 1980). Все авторы высказывают мнение о том, что развитию рака в части наблюдений предшествовали мелкие полиповидные образования. V.P.Collins et.al. (1956, 1962), позднее S.Kusama et.al. (1972) выдвинули положение об экспоненциальном характере роста опухолей толстой кишки - времени, необходимом для удвоения её объема. K.Ushio с сотрудниками (1987), ретроспективно оценивая рентгенограммы, на которых опухоли были пропущены, указал на интересную, на наш взгляд, закономерность: по мере увеличения размеров опухолей время удвоения их объёма уменьшалось - у 10 из 13 человек рак развился из распластанных образований размерами от 5 до 15 мм. В связи с этим авторы делают вывод о преимущественном развитии рака из образований, располагающихся на широких основаниях и не имеющих ножки. Неясным остался вопрос о морфологической характеристике этих образований.

Широкое применение в последние 20 лет метода колоноскопии с использованием гибких эндоскопов дало возможность осматривать

все отделы толстой кишки и производить биопсию, что существенно повысило достоверность данных (В.С.Савельев с соавт., 1977; В.П.Стрекаловский, 1979; Y.Sakay, 1970; W.I.Wolff et.al. , 1975 и др.). Существенно начало возрастать число наблюдений за больными с опухолями, в том числе и в рамках разнообразных программ скрининга по выявлению групп населения с повышенным риском развития рака толстой кишки (В.Д.Федоров, 1983; S.J.Winawer et. al., 1986; A.V.Miller et.al. , 1986; С.В.Williams, F.A.Macrae , 1986; M.S.Halper, 1986 и др.). Существует также мнение о возможности скрининга с помощью рентгенологических методов (Н.А.Рабухина с соавт., 1985; M.Matsukawa et.al. , 1987), однако авторы указывают на недостаточную точность этих методов, значительную частоту ложноположительных и ложноотрицательных результатов. Высокая разрешающая способность колоноскопии, а также возможность её использования в качестве первичного метода диагностики заболеваний толстой кишки (В.П.Стрекаловский, 1980), в настоящее время признается большинством исследователей, в том числе и при выявлении образований размерами около 0,1 см (С.В.Williams, R.A.Teague, 1973; W.I.Wolff, H.Shinya, 1974 и др.). Имеются также многочисленные данные о возможности диагностических ошибок - преимущественно пропуске мелких новообразований. В основном это касается "слепых" зон, которые плохо осматриваются при недостаточном опыте исследователя, в условиях плохой подготовки (В.П.Стрекаловский, 1979; С.В.Williams, R.A.Teague , 1973; Y.Sakay , 1980; R.Offenjann , 1980; K.Nagasako , 1982 и др.).

Приведенные данные позволяют понять, почему именно применение гибких эндоскопов позволило по-настоящему начать реализацию большинства программ по скринингу (отбору) групп населения

с повышенным риском заболевания раком толстой кишки, а также осуществлять более или менее систематические наблюдения за этими людьми.

Как мы уже указывали, в теоретической части обзора большое влияние на отношение большинства клиницистов к железистым полипам, как к единственному предраковому состоянию (исключая дисплазию эпителия при неспецифическом язвенном колите), оказали взгляды В.С. Morson и его последователей. В связи с этим большинство программ, направленных на профилактику рака толстой кишки, были основаны исходя именно из этих взглядов. Основополагающими частями этих программ являются: 1) выявление больных - полипозителителей; 2) удаление наиболее крупных полипов; 3) периодическое наблюдение за этими больными, и при необходимости повторное удаление появившихся новых полипов или полипов, увеличившихся в размерах. Некоторые из этих программ возведены в ранг государственных, как например, в США и ФРГ, другие выполняются крупными диагностическими и лечебными учреждениями (В.Д. Федоров, 1983; В.И. Грецова с соавт., 1984; S.J. Winawer et.al., 1983, 1986; P. Hermanek et.al., 1983; A.B. Miller, 1986; M. Chait et.al., 1986; C.B. Williams, F.A. Macrae, 1986; M. Poll, 1987; J.V. Selby et.al., 1988; M.J.O'Brien et.al., 1990 и др.).

Нельзя не учитывать, что выводы большинства авторов в значительной степени зависят от контингента обследованных больных, методологии первичного обследования и последующих наблюдений, качества лечения и интерпретации морфологических данных и пр. В большинстве программ, как правило, многоэтапных, имеются упомянутые значительные различия, оценить влияния которых на результаты применения программ в полной мере только по литератур-

ным данным не представляется возможным.

Наибольшую ценность, безусловно, имеют данные о длительных наблюдениях, которые основываются на анализе отдалённых результатов, где большая часть больных наблюдалась хотя бы 5 лет. По мнению многих видных ученых, в литературе имеется лишь незначительное количество таких работ (Л.К.Соколов с соавт., 1986; В.Д.Федоров с соавт., 1986; В.П.Стрекаловский, 1989; P.Nermanek et. al., 1983; С.В.Williams, F.A.Macrae, 1986 и др.).

Нет ничего неожиданного в том, что мнения исследователей о результатах применения таких программ разошлись по наиболее принципиальному вопросу: об их эффективности для снижения частоты рака толстой кишки путём удаления полипов. Такие разногласия в общем отражают сложность проблем, связанных с развитием опухолей. Авторы значительной части работ считают, что удаление полипов в той или иной мере сказывается на снижении частоты развития рака у наблюдаемых больных (Я.В.Гавриленко с соавт., 1989; Д.И.Яшин с соавт., 1989; А.А.Никифоров с соавт., 1989; A.I.Neugut et.al. , 1985; W.Matek et.al. , 1986; R.Holtzman et.al. , 1987; H.Nava et.al. , 1987 и др.).

Другие авторы, наоборот, отмечают рост частоты рака у больных после эндоскопической полипэктомии (В.П.Стрекаловский, 1984, 1989; D.L.Fowler, S.E.Hedberg, 1980; R.J.Spencer et.al. , 1984; O.Kronborg, 1985; P.Jensen et.al. , 1986; A.M.Lotfi et.al. , 1986; G.A.Kune et.al. , 1990).

Часть авторов не определила окончательно своей позиции по этому вопросу из-за недостаточного количества накопленных ими наблюдений (С.В.Williams, 1985; С.В.Williams, F.A.Macrae, 1986; D.M.Eddy, 1988), разделяя точку зрения о преимущественном разви-

тии рака из полипов, тем не менее констатируют развитие рака у наблюдаемых ими больных после удаления у них всех полипов.

Как показал анализ фактических данных, в целом оптимистиче-ский настрой в отношении отдаленных результатов эндоскопических полипэктомий объясняется большинством авторов, главным образом, с точки зрения значительного уменьшения количества крупных ново-образований с выраженной дисплазией, которое выявляется в про-цессе последующего эндоскопического наблюдения, а также полипов с явлениями малигнизации (А.Н.Куркин, И.Н.Мартьянов, 1984; Я.В.Гавриленко с соавт., 1989; Д.И.Яшин с соавт., 1989; P.Fruhmoegen, W.Matek, 1982; A.I.Neugut et.al. , 1985; C.B.Williams, 1985; R.Holtzman et.al. , 1987; S.Grossman et.al. , 1989 и др.). Можно видеть, таким образом, что именно с этих позиций многие авторы оценивают эффективность эндоскопической полипэктомии. Между тем, указанные типы новообразований, по общему мнению крупнейших па-тологов (И.В.Давыдовский, 1969; J.S.Spratt, L.V.Ackerman, 1958; B.Castleman, H.I.Krickstein, 1962; B.C.Morson, 1974, 1978), при-числяются к медленно растущим опухолям. Кажется вполне естест-венным, что удаление опухолей, имеющих медленные темпы роста, предупреждает возможность их малигнизации. Что касается быстро-растущих опухолей, то, по-видимому, нет другой возможности рас-ценить случаи развития рака у больных после удаления всех или наиболее крупных полипов в короткие сроки между наблюдениями (В.П.Стрекаловский, 1984, 1989; L.G.Henry et.al. , 1975; A.M.Lotfi et.al. , 1986; V.D.Fedorov et.al. , 1988). Из приведенных данных видно, что вопрос о возможности предотвращения развития рака во многом зависит от темпов роста опухолей, однако, соотно-шение опухолей с различными темпами роста остаётся одним из самых

неисследованных фрагментов этой проблемы. Наиболее рельефно противоречия, касающиеся этого вопроса, можно видеть на ряде альтернативных примеров. Так, некоторые авторы полагают, что развитие "онкологического процесса" уподобляется линейной функции во времени (А.Л.Асаченков с соавт., 1987; В.Д.Володин, 1984). В связи с этим, по их мнению, "онкологический процесс" является хроническим латентным заболеванием, у которого невозможно выделить острую фазу. Исходя из этой концепции, авторы считают возможным предсказать развитие рака на основе соответствующей математической модели. Эти принципы по сути дела заимствованы из положений, выдвинутых еще V.D.Collins et.al. (1956) об экспоненциальном росте опухолей.

Таким взглядам противоречат данные о более частом развитии рака у больных после эндоскопической полипэктомии, а также о частом развитии рака в тех отделах кишки, где полипы не выявлялись и не удалялись (В.П.Стрекаловский, 1984, 1989; L.G.Henry et.al. , 1975; O.Kronborg et.al. , 1983; A.M.Lotfi et.al. , 1986; V.D.Fedorov et.al. , 1988). Эти данные ставят под сомнение возможность уверенного предсказания развития рака в толстой кишке. При более подробном рассмотрении точек зрения последней группы авторов видно, что признавая необходимость эндоскопической полипэктомии в клинической практике, они критически оценивают её возможности в профилактике рака. В.П.Стрекаловский с соавт. (1983, 1989), V.D.Fedorov et.al. (1988) отмечают высокие темпы развития рака, в чём отчасти и кроется, по их мнению, причина расхождения во мнениях относительно возможностей его предупреждения и профилактики. В связи с этим наиболее реальная возможность оценки многих особенностей возникновения и развития опухо-

лей толстой кишки, вопреки многочисленным трудностям и препятствиям, по-видимому, состоит в рассмотрении и обобщении данных о результатах наблюдения за больными с полипами после эндоскопической полипэктомии, приведенных в многочисленных работах, несмотря на то, что они порой кажутся противоречивыми.

Рассмотрение вопроса об эффективности эндоскопической полипэктомии в целом, хотя и позволило нам выявить основное противоречие во взглядах на полезность этого метода, как меру профилактики рака, однако такую постановку вопроса едва ли можно признать достаточно корректной в связи с тем, что имеются весьма существенные различия в общем состоянии больных, качественных особенностях опухолей, что можно видеть из теоретической части настоящего обзора. В связи с этим более обоснованным представляется отдельное рассмотрение данных о наблюдениях за больными, результатов полипэктомий в нескольких группах больных, подразделяющихся, главным образом, в зависимости от характера опухолей. С практической точки зрения традиционно рассматриваются четыре основных проблемы, тесно связанные с особенностями роста опухолей: 1) какой тактики следует придерживаться у больных с мелкими полипами?; 2) как вести больных после эндоскопической полипэктомии в зависимости от размеров и степени диспластических изменений в полипах?; 3) каков должен быть характер мероприятий после удаления малигнизированных полипов?; 4) в части работ отдельно выделяется вопрос о тактике у больных с доброкачественными полипами, перенесших радикальные операции по поводу рака (С.Л. Ханкин, А.Н. Кузнецов, 1988; J.P.S. Cockrane et.al. , 1980; O.Kronborg et.al. , 1984; G.Carlsson et.al. , 1987 и др.). Другие авторы (и это мнение, исходя из анализа литературных данных,

можно считать более распространенным) не видят существенных различий между больными после эндоскопического удаления малигнизированных полипов и после резекции части толстой кишки по поводу рака (Т.А. Colacchio et.al. , 1981; J.P. Christie , 1984 и др.), хотя это и не представляется достаточно обоснованным. С нашей точки зрения, формирование на основе литературных данных основных положений, касающихся особенностей возникновения и развития эпителиальных опухолей, требует отдельного рассмотрения перечисленных проблем.

Отношение к мелким полипам толстой кишки (до 0,5 см) большинством исследователей определяется, с точки зрения возможности развития рака, только лишь по мере увеличения их размеров (В.С. Morson, 1974, 1976, 1978, 1984; Н. Shinya , W.I. Wolff , 1979; Т. Muto et.al. , 1980). Возможность злокачественной трансформации мелких железистых полипов едва ли можно считать убедительно доказанной поскольку сообщения о малигнизации таких полипов являются казуистическими (R.S. Grinnell, N. Lane, 1958; J.G. Pagtalunan et.al. , 1965; Н. Okamoto, 1986). В.С. Morson (1978) полагает, что злокачественные новообразования такого размера (до 0,5 см) следует рассматривать не как результат малигнизации мелких аденом, а как рак, развившийся "de novo". В связи с этим большинство авторов, учитывая отсутствие непосредственной угрозы озлокачествления мелких железистых полипов, а также определённую степень риска тяжелых осложнений при их удалении, рекомендуют проведение систематического наблюдения и удаления полипов по мере увеличения их размеров (В.П. Стрекаловский, 1979; В.Д. Федоров, 1987; W.I. Wolff, Н. Shinya, 1979; P. Deyhle, 1980; J.D. Wayne, S. Braunfeld , 1982).

По мнению других авторов (А.М.Бучин, 1984; Ю.М.Корнилов с соавт., 1985; Л.У.Назаров с соавт., 1988; С.В.Williams, 1973, 1974; S.Grangvist et.al. , 1979; P.V.Griska, A.M.Cohen, 1987; С.А.Vasilevsky, P.H.Gordon, 1988 и др.) более обоснованной представляется хирургическая тактика в отношении мелких железистых полипов. Обоснованием такой тактики, с их точки зрения, являются статистические данные В.С.Morson (1974) о том, что частота инвазивного рака в железистых, железисто-ворсинчатых и ворсинчатых полипах, имеющих размеры до 1,0 см (взятых вместе!) составляет 1,3%. Эта цифра не отражает, однако, истинной частоты малигнизации полипов размерами менее 1,0 см, поскольку 98% из них имеют строение тубулярных аденом. Кроме того, частота обнаружения выраженной дисплазии в железистых полипах от 0,5 см до 1,0 см многократно превышает этот показатель для полипов размерами до 0,5 см (В.С.Morson, 1974, 1976, 1978; Т.Muto et.al. , 1975; P.Hermanek et.al. , 1983 и др.). Имеются также данные об определённых различиях в "злокачественном" потенциале мелких полипов у молодых молодого возраста и у больных старшего возраста, в особенности у перенесших множественные полипэктомии или радикально оперированных по поводу рака (Л.И.Снешко, 1972; А.Н.Куркин с соавт., 1985; С.В.Williams, 1985 и др.). Несмотря, однако, на указанные анамнестические различия, а также на их значительное разнообразие, оценка общего состояния больных с точки зрения их влияния на характер впоследствии развивающихся полипов, необходимо указать, что более выраженные диспластические изменения выявляются практически исключительно в более крупных полипах, размеры которых превышают 0,5 см (В.С.Morson, 1978; Т.Muto et.al. , 1975 и др.). Учитывая это, большинство авторов считает возможным

отказаться от электроэксцизии мелких железистых полипов (до 0,5 см) и проводить клинико-эндоскопические наблюдения до тех пор, пока эти полипы не увеличатся в размерах и придерживаются выжидательной тактики (В.П.Стрекаловский, 1984, 1989; В.Д.Федоров, 1989; Н. Shinya, W.I.Wolff, 1979 и др.).

Определённая, однако, меньшая часть мелких полипов, располагающихся в прямой и дистальной части сигмовидной кишки представляют из себя гиперпластические образования (Н.В.Журавлев, Е.С.Симкина, 1982; T.C.Arminski, D.W.McLean, 1964; F.Konishi, B.C.Morson, 1982; A.R.Williams et.al., 1982).

Литературные данные свидетельствуют об абсолютном количественном преобладании аденом в ободочной кишке и об относительно большей их частоте в прямой кишке и дистальной части сигмовидной (Н.В.Журавлев, Е.С.Симкина, 1982; J.G.Pagtalunan, 1965; B.C.Morson, 1969; B.C.Morson, I.M.P.Dawson, 1974; J.D.Waye et.al., 1980 и др.). Не все авторы, однако, вполне разделяют эту точку зрения (J.F.Arthur, 1968; N.Lane et.al., 1971; S.Grangvist et.al., 1979). Потенциальная возможность малигнизации гиперпластических полипов в настоящее время оценивается морфологами исключительно в связи с возможностью их перехода в аденому (Л.Л.Капуллер с соавт., 1983; N.Lane et.al., 1971; F.J.Tedesco et.al., 1982 и др.), хотя редкость такого симбиоза диспластических и гиперпластических изменений в полипах общепризнана (Л.У.Назаров с соавт., 1988; N.Lane et.al., 1971). Несмотря на отсутствие фактических данных о малигнизации гиперпластических полипов некоторые авторы (K.M.Kurson et.al., 1974; H.S.Cooper et.al., 1979; S.Grangvist et.al., 1979) рекомендуют удалять такие полипы. Эта рекомендация основывается на совпадении лока-

лизиции в дистальной части толстой кишки большей части гиперпластических полипов и раковых опухолей. Другим, хотя и малоубедительным, аргументом в пользу такой тактики является обнаружение в некоторых опухолях, имеющих строение аденокарциномы, ткани похожей на гиперпластический полип (B.C.Morson, I.M.P.Dawson, 1974).

Вопрос о необходимости удаления из толстой кишки крупных доброкачественных полипов (размерами более 0,5 см) практически не обсуждается в литературе и подвергается критике лишь некоторыми морфологами, которые исходили, главным образом, из теоретических представлений о низком злокачественном потенциале тубулярных аденом (К.М.Пожарисский, 1978; J.S.Spratt, L.V.Ackerman, 1958; B.Castleman, H.I.Krickstein, 1962 и др.). Анализ многочисленных литературных источников о морфологическом строении удаленных полипов, которые являются важнейшим показателем непосредственных результатов полипэктомии, позволяет из обилия материала выделить следующие основные положения, которые практически не оспариваются: 1) в большинстве случаев преобладают полипы размерами менее 1,0 см над более крупными полипами (В.Д.Федоров с соавт., 1978; А.И.Кузьмин, 1979; Н.В.Журавлев, Е.С.Симкина, 1982; P.E.Gillespie et.al., 1979 и др.); 2) большинство полипов - до 85-95% имеют строение тубулярных аденом (Н.В.Журавлев, Е.С.Симкина, 1982; В.Д.Федоров с соавт., 1985), около 5% полипов имеют железисто-ворсинчатое строение (В.Л.Ривкин, 1969, 1979; T.Muto et.al., 1975); 3) более редко (1-3%) встречаются полипы, имеющие строение ворсинчатой аденомы (Ю.М.Славин, 1966; В.Л.Ривкин, 1969; B.C.Morson, I.M.P.Dawson, 1974; T.Muto et.al., 1975; P.E.Gillespie et.al., 1979). Что касается малигнизированных по-

липов, где имеются признаки инвазии за пределы собственной мышечной пластинки слизистой оболочки (В.С.Морсон, Л.Собин, 1976), то количество их расценивается большинством авторов в пределах от 2 до 10%. При этом частота малигнизации полипов находится в тесном соответствии с их размерами и морфологическими типами аденом, что полностью совпадает с теоретическими данными (1978).^{В.С.Морсон/} Некоторые авторы, однако, не придерживаются принципов международной классификации, относя к малигнизированным все полипы с выраженной дисплазией эпителия в железах, в том числе и без признаков инвазии, в связи с чем частота "малигнизированных" полипов, по их данным, достигает 14% (В.С.Савельев с соавт., 1975; А.С.Балалыкин с соавт., 1978; J.Frangillon et.al., 1976; R.Sander 1979 и др.). Не входя во все тонкости морфологической трактовки непосредственных результатов эндоскопических полипэктомий можно видеть, что значительная частота выраженной клеточной и тканевой дисплазии в наиболее крупных аденомах, а также степень дифференцировки и инвазии рака в стенку кишки являются главными факторами, определяющими тактику лечения больных, которая по данным большинства авторов отличается степенью радикализма (Л.К.Соколов с соавт., 1983; В.Д.Федоров с соавт., 1986; S.E.Hedberg, 1975; P.E.Gillespie et.al., 1979). При малигнизации полипов тактика лечения больных определяется, главным образом, онкологическими принципами. В связи с этим нет возможности осуществлять дифференцированный подход к лечению больных с полипами на основе взглядов о существенных различиях в биологическом "поведении" опухолей (И.В.Давыдовский, 1969; L.V.Ackerman et.al., 1963).

Многие авторы указывают на значительные различия в потенциальной злокачественности полипов с широким основанием и на ножках, что, как они полагают, связано с различными темпами роста этих полипов, несмотря на морфологическое сходство (J.S.Spratt et. al., 1958; L.V.Ackerman, 1963).

По отношению к больным, радикально оперированным ранее по поводу рака, которые хотя и представляют собой особую группу с повышенным риском развития метакронного рака, тактика профилактических мероприятий не имеет существенных отличий за исключением более частого наблюдения за ними в течение первого года после операции (С.Л.Ханкин, А.Н.Кузнецов, 1988; Y.Sakay, 1976; A.V. Ball, 1983 и др.).

Обсуждение непосредственных результатов эндоскопических полипэктомий хотя и имеет большое значение, однако, не может, по-видимому, объяснить особенности возникновения и развития опухолей в той мере, в какой это можно сделать на основе анализа отдаленных результатов (В.П.Стрекаловский, Г.Н.Эмухвари, 1989). Учитывая отмеченные многими авторами определенные различия в тенденциях образования и роста эпителиальных опухолей у больных после удаления доброкачественных полипов, малигнизированных полипов и после радикальных операций по поводу рака, по-видимому, вполне обоснованным будет отдельное рассмотрение результатов наблюдений в этих группах больных.

Отдаленные результаты эндоскопической полипэктомии принято рассматривать, в основном, с точки зрения оценки возможности "выздоровления" больных, хотя условность такого термина разделяют подавляющее большинство исследователей (А.И.Кузьмин, 1979; С.В.Williams, 1974; W.I.Wolff, H.Shinya, 1974 и др.).

Оценка отдалённых последствий полипэктомии из толстой кишки принято рассматривать, исходя главным образом из учёта следующих показателей: частоты возможного "выздоровления" больных; частоты рецидивирования полипов; роста новых полипов; возможности развития рака после удаления доброкачественных полипов. Что касается отдалённых последствий удаления малигнизированных полипов, то к уже перечисленным показателям отдельные авторы добавляют возможность отсроченного развития рака на месте временно не проявлявшегося фрагмента карциномы, ранее оставшегося в стенке кишки (Т.А. Collacchio et. al., 1981). Большинство исследователей полагают такую возможность маловероятной в связи с быстрым ростом оставшегося в стенке кишки фрагмента опухоли, если она жизнеспособна. С другой стороны, возможность отсроченно-продолженного роста рака многие авторы считают сомнительной из-за воздействия диатермического тока на стенку кишки и деструкцию оставшихся в ней фрагментов опухоли.

На основании исследования многих литературных источников, посвящённых развитию доброкачественных полипов в различные сроки после эндоскопической полипэктомии, можно констатировать значительные расхождения в оценках частоты "выздоровления" больных, роста и рецидивирования полипов. Это, по мнению многих авторов, обусловлено качеством и количеством удалённых полипов, сроками наблюдения, возрастом и другими особенностями обследованных контингентов больных (А.И. Кузьмин, 1979; Ю.Н. Саввин, 1981; Л.К. Соколов с соавт., 1986; С.В. Williams et. al., 1982 и др.). Так, показатели отсутствия роста полипов при динамическом наблюдении варьируют в очень широких пределах от 10,2 до 61% (П.А. Никифоров с соавт., 1989; Я.В. Гавриленко с соавт., 1989; Д.И. Яшин с

соавт., 1989; S.J.Winawer et.al. , 1987 и др.). Большинство авторов полагают, что по мере увеличения сроков наблюдения вероятность появления новых полипов возрастает (В.Д.Федоров с соавт., 1989; В.П.Стрекаловский, 1989; G.R.Ekelund et.al. , 1974; L.G. Henry et.al. , 1975 и др.). Сторонники альтернативной точки зрения считают возможным более редко наблюдать больных в связи с уменьшением частоты появления новых полипов по мере увеличения сроков после полипэктомии (Я.В.Гавриленко с соавт., 1989; D.L. Fowler, S.E.Hedberg, 1980; A.I. Neugut et.al. , 1985; S.Grossman et. al., 1989). Во многих работах эта точка зрения имеет экономическую подоплеку (V.A.Gilbertsen, 1974).

Рецидивирование полипов, по мнению многих авторитетных исследователей, необходимо чётко разграничивать с процессом развития и роста новых полипов (Н.Шинья, W.I.Wolff , 1979; C.B.Williams et. al., 1982). Необходимость строгого подхода к изучению этой проблемы выразилась во введении в клиническую практику процедуры маркировки мест, где удалялись полипы с целью более правильной оценки результатов последующего наблюдения (Y.Sakay, S.Ashizawa, 1976). Существуют и другие способы такого изучения, которые на практике, хотя и оказались менее точными, но не менее пригодными (В.П.Стрекаловский, 1976; В.Д.Федоров с соавт., 1978). Разработка эндоскопической анатомии и возможность подсчета гаустр в каждом отделе толстой кишки позволяют достаточно точно локализовать место удаления полипов. В немалой степени этому способствуют "следы" полипэктомии в виде рубца, часто остающиеся на месте удаления крупных полипов. Почти постоянным последствием удаления полипов крупнее 1,0 см является характерная деформация сосудистого рисунка (В.П.Стрекаловский, 1980;

А.И.Кузьмин, 1981).

По данным разных авторов рецидивирование полипов варьирует в пределах от 2 до 15% (В.П.Стрекаловский, 1988; P.E.Gillespie et.al., 1979; C.B.Williams et. al., 1986 и др.), что зависит преимущественно от их размеров и гистологического строения. Многие исследователи полагают, что рецидивирование полипов – процесс, тесно связанный с возобновлением роста опухоли из неудалённых её фрагментов, и поэтому чаще всего происходит в ближайшие сроки после полипэктомии (В.П.Стрекаловский, В.В.Веселов, 1991; V.P. Strekalovsky, 1983; K.Yashiro et. al., 1989). Эти авторы не без основания, как нам кажется, считают, что рецидивирование полипов происходит из макроскопически нормального эпителия, располагающегося в области краёв язвы на месте удалённой аденомы, в связи с чем была разработана специальная техника полипэктомии со "скальпированием" неизменённой слизистой оболочки вместе с краевой частью ворсинчатых аденом (В.П.Стрекаловский, В.В.Веселов, 1991). Подтверждением этих взглядов может быть улучшение отдалённых результатов и снижение частоты рецидивирования аденом после операции, проведенных по этой методике, а также обнаружение микроскопических аденом рядом с более крупными аденомами методом "слепой" биопсии (Г.Казарян, А.Давтян, 1989).

Появление новых полипов (аденом) в противоположность появлению маленьких раковых опухолей рассматривается большинством авторов как вполне естественный процесс и не вызывает противоречивых суждений. Посвященные этому вопросу углублённые исследования, как мы показали в теоретической части обзора, констатируют лишь появление в базальной, средней или поверхностной части крипт темноклеточных скоплений, которые, по мнению многих

авторов, являются "зародышами" аденом (A.P.Maskens, 1979; T.Oohara et.al., 1981; S.Nakamura et.al., 1984, 1988 и др.). Что касается частоты появления новых полипов после полипэктомии, то этот показатель варьирует по данным разных авторов в очень широких пределах (от 1,5% до 85%).

Как мы уже указали ранее, частота появления новых полипов, их количество и морфологическое строение, как правило, коррелируют с количеством удалённых полипов, их размерами, степенью выраженности диспластических изменений. Большинство авторов считают такие корреляции тесными (В.П.Стрекаловский с соавт., 1988; Л.У.Назаров с соавт., 1988; P.E.Gillespie et.al., 1979; C.B. Williams et.al., 1986). Вполне оправданным кажется в связи с этим употребление термина "индекс тяжести" (А.Л.Асаченков с соавт., 1987) для выделения группы пациентов, у которых при возрастании этого индекса увеличивается риск появления новых полипов и, возможно, рака. По разному многие авторы оценивают прогностическое значение упомянутых показателей. Одни - указывают на преобладающее значение множественности полипов (А.Н.Куркин с соавт., 1985; Д.И.Яшин с соавт., 1989; C.B.Williams et.al., 1974, 1976, 1986; P.E.Gillespie et.al., 1979), другие полагают, что фактор множественности полипов не оказывает значительного влияния на прогноз состояния больных и большее внимание уделяют размерам новообразований и диспластическим изменениям в их строении (P.Hermanek et.al., 1983; D.M.Eddy et.al., 1987 и др.).

Последствия удаления малигнизированных полипов, как это ни парадоксально, несмотря на соответствующий им высокий индекс прогностического неблагоприятия, большинство авторов склонны

рассматривать как вполне обладающие (В.Д.Федоров с соавт., 1986; Н.Шинья, 1979; А.Неугут, К.Форде, 1988 и др.). Действительно, у большинства больных (90,0-97,6%), перенесших эндоскопическое удаление озлокачествлённых полипов, 5 и 10-летние результаты наблюдения оказались вполне благополучными. У меньшей части больных роста новых полипов в процессе наблюдения не отмечено, у большинства - появились новые или рецидивировали ранее удалённые полипы, которые вновь удалялись эндоскопически (В.Д.Федоров с соавт., 1986; С.В.Уильямс, 1987; А.Н.Сперони et.al., 1988). Только у незначительного числа больных развитие рака по существу является продолженным ростом оставшейся в стенке кишки опухоли. Частота развития рака у больных после удаления малигнизированных полипов в отдалённые сроки оценивается большинством авторов в пределах от 0,5 до 4,3% (В.Д.Федоров с соавт., 1986; Н.Шинья, 1979; Г.М.Фриед et.al., 1984; Р.Н.Риддell, 1985; С.В.Уильямс et.al., 1987). Из данных литературы, однако, практически невозможно установить степень соответствия локализации удалённых эндоскопически озлокачествлённых полипов и впоследствии развившихся раковых опухолей. Исключение составляют лишь те наблюдения, авторы которых придерживаются хирургической тактики при лечении озлокачествлённых полипов (S.E.Hedberg, 1975; T.Coutsoftides et.al., 1978; T.A.Colacchio et.al., 1981; J.P.Christie, 1984).

Возможность развития рака после эндоскопического удаления полипов и в процессе последующего эндоскопического наблюдения - самый спорный и неясный вопрос происхождения опухолей как с теоретических, так и клинических позиций. Возможно, вероятно, развитие рака толстой кишки у других категорий больных, т.е. без

полипов, однако, к сожалению, в литературе мы не обнаружили данных о систематических и достаточно длительных наблюдениях таких групп пациентов. Мнения большинства исследователей по этому вопросу разделились. Часть из них полагает, что систематическое наблюдение за больными и удаление полипов является гарантией от развития рака. При этом отдельные случаи развития рака объясняются диагностическими ошибками, неполным обследованием толстой кишки или недостаточно частыми контрольными обследованиями (J.J.Decosse et.al. , 1977; C.B.Williams, F.A.Macrae, 1987). Другие исследователи полагают, что развитие рака у больных после эндоскопической полипэктомии вполне закономерное явление (В.П.Стрекаловский, 1984, 1989; L.G.Henry et.al. , 1975). В ряде крупных исследований, проведенных в авторитетных учреждениях (клиника Mayo), указывается на 2-3-х кратное преобладание частоты рака у больных после полипэктомий по сравнению с общей популяцией населения (A.M.Lotfi et.al. , 1986; G.A.Kune et.al., 1987).

Лишь в единичных работах делаются попытки оценить предшествующие развитию рака локальные изменения в толстой кишке (L.G.Henry et.al. , 1975; O.Kronborg, E.Hage, 1983). Авторы констатируют, что в части случаев развитие рака произошло вдали от места, где были удалены доброкачественные полипы, и, по-видимому, на неизменённой слизистой оболочке (L.Abate et.al. , 1989). В работе M.Magnum (1987) на основе ретроспективного анализа рентгенограмм толстой кишки, произведенных у больных до развития у них рака, в части случаев удалось выявить мелкие полиповидные образования. Вполне естественно, что их гистологическое строение не могло быть своевременно изучено. В целом же данных

о детальном изучении этого вопроса, который можно считать одним из наиболее важных, мы не обнаружили даже в работах обобщающих наибольшие количества наблюдений (V.A.Gilbertsen, 1974).

Резюмируя обзор литературы по изучению возникновения и развития эпителиальных опухолей толстой кишки, можно сказать, что достаточно подробными и разносторонними можно признать данные о появлении и росте полипов. Представляются убедительными данные о зависимостях между количеством, локализацией полипов, их качественной характеристикой, а также возрастом, наследственными особенностями, характером питания, влиянием окружающей среды. Несомненным представляется также влияние этих факторов на рост полипов и их озлокачествление. Что касается таких вопросов, как темпы роста полипов, какой злокачественный потенциал имеется у мелких полипов, то необходимо признать их недостаточную изученность, а имеющиеся в литературе сведения — противоречивыми.

Самым неясным остается вопрос об изменениях, предшествующих развитию рака, несмотря на обширные данные, полученные теоретиками в эксперименте, а также клиницистами. Исследования многофакторных взаимосвязей между доброкачественными полипами и раком толстой кишки до настоящего времени не позволяют ответить на вопрос: все ли раковые опухоли толстой кишки происходят из полипов? До настоящего времени нет ответов на вопрос о том, насколько эффективна эндоскопическая полипэктомия в профилактике рака. Мнение о том, что многолетняя работа по выявлению и лечению предраковых заболеваний, в том числе и толстой кишки, не сказалась пока на снижении заболеваемости злокачественными опухолями, разделяют руководители крупнейших онкологических учреждений (Н.Н.Блохин, 1981; Н.П.Напалков, 1989 и др.).

Учитывая столь серьезные противоречия во мнениях, буквально, по каждому вопросу, касающемуся возникновения и развития полипов и рака толстой кишки, обсуждавшемуся в обзоре литературы, мы предприняли собственное исследование по наблюдению за эпителиальными опухолями по материалам проведенных нами клиник эндоскопических наблюдений.

ГЛАВА II. МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

2.1. Характеристика клинических наблюдений.

С 1975 года по декабрь 1989 года в эндоскопическом отделении НИИ проктологии МЗ РСФСР наблюдались 4134 больных в возрасте от 16 до 86 лет, женщин было 1943, мужчин - 2191 человек (табл. № 1). У всех этих больных в толстой кишке имелись различные солитарные и множественные эпителиальные опухоли, выявленные при комплексном клинико-эндоскопическом обследовании, включающем методы пальцевого исследования прямой кишки, ректороманоскопию, сигмоскопию и колоноскопию, при которой как правило осуществлялся осмотр всех отделов толстой кишки (см. далее "Методы исследований").

Наблюдение велось за тремя группами больных (табл. № 2). Принадлежность больных к каждой из этих групп определялась исходя из анатомо-морфологических особенностей выявленных у них опухолей.

1) Первую группу составили больные с солитарными и множественными полипами, размер которых не превышал 0,5 см; в анамнезе у них не было удаления полипов из толстой кишки (239 человек).

2) Во второй группе больных оценивались результаты наблюдения после удаления полипов из толстой кишки, размер которых, как правило, превышал 0,5 см (2079 человек).

3) У больных третьей группы были выполнены радикальные операции по поводу рака прямой и ободочной кишки (1816 человек), у части из которых (1) помимо резекции толстой кишки производилось эндоскопическое удаление синхронных и метакронных аденом.

Таблица № I.

Распределение наблюдавшихся больных по полу и возрасту

	Мужчины		Женщины		Общее количество больных	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%
Меньше 29 лет	120	2,9	112	2,7	232	5,6
30 - 39	247	6,0	215	5,2	462	11,2
40 - 49	487	11,8	511	12,4	998	24,2
50 - 59	855	20,7	575	13,9	1430	34,6
60 - 69	302	7,3	350	8,5	652	15,6
70 лет и старше	192	4,6	168	4,0	360	8,6
И т о г о:	2203	53,3	1931	46,7	4134	100,0

Таблица № 2.

Группы больных, длительно наблюдавшихся в НИИ проктологии МЗ РФ

Группы наблюдавшихся больных	Пол больных		Мужчины		Женщины		Общее количество больных	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%
Больные с мелкими полипами толстой кишки	107	2,6	132	3,2	239	5,8		
Больные, наблюдавшиеся после эндоскопической полипэктомии	1091	26,4	988	23,9	2079	50,3		
Больные, перенесшие ради-кальные операции по поводу рака толстой кишки	1005	24,3	811	19,6	1816	43,9		
И т о г о:	2203	53,3	1931	46,7	4134	100,0		

Мы намеренно исключили из анализа наших наблюдений больных с аденоматозом толстой кишки и другими формами диффузного полипоза, поскольку у них имеются существенные общепризнанные отличия в развитии эпителиальных опухолей, которые явились предметом многих специальных исследований.

Наряду с различными опухолями в толстой кишке, по поводу которых проводилось наблюдение у части больных имелись другие заболевания толстой кишки и анальной области - геморрой, анальные трещины, свищи прямой кишки, хронический колит и дисканезии, дивертикулез и др. (табл. № 3).

Характеристика общего состояния наблюдавшихся нами больных приведена в таблице № 4, из которой можно видеть, что количество больных без сопутствующих заболеваний относительно больше в группах больных с полипами и, соответственно, меньше у больных, оперированных по поводу рака. Относительно чаще у больных, оперированных по поводу рака, отмечены сопутствующие заболевания сердечно-сосудистой системы и, главным образом, хроническая ишемическая болезнь сердца.

Количество больных с заболеваниями органов пищеварения существенно не различалось в обследовавшихся группах больных.

У наблюдавшихся нами больных выполнены разнообразные типы оперативных вмешательств - резекции различных отделов толстой кишки по поводу рака, а также однократных или многократных эндоскопических полипэктомий. В значительной части наблюдений у больных, оперированных по поводу рака, наряду с хирургическими вмешательствами проводилось также и удаление полипов (табл. № 5). У 46 больных в различные сроки после эндоскопических полипэктомий развились раковые опухоли, и они также были оперированы.

Таблица № 3.

Сопутствующие заболевания толстой кишки и анальной области у наблюдавшихся больных

	Без сопутствующих заболеваний		Дивертикулез		Хронический колит, синдром раздраженного толстой кишки		Геморрой, свищи, анальная трещина, свищи прямой кишки		Доброкачественные эпителиальные опухоли		Другие изменения	
	182	20	108	8	18	4	7	239	123	41	171	4134
Болезни с мелкими полипами	182	20	108	8	18	4	7	239	123	41	171	4134
Болезни после эндоскопической полипэктомии	1365		108	109	317	57	123	2079				
Болезни, перенесшие радикальные операции по поводу рака	1452		91	43	162	27	41	1816				
Итого:	2999	219	219	160	497	88	171	4134				(100,0%)
	(72,6%)				1135	(27,4%)						

Таблица № 4.

Характеристика общего состояния больных, подвергшихся длительному
клинико-эндоскопическому наблюдению

Характер со- путствующих заболеваний	Нет со- пут- ствующих заболе- ваний	Заболевания сердечно- сосудистой системы	Гастроэнте- рологиче- ские забо- левания	Заболевания органов ды- хания	Другие за- болевания	Общее коли- чество боль- ных						
						абс.	%					
Группы наблюда- вшихся больных	133	55,7	32	13,4	68	28,4	5	2,1	1	0,4	239	100,0
Больные с мелко- ми полипами	1129	54,3	77	3,7	699	33,6	120	5,8	54	2,6	2079	100,0
Больные после эндоскопической полипэктомии	726	40,0	371	20,4	449	24,7	27	1,5	243	13,4	1816	100,0
Больные, радика- льно оперирован- ные по поводу рака	1988	48,1	480	11,6	1216	29,4	152	3,7	298	7,2	4134	100,0

Таблица № 5.

Характер оперативных вмешательств на толстой кишке, которые подвергались
длительному эндоскопическому наблюдению

Группы больных	Характер операций				Всего больных
	Хирургические вмешательства не проводились	Хирургические операции	Полипэктомия	Комбинации хирургических вмешательств и полипэктомии	
Больные с мелкими полипами	211	-	28	-	239
Больные после эндоскопической полипэктомии	-	-	2021	58	2079
Больные, радикально оперированные по поводу рака	-	807	-	1009	1816
И т о г о:	211	807	2049	1067	4134

Более подробно характер выполненных хирургических операций представлен в таблице № 6. Как у больных раком без сопутствующих полипов, так и у больных раком с синхронными полипами толстой кишки преобладали операции с резекцией небольших сегментов кишки над обширными резекциями, что можно объяснить преимущественным расположением опухолей в дистальных отделах толстой кишки.

Из общего количества наблюдавшихся нами больных (4134) в настоящее время продолжают наблюдаться 3015 (72,9%), живы и наблюдаются по месту жительства 401 (9,7%) человек, 288 (7,0%) - умерло; о 430 (10,4%) больных сведений получить не удалось. Таким образом, мы располагаем сведениями о 3704 больных (89,6%). Это дает нам основание для проведения анализа данных клинических и инструментальных исследований о возникновении и развитии эпителиальных опухолей толстой кишки по материалам длительного клинико-эндоскопического наблюдения.

2.2. Методы исследований.

2.2.1. Методика клинико-эндоскопических наблюдений.

Методической основой для проведения настоящего исследования является анализ данных, содержащихся в амбулаторных картах пациентов, находившихся на лечении и наблюдавшихся в НИИ проктологии МЗ РСФСР с 1974 по 1989 гг., а также их историй болезней, включающих клинические данные, а также результаты эндоскопических и других инструментальных исследований. Судьба больных, переставших наблюдаться в институте, выяснялась с помощью рассылки анкет по применяемому в НИИ проктологии образцу (М.В.Ханова, 1979). Пациенты, откликнувшиеся на анкеты, приглашались

Таблица № 6.

Характер хирургических операций, выполненных у больных, у которых проводилось длительное эндоскопическое наблюдение

Характер хирургических операций	Резекция прямой кишки		Резекция сигмовидной кишки		Левосторонняя гемиколэктомия (ЛКЭ)		Правосторонняя гемиколэктомия (ПКЭ)		Субтотальная колэктомия		Другие операции		Общее количество больных	
	Резекция прямой кишки	Сигмовидной кишки	Левосторонняя гемиколэктомия (ЛКЭ)	Правосторонняя гемиколэктомия (ПКЭ)	Левосторонняя гемиколэктомия (ЛКЭ)	Правосторонняя гемиколэктомия (ПКЭ)	Субтотальная колэктомия	Другие операции	Общее количество больных					
Рак толстой кишки без сопутствующих полипов	735	282	112	80	7	24	1240							
Рак толстой кишки с сопутствующими полипами	369	103	40	38	15	17	582							
Синхронный первично-множественный рак толстой кишки	-	8	13	8	18	5	52							
И т о г о:	1104	393	165	126	40	46	1874							

в институт для проведения комплексного обследования. В этих случаях регулярность наблюдения хотя и не позволяла получить исчерпывающих данных о состоянии пациентов и динамике изменений в толстой кишке, однако результаты этих обследований с полным правом могли быть использованы в аналитической части нашей работы.

В случае получения данных о смерти, переставших наблюдаться пациентов, причины ее устанавливались на основании запросов в ЗАГСы по месту жительства или протоколов аутопсии.

Пациенты, у которых удаленные полипы по данным морфологического исследования оказывались малигнизированными, а также пациенты после удаления гигантских стелющихся ворсинчатых опухолей, в течение первого года наблюдались с интервалом до 3 месяцев, в последующее время - ежегодно.

В соответствии с такой же схемой обследовались больные, оперированные по поводу рака толстой кишки. Время наблюдения за больными, включая проведение систематических эндоскопических исследований не ограничивалось общепринятым 5-летним наблюдением, а проводилось в сроки до 15 лет, что дало нам возможность для получения более подробных данных об особенностях появления и развития эпителиальных опухолей в толстой кишке.

Весьма важным условием нашего наблюдения, необходимость которого обусловлена современными представлениями о деонтологии (М. Kodish, 1978), является непременно удаление всех выявленных в процессе наблюдения аденом, размеры которых превышали 0,5 см на момент их обнаружения. Фактически же, после того как решение о проведении полипэктомии принималось, удалялись практически все полипы, размеры которых были менее 0,5 см. Таким образом,

толстая кишка у этих больных оставалась "свободной" от полипов, что соответствовало термину "clean colon", принятому в литературе, для наблюдения за больными после полипэктомии.

Удаление полипов из толстой кишки проводилось по методикам, описанными А.И.Кузьминым (1979) и В.П.Стрекаловским с соавт. (1985, 1988), а также И.А.Ряполовым (1991).

2.2.2. Методика фиброколоноскопии и определения локализации обнаруженных опухолей.

Учитывая направленность нашего исследования, можно видеть, что основным методом наблюдения за изменениями слизистой оболочки толстой кишки, и прежде всего за развитием опухолей, является фиброколоноскопия, разрешающая способность которой, по мнению большинства авторитетных исследователей, считается наиболее высокой, среди известных в настоящее время способов диагностики заболеваний толстой кишки. Подробной разработке этого метода в диагностике различных заболеваний толстой кишки, включая эпителиальные опухоли небольших размеров, посвящены выполненные в нашем институте исследования профессора В.П.Стрекаловского (1974, 1979, 1980). Согласно его установкам, практически во всех наблюдениях (98,2%), осматривались все отделы толстой кишки, независимо от анатомических особенностей и изменений, обнаруженных в дистальных ее отделах. Локализация опухолей (полипов) определялась на основании разработанных В.П.Стрекаловским методики ориентации по внутренним опознавательным признакам и учета особенностей эндоскопической анатомии. Практически постоянное количество гаустр, характерное в условиях нормотонии для каждого отдела толстой кишки, помогает с высокой точностью (до I-2 гаустр) определить локализацию опухолей.

Практиковавшийся с этой целью в конце семидесятых годов метод татуировки слизистой оболочки (K.Nagasaki, 1976; А.И.Кузьмин, 1980) позднее потерял свое значение, поскольку оказалось, что на месте удаленных полипов, в особенности, если размеры их превышали 1,0-1,5 см, как правило, остается рубец-метка. Эти рубцы чаще всего имеют вид белесого пятна с отчетливой деформацией сосудистого рисунка, поэтому они бывают достаточно хорошо видны при осмотре кишки. На месте удаления более крупных полипов нередко формируются рубцы, в ряде случаев деформирующие просвет кишки.

2.2.3. Метод хромоколоноскопии.

Осмотр слизистой оболочки после ее окрашивания имеет продолжительную историю. Сообщения об успешном прижизненном окрашивании слизистой оболочки толстой кишки (Ю.В.Синев с соавт., 1981; K.Ida et. al., 1972; M.Tada et.al. , 1976 и др.) появились в последние годы. Целью этих исследований являлось, главным образом, улучшение диагностики опухолей на ранних этапах их развития. Эти исследования отличались друг от друга как в методическом отношении, так и в трактовке полученных данных. В связи с этим после детального изучения и апробации предложенных способов хромокопии нами был разработан собственный метод прижизненной окраски эпителия толстой кишки (С.Л.Ханкин с соавт., 1983), отличающийся тем, что перед окраской эпителия проводилось тщательное отмывание поверхности слизистой оболочки от покрывающей ее защитной слизи. Как оказалось, наличие слизи на поверхности препятствует контакту красителя непосредственно со слизистой оболочкой и прокрашиванию клеток эпителия. Нанесение красителя на стенку кишки без предварительного ее очищения от

слизи дает определенную информацию, главным образом, об особенностях строения поверхности слизистой оболочки и гораздо в меньшей степени - о строении поверхностного эпителия. При соблюдении этих условий весьма существенным является ограничение возможностей для использования этого метода исследования одновременно во всех отделах толстой кишки, поэтому мы избрали для этой цели сегмент дистальной части сигмовидной кишки протяженностью около 10-12 см; дистальная часть этого сегмента располагалась на 17-19 см от края заднего прохода по отметкам на эндоскопе. Именно в этом сегменте толстой кишки по данным нашего наблюдения наиболее часто выявлялись гиперпластические полипы и различные эпителиальные новообразования, что послужило причиной для более глубокого изучения слизистой оболочки дистальной части сигмовидной кишки.

Разработанная нами методика хромоколоноскопии состояла из нескольких последовательно выполняемых мероприятий: 1) тщательного отмывания поверхности слизистой оболочки в дистальной части сигмовидной кишки 100-150 мл 50% раствора муколитических ферментов (эндопарактол, мукосольвин, химотрипсин и др.) до полного удаления со слизистой оболочки видимых наложений слизи и содержимого; 2) длина отмываемого для последующей окраски сегмента кишки составляет около 10-12 см, что несколько больше по сравнению с окрашиваемой поверхностью, отмывание осуществляется посредством тефлонового зонда; 3) с помощью зонда с аэрозольной насадкой на обработанный сегмент кишки наносится путем распыления 5,0 мл 1% раствора метиленовой сини. Окрашенный сегмент кишки не превышал, как правило, 8-10 см, а окрашенный участок слизистой оболочки имел, примерно, одинаковую площадь -

около 60–80 см. Для получения достаточно интенсивной окраски необходимо, чтобы краситель оставался на стенках кишки не менее 2–3 минут; 4) следующим этапом обработки слизистой оболочки является тщательное отмывание остатков красителя и вновь секретированной слизи с поверхности слизистой оболочки, затем проведение тщательной аспирации жидкости из окрашенного сегмента кишки.

Соблюдая эту последовательность действий, мы добивались удовлетворительного окрашивания слизистой оболочки, которая, тем не менее, оказывалась неравномерной. Определенные особенности прижизненной окраски отличали также гиперпластические полипы и эпителиальные опухоли, которые будут рассмотрены в главе VI, в которой будут изложены и основные результаты применения этой методики.

2.2.4. Метод прижизненной колономикроскопии с увеличением до 30^x.

Колономикроскопия проводилась с помощью гибкого эндоскопа (CF-НМ фирмы "Olympus"), позволявшего при осмотре, наряду с обычным для такого класса приборов увеличением, плавно изменять увеличение получаемого изображения до 30 крат. Непременным условием для осмотра под увеличением является качественная окраска слизистой оболочки, которая позволяет видеть и получать контрастное изображение на фотопечатках ее основных структурных элементов – крипт.

Самой сложной манипуляцией является наведение эндомикроскопа, поскольку при 30-кратном увеличении оптимальная дистанция между объективом и слизистой оболочкой составляет около 1 мм, кроме того плоскость объектива должна быть установлена

параллельно плоскости осматриваемой слизистой оболочки. Понятно поэтому, что соблюдение этих условий затруднено из-за подвижности больного, отчасти обусловленной дыханием, кишечной перистальтикой, пульсацией аорты. Кроме того, запотевание объектива, необходимость отмывать объектив, вводить и аспирировать воздух и жидкость также создают определенные трудности для проведения исследований. Тем не менее, окрашенный сегмент кишки детально осматривается с помощью колономикроскопа, как правило, под увеличением менее 30 крат, которое позволяет, соответственно, увеличивать фокусное расстояние от объектива до слизистой оболочки. Наиболее трудоемким процессом является фотосъемка. Анализ результатов исследования, проводимый на основании фотодокументации (до 70 участков окрашенной поверхности), вместе с описательной частью исследования достаточно четко отражал характер изменений эпителия этого участка толстой кишки.

При колономикроскопии с увеличением 30 крат на окрашенных участках слизистой оболочки хорошо видны устья кишечных желез, окруженные поверхностным эпителием. Число кишечных желез-крипт варьирует от 35 до 80 на площади $1,13 \text{ мм}^2$, при этом диаметр крипты вместе с окружающим ее поверхностным эпителием составляет около $0,15-0,20 \text{ мм}$. Поверхностный эпителий между криптами чаще всего разграничен посредством межкрипталых борозд, либо крупных клеток, более интенсивно окрашивающихся метиленовым синим по сравнению с другими клетками поверхностного эпителия.

В поле зрения наряду с криптами попадают мелкие сосуды, располагающиеся между криптами, либо более крупные сосуды подслизистого слоя, диаметр которых значительно превышает размеры

одной крипты. Количественный подход к изучению нормальной микроскопической картины имеет, как нам представляется, определяющее значение для объективной оценки различных изменений в поверхностном эпителии.

2.2.5. Метод контактной колономикроскопии с увеличением 170 крат.

Для более детального изучения микроструктуры слизистой оболочки толстой кишки, наряду с 30-кратным увеличением, были исследованы стандартные участки дистальной части сигмовидной кишки с помощью колономикроскопа CF-УНМ фирмы "Olympus", позволяющего получать увеличенное изображение в 170 крат предварительно окрашенной слизистой оболочки. Перед проведением колономикроскопии у всех больных проводилась диагностическая колоноскопия. После окраски слизистой оболочки в просвет окрашенного сегмента кишки вводится колономикроскоп CF-УНМ. Ориентировка в кишке осуществляется при обычном увеличении, затем объектив прибора прижимается к слизистой оболочке и переключается для увеличения в 170 крат.

Для получения качественных результатов необходимо преодолеть ряд трудностей, основными из которых следует считать:

1) наличие участков слизистой оболочки, с которых не удается полностью смыть наложения слизи; в части случаев интенсивная слизепродукция также препятствует контакту объектива эндоскопа с поверхностью слизистой; 2) трудности точной наводки эндоскопа, связанные с конструктивной особенностью прибора, у которого, в отличие от аппарата CF-УНМ, имеются два независимых объектива, оптические центры которых находятся на расстоянии 5 мм друг от друга; 3) скольжение эндомикроскопа по поверхности кишки, кото-

рое трудно приостановить присасыванием слизистой оболочки, фиксацией тяг управления, прижатием к стенке кишки; 4) подвижность объекта исследования, обусловленная отчасти тем, что больные с трудом переносят длительное (до 40 мин. - I часа) ограничение подвижности.

Несмотря на перечисленные трудности, все же удается осматривать значительные участки слизистой оболочки, а когда скольжение объектива по слизистой оболочке прекращается, проводить фотосъемку и получать качественные слайды, которые являются единственной формой документации для изучения. Для получения возможно более достоверных данных отснималось до 70 эндослайдов у каждого больного.

При колономикроскопии с увеличением I70 крат в поле зрения чаще всего попадают от I до 4 крипт в зависимости от их размеров. Для более объективного анализа микроэндослайдов мы исходили из двух таких особенностей этого прибора, как: а) стандартное фокусное расстояние, обеспечивающееся непосредственным контактом объектива и исследуемой поверхностью; б) одинаковое увеличение исследуемого объекта.

Анализ изображения на эндослайдах проводился с помощью системы "Экран-3" со стандартным увеличением в I0 крат, позволяющей проецировать слайд на матовое стекло. Измерение диаметра поля зрения эндомикроскопа с помощью микронной линейки позволило установить, что оно равно 200 микронам (0,2 мм). Учитывая значительные различия в строении эпителиальной поверхности, интенсивности и характера окраски клеток, мы сочли целесообразным использовать морфометрический подход при анализе измерений и ориентироваться на показатели специально адаптированные к ана-

лизу микроэндослайдов, полученных при плоскостной колономикроскопии. Эти показатели существенно отличаются от применяемых при анализе гистологических препаратов из-за различной пространственной ориентации исследуемых объектов, а также прижизненного характера исследования.

В дальнейшем размеры устьев крипт и клеток будут приводиться нами в микронах (мкм). Форма устьев крипт не отличается разнообразием и, в основном, представлена двумя разновидностями: 1) округлые или овальные; 2) щелевидные. Диаметр округлых крипт варьирует в широких пределах от 50 до 150 мкм, их устье содержит озерцо полупрозрачной белесой слизи. Щелевидные устья крипт по длиннику варьируют в широких пределах от 60-80 до 120-150 мкм.

Подсчет количества клеток, формирующих поверхностный эпителий крипт, проводился нами в секторе, равном по площади $1/4$ части крипты, изображение которой разделялось нами через центр устья двумя перпендикулярными диаметрами. Полученное количество клеток затем умножалось на 4.

При изучении размеров клеток мы исходили из того, что оценивается лишь поперечное сечение клеток в цилиндрическом эпителии со стороны щеточной каймы, которые имеют меньшие размеры по сравнению с длинником клеток. Четкой видимости клеточных мембран в условиях прижизненной окраски не наблюдается, поэтому размеры клетки определялись по расстояниям между наиболее интенсивно окрашенными центральными участками клеток в проекции ядер. Прижизненное измерение размеров ядер с помощью контактного микроскопа не проводилось, так как оно не свободно от погрешностей, связанных с оптическими свойствами цитоплазмы,

базальным положением ядер, а также недостаточной разрешающей способностью эндомикроскопа.

В заключение этой главы необходимо указать, что результаты анализа клинико-эндоскопических наблюдений с применением описанных методов будут подробно изложены в последующих главах

ГЛАВА III. РЕЗУЛЬТАТЫ ДЛИТЕЛЬНОГО НАБЛЮДЕНИЯ ЗА БОЛЬНЫМИ С НЕУДАЛЯВШИМИСЯ ПОЛИПАМИ, ПЕРЕНЕСШИМИ ЭНДОСКОПИЧЕСКУЮ ПОЛИПЭКТОМИЮ И РАДИКАЛЬНО ОПЕРИРОВАННЫМИ ПО ПОВОДУ РАКА ТОЛСТОЙ КИШКИ

Как уже показал анализ данных литературы, наиболее достоверным материалом, позволяющим установить более точные соотношения в процессе развития эпителиальных опухолей толстой кишки, являются клинические наблюдения, обязательно включающие регулярные эндоскопические исследования, как один из наиболее эффективных диагностических методов. Эндоскопические исследования позволяют также проводить морфологическую идентификацию выявленных изменений (В.С.Савельев с соавт., 1977; В.Д.Федоров с соавт., 1978; W.I.Wolff, H.Shinya, 1974; K.Nagasaki et. al., 1982 и др.). Необходимо, однако, еще раз подчеркнуть, что проведение клинико-эндоскопических наблюдений за развитием эпителиальных опухолей ограничено жесткими рамками, обусловленными общепринятыми деонтологическими и онкологическими принципами диагностики и лечения опухолей (E.Kodish et. al., 1990), что не позволяет, в частности, проследить все стадии роста полипов, включая их малигнизацию. Эндоскопическому наблюдению при соблюдении этих принципов доступны лишь такие процессы, которые не сопровождаются по современным представлениям опасностью для жизни и здоровья больных. В связи с этим возможность длительного наблюдения оказалась реальной только в следующих группах больных: 1) у пациентов с мелкими полипами размерами до 0,5 см, когда визуальные признаки их малигнизации отсутствуют; 2) у больных, перенесших однократную или многократные эндоскопические полипэктомии, у которых, по мнению большинства исследова-

телей, с различной частотой наблюдается рецидивирование, рост новых полипов и даже развитие рака (В.П.Стрекаловский, 1984, 1989; O.Kronborg, E.Hage, 1985; A.M.Lotfi et. al., 1986; C.B.Williams, F.A.Macrae, 1986 и др.); 3) больные, перенесшие радикальные операции по поводу рака толстой кишки; согласно общепринятому мнению эти больные также подвержены повышенному риску роста и рецидивирования доброкачественных полипов, а также развитию метакронного рака (С.Л.Ханкин, А.Н.Кузнецов, 1988; В.Д.Федоров с соавт., 1988 и др.).

3.1. Результаты длительного наблюдения за больными с мелкими (до 0,5 см) неудалявшимися полипами.

Данные литературы, как это было показано, свидетельствуют об абсолютном количественном преобладании аденом в ободочной кишке над другими типами эпителиальных образований и об относительно большей их численности в прямой кишке (Н.С.Журавлев, Е.С.Симкина, 1982; В.Д.Федоров с соавт., 1988; И.В.Рослов, 1987; T.C.Arminski, D.W.Mclean, 1964; B.C.Morson, I.M.P.Dawson, 1974 и др.). Аденомы, кроме того, по своим макроскопическим признакам в большинстве случаев имеют довольно существенные отличия от гиперпластических полипов (F.Tedesco et. al., 1982). Они (аденомы) имеют округлую форму поверхности, более насыщенную окраску, мало отличаются от окружающей слизистой оболочки. Гиперпластические полипы, как правило, уплощены, окраска их белесая, в отличие от аденом они, как правило, не имеют тенденции к увеличению размеров. С этой наиболее распространенной точкой зрения не вполне согласны M.E.Ryan et. al. (1989) и др., полагая, что различия между неопластическими и гиперпластическими полипами не столь определены, однако, с их точки зрения,

это касается, главным образом, более крупных полипов, среди которых гиперпластические полипы встречаются редко.

В связи с изложенным мы имеем достаточно оснований полагать, что абсолютное большинство мелких полипов у наблюдавшихся нами больных имели железистый характер, что также подтвердилось биопсией у больных со множественными мелкими полипами.

Для получения наиболее достоверного и полного представления об особенностях изменений в состоянии полипов, в анализируемую группу мы не включили больных, наблюдавшихся менее 3 лет, так отмеченные у них в части случаев изменения в состоянии полипов в течение 1-2 лет явились результатом развития "неопластического" процесса в предшествующие годы, когда наблюдение не проводилось. В этих случаях, зарегистрировав рост полипов, мы не могли оценить предшествующих изменений и их временные характеристики. Кроме того, по данным литературы минимальным сроком для злокачественной трансформации полипов принято считать пятилетний период (В.С. Morson, 1978; Т. Muto et. al., 1973 и др.). Учитывая изложенное, а также тот факт, что систематическое эндоскопическое наблюдение проводилось у лиц с уже возникшими полипами, имеются все основания допустить, что анализ результатов динамического наблюдения в интервале от 3 до 15 лет позволит дать наиболее полные и объективные данные о макроскопической картине развития мелких полипов.

Наблюдалось 239 больных в возрасте от 29 до 80 лет (на момент первичного обращения), мужчин было - 107 (44,8%), женщин - 132 (55,2%) (см. табл. № 7). В таблице № 8 приведены данные о количестве и локализации полипов, из которой видно, что у большей части больных полипы локализовались в дистальных отделах толстой

Таблица № 7.

Распределение больных динамически наблюдавшихся по поводу солитарных и множественных мелких (до 0,5 см) железистых полипов по полу и возрасту

Возраст больных	Мужчины				Женщины				Всего больных
	солитарные полипы		множественные полипы		солитарные полипы		множественные полипы		
30 - 39	1	-	-	3	5				9
40 - 49	6	11		8	5				30
50 - 59	12	21		12	26				71
60 - 69	6	32		15	40				93
70 лет и старше	1	17		5	13				36
Итого:	26	81		43	89				239
		107			132				

Таблица № 8.

Особенности локализации мелких солитарных и множественных полипов толстой кишки у больных в начале проведения за ними клинико-эндоскопического наблюдения

Локализация полипов	Количество полипов		Всего больных	
	солитарные полипы	множественные полипы	абс.	%
Прямая и сигмовидная кишки	51	41	92	38,5
Нисходящий отдел	7	-	7	2,9
Поперечная ободочная кишка	6	3	9	3,8
Восходящая и слепая кишка	6	6	12	5,0
Левые отделы толстой кишки	-	61	61	25,5
Все отделы	-	58	58	24,3
И т о г о:	70 (29,3%)	169 (70,7%)	239	100,0

кишки. У 169 больных (70,7%) полипы были множественными, а у 70 (29,3%) – солитарными.

В обследовавшейся группе больных состояние толстой кишки и особенности развития полипов оценивались на основании, как правило, ежегодных колоноскопий с обязательным осмотром всех отделов толстой кишки по схеме, разработанной А.И.Кузьминым (1979). Всего у этих больных проведено более 2200 эндоскопических исследований толстой кишки.

В сроки от 3 до 5 лет наблюдались 239 больных, до 10 лет – 160, до 15 лет – 54 человека (таблица № 9). Большая часть больных – 193 человека (82%) продолжает наблюдаться в институте. В сроки до 10 лет перестали наблюдаться 26 человек, еще 17 больных по разным причинам перестали наблюдаться в сроки до 15 лет (всего 43 больных – 18%). По месту жительства продолжают наблюдаться 17 человек, рак толстой кишки у них не выявлен, 14 больных от наблюдения отказались, живы, чувствуют себя удовлетворительно; 6 больных умерло; 4 – от сердечно-сосудистых заболеваний, 1 – от рака легкого, в 1 случае причину смерти установить не удалось. Не удалось также получить сведений о 6 пациентах. Известна, таким образом, судьба 233 больных (97,4%), 6 из которых умерли от различных причин, в большинстве случаев не связанных с изменениями в толстой кишке.

У большинства больных – 185 (77,4%) не выявлено заметных изменений в толстой кишке, включая состояние полипов на протяжении всего периода наблюдения. Определенные изменения в состоянии полипов в различные сроки наблюдения отмечены у 54 человек (22,6%). В 49 случаях эти изменения выявлены при наблюдении за больными со множественными полипами в толстой кишке,

что составило 29% от числа таких больных. Изменения в толстой кишке у больных с солитарными полипами отмечены в 5 наблюдениях (2,5%). Таким образом, наши наблюдения показали на весьма значительное (десятикратное) преобладание частоты изменений у больных со множественными полипами над группой больных с солитарными полипами. Все выявленные нами изменения в толстой кишке у больных с мелкими полипами представляли собой увеличение размеров ранее диагностированных полипов, появление новых полипов.

Полипэктомия в течение всего периода наблюдения проведена у II больных из этого числа. Извлечено 8 полипов у 6 больных, все полипы имели строение тубулярных аденом с умеренной дисплазией эпителия.

Из проведенных количественных наблюдений мы можем сделать следующие выводы:

1. У большинства больных - 185 (77,4%) с солитарными и множественными полипами (до 0,5 см) существенных изменений в состоянии полипов в течение длительного наблюдения не произошло.

2. У 54 (22,6%) наблюдавшихся больных отмечены определенные изменения в состоянии полипов, выразившиеся в увеличении размеров и появлении новых полипов.

3. У больных, наблюдавшихся в сроки до 15 лет с мелкими (до 0,5 см) полипами, развитие рака в толстой кишке не отмечено.

Полученные в процессе длительного наблюдения данные об изменениях в толстой кишке у больных с мелкими полипами, в основном, согласуются с данными литературы о более частом развитии новых полипов у больных с множественными полипами.

Что касается особенностей динамической характеристики появления и роста полипов, то они будут обсуждены в специальной главе, посвященной изучению возникновения и роста полипов.

3.2. Результаты длительного эндоскопического наблюдения за больными, перенесшими эндоскопическую полипэктомию.

3.2.1. Непосредственные результаты удаления полипов из толстой кишки.

Можно считать общепринятым мнение большинства исследователей об эффективности лечения доброкачественных эпителиальных опухолей толстой кишки методами эндоскопической полипэктомии с помощью гибких эндоскопов (А.И.Кузьмин, 1980; Ю.Н.Саввин, 1979; Н.Шинья, W.I.Wolff, 1979). Как это показано нами в обзоре литературы, имеются определенные разногласия в оценке роли таких показателей полипэктомии, как частота рецидивирования, появление и рост новых полипов, которые не носят, однако, принципиального характера, а касаются лишь количественной оценки последствий эндоскопических вмешательств. Принципиальными следует считать разногласия по вопросу об эффективности эндоскопической полипэктомии в предупреждении рака толстой кишки. В то время, как одни авторы полагают, что удаление полипов является действенным средством профилактики рака толстой кишки, поскольку большинство раковых опухолей развиваются из длительно существующих полипов (В.С.Morson, 1974, 1978; С.В.Williams, R.Teague, 1974 и др.), другие считают роль полипэктомии в предупреждении рака преувеличенной (В.П.Стрекаловский, 1984, 1989; А.М.Lotfi et. al., 1986; G.A.Kune et. al., 1987 и др.) и отводят ей ведущее место в лечении полипов. Эти разногласия определяют отношение к широкому кругу таких практических задач, как

целесообразность проведения массовых обследований, принципы формирования групп риска, подлежащих наблюдению, объем эндоскопических вмешательств, прогнозирование развития рака толстой кишки и многих других.

Учитывая столь противоречивые данные, мы поставили своей целью оценить эффективность эндоскопической полипэктомии по данным длительного эндоскопического наблюдения у больных после удаления солитарных и множественных полипов (аденом) за период с 1974 по 1987 год включительно.

При анализе последствий эндоскопического удаления полипов мы исключили данные с больных с неэпителиальными опухолями, воспалительными полипами, диффузным полипозом. Необходимость отдельного рассмотрения результатов полипэктомии у больных, перенесших клинически-радикальные операции по поводу рака, обусловлена более высокой частотой развития опухолей в этой группе больных, что многие авторы связывают с общими изменениями в организме, снижением противоракового иммунитета, ускорением пролиферативных процессов в слизистой оболочке (O.T.Terpstra et. al., 1987). Напротив, вопрос о целесообразности отдельного рассмотрения результатов удаления доброкачественных и малигнизированных полипов по критериям Всемирной Организации здравоохранения (WHO, 1978) практически не дискутируется в литературе, что, по данным большинства авторов, связано, главным образом, с относительно благоприятными последствиями полипэктомии в обеих группах больных. Учитывая эти соображения, мы полагаем, что совместное рассмотрение отдельных результатов удаления доброкачественных и малигнизированных полипов можно признать вполне допустимым.

Эндоскопическое удаление солитарных и множественных полипов (аденом) прямой и ободочной кишки проведено у 2373 больных (исключая больных с аденоматозом толстой кишки). 2079 из них (87,6%) наблюдались в институте в сроки до 15 лет. 294 больных (12,4%) не наблюдались в НИИ проктологии или наблюдались в сроки менее 2 лет: 54 - наблюдались по месту жительства, 56 - умерли за период с 1976 до 1989 года, судьбу 132 больных выяснить не удалось, так как они не ответили на письма или их адреса, указанные в амбулаторных картах, оказались неправильными; 52 больных наблюдались менее 2 лет, в связи с чем результаты этих наблюдений исключены из дальнейшего анализа, как недостаточно достоверные. Все эти данные получены на основании изучения амбулаторных карт, историй болезни, а также анкетирования (146 человек) и ответов ЗАГСов на запросы о причинах смерти (56 человек). Известна таким образом судьба 2241 больных (94,4%), что дает нам возможность провести анализ данных, полученных в процессе наблюдения.

Распределение наблюдавшихся больных по полу и возрасту представлено в таблице № 10. Мужчин было 1133 (54,5%), женщин - 946 (45,5%). Солитарные полипы были удалены у 613 больных (29,5%), множественные - у 1466 (70,5%). У наблюдавшихся после эндоскопической полипэктомии больных было удалено в общей сложности 7373 полипов размерами до 10,0 см (табл. № 11), из них удалось извлечь из просвета кишки для гистологического исследования 3211 полипов или их фрагментов. Из таблицы можно видеть, что чаще извлекались наиболее крупные полипы, удаленные из левых отделов ободочной и прямой кишки, что связано с большей выраженностью в них диспластических изменений.

Таблица № 10.

Распределение больных, наблюдавшихся после эндоскопического удаления солитарных и множественных полипов по полу и возрасту

Возраст больных	Пол больных и коли- чество полипов		Мужчины		Женщины		Количес- тво боль- ных
	солитарные полипы	множествен- ные полипы	солитарные полипы	множествен- ные полипы	солитарные полипы	множествен- ные полипы	
20 - 29	34	47	22	69	173		173
30 - 39	71	104	45	99	319		319
40 - 49	61	216	78	173	528		528
50 - 59	125	378	93	143	739		739
60 - 69	12	43	45	116	216		216
70 лет и старше	9	33	18	45	105		105
Итого:							
			312	821	301	645	2079
			1133 (54,5%)		946 (45,5%)		(100,0%)

Таблица № II.

Локализация и размеры удаленных (извлеченных и неизвлеченных из просвета кишки) полипов для гистологического исследования

Отделы толстой кишки	Прямая кишка			Сигмовидный отдел			Нисходящий отдел			П-ободочный отдел			Слепая и восходящая кишка			Количество удаленных полипов	
	кишка	отдел	ободочной кишки	кишка	отдел	ободочной кишки	кишка	отдел	ободочной кишки	кишка	отдел	ободочной кишки	кишка	отдел	ободочной кишки	абс.	%
Кол-во неизвлеченных полипов	445	1048	668	1032	717	3910	5660	76,7									
Кол-во извлеченных полипов	436	902	191	157	64	1750											
Кол-во неизвлеченных полипов	16	94	43	48	49	250	1597	21,7									
Кол-во извлеченных полипов	308	804	119	62	54	1347											
Кол-во неизвлеченных полипов	-	-	-	1	1	2											
Кол-во извлеченных полипов	26	74	7	6	1	114											
Итого:	1231	2922	1028	1306	886	7373	100,0										
	(16,7%)	(39,7%)	(13,9%)	(17,7%)	(12,0%)												

Результаты гистологического исследования удаленных полипов приведены в таблице № 12, в которой сопоставлены размеры аденом, а также степень выраженности в них диспластических изменений. Легко можно видеть, что по мере увеличения размеров полипов количество тубулярных аденом с умеренной степенью дисплазии уменьшалось. Одновременно увеличивалась частота присутствия ворсинчатого компонента в аденомах и, одновременно, выраженность в них диспластических изменений. В 247 удаленных полипах обнаружены признаки малигнизации.

Особое внимание большинство исследователей уделяет результатам удаления малигнизированных полипов, к которым согласно классификации ВОЗ (В.С. Morson, L. Sobin, 1981) относят лишь полипы с признаками инвазии атипичных клеток за пределы собственной мышечной пластинки слизистой оболочки. Большая часть малигнизированных полипов - 247 (94,3%) удалены нами у 233 больных, наблюдавшихся после эндоскопической полипэктомии (табл. № 13). Количество малигнизированных полипов составило 3,4% от общего числа удаленных полипов, несколько чаще были выявлены в группе больных с солитарными полипами. Морфологические особенности строения таких полипов, в зависимости от их размеров и анатомической формы, приведены в таблице № 14. Среди них преобладали (82,5%) малигнизированные аденомы, содержавшие ворсинчатый компонент. Полиповидный рак выявлен только в 17,5% случаев. Ножка или более узкое по сравнению с экзофитной частью полипа основание встречались среди малигнизированных полипов несколько чаще, чем полипы на широких основаниях - 125 из 203 (61,6%). Примерно такое же соотношение относится и к полиповидному раку, когда у 37 из 43 (86%) полипов также имелись ножки или основания

Таблица № 12.

Результаты гистологического исследования извлеченных из просвета кишки полипов в зависимости от их размеров

Результаты гистологического исследования извлеченных из просвета кишки полипов	Железистые полипы с незначительной и умеренной дисплазией эпителия		Железисто-ворсинчатые и полипы с умеренной дисплазией эпителия		Железистые, ворсинчатые, железисто-ворсинчатые полипы со значительной дисплазией эпителия (местный рак)		Малигнизированные полипы		Количество извлеченных полипов	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%		
Менее 1 см	1219		268		188		18		1693	52,7
1,0-3,0 см	351		649		244		156		1400	43,6
Более 3 см	6		13		26		73		118	3,7
Итого	1576	49,1	930	29,0	458	14,3	247^x	7,6	3211	100,0

^x 247 малигнизированных полипов у 232 больных.

Таблица № 13.

Количество больных и удаленных солитарных и множественных полипов, в том числе и малигнизированных в сопоставлении с общим количеством больных, наблюдавшихся после эндоскопической полипэктомии

Характер поражения толстой кишки	Количество больных		Количество полипов							
	абс.	%	абс.	%	абс.	%				
Общее количество больных, наблюдавшихся после полипэктомии	613	100,0	86	14,0	613	100,0	412	62,7	86	14,0
Количество удаленных полипов										
Количество удаленных полипов										
Количество малигнизированных полипов										
Итого	2079	100,0	233	11,2	7313	100,0	3211	43,9	246	3,4

Солитарные полипы

Множественные полипы

Итого:

Таблица № 14.

Анатомическая форма, размеры и морфологические характеристики
малигнизированных полипов

Тип малигнизированных полипов	Малигнизированная аденома										Полиповидный рак										Количество малигнизированных полипов
	Железистая аденома + аденокарцинома	Железистая аденома + аденокарцинома	Железистая аденома + аденокарцинома	Железистая аденома + аденокарцинома	Железистая аденома + аденокарцинома	Железистая аденома + аденокарцинома	Железистая аденома + аденокарцинома	Железистая аденома + аденокарцинома	Железистая аденома + аденокарцинома	Железистая аденома + аденокарцинома	Железистая аденома + аденокарцинома	Высоко-умеренно дифференцированный аденокарцинома	Низко-умеренно дифференцированный аденокарцинома	Слизистый рак, перитивидный рак и др.	Слизистый рак, перитивидный рак и др.						
На ножке	3	-	-	I	7	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	11	15(6,1%)				
На широком основании	3	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	I	-	-	-	4					
На ножке	32	62	8	8	20	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	126	157(63,8%)				
На широком основании	8	II	II	II	I	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	31					
На ножке	7	8	4	4	5	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	25	74(30,1%)				
На широком основании	2	24	19	19	3	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	49					
Итого:	55	105	43	43	36	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	246	(100,0)				
		203 (82,5%)														43 (17,5%)					

более узкие, чем экзофитная часть полиповидного образования. Эти данные косвенным образом свидетельствуют о сравнительно невысоких темпах роста большей части малигнизированных полипов, включая случаи полиповидного рака. Весьма существенную роль в последующей судьбе больных, как полагают многие исследователи, играет радикальность удаления малигнизированных полипов, которая традиционно определяется по положению атипичной ткани относительно зоны электротравмы. Если участки рака не соприкасаются с зоной электрорезекции, то считается, что карцинома удалена в пределах непораженных тканей; вполне понятно, что этот критерий не может считаться достаточно строгим ввиду потенциальной возможности лимфогенного метастазирования рака из малигнизированных полипов (В.С. Morson, L. Sobin, 1981). В случаях, когда клетки карциномы или, по крайней мере, достаточная их масса располагается в области электрорезекции, прошедшей через ткань полипа, есть все основания полагать, что часть карциномы осталась в области основания полипа, т.е. в стенке кишки. По этому критерию мы и составили таблицу № 15. Практически же такое заключение патолога, по мнению большинства эндоскопистов, как мы это указали в обзоре литературы, не должно неизбежно сопровождаться резекцией кишки, поскольку деструкция тканей распространяется не только по стrome полипа, но в глубину кишечной стенки, как правило, включая подслизистую основу и частично мышечный слой.

Кроме того, технически возможно извлечение для гистологического исследования не всех, а лишь наиболее крупных фрагментов удаленных полипов, после которого производится дополни-

Таблица № 15.

Оценка полноты удаления малигнизированных аденом по данным морфологического исследования извлеченных полипов и их фрагментов

	Линия резекции		Линия резекции		Точные данные		Количество	
	прошла за преде- лами участка карциномы	прошла через участок малигни- зации	прошла за преде- лами участка карциномы	прошла через участок малигни- зации	отсутствуют из- за выраженной электротравмы	отсутствуют из- за выраженной электротравмы	малигнизиро- ванных поли- пов	малигнизиро- ванных поли- пов
Ножка	II	-	-	-	-	-	II	II
Широкое основание	2	I	I	I	I	I	4	I5
Ножка	I20	3	3	3	3	3	I26	I57
Широкое основание	I8	7	7	6	6	6	3I	
Ножка	I2	6	6	7	7	7	25	74
Широкое основание	29	8	8	I2	I2	I2	49	
И т о г о :	I92 (I8,0%)	25 (I0,2%)	25 (I0,2%)	29 (II,8%)	29 (II,8%)	29 (II,8%)	246 (I00,0%)	

ность продолженного роста рака. Определенное значение для суждения о полноте удаления озлокаченного полипа имеют такие факторы, как отсутствие повышенного сопротивления диатермическому току при удалении последних фрагментов новообразования, по которому обычно можно распознать малигнизацию в аденомах (А.И.Кузьмин, 1979), а также подвижность полипа относительно кишечной стенки. По мнению многих исследователей (С.В.Williams, 1978), при отсутствии данных о полном удалении малигнизированных полипов, необходимо проводить биопсию из области основания полипа, которую мы проводили как непосредственно после полипэктомии, так и через 8-10 дней после вмешательства. Ткань аденокарциномы в биоптатах была выявлена только в 2-х наблюдениях, и больные были оперированы. Еще 8 пациентов были оперированы по подозрению в прорастании рака из малигнизированных полипов в глубокие слои кишечной стенки, так как после полипэктомии на повышенных режимах тока сохранялась инфильтрация кишечной стенки. У 3-х из них в резецированной кишке было выявлено прорастание рака в мышечный слой и у 1-го - опухоль распространялась на все слои кишечной стенки.

У 4-х больных опухолевых элементов в стенке кишки выявить не удалось, что, вероятно, свидетельствовало о полном удалении малигнизированных полипов. Все больные после удаления малигнизированных полипов в дальнейшем продолжали наблюдаться в институте.

3.2.2. Осложнения, вызванные эндоскопическими вмешательствами при удалении полипов из толстой кишки

К наиболее распространенным осложнениям эндоскопических вмешательств относятся интенсивные кровотечения, которые, в

наблюдаемой нами группе больных, отмечены в 29 (1,4%) случаях, после удаления образований, размеры которых, как правило, превышали 2,5-3,0 см.

Чаще всего эти кровотечения были связаны с травматизацией крупных сосудов, располагавшихся в мышечном слое кишечной стенки. У 26 пациентов эти кровотечения были остановлены с помощью повторных эндоскопических вмешательств (гидротермокоагуляции, использование лазера, инъекции 96° алкоголя в подслизистый слой и др.) в комплексе с консервативными мероприятиями. Трое больных были оперированы и впоследствии выздоровели.

У 4-х больных полипэктомия осложнилась перфорацией кишечной стенки. В двух случаях размеры опухолей превышали 3,0 см, в одном - размер полипа не превышал 1,0 см. Еще в одном наблюдении среди множественных мелких полипов сигмовидной кишки оказалась одна липома размером около 0,7 см, после удаления которой произошла перфорация кишки. Все больные поправились после проведенных операций.

3.2.3. Количественная характеристика изменений в толстой кишке у больных после проведения эндоскопической полипэктомии, выявленных во время клинико-эндоскопического наблюдения

В процессе наблюдения состояние толстой кишки и особенности появления и развития опухолей оценивались ежегодно, а в части случаев (см. главу II. Методы исследования) посредством более частых или редких эндоскопических исследований, а также на основе комплексного обследования в условиях стационара НИИ проктологии и амбулаторной поликлиники института. Всего у этих больных проведено 18800 колоноскопий и около 3900 полипэктомии.

В сроки до 5 лет наблюдались 2079 человек, до 10 лет - 1695 больных, до 15 лет - 891 больной (см. табл. № 16). Большая часть больных продолжает наблюдаться в институте. В сроки до 10 лет перестали наблюдаться 264 больных, еще 124 человека по разным причинам перестали наблюдаться в сроки до 15 лет (всего 388 человек): 89 из них наблюдаются по месту жительства, живы, чувствуют себя удовлетворительно; 49 - от наблюдения отказались, живы, жалоб не предъявляют; 52 больных умерло, в том числе 9 - от рака толстой кишки, 29 - от заболеваний сердечно-сосудистой системы, 5 - от рака желудка, в 10 случаях причину смерти установить не удалось. 198 больных на письма не ответили, по указанному адресу не проживают.

Таким образом, в 1989 году продолжал наблюдаться 1691 больной (81,3%). Известна судьба 1881 больного (90,4%), 52 из которых умерли, в том числе 14 - от рака желудка и толстой кишки. Для более объективной оценки полученных данных мы сопоставили результаты наблюдения у больных после удаления солитарных и множественных полипов (табл. №№ 16, 17).

У значительной части наблюдавшихся в различные сроки больных - 1000 (48,1%) не выявлено существенных изменений в толстой кишке (табл. № 17). Различные изменения выявлены у 1079 человек (51,9%), из них у 206 - после удаления солитарных полипов и у 873 - после удаления множественных полипов. Эти данные вполне соответствуют литературным о более частом развитии новообразований у больных после удаления множественных полипов, в частности, в отношении роста новых полипов, который является преобладающим по частоте среди других типов изменений, выявленных в процессе наблюдения.

Таблица № 16.

Результаты эндоскопического наблюдения в различные сроки за больными
после эндоскопического удаления полипов

Сроки наблюдения и его результаты	до 5 лет		до 10 лет		до 15 лет	
	Кол-во больных (100%)	К-во больных, у которых выявлены изменения	Кол-во больных, у которых выявлены изменения (100%)	К-во больных, у которых выявлены изменения	Кол-во больных, у которых выявлены изменения (100%)	К-во больных, у которых выявлены изменения
Количество больных	абс.	%	абс.	%	абс.	%
Солитарные полипы	613	18,9	455	29,1	221	36,2
Множественные полипы	1466	25,0	1240	37,0	670	49,1
И т о г о:	2079	23,2	1695	34,8	891	45,9

Таблица № 17.

Результаты длительного эндоскопического наблюдения за больными после удаления солитарных и множественных полипов

Результаты наблюдения	Рост полипов			Развитие рака			Общее количество больных
	Рост новых полипов или увеличение ранее выявленных полипов	Рецидивирование полипов	Рост и рецидивирование полипов	Развитие новых раковых опухолей	Развитие новых раковых опухолей и рост полипов	Развитие рака из рецидивных полипов	
Солитарные полипы	171	41	10	3	5	4	641
Множественные полипы	727	34	38	10	28	8	1438
Итого:	898	75	48	13	33	12	2079
	48,1%	1021 (49,1%)		46 (2,2%)		(0,6%)	100%

Сравнительно реже - у 46 больных (2,2%) - мы отметили развитие рака в толстой кишке после эндоскопического удаления полипов. Из этой категории больных мы исключили 12 наблюдений, когда появление опухоли явилось следствием продолженного роста рака после удаления малигнизированных железисто-ворсинчатых и ворсинчатых опухолей.

Отмечено, примерно, 2-х кратное преобладание случаев развития рака толстой кишки у больных после удаления множественных полипов (2,7%) по сравнению с аналогичным показателем у больных после удаления солитарных полипов (1,6%). Однако, если соотнести количество случаев развития рака с количеством больных, у которых после удаления солитарных и множественных полипов выявлены разнообразные изменения, то окажется, что рак развился в этих группах больных практически с одинаковой частотой (4,8% и 4,6%). В большей части наблюдений (35) развитие рака сопровождалось появлением новых полипов или увеличением размеров ранее диагностированных полипов. В 15 случаях развитие рака не сопровождалось ростом полипов. Эти данные указывают на то, что сама по себе множественность полипов, по-видимому, не является фактором, обуславливающим больший риск развития рака по сравнению с больными, у которых удалялись солитарные полипы. По всей вероятности, большее значение для возможности развития рака имеет характер динамики изменений в толстой кишке, размеры и морфологическое строение удаленных полипов. Похожие данные были также получены группой профессора P. Hermanek с соавторами (1983).

Действительно, из сопоставления размеров удаленных полипов и характера обнаруженных при наблюдении изменений: роста,

рецидивирования полипов, развития рака, можно видеть, что эти изменения более часто наблюдались у больных после удаления более крупных полипов (табл. № 18).

Что касается частоты случаев развития рака у больных после удаления полипов различного морфологического строения, то оказалось, что частота развития рака была наибольшей у больных после удаления железисто-ворсинчатых и ворсинчатых полипов с умеренной дисплазией эпителия (4,0%), а также - малигнизированных полипов (4,7%) (табл. № 19). Реже развитие рака отмечено у больных после удаления железистых полипов с незначительной и умеренной дисплазией эпителия (0,9%) и всех типов аденом с выраженной дисплазией (20%). Эти данные показывают, что частота развития рака у больных, по-видимому, не находится в прямой корреляции с нарастанием диспластических изменений в ранее удаленных полипах, что не в полной мере согласуется с теоретическими представлениями, основанными на принципах поэтапного развития рака из полипов (В.С. Morson, 1978; P. Hermanek et. al.; 1983)

Из проведенных нами количественных наблюдений за больными после эндоскопического удаления полипов можно сделать следующие основные выводы:

1. Почти у половины наблюдавшихся после эндоскопической полипэктомии больных (48,1%) не выявлено существенных изменений в толстой кишке.

2. У 51,9% больных в различные сроки после эндоскопической полипэктомии были выявлены различные изменения, среди которых преобладали появление и рост новых полипов. Частота этих изменений была выше среди больных после удаления множественных полипов большего размера и с большей выраженностью диспластиче-

Таблица № 18.

Характер изменений в толстой кишке, выявленных в процессе эндоскопического наблюдения у больных с различными размерами удаленных полипов

Характер изменений в кишке	Изменений при наблюдений не выявлено		Рост и рецидивирование полипов		Развитие рака		Количество больных
	абс.	%	абс.	%	абс.	%	
Размеры удаленных полипов							
Менее							
1 см	абс.	562	абс.	484	абс.	10	1056
	%	53,3	%	45,8	%	0,9	100,0
1,0 - 3,0 см	абс.	408	абс.	505	абс.	14	927
	%	44,0	%	54,5	%	1,5	100,0
Более							
3 см	абс.	30	абс.	40	абс.	26	96
	%	31,2	%	41,7	%	27,1	100,0
Итого:	абс.	1000	абс.	1029	абс.	50	2079
	%	48,1	%	49,5	%	2,4	100,0

ских изменений.

3. По мере увеличения сроков наблюдения за больными после эндоскопической полипэктомии относительное количество больных с вновь выявляемыми новообразованиями увеличивается.

4. У 50 больных (2,4%) в процессе наблюдения произошло развитие новых раковых опухолей в толстой кишке.

5. Периодическое обнаружение новых аденом в процессе наблюдения у больных после удаления всех полипов, по-видимому, имеет большее прогностическое значение для развития рака по сравнению с фактором множественности полипов.

6. Чаще развитие рака в толстой кишке наблюдалось у больных после удаления более крупных железисто-ворсинчатых и ворсинчатых полипов с умеренной дисплазией эпителия желез (4,0%) и малигнизированных полипов (4,7%), реже — после удаления более мелких железистых полипов с умеренной (0,9%) и выраженной дисплазией эпителия (2,0%).

3.3. Результаты длительного наблюдения за больными, перенесшими операции по поводу курабельного рака толстой кишки

В многочисленных исследованиях, посвященных изучению результатов операций, проведенных у больных по поводу курабельного рака толстой кишки, не подвергается сомнению факт повышенного риска развития у них опухолей в толстой кишке (В.И.Кныш, Е.Л.Ожиганов, 1983; O.Farges, G.Champault, 1987 и др.).

Показатели пятилетней выживаемости после таких операций чаще всего не превышает 40-60%, что в значительной мере связано с возобновлением ракового процесса (Я.В.Минц, 1982; В.Д.Федоров с соавт., 1987 и др.). Как мы уже упоминали в обзоре

литературы, в настоящее время нам не удалось обнаружить сведений о различиях в морфогенезе опухолей у больных, оперированных по поводу рака и не болевших раком толстой кишки. Тем не менее, высокая склонность к рецидивированию заболевания, а также к появлению новых опухолей свидетельствует об определенных изменениях в организме больных. Эти изменения чаще всего связывают с такими факторами, как снижение противоракового иммунитета, гормональными сдвигами, диффузным ускорением пролиферации эпителия (В.М.Дильман, 1974; O.T.Terptstra et. al., 1970; A.Segaloff, 1975; E.Deschner et. al., 1977 и др.).

В рамках изучаемой нами темы наибольший интерес представляют наблюдения за больными, у которых после операций по поводу рака в процессе наблюдения отмечено появление новых опухолей. С целью получения интересующих нас данных были проанализированы результаты периодического обследования 1776 больных, оперированных за период с 1974 по 1987 годы, у которых не было выявлено рецидива рака или генерализации процесса, по крайней мере, в течение 2-х лет.

У всех этих больных был проведен полный осмотр толстой кишки перед операцией, либо в ближайшее время после операции в тех случаях, когда из-за стенозирования просвета кишки полный осмотр кишки был невозможен. Обязательным также было проведение морфологического исследования резецированного участка толстой кишки и удаленных полипов. Таким образом, основным условием для проведения анализа данных наблюдения у каждого больного был полный осмотр толстой кишки в период, непосредственно предшествующий операции или вскоре после нее, поскольку именно у этой группы больных с помощью эндоскопических исследований

были получены наиболее полные данные об исходных изменениях в толстой кишке. Без этих сведений динамическое наблюдение не могло бы быть полноценным. Исключение составили 40 больных, оперированных в других лечебных учреждениях, у которых произошло развитие рака в толстой кишке. У большинства из них исходные изменения не были должным образом оценены из-за неполного эндоскопического исследования, либо основывались лишь на рентгенологических данных. Тем не менее, эти наблюдения также были проанализированы ввиду их редкости и большой ценности.

3.3.1. Анализ непосредственных результатов лечения у больных, наблюдавшихся после радикальных операций по поводу рака толстой кишки

В общей сложности данные клинико-эндоскопического наблюдения обобщены у 1816 больных, возраст которых варьировал от 25 до 79 лет (табл. № 20). Женщин было 853 (47,0%), мужчин - 963 (53,0%). У этих больных было проведено 5600 колоноскопий и 677 полипэктомий через колоноскоп, а кроме того - 412 повторных вмешательств.

Из общего числа наблюдавшихся больных (1816) у 1167 (64,3%) в толстой кишке, кроме раковых опухолей, каких-либо других новообразований в предоперационном или в ближайшее время после операции выявлено не было. Сопутствующие раку (синхронные) полипы были обнаружены у 609 больных (33,5%). У большей части из них - у 62 человек - наиболее крупные полипы были удалены либо во время операции вместе с опухолью, либо эндоскопически (438) непосредственно перед операцией, интраоперационно или вскоре после операции. У 109 человек сопутствующие раку солитарные и множественные полипы, размеры которых

Таблица № 20.

Распределение больных, наблюдавшихся после радикальных операций
по поводу рака толстой кишки по полу и возрасту

Пол больных	Мужчины		Женщины		Общее количество больных	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%
Возраст больных						
Меньше 29 лет	39	2,1	21	1,1	60	3,2
30 - 39	71	3,9	63	3,5	134	7,4
40 - 49	193	10,6	247	13,6	440	24,2
50 - 59	319	17,6	301	16,6	620	34,2
60 - 69	209	11,5	134	7,4	343	18,9
70 лет и старше	132	7,3	87	4,8	219	12,1
И т о г о:	963	53,0	853	47,0	1816	100,0

не превышали 0,5 см, не удалялись и были оставлены для эндоскопического наблюдения. У 40 (2,2%) больных, оперированных в других учреждениях, точные данные о наличии полипов в толстой кишке отсутствовали.

Данные о локализации раковых опухолей, их морфологической характеристике и наличии синхронных полипов приведены в таблице № 21, из которой можно видеть, что преобладающим морфологическим типом раковых опухолей были высоко- и умереннодифференцированные аденокарциномы, реже были отмечены низкодифференцированные и другие формы рака. В таблице № 22 отражен характер операций на толстой кишке, которые были выполнены у этой группы больных в зависимости от локализации и клинической стадии рака. Большая часть больных была оперирована по поводу рака прямой и сигмовидной кишки. Существенно преобладали запущенные случаи рака в III-й клинической стадии (85,7%). В то же время ранние формы рака, преимущественно II-й клинической стадии, составили всего 14,3% наблюдений.

Наряду с раковыми опухолями у 62 больных были также удалены солитарные и множественные полипы, которые располагались в резецированных сегментах толстой кишки (табл. № 23).

Данные о размерах, количестве и морфологическом строении синхронных полипов у больных с различной локализацией раковых опухолей приведены в таблице № 24, из которой можно видеть, что наибольшее количество полипов различного морфологического строения локализовалось в ободочной кишке.

Наряду с операциями, которые были выполнены по поводу рака, у части наблюдавшихся больных - 438 (24,1%) практически одновременно было проведено удаление полипов через колоноскоп.

Таблица № 21.

Локализация и морфологические характеристики раковых опухолей толстой кишки и наличие синхронных полипов у наблюдавшихся клинически радикально оперированных больных

Морфологическая характеристика рака	Высоко и умеренно-дифференцированная аденокарцинома	Низкодифференцированная аденокарцинома	Слизистый рак	Перстневидные опухоли	Другие морфологические формы рака	Нет точных данных	Всего больных
Без полипов	575	76	28	17	6	12	714
Синхр. полипы	255	55	12	7	1	5	335
Нет точных данных	19	3	1	-	-	-	1072 (59,0%)
Без полипов	339	49	18	9	3	7	425
Синхр. полипы	203	31	11	4	1	4	254
Нет точных данных	10	2	-	1	-	-	692 (38,1%)
Без полипов	22	4	2	-	-	-	28
Синхр. полипы	15	1	-	-	4	-	20
Нет точных данных	3	1	-	-	-	-	52 (2,9%)
Итого: абс.	1441	222	72	38	15	28	1816
%	79,3%	12,2%	4,0%	2,1%	0,9%	1,5%	100,0%

Таблица № 22.

Характер операций на толстой кишке, в зависимости от локализации
и клинической стадии рака

Характер операций	Резекция		Сигмоид-		Резекция		Левосто-		Правосто-		Субтоталь-		Другие		Количес- тво боль- ных			
	(экстири-	акия) пря-	ной киш-	ной киш-	ронняя	Гемикол-	Эктомия	(ЛПКЭ)	ронняя	Гемикол-	Эктомия	(ШКЭ)	ная ре-	зекция		толстой	кишки	операции
Локализация опухо-																		
лей и клиническая																		
стадия рака																		
Рак																		
прямой	86		28		12		9		9		1		3		139		1072	
кишки	592		175		78		59		10		19		933					
Рак																		
ободоч-	71		28		9		7		1		2		118				692	
ной киш-	327		144		48		36		6		13		574					
ки																		
Синхрон-			1		1		1		-		-		3					
ный пер-																		
вично-			7		12		7		18		5		49					
множеств.																		
рак толс-																		
той кишки																		
И т о г о:	1076	383	160	119	36	42	1816											
абс.	59,3	21,1	8,8	6,5	2,0	2,3	100,0											
%																		

Таблица № 23.

Количество больных, у которых синхронные с раковыми опухолями полипы были удалены вместе с резецированными сегментами кишки

Характер операций Локализация рака и кол-во полипов	Резекция		Левосторонняя		Правосторонняя		Субтотальная		Другие		Количество больных с синхронными
	цилиндрической	прямой кишки	сигмовидной	гемикольной	эктопической	миколектомия	толстой кишки	операции	циндрии		
Рак прямой кишки	4	-	-	-	-	-	-	-	I	5	II
Множественные полипы	4	-	-	-	-	-	-	-	2	6	46
Рак толстой кишки	-	6	3	3	I	I	-	-	I	II	35
Множественные полипы	-	6	17	17	II	II	-	-	I	46	46
Синхр. перивичн.-множ. рак г.к.	-	-	-	-	I	I	-	-	-	I	5
Множественные полипы	-	-	2	2	-	-	2	2	-	4	62
Итого:	8	I2	22	22	I3	I3	2	2	5	62	62

Таблица № 24.

Размеры, морфологическое строение и количество полипов, удаленных вместе с резецированными сегментами толстой кишки

Морфологическое строение полипов	Железистые полипы с незачатой и умеренной дисплазией эпителия		Железисто-ворсинчатые полипы с незачатой и ворсинчатой дисплазией эпителия		Железистые, железисто-ворсинчатые и ворсинчатые полипы		Количество удаленных полипов
	7	4	18	9	2	1	
Рак прямой кишки							13
Рак ободочной кишки	36						63
Синхронный первично-множественный рак толстой кишки	6	1			2	1	10

Итого:	49	23			13	1	86
--------	----	----	--	--	----	---	----

(табл. № 25). У большей части больных полипы располагались в ободочной кишке при всех локализациях рака. Сведения о локализации, количестве и размерах удаленных и извлеченных полипов приведены в таблице № 26. Из этой таблицы следует, что наибольшее количество полипов удалено из сигмовидной кишки, преобладали полипы небольшого размера - менее 1 см. Результаты морфологического исследования, извлеченных из просвета кишки удаленных при полипэктомии полипов, приведены в таблице № 27. Данные об особенностях морфологического строения полипов сопоставлены в таблице с их размерами и локализацией раковых опухолей, из которой видно, что извлеченные аденомы имели различное морфологическое строение и степень диспластических изменений, включая 15 малигнизированных полипов у 14 пациентов. Каждого из них, строго говоря, можно было бы причислить к категории больных с синхронным первично-множественным раком, как это было сделано в 2-х случаях, поскольку результаты морфологического исследования указывали на неполное удаление малигнизированных полипов; у 12 больных, в том числе у одного с синхронным раком, малигнизированные полипы были удалены полностью (табл. № 28).

3.3.2. Количественная характеристика изменений в толстой кишке у больных в процессе наблюдения после клинически радикальных операций по поводу рака

В сроки до 3 лет наблюдались 1816 больных, до 5 лет - 814 (44,8%), до 10 лет - 374 человека (20,6%), до 15 лет - 86 человек (4,7%). Данные о сроках наблюдения представлены в таблице № 29. Значительная часть больных (1131) продолжают наблюдаться в институте и в настоящее время.

Таблица № 25.

Размеры солитарных и множественных полипов, удаленных у больных оперированных по поводу рака прямой и ободочной кишки

Количество и размеры полипов	Солитарные полипы			Множественные полипы			Количество больных
	< 1 см	1 - 3 см	> 3 см	< 1 см	1 - 3 см	> 3 см	
Рак прямой кишки	6	7	1	21	6	1	42
Ободочная кишка	21	30	4	73	42	6	176
Все отделы толстой кишки	-	-	-	9	13	3	25
Рак ободочной кишки	6	7	1	8	4	2	28
Ободочная кишка	14	20	3	47	31	4	119
Все отделы толстой кишки	-	-	-	21	10	1	32
Рак ободочной кишки	-	1	-	2	-	-	3
Ободочная кишка	2	2	-	4	2	1	11
Все отделы толстой кишки	-	-	-	-	2	-	2
Итого:	49	67	9	185	110	18	438

Таблица № 26.

Локализация и размеры удаленных (извлеченных и неизвлеченных) полипов толстой кишки у больных, оперированных по поводу рака

Локализация полипов	Отделы толстой кишки						Количество удаленных полипов
	Прямая кишка	Сигмовидная кишка	Нисходящая кишка	П-ободочная кишка	Слепая и восходящая кишка		
Количество неизвлеченных полипов	52	124	39	48	27	290	
Количество извлеченных полипов	84	214	64	64	46	762 (70,8%)	
Количество неизвлеченных полипов	10	21	7	8	5	51	
Количество извлеченных полипов	41	88	31	47	21	279 (25,9%)	
Количество извлеченных полипов	1	-	1	-	-	2	
Количество неизвлеченных полипов	6	15	5	5	3	36 (3,3%)	
Итого:	194	462	147	172	102	1077 (100,0%)	

Таблица № 27.

Результаты морфологического исследования иррадированных из просвета кишки полипов в зависимости от их размеров и локализации рака

Морфологическое строение извлеченных полипов	Железистые полипы с незачатой и незачатой железистой тканью		Железистые полипы с незачатой железистой тканью		Железистые полипы с незачатой железистой тканью		Железистые полипы с незачатой железистой тканью		Железистые полипы с незачатой железистой тканью		Железистые полипы с незачатой железистой тканью	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%
Группы больших и размеры полипов	174	107	18	2	107	18	2	301	2	107	18	2
1 - 3 см	49	29	12	2	29	12	2	92	407	55,3		
>3 см	3	6	5	-	6	5	-	14				
1 см	138	62	8	-	62	8	-	208				
1 - 3 см	37	26	9	5	26	9	5	77	301	41,1		
>3 см	2	7	4	3	7	4	3	16				
1 см	11	5	-	-	5	-	-	16				
1 - 3 см	4	1	-	-	1	-	-	7	27	3,6		
>3 см	-	1	2	1	1	2	1	4				

Итого: 418 56,9 244 33,2 58 7,9 15 2,0 735 100,0

Таблица № 28.

Оценка полноты удаления малигнизированных аденом по данным морфологического исследования извлеченных полипов и их фрагментов

Размеры полипов	Данные морфологического исследования		Линия резекции		Линия резекции		Количество малигнизированных полипов	
	Менее 1 см	Ножка	прошла за пределами участка карциномы в полипе	прошла за пределами участка карциномы в полипе	ла через участок малигнизации	ла через участок малигнизации	1	2
И - 3 см	7	7	-	-	-	-	7	10
Более 3 см	2	2	-	-	1	1	3	2
Итого:	13	13	2	2	2	2	15	15

Таблица № 29.

Сроки наблюдения за больными, оперированными по поводу курабельного рака толстой кишки и выявления у них различных изменений

Сроки наблюдения и выявления изменений	t ≤ 3 года		3 < t ≤ 5 лет		5 < t ≤ 10 лет		10 < t ≤ 15 лет	
	Всего больных, оперированных по поводу рака	Из них выявлены изменения	Всего больных, оперированных по поводу рака	Из них выявлены изменения	Всего больных, оперированных по поводу рака	Из них выявлены изменения	Всего больных, оперированных по поводу рака	Из них выявлены изменения
	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%
Рак прямой кишки	1072	65,7	424	74,0	144	73,8	106	58,3
Рак ободочной кишки	692	79,9	375	78,4	222	83,1	58	89,4
Синхронный первично-множественный рак толстой кишки	52	76,9	15	73,3	8	62,5	4	50,0
Итого:	1816	71,4	814	76,0	374	78,9	86	79,0

В сроки до 5 лет перестали наблюдаться 362 человека, до 10 лет - 197 человек, свыше 10 лет - 126 больных (всего 685 человек). Из этого числа больных 167 наблюдаются по месту жительства, чувствуют себя удовлетворительно. 226 больных умерло (табл. № 30).

Какой-либо зависимости между локализацией рака и причинами смерти установить не удалось, можно лишь указать на то, что смертность от рака, в том числе и толстой кишки, была наиболее высокой. О 292 больных, которые перестали наблюдаться в различные сроки, сведений получить не удалось. Известна, таким образом, в настоящее время судьба 1524 больных (83,9%), что дает нам право на проведение анализа отдаленных результатов наблюдения и позволяет рассчитывать при этом на достаточную достоверность сделанных выводов.

Из общего количества наблюдавшихся больных у 444 (24,5%) в толстой кишке существенных изменений не выявлено (табл. № 31). Различные изменения за период наблюдения выявлены в толстой кишке у 1372 человек (75,6%), у большей части из них - 1053 (58,0%) отмечен рост и рецидивирование полипов, у 192 (10,5%) - рост раковых опухолей, а у 127 (7,0%) - различные рубцово-воспалительные изменения в зоне проведенных операций.

Таким образом, преобладающим в количественном отношении типом изменений у больных, наблюдавшихся после операций по поводу рака, было появление и рост различных эпителиальных опухолей (68,5%), в том числе и случаи повторного и многократного роста опухолей. Наиболее часто - у 1053 больных (58,0%) - мы констатировали появление новых мелких полипов, увеличение размеров ранее выявленных полипов, реже - рецидивирование удален-

Таблица № 30.

Причины смерти больных, наблюдавшихся после операций, проведенных по поводу рака толстой кишки

Причины смерти Группы наблюдав- шихся больных	Сердечно- сосудистые заболевания		Рак толстой кишки		Рак других локализаций, генерализация рака		Прочие заболева- ния		Причины устано- вить не удалось		Количество умерших больных	
	ИЗ	И6	31	И6	И4	И6	И6	И4	И6	И6	И6	И26
Рак прямой кишки		И3	31	И6	И4	И6	И6	И4	И6	И6	И6	И26
Рак ободочной кишки		И6	23	И6	7	И6	И6	7	И6	И6	И6	78
Синхронный первично- множественный рак толстой кишки	2		9	4	2	5	2	5	2	5	2	22
Итого: абс.	31	63	23	73	226							
%	13,7	27,9	10,2	32,3	100,0							

Таблица № 31.

Характер изменений, выявленных при эндоскопическом наблюдении в оstarшихся отделах толстой кишки у больных, оперированных по поводу различных локализаций рака толстой кишки

Характер изменений толстой кишки	Группы больных		Рост и рецидивирование полипов		Рост раковых опухолей		Рубцово-воспалительные изменения в зоне операции		Общее количество больных
	Изменений в толстой кишке не выявлено	Рост и рецидивирование полипов	рецидивы рака	рецидивы рака	метахронный рак	метастатический рак	Рубцово-воспалительные изменения в зоне операции		
Рак прямой кишки	288	618	56	20	3	87	1072		
Рак ободочной кишки	149	402	33	68	5	35	692		
Синхронный первично-множественный рак толстой кишки	7	33	2	5	-	5	52		
Итого:	444 (24,5%)	1053 (58,0%)	91 (5,0%)	93 (5,1%)	8 (0,4%)	127 (7,0%)	1816 (100,0%)		
			192 (10,5%)						

ных в прошлом крупных доброкачественных аденом. У 192 больных (10,5%) в оставшихся отделах толстой кишки в различные сроки наблюдения диагностировали злокачественные опухоли. На основании данных комплексного клинико-эндоскопического обследования, данных операционной ревизии, исследований операционных препаратов и гистологических исследований было установлено, что у 91 больного эти опухоли были рецидивными, у 93 - метакронными, у 8 - метастатическими (метастазы метакронного рака других локализаций в толстую кишку). В 127 наблюдениях (7,0%) в процессе обследований выявлены различные неопухолевые изменения в толстой кишке: рубцово-воспалительные стриктуры, хронический анастомозит, признаки хронического колита и прочие, еще у 96 больных такие изменения выявлены наряду с ростом полипов и развитием рака.

Рост полипов несколько чаще был отмечен у (413 из 609) больных с синхронными полипами (67,8%), чем у (617 из 1167) больных без сопутствующих полипов (52,9%) (табл. № 32). Подобные же данные мы получили в отношении метакронного рака толстой кишки, появление которого чаще обнаруживалось у больных, оперированных по поводу рака с синхронными полипами (5,7%), по сравнению с больными, у которых полипы не сопутствовали раковым опухолям (4,6%).

Проведенные нами наблюдения за 1816 больными после операций по поводу рака толстой кишки позволяют суммировать их в виде следующих, как нам показалось, наиболее существенных положений:

I. У 24,5% наблюдавшихся нами больных (444 человека) не было выявлено существенных изменений в толстой кишке.

Таблица № 32.

Результаты эндоскопического наблюдения за больными, оперированными по поводу рака толстой кишки, в зависимости от наличия или отсутствия синхронных полипов

Результаты эндоскопических наблюдений	Рост раковых опухолей			Рубцово-воспалительные изменения в зоне операции			Общее количество больных
	Изменений в толстой кишке не выявлено	Рост и рецидивирование полипов	Рост рецидивов рака	Рост рецидивов рака	Рост метастатического рака	Рост метастатического рака	
Группы больных, оперированных по поводу рака	337	617	55	54	3	101	1167
Рак толстой кишки без сопутствующих полипов	99	413	34	35	5	23	609
Рак толстой кишки с синхронными полипами	8	23	2	4	-	3	40
Итого:	444	1053	91	93	8	127	1816
							100,0
				192			

2. У 58,0% больных (1053 наблюдения) в различные сроки после операций по поводу рака толстой кишки отмечен рост полипов. В подавляющем большинстве наблюдений отмечен рост новых полипов. Чаще рост полипов отмечен у больных с синхронными полипами (67,8%), реже (52,9%) - у пациентов без синхронных полипов.

3. В 5,1% случаев (93 больных) в различные сроки наблюдения произошло развитие в оставшихся отделах толстой кишки метакронных раковых опухолей, в 5,0% случаев (91 наблюдение) диагностированы рецидивы рака толстой кишки, и в 0,4% - (8 наблюдений) - генерализация рака с метастазами в стенку толстой кишки. Новые раковые опухоли более часто (5,7%) были обнаружены у больных с синхронными полипами и несколько реже у больных без синхронных полипов (4,6%).

Полученные данные вполне согласуются, таким образом, с литературными о наиболее частом развитии метакронных доброкачественных и злокачественных опухолей у больных, оперированных по поводу рака толстой кишки и синхронных полипов.

ГЛАВА IV. КЛИНИКО-ЭНДОСКОПИЧЕСКАЯ ОЦЕНКА ВОЗНИКНОВЕНИЯ И РАЗВИТИЯ ПОЛИПОВ (АДЕНОМ) ТОЛСТОЙ КИШКИ

Изучению особенностей возникновения и роста доброкачественных полипов в толстой кишке, как это можно видеть из обзора литературы, посвящено очень большое количество исследований. Если по таким аспектам этой проблемы как частота появления новых полипов, рецидивирование полипов после их удаления имеются расхождения преимущественно количественного характера, то динамические характеристики, и прежде всего скорость роста полипов, остаются наименее изученными. Это связано, как мы уже показали ранее, главным образом с деонтологическими причинами.

Процесс роста доброкачественных аденом, подобно росту злокачественных опухолей чаще всего представляют как экспоненциальный (В.С.Морзон, 1978; А.Л.Асаченков с соавт., 1987 и др.). Вместе с тем, многие исследователи, очевидно, вполне справедливо полагают, что разные полипы имеют различные темпы роста, при этом полипы с более высокими темпами роста отличаются, по их мнению, большей потенциальной злокачественностью по сравнению с медленно растущими полипами. С другой стороны, среди большинства патологов сложилось твердое убеждение, что потенциальная злокачественность аденом определяется, в первую очередь, степенью диспластических изменений в эпителии, а малигнизация - наличием признаков инвазии комплексов клеток с признаками дисплазии за пределы собственной мышечной пластинки эпителия аденом (В.С.Морзон, 1978; Р.Нерманек et. al., 1983 и др.)

Неоднократно было показано, что частота и выраженность диспластических изменений в аденомах, а также частота малигнизации тем больше, чем больше размеры этих аденом. Однако, если

бы показатели, характеризующие темпы роста аденом, прямо коррелировали с их размерами и степенью выраженности эпителиальной дисплазии, было бы сравнительно нетрудно выработать критерии потенциальной злокачественности аденом. Как показывают литературные данные, основное противоречие заключается как раз в том, что значительная часть аденом, анатомическая форма которых (наличие длинной ножки) свидетельствует о медленных темпах роста, тем не менее отличаются выраженными диспластическими изменениями эпителия или даже оказываются малигнизированными (такими же данными, изложенными в главе III, располагаем и мы). Напротив, аденомы с быстрыми темпами роста, имеющие широкое основание, в том числе и рецидивные аденомы с ворсинчатым компонентом, зачастую отличаются лишь умеренными диспластическими изменениями составляющих их клеток.

Именно отсутствием определенности в соотношении критериев, определяющих потенциальную злокачественность аденом, можно объяснить рекомендации удаления всех полипов, сколь ни малы были бы их размеры, включая также и гиперпластические полипы (F. Tedesco et. al., 1982; J.D. Wayne et. al., 1980 и др.). Приведенные данные вполне оправдывают, как можно видеть, целесообразность изучения особенностей возникновения и развития аденом толстой кишки по материалам проведенных клинико-экономических наблюдений.

Из общего количества наблюдавшихся больных (4134) у 1907 человек (46,1%) мы не отметили роста полипов, в то время как у 2227 пациентов (53,9%) в различные сроки наблюдался рост полипов (табл. № 33). Если у больных с мелкими неудалявшимися полипами рост полипов отмечен лишь в 22,6% наблюдений, то у боль-

Таблица № 33.

Рост полипов в толстой кишке, выявленный за время клинико-эндоскопического наблюдения у обследованных больных

Рост полипов	Общее количество наблюдавшихся больных		Полипы в процессе наблюдения не развились		Рост полипов в толстой кишке, выявленный в процессе наблюдения	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%
Больные, наблюдавшиеся с мелкими неудаляющимися полипами	239	100,0	185	77,4	54	22,6
Больные, наблюдавшиеся после эндоскопической полипэктомии	2079	100,0	1013	48,7	1066 ^x	51,3
Больные, наблюдавшиеся после операций по поводу рака	1816	100,0	709	39,1	1107 ^{xx}	60,9
И т о г о:	4134	100,0	1907	46,1	2227	53,9

^x у 37 больных наряду с ростом полипов произошло развитие рака толстой кишки.

^{xx} у 41 больного, оперированного по поводу рака, отмечен рост новых полипов + метастатического рака, у 11 - полипы выявлены перед рецидивированием рака, у 2 - с метастатическим раком.

ных после удаления полипов - в 51,3% случаев, а после операций по поводу рака - у 60,9% больных. Термины "рост" полипов или прогрессия полипов (последний широко распространен в иностранной литературе) чаще всего используется для обозначения таких процессов как: 1) появление и рост новых полипов; 2) увеличение размеров ранее выявленных полипов; 3) рецидивирование полипов. При проведении периодических наблюдений за больными зачастую наблюдаются также и комбинированные формы изменений в состоянии полипов, хотя на практике, как правило, что можно будет видеть из последующего изложения материалов, какая-либо из них существенно преобладает.

Данные о распределении больных, у которых отмечен рост полипов по полу и возрасту приведены в таблице № 34, из которой следует, что возрастной фактор имеет большое значение для роста полипов у наблюдавшихся больных, поскольку почти в 70% случаев рост полипов отмечен у пациентов старше 50 лет.

Что касается локализации выявленных в процессе наблюдения полипов, то безусловный интерес представляют данные о соотношении между локализацией удаленных и вновь выявленных полипов, которые представлены в таблице № 35. Эта таблица, хотя и отличается сложностью, однако, дает достаточно полное представление об исходной локализации удаленных и не удалявшихся полипов, а также о полипах, выявленных в процессе наблюдения за всеми группами больных. Заштрихованные показатели отражают количество больных, у которых в большей или меньшей степени совпадала локализация впервые выявленных и обнаруженных в процессе наблюдения полипов. Такое (относительное) совпадение отмечено только у 432 больных, т.е. в 19,4% наблюдений. В боль-

Таблица № 34.

Распределение больных, у которых в процессе наблюдения отмечен рост полипов в толстой кишке по полу и возрасту

Пол больных	Мужчины		Женщины		Количество больных	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%
Возраст больных						
Моложе 29 лет	81	3,6	76	3,4	157	7,0
30 - 39 лет	99	4,4	84	3,8	183	8,2
40 - 49 лет	166	7,4	174	7,8	340	15,2
50 - 59 лет	511	22,9	384	17,3	895	40,2
60 - 69 лет	238	10,7	275	12,3	513	23,0
70 лет и старше	74	3,3	65	2,9	139	6,2
И т о г о:	1169	52,5	1058	47,5	2227	100,0

Таблица № 35.

Локализация вновь выявленных в процессе эндоскопического наблюдения полипов в толстой кишке в зависимости от локализации впервые удаленных полипов

Локализация вновь выявленных полипов	Больные с мелкими полипами							Больные, наблюдавшиеся после полипэктомии							Больные после операций по поводу рака							Количество больных		
	солитарные полипы			множественные полипы				солитарные полипы			множественные полипы				солитарные полипы			множественные полипы						
	правая и средняя кишки	нижнеотдел толстой кишки	прав. отдел и н/ободоч.	правая и средняя кишки	левые отделы толстой кишки	прав. отдел и н/ободоч.	Все отделы толстой кишки	правая и средняя кишки	нижнеотдел толстой кишки	прав. отдел и н/ободоч.	правая и средняя кишки	левые отделы толстой кишки	прав. отдел и н/ободоч.	Все отделы толстой кишки	правая и средняя кишки	нижнеотдел толстой кишки	прав. отдел и н/ободоч.	правая и средняя кишки	левые отделы толстой кишки	прав. отдел и н/ободоч.	Все отделы толстой кишки			
Во всем толстой кишке при множестве полипов	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	66	7	31	129	240	68	185	746		
Ректум и сигмовидная кишка	4	-	-	4	5	-	10	57	6	17	70	133	31	119	14	1	6	22	42	11	31	583		
Средняя кишка	-	-	-	-	1	-	-	2	1	3	-	2	-	1	1	-	-	1	3	1	2	18		
Нижнеотдел толстой кишки	-	-	-	-	-	-	1	3	1	5	6	8	8	8	11	2	-	1	-	2	2	1	51	
Всего	1	-	-	2	5	-	6	46	2	3	54	83	17	65	10	1	3	13	31	8	16	366		
Всего	-	-	-	1	-	-	1	2	3	-	6	10	6	17	12	3	-	1	2	6	1	31	74	
Всего	-	-	-	2	3	-	6	32	2	17	42	78	15	72	9	4	3	20	31	2	24	362		
Всего	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	3	1	1	5	7	3	7	27		
Всего	5	-	-	9	14	1	25	143	12	51	182	310	88	260	128	14	46	192	362	96	269	2227		
Всего	5			49				206				860				188				919				2227
	54			766 ^x				1107 ^{xx}																

x - 37 случаев роста полипов и рака.

xx - 41 случай наряду с развитием рака, появление полипов там где их раньше не было !

шинстве же случаев (80,6%) - исходная локализация полипов частично или полностью не совпадала с расположением впоследствии обнаруженных полипов. Более часто такое несоответствие отмечено у больных, оперированных по поводу рака, так как у 746 из них полипы появились только в процессе наблюдения. Эти данные, учитывая множественность полипов, выявленных у большинства наблюдавшихся больных, показывают, что появление и рост новых полипов является преобладающей формой роста (прогрессии) полипов над рецидивированием и увеличением размеров ранее обнаруженных полипов. Можно, таким образом, констатировать, что наиболее динамичные изменения в состоянии полипов произошли у больных со множественными полипами, у больных, оперированных по поводу рака и после удаления множественных полипов, что вполне согласуется с данными литературы.

Из таблицы № 36 следует, что в значительном числе случаев удаление полипов проводилось многократно в процессе наблюдения. Это было вызвано ростом полипов и увеличением их размеров свыше 0,5 см. Полипэктомия у больных с мелкими полипами производилась исключительно в процессе наблюдения. У 515 пациентов, наблюдавшихся после полипэктомии, все повторные вмешательства также выполнены за время наблюдения. У большей части больных, оперированных по поводу рака, в первый раз полипэктомия, также как и повторные вмешательства, проведены именно в период клиничко-эндоскопического наблюдения по мере роста у них полипов. Из этой таблицы можно таким образом видеть, что повторные удаления полипов проводились у 1087 больных. В общей сложности удаление полипов в течение всего периода наблюдения проведено у 1363 больных (таблица № 37). Это вмешатель

Таблица № 36.

Количество эндоскопических вмешательств, проведенных у больных, в начале и в процессе клинико-эндоскопического наблюдения

Группа исследованных больных	Количество больных, вошедших в наблюдение		Количество больных, у которых проведена однократно		Количество больных, у которых проведена повторно		Количество больных, у которых проведена повторно более 2 раз	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%
Больные с мелкими не удаляющимися полипами	239	100	11	4,6	3	1,2	-	-
Больные, наблюдавшиеся после эндоскопической полипэктомии	2079	100	2079	100,0	515	24,8	101	4,8
Больные, оперированные по поводу рака толстой кишки	1816	100	1275	70,2	562	31,3	127	7,0
Итого:	4134	100	3365	81,4	1087	26,3	228	5,5

Таблица № 37.

Тактика ведения больных в зависимости от характера изменений в состоянии полипов у наблюдавшихся больных

Характер изменений в состоянии полипов у наблюдавшихся больных	Проведена эндоскопическая полипэктомия с последующим наблюдением больных		Общее количество больных	
	абс.	%	абс.	%
Группы наблюдавшихся больных	небольшое увеличение размеров солитарных полипов	рост солитарных полипов	54	100,0
	появление множественных мелких солитарных полипов	рост множественных полипов	9	100,0
Больные с мелкими полипами (до 0,5 см)	43 (79,6%)	2 (20,4%)	54	100,0
Больные, перенесшие эндоскопическую полипэктомию	21	46	1066	100,0
	551 (51,7%)	515 (48,3%)	1107	100,0
Больные, оперированные по поводу рака толстой кишки	11	63	2227	100,0
	270 (24,4%)	837 (75,6%)	1107	100,0
Итого:	35	186	2227	100,0
	864 (38,8%)	1363 (61,2%)	2227	100,0

ство выполнено во время наблюдения за состоянием мелких полипов у 11 человек, при повторном удалении полипов у 515 пациентов и у 837 больных, оперированных по поводу рака, в тех случаях, когда полипы в оставшихся отделах толстой кишки появились в процессе наблюдения или отмечен рост метакронных полипов. У 864 больных отмечалось преимущественное увеличение количества мелких полипов размерами менее 0,5 см. Во всех этих случаях полипы не удалялись, а наблюдение было продолжено.

В течение всего периода наблюдения у 1363 больных было удалено в общей сложности 4587 полипов из различных отделов толстой кишки (табл. № 38). Размеры большей части полипов (86,1%) были менее 1,0 см. Полипы размерами от 1 до 3 см составили 13,1% от общего количества удаленных полипов, а аденомы крупнее 3 см - 0,8%. Видно, таким образом, что полипы, размеры которых составляли 1 см и более крупные, удалялись в процессе наблюдения, практически, в 2 раза реже по сравнению с впервые выполненными вмешательствами. Наиболее крупные полипы, как правило, представляли собой рецидивные новообразования. Эти данные позволяют, таким образом, подтвердить сложившееся в литературе представление о том, что периодическая полипэктомия в значительной мере способствует уменьшению злокачественного потенциала полипов, что также подтверждается данными морфологических исследований. Изучение данных морфологического строения извлеченных из кишки аденом у наблюдавшихся больных представлены в таблицах № 39 и № 40, из которых следует, что 89,2% исследованных полипов имели строение тубулярных аденом с незначительной и умеренной дисплазией эпителия желез; 7,2% извлеченных полипов, хотя и имели ворсинчатый компонент, однако,

Таблица № 38.

Локализация и размеры удаленных (извлеченных и неизвлеченных) и неизвлеченных из просвета кишки) полипов в процессе эндоскопического наблюдения

Размеры полипов	Отделы толстой кишки		Отделы ободочной кишки				Количество удаленных полипов	
	Прямая кишка	Сигмовидный	Нисходящий	Поперечно-ободочный	Росходящий	абс.	%	
неизвлеченные полипы	317	1065	495	825	593	3295	3950	86,1
извлеченные полипы	390	210	19	22	14	655		
неизвлеченные полипы	8	19	44	42	31	144	601	13,1
извлеченные полипы	107	289	23	22	16	457		
неизвлеченные полипы	-	-	-	-	1	1	36	0,8
извлеченные полипы	17	13	1	1	3	35		
Итого: абс.	839	1596	582	912	658	4587		
%	18,3	34,8	12,7	19,9	14,3	100,0		

Таблица № 39.

Результаты морфологического исследования полипов, удаленных в процессе наблюдения за различными группами больных

Морфологическая характеристика полипов	Железистые полипы с незачатой и умеренной дисплазией эпителия		Железистые, железистопорсинчатые и порсинчатые полипы со значительной дисплазией эпителия		Малигнизированные полипы		Общее количество изреченных полипов	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%
Группы наблюдавшихся больных								
Больные, наблюдавшиеся по поводу мелких полипов	3		1		-		4	0,3
Больные, наблюдавшиеся после полипэктомии	549		35		11		605	52,7
Больные, оперированные по поводу рака	470		47		17		538	47,0
Итого:	1022	89,2	83	7,2	28	2,4	1147	100,0

Таблица № 40.

Результаты гистологического исследования полипов, удаленных у больных в процессе клинико-эндоскопического наблюдения, в зависимости от их размеров

	Железистые полипы с незначительной и умеренной дисплазией эпителия		Железисто-ворсинчатые и ворсинчатые полипы с умеренной дисплазией эпителия		Железистые, синчатые и ворсинчатые полипы со значительной дисплазией эпителия		Малигнизиро-ванные полипы		Количество извлеченных полипов	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%
Морфологическая характеристика полипов	637		16		2		655		57,2	
Размеры извлеченных полипов	385		63		8		457		39,8	
Менее 1 см	-		4		18		13		3,0	
Итого:	1022	89,2	83	7,2	28	2,4	14	1,2	1147	100,0

диспластические изменения в них также были умеренными. Полипы с выраженной дисплазией отмечены только в 2,4% наблюдений, значительная часть которых представляла собой рецидивные аденомы. Малигнизированные полипы, выявленные в 1,2% наблюдений, в 13 из 14 случаев также были рецидивными.

Степень диспластических изменений в них чаще нарастала по мере многократного рецидивирования крупных железисто-ворсинчатых аденом; у 4-х больных на месте аденом, несмотря на многократное их удаление, произошло развитие рака (см. главу У). у I больного появление полиповидного рака на хорошо выраженной ножке отмечено через II лет на месте неудаленного полипа прямой кишки. Еще в одном наблюдении малигнизированная аденома или раковая опухоль, содержащая ткань железисто-ворсинчатой аденомы, появилась в течение 2-годовалого интервала на месте удаленной и не рецидивировавшей в течение 10 месяцев доброкачественной аденомы. (Больной А, амб.карта № Ж-2767, клинический пример приведен в главе УП).

Приведенные данные иллюстрируют тот факт, что практически все случаи появления озлокачественных полипов в процессе наблюдения отмечены в местах локализации длительно существовавших аденом. Эти наблюдения свидетельствуют также о высокой эффективности периодических эндоскопических полипэктомий для предотвращения возможности малигнизации аденом и для снижения потенциальной возможности их озлокачествления.

Исследование временных характеристик процесса роста аденом в толстой кишке, по мнению большинства исследователей, безусловно является одной из наиболее интересных задач для динамического наблюдения с точки зрения выявления истинной роли аде-

ном в канцерогенезе. Однако постановка такой задачи в полном объеме невозможна с позиций современной деонтологии поскольку, как мы показали это в обзоре литературы, в настоящее время заболевание раком толстой кишки связывается преимущественно с ростом аденом. В связи с этим нам предстоит рассмотреть данные о росте аденом лишь в той мере, в какой это оказалось возможным в рамках применявшейся нами методики наблюдения, которая предполагала удаление всех полипов, размеры которых превышали 5 мм. Фактически же при каждой полипэктомии, когда таковая признавалась целесообразной, как правило удалялись не только полипы этого размера (5 мм и более), но также и полипы меньшего размера, которые могли быть скоагулированы петлевым электродом, либо лазером. Вполне естественно, что в этих условиях существенно преобладающей формой развития неопластического процесса оказалось появление новых полипов (см. табл. № 35, 37).

В ряде наблюдений появление новых полипов сопровождалось увеличением размеров ранее выявленных аденом. Оба эти явления, по нашему мнению, вполне справедливо расцениваются большинством исследователей, как единый процесс, вызванный общими причинами. Тем не менее, общепринятая точка зрения именно на увеличения размеров аденом связана с большей вероятностью их озлокачествления. Вместе с тем, принятая нами методика наблюдения за больными с периодическим удалением практически всех аденом показала, что новые аденомы при таких условиях наблюдения не успевают появиться и достичь больших размеров с последующим озлокачествлением. Эти данные позволяют нам не проводить отдельного рассмотрения процессов появления новых и увеличения размеров ранее выявленных полипов. В определенной мере

обособлен процесс рецидивирования аденом после их эндоскопической электроэксцизии или лазерной фотокоагуляции (табл. № 41), который мы наблюдали у 147 больных (6,6% от общего количества больных, у которых наблюдались различные изменения в состоянии полипов). Большинство исследователей связывают рецидивирование с неполным удалением аденом, либо с ростом аденом из краев регенерировавшего в область язвенного дефекта эпителия, содержащего микроскопические изменения (В.П.Стрекаловский с соавт., 1989). Такое отношение к рецидивированию аденом вызвано рядом таких неблагоприятных факторов, как большие размеры, наличие широкого основания или их стелющийся характер, наличие ворсинчатых структур, часто выраженной клеточной дисплазии или даже малигнизации полипов.

В таблице № 42 представлены данные о росте и рецидивировании полипов во всех наблюдавшихся нами в сроки до 15 лет группах больных. Из этой таблицы следует, что больше всего больных, у которых отмечен рост и рецидивирование полипов, были ранее оперированы по поводу рака (60,9%); относительно меньшее количество таких больных было в группе наблюдавшихся после удаления аденом (51,3%). Существенно реже (22,6%) рост полипов диагностировался у больных, наблюдавшихся по поводу мелких полипов. В третьей графе таблицы приведены сравнительные данные о количестве случаев роста и рецидивирования полипов, выявленных в процессе наблюдения. Эти данные показывают, что количество случаев роста и рецидивирования аденом, примерно, в 1,5 раза превышало общее количество больных. Фактически же процесс роста полипов был относительно более интенсивным у больных, оперированных по поводу рака, поскольку количество таких боль-

Таблица № 41.

Размеры и локализация рецидивных аденом у больных, наблюдавшихся после удаления аденом и радикальных операций по поводу рака.

Размеры аденом и группы наблюдавшихся больных	Локализация рецидивных полипов					Количество больных
	прямая кишка	сигмовидная кишка	нисходящая кишка	п/ободочная кишка	слепая и восходящая кишка	
Больные после полипэктомии	77	15	4	1	5	102
Больные, оперированные по поводу рака	2	2	-	1	3	8
Итого	79	17	4	2	8	110
Больные после полипэктомии	17	8	2	2	7	36
Больные, оперированные по поводу рака	1	-	-	-	-	1
Итого	18	8	2	2	7	37
Итого:	97	25	6	4	15	147

Таблица № 42.

Частота роста и рецидивирования полипов, выявленных у больных в процессе
клинико-эндоскопического наблюдения

Группы наблюдавшихся больных	I		II		III	
	абс.	%	абс.	%	абс.	по отношению к количеству больных
Общее количество наблюдавшихся больных	239	100,0	54	22,6	65	1,2 раза
Которых выявлен рост и рецидивирование полипов	2079	100,0	1066	51,3	1688	1,6 раза
Итого	1816	100,0	1107	60,9	1675	1,5 раза
Больные с мелкими полипами	4134	100,0	2227	53,9	3428	1,54 раза
Больные, наблюдавшиеся после эндоскопической полипэктомии						
Больные, наблюдавшиеся после радикальных операций по поводу рака						

ных уменьшалось в большей степени по мере увеличения сроков наблюдения по сравнению с другими группами больных (таб. № 43).

В таблице № 43 представлены данные о динамической характеристике процесса роста и рецидивирования полипов у наблюдавшихся больных. Двухгодичный интервал был выбран нами по двум причинам: во-первых, интервалы между наблюдениями в части случаев (22%) не были вполне равномерными и составляли 14-17 месяцев, в связи с чем именно этот срок оказался наиболее удобным для анализа полученных данных; во-вторых, большой срок наблюдения - 15 лет - дает возможность для анализа данных с 2-х годичными временными интервалами, поскольку дробление этих показателей не приводит к сколь-нибудь существенным изменениям общих тенденций роста аденом. Из таблицы № 43 следует, что во всех наблюдавшихся группах больных по мере увеличения сроков наблюдения отмечалось увеличение числа случаев появления новых полипов, чему в немалой степени, как это было установлено ранее, способствовал больший возраст больных.

Вместе с тем, по мере увеличения сроков наблюдения уменьшилось количество рецидивов аденом, что в нашей серии наблюдений было связано с более эффективной методикой их удаления (В.П.Стрекаловский с соавт., 1990). Безусловно, необходимо указать на определенную погрешность в выявлении аденом преимущественно небольшого размера, величина которой, по литературным данным, варьирует от 2 до 10%, однако, несмотря на это, едва-ли будет справедливым не принять во внимание объективный характер наметившихся тенденций. Суммарный характер представленных данных тем не менее не дает представления о том, каким образом и при каких обстоятельствах выявлялись аденомы в про-

Таблица № 43.

Частота роста и рецидивирования полипов в различных группах наблюдавшихся больных в течение 2-летних временных интервалах (t)

Группы наблюдавшихся больных	Количество случаев роста и рецидивирования полипов, выявленных при различных сроках наблюдения (t - в годах) по отношению к количеству обследованных за эти периоды больных в %														Всего больных	
	t ≤ 2		2 < t ≤ 4		4 < t ≤ 6		6 < t ≤ 8		8 < t ≤ 10		10 < t ≤ 12		12 < t ≤ 15			
	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%		
Больные с мелкими полипами (рост полипов)	II	4,6	7	3,2	I3	6,6	9	5,0	9	5,6	10	8,9	6	II, I	65	
Больные после эндоскопической полипэктомии	Рост полипов	247		2II		I97		204		I92		223		I86		I460
	Рецидивирование полипов		18,4		I3, I		I3, I		I3,6		I6,0		25,3		22,3	I688
		I36		40		2I		I3		II		4		3		288
																3428
Больные после радикальных операций по поводу рака	Рост полипов	643		545		250		9I		45		43		44		I66I
	Рецидивирование полипов		35,8		39, I		3I,2		30,2		26,0		50,0		62,0	I675
		7		6		-		I		-		-		-		I4

цессе наблюдения.

Среди большого многообразия сроков и количества, размеров и анатомических типов выявленных полипов, мы полагаем, что несмотря на известные ограничения, обусловленные методикой наблюдения, имеется возможность проанализировать еще две важные динамические характеристики роста аденом, равномерность и скорость. Относительную равномерность процесса роста полипов мы наблюдали у сравнительно небольшой части больных (6,3%), у которых практически при каждом последующем исследовании обнаруживались новые полипы в толстой кишке, отчасти в совокупности с увеличением размеров ранее выявленных полипов.

Неравномерный характер роста полипов отмечен нами у большинства больных (93,7%), когда после большего или меньшего по продолжительности периода времени (чаще этот период составляет 3-5 лет) признаки роста полипов отсутствовали, при очередном исследовании выявлялись солитарные или множественные вновь выросшие полипы и (либо) отмечено существенное увеличение размеров ранее выявленных мелких полипов. Показатель скорости роста аденом определялся, главным образом, исходя из увеличения их размеров в течение годовичного интервала между исследованиями. Наши наблюдения показали, что у части больных (87%) при очередном наблюдении обнаруживались новые аденомы с размерами до 0,4-0,5 см или, примерно, равноценное увеличение размеров ранее выявленных аденом такого размера до 0,7-0,8 см. У другой части больных (13%) при стандартных временных интервалах между наблюдениями выявились новые аденомы размерами от 0,8 до 1,5 см или значительное увеличение размеров ранее выявленных мелких аденом до 0,8 см или даже до 2,0 см.

Исходя из этих данных может сложиться впечатление о беспрепятственной возможности отнести часть аденом к медленно растущим, а другую, - к быстро растущим, взяв, например, за основу показатель отношения их размеров к каким-либо срокам между наблюдениями. Условность такого подразделения аденом вряд ли можно всерьез оспаривать, если учесть, что большая часть аденом отличалась неравномерной скоростью роста.

Наши наблюдения за сравнительно мелкими полипами позволяют выделить 4 типовые разновидности процесса их роста (увеличение размеров) - рис. I (а, б, в, г). Относительно равномерный тип роста полипов отмечен на рис. I (а, б), однако, отнести рост полипов, отраженный на кривой I (а), к неравномерному едва ли будет справедливо в каждом случае, поскольку удаление этих полипов прерывало процесс их роста, делая невозможным дальнейшее наблюдение. У большинства же больных рост значительной части полипов в большей или меньшей степени соответствовал рис. I (в, г). Необходимо в связи с этим отметить, что характер роста разных полипов часто у одних и тех же больных был различным.

При исследовании особенностей роста полипов, несмотря на определенные ограничения возможностей, особенно важным нам представляется дать ответ на два вопроса, которые более всего волнуют клиницистов:

1. Каковы клинические симптомы, сопровождающие рост полипов?

2. Какова взаимосвязь между наблюдавшимся характером роста полипов и развитием рака толстой кишки?

Для ответа на первый из этих вопросов мы сопоставили наиболее часто встречавшиеся у этих больных симптомы, которые

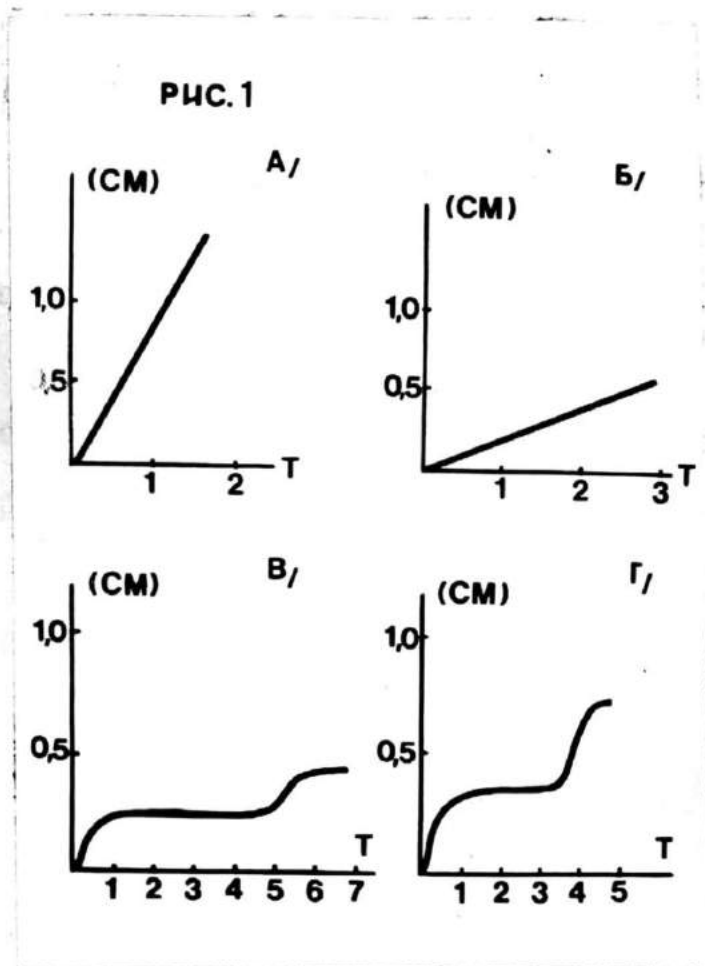


Рис. 1. Равномерность процесса роста полипов толстой кишки.

/см/- размер полипов в сантиметрах

/Т/- время наблюдения в годах

предшествовали первой полипэктомии и характера клинической симптоматики сопровождавшей рост полипов (табл. № 44). Из приведенных данных можно видеть, что имевшаяся до полипэктомии симптоматика практически не появлялась вновь у большинства больных, у которых отмечен повторный рост полипов. Исключение составили, главным образом, случаи рецидивирования крупных аденом. Появление и рост мелких солитарных и множественных полипов у большей части больных, как правило, не сопровождались ощутимыми изменениями самочувствия.

Анализ взаимосвязей между ростом полипов и развитием рака толстой кишки по данным эндоскопических наблюдений предполагает, с одной стороны, изучение локальных изменений, которые могли бы быть непосредственным источником развития рака (чему специально посвящена следующая глава), а с другой стороны, изучение особенностей роста полипов в других отделах толстой кишки. Целесообразность исследования последнего аспекта проблемы путем динамического наблюдения обусловлена, главным образом, недостаточной изученностью факторов, определяющих потенциальную злокачественность полипов, особенно в случаях развития рака толстой кишки.

Наиболее достоверные данные о росте полипов были получены лишь у 72 из 139 больных, у которых отмечено развитие рака толстой кишки в процессе эндоскопического наблюдения. Достоверность этих наблюдений обусловлена обязательным проведением ежегодных обследований в клинике эндоскопических наблюдений, проведением биопсий, полипэктомий. Характер изменений в состоянии полипов, располагавшихся дистальнее или проксимальнее развившихся раковых опухолей, представлен в таблице № 45, из

Таблица № 44.

Особенности клинической симптоматики у больных непосредственно перед (первично) удалением полипов и в процессе наблюдения, когда у них был отмечен рост полипов

Время выявления жалоб в зависимости от раз- меров полипов	Жалоб нет		Выявлены жалобы										Всего						
	абс.	%	Выявление болей в		расстрой- прочие		крово и животе		стра сту- симптомы		ла			абс.	%	абс.	%	абс.	%
			абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%							
Менее 3 см	686	84,0	89	10,9	20	2,4	15	1,8	7	0,9	817	100	1029x						
Более 3 см	15	7,1	168	79,3	14	6,6	10	4,7	5	2,3	212	100	(31,8%)						
Менее 3 см	898	89,7	87	8,7	-	-	11	1,1	5	0,5	1001	100	1029						
Более 3 см	3	10,7	22	78,6	2	7,1	-	-	1	3,6	28	100	(10,3%)						

x - из анализа исключены больные, у которых после полипэктомии в процессе наблюдения рост полипов сопровождался развитием рака.

Таблица № 45.

Характер изменений в состоянии полипов у больных в период развития рака в толстой кишке

Группы больных	Характер изменений в состоянии полипов		Количество больных
	Рост полипов не отмечен	Ускорения роста полипов в период развития рака	
Развитие рака у больных, наблюдавшихся после удаления полипов	4	5	37
	16	2	35
Итого:	20 (27,8%)	8 (11,1%)	72 (100,0%)

которой следует, что в значительной части наблюдений - 38 (52,8%) в период предшествовавшим развитию рака, отмечено ускорение роста полипов.

Это чаще всего выражалось в выявлении при очередном исследовании наряду с раковой опухолью множественных полипов размерами до 0,3-0,6 см; иногда диаметр аденом достигал 0,8 см и даже 1,5 см. Эти полипы не обнаруживались в течение 3-4 лет до этого. У части больных активный рост полипов продолжался в течение 1-2 лет после операции в оставшихся отделах толстой кишки или после полипэктомии, после чего в течение ряда лет столь активный рост полипов не наблюдался. Продолжительность стабильного состояния полипов по материалам наших наблюдений, как правило, в несколько раз превышала периоды их активного роста. Гистологические исследования удаленных полипов с относительно более высокими темпами роста, установленными в период, предшествовавший их удалению, позволили выявить существенное преобладание (до 4/5) тубулярных аденом с умеренной степенью диспластических изменений, ранее имевших железисто-ворсинчатую структуру. Выраженные диспластические изменения в аденомах, удаленных в подобной ситуации, составили 4,8%, и, как выяснилось, зависели, главным образом, от их размера. Только в одном наблюдении такого рода удаленное полиповидное образование было малигнизированным. Оказалось, таким образом, что морфологическая характеристика аденом, отличающаяся по данным наблюдения большей скоростью роста в период, предшествовавший их удалению, мало чем отличается от морфологических данных, характерных для аденом в целом. Эти сведения, а также неравномерность роста аденом могут поставить под сомнение те-

зис о большей потенциальной злокачественности значительной части полипов с более высокими темпами роста. Эту мысль также поддерживают данные о том, что несмотря на значительное количество раковых опухолей, развитие которых мы констатировали в процессе эндоскопического наблюдения (у 139 больных - 3,4%), среди удаленных полипов оказался только один (0,02%), развившийся в процессе наблюдения, малигнизированный полип! Даже в этом случае расценить это удаленное образование, располагавшееся на широком основании, как "классический" малигнизированный полип - трудно, поскольку столь же правомерно отнести его к раковым опухолям, содержащим полиповидные элементы (больной А, амб.карта Ж-2767). Клинический пример из его истории болезни приведен в главе УП. Во всех остальных случаях "появление" малигнизированных полипов в процессе наблюдения (13 больных) связан не с развитием новых полипов, а, как мы указали ранее, исключительно с рецидивированием крупных аденом.

Подводя итоги настоящей главы, необходимо еще раз подчеркнуть, что появление новых аденом оказалось преобладающей формой роста полипов у значительной части наблюдавшихся больных. Весьма вероятно поэтому, что рост полипов в этих случаях обусловлен предрасположенностью слизистой оболочки к росту аденом. По мере увеличения сроков наблюдения и, соответственно, возраста больных увеличивается также и относительное количество пациентов, у которых наблюдался рост полипов. Что касается роли полипов в развитии рака толстой кишки, то она оказалась весьма неоднозначной. Результаты проведенных исследований позволили получить убедительные доказательства того, что процесс малигнизации крупных рецидивных аденом является длитель-

ным, при этом постепенное нарастание степени диспластических изменений происходило чаще всего в течение нескольких лет.

Можно видеть также, что в целом результаты проведенных наблюдений с периодическим удалением полипов показали значительное снижение злокачественного потенциала успевающих развиваться полипов, включая существенно меньшие их размеры и снижение степени эпителиальной дисплазии. В то же время у части больных отмечена активизация (ускорение) роста полипов синхронно с развитием раковых опухолей. С другой стороны, нам не удалось подтвердить точку зрения о большей выраженности эпителиальной дисплазии в полипах, отличавшихся большей скоростью роста, отмеченной при наблюдении, что не делает более понятным соотношение критериев, определяющих потенциальную злокачественность аденом небольшого размера. Кроме того, помимо сформулированной нами в начале главы добивалась еще одна весьма существенная, на наш взгляд, диспропорция. Количество больных (более 120 человек), у которых в короткие сроки произошло развитие рака в толстой кишке, оказалось неадекватным количеству больных, у которых в процессе наблюдения обнаружено появление новых полипов с выраженной дисплазией (28) или малигнизированных полипов (I) - т.е. таких полипов, которые по степени диспластических изменений принято считать переходной формой между тубулярными аденомами и раком. У всех этих больных выраженность дисплазии в аденомах коррелировала с их размером (более 1,0 см).

Столь существенная разница между высокой частотой развития рака в процессе наблюдения и сравнительная редкость обнаружения предраковых изменений (в традиционном их понимании) ставит нас перед дилеммой: либо допустить, что развитие рака

в толстой кишке чаще всего происходит, если не из микроаденом, то из аденом небольшого размера, которые не были замечены во время наблюдения, либо допустить возможность того, что процесс роста аденом с последующей их малигнизацией в отдаленные сроки существенно отличается от механизма развития рака у большинства больных регулярно наблюдавшихся нами с короткими временными интервалами.

Первое предположение в настоящее время кажется менее вероятным, поскольку, как показали результаты наблюдения, полностью подтвердилась концепция нарастания диспластических изменений в аденомах по мере увеличения их размера. Если допустить последнее предположение в качестве более вероятного, то ускорение роста полипов можно расценивать как неблагоприятный прогностический фактор, независимо от их гистологической структуры. В этих случаях оба процесса - синхронное ускорение роста полипов и развития рака можно было бы объяснить как следствие более общих причин, стимулирующих рост всех разновидностей эпителиальных опухолей.

Попыткой объяснить эти вопросы является дальнейший анализ полученных нами данных в последующих главах диссертации.

ГЛАВА У. КЛИНИКО-ЭНДОСКОПИЧЕСКАЯ ОЦЕНКА ВОЗНИКНОВЕНИЯ И РАЗВИТИЯ РАКА ТОЛСТОЙ КИШКИ

Как это было показано в обзоре литературы, сформировалось много противоречивых точек зрения на проблему развития рака толстой кишки, среди которых наиболее прочное место сегодня занимает концепция длительного поэтапного развития рака их полипов (Т. Muto et. al., 1973; В.С. Morson, 1978). Сообразно постулатам этой концепции повсеместно осуществляются программы отбора группы риска и профилактики рака толстой кишки с помощью эндоскопического удаления полипов.

Несмотря на систематическое удаление полипов, мы, тем не менее, были вынуждены констатировать развитие рака у значительного количества больных, которое увеличивалось по мере накопления наблюдений. Эти данные послужили причиной для проведения детального анализа всех имеющихся в нашем распоряжении наблюдений. Наибольшую ценность, с точки зрения выявления обстоятельств, послуживших исходным фоном для развития рака, представляют именно те наблюдения, на основании которых мы могли ретроспективно оценить не только особенности состояния толстой кишки в целом, но также и характер локальных изменений, которые предшествовали развитию раковых опухолей.

Одним из наиболее важных аспектов такого исследования, по нашему мнению, является оценка временного интервала между исследованиями, при которых признаки развития рака отсутствовали и обнаружением раковых опухолей. Существенным представляется так же изучение клинической симптоматики, результатов операций, гистологического исследования удаленных сегментов кишки, данных аутопсии.

Предваряя анализ наблюдений, необходимо еще раз подчеркнуть, что проведение клинико-эндоскопических наблюдений ограничено деонтологическими рамками и поэтому осуществлялось лишь в тех случаях, когда заранее предсказать вероятность развития рака не представлялось возможным.

Всего в процессе клинико-эндоскопического наблюдения за всеми 4134 больными развитие первичного рака констатировано у 139 человек (3,4%) (табл. № 46). Возраст больных был от 33 до 77 лет, из них 84 мужчин, 55 женщин (табл. № 47). Из этого количества пациентов: у 46 - раковые опухоли выявлены в различные сроки после удаления чаще всего доброкачественных полипов, а у 93 (ранее радикально оперированных по поводу рака) - диагностированы первично-множественные метакронные раковые опухоли толстой кишки (табл. № 48). Необходимо отметить, что частота развития первичных раковых опухолей у больных после удаления солитарных полипов составила 2,7% множественных - 3,6%, после операции по поводу солитарных раковых опухолей толстой кишки - 4,9%, множественных - 9,6%.

У большинства больных (82,7%) раковые опухоли были выявлены в сроки превышающие I год после операции или полипэктомии, а у меньшей, но все же значительной части (17,3%) - в сроки до I года. Какой-либо зависимости в сроках обнаружения раковых опухолей у наблюдавшихся больных в зависимости от степени дисплазии эпителия в удаленных полипах нам обнаружить не удалось (табл. № 49). Несомненными, однако, кажутся данные о более частом развитии рака у больных после удаления полипов с выраженной дисплазией, а также малигнизированных полипов, поскольку частота таких полипов по литературным и собственным

Таблица № 46.

Развитие первичных раковых опухолей у больных в процессе
клинико-эндоскопических наблюдений

Группы наблюдавшихся больных	Общее количество боль- ных		Рак в процессе наб- людения не обнару- жен		Развитие первичных раковых опухолей в процессе наблюдения	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%
Больные, наблюдавшиеся по поводу мелких полипов	239	100,0	239	100,0	-	-
Больные, наблюдавшиеся после эндоскопической полипэктомии	2079	100,0	2033	97,8	46	2,2
Больные, наблюдавшиеся после радикальных опера- ций по поводу рака	1816	100,0	1723	94,9	93	5,1
И т о г о:	4134	100,0	3995	96,6	139	3,4

Таблица № 47.
 Распределение больных, у которых произошло развитие рака в процессе эндоскопического наблюдения по полу и возрасту

Возраст	Мужчины		Женщины		Всего	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%
30 - 39	3	2,2	1	0,7	4	2,9
40 - 49	4	2,9	5	3,6	9	6,5
50 - 59	15	10,8	12	8,6	27	19,4
60 - 69	38	27,3	27	19,4	65	46,7
70 лет и старше	24	17,3	10	7,2	34	24,5
Итого:	84	60,4	55	39,6	139	100,0

Таблица № 48.

Сроки выявления раковых опухолей в толстой кишке у больных, наблюдавшихся после удаления полипов и оперированных по поводу рака

Исходные изменения в толстой кишке	Сроки развития рака после операций		Всего больных			
	до 1 года	1-3 года		3-5 лет	более 5 лет	
Удаление доброкачественных полипов	Солидарные полипы	4	1	2	1	8
	Сигмовидной кишки	1	-	1	1	3
	Прямой и сигмовидной кишки	2	1	1	2	6
	Левых отделов толстой кишки	2	1	-	3	6
	Все отделы толстой кишки	6	14	1	2	23
Резекция толстой кишки по поводу рака	Прямой кишки	2	6	3	9	20
	Ободочной кишки	7	17	7	37	69
	Синхронный первично-множественный	-	2	2	1	5
Итого:		24	42	17	56	139
		(17,3%)	(30,2%)	(12,2%)	(40,3%)	100,0

Таблица № 49.

Сроки выявления раковых опухолей в толстой кишке в процессе эндоскопического наблюдения у больных после удаления полипов и операции по поводу рака в зависимости от наличия особенностей морфологического строения полипов.

Группы больных	Полипэктомия										Резекция толстой кишки по поводу рака										Всего больных
	СОЛИ-ТАРНЫЕ	МНОЖЕСТВЕННЫЕ	СОЛИ-ТАРНЫЕ	МНОЖЕСТВЕННЫЕ	СОЛИ-ТАРНЫЕ	МНОЖЕСТВЕННЫЕ	СОЛИ-ТАРНЫЕ	МНОЖЕСТВЕННЫЕ	СОЛИ-ТАРНЫЕ	МНОЖЕСТВЕННЫЕ	СОЛИ-ТАРНЫЕ	МНОЖЕСТВЕННЫЕ	СОЛИ-ТАРНЫЕ	МНОЖЕСТВЕННЫЕ	СОЛИ-ТАРНЫЕ	МНОЖЕСТВЕННЫЕ	СОЛИ-ТАРНЫЕ	МНОЖЕСТВЕННЫЕ	абс.	%	
до 1 года	3	7	1	2	1	1	4	-	1	-	-	1	-	1	-	-	-	3	25	17,3	
1 - 3 года	-	4	-	7	1	5	10	1	1	1	1	10	1	1	-	-	-	10	42	30,2	
3 - 5 лет	1	1	2	1	-	-	5	-	1	-	1	-	-	-	-	-	-	5	17	12,2	
более 5 лет	-	3	1	2	1	2	19	1	3	1	2	18	2	1	2	1	18	56	40,3		
Итого:	4	15	4	12	3	8	38	2	6	2	4	4	4	4	1	36		139	100,0		

данным не превышает 10-14% случаев. Учитывая данные о значительной частоте выявления раковых опухолей после удаления полипов, а также развития метакронного рака в процессе длительного и, как правило, регулярного наблюдения, значительный интерес представляют жалобы больных, выявленные при клиническом обследовании, которые предшествовали выявлению этих опухолей.

По-видимому нет оснований сомневаться в том, что среди всего многообразия клинических сведений, включающих субъективные данные, именно самочувствию больных отводится ключевое место при анкетировании, проведении массовых обследований, диспансеризации, реализации практически всех программ по раннему выявлению рака толстой кишки (В.Д.Федоров, 1983; В.И.Трецова с соавт., 1984; S.J.Winawer et. al., 1976). Однако, как показывают данные литературы, отношение к этой проблеме неоднозначно. Многие авторы, особенно в последние годы, склонны считать ранние этапы развития рака толстой кишки бессимптомными (В.В.Свирчев, 1986; R.R.Love, 1986), в классических же работах прошлых лет преобладала точка зрения о наличии "малых признаков" рака толстой кишки (А.И.Савицкий, 1948), определенное распространение имеет мнение о частом появлении разнообразных нарушений самочувствия, в том числе и на ранних стадиях развития рака (D.H.Greeger, 1980; P.Maiolo et. al., 1990).

Принимая во внимание эти разногласия, представляется целесообразным сопоставить ряд наиболее важных с точки зрения большинства исследователей параметров: наличие жалоб, их характер и продолжительность в зависимости от количества, локализации и размеров выявленных раковых опухолей. В таблице № 50 представлены данные о наличии клинической симптоматики, ее

Таблица № 50.

Наличие клинической симптоматики, ее продолжительность в зависимости от локализации и размеров раковых опухолей, выявленных в процессе наблюдения за больными после эндоскопической полипэктомии

Локализация и количество опухолей	Нет жалоб		Ухудшение самочувствия						Всего больных		
			менее 6 месяцев			более 6 месяцев					
	< 2 см	2-4 см	> 4 см	< 2 см	2-4 см	> 4 см	< 2 см	2-4 см		> 4 см	
Прямая кишка	1	1	2	2	2	1	1	1	1	13	28,3%
Сигмовидная	5	4	3	-	-	1	1	1	-	15	32,6%
Нисходящая	1	2	-	-	-	1	-	-	-	4	8,7%
П-ободочная	-	1	1	1	-	-	-	-	-	3	6,5%
Восходящая + слепая	2	2	1	-	-	1	-	-	1	7	15,2%
Множественные опухоли	-	1	-	-	1	-	1	-	1	4	8,7%
Итого:	9	11	7	3	3	4	4	4	3	46	100,0%

27 (58,7%) 10 (21,7%) 9 (19,6%)

продолжительности в зависимости от количества, размеров и локализации раковых опухолей, выявленных в процессе наблюдения за больными после удаления у них доброкачественных полипов. Из таблицы можно видеть, что более чем в половине наблюдений (58,7%) больные не предъявляли каких-либо жалоб на изменения самочувствия. У 21,7% больных отмечены такие изменения лишь в течение нескольких месяцев (до 6 месяцев) и только у 19,6% пациентов отмечалась большая продолжительность ухудшения самочувствия (до 18 месяцев).

При анализе подобных показателей у больных с метакронным раком, выявленными в процессе наблюдения (табл. № 51), видно, что отсутствие жалоб на ухудшение самочувствия отмечено у сравнительно меньшего числа больных (37,6%), что, вероятно, связано с перенесенными операциями и большей настороженностью больных. Более чем в 2 раза чаще, чем после полипэктомии (48,4%), больные этой группы стали предъявлять различные жалобы на нарушения самочувствия незадолго до обследования (до 6 месяцев). Что касается качественных особенностей выявленных изменений, то оказалось, что они существенно не различаются в обеих группах больных. К наиболее характерным для рака толстой кишки симптомам, по мнению большинства исследователей, относятся выделения крови из прямой кишки, боли в животе, изменения характера стула, а также признаки кишечной непроходимости (А.М. Ганичкин, 1970; А.П. Баженова, Л.Д. Островцев, 1969; В.Д. Федоров с соавт., 1980 и др.). Последний симптом мы не встречали в процессе наших наблюдений, поскольку интервалы между ними не превышали 1,5-2 года. Помимо перечисленных мы отмечали также ряд других симптомов, которые многие авторы относят к общим -

Таблица № 51.

Наличие клинической симптоматики, ее продолжительность в зависимости от локализации и размеров метатронных раковых опухолей, выявленных в процессе наблюдения за больными после операций по поводу рака толстой кишки

Количество и локализация опухолей	Нет жалоб				Есть жалобы				Всего больных	
	< 2см		> 4см		менее 6 месяцев		более 6 месяцев			
	2-4см	> 4см	< 2см	> 4см	< 2см	> 4см	2-4см	> 4см		
Прямая кишка	2	1	2	2	1	3	1	1	13	14,0
Сигмовидная	2	1	2	1	1	13	1	1	23	24,7
Нисходящий отдел	1	2	1	1	-	3	-	1	9	9,7
П-ободочная	4	4	1	1	-	5	-	1	17	18,3
Слепая и восход. кишка	3	5	4	2	2	8	-	1	23	24,7
Множественные опухоли	-	-	-	1	2	1	-	1	3	8,6
Итого:	12	13	10	3	9	33	2	3	93	100,0
	35 (37,6%)		45 (48,4%)		13 (14,0%)					

снижение аппетита, похудание, анемия, астения и др.

Выделение крови из прямой кишки, как самостоятельный симптом, отмечен нами у 23 из 34 больных, а у II человек периодические выделения крови сочетались с болями в животе, явлениями астении, похуданием, снижением аппетита. Однако, ввиду того, что кишечное кровотечение оказалось наиболее патогномичным симптомом для рака толстой кишки, мы сочли целесообразным выделить его в качестве ведущего (табл. № 52). При анализе клинической симптоматики в тех случаях, когда признаки кишечного кровотечения отсутствовали, у большей части больных отмечено сочетание двух или большего числа симптомов, однако, практически, в каждом наблюдении один из них существенно преобладал над другими.

Выделение крови из прямой кишки чаще отмечалось у больных с опухолями дистальных отделов толстой кишки (табл. № 52), болевой синдром и нарушения стула, примерно, с одинаковой частотой имелись у больных при всех локализациях рака, а общие симптомы преобладали у больных с расположением раковых опухолей в правых отделах толстой кишки. Чаще различные клинические проявления имели место у больных с метакронным раком и множественными опухолями. Из таблицы № 8 можно видеть, что частота жалоб в значительной степени зависит от размеров опухолей, большая часть ^{из} которых отмечена у больных с опухолями, размеры которых превышали 4 см, в том числе у 10 больных со множественными опухолями.

Суммируя полученные данные, необходимо констатировать, что они, в основном, соответствуют сложившимся представлениям о качественных особенностях клинических проявлений у боль-

Таблица № 52.

Особенности клинической симптоматики у больных, у которых произошло развитие рака толстой кишки в процессе эндоскопического наблюдения, в зависимости от локализации опухолей

Характер клинической симптоматики Локализация опухолей	Нет жалоб		Выделение крови и слизи		Боли в животе		Растройство стула		Общие симптомы		Всего больных	
	п/э	: метак-ронн.	п/э	: метак-ронн.	п/э	: метак-ронн.	п/э	: метак-ронн.	п/э	: метак-ронн.		абс. %
Прямая кишка	4	5	2	7	1	5	1	1	-	-	26	18,7%
Сигмовидная	12	5	3	7	2	6	1	1	-	1	38	27,4%
Нисходящий отдел	3	4	1	2	-	2	-	1	-	-	13	9,3%
П-ободочная	2	9	1	2	1	1	-	3	1	-	20	14,4%
Слепая и восходящая кишка	5	12	2	2	-	3	1	2	1	1	30	21,6%
Множественные опухоли	1	-	1	4	1	3	-	1	-	1	12	8,6%
Итого:	27	35	10	24	5	20	3	9	3	3	139	100,0%
		62		34		25		12		6		
		(44,6%)		(24,5%)		(18,0%)		(8,6%)		(4,3%)		

Сопоставление опухолей

ных раком толстой кишки, когда признаки непроходимости еще отсутствуют.

Необходимо остановиться также на том, что почти у половины больных - 62 (44,6%) развитие рака в различных отделах толстой кишки не сопровождалось заметными нарушениями самочувствия. У 55 человек (39,6%) различные нарушения появились менее чем за 6 месяцев до обнаружения опухолей и только у 22 больных (15,8%) клинические проявления заболевания имели большую длительность. Эти результаты свидетельствуют скорее против точки зрения о том, что развитие рака обязательно сопровождается в той или иной мере ухудшением самочувствия больных. Поэтому хорошее самочувствие больных отнюдь не может, как нам представляется, в каждом конкретном случае быть надежным показателем, исключающим возможность развития рака.

Появление в короткие сроки различных клинических симптомов более чем у трети больных перед обнаружением у них раковых опухолей свидетельствует о динамизме и высоких темпах изменений, происходящих в организме больных. Эти данные подтверждаются в определенной мере корреляцией между большей частотой, а также длительностью клинических нарушений и большими размерами обнаруженных опухолей (см. табл. № 50, 51, 53), что также соответствует наблюдениям большинства исследователей.

Изучение особенностей клинической симптоматики у больных в период появления у них раковых опухолей позволило получить весьма важную информацию, в первую очередь, о сроках ее появления, однако эти данные все же носят косвенный характер. Исследование обстоятельств возникновения рака в толстой кишке с помощью эндоскопических методов безусловно является одним из

Таблица № 53.

Особенности клинической симптоматики у больных, у которых произошло развитие рака толстой кишки в процессе эндоскопического наблюдения, в зависимости от размера опухолей

Наличие и харак- тер кли- нических симптомов	Нет клиниче- ских симптомов		Выделение слизи и крови		Боли в животе		Растройство стула		Общие симп- томы		Количество больных	
	метак- рон- ный рак после полип- экто- мии	метак- рон- ный рак после полип- экто- мии	метак- рон- ный рак после полип- экто- мии	метак- рон- ный рак после полип- экто- мии	метак- рон- ный рак после полип- экто- мии	метак- рон- ный рак после полип- экто- мии	метак- рон- ный рак после полип- экто- мии	метак- рон- ный рак после полип- экто- мии	метак- рон- ный рак после полип- экто- мии	метак- рон- ный рак после полип- экто- мии		
< 2 см	13	12	1	2	1	-	1	2	-	-	32	23,0
2-4 см	9	13	3	5	1	2	1	2	-	-	36	25,9
> 4 см	4	10	5	13	3	14	1	4	3	2	59	42,5%
Множествен- ные опухоли	1	-	1	4	-	4	-	1	-	1	12	8,6
И т о г о:	27	35	10	24	5	20	3	9	3	3	139	100,0
	62		34		25		12		6			
	(44,6%)		(24,5%)		(18,0%)		(8,6%)		(4,3%)			

самых интересных разделов работы, поскольку позволяет с большей точностью по сравнению с традиционными методами провести сопоставление тех событий, в процессе которых произошло развитие рака; более точно ответить на вопрос о темпах развития рака и его взаимоотношениях с железистыми полипами. Эти вопросы, как это можно было видеть из обзора литературы, являются ключевыми для совершенствования программ профилактики рака, а также для лучшего понимания процессов морфогенеза рака толстой кишки.

Необходимо еще раз подчеркнуть, что возможности проведения таких наблюдений ограничены деонтологическими рамками и поэтому касаются только тех случаев, когда заранее предсказать развитие рака не представлялось возможным.

Развитие рака толстой кишки в различные сроки после удаления доброкачественных полипов из толстой кишки в процессе эндоскопического наблюдения констатировано у 46 больных (см. табл. № 5, 9) в возрасте от 33 до 77 лет, мужчин было 26, женщин - 20 (см. табл. № 2). У всех больных эндоскопическая полипэктомия проведена в НИИ проктологии МЗ РСФСР, у 11 больных полипэктомия проводилась однократно, у 35 - многократно.

Развитие метакронного рака толстой кишки в различные сроки после операции отмечено в процессе наблюдения у 93 человек, исключая больных с различными формами диффузного полипоза. Установление этого диагноза, основывалось на результатах комплексного обследования, включавшего клинические и инструментальные методы, а также данные морфологического исследования удаленных препаратов и аутопсий. Наблюдения, где вновь выявленные опухоли, по данным комплексной оценки, не отвечали

общеизвестным критериям метакронного рака (S. Warren, O. Gates, 1932; Н.Н.Петров, 1947; Я.В.Минц, 1983), в анализируемую группу не вошли.

Возраст больных варьировал от 32 до 76 лет, мужчин было 58, женщин - 35 (см.табл. № 47). Из общего количества больных 40 пациентов были ранее оперированы в различных лечебных учреждениях и поступили в клинику НИИ проктологии, либо опухоли были выявлены в институте при обследовании. У 53 больных, оперированных в НИИ проктологии, метакронные раковые опухоли обнаружены в процессе динамического наблюдения за ними.

Данные о сроках выявления раковых опухолей у больных после эндоскопического удаления доброкачественных полипов и метакронного рака приведены в таблице № 54, из которой следует, что у больных после полипэктомии раковые опухоли чаще обнаруживались в сроки до 3 лет после удаления полипов, в то время как метакронный рак чаще диагностировался в сроки более 5 лет после операции.

Обращает на себя внимание тот факт, что у 21 больного раковые опухоли выявлены в пределах 1 года после удаления доброкачественных полипов (12), а также 9 метакронных опухолей, 7 из которых диагностированы у больных, оперированных в НИИ проктологии, что, по-видимому, связано с системой диагностического наблюдения, применяющейся в институте. Что касается локализаций, выявленных в процессе наблюдения раковых опухолей, то нам также не удалось выявить каких-либо закономерностей в их появлении в зависимости от локализаций удаленных полипов или впервые диагностированных метакронных раковых опухолей (табл. № 55). Можно лишь констатировать, что у большей

Таблица № 54.

Сроки выявления раковых опухолей у больных, наблюдавшихся после эндоскопического удаления полипов и операций по поводу рака толстой кишки

Группы больных	Сроки выявления раковых опухолей						Всего больных			
	до 1 года		1 - 3 года		3 - 5 лет			более 5 лет		
	абс.	%	абс.	%	абс.	%		абс.	%	
Первичные опухоли после полипэктомии	15	26,1	17	36,9	5	15,2	9	21,8	46	100,0
	Больные, перенесшие эндоскопическую полипэктомию									
Метахронные раковые опухоли	7	9,6	14	26,8	6	12,9	26	50,7	53	100,0
	Оперированные в НИИ проктологии									
Оперированные в других лечебных учреждениях										
	2	5,0	11	27,5	6	15,0	21	52,5	40	100,0
И т о г о:										
	24	17,3	42	30,2	17	12,2	56	40,3	139	100,0

Таблица № 55.

Локализация раковых опухолей в толстой кишке, выявленных в процессе эндоскопического наблюдения в зависимости от локализации удаленных полипов и впервые выявленных раковых опухолей

Локализация удаленных полипов	Состояние после удаления полипов		Состояние после операций по поводу рака					Количество больных		
	Солитарные полипы	Множественные полипы	Локализация впервые развившегося рака							
Локализация раковых опухолей	Прямая кишка	Сигмовидная кишка	Прямая кишка	Сигмовидная кишка	Нисходящая кишка	П-ободочная кишка	Слепая и восходящая кишка	Множественные опухоли	абс.	%
Прямая кишка	7	-	2	3	2	2	3	1	26	18,7
Сигмовидная	1	3	4	8	2	2	3	2	40	28,7
Нисходящая	-	-	4	4	-	-	1	-	14	10,1
П-ободочная	-	-	3	5	2	2	2	-	21	15,1
Слепая и восходящая кишка	-	-	7	7	3	3	4	2	29	20,9
Множественные опухоли	-	-	-	5	1	1	1	-	9	6,5
Итого:	8	3	20	30	11	13	14	5	139	100,0
	II	7,9%	35	25,2%	93	66,9%				

части больных (35) раковые опухоли развились после удаления множественных полипов и у II - после удаления солитарных полипов прямой и сигмовидной кишки. Такие же данные мы получили и у больных с метакронными раковыми опухолями: у значительной части которых - 50 больных (53,7%) в период, предшествовавший выявлению метакронного рака, отмечен рост полипов.

Итак, на основании проведенных сопоставлений исходных изменений у обследованных больных и результатов наблюдения мы показали, что большая вероятность развития рака отмечена у пациентов после удаления полипов с выраженной дисплазией и явлениями малигнизации, а также у больных, ранее оперированных по поводу рака толстой кишки, что полностью согласуется с мнением большинства исследователей. С другой стороны, оказалось, что в большинстве случаев отсутствует реальная возможность для предсказания локализации и времени развития рака.

Последнее положение не вполне согласуется с представлениями о развитии рака преимущественно из длительно существующих аденом. В связи с этим весьма важным представляется вопрос о ретроспективном анализе тех изменений, которые предшествовали и, возможно, сопутствовали развитию рака в толстой кишке. Для получения наиболее достоверных данных мы проанализировали результаты исследования у всех больных, у которых рак развился после эндоскопического удаления полипов (46 человек), а также у 53 пациентов, которые были оперированы по поводу рака и наблюдались в нашем институте.

При изучении состояния толстой кишки в период первой операции у больных, оперированных по поводу рака, мы столкнулись с рядом трудностей у тех пациентов, которые были оперированы

в других лечебных учреждениях, в особенности, когда с момента операции прошло 5 и более лет. Поэтому для получения более достоверных данных о сроках развития опухолей, темпах их роста, а также возможном субстрате их возникновения, мы проанализировали данные обследования только тех пациентов, которые были оперированы и наблюдались в НИИ проктологии (53 больных), разделив их на две группы:

1) больные, у которых оценка состояния толстой кишки основывалась на данных рентгенологического обследования, операционной ревизии и исследования резецированного препарата - 17 человек;

2) больные, у которых в дополнение к этим методам производилась колоноскопия в дооперационном или ближайшем (до 3 месяцев) послеоперационном периодах - 36 человек.

При оценке временного интервала между обследованием толстой кишки, при котором признаки рака отсутствовали, и обнаружением опухоли (таблица № 56) можно видеть, что немногим менее, чем у половины больных (44,4%) рак выявлялся в пределах 12-ти месяцев после обследования; у большей части больных - в более поздние сроки. Несмотря на сравнительно короткие интервалы между обследованиями, у 74,7% больных размеры выявленных раковых опухолей превышали 2 см. Крупные опухоли выявлялись при всех интервалах между наблюдениями, однако, они несколько чаще диагностировались при более продолжительных интервалах между обследованиями (44 из 74). В то же время опухоли небольшого размера (до 2 см) (22 из 25) существенно чаще выявлялись при коротких интервалах между наблюдениями ($p < 0,05$) Все опухоли, кроме одной узловой, были эндофитными блюдцеоб-

Таблица № 56.

Размеры диагностированных раковых опухолей в зависимости от временного интервала между эндоскопическим обследованием толстой кишки, при котором признаки развития рака отсутствовали, и обнаружением рака у больных, наблюдавшихся после эндоскопических полипэктомий и оперированных по поводу рака

Временной интервал	Размеры опухолей			более 4 см		абс.		%
	менее 2 см	2 - 4 см	более 4 см	п/э	метахр.	п/э	метахр.	
менее 12 месяцев	11	3	7	6	8	44	44	44,4
12 - 24 месяцев	3	5	5	2	4	24	24	24,3
более 24 месяцев	2	1	8	7	12	31	31	31,3
И т о г о:	16	9	20	19	24	99	99	100,0
	25 (25,3%)		35 (35,3%)		39 (39,4%)			

разными, инфильтративными или даже стенозирующими.

Оценка этих тенденций была бы неполной, если бы мы не рассмотрели данные, которые были получены в процессе операций и морфологического исследования удаленных препаратов о клинической стадии процесса (табл. № 57). Из этой таблицы можно видеть, что стадийность рака, т.е. степень "запущенности" процесса мало зависела от интервалов между наблюдениями. Самая многочисленная группа больных (66 человек) с III-ей клинической стадией рака примерно с одинаковой частотой представлена при всех сроках наблюдения, включая годичный интервал.

Несколько чаще (10 из 16) отмечена выявляемость ранних форм рака при малых (до 12 месяцев) интервалах между обследованиями. Отмечено также преобладание случаев "запущенного" рака у больных с метакронными опухолями по сравнению с пациентами, у которых рак развился после эндоскопических полипэктомий.

Эти данные, а также выявленная зависимость между выраженностью клинической симптоматики и размерами опухолей, позволяет говорить о более высоких темпах развития рака толстой кишки по сравнению со сложившимися теоретическими представлениями (В.П.Стрекаловский, 1978; Г.Н.Эмухвари, 1991).

Пожалуй наиболее важной частью настоящего исследования является вопрос о субстрате развития рака у наблюдавшихся больных. Термин "субстрат" является в значительной степени условным, поскольку речь в данном случае идет только о макроскопических изменениях в толстой кишке, размеры которых чаще всего составляет не менее 0,2-0,3 см. Под субстратом развития рака в рамках настоящего исследования, по-видимому, необходимо условиться понимать такие изменения в толстой кишке, которые

Таблица № 57.

Клиническая стадия рака, выявленного у больных в процессе эндоскопического наблюдения, в зависимости от продолжительности временного интервала между обследованием, при котором признаки развития рака отсутствовали и обнаружением опухоли

Клиническая стадия рака у больных после п/э и с метастазным раком	I - II		III		IV		V		Неизвестно		Количество больных
	полип-экто-мия	метастаз-экто-мия	полип-экто-мия	метастаз-экто-мия	полип-экто-мия	метастаз-экто-мия	полип-экто-мия	метастаз-экто-мия	полип-экто-мия	метастаз-экто-мия	
до 12 месяцев	8	2	14	15	2	1	2	1	2	-	44
12 - 24 месяцев	1	1	7	10	1	2	1	1	1	1	24
более 24 месяцев	3	1	5	15	1	4	1	1	1	1	31
Итого:	12	4	26	40	4	7	4	2	4	2	99
	I6		66		II		6				
	16,2%		66,7%		II, I%		6,0%				

были обнаружены при эндоскопических исследованиях, предшествующих обнаружению раковых опухолей, когда макроскопические признаки рака в толстой кишке еще не определялись. Рассмотрение этого вопроса в соответствии с предложенными критериями может оказаться весьма полезным, так как поможет лучше разобраться в этой мало исследованной области.

Сопоставление между теми изменениями в толстой кишке, локализация которых совпала с обнаруженными позднее раковыми опухолями, а также временными интервалами между обследованиями приведены в таблице № 58.

К этим изменениям относятся прежде всего полипы. Локализация полипов совпала с выявленными раковыми опухолями у 27 больных (27,3%), из них у 16 из 46 больных после полипэктомии и у 11 из 53 человек с метакронными опухолями, что позволяет в этой серии наблюдений отчасти подтвердить концепцию развития рака из полипов.

Из этого числа больных у 16 (у 12 - после полипэктомии и у 4 - оперированных по поводу рака) развитие рака произошло непосредственно на месте многократно рецидивировавших аденом, в 13 из которых степень диспластических изменений нарастала постепенно, а еще в 3 - рак возник в сроки от 4 до 8 месяцев после однократного удаления аденомы. У остальных 11 больных раковые опухоли появились в зоне расположения мелких полипов (до 0,5 см), у 3 из них при морфологических исследованиях биоптаты этих полипов имели строение тубулярных аденом с умеренной дисплазией эпителия желез (в 7 наблюдениях эти аденомы были множественными, в 4 - солитарными). Эти данные безусловно позволяют подтвердить концепцию развития рака преимущественно

Таблица № 58.

Характер изменений, предшествовавших развитию рака толстой кишки у больных, наблюдавшихся после эндоскопической полипэктомии, и перед появлением метакронного рака в зависимости от временного интервала между обследованиями

Изменения, предшествовавшие развитию рака	Из полипа или на месте удаленного полипа		На месте макроскопически неизменной слизистой оболочки		В том же отделе толстой кишки, или в др. отд. толстой кишки		В том же месте ранее удаленных не рецидивировавших полипов		Нет точных данных	Всего больных	
	Из полипа	или на месте удаленного полипа	на месте неизменной слизистой оболочки	в том же отделе толстой кишки, или в др. отд. толстой кишки	в том же месте ранее удаленных не рецидивировавших полипов	в том же месте ранее удаленных не рецидивировавших полипов	в том же месте ранее удаленных не рецидивировавших полипов	в том же месте ранее удаленных не рецидивировавших полипов			
Менее 12 месяцев	13	4	3	5	4	2	-	2	3	5	44
12 - 24 месяцев	1	5	5	3	2	-	-	-	2	4	24
Более 24 месяцев	2	2	1	7	3	2	1	2	4	8	31
Итого:	16	11	9	15	9	4	1	4	9	17	99
	27 (27,3%)		24		17		5		26 (26,3%)		100,0%
	46 (46,4%)										

но из аденом в случаях, когда эти опухоли развились на месте рецидивных полипов, однако роль мелких тубулярных аденом с незначительной дисплазией эпителия в развитии рака в II наблюдениях, с точки зрения концепции поэтапного развития рака из полипов, представляется недостаточно ясной.

У 46 больных (46,4%) раковые опухоли развились в тех сегментах толстой кишки, где при предшествовавших эндоскопических исследованиях не было выявлено каких-либо макроскопических изменений. У 24 из них рак развился в тех отделах кишки, где полипы ранее не выявлялись и не удалялись; у 17 больных рак развился в тех отделах кишки, где ранее выявлялись или удалялись полипы, однако, их локализация не совпала с выявленной опухолью; у 5 больных раковые опухоли также выявлены на макроскопически неизменной слизистой оболочке, однако, в этом сегменте кишки были удалены не рецидивировавшие впоследствии полипы.

У 26 больных взаимосвязь между диагностированными опухолями и ранее выявлявшимися в этом сегменте кишки полипами представлялась не вполне ясной. 17 больных из этого числа в период, предшествовавший обнаружению метакронного рака толстой кишки, были обследованы клинически и рентгенологически (эндоскопическое исследование не проводилось). Каких-либо изменений на месте впоследствии обнаруженных опухолей у этих больных выявлено не было. Однако сравнительно меньшая эффективность рентгенологического исследования в выявлении новообразований размерами 4 мм и менее (В.М.Араблинский с соавт., 1987; W.I. Wolff, H.Shinya, 1973) не позволили считать эти данные достаточно точными.

у 9 больных, наблюдавшихся после полипэктомии, также не было вполне четких данных об изменениях, которые можно было бы считать предшественными развитию рака. У 3 из них локализация удаленных доброкачественных полипов и рака совпадала, однако срок между наблюдениями составил около 5 лет. Еще у 3 больных наличие мелких полипов (до 0,3 см) в области впоследствии развившихся опухолей нельзя было подтвердить из-за больших ее размеров и обнаружения при морфологическом исследовании мелких аденом проксимальнее этой опухоли, что не позволяло достаточно достоверно ответить на вопрос: развилась эта опухоль на месте ранее обнаруженных полипов или при морфологическом исследовании выявлены новые полипы, появившиеся вместе с опухолью. В 3 других наблюдениях примерное совпадение локализации удаленных полипов и рака не давало возможности исключить возможность развития рака на фоне макроскопически неизменной слизистой оболочки.

Представленные статистические и клинические данные не вполне, как можно видеть, соответствуют теоретическому положению о преимущественном развитии рака из крупных длительно существующих аденом. В то же время определенная взаимосвязь между развитием рака в толстой кишке и морфологическим строением удаленных полипов выявилось при анализе наших наблюдений (табл. № 59).

Большая часть раковых опухолей, развившихся непосредственно из полипов (у 16 из 27 больных: 12 из 16 после удаления полипов; 4 из 11 - с метакронным раком), возникла на месте ранее неоднократно удалявшихся рецидивных железисто-ворсинчатых аденом, практически независимо от первоначально зафиксиро-

Таблица № 59.

Характер локальных изменений, предшествовавших развитию рака толстой кишки, в зависимости от наличия и морфологического строения удаленных полипов

	Из полипов или на месте удаленного полипа	На месте макроскопически неизменной слизистой оболочки полипов не было вовсе или были в других отд. полипов	В том же отделе, что и полипы	на месте ее удаленных не рецидив. полипов	Нет точных данных	Всего больных
Характер изменений предшествовавших развитию рака	после метатронный рак	после метатронный рак	после метатронный рак	после метатронный рак	после метатронный рак	
Наличие полипов и морфологическое строение удаленных полипов	2	4	5	8	10	12
I						
Железистые с незначительной умеренной дисплазией эпителия	-	2	1	2	4	15
Железисто-ворсинчатые с умеренной дисплазией эпителия	6	1	1	1	2	12
Ворсинчатые с умеренной дисплазией эпителия	2	-	-	-	-	2

Таблица № 59 (продолжение)

	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
I												
Железистые, железисто-ворсинчатые и ворсинчатые со значительной дисплазией эпителия	6	2	2	1	2	3	-	2	-	-	-	16
Местный рак	1	1	1	1	1	1	1	-	-	2	-	8
Малигнизированные полипы	1	1	1	4	2	1	1	2	1	1	-	14
Полипов не было	-	-	1	-	8	-	6	-	-	-	17	32
Итого:	16	11	5	9	15	8	9	4	1	9	17	99
	27		46		26						99	
	(27,3%)		(46,4%)		(26,3%)						(100,0%)	

рованной в этих полипах степени выраженности диспластических изменений. В то же время развитие рака на фоне макроскопически неизменной слизистой оболочки в большинстве наблюдений (27 из 42: в 15 из 21 - после полипэктомии; в 12 из 21 - у больных, ранее оперированных по поводу рака) произошло после удаления полипов с выраженной дисплазией эпителия или малигнизированных полипов. Эти данные указывают на более высокую вероятность развития рака толстой кишки у больных после эндоскопической электроэксцизии железисто-ворсинчатых опухолей, малигнизированных полипов или полипов с выраженной дисплазией эпителия желез. При этом локализация раковых опухолей чаще (в 37 из 50 наблюдений) не совпала с локализацией удаленных полипов.

Большое значение при изучении морфогенеза раковых опухолей, с точки зрения большинства морфологов, имеет обнаружение в них ткани аденомы (В.С.Морсон, 1978; Т.Мито et. al., 1973 и др.). Результаты морфологического изучения препаратов кишок с удаленными опухолями представлены в таблице № 60. Из общего количества больных (99), у которых рак толстой кишки развился в процессе наблюдения, у 18 (18,3%) в краях опухолей при морфологических исследованиях выявлены фрагменты ткани аденом, что, примерно, соответствует данным других авторов (Т.Мито et. al., 1973; В.С.Морсон, 1978).

У больных после полипэктомии ткань аденомы в раковых опухолях обнаружена в 8 из 46 наблюдений (17,4%), а у больных с метакронным раком в 10 из 53 наблюдений (18,9%). Как видно, эти показатели существенно не различались в обеих группах. Необходимо отметить, что несколько чаще ткань аденом выявлялась в тех случаях, когда раковые опухоли развивались на месте по-

Таблица № 60.

Морфологическая характеристика раковых опухолей, развившихся в процессе клиничко-эндоскопического наблюдения, в зависимости от предшествовавших им локальных изменений слизистой оболочки

Характер локальных изменений предшествовавших развитию рака	Из полипов, на месте удаленного полипа		На месте макроскопически неизменной слизистой оболочки		На месте слизистой оболочки		Нет точных данных		Всего больных
	п/э	хрон.	п/э	хрон.	п/э	хрон.	п/э	хрон.	
Хорошо дифференциров. (без аденомы)	-	-	I	-	-	-	I	I	3
умеренно дифференциров. без полиповидной ткани в строме опухоли	10	8	9	10	6	6	4	1	5
низко дифференциров. с тканью аденомы в строме опухоли	4	2	-	3	I	I	-	2	3
низко дифференциров. без ткани аденомы в строме опухоли	-	I	-	I	-	-	-	I	1
низко дифференциров. с тканью аденомы в строме опухоли	I	-	-	-	I	I	-	-	2
Слизистый рак без ткани аденомы	I	-	-	-	I	-	-	-	2
Итого:	<u>16</u>	<u>11</u>	<u>9</u>	<u>15</u>	<u>8</u>	<u>9</u>	<u>4</u>	<u>4</u>	<u>9</u>
	27	24	24	17	5	5	5	17	26
	(27,3%)		46	(46,4%)					(26,3%)
									99
									100,0

липов - 25,9% (7 из 27 наблюдений), несмотря на то, что у всех этих больных отмечена III клиническая стадия рака, в то время как литературные данные свидетельствуют о более частом обнаружении аденоматозной ткани в опухолях при ранних формах рака (N.Lane et. al., 1971). У больных с опухолями, обнаруженными на фоне макроскопически неизменной слизистой оболочки в 6 из 46 наблюдений (13%) хотя и реже, но также обнаружена ткань аденом. Эти данные указывают, с одной стороны, не более частое обнаружение ткани аденомы в раковых опухолях, развившихся из полипов или на месте полипов по сравнению с опухолями появившимися на фоне макроскопически неизменной слизистой оболочки. С другой стороны, в связи с этим едва-ли достаточно убедительным может считаться доказательство происхождения рака ^{из/} крупных аденом каждый раз, когда в раковой опухоли выявляется ткань аденомы.

Можно также допустить, что несмотря на быстроту развития раковой опухоли на фоне макроскопически неизменной слизистой оболочки в ее морфогенезе все же принимает участие аденоматозная ткань. В этих случаях развитие опухолей, по-видимому, должно иметь принципиально иной механизм по сравнению с общепринятыми современными концепциями.

Завершая настоящую главу, посвященную анализу клинико-эндоскопических наблюдений за больными, у которых в процессе этого наблюдения развился рак толстой кишки, оказалось возможным сделать следующие основные выводы:

1. Развитие рака толстой кишки отмечено нами в 3,4% случаев (139 человека) от общего числа наблюдавшихся больных.
2. Развитие рака после эндоскопической полипэктомии констатировано в 2,2% наблюдений (46 больных) от числа пациентов,

обследовавшихся в сроки до 15 лет в этой группе.

3. Развитие метакронного рака толстой кишки отмечено нами в 5,1% случаев (93 больных) от общего количества пациентов, наблюдавшихся после клинически радикальных операций по поводу рака этой локализации.

4. Развитие рака в толстой кишке у значительного количества наблюдавшихся больных (44,6%) не сопровождалось сколько-нибудь выраженными нарушениями общего самочувствия. Продолжительность жалоб у 55,4% пациентов не превышала 12 месяцев и, как правило, коррелировала с такими же сроками, в течение которых эти опухоли были обнаружены. Продолжительность и интенсивность клинических проявлений были тем больше, чем больше были интервалы между исследованиями и размеры опухолей. Эти данные, а также выявление запущенных форм рака в 77,8% наблюдений, несмотря на короткие интервалы между обследованиями, указывают на высокие темпы развития рака толстой кишки, которые в большинстве наблюдений, по-видимому, не превышали 12 месяцев.

5. В большей части наших наблюдений - 46 (46,1%) развитие раковых опухолей произошло на фоне макроскопически неизменной слизистой оболочки без видимой связи с предшествующими аденомами. Отсутствие каких-либо изменений на месте впоследствии диагностированных раковых опухолей по данным рентгенологического обследования у 26 больных (26,3%) скорее всего подтверждают данные об отсутствии макроскопических изменений в зоне развития рака у большинства больных, однако, точность этого метода не позволяет с вполне достаточной достоверностью утверждать, что в каждом из этих наблюдений изменения эпителия на местах появления раковых опухолей действительно отсут-

ствоваали.

6. Реже - в 27 наблюдениях (27,3%) раковые опухоли выявлены в области расположения аденом, из них в 16 случаях развитие рака произошло непосредственно на месте многократно рецидивировавших аденом, в остальных 11 наблюдениях раковые опухоли в короткие сроки появились в зоне расположения мелких полипов (до 0,5 см), часть из которых имела строение тубулярных аденом с умеренной дисплазией эпителия желез.

7. Из общего числа больных (99), у которых в процессе наблюдения развился рак толстой кишки у 18 (18,3%), в краях опухолей обнаружены фрагменты аденом. Чаще они обнаруживались в тех случаях, когда рак развился на месте полипов - 25,9% (7 из 27 наблюдений), в опухолях, развившихся на фоне макроскопически неизменной слизистой оболочки, этот показатель составил 13% (6 из 46 наблюдений).

Полученные данные позволяют, безусловно, подтвердить концепцию поэтапного развития рака толстой кишки преимущественно из полипов лишь в 16 из наших наблюдений (16,2%), когда раковые опухоли появились на месте рецидивировавших аденом. В 11 случаях, когда быстрое развитие рака произошло в зоне расположения мелких большей частью длительно существовавших тубулярных аденом с умеренной дисплазией эпителия желез, их роль в формировании раковой опухоли представляется недостаточно ясной.

В большей части наблюдений мы констатировали появление раковых опухолей в течение коротких интервалов между наблюдениями на фоне макроскопически неизменной слизистой оболочки. Несмотря на обнаружение в части этих опухолей фрагментов аденоматозной ткани достаточно убедительные доказательства их

происхождения из аденом — отсутствуют. Таким образом, высокие темпы развития рака и отсутствие практической возможности для предсказания сроков, времени и локализации раковых опухолей мы отметили в 83,8% наших наблюдений.

Еще одним важным аспектом представляется тот факт, что в процессе наблюдения произошло развитие, по крайней мере, 2-х типов рака толстой кишки, каждый из которых, несмотря на морфологическое сходство, обладают существенными различиями в биологическом отношении:

1. К более редкому типу рака, который мы наблюдали у 16 больных (16,2%), можно отнести те наблюдения, когда опухоли развивались на месте рецидивных распластанных или стелющихся железисто-ворсинчатых аденом. Эти опухоли характеризовались склонностью к рецидивированию, нарастанию диспластических изменений в эпителии чаще в течение от 1,5 до 5 лет. Только в 31,2% случаев развившиеся у них раковые опухоли относились ко II клинической стадии и 56,2% — к III клинической стадии. Это указывает на относительно высокие темпы их озлокачивания. Эти данные подтверждаются благоприятными отдаленными результатами эндоскопических вмешательств более чем у 300 больных с такими опухолями, в том числе — 67 малигнизировавшими (В.В.Веселов с соавт., 1990).

2. Более часто — у 83 больных (83,8%), среди которых преобладали случаи развития рака на фоне макроскопически неизменной слизистой оболочки, либо в сегментах, где имелись мелкие полипы, мы оказались свидетелями стремительного развития эндофитных раковых опухолей, преобладающая часть которых (81,9%) в течение этого времени, по данным морфологических ис-

следований относились уже к III и даже IV клинической стадии.

Легко можно видеть, что основным различием между этими типами рака являются исходные изменения в эпителии (субстрат), при которых эти опухоли развиваются. Субстрат развития опухолей у большей части больных макроскопически установить не удалось, в то же время именно темпы появления этих опухолей и сравнительно больший их динамизм взаимодействия с организмом больных (злокачественность) должен определяться именно стратегией функционирования генома клеток, из которых состоят эти опухоли. По существу нам ни в одном наблюдении не удалось обнаружить переходные изменения, которые свидетельствовали бы о выраженных диспластических изменениях в эпителии. Это свидетельствует о высоких темпах изменений в геноме эпителиальных клеток, которые в короткие сроки претерпели малигнизацию. Напротив, опухоли, происхождение которых было связано с длительным существованием крупных аденом, отличались значительно меньшей скоростью нарастания дисплазии в эпителии. Кроме того, сами аденомы представляли собой четко различимую промежуточную фазу в процессе малигнизации эпителиальных клеток. Таким образом, с нашей точки зрения, отличия между развитием описанных типов рака заключаются не столько в скорости, сколько в существенных качественных различиях механизмов превращения генома нормальных эпителиальных клеток в злокачественные.

Что касается чисто практического аспекта, вытекающего из проведенного анализа наших наблюдений, то вероятно нет достаточных оснований для оптимизма, который до настоящего времени разделяется многими авторами по поводу того, что профилактическое удаление полипов сможет существенно снизить частоту рака

толстой кишки, поскольку полипы, как мы это видели, являются потенциальным источником рака I-го типа, реже встречающегося, более предсказуемого, медленнее развивающегося.

В то же время с помощью полипэктомии не удалось предотвратить развитие рака в толстой кишке, у большей части больных. Как показали наши данные, именно эти опухоли оказались наиболее динамичными в своем развитии.

ГЛАВА VI. ОСОБЕННОСТИ МИКРОСТРУКТУРЫ СЛИЗИСТОЙ ОБОЛОЧКИ ТОЛСТОЙ КИШКИ У БОЛЬНЫХ С РАЗЛИЧНЫМИ ТИПАМИ ОПУХОЛЕЙ

6.1. Хромо- и колономикроскопическая характеристика опухолей толстой кишки.

Разработка методических принципов проведения исследований эпителия толстой кишки с помощью хромоколоноскопии и колономикроскопии была проведена с целью получения наиболее объективной информации об особенностях прижизненного поглощения красителей непосредственно клетками эпителия через их щеточную кайму. Необходимо было также свести к минимуму погрешности исследований, обусловленные наложениями слизи на эпителиальной поверхности. Первым этапом исследований с применением хромо- и колономикроскопии было изучение характера прижизненной окраски эпителиальных опухолей толстой кишки в зависимости от их морфологического строения, поскольку, как полагают многие авторы, так и с нашей точки зрения, такие данные могли бы улучшить качество диагностики опухолей, имеющих небольшие или даже микроскопические размеры. Учитывая противоречивые данные литературы по вопросу о характере прижизненной окраски опухолей и, в частности, об интенсивном их окрашивании, как индикаторе малигнизации (Ю.В.Синев с соавт., 1984), мы провели собственное исследование прижизненной окраски опухолей.

Характер прижизненной окраски был изучен у 46 больных раком прямой и ободочной кишки, у 37 больных с различными анатомическими типами ворсинчатых и железисто-ворсинчатых аденом, а также у 61 больного с аденомами и гиперпластическими полипами толстой кишки (С.Л.Ханкин с соавт., 1983). *

Пробное нанесение раствора метиленового синего на раковые опухоли показало, что их поверхность действительно окрашивалась в темно-синий цвет. Однако после обработки поверхности опухолей по разработанной методике, предполагавшей удаление слизи и фибринных пленок, только в 3 из 46 наблюдений на ткани краев опухоли отмечались небольшие участки бледно-голубого прокрашивания, а эндомикроскопическая картина характеризовалась хаотическим расположением единичных окрашенных клеток на фоне основной массы неокрасившихся структур опухоли (фото I).

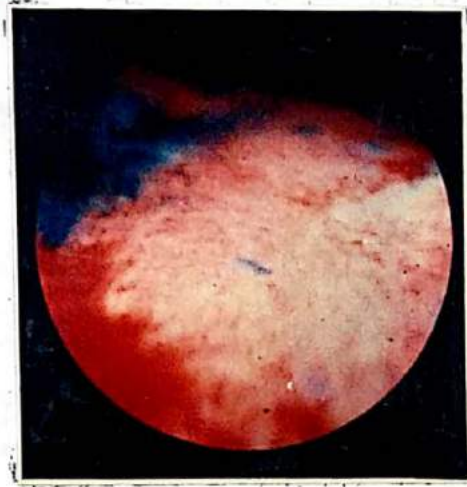


Фото I. Макроскопический вид поверхности раковой опухоли. Хромоскопия.

Все эти опухоли имели строение аденокарциномы с различной степенью дифференцировки. На основании этих данных можно полагать, что ткань аденокарциномы (этот тип рака является преобладающим морфологическим типом злокачественных опухолей в толстой кишке) плохо воспринимает прижизненную окраску.

Ворсинчатые и железисто-ворсинчатые опухоли удалены эндоскопически у 34 из 37 больных после проведения у них хромо- и колономикроскопии, 3 больных были оперированы. При гистологи-

ческом исследовании удаленных фрагментов в I случае выявлены местный рак в полипе, у 3 больных эти опухоли были малигнизированными. Все эти новообразования практически не окрашивались, небольшое количество красителя затекало в щели между ворсинками, оставляя неокрашенными ворсинчатые структуры опухоли. При эндомикроскопии отмечена незначительная по интенсивности окраска небольшого количества клеток эпителия, выстилающего ворсинки (фото 2).

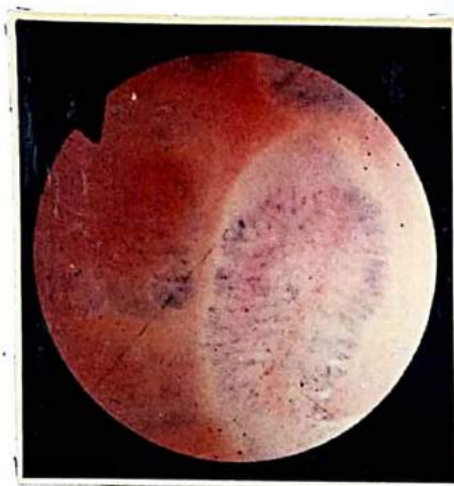


Фото 2. Эндомикроскопическая картина поверхности ворсинчатой опухоли. Увеличение 170 крат.

При изучении небольших полиповидных образований толстой кишки (до 0,6 см) оказалось, что они по-разному окрашиваются метиленовым синим.

Полипы размером 0,2-0,5 см, окрашивающиеся более интенсивно по сравнению с окружающей слизистой оболочкой, при гистологических исследованиях были идентифицированы как гиперпластические полипы. При эндоскопии они выглядят, как большая группа крипт, размер которых увеличен в 1,5-3 раза по сравне-

нию с окружающими криптами. Обращает на себя внимание деформация некоторых крипт, при этом их поверхность имеет овальную форму. Количество колоноцитов, образующих поверхностный эпителий крипт чаще всего увеличено. Темная окраска этих полипов обусловлена более интенсивной окраской клеток, формирующих их эпителиальную поверхность (фото 3).



Фото 3. Эндомикроскопический вид мелкого гиперпластического полипа. Увеличение 35 крат.

Полипы размерами 0,2–0,5 см, имеющие широкие основания, практически не воспринимавшие прижизненную окраску, выглядят в виде белесых пятен на фоне окрашивающейся в синий цвет слизистой оболочки. При колономикроскопии эти полиповидные образования выглядят в виде группы крипт, которые существенно шире нормальных крипт (в 3–6 раз). Гистологически в подавляющем большинстве случаев эти образования представляли собой трубчатые аденомы (фото 4 а, б).

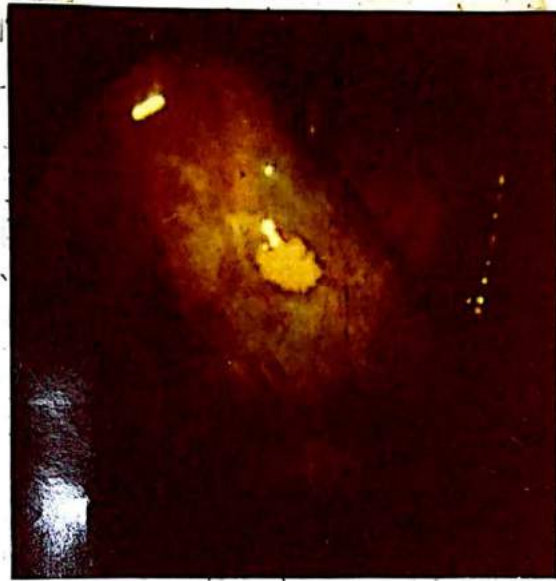


Фото 4 а. Хромоколоноскопия. Аденома плохо воспринявшая прижизненную окраску.

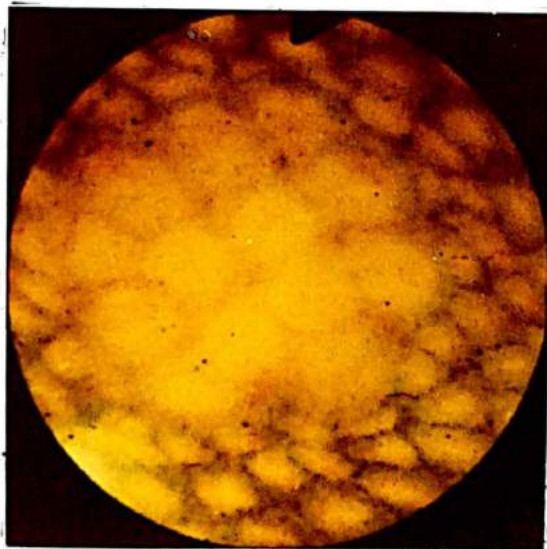


Фото 4 б. Эндомикроскопический вид мелкой аденомы.
Увеличение 35 крат.

Полиповидные образования, размер которых не превышает 0,6 см, окрашивающиеся менее интенсивно, чем окружающая слизистая оболочка, также довольно часто выявляются при хромоколоноскопии. При эндомикроскопии крипты эпителия сформированы, часто уменьшены в размерах. При гистологических исследованиях установлено, что такие полиповидные образования представляют собой гиперплазию лимфоидных фолликулов слизистой оболочки (фото 5).

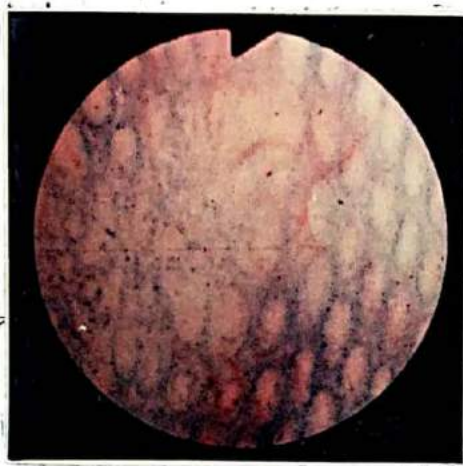


Фото 5. Поверхность слизистой оболочки над лимфоидным фолликулом. Увеличение 35 крат.

6.2. Колономикроскопическая и морфологическая характеристика микрообразований в слизистой оболочке толстой кишки.

Наряду с полиповидными образованиями, которые хорошо видны при обычных эндоскопических исследованиях, в слизистой оболочке имеются микрообразования, выявленные только с помощью хромо- и колономикроскопии. Эти образования не возвышаются над поверхностью слизистой оболочки, а размеры их, как правило, не превышают 0,5-0,7 мм. При эндомикроскопии эти образования представляют собой группу крипт, в большей или меньшей степени от-

личающихся размерами и клеточной архитектурой поверхностного эпителия от окружающей их слизистой оболочки. Эти данные, а также невозможность отнести эти образования к полипам в традиционном понимании этого термина, побудил нас привести отдельное рассмотрение результатов исследования микрообразований. Несмотря на морфологическое сходство микрообразований с полипами, мы тем не менее в процессе исследований получили данные, отличающиеся существенной новизной. По мнению многих исследователей, микрообразованиям чаще всего отводится роль предшественников более крупных образований - полипов (М.В.Беляев, 1988; S.R. Hamilton, 1983 и др.).

Результаты этой серии исследований изучены у 127 больных в возрасте от 26 до 73 лет. Мужчин было 59, женщин - 68. Из них у 22 человек в толстой кишке имелись солитарные и множественные доброкачественные полипы, у 24 - раковые опухоли, 57 - перенесли клинически радикальные операции по поводу рака в сроки от 2 до 10 лет, и у 24 пациентов контрольной группы макроскопические изменения в толстой кишке отсутствовали. Морфологические исследования проведены на 67 операционных препаратах у пациентов в возрасте от 26 до 73 лет (мужчин - 31, женщин - 36). оперированных по поводу рака прямой и сигмовидной кишки, так как именно в этой группе больных чаще выявлялись разнообразные изменения слизистой оболочки. Методика исследования заключалась в окрашивании слизистой оболочки операционных препаратов 0,1% водным раствором смеси, состоящей из 50% метиловой сини и 50% синего толуидина. Затем проводились исследования всей поверхности этих препаратов под стереомикроскопом, при этом определялись размеры и локализация очаговых изменений. Изучены также

результаты исследований 832 биоптатов слизистой оболочки у пациентов с раковыми опухолями толстой кишки, с доброкачественными опухолями и в контрольной группе. Полученные данные были сопоставлены с результатами прижизненной колономикроскопии и сканирующей электронной микроскопии.

6.2.1. Микроаденомы.

Данные об эндоскопической прижизненной характеристике микроаденом, в основном, состоят в увеличении площади составляющих их крипт в 2-5 раз. Их поверхностный эпителий отличается менее интенсивной окраской по сравнению с окружающей слизистой оболочкой, что не позволяет четко дифференцировать большую часть клеток. Хорошо видно, что расширение крипт в микроаденомах происходит, главным образом, за счет увеличения количества плохо окрашивающихся клеток (фото 6).

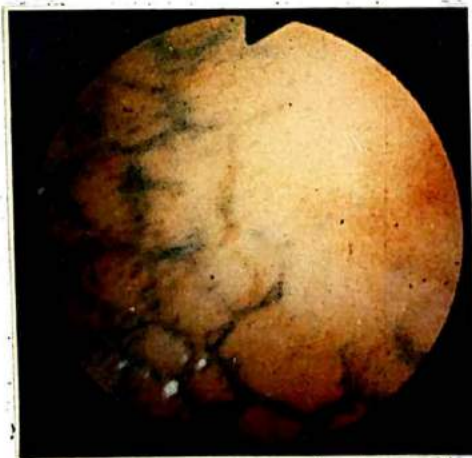


Фото 6. Расширение крипт в микроаденоме. Увеличение 35 крат.

Это указывает на преимущество центробежный характер перемещения эпителиального пласта из внутренней части желез аденомы в их поверхностную часть. Сохранение в поверхностном эпителии аденом интенсивно окрашивающихся колоноцитов по периметру крипт, косвенным образом указывает на то, что поверхностный эпителий каждой железы состоит из клеток, мигрировавших непосредственно из данной железы.

При осмотре операционных препаратов микроаденомы выделялись интенсивной окраской, деформацией и увеличением диаметра крипт до 0,2-0,3 мм (при норме до 0,1 мм). При микроскопическом исследовании микроаденомы отличались отсутствием полиповидного взбухания слизистой оболочки. Дисплазия эпителия обычно выражена незначительно. Необходимо указать на отсутствие значительного количественного преобладания микроаденом над количеством железистых полипов. Мы не отметили также какой-либо упорядоченности в расположении аденом и микроаденом относительно раковых опухолей у обследованных больных.

6.2.2. Очаги гиперплазии.

Наряду с микроаденомами определялись также мелкие очаги гиперплазии, которые отмечались равномерным расширением крипт в 1,5-3 раза (фото 7).

Отверстия желез имеют округлую форму, четко дифференцируются, устье железы заполнено белесой слизью. Поверхностный эпителий представлен интенсивно окрашенными колоноцитами с четко видимыми контурами и небольшим количеством рассеянных бокаловидных клеток.

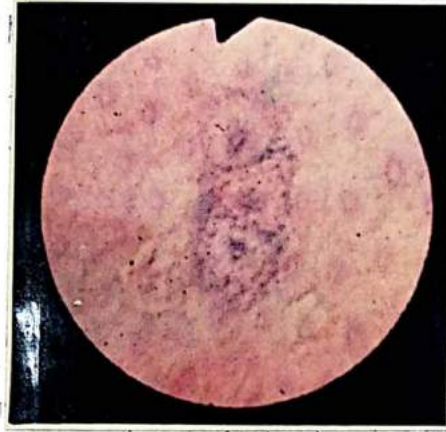


Фото 7. Очаг гиперплазии, состоящий из трех крипт.
Увеличение 35 крат.

Размеры апикальной части колоноцитов в небольших очагах гиперплазии часто увеличены до 8-12 микрон (в 1,5 раза) (фото 8)

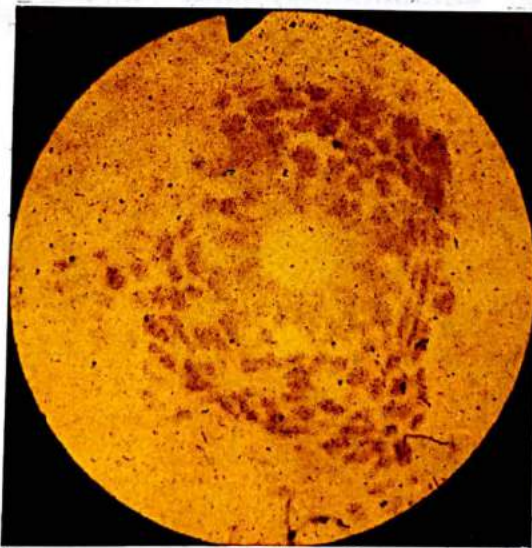


Фото 8. Очаг гиперплазии, состоящий из одной крипты.
Увеличение 170 крат.

Количество клеток, формирующих поверхность крипты, уменьшается примерно в 1,5 раза и составляет 200-250. По мере увеличения поверхностной части крипт в гиперпластических очагах количество клеток возрастает до 500-600 и более (фото 9).

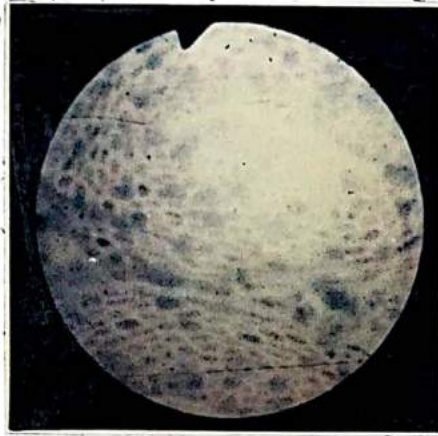


Фото 9. Крупный очаг гиперплазии. Увеличение 170 крат.

Отличительной особенностью клеточной архитектоники этих очагов является нарушение упорядоченности в расположении и ориентации клеток. Кишечные железы в гиперпластических очагах разграничиваются посредством межкрипталльных бороздок. Клетки поверхностного эпителия вокруг этих очагов плохо дифференцируются из-за слабой интенсивности прижизненной окраски. Отчетливо видимое разграничение кишечных желез в гиперпластических полипах как между собой, так и от окружающей их слизистой оболочки также косвенно указывает на определенную обособленность процессов клеточной кинетики как в очагах гиперплазии, так и в окружающем их эпителии.

Наибольшее количество очагов гиперплазии и гиперпласти-

ческих полипов (81,6%) располагалось в дистальных отделах толстой кишки. При этом количество микроскопических очагов гиперплазии, как правило, существенно превышало количество гиперпластических полипов.

По данным колономикроскопии микроаденомы и микроскопические очаги гиперплазии (как правило множественные) были выявлены у 55,1% обследованных больных (табл. № 61).

В контрольной группе больных микрообразования выявлены в 33% случаев, при раке - у 34,6%. В то же время у больных с полипами и у оперированных по поводу рака они определялись, примерно, с одинаковой, но вдвое большей частотой - 68,2% и 69,1%. Эти различия можно объяснить тем, что у больных со злокачественными опухолями обширные участки прилежащей к ним слизистой оболочки часто имели лишь диффузные изменения, не содержавшие микрообразований.

При морфологическом исследовании наряду с железистыми полипами и микроаденомами в слизистой оболочке операционных препаратов обнаружено 28 гиперпластических полипов и много (1037) очагов гиперплазии размерами менее 1 мм, в состав которых входило от 1 до 30 крипт. Под стереомикроскопом гиперпластические очаги отличаются более темной окраской, расширением крипт и незначительной их деформацией. На расстоянии до 3 см от раковых опухолей очаги гиперплазии встречались чаще, чем на расстоянии от 3 до 6 см от опухоли. При микроскопическом исследовании очаги гиперплазии отличаются удлинением крипт и расширением их просвета, эпителии крипт образуют складки и сосочковые разрастания. Среди эпителиальных клеток встречаются лишь единичные зрелые бокаловидные клетки, остальные клетки, выстилающие крипту,

Таблица № 61.

Наличие микроскопических образований у больных с различными изменениями в толстой кишке

Изменения в толстой кишке	Число больных	Гиперпластические образования		Микроаденомы		Общее число больных с микропухляками	
		Гиперпластические образования	Гиперпластические образования + микрораденомы	Микроаденомы	Гиперпластические образования + микрораденомы	абс.	%
Отсутствие макроскопических изменений	24	4	3	1	8	33,3	
Полипы	22	10	3	2	15	68,2	
Рак	26	6	2	1	9	34,6	
Состояние после радикальных операций по поводу рака	55	21	12	5	38	69,1	
И т о г о:	127	41	20	9	70	55,1	

имеют небольшие размеры, разную высоту и светлую цитоплазму, содержащую мелкие вакуоли слизи, окрашивающиеся альциановым синим в голубой цвет. Можно полагать, что эти клеточные элементы относятся к бокаловидным клеткам, не достигшим зрелого состояния. Таким образом, микроскопические очаги гиперплазии имеют точно такое же строение, как и гиперпластические полипы. Эти данные могут указывать на стадийность формирования гиперпластических полипов из очагов гиперплазии.

Морфологические исследования биоптатов и препаратов с микроскопическими изменениями в слизистой оболочке толстой кишки не позволили нам ни в одном случае обнаружить мелких образований, имеющих строение аденокарциномы, что косвенным образом подтверждает данные с большей потенциальной злокачественности крупных аденом по сравнению с новообразованиями небольшого размера.

6.3. Колономикроскопическая и морфологическая характеристика диффузных изменений эпителиальной поверхности у больных с новообразованиями толстой кишки.

Подробное изучение архитектоники поверхностного эпителия у больных с микроскопическими изменениями позволило установить важную, с нашей точки зрения, новую закономерность (S.L.Khankin, V.P.Strekalovsky, 1985). Оказалось, что впечатление о слабо выраженной прижизненной окраске аденом в значительной мере были обусловлены интенсивной окраской окружающей их эпителиальной поверхности. Интенсивная же окраска очагов гиперплазии наоборот отмечалась благодаря относительно более светлой окраске окружающего эпителия. Эти данные дали

возможность заподозрить, что слизистая оболочка толстой кишки имеет не единообразное строение, как это считалось ранее, а представляет собой мозаичную поверхность. Такое представление о строении слизистой оболочки полностью подтвердилось с помощью метода колономикроскопии. Было установлено, что в данном случае речь идет о двух различных типах клеточной архитектоники эпителиальной поверхности, каждый из которых имел сходство со структурой поверхностного эпителия либо микроаденом, либо очагов гиперплазии. Оказалось, таким образом, что каждый из этих типов архитектоники поверхностного эпителия был характерным либо только для аденом (I тип), либо только для гиперпластических очагов или полипов (II тип).

6.3.1. Эндомикроскопическая характеристика разновидностей строения эпителиальной поверхности, характерных для аденом и гиперпластических полипов

Для эпителиальной поверхности, на которой располагаются микроаденомы (I тип), характерно четкое разграничение поверхностного эпителия каждой крипты друг от друга за счет крупных клеток, размеры апикальной части которых составляют около 15-17 микрон, интенсивно окрашивающихся метиленовым синим. В то же время остальной поверхностный эпителий крипт, располагающийся между этими разграничениями и устьями, представлен мелкими бледно окрашивающимися клетками, диаметр апикальной части которых составляет 4-6 микрон. Именно интенсивная окраска более крупных клеток и их количество определяет, как оказалось, интенсивность окраски слизистой оболочки (фото 10 а, б; II).

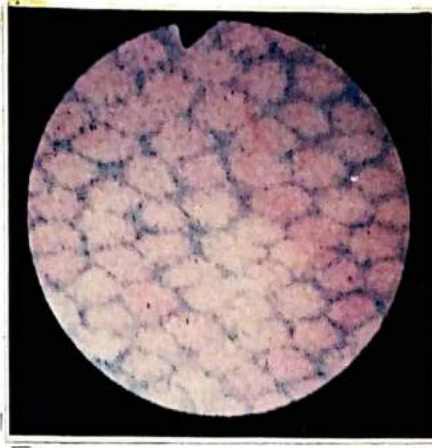


Фото 10 а. Эпителиальная поверхность характерная для аденом (I тип). Увеличение 35 крат.

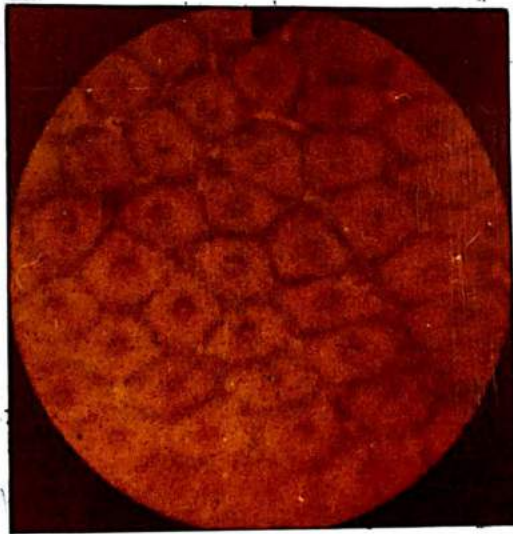


Фото 10 б. Разновидность эпителиальной поверхности I типа. Увеличение 35 крат.



Фото II. Эпителиальная поверхность характерная для аденом (I тип). Увеличение 170 крат.

Нами отмечено также, что количество крупных интенсивно окрашивающихся колоноцитов, разграничивающих крипты как в поверхности аденом, так и в окружающем эпителии, варьируют в широких пределах (от 30 до 150 и более). Отмечается тенденция нарастания количества этих клеток по мере увеличения возраста больных. Можно, таким образом, видеть, что определенные изменения происходят не только в аденомах, но и одновременно в окружающей их слизистой оболочке (фото I2, I3).

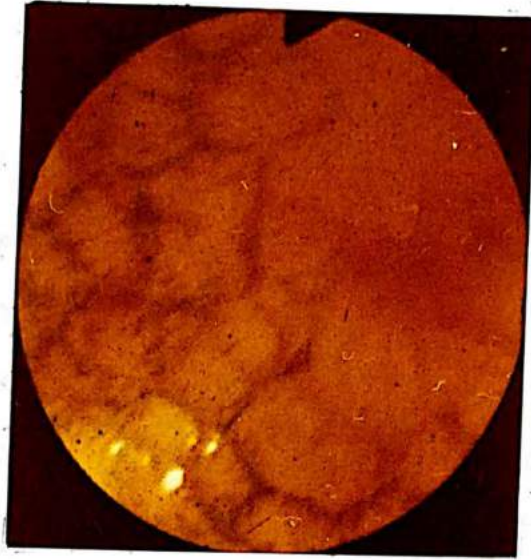


Фото 12. Микроаденома и окружающая ее эпителиальная поверхность у больного 33-летнего возраста. Увеличение 35 крат.



Фото 13. Микроаденома и окружающая ее эпителиальная поверхность у больного 67 лет. Увеличение 35 крат.

Эпителиальная поверхность, на которой располагаются гиперпластические очаги и более крупные полипы, представлена преимущественно мелкими клетками. Эти клетки располагаются в виде радиально ориентированных по отношению к устью "цепочек". Апоикальная часть клеток имеет овальную форму, длинники которых располагаются циркулярно вокруг устьев крипт. Часть клеток, располагающихся по периферии поверхности крипт, имеют признаки дистрофии - нечеткость контуров, умеренно деформированы. Четкого разграничения крипт посредством крупных клеток, как это было характерно для I-го типа эпителиальной поверхности, не наблюдается. Необходимо отметить, что поверхностный эпителий крипт разграничивается более или менее заметными межкрипталными бороздками, которые более четко видны на микрофотографиях гиперпластических очагов (фото I4, I5).



Фото I4. Эпителиальная поверхность, характерная для гиперпластических полипов и очагов (II тип). Увеличение 35 крат.

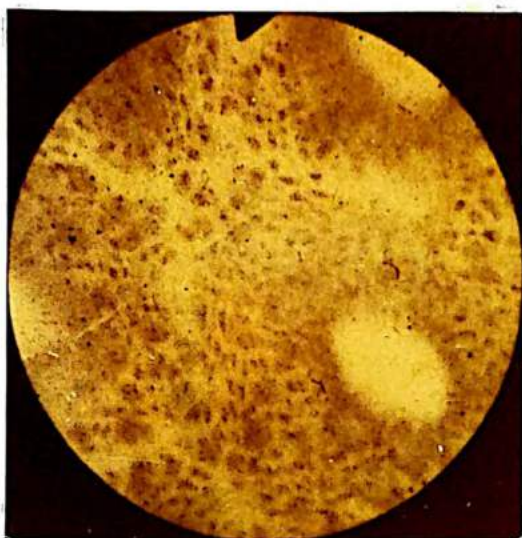


Фото 15. Эпителиальная поверхность, характерная для гиперпластических полипов и очагов (II тип). Увеличение 170 крат.

Увеличение количества и размеров гиперпластических очагов и полипов чаще наблюдалось у больных пожилого возраста и сопровождалось уменьшением интенсивности прижизненной окраски колоноцитов в окружающем эпителии, улучшением видимости поверхностно располагающихся сосудов, что соответствует дистрофическим процессам и свидетельствует о синхронности изменений в очагах гиперплазии и окружающем эпителии (фото 16).

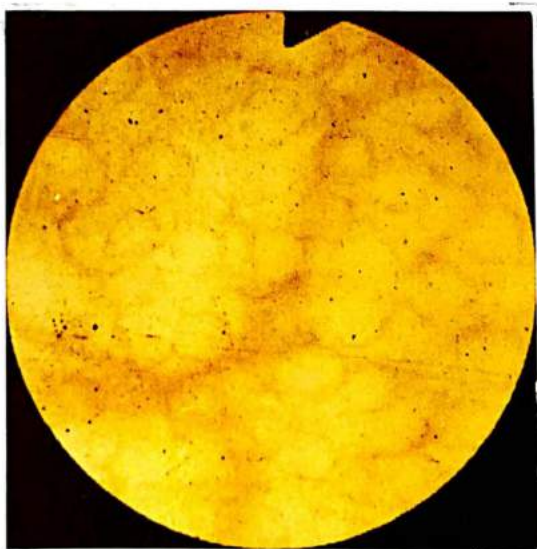


Фото 16. Эпителиальная поверхность II типа. Атрофические изменения. Увеличение 35 крат.

6.3.2. Диффузная гиперплазия слизистой оболочки толстой кишки.

Наряду с выявленными I и II типами строения эпителиальной поверхности, значительные по площади участки слизистой оболочки занимает еще одна разновидность ее архитектоники. Это поначалу дало нам основание выделить III тип архитектоники эпителия (S.L.Khankin, V.P.Strekalovsky, 1985¹, В.П.Стрекаловский с соавт., 1988), который наиболее часто встречался вблизи раковых опухолей. Однако позднее нам удалось выяснить, что этот тип строения поверхностного эпителия представляет собой не что иное как диффузную, преимущественно поверхностную гиперплазию слизистой оболочки толстой кишки, имеющую существенные отличия от очаговой гиперплазии - гиперпластических полипов (С.Л.Ханкин, 1989; S.L.Khankin, 1990; Л.Л.Капуллер с соавт., 1991). Она характеризуется большей распространенностью и часто занимает значительную площадь, что дает основание отнести ее к диффузному типу. Гиперплазированная слизистая оболочка эндоскопически (макроскопически) выглядит сморщенной, набухшей, сосудистый рисунок виден плохо или не дифференцируется вовсе, из-за чего эти изменения, часто ошибочно, расцениваются эндоскопистами как воспалительные (фото 17 а, б, в).

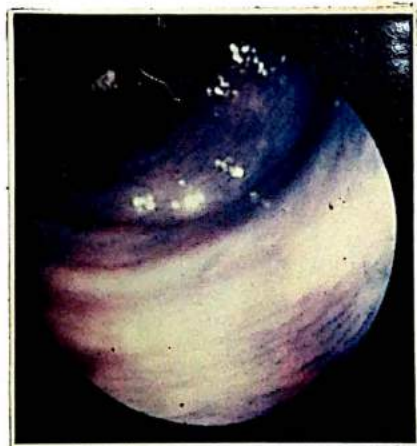


Фото 17 а. Гиперплазированная слизистая оболочка.
Хромоколоноскопия.

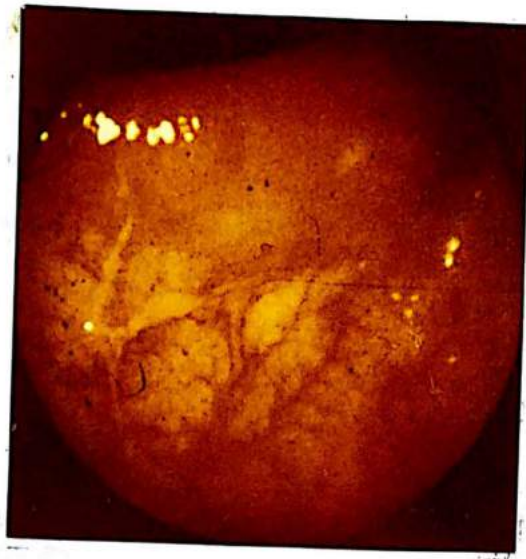


Фото 17 б. Граница между гиперплазированной слизистой оболочкой (на складке) и слизистой оболочкой с четким сосудистым рисунком. Колоноскопия.

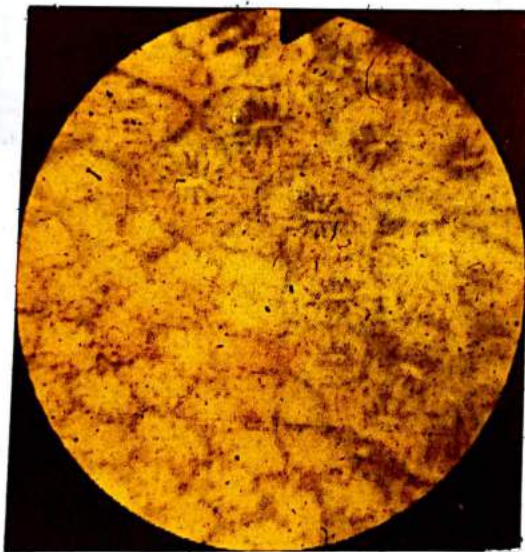


Фото 17 в. Граница между гиперплазированной слизистой оболочкой и эпителиальной поверхностью без признаков расширения крипт. Увеличение 35 крат

Отличительными особенностями этого типа строения эпителиальной поверхности по данным колономикроскопии чаще всего являются слабо выраженная обособленность крипт друг от друга посредством межкрипталльных бороздок и наличие в ней бокаловидных клеток. Оказалось также, что гиперпластические изменения диффузного типа имеют различную степень выраженности, поэтому мы сочли необходимым основываться на исходных показателях, характерных для этого (III) типа строения эпителиальной поверхности (фото 18).

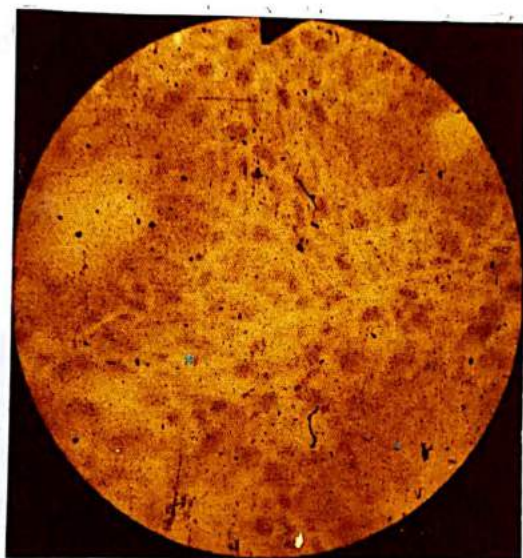


Фото 18. Эпителиальная поверхность III типа (без расширения поверхностной части крипт).

Устья крипт имеют округлую форму диаметром 35-40 микрон, заполнены озерцом слизи. Кишечные железы плохо обособлены друг от друга: отсутствуют интенсивно окрашенные метиленовым синим колоноциты по периметру крипт и межкрипталльные бороздки. Диаметр участков поверхностного эпителия каждой крипты составляет около 120-150 микрон, представлен 35-38 радикально ориентированными цепочками клеток, каждая из которых содержит по 10-12

колоноцитов. Таким образом, эпителиальная поверхность каждой крипты содержит около 400 клеток, среди которых определяются лишь единичные бокаловидные клетки.

Исходя из этих данных эндомикроскопии, а также с помощью стереомикроскопии, морфометрических исследований и на основании морфологической оценки можно выделить умеренную и выраженную диффузную гиперплазию.

При умеренной гиперплазии слизистая оболочка сморщивается, увеличивается количество безымянных борозд. Устья кишечных желез приобретают щелевидную форму, озера слизи практически не видны, что обуславливает более темную окраску слизистой оболочки (фото 19, 20).

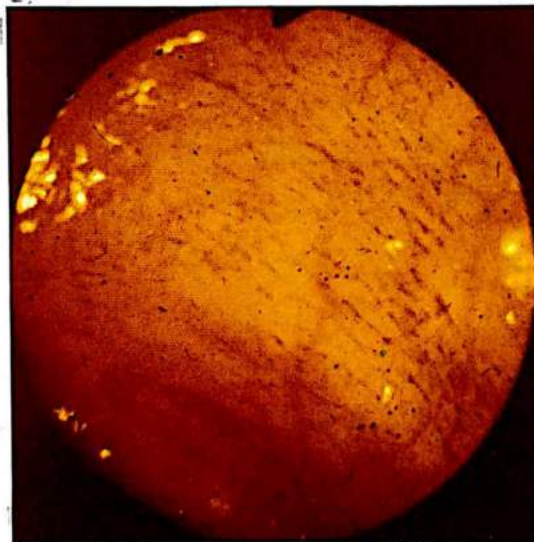


Фото 19. Макроскопический вид умеренной диффузной гиперплазии слизистой оболочки толстой кишки.

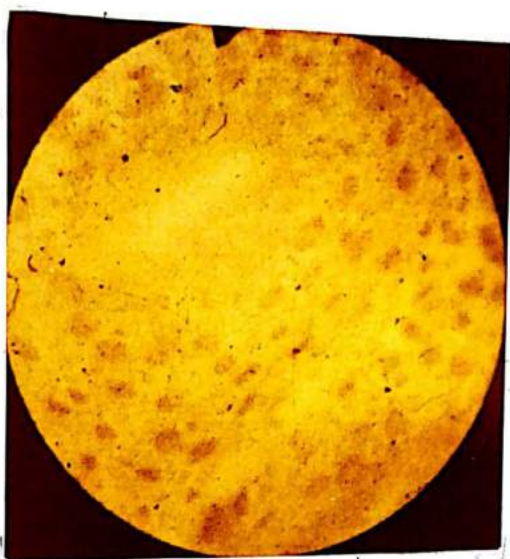


фото 20. Умеренно выраженная диффузная гиперплазия.
Увеличение 170 крат.

Диаметр участка эпителия, окружающего каждую крипту, составляет около 200 мкм, при этом увеличение его площади в 2-2,5 раза, вероятнее всего, свидетельствует об увеличении количества колоноцитов. Более точный подсчет клеток затруднен из-за недостаточно четкой видимости колоноцитов при витальной окраске такой эпителиальной поверхности. Количество бокаловидных клеток на поверхности каждой крипты колеблется в широких пределах - от 10 до 50, диаметр апикальной части этих клеток составляет около 10-12 мкм. В целом отмечается относительное увеличение эпителиальной поверхности.

Эту разновидность гиперплазии трудно выявлять при рутинных способах гистологического исследования препаратов, так как

щелевидный характер крипт и сморщивание поверхности вследствие увеличения ее площади происходит без существенного увеличения глубины и ширины кишечных желез. Нам удалось выявить различия между нормальным и гиперплазированным эпителием в 35% случаев лишь путем сравнения серии из 63 биоптатов с помощью слепого метода. Значительно более информативной оказалась методика исследования операционных препаратов под стереомикроскопом и с помощью сканирующего электронного микроскопа (фото 21 а, б).

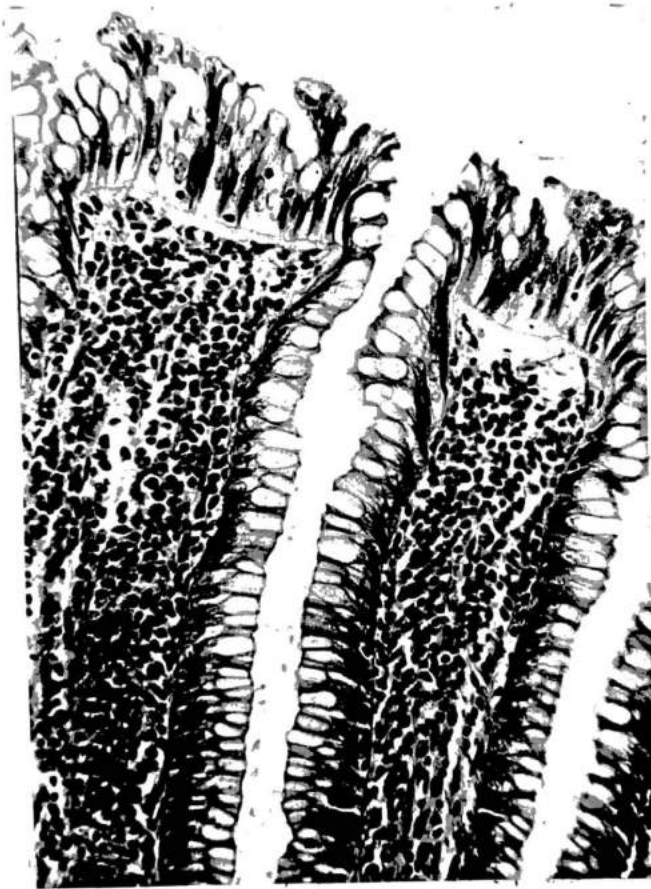


Фото 21 а. Умеренная диффузная гиперплазия. Окраска гематоксилин-эозин. Увеличение 150 крат.

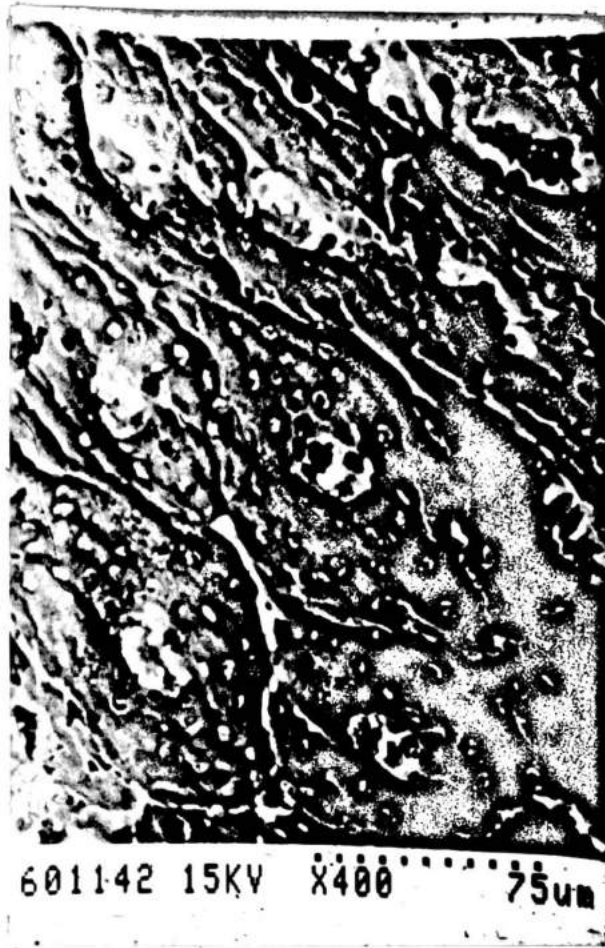


Фото 21 б. Умеренная диффузная гиперплазия. Сканирующий электронный микроскоп. Увеличение 400 крат.

При выраженной гиперплазии, которую в литературе называют переходной слизистой оболочкой, макроскопически слизистая оболочка разрыхлена, поверхность отличается избыточной неупорядоченной складчатостью, имеет шероховатый вид, неравномерную окраску, сосудистый рисунок отсутствует (фото 22), При эндомикроскопии устья крипт целевидные, сдавлены и деформированы (фото 23).

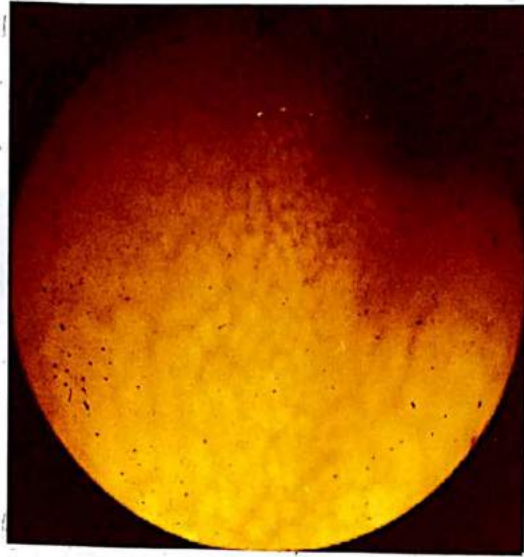


Фото 22. Выраженная диффузная гиперплазия слизистой оболочки толстой кишки. Макроскопический вид.



Фото 23. Выраженная диффузная гиперплазия слизистой оболочки. Увеличение 35 крат.

Диаметр эпителиальной поверхности, окружающей крипты, составляет до 300 мкм и более (фото 24).

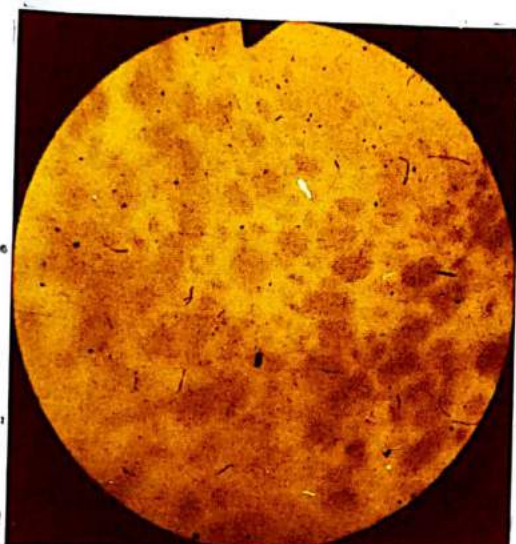


Фото 24. Выраженная диффузная гиперплазия слизистой оболочки. Увеличение 170 крат.

Таким образом, площадь эпителиальной поверхности вокруг каждой крипты пятикратно увеличивается. Колоноциты практически не дифференцируются, количество бокаловидных клеток достигает 100, диаметр их апикальной части составляет 16-18 мкм. Окраска слизистой оболочки интенсивно фиолетовая, что косвенно указывает на определенные функциональные изменения. Аналогичные результаты получены с помощью сканирующей электронной микроскопии (фото 25).



Фото 25. Выраженная диффузная гиперплазия слизистой оболочки толстой кишки. Сканирующий электронный микроскоп. Увеличение 600 крат.

Эти данные, а также отсутствие четких границ между криптами, по нашему мнению, свидетельствуют о своеобразной клеточной кинетике, при которой нарушается процесс сплывания клеток и миграция колоноцитов, по-видимому, не ограничивается пределами тех крипт, из которых эти клетки появились в поверхностном эпителии.

Чаще всего наиболее выраженные гиперпластические изменения диффузного типа определяются рядом с раковыми опухолями (фото 26).

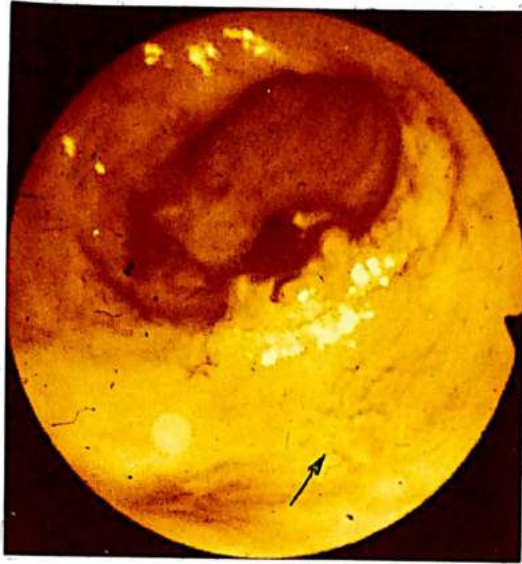


Фото 26. Участок диффузно гиперплазированной слизистой оболочки непосредственно соприкасающийся с раковой опухолью небольшого размера (1,5 см).

Менее выраженные диффузные изменения имеют характерную локализацию в области складок, физиологических сфинктеров в виде полей разнообразной конфигурации и размеров. В таблице № 62 представлены результаты изучения распространенности диффузной гиперплазии по длиннику толстой кишки у 160 больных моложе и старше 40 лет. Эти изменения изучены у пациентов без макроскопических изменений в толстой кишке, у больных с доброкачественными аденомами, раком толстой кишки, у оперированных по поводу рака в сроки от 2 до 5 лет. У всех этих больных обширные резекции толстой кишки не выполнялись. Каждая из 8 об-

Таблица № 62.

Распространение диффузной гиперплазии слизистой оболочки в различных отделах толстой кишки у больных с полипами, раком, у оперированных по поводу рака и контрольной группе в двух возрастных категориях.

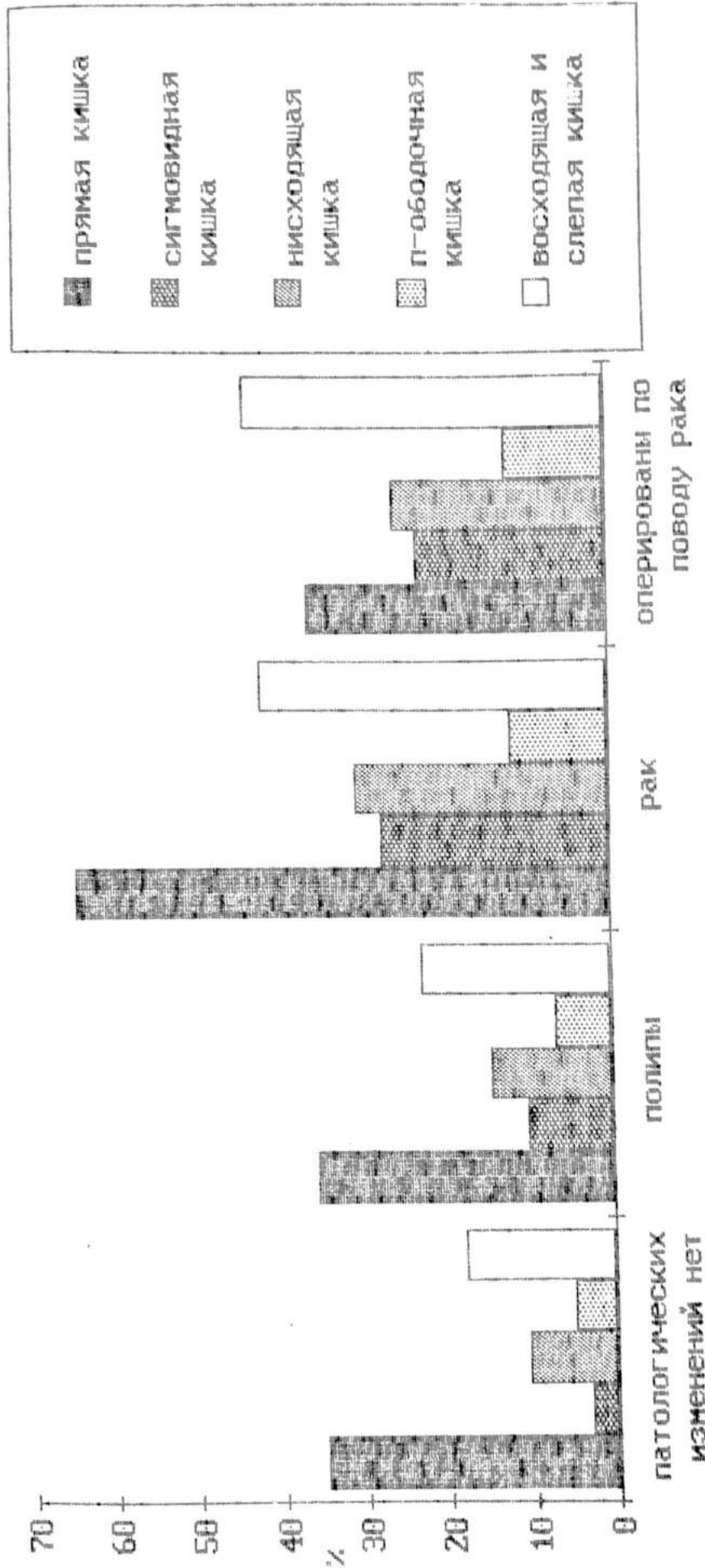
Группы больных:	Нет органической патологии в толстой кишке	Доброкачественные аденомы толстой кишки	Рак толстой кишки	Больные, оперированные по поводу рака толстой кишки
Моложе 40 лет				
Старше 40 лет				

следованных групп больных состоит из 20 человек. Распространение диффузной гиперплазии у каждого больного представлено в виде линий, схематически отражающих локализацию этих изменений в толстой кишке. У больных раком локализация опухолей обозначена на схеме коротким утолщенным штрихом, у оперированных по поводу рака точками обозначено расположение анастомозов. Из диаграммы № 2 (а, в) видно, что во всех 8 группах пациентов гиперпластические изменения диффузного типа чаще локализуются в правых и дистальных отделах толстой кишки ($p < 0,01$). Отмечается также определенная зависимость между распространенностью диффузной гиперплазии и возрастом больных, которая, однако, чаще не была статистически достоверной. Наибольшая распространенность и выраженность диффузной гиперплазии отмечена нами у больных раком толстой кишки по сравнению с полипносителями и контрольной группой ($p < 0,01$). Такое же соотношение было отмечено у больных, оперированных по поводу рака; "ДГ", как правило, имела большую распространенность в тех отделах, которые не были резецированы.

При гистологическом исследовании участков слизистой оболочки с выраженной диффузной гиперплазией отмечается увеличение диаметра и глубины крипт с извитостью их просвета. Эпителий крипт представлен большим числом крупных бокаловидных клеток, в которых почти вся площадь занята вакуолью слизи, превышающей обычные размеры в 2-3 раза. Бокаловидные клетки определяются и в поверхностном эпителии (фото 27), где в норме они встречаются в небольшом количестве и с мелкими вакуолями слизи.

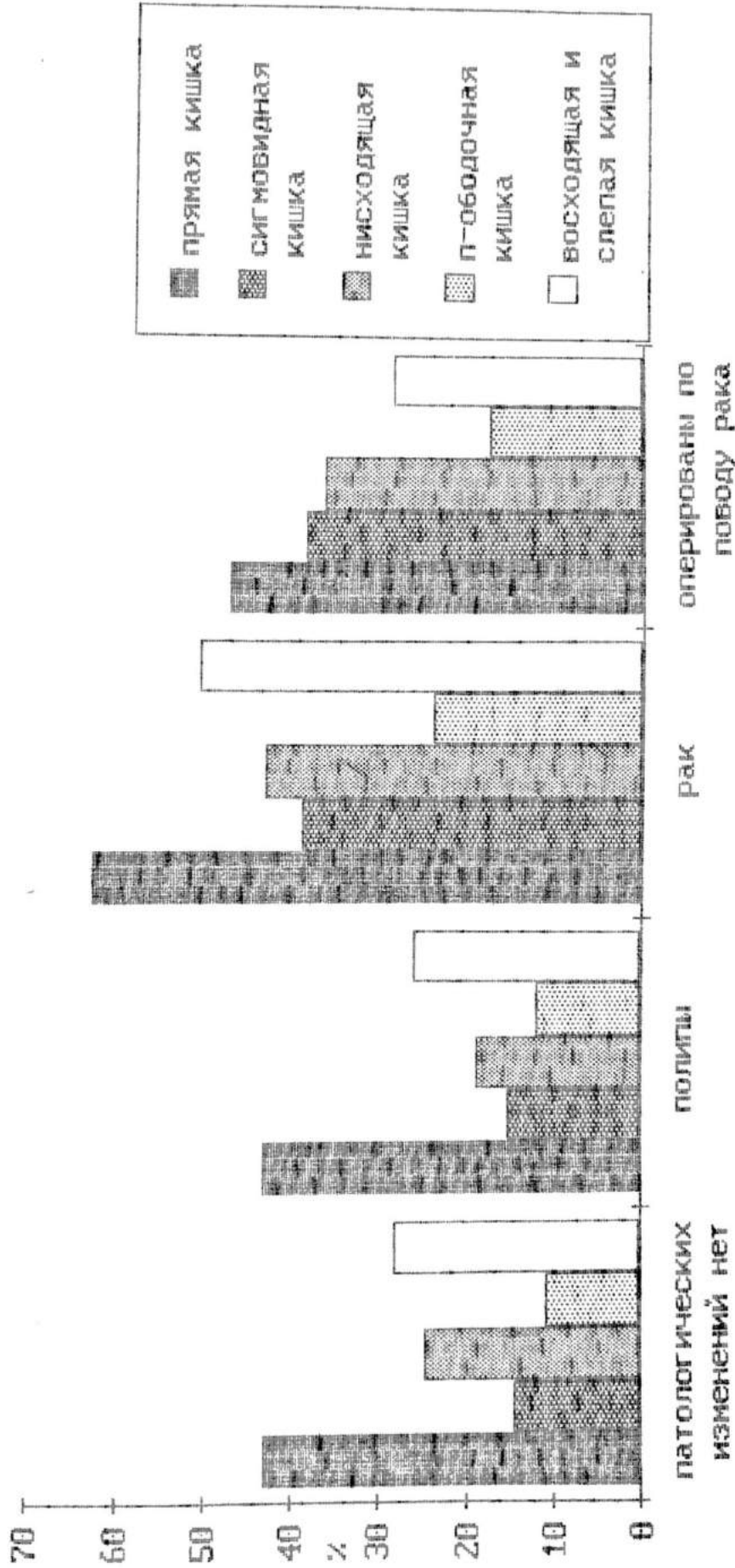
При этом типе гиперплазии можно говорить о перезревании бокаловидных клеток, которые перестают выделять слизь в просвет

РАСПРОСТРАНЕНИЕ ГИПЕРПЛАСТИЧЕСКИХ (ДИФФУЗНЫХ) ИЗМЕНЕНИЙ СЛИЗИСТОЙ ОБОЛОЧКИ В
РАЗЛИЧНЫХ ОТДЕЛАХ ТОЛСТОЙ КИШКИ У ПАЦИЕНТОВ МОЛОЖЕ 40 ЛЕТ



характер изменений в толстой кишке

РАСПРОСТРАНЕНИЕ ГИПЕРПЛАСТИЧЕСКИХ (ДИФФУЗНЫХ) ИЗМЕНЕНИЙ СЛИЗИСТОЙ ОБОЛОЧКИ В РАЗЛИЧНЫХ ОТДЕЛАХ ТОЛСТОЙ КИШКИ У ЛИЦ СТАРШЕ 40 ЛЕТ



характер изменений в толстой кишке

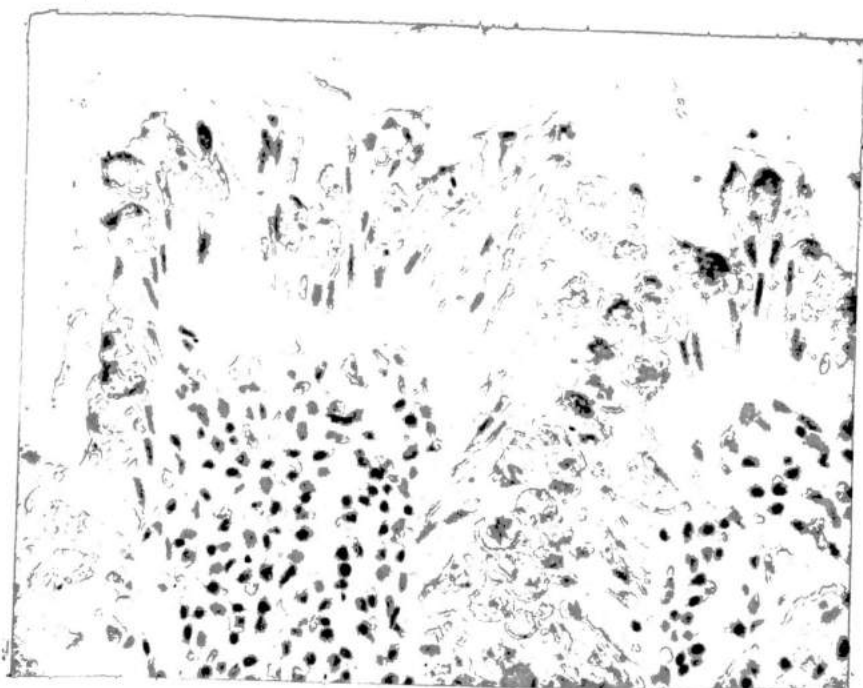


фото 27. Выраженная диффузная гиперплазия слизистой оболочки толстой кишки. Окраска на слизь. Увеличение 300 крат.

крипт, и она скапливается в цитоплазме клеток, о чем косвенно свидетельствует увеличение размеров клеток. Можно, таким образом, указать на определенные признаки усиления секреции бокаловидных клеток при диффузной гиперплазии.

Данные о диффузной гиперплазии также дают основание полагать, что описанные ее разновидности отражают стадийность формирования диффузных изменений, которые коррелируют с возрастом больных. Наибольшая распространенность и выраженность диффузных гиперпластических изменений слизистой оболочки, как правило, отмечалась у больных с раковыми опухолями и у оперированных по поводу рака. Кроме того, локализация диффузных гиперпластических изменений в толстой кишке, по-видимому, соответствует локализации рака толстой кишки в большей степени, чем это принято считать в

отношении классического предрака - аденом. Причины такой реакции слизистой оболочки, выражающейся, с одной стороны, в нарушении процессов сращивания, своеобразной клеточной кинетике и задержке созревания бокаловидных клеток, с другой, - в относительном увеличении эпителиальной поверхности, сопровождающихся сложными функциональными сдвигами, объяснить пока трудно, можно лишь полагать, что эти изменения обусловлены не воспалительной реакцией, а связаны с опухолевым процессом.

Помимо выделенных и описанных нами трех основных типов архитектоники поверхностного эпителия выявились и другие, которые, ввиду сравнительно небольшого количества наблюдений и малой распространенности, нами до настоящего времени не классифицированы.

Данные о распространенности каждого из трех типов строения поверхностного эпителия в пределах колономикроскопически исследованных сегментов сигмовидной кишки приведены в таблице № 63.

Оказалось, что единообразное строение поверхностного эпителия выявлялось сравнительно редко - у 15,7% больных. У большинства же больных (84,3%) отмечены разнообразные сочетания различных типов строения поверхностного эпителия. У больных с полипами и в контрольной группе чаще выявлялись I и II типы строения эпителиальной поверхности. У больных раком толстой кишки чаще обнаруживались диффузные гиперпластические изменения слизистой оболочки (III тип). У больных, перенесших операции по поводу множественных синхронных или метасинхронных раковых опухолей диффузная гиперплазия имела относительно большую распространенность, чем у оперированных по поводу солитарных раковых опухолей.

В заключение настоящей главы можно сказать, что результаты проведенных исследований свидетельствуют о полиморфизме измене-

Таблица № 63.

Качественная характеристика строения поверхностного эпителия слизистой оболочки у больных с доброкачественными, злокачественными опухолями и у лиц без макроскопических изменений в толстой кишке

Характер изменений в толстой кишке	Число больных	Однотипные структуры			Смешанные структуры		
		Тип I	Тип II	Тип III	с преобладанием: типа I	с преобладанием: типа II	с преобладанием: типа III
Без макроскопических изменений	24	4	2	-	II	7	-
Полипы	22	4	-	I	I5	2	-
Рак	26	I	-	3	5	2	I5
Состояние после радикальных операций по поводу рака	55	2	I	2	22	I5	I3
И т о г о:	127	II	3	6	53	26	28
		20 (15,7%)			107 (84,3%)		

ний в макроскопически нормальной слизистой оболочке толстой кишки у обследованных нами больных.

Эти изменения, как правило, имеют комбинированный характер и часто представлены микроаденомами, множественными очагами гиперплазии с соответствующей перестройкой окружающей их эпителиальной поверхности, а также диффузной гиперплазией. Каждый из этих типов изменений имеет определенную динамику и, по-видимому, связан с процессами "старения" эпителия толстой кишки. Труднее судить об их синхронности, однако, в части наблюдений такая взаимосвязь установлена. Эндоскопически, морфологически и микроэндоскопически мы выделили умеренную и выраженную степень диффузной гиперплазии слизистой оболочки толстой кишки, которые могут выявляться при обычной колоноскопии.

Описанные нами изменения, по-видимому, имеют определенное значение в канцерогенезе, так как достаточно велика вероятность того, что именно на их фоне в короткие сроки развиваются раковые опухоли.

Это относится исключительно к тем раковым опухолям, происхождение которых оказалось невозможным связать с крупными длительно существовавшими аденомами. Представляется маловероятным, что в этих наблюдениях появление раковых опухолей связано с последовательными изменениями в какой-либо одной из описанных разновидностей гиперплазии или в микроаденомах из-за отсутствия в них, как показали наши исследования, достаточно выраженных диспластических изменений.

В качестве более вероятной причины развития рака в этих наблюдениях можно было бы предположить нарушения нормальных межклеточных взаимодействий в эпителии. Возможность для нарушения

межклеточных взаимодействий должны неизбежно возникать, как мы это показали, из-за замедления процессов сдувания клеток, увеличения их количества, а также встречной направленности перемещения эпителиальных пластов не только в аденомах (где происходит преимущественно центробежное перемещение клеток в железах), но также и в участках диффузной гиперплазии, где преобладает сморщивание эпителиальной поверхности.

ГЛАВА УП. РЕЗУЛЬТАТЫ ДЛИТЕЛЬНОГО ЭНДОСКОПИЧЕСКОГО НАБЛЮДЕНИЯ ЗА БОЛЬНЫМИ С ОПУХОЛЯМИ ТОЛСТОЙ КИШКИ, У КОТОРЫХ СЛИЗИСТАЯ ОБОЛОЧКА ИЗУЧАЛАСЬ МЕТОДАМИ ХРОМОКОЛОНОСКОПИИ И ЭНДОМИКРОСКОПИИ.

В литературе имеются противоречивые данные об изменениях, предшествующих развитию рака толстой кишки. В последние годы, однако, вновь все чаще поддерживается мнение J.S.Spratt, L.V. Askermann (1958) о развитии рака "de novo" как на основании морфологических исследований (T.Shimoda et. al., 1989; S.Kuramoto, T.Ohara, 1989; K.Nakamura et. al., 1985; M.Nishizawa et. al., 1985), так и клинико-эндоскопических наблюдений (A.M.Lotfi et. al., 1986). Собственные данные по клинико-эндоскопическому наблюдению за больными с опухолями толстой кишки, как мы это могли видеть из предшествующего изложения материала, чаще всего свидетельствует о значительной частоте развития рака на фоне макроскопически неизменной слизистой оболочки (В.Д.Федоров с соавт., 198 ; С.Л.Ханкин, А.Н.Кузнецов, 1988; В.П.Стрекаловский, Г.Н.Эмухвари, 1989; В.П.Стрекаловский, С.Л.Ханкин, 1990). Что касается изменений, которые предшествуют развитию аденом, то таковые, по мнению ряда авторов (A.P.Maskens, 1973), происходят из микроаденом, т.е. зачатков аденом, размеры которых не превышают одной или нескольких крипт. Есть также мнение о том, что развитию аденом предшествует "эозинофилия" эпителиальных клеток (S.J.Urbanku et. al., 1986). Учитывая эти противоречивые данные, а также большой интерес исследователей к изменениям в эпителии, которые предшествуют развитию опухолей, мы предприняли изучение слизистой оболочки толстой кишки методами хромо- и колономикроскопии, которые позволили выявить и идентифицировать различные типы

Таблица № 64.

Разпределение больных, обследованных методами хромо- и колономикроскопии по полу и возрасту

Возраст	Мужчины		Женщины		Всего больных	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%
20 - 29	2	1,3	2	1,3	4	2,6
30 - 39	6	3,9	3	1,9	9	5,8
40 - 49	5	3,2	16	10,4	21	13,6
50 - 59	18	11,7	22	14,3	40	26,0
60 - 69	21	13,7	25	16,2	46	29,9
70 лет и старше	16	10,4	18	11,7	34	22,1
И т о г о :	68	44,2	86	55,8	154	100,0

Таблица № 65.
Сроки эндоскопического наблюдения за больными после проведения
колономикроскопии (КМС)

Сроки наблюдения	Общее коли- чество об- следован- ных боль- ных		Не наб- людались		Наблюда- лись ме- нее 5 лет		Наблюдались в течение 5-8 лет	
	83	5	14	59	участок кишки исследованный КМС не резеци- рован	участок кишки исследованный КМС резециро- ван	участок кишки, исследованный КМС резециро- ван	5
Больные, радикально опериро- ванные по поводу рака	83	5	14	59				5
Больные с полипами и после эндоскопической полипекто- мии	34	5	2	26				1
Пациенты без макроскопиче- ских изменений в толстой кишке	37	15	-	20				2
И т о г о :	154	25	16	105				8
	100%	16,2%	10,4%	68,2%				5,2%

очаговых изменений в эпителии (Л.Л.Капуллер с соавт., 1991; S.I.Khankin, 1990), часть из которых отнесена к начальным этапам формирования полипов, а также диффузные изменения, которые идентифицированы нами как диффузная гиперплазия. Для изучения роли выявленных при колономикроскопии изменений в развитии опухолей мы проанализировали результаты длительного (свыше 5 лет) эндоскопического наблюдения у обследованных больных.

За период с 1980 по 1984 гг с помощью методов хромо- и колономикроскопии обследовано 154 пациента в возрасте от 21 до 76 лет, мужчин было 67, женщин - 87 (таблица № 64). Все эти больные были отнесены к следующим группам: 20 больных раком толстой кишки, 63 - радикально оперированных по поводу рака, 34 - с полипами толстой кишки и после эндоскопической полипэктомии и 37 человек без макроскопических изменений в толстой кишке, которые составили контрольную группу (табл. № 65).

Из общего числа больных (154) прослежена судьба 129 человек (83,7%). 113 пациентов (73,4%) наблюдались в сроки от 5 до 8 лет, в связи с чем полученные данные послужили основой для настоящего исследования. У 16 больных (10,4%) сроки наблюдения были менее 5 лет, и мы сочли их недостаточными для обобщения (9 человек умерли от заболеваний сердечно-сосудистой системы, 5 - от генерализации рака, 2 человека живы, от обследования отказались). У 25 больных (16,2%) наблюдение провести не удалось: 17 - не ответили на письма, 8 - от обследования отказались.

Результаты наблюдения в сроки от 5 до 8 лет могут считаться вполне достоверными, так как 5-летний период является общепринятым для адекватной оценки разнообразных неопластических изменений. Из 113 больных, обследованных в эти сроки, у 8 -

участок толстой кишки, исследованных при помощи колономикроскопа, был резецирован. В связи с этим, несмотря на длительное наблюдение, его результаты не могут быть должным образом оценены с точки зрения стоящей перед нами задачи, поэтому эти наблюдения проанализированы нами в предыдущих главах. В настоящей главе, таким образом, проводится оценка характера изменений не только в оставшихся отделах толстой кишки, но, главным образом, в пределах сегментов кишки, исследованных эндомикроскопически в сроки от 5 до 8 лет у 105 больных. У большинства наблюдавшихся больных, в особенности у оперированных, был выявлен ряд функциональных изменений, среди которых преобладали различные виды дис- и нарушений/тоний кинетики, анализ которых не входил в задачи настоящего исследования. Воспалительных изменений слизистой оболочки мы у обследованных больных не наблюдали. Таким образом, в своем исследовании мы ограничились изучением исключительно неопластических изменений.

В качестве исходных изменений для проведения наблюдения нами учитывались полипы размерами 0,1-0,5 см, которые не были удалены через колоноскоп, согласно принятой в нашем институте практике в отношении больных с мелкими полипами толстой кишки (А.И. Кузьмин, 1980). Все более крупные полипы были удалены. Помимо полипов учитывались результаты колономикроскопии, при которой в дистальной части сигмовидной кишки по стандартной методике выявлялись микроскопические очаговые изменения размерами менее 0,1 см, включая изменения в I-2 криптах, которые представляли собой очаги гиперплазии и микроаденомы. Были также определены основные типы строения эпителиальной поверхности (I - характерный для микроаденом, II - для очагов гиперплазии, III - чаще всего представлял собой умеренную диффузную гиперплазию) и их пример-

ное соотношение по занимаемой площади в пределах обследованного сегмента кишки.

Результаты исследования

Из 105 больных, обследованных эндомикроскопически и наблюдавшихся после этого в течение 5-8 лет, у 78 (74,3%) каких-либо макроскопических изменений в толстой кишке за время наблюдения не произошло, а у 27 (25,7%) - выявлены различные изменения в толстой кишке (табл. № 66). Можно видеть, что наиболее неопластические изменения отмечены в группе больных, оперированных по поводу рака, реже у больных с полипами и в контрольной группе, что полностью согласуется с данными литературы. Учитывая это, мы сочли целесообразным провести отдельный анализ данных по каждой из наблюдавшихся групп больных.

7.1. Результаты наблюдения за больными, оперированными по поводу рака толстой кишки, после проведения у них эндоскопической микроскопии

Характер исходных изменений в толстой кишке у больных, оперированных по поводу рака, включая удаление у них крупных доброкачественных полипов (более 0,5 см) в анамнезе, а также наличие мелких полипов, представлено в таблице № 67. У 26 больных раковым опухолям полипы не сопутствовали, у 7 - имелись мелкие полипы (до 0,5 см), а у 26 - проводилась эндоскопическая полипэктомия в различных отделах толстой кишки. Сопоставление результатов, полученных в процессе эндоскопического наблюдения, с исходными изменениями представлено в таблице № 68, из которой можно видеть, что у большинства больных (37) макроскопических изменений в толстой кишке не выявлено; чаще всего эти изменения

Таблица № 67.

Характер исходных изменений в оставшихся отделах толстой кишки у больных, оперированных по поводу рака, в зависимости от типа выполненной операции

Тип выполненной операции	Характер изменений в толстой кишке		Мелкие полипы		Удаление полипов		Всего больных
	Без макроскопических изменений в кишке	Ческих изменений в кишке	В анамнезе	В анамнезе	В анамнезе	В анамнезе	
Резекция прямой кишки	3	-	2	2	5		
Резекция сигмовидной кишки	6	2	10		18		
Левосторонняя гемиколэктомия	6	4	11		21		
Правосторонняя гемиколэктомия	9	1	1		11		
Другие типы операций	2	-	2		4		
Итого:	26	7	26	26	59		

Таблица № 68.

Результаты эндоскопического наблюдения за больными, оперированными по поводу рака, в зависимости от изменений, которые имелись в толстой кишке во время начала этих наблюдений (исходные данные)

Результаты наблюдения	Изменений		Появление новых		Развитие		Всего больных
	не выяв- лены	новых поли- пов	полипов и уве- личение разме- ров ранее выяв- ленных полипов	рака			
Нет макроскопических изменений	21	4	-	I			26
Мелкие полипы	6	I	-	-			7
Больные, перенесшие полипэктомию	10	13	I	2			26
И т о г о :	37	18	I	3			59

отсутствовали у больных без полипов и с мелкими полипами. У 19 человек отмечен рост новых полипов, у большей части из них (14) ранее удалялись полипы. У 3 больных в процессе наблюдения произошло развитие метакронных первично-множественных раковых опухолей в толстой кишке. Для получения более точного представления о наблюдавшихся изменениях мы сопоставили их с данными колономикроскопии, которые в определенной мере отражали характер исходного микроскопического состояния эпителия. В таблице № 69 представлены сведения об очаговых изменениях в эпителии толстой кишки - очаговой гиперплазии и микроаденомах, которые у большинства больных локализуются в дистальной части сигмовидной кишки (М.В.Беляев, 1986). Из 37 больных, у которых не обнаружено макроскопических изменений в эпителии, у большинства (22) отсутствовали также и очаговые изменения. Из 19 больных, у которых отмечен рост полипов, в 9 наблюдениях их появление отмечено в эндомикроскопически изученном сегменте кишки: в 4 случаях появлению полипов предшествовали микроаденомы, в 1 - микроскопический фокус гиперплазии, а у 4 больных перед появлением аденом очаговых изменений выявлено не было. В одном (1) наблюдении размер полипа был около 0,7 см, в остальных - не превышал 0,3-0,4 см. У 2 больных, наряду с аденомами, появились также и гиперпластические полипы размерами до 0,3 см.

Развитие метакронного первично-множественного рака отмечено в 3 наблюдениях. В одном (1) из них развитие рака произошло на месте многократно рецидивировавшей после электроэксцизий железисто-ворсинчатой аденомы, в которой нарастала степень диспластических изменений. В двух (2) наблюдениях раковые опухоли развились в дистальной части сигмовидной кишки в сегменте, который был исследован с помощью колономикроскопа. В связи с от-

Таблица № 69.

Результаты эндоскопического наблюдения за больными в зависимости от характера очаговых изменений, выявленных при колономикроскопии (КМС)

Результаты наблюдения	Появление новых полипов		Развитие рака		Всего больных
	Изменений	И	И	В	
Характер исходных очаговых изменений	В сегменте, где проводилась КМС	В другом сегменте, где проводилась КМС	В сегменте, где проводилась КМС	В других отделах толстой кишки	
Очаговых изменений не выявлено	4	5	2	-	33
Очаговая гиперплазия (ГП)	-	4	-	I	17
Микроаденомы (МА)	I	I	-	-	8
Очаговая гиперплазия и микроаденомы (ГП+МА)	I ^x	-	-	-	I
Итого:	37	10	2	I	59
		19	3	3	

x Появление наряду с аденомами гиперпластических полипов в процессе наблюдения

xx Наличие мелких аденом (до 0,3 см), которые не претерпели изменений в процессе наблюдения в зоне, исследованной при КМС.

существом в этом сегменте очаговых изменений по данным колоно-микроскопии (также как при появлении аденом в части наблюдений), имеется, по-видимому, целесообразность в сопоставлении результатов наблюдения с характером исходного состояния эпителия, до появления опухолей.

Связать появление аденом с исходными диффузными изменениями эпителиальной поверхности нам удалось в 9 наблюдениях, где это произошло в пределах исследованных эндомикроскопически сегментов толстой кишки. Из таблицы № 70 можно видеть, что у 5 больных появление полипов отмечено в сегменте, где поверхность эпителия была мозаичной, т.е. сочетала в различной пропорции I, II и III типы строения слизистой оболочки; у I - отмечено сочетание I и III типов строения слизистой оболочки, а у 3 - на том месте, где появились аденомы, присутствовал только I тип строения эпителиальной поверхности. Эти данные указывают на практически постоянное присутствие I-го типа строения эпителия в тех случаях, когда у этих больных впоследствии развились аденомы, и реже другие типы строения эпителия. Если суммировать всю площадь исследованной слизистой у этих 9 больных, то эпителий I типа занимал 55,5%, II - 25,5%, а III - 19%. Несмотря на суммарное преобладание эпителиальной поверхности I типа, она преобладала только у 5 из 9 больных; у 3 человек преобладал II тип строения, у I - III тип эпителия.

Для более объективной оценки изменений, предшествующих развитию полипов и метакронного рака, имеется необходимость в изучении не только качественных и количественных особенностей, но также и временных параметров развития опухолей. Большая часть опухолей (у 7 больных развитие полипов и у I - рака) развились

Таблица № 70.

Результаты эндоскопического наблюдения за больными в зависимости от особенностей строения поверхностного эпителия, выявленных при колономикроскопии (КМС)

Результаты наблюдения	Изменений не выявлено	Появление новых полипов			Развитие рака	Всего больных
		В сегменте: где проводилась КМС	В других отделах КМС и в других отде- лах кишки	В сегменте, где проводилась КМС: толстой кишки		
Комбинированное строение эпителия	20	3	5	2	I	32
I+II+III	6	-	I	-	-	7
I+II	5	-	2	I	-	8
I+III	2	-	-	-	-	2
II+III	-	-	-	-	-	-
Единое строение эпителия	2	3	2	-	-	7
I	2	-	-	-	-	2
II	-	-	-	-	-	I
III	-	-	-	-	-	-
Итого:	37	6	10	3	2	59
			19			3

в сроки от 3 до 6 лет, и только в 3 наблюдениях (у 2 больных развитие полипов и у 1 - рака) - в течение 1-1,5 лет после проведения колономикроскопии (табл. № 71). Сроки развития опухолей не зависели от исходных изменений. Характерно, что после появления полипов небольшого размера, как в дистальной части сигмовидной кишки, так и вне ее, в 17 из 19 наблюдений (солитарных - 13 и множественных - 4) наблюдалась стабилизация их размеров в течение нескольких последующих лет, что указывает на неравномерность роста этих полипов. Реже (у 2 больных с солитарным и множественными полипами) отмечалось неуклонное увеличение размера этих полипов, что потребовало эндоскопической полипэктомии; в обоих наблюдениях полипы представляли собой тубулярные аденомы с умеренной дисплазией эпителия желез.

Наибольшую ценность, как нам кажется, представляют 2 уникальных наблюдения, в процессе которых произошло развитие раковых опухолей. Анализ каждого из них путем последовательного изложения всех событий, включая всю совокупность характера изменений в толстой кишке, представляется наиболее целесообразным.

Больной А. (а.к. № Н-2767) в возрасте 52 года, в 1977 году перенес правостороннюю гемиколэктомию по поводу рака слепой кишки ($T_4N_0M_0P_4$). При гистологическом исследовании опухоль оказалась умеренно дифференцированной аденокарциномой. В 1979 году при колоноскопии обнаружен полип дистальной части сигмовидной кишки размером до 1,5 см на широком основании, который в этом же году через 2 месяца был удален через эндоскоп. Полип имел строение тубулярной аденомы с умеренной дисплазией эпителия желез. В ноябре 1982 года при колоноскопии не выявлено макро-

Развитие опухолей в сегменте кишки, исследованном с помощью колономикроскопии,
в зависимости от сроков прошедших после этого обследования

Временной интервал особенности строения эпителия	Появление полипов		Развитие рака		Всего больных
	$t \leq 2$	$t \geq 2$	$t < 2$	$t \geq 2$	
I+II+III	■ I	4 ^{**■}	I	-	6
I+III	I*	-	-	-	I
I	-	3	-	-	3
III	-	-	-	I	I
Итого:	2	7	I	I	II
	9		2		

* - больные с микроаденомами

■ - больные с множественными полипами

скопических изменений в толстой кишке, не удалось обнаружить также следов перенесенной полипэктомии. При колономикроскопии очаговых изменений не выявлено, констатирована комбинация из 10% I типа, 80% II типа и 10% III типа строения эпителиальной поверхности с умеренным расширением крипт до 1,5 раза и увеличением количества бокаловидных клеток в поверхности. В октябре 1983 года при сигмоскопии также не выявлено макроскопических изменений. В декабре 1984 года во время фиброколоноскопии обнаружено опухолевидное образование размером около 1,0 см на широком основании в дистальной части сигмовидной кишки (вблизи от места предыдущей полипэктомии).

При гистологическом исследовании удаленного полипа установлено, что он также имел строение тубулярной аденомы с умеренной дисплазией эпителия желез. В 1988 году, через 27 месяцев после проведения колономикроскопии и через 7 месяцев после колоноскопии, при очередном эндоскопическом исследовании в дистальной части сигмовидной кишки (на месте ранее удаленного полипа) вновь обнаружено уплощенное полиповидное образование диаметром около 2,0 см, пролабирующее в просвет кишки на 0,5-0,7 см, которое также удалено через колоноскоп. Удаленное образование оказалось тубулярной аденомой с умеренной и очаговой значительной дисплазией эпителия; на некоторых участках имелись признаки инвазивной аденокарциномы. От резекции кишки было решено отказаться. Наблюдение за больным в течение 4 лет показало, что удаленное образование не рецидивировало, признаков генерализации рака не выявлено. В толстой кишке патологических изменений, в том числе и в области рубца на месте полипэктомии, не выявлено.

Как видно из приведенного клинического примера, темпы роста новообразования были весьма высокими, что подтверждает также и второе наблюдение, которым мы располагаем, когда рак развился в изученном эндомикроскопически сегменте кишки.

Больной К. (и.б. № 0-1794), 1925 г.р. Из анамнеза известно, что в 1977 году у больного выполнена операция - резекция области левого изгиба ободочной кишки по поводу рака. В 1984 году в НИИ проктологии при обследовании выявлен метакронный первично-множественный рак слепой кишки, а также 2 полипа в средней части поперечной ободочной кишки и в нисходящем отделе ободочной кишки размерами до 0,5 см на широких основаниях.

При гистологическом исследовании биоптатов из опухоли слепой кишки оказалось, что она имела строение умеренно дифференцированной аденокарциномы. Была выполнена операция - правосторонняя гемиколэктомия с терминолатеральным илеотрансверзоанастомозом. Диаметр опухоли достигал 8-10 см, она прорастала все слои кишечной стенки ($T_4M_0N_0P_4$), полиповидной ткани не содержала. Полипы в поперечной ободочной кишке имели строение тубулярных аденом с умеренной дисплазией эпителия желез. Полип из нисходящего отдела ободочной кишки удален при биопсии, гистологически - тубулярная аденома с умеренной дисплазией эпителия. В 1984 году проведена колономикроскопия, при которой очаговых изменений в эпителии не выявлено на всей изученной поверхности (на расстоянии от 24 до 32 см по отметкам на эндоскопе). Вся эпителиальная поверхность имеет III тип строения с увеличением площади крипт в 2-2,5 раза и наличием на поверхности крипт около 50 бокаловидных клеток. В процессе наблюдения за эпителиальной поверхностью в дистальной части сигмовид-

ной кишки, также как и в других отделах толстой кишки, каких-либо изменений не отмечено в 1985, 1986, 1987 годах и в сентябре 1988 года. В сентябре 1988 года при гастроскопии выявлен солидный рак тела желудка, по поводу которого произведена его субтотальная резекция. При колоноскопии от 06.06.89 обнаружен в ободочной кишке полип на 2 гаустры дистальнее илео-трансверзоанастомоза размером до 0,5 см с округлой поверхностью без контактной кровоточивости. При гистологическом исследовании биоптата из полипа — фрагмент тубулярной аденомы с умеренной дисплазией эпителия в железах. В дистальной части сигмовидной кишки на расстоянии 26–28 см от края заднего прохода по отметкам на эндоскопе выявлен полип размером до 0,7 см округлой формы на широком основании, поверхность полипа гладкая, консистенция эластичная, контактная кровоточивость не выражена, при гистологическом исследовании биоптата — фрагмент тубулярно-ворсинчатой аденомы с умеренной дисплазией эпителия желез. Больному была рекомендована эндоскопическая полипэктомия. После госпитализации с целью проведения полипэктомии в октябре 1989 года (через 1,5 месяца) при колоноскопии от 04.10.89г. — на 3–4 см дистальнее илео-трансверзоанастомоза обнаружена стелющаяся ворсинчатая опухоль протяженностью около 3,5 см, которая распространялась на 1/3 окружности кишечной стенки, в центральной части опухоли имелся участок уплотнения с неровной поверхностью и повышенной контактной кровоточивостью. При гистологическом исследовании выявлены фрагменты умеренно дифференцированной аденокарциномы. Полип в дистальной части сигмовидной кишки увеличился в размерах до 1,0 см, при гистологическом исследовании выявлены фрагменты тубулярной аденомы. От

предложенной операции больной отказался и выписался из института по семейным обстоятельствам. Вновь поступил в институт в январе 1990 года (еще через месяц). При колоноскопии обнаружена малигнизированная ворсинчатая опухоль дистальнее илеотрансверзоанастомоза, размеры опухоли по длиннику составили около 4,0 см, опухоль распространялась на 1/2 окружности кишки. В дистальной части сигмовидной кишки полиповидное образование увеличилось в размерах до 3,0 см по длиннику, занимало около 1/3 окружности кишки. При гистологическом исследовании биоптатов выявлена умеренно-дифференцированная аденокарцинома с элементами железисто-ворсинчатой аденомы. У больного, таким образом, произошло развитие метакронно-синхронного первично-множественного рака толстой кишки. Была выполнена субтотальная резекция толстой кишки. Обе опухоли имели строение умеренно-дифференцированной аденокарциномы, часть обеих опухолей состояла из полиповидной ткани (железисто-ворсинчатой аденомы) с умеренной и очаговой значительной дисплазией эпителия желез. Отмечена III клиническая стадия процесса - $T_3M_0N_0P_4$ и $T_2M_0N_0P_3$. Больной поправился, продолжает наблюдаться в институте.

Из анализа приведенных историй болезни можно сделать следующие обобщения:

1. В обоих случаях раковые опухоли развились в течение небольших временных интервалов, которые составили несколько месяцев (менее полугода).

2. В обоих наблюдениях развитие рака произошло на слизистой оболочке без макро- и микроскопически видимых длительно существующих очаговых изменений.

3. Развитие раковой опухоли у больного "А" произошло на

фоне комбинации трех типов строения эпителия (I, II, III), а у больного "К" - на фоне III-го типа эпителиальной поверхности. Таким образом, в обоих наблюдениях общим был III-ий тип эпителиальной поверхности.

4. У больных "А" и "К" развитию трех раковых опухолей предшествовало появление мелких железистых или железисто-ворсинчатых полипов с умеренной дисплазией эпителия желез, но имевших высокие темпы роста.

5. Высокие темпы роста опухолей скорее позволяют предполагать совместное развитие аденомы и рака, поскольку появление как ткани аденомы, так и аденокарциномы происходило практически одновременно. В связи с этим классическая схема, предполагающая достаточно длительное существование аденомы, перед переходом ее в рак едва ли на самом деле была соблюдена в каждом из этих наблюдений.

7.2. Результаты наблюдения за больными с полипами и после эндоскопической полипэктомии после проведения у них эндоскопической микроскопии

Из 26 наблюдавшихся нами после колономикроскопии больных 2 перенесли ранее эндоскопическую полипэктомию и только в 2 - полипэктомии в анамнезе не было, а в толстой кишке имелись мелкие полипы на широких основаниях размерами до 0,3-0,4 см. У 5 больных были удалены солитарные полипы, а у 21 - множественные полипы в различных отделах толстой кишки (см.табл. № 72).

У 22 больных удаленные солитарные и множественные полипы были тубулярными аденомами с умеренной дисплазией эпителия. У 4 больных из прямой кишки были удалены впоследствии не рецидивировавшие железисто-ворсинчатые аденомы с умеренной диспла-

Таблица № 72.

Результаты эндоскопического наблюдения в зависимости от исходных изменений в толстой кишке у больных с полипами и после полипэктомии, обследованных с помощью эндомикроскопа

Характер исходных изменений	Результаты наблюдения		Изменений		Появление новых полипов		Всего больных
	не выявлено	но	не выявлено	но	в сегменте: в других	где проведено: в других отделах КМС	
Солиитарные полипы							
Прямая кишка		2					2
Дистальная часть сигмовидной кишки (КМС)							
Ободочная кишка		2		1 ■			3
Множественные полипы							
Прямая кишка		2		1 ■			3
Дистальная часть сигмовидной кишки (КМС)							
Ободочная кишка		5		2	1 ^Δ	1 ●	7
Прямая и ободочная кишка (КМС)		7 [#]		1 [⊕]		1 ●	9
Итого:		18		6			26

КМС - сегмент кишки исследованный с помощью колономикроскопа

- ворсинчатые и железисто-ворсинчатые полипы, удаленные ранее

⊕ - полип с выраженной дисплазией, удаленный ранее

Δ - большие, у которых не проводилась полипэктомия

■ - появление множественных полипов

● - гиперпластические полипы в прямой кишке

зней эпителия, в одной из них имелись участки выраженной дисплазией. Из таблицы № 72 следует, что у 18 из 26 больных каких-либо изменений в толстой кишке в процессе наблюдения выявлено не было, а у 8 - отмечено появление новых полипов (аденом) в различных отделах толстой кишки, в том числе в двух наблюдениях - в дистальной части сигмовидной кишки, которая ранее была исследована с помощью эндомикроскопа.

Все вновь выявленные полипы были небольшого размера (0,3-0,4 см). В половине наблюдений (4) эти полипы были множественными, включая оба наблюдения появления полипов в дистальной части сигмовидной кишки. Еще у 4 больных вновь выявленные полипы были солитарными. В двух наблюдениях наряду с аденомами отмечено также появление мелких (до 0,3 см) гиперпластических полипов, в одном из них - также в дистальной части сигмовидной кишки, исследованной эндомикроскопом.

При сопоставлении данных эндомикроскопии с впоследствии возникшими изменениями (табл. № 73) можно видеть, что появление полипов в дистальной части сигмовидной кишки в обоих случаях совпадало с обнаружением в этом сегменте микроаденом. Появление полипов в других отделах толстой кишки мало зависело от наличия или характера микроскопических очаговых изменений в дистальной части сигмовидной кишки.

Сопоставляя результаты наблюдения с исходными данными о соотношении основных типов строения эпителия (табл. № 74), можно видеть, что появление железистых полипов в зоне, исследованной колономикроскопом, в одном из двух наблюдений произошло в пределах эпителиальной поверхности I типа, в другом случае слизистая оболочка этого сегмента имела комбинированное

Таблица № 73.

Данные эндоскопического наблюдения у больных с различными очаговыми изменениями эпителия

Результаты наблюдения	Микроскопических изменений не выявлено	Появление новых полипов		Всего больных
		в зоне, где проводилась КМС	в других отделах толстой кишки	
Без очаговых изменений	10	-	3	13
Очаги гиперплазии	3 [•]	-	2	5
Микроаденомы	3	1	-	5
Очаги гиперплазии и микроаденомы	2	-	1	3
И т о г о:	18	1	6	26

• - Множественные очаги гиперплазии

Таблица № 74.

Сопоставление данных эндоскопического наблюдения с особенностями строения эпителиальной поверхности, выявленными с помощью эндомикроскопии

Результаты наблюдения	Изменений:		Появление новых полипов		Всего больных
	не выявлено	лено	в сегменте, где проводилась КМС и дилась КМС: кишки	в другом отделе кишки	
Комбинированное строение эпителиальной поверхности	6	1	2	-	9
I+II+III	4	-	2	-	6
I+II	-	-	I	-	I
II+III	-	-	-	-	-
Единообразное строение эпителиальной поверхности	7	-	-	I	8
I	I	-	I	-	2
II	-	-	-	-	-
Итого:	18	1	6	1	26

● - появление гиперпластических полипов

строение. Эта комбинация состояла из примерно равных по занимаемой площади участков I, II и III типов организации эпителия. В последнем наблюдении наряду с появлением трех железистых полипов обнаружено еще три гиперпластических полипа. Появление полипов в других отделах толстой кишки также мало зависело от особенностей архитектоники эпителия в дистальной части сигмовидной кишки, как и от очаговых изменений.

Появление всех мелких полипов происходило в различные сроки наблюдения. После появления эти полипы в 7 из 8 наблюдений при последующих наблюдениях не увеличивались, а размеры их оставались стабильными при последующих наблюдениях. Некоторое увеличение ранее обнаруженного полипа (с 0,2 до 0,5 см) произошло в одном наблюдении одновременно с появлением нескольких мелких полипов в дистальной части сигмовидной кишки, включая аденомы и гиперпластические полипы.

7.3. Результаты наблюдения за больными без макроскопических изменений в толстой кишке после проведения у них эндоскопической микроскопии (контрольная группа)

В группе наблюдавшихся нами больных без макроскопических изменений в толстой кишке (20 человек) у II отмечались разнообразные функциональные нарушения, у 3 - увеличение и кровоточивость геморроидальных узлов, у 2 - свищи прямой кишки и у 4 - воспалительные изменения эпителиального копчикового хода (табл. № 75). У 16 из них каких-либо макроскопических изменений в толстой кишке в процессе наблюдения не выявлено, и только у 4 - появились мелкие полипы. В 2 наблюдениях эти полипы появились вне зоны, исследованной с помощью эндомикроскопа, в одном из них полипы были множественными, в другом - солитар-

Таблица № 75.

Результаты эндоскопического наблюдения у больных без макроскопических изменений в толстой кишке в зависимости от клинического диагноза

Результаты наблюдения	Появление новых полипов		Всего больных
	Микроскопических изменений выявлено	В сегменте кишки, где проводилась КМС	
Синдром раздраженной толстой кишки	10	I	II
Геморрой, кишечное кровотечение	I	I X	3
Свищ прямой кишки	I	I	2
Воспалительные изменения в эпителиальном колчиковом ходе	4	-	4
Итого:	16	2	20

X - появление множественных полипов

ными. В 2 других наблюдениях полипы появились в зоне исследованной эндомикроскопом. В одном из этих случаев развитию солитарной аденомы размером до 0,4 см предшествовало обнаружение микроаденомы, в другом — микроскопических фокусов гиперплазии (табл. № 76). В обоих случаях появление аденом в процессе наблюдения в пределах исследованных эндомикроскопом сегментов кишки произошло на фоне слизистой оболочки, поверхность которой комбинировалась из I, II и III типов архитектоники эпителия (табл. № 77). В последнем наблюдении наряду с аденомой отмечено появление нескольких гиперпластических полипов, развитию которых, по данным колономикроскопии, предшествовали микроскопические фокусы гиперплазии.

Появление мелких аденом и гиперпластических полипов также произошло в различные сроки наблюдения, после чего размеры их не увеличивались.

Резюмируя данные, полученные с помощью длительного эндоскопического наблюдения (свыше 5 лет) за больными после проведения у них эндомикроскопических исследований по стандартной методике, можно сделать следующие основные выводы:

1. У большинства наблюдавшихся больных во всех группах не выявлено макроскопических изменений в толстой кишке, в том числе и у большинства тех больных, у которых эндомикроскопически были выявлены очаговые изменения.

2. Наиболее часто рост опухолей отмечен нами в группе больных, оперированных по поводу рака толстой кишки, и относительно реже у больных с полипами и в контрольной группе.

3. Почти в половине наблюдений (6 из 13) появлению аденом предшествовало обнаружение микроаденом при эндомикроскопии,

Таблица № 76.

Результаты эндоскопического наблюдения за больными без макроскопических изменений в толстой кишке в зависимости от наличия очаговых изменений в эпителии, выявленных при помощи метода колономикроскопии

Результаты наблюдения	Появление новых полипов		Всего больных
	Макроскопиче- ских изменений не выявлено	В сегменте киш- ки, где прово- дился КМС	
Характер очаговых изменений		В других отделах толстой кишки	
Очаговых изменений не выявлено	II	I X	12
Очаги гиперплазии (ГП)	4	I	6
Микроаденомы (МА)	-	I	I
Очаги гиперплазии и микроаденомы (ГП+МА)	I	-	I
И т о г о :	16	2	20

X - появление множественных полипов

Таблица № 77.

Результаты эндоскопического наблюдения за больными без макроскопических изменений в толстой кишке в зависимости от особенностей строения поверхностного эпителия, выявленных при помощи эндоскопии

Результаты эндоскопического наблюдения	Макроскопические изменения	Появление новых полипов		Всего больных
		Макроскопических изменений не выявлено	В сегменте кишки, где проводилась КМС	
Характер эпителиальной поверхности	I+II+III	I	I X	2
	I+II	7	I	9
	I+III	-	I	1
<hr/>				
Единообразное строение эпителиа	I	4	-	1
	II	2	-	2
	III	2	-	2
<hr/>				
Итого:		16	2	20

X -- появление гиперпластических полипов

располагавшихся на эпителиальной поверхности I-го типа; в I из 3 наблюдений появления гиперпластических полипов при колоноскопии были выявлены микроскопические очаги гиперплазии, располагавшиеся на слизистой оболочке со II типом поверхностной архитектоники эпителия.

4. Морфологические типы развившихся в процессе наблюдения опухолей в известной мере коррелировали с особенностями строения эпителиальной поверхности: так во всех I3 наблюдениях развития аденом в пределах эндомикроскопически исследованного сегмента кишки присутствовала эпителиальная поверхность I типа (в 3 случаях - исключительно I типа, в IO - в различных сочетаниях) (см. табл. № 78). Появлению гиперпластических полипов во всех 3 наблюдениях предшествовало комбинированное строение эпителиальной поверхности (I, II, III типы строения эпителия).

5. Нам не удалось получить достоверных данных о развитии рака на месте длительно существующих очаговых изменений в эпителии: микроаденом и очагов гиперплазии.

6. Данные приведенных наблюдений свидетельствуют о неравномерном характере роста полипов в большинстве случаев и о длительной задержке их роста в то время как они достигают размеров около 0,3-0,5 см.

7. У большинства больных после обнаружения при эндомикроскопии микроаденом в процессе наблюдения не удалось выявить роста железистых полипов (у I2 из I9 человек), появление гиперпластических полипов отмечено только в I из I8 случаев выявления микроскопических фокусов гиперплазии при эндомикроскопии

8. Развитию рака в обоих случаях предшествовало эндомикро-

Таблица № 78.

Развитие опухолей в колониомикроскопически исследованном сегменте толстой кишки в зависимости от характера очаговых изменений и строения эпителиальной поверхности

Строение эпителиальной поверхности	Развитие доброкачественных опухолей (аденом)			Развитие рака		Всего больных
	Очаговых изменений не выявлено	Микроаденомы (МА)	Микроскопические фокусы гиперплазии (III)	Микроаденомы и очаги гиперплазии (МА+III)	Очаговых изменений не выявлено	
Комбинированное строение эпителиа	4*▲	2*▲	-	I▲	I	8
И+II+III						
И+II	-	-	2*	-	-	2
И+III	I*	-	-	-	-	I
Единообразное строение эпителиа	-	3*	-	-	-	3
И						
III	-	-	-	-	I	I
Итого:	5	5	2	I	2	I5

* - множественные аденомы (5)

▲ - аденома + гиперпластические полипы (I)

*▲ - множественные аденомы + гиперпластические полипы (2)

скопически выявленное наличие умеренно выраженной диффузной гиперплазии эпителия с увеличением площади крипт в 2-2,5 раза и числа бокаловидных клеток. В одном из этих наблюдений слизистая оболочка была представлена исключительно гиперплазией поверхностного эпителия, в другом - в виде комбинации из I, II и III типов. В последнем наблюдении не удалось достоверно связать развитие рака именно с этим типом эпителиальной поверхности.

9. При эндомикроскопических исследованиях не удалось выявить длительно существовавших очаговых изменений в эпителии. Развитию 3-х раковых опухолей предшествовало появление мелких (0,3-0,5 см) железистых или железисто-ворсинчатых полипов за 2-3 месяца до обнаружения крупных раковых опухолей. Все эти полипы имели умеренную степень дисплазии эпителия. Из этого следует, что железистые, ворсинчатые структуры, а также комплексы карциномы появлялись, по-видимому, практически одновременно. Обнаружение в раковых опухолях, отличавшихся эндофитным типом роста, полиповидной ткани указывает с большой долей вероятности, что в морфогенезе этих опухолей аденомы принимали непосредственное участие, что вполне согласуется с классическими представлениями. Столь же вероятной можно признать определенную роль диффузной гиперплазии эпителия в развитии рака у этих больных, так как появление опухолей было отмечено именно на слизистой оболочке этого типа. Интерпретируя данные этих редких наблюдений (наиболее тщательно документированных), а также других наблюдений быстрого развития инфильтративных раковых опухолей, весьма сомнительной кажется схема поэтапной трансформации аденом в рак даже в том случае, если допус-

тить, что эти аденомы имеют очень высокие роста. Кажется вполне очевидным, что увеличение размеров опухолей произошло не за счет увеличения массы железистой ткани, а, главным образом, за счет увеличения массы раковой опухоли, которая в конечном счете и обеспечила высокий динамизм процесса. Что касается механизма развития рака в наблюдениях такого рода, то представляются необходимыми дальнейшие исследования в этом направлении.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Современные представления о возникновении и развитии эпителиальных опухолей толстой кишки складывались главным образом на основе концепции о появлении железистых полипов с последующим длительным поэтапным процессом превращения части из них в рак. (В.Л.Ривкин, 1969; В.С.Morson, 1962, 1968, 1978; Р.Hermanek, 1983 и др.). Несмотря на обилие фактических данных, подтверждающих эту концепцию, наиболее принципиальные из них, тем не менее, носят косвенный характер. Концепция о более частом развитии рака толстой кишки на фоне неизменной слизистой оболочки (F.S.Spratt, L.V.Askerman, 1958; К.М.Пожарисский, 1978 и др.) по мнению большинства исследователей, в настоящее время является в значительной степени менее доказательной. В связи с этим кажется вполне обоснованным, что разработка и осуществление практических мер по предупреждению рака толстой кишки и снижению заболеваемости в течение последних десятилетий ведется на основе данных, полученных В.С.Morson и его последователями, путем выявления больных с доброкачественными аденомами, удаления аденом и последующего наблюдения за этими группами пациентов.

Вместе с тем, полученные по мере углубления теоретических исследований данные в ряде случаев, как это в частности показали многочисленные исследования переходной слизистой оболочки, уже трудно объяснить с позиций этих концепций. Что касается практической стороны дела, то недостаточно ясным представляется широкий круг вопросов. Так, несмотря на казалось бы медленные темпы роста рака у большинства больных, в том числе и наблюдавшихся с короткими временными интервалами после удаления

полипов, обнаруживаются запущенные инфильтративные опухоли (В.Д.Федоров с соавт., 1978; В.П.Стрекаловский, 1990; А.М. Lotfi et. al., 1986 и др.). Эти факты, с нашей точки зрения, недостаточно убедительно доказываются преобладанием малосимптомных форм заболевания. Непонятным кажется также обнаружение ткани аденомы в опухолях, появление которых произошло в течение небольших промежутков времени. Неясными остаются причины того, что несмотря на широкое применение весьма действенных, по общему мнению, методов предупреждения рака толстой кишки, до настоящего времени не удается снизить заболеваемость и смертность больных от опухолей этой локализации (В.П.Стрекаловский, Г.Н.Эмухвари, 1991; G.A.Kune et. al., 1990 и др.).

В связи с изложенным мы предприняли исследование собственных клиничко-эндоскопических наблюдений за возникновением и развитием эпителиальных новообразований толстой кишки, которые проводились в НИИ проктологии Минздрава России с 1975 по 1989гг. С помощью анализа наших наблюдений мы надеялись, с учетом определенных деонтологических ограничений, получить более полное представление о динамических характеристиках появления и роста опухолей. Такого рода сведения недостаточно представлены в литературе вероятнее всего из-за сложившихся традиций изучения морфогенеза опухолей на основании данных морфологических исследований, отличающихся сугубо фрагментарным характером.

Таким образом, целью настоящего исследования было выявление особенностей появления и развития эпителиальных опухолей толстой кишки по данным длительного клиничко-эндоскопического наблюдения.

Исходя из поставленной цели были определены следующие

задачи:

1. Проанализировать результаты клинико-эндоскопического наблюдения за всеми группами пациентов с эпителиальными опухолями толстой кишки: а) за больными с мелкими железистыми полипами, не подвергавшимся эндоскопическому удалению; б) у больных после эндоскопического удаления полипов; в) у больных, перенесших клинически-радикальные операции по поводу рака.

2. Изучить особенности возникновения и развития аденом толстой кишки.

3. Изучить особенности возникновения раковых опухолей толстой кишки.

4. Разработать методики прижизненной хромоколоно- и колономикроскопии, а также критерии оценки результатов применения этих исследований при использовании аппаратов с различным увеличением.

5. Разработать микроэндоскопическую семиотику изменений эпителиальной поверхности злокачественных опухолей, доброкачественных аденом, микрообразований слизистой оболочки.

6. Оценить особенности строения макроскопически неизменной слизистой оболочки толстой кишки у больных с различными опухолями и в контрольной группе.

7. Изучить результаты длительного наблюдения за больными, оперированными по поводу рака, после эндоскопической полипэктомии и в контрольной группе после проведения у них колономикроскопии.

8. Сопоставить характер исходных изменений эпителия, выявленных при колономикроскопии, с обнаруженными впоследствии опухолями в этом сегменте толстой кишки.

Для достижения цели и решения поставленных задач проанализированы результаты клинико-эндоскопических наблюдений за 4134 больными с опухолями толстой кишки (исключая больных с аденоматозом толстой кишки) в возрасте от 16 до 86 лет. Наблюдение велось за тремя группами больных с различными анатомо-морфологическими типами опухолей толстой кишки: с неудалявшимися полипами, размеры которых не превышали 0,5 см - 239 человек, после эндоскопического удаления полипов размерами более 0,5 см - 2079 человек, после клинически радикальных операций по поводу рака толстой кишки - 1816 человек. Основным условием проведения наблюдений по применявшемуся методу было непременно удаление всех выявленных аденом, размеры которых превышали 0,5 см.

Исследования проводились с помощью клинико-эндоскопических наблюдений, выполнявшихся по разработанной в институте схеме, и обязательно включали методы пальцевого исследования прямой кишки, ректороманоскопию, сигмоидоскопию и колоноскопию с осмотром всех отделов толстой кишки.

Методической основой настоящего исследования явился анализ данных, содержащихся в амбулаторных картах и историях болезни пациентов, наблюдавшихся и находившихся на лечении в НИИ проктологии. Судьба больных, переставших наблюдаться в институте, выяснялась с помощью рассылки анкет, вызовов пациентов на повторное обследование.

Причины смерти устанавливались на основании запросов ЗАГСов по месту жительства больных или протоколов аутопсий.

Исследования микроскопических изменений эпителия толстой кишки выполнялись с помощью специально разработанных методов

хромоколоноскопии, колономикроскопии с 30-кратным увеличением и контактной колономикроскопии с увеличением 170 крат, включавших комплекс дополнительных приемов и приспособлений. Изучение полученных результатов велось исключительно на основании фотодокументации, а для их объективизации был применен морфометрический подход.

В общей сложности у наблюдавшихся больных проведено около 28000 колонофиброскопии и эндоскопических вмешательств, 270 хромо- и колономикроскопии, проведен морфометрический анализ около 4000 эндомикрослайдов. Полученные данные верифицированы результатами морфологических исследований препаратов, биоптатов слизистой оболочки толстой кишки, данными аутопсий. Проведено также более 400 специальных морфологических исследований, включавших стереомикроскопию препаратов, специальные методы окраски препаратов, а также сканирующую электронную микроскопию.

Результаты проведенных исследований и их обсуждение

I. Итоги наблюдения за больными мелкими (до 0,5 см) неудалявшимися полипами после эндоскопической полипэктомии и оперированными по поводу рака.

Наблюдение за 4134 больными в сроки до 15 лет позволили установить, что характер изменений, обнаруженных в толстой кишке, в значительной мере зависел от размеров, количества и гистологической характеристики опухолей, имевшихся у больных в период обращения.

Существенных изменений в состоянии толстой кишки не отмечено в процессе наблюдения у 77,4% больных, наблюдавшихся

по поводу мелких (до 0,5 см) полипов, у 48,1% пациентов после удаления солитарных и множественных полипов и у 24,5% - оперированных по поводу рака.

Все формы роста доброкачественных опухолей в толстой кишке - рост новых полипов, увеличение размеров ранее выявленных полипов и рецидивирование аденом - наблюдались у пациентов с мелкими полипами в 22,6% случаев, у 51,9% больных после эндоскопической полипэктомии и у 58% - оперированных по поводу рака.

Развитие первичных раковых опухолей в толстой кишке не наблюдалось у больных с мелкими полипами; в 2,8% случаев - отмечено у больных после эндоскопического удаления полипов и у 5,1% больных, оперированных по поводу рака.

Полученные данные свидетельствуют таким образом о более частом развитии метакронных доброкачественных и злокачественных опухолей у больных, оперированных по поводу рака и синдромных полипов.

2. Результаты наблюдения за особенностями появления и роста полипов.

Предпринятое ввиду отсутствия четких критериев потенциальной злокачественности аденом исследование динамических характеристик их появления и роста показало, что появление новых полипов является преобладающей по частоте формой роста полипов (80,6%) над рецидивированием (6,6%) и увеличением размеров ранее обнаруженных полипов (12,8%) независимо от их количества и локализации в толстой кишке. По мере увеличения сроков наблюдения и, соответственно, возраста больных увели-

чило также относительное количество пациентов, у которых наблюдался рост полипов. В течение всего периода наблюдения у 1363 больных удалено в общей сложности 4587 полипов из всех отделов толстой кишки. Размеры полипов более 1 см удалялись в 2 раза реже по сравнению с впервые выполненными вмешательствами при том, что наиболее крупные полипы чаще всего были рецидивными. Выраженная дисплазия эпителия в повторно удаленных полипах отмечена в 2,4% случаев, значительная часть которых представляла собой рецидивные аденомы. Малигнизированные полипы, выявленные в 1,2% наблюдений в 13 из 14 случаев также были рецидивными. Эти данные позволяют безусловно подтвердить точку зрения о том, что периодическое удаление полипов в значительной мере способствует уменьшению их злокачественного потенциала, поскольку только в одном наблюдении вновь выявленное новообразование можно было отнести к разряду малигнизированных аденом, равно как и к раку, содержащему в себе ткань аденомы.

Исследование процесса роста аденом, выполненное с ограничениями, обусловленными методикой наблюдения, показали, что относительная равномерность процесса роста полипов наблюдалась лишь у 6,3% больных. Неравномерный характер роста полипов отмечен у большинства больных (93,7%). Эти данные убедительно показали условность подразделения аденом на медленно- и быстро-растущие. Вместе с тем, характер роста различных аденом даже у одних и тех же больных был различным. Установлено также, что относительно более или менее высокая скорость роста аденом отнюдь не коррелирована с соответственно большей или меньшей выраженностью диспластических изменений эпителия в этих аде-

номах. Эти данные не сделали более понятными соотношения критериев, определяющих возможность малигнизации полипов небольшого размера.

Сопоставление характера клинических симптомов, встречающихся у больных перед первым удалением полипов и в процессе наблюдения, показало, что имевшаяся до полипэктомии симптоматика практически не выявлялась вновь у большинства больных, у которых отмечен рост метакронных полипов. Исключение составили больные с крупными рецидивными аденомами, которые периодически предъявляли жалобы на выделение слизи и крови.

Изучение характера роста полипов у больных, у которых произошло развитие рака в толстой кишке (72 наблюдения), показало, что в 38 наблюдениях (52,8%) отмечено ускорение роста полипов в период, предшествовавший развитию рака, у 14 больных (19,4%) ускорения роста полипов не отмечено, у 20 человек (27,8%) рост полипов в период появления раковых опухолей не наблюдался.

Весьма важными, на наш взгляд, оказались результаты нашего наблюдения, показавшие, что количество больных, у которых обнаружены новые полипы с выраженной дисплазией эпителия (28) или малигнизированные полипы (I), которые принято считать переходной формой между тубулярными аденомами и раком, далеко не в полной мере соответствовало количеству больных (более 120 человек), у которых в короткие сроки произошло развитие инфильтрированных раковых опухолей в толстой кишке. Эти данные ставят под сомнение универсальный характер процесса роста аденом с последующей их малигнизацией в отдаленные сроки, как наиболее часто реализующийся механизм канцерогенеза в толстой кишке.

3. Результаты наблюдения за особенностями развития рака толстой кишки

Клинико-эндоскопическая оценка обстоятельств, связанных с развитием рака толстой кишки у 139 больных, что составило 3,4% от общего количества наблюдавшихся больных, показала, что обнаружение раковых опухолей в большинстве случаев было неожиданным. Это послужило поводом для углубленного исследования обстоятельств развития рака. У 46 больных (2,2%) первичные раковые опухоли выявлены в различные сроки после удаления чаще всего доброкачественных аденом, у 93 пациентов из числа ранее оперированных по поводу рака (5,1%) диагностированы метакронные (новые) первично-множественные раковые опухоли. У 82,7% больных первичные раковые опухоли были выявлены в сроки, превышающие I год после операций или полипэктомии, а у меньшей, но все же значительной части (17,3%), - в сроки до I года. Более часто развитие рака отмечено у больных после удаления полипов с выраженной дисплазией, а также малигнизированных полипов.

Изучение клинической симптоматики показало, что у 44,6% наблюдавшихся больных развитие рака не сопровождалось сколь-нибудь выраженными нарушениями общего самочувствия, у 39,6% больных различные нарушения появились менее чем за 6 месяцев до обнаружения опухолей, а у 15,8% - имели большую продолжительность, но, как правило, не превышали 12 месяцев. Чаще всего больные жаловались на выделение крови из прямой кишки, другие изменения самочувствия встречались относительно реже. Продолжительность и интенсивность клинических проявлений были тем большими, чем больше были размеры обнаруженных опухолей

Вместе с тем, несмотря на короткие интервалы между наблюдениями, у 77,8% больных были выявлены запущенные формы рака. Эти данные указывают на высокие темпы развития рака толстой кишки в большинстве наблюдений, которые, по-видимому, не превышали 12 месяцев.

Ретроспективное изучение характера локальных изменений слизистой оболочки в зоне впоследствии выявленных раковых опухолей оказалась возможным лишь у 99 больных. У большей части из них - 46 (46,1%) на основании эндоскопических и рентгенологических данных видимой связи между развитием рака и предшествующими аденомами не установлено. У 26 пациентов (26,3%) отсутствие изменений (по данным рентгенологического исследования) на месте впоследствии диагностированных раковых опухолей не позволяет с достаточной достоверностью утверждать, что в каждом из этих наблюдений изменения эпителия на месте появления раковых опухолей действительно отсутствовали. Реже - в 27 наблюдениях (27,3%) раковые опухоли были обнаружены в области расположения аденом, из них в 16 случаях развития рака произошло непосредственно на месте рецидивных аденом, а в 11 наблюдениях раковые опухоли появились в зоне расположения мелких полипов (менее 0,5 см), часть из которых имела строение тубулярных аденом с умеренной дисплазией эпителия желез, остальные не отличались от них по визуальным признакам.

Фрагменты полиповидной ткани чаще обнаруживались в раковых опухолях, выявленных в области расположения полипов (25,9%) по сравнению с опухолями, появившимися на фоне макроскопически неизменной слизистой оболочки (13%).

Полученные данные позволяют безусловно подтвердить концеп-

цию поэтапного развития рака толстой кишки преимущественно из полипов лишь в 16,2% наших наблюдений, однако, в большинстве случаев (83,8%) достаточно убедительных доказательств происхождения раковых опухолей из аденом получено не было. Неясной осталась также роль мелких аденом с умеренной дисплазией эпителия в развитии рака. Можно таким образом видеть, что высокие темпы развития рака и отсутствие практической возможности для предсказания сроков их появления, локализации и конкретных больных, у которых может произойти появление раковых опухолей, мы отметили в 83,8% наших наблюдений. В связи с этим, по-видимому, нет достаточных оснований надеяться на существенное снижение заболеваемости раком толстой кишки вследствие профилактического удаления полипов. Эта точка зрения также отчасти объясняется другими результатами нашего исследования. Так, в ряде случаев полипы, достигнув достаточно крупных размеров, сохранили свою принадлежность к доброкачественным аденомам, в то же время обнаружение небольших новообразований, представляющих собой инфильтративные раковые опухоли, позволяет предполагать существенные качественные различия между развитием аденом и рака. Вероятно поэтому с помощью удаления аденом, как это было показано, нам не удалось предотвратить быстрого развития инфильтративных форм рака у значительного количества больных. В большей степени удалось уменьшить потенциальную злокачественность аденом. Эти данные косвенным образом указывают на высокую вероятность того, что несмотря на морфологическое сходство, существуют по крайней мере две разновидности рака толстой кишки, отличающихся характером предшествующих изменений, скоростью развития, потенци-

альной злокачественностью и, по-видимому, качественными механизмами малигнизации эпителиальных клеток. Все это не позволяет рассматривать большинство случаев развития рака в толстой кишке как следствие эволюционных изменений в аденомах.

4. Результаты исследования микроструктуры слизистой оболочки толстой кишки у больных с опухолями толстой кишки и в контрольной группе.

Проведение хромо- и колономикроскопии по разработанным методикам у 270 больных позволили дифференцировать и выявлять по характеру прижизненной окраски основные типы эпителиальных опухолей, гиперпластических полипов и микрообразований в слизистой оболочке толстой кишки. Оказалось, что ткань аденом и раковых опухолей плохо воспринимает прижизненную окраску, интенсивно окрашиваются гиперпластические полипы и микроскопические очаги гиперплазии.

Хромо- и колономикроскопия позволили установить, что эпителий толстой кишки имеет не единообразное, как это считалось ранее, а чаще мозаичное строение. Выделены три основные (наиболее часто встречающихся) разновидности клеточной архитектуры поверхностного эпителия толстой кишки.

Изучение структуры поверхностного эпителия опухолей и макроскопически неизменной слизистой оболочки позволило установить новую закономерность. Эта закономерность состоит в том, что различные разновидности клеточной архитектуры поверхностного эпителия соответствуют определенным морфологическим типам эпителиальных новообразований: так микроаденомы и тубулярные аденомы располагаются на эпителиальной поверхности I-го типа, гиперпластические очаги и полипы — на фоне эпи-

телиальной поверхности II-го типа, раковые опухоли более чем в 90% наблюдений непосредственно соприкасаются с эпителиальной поверхностью III-го типа, несколько реже (до 70% наблюдений) это относится также к ворсинчатым опухолям.

Исследования различных возрастных групп больных позволили установить, что определенные изменения — такие как увеличение размеров полипов, а также увеличение их количества происходит не только в самих эпителиальных образованиях, но и одновременно в соответствующих им эпителиальных поверхностях. Эти изменения эпителиальной архитектоники имеют диффузный характер и связаны отчасти с процессами старения эпителия толстой кишки.

Полученные нами данные позволили также установить, что III тип (разновидность) строения эпителиальной поверхности представляет собой диффузную гиперплазию слизистой оболочки, имеющую существенные эндомикроскопические и морфологические отличия от очаговой гиперплазии. Она характеризуется, как правило, большой распространенностью, занимая значительные по площади участки эпителия, что дало нам возможность отнести ее к диффузному типу. Эндоскопически такая эпителиальная поверхность выглядит сморщенной, сосудистый рисунок дифференцируется плохо, что часто ошибочно расценивается эндоскопистами как воспалительные изменения. Распространенность диффузной гиперплазии слизистой оболочки изучена в толстой кишке по результатам специального обследования 160 больных с различными опухолями и контрольной группы, относящихся к различным возрастным категориям. Результаты этого исследования дают основание полагать, что происходящие в гиперплазированной слизистой оболочке

Сложные изменения связаны с опухолевым процессом.

Анализ результатов эндоскопических, эндомикроскопических и морфологических исследований микрообразований, диффузной гиперплазии, а также данных об особенностях клеточной кинетики позволил нам предположить, что появление раковых опухолей, происхождение которых оказалось невозможным связать с достаточно крупными длительно существующими аденомами, может быть обусловлено нарушением нормальных межклеточных взаимодействий в слизистой оболочке, приводящих к характерным для рака изменениям генома эпителиальных клеток.

С целью дополнительного изучения данных колономикроскопии и более точного установления изменений в эпителии, предшествующих появлению опухолей, нами проанализированы результаты наблюдения в сроки от 5 до 8 лет за 105 больными после проведения у них колономикроскопии. Эта группа больных включала 59 человек, оперированных по поводу рака, у которых не был резецирован сегмент кишки исследованный с помощью колономикроскопа, 26 больных после эндоскопического удаления полипов и 20 пациентов контрольной группы, у которых не было макроскопических изменений в толстой кишке. У большинства больных - 78 (74,3%) каких-либо макроскопических изменений выявлено не было, а у 27 человек (25,7%) отмечен рост опухолей. У 24 больных наблюдался рост полипов, в том числе у 19 пациентов, оперированных по поводу рака, у 2 - после эндоскопической полипэктомии и у 3 - в контрольной группе. У 3 больных, оперированных по поводу рака, произошло развитие метакронных первично-множественных раковых опухолей в оставшихся отделах кишки.

Исходные изменения в эпителии исследованного эндомикро-

скопически сегмента дистальной части сигмовидной кишки, включавшие полипы, микрообразования, а также различные типы строения эпителиальной поверхности были сопоставлены с характером изменений, возникших в процессе наблюдения в пределах этого сегмента кишки. Почти в половине наблюдений (6 из 13) появлению аденом предшествовало обнаружение микроаденом при эндомикроскопии, располагавшихся на соответствующей эпителиальной поверхности (I тип); в 1 из 3 наблюдений появлению гиперпластических полипов предшествовали микроскопические аденомы и очаги гиперплазии, располагавшиеся на соответствующих им типах строения эпителия (I и II). В остальных наблюдениях появление аденом (7) и гиперпластических полипов было связано только с выявлением соответствующих типов эпителиальной поверхности, которые чаще имели комбинированный характер в пределах эндомикроскопически исследованных сегментов кишки. У большинства больных (12 из 18) после обнаружения микроаденом полипы впоследствии не выявлены. Появление гиперпластических полипов отмечено только в 1 из 18 случаев обнаружения микроскопических очагов гиперплазии.

В 16,2% наблюдений развитие рака толстой кишки произошло на месте рецидивных аденом, как правило, по мере длительного нарастания эпителиальной дисплазии. Нам не удалось получить достоверных данных о развитии раковых опухолей, происхождение которых не было связано с рецидивными аденомами (83,9%) или на месте ранее обнаруженных очаговых изменений в слизистой оболочке — микроаденом и очагов гиперплазии. Развитию рака в области эндомикроскопически исследованных сегментов кишки в обоих (2) наблюдениях предшествовала умеренно выраженная диф-

фузная гиперплазия эпителия слизистой оболочки: в одном из них вся поверхность слизистой оболочки была гиперплазирована, в другом - в комбинации с другими типами строения эпителия (I и II). В последнем наблюдении не удалось достоверно связать развитие рака именно с диффузной гиперплазией. В то же время непосредственное соприкосновение участка диффузно гиперплазированной слизистой оболочки с развившейся раковой опухолью, как-будто, подтверждает связь между гиперплазией и развитием рака в этом наблюдении. Вместе с тем, обнаружение небольших тубулярных и железисто-ворсинчатых аденом с умеренной дисплазией эпителия незадолго (за 3,5 месяца) до появления раковых опухолей, указывает со значительной степенью вероятности на то, что процесс развития раковых опухолей проходил с участием как диффузной гиперплазии, так и аденом. Это предположение основано на том, что как мелкие аденомы, так и диффузная гиперплазия сами по себе едва ли могут всерьез считаться источником развития рака в значительном количестве случаев из-за отсутствия в каждом из этих типов изменений слизистой оболочки выраженных диспластических изменений.

Большая часть наблюдений быстрого развития рака также дает определенные основания именно для такой трактовки причин его появления, поскольку раковые опухоли, как мы в этом могли убедиться, часто содержали ткань аденомы и имели непосредственное соприкосновение с участками диффузной гиперплазии эпителия. Эти данные отчасти подтверждены результатами исследования, распространенности диффузной гиперплазии. Из 40 больных с инфильтративными раковыми опухолями толстой кишки такое соприкосновение отмечено в 38 случаях (95%). С другой стороны,

характер локализации участков диффузной гиперплазии слизистой оболочки в значительной мере совпадал с характером локализации раковых опухолей.

Совершенно очевидно, что такую трактовку событий в большей части наблюдавшихся нами случаев развития раковых опухолей толстой кишки, появление которых не было связано с предшествовавшими аденомами, следует считать гипотетической. Вместе с тем, необходимо наряду с общеизвестными аргументами, определяющими в настоящее время отношение к процессу развития рака в толстой кишке, принять во внимание целый ряд вновь выявленных обстоятельств, которые могли бы в определенной мере подтвердить эту гипотезу.

Как показал анализ клинических наблюдений, большинство аденом, даже достигая значительных размеров, сохраняют все признаки доброкачественных опухолей. В то же время появление в течение таких же сроков инфильтративных раковых опухолей небольшого размера, содержащих в себе фрагменты полиповидной ткани, дает основание полагать, что различия между ростом аденом и развитием рака обусловлены отнюдь не только различной скоростью эволюции аденом, как это считалось до настоящего времени. Более вероятным, с учетом результатов наблюдения, выглядит положение о том, что аденомы даже небольшого размера могут быть компонентом, способствующим инициации рака в толстой кишке;

- выявленное соответствие между строением эпителиальной поверхности и морфологическими типами микрообразований, полипов и опухолей толстой кишки, а также синхронный характер изменений в каждом типе эпителиальной поверхности вместе с

располагающимися в их пределах опухолями по мере увеличения возраста больных и активизации роста этих опухолей, вероятнее всего указывает на относительно независимые рост и развитие различных морфологических типов опухолей. Менее вероятной в связи с этим выглядит современная концепция поэтапного превращения опухолей из одного морфологического типа в другой, несмотря на то, что существование опухолей, имеющих комбинированное строение убедительно доказано;

- отмечена высокая степень совпадения между распространением раковых опухолей по станкам толстой кишки, в области складок и физиологических сфинктеров, по отделам кишки и диффузной гиперплазией слизистой оболочки толстой кишки, что дает основание предполагать тесную взаимосвязь между диффузными гиперпластическими изменениями и развитием рака;

- кроме того, наши данные показали, что в период инициации рак напоминает появление аденомы, а распространяется - подобно распространению диффузной гиперплазии, т.е. стремится к циркулярному охвату кишечной стенки в области складок, обнаруживая таким образом признаки характерные как для аденом, так и для диффузной гиперплазии;

- наряду с этими данными, выявленные разнообразные изменения в эпителии, приводят, как мы это показали, к особому рода нарушениям клеточной кинетики в поверхностном эпителии слизистой оболочки, в особенности между аденомами и диффузной гиперплазией. Следствием таких процессов должны быть нарушения нормальных межклеточных взаимодействий в эпителии, которые при определенных обстоятельствах вероятно могут привести к характерным для рака повреждениям генома одновременно в

большом количестве эпителиальных клеток. Как это можно реально наблюдать, раковые опухоли толстой кишки отличаются полиморфизмом клеток и состоят из большого количества клеточных клонов. Это, по-видимому, может быть вызвано не только патологическими митозами, но также и одновременным формированием множества клонов в период инициации опухолей.

Одностроннее рассмотрение фактов, указывающих на вероятность инициации рака толстой кишки в значительной части наблюдений при участии гиперпластического и диспластического эпителия не способствовало бы объективности проведенного нами анализа. В связи с этим мы также сочли целесообразным перечислить те данные наших наблюдений, которые могут противоречить этой гипотезе. Среди таковых в первую очередь следует указать:

- на отсутствие полиповидной ткани в значительной части опухолей, развитие которых не было связано с крупными аденомами;

- определенные сомнения в возможностях инициации рака посредством предполагаемого механизма вызывает тот факт, что микроаденомы и аденомы небольшого размера практически не встречаются в пределах диффузно гиперплазированной эпителиальной поверхности, лишь аденомы размерами более 1 см иногда соприкасаются с участками гиперплазии диффузного типа;

- как мы уже указывали ранее, наличие или отсутствие полиповидной ткани в раковых опухолях не является убедительным свидетельством происхождения их из аденом или не из аденом;

- кроме того, диффузная гиперплазия не сопутствовала всем без исключения опухолям толстой кишки, нет возможности также

утверждать на основании наших наблюдений, что диффузная гиперплазия предшествовала развитию всех раковых опухолей. С другой стороны, учитывая характер изменений эпителия при диффузной гиперплазии, нельзя также полностью исключать возможности развития рака на ее фоне. Реализацию такой схемы трудно, однако, признать достаточно вероятной, так как данные наблюдений свидетельствуют о том, что развитию рака в большинстве случаев предшествовала лишь умеренная диффузная гиперплазия эпителия.

В заключение хотелось бы еще раз подчеркнуть, что каждый из приведенных нами аргументов, как в поддержку точки зрения о возможности инициации раковых опухолей при участии гиперпластического и диспластического эпителия, так и против нее, носят косвенный характер и могут быть оспорены равно как и аргументы, выдвигавшиеся основоположниками концепции поэтапного развития рака преимущественно из аденом или развития рака "de novo". Вместе с тем, с помощью именно этой гипотезы оказалось гораздо легче объяснить все многообразие обстоятельств, сопутствовавших развитию рака толстой кишки, не только по материалам большей части наших наблюдений, но и по данным литературы, сколь ни противоречивыми они подчас могли бы показаться.

Кажется также вполне уместным пояснить, что выдвинутая нами гипотеза может оказаться наиболее полезной лишь в том случае, если для ее подтверждения удастся найти прямые доказательства, поиск которых вероятнее всего может быть осуществлен путем кооперированных эндоскопических и генетических исследований. Если предложенная нами трактовка событий при раз-

витии опухолей толстой кишки не найдет в будущем подтверждения или, наоборот, окажется опровергнутой, мы тем не менее искренне надеемся на то, что полученные в процессе наших исследований данные окажутся полезными для специалистов, работающих над этой проблемой.

В ы в о д ы

1. Результаты клинико-эндоскопического наблюдения, проведенного в соответствии с принципами современной деэнтологии у 4134 больных с эпителиальными новообразованиями толстой кишки в сроки до 15 лет, подтверждают необходимость периодического обследования пациентов этой категории.

2. Наблюдение за 239 пациентами с мелкими (до 0,5 см) солитарными и множественными полипами показало, что у большинства из них (77,4%) существенных изменений в состоянии полипов и слизистой оболочки толстой кишки не происходит.

3. Рост и рецидивирование полипов при наблюдении за 2079 пациентами после эндоскопической полипэктомии отмечен в 49,7% случаев, в том числе у 0,6% из них произошла малигнизация рецидивных аденом; у 2,2% пациентов развитие рака по визуальным данным не было связано с продолженным ростом полипов; у 48,1% больных рост новообразований не зафиксирован.

4. Результаты наблюдения за 1816 больными, оперированными по поводу рака толстой кишки показали, что у 58% из них отмечен рост и рецидивирование полипов, у 5,1% - произошло развитие метакронных первично-множественных раковых опухолей.

5. Все наблюдавшиеся формы роста полипов: появление новых аденом, увеличение размеров ранее выявленных полипов и рецидивирование отличаются неравномерностью; появление новых полипов оказалось преобладающей по частоте формой роста полипов (80,6%). Активизация роста полипов может указывать на повышенную вероятность развития рака толстой кишки.

6. При периодическом удалении полипов из толстой кишки наблюдается значительное уменьшение степени диспластических

изменений во вновь выявляемых аденомах, что указывает на высокую эффективность эндоскопической полипэктомии в предупреждении развития рака из крупных аденом.

7. У 83,8% больных развитие инфильтративных раковых опухолей произошло несмотря на периодическое удаление всех полипов, что не соответствует точке зрения о преимущественном происхождении рака из крупных аденом.

8. Большинство полипов, даже по мере достижения значительных размеров являются относительно доброкачественными аденомами. В то же время появление в сроки около I года инфильтративных раковых опухолей без предшествовавших крупных аденом позволяет предполагать, что такие опухоли возникают в связи с альтернативными механизмами бластомогенеза.

9. С помощью прижизненной хромо- и колоноскопии выявлено три основных типа клеточной архитектоники эпителия, отличающихся расположением, количеством и характером прижизненной окраски колоноцитов, вследствие чего слизистая оболочка чаще имеет мозаичное строение. При этом различные морфологические типы эпителиальных образований: тубулярные аденомы, гиперпластические полипы и раковые опухоли располагаются на характерных для них типах эпителиальной поверхности.

10. Выявлена диффузная гиперплазия слизистой оболочки толстой кишки, изучена ее эндоскопическая, микроэндоскопическая семиотика и распространенность в толстой кишке; проведена гистологическая и электронномикроскопическая идентификация гиперплазии этого типа. Это дало возможность рассматривать диффузную гиперплазию как один из факторов способных влиять на возможность развития рака.

II. Появлению раковых опухолей часто предшествует умеренная диффузная гиперплазия слизистой оболочки без очаговых изменений, в ряде случаев в комбинации с другими типами клеточной архитектуры эпителиальной поверхности. На фоне гиперплазированного эпителия иногда за 3-3,5 месяца до обнаружения рака выявляются мелкие аденомы с умеренной дисплазией эпителия желез, что позволяет предположить соучастие этих структур в развитии рака. Эти данные не совпадают с точкой зрения о возможности возникновения рака на неизменной слизистой оболочке.

12. Появление аденом, в особенности быстрорастущих, на фоне гиперплазированного эпителия следует считать потенциально более опасным с точки зрения возможности развития рака по сравнению с аденомами, располагающимися на характерной для этого типа новообразований эпителиальной поверхности.

13. У большинства больных появление инфильтративных раковых опухолей проходит практически бессимптомно. При наличии клинических проявлений, среди которых преобладают выделение крови и слизи, их продолжительность не превышает 6-8 месяцев и, по-видимому, соответствует срокам развития рака. Эти данные противоречат представлениям о преимущественно медленных темпах развития рака толстой кишки.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Наблюдение за больными с мелкими полипами (до 0,5 см) при условии отсутствия анамнестических данных о ранее проведенных полипэктомиях, лечении рака, а также - диффузной гиперплазии в толстой кишке, должно, как правило, проводиться с интервалом в 2-3 года.

2. Больные в любом возрасте, оперированные по поводу рака толстой кишки, нуждаются в более тщательном наблюдении, частота которого должна зависеть от самочувствия, но не должна превышать годичный интервал.

3. Проводить удаление мелких аденом (0,3-0,5 см), расположенных в пределах диффузно гиперплазированных участков эпителиальной поверхности независимо от выраженности в них диспластических изменений. В большей степени это касается больных, наблюдавшихся после удаления крупных полипов, полипов с выраженной дисплазией эпителия и оперированных по поводу рака.

4. Проводить более частые обследования (с интервалом 6 месяцев или менее) в периоды более интенсивного роста полипов.

5. Больные, особенно молодого возраста, при наличии у них распространенной диффузной гиперплазии нуждаются в периодическом наблюдении I раз в 3-4 года даже при отсутствии аденом в толстой кишке.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Амелина О.П., Орлов С.В. Скрининг-метод в догоспитальной диагностике проктологических заболеваний.//В кн.: Лечение проктологических больных на догоспитальном этапе. Тез. докл. научно-практ. конф. - Тула, 25-26 мая. - 1983. - С.20-22.
2. Ананьев В.С., Пророков В.В., Черкес В.Л. Хирургическое лечение рецидивного и матахронного рака ободочной кишки.//Хирургия. - 1986. - № 1. С. 58-60.
3. Асаченков А.Л., Соболев Б.Г., Мартьянов И.Н., Куркин А.Н. Индекс поражения органа опухолями.//Препринт № 155 АН СССР. - Москва. - 1987. - С.27.
4. Бабина Н.М., Тагер И.Л., Орлова С.М. Блюдцеобразный рак толстой кишки и его эволюция.//В кн.: Проблемы кардиологии и гастроэнтерологии. - М. - 1972. - С.146-150.
5. Баженова А.П., Островцев Л.Д. Рак толстой кишки.//М. Медицина. - 1969.
6. Балалыкин А.С., Корнилов Ю.М., Куркин А.Н. и др. К проблеме эндоскопической диагностики и лечения мелких полипов ободочной кишки.//В кн.: Тез. I Всесоюзной конф. по проктологии. - М. - 1978. - С.32.
7. Беселев В.Ю. Хирургическое лечение больных с сочетанными толстокишечным раком и полипами.//Дисс. канд. мед. наук. - М. - 1989.
8. Беселев В.Ю., Ким С.Д. Клинические проявления при сочетании рака и полипов толстой кишки.//В кн.: Проблемы проктологии. Республ. сборник научных трудов. Вып. 9. - М. - 1988. - С. 101-104.
9. Блохин Н.Н. Диагностика и лечение рака ободочной и прямой кишки.//М. Медицина. - 1981. - С.255.

10. Блохин Н.Н., Петерсон Б.Е. Клиническая онкология. Изд. 2-е. // М. Медицина. - 1979.

11. Бучин А.М. Множественные полипы толстой кишки: клинико-морфологическая характеристика, лечение, отдаленные результаты. // Автореферат дисс. канд. мед. наук. - М. - 1984.

12. Володин В.Д. Основные принципы программированного обследования по выявлению ранних форм рака основных локализаций. // В кн.: Выявление ранних форм злокачественных опухолей. Сб. науч. тр. 4 ГУ МЗ СССР. - М. - 1984. - С. 7-15.

13. Воробьев Г.И., Усков А.Г., Минц Я.В. Некоторые проблемы ранней диагностики рака ободочной кишки. // В кн.: Проблемы проктологии. Респ. сборник научных трудов. Вып. I. - М. - 1980. - С. 137-140.

14. Гавриленко Я.В., Чибис А.М., Капитаненко В.И. и др. Результаты 15-летнего опыта эндоскопической полипэктомии из толстой кишки. // Тез. Всесоюз. конф. "Оперативная эндоскопия пищеварительного тракта". - Москва, 7-8 июня. - 1989. - С. 115-116.

15. Головин Д.И. О гистогенезе и морфогенезе опухолей. // Архив патологии. - 1971. - 33, 6. - С. 3-13.

16. Гольберт З.В. О статье К.М. Пожарисского "Спорные и неясные вопросы морфогенеза рака прямой и толстой кишок. // Архив патологии. - 1979. - 16, 3. - С. 56-59.

17. Гольберт З.В. Предрак в морфологическом понимании и его значение в ранней диагностике рака. // Сов. мед. - 1978. - №8. - С. 56-59.

18. Грецова В.И., Володин В.Д., Косарев В.А. и др. Эффективность и диспансеризации контингента поликлиник по данным канцер-регистра. // В кн.: Выявление ранних форм злокачественных опухолей.

Сборник трудов 4ГУ МЗ СССР.- М.- 1984.- С.15-21.

19. Давыдовский И.В. Общая патология человека.//М.Медицина.- 1969.- изд.2-е.- С.610.

20. Деева Ю.П., Стрекаловский В.П., Исаев В.П. О ранних раках толстой кишки.//В кн.: Выявление ранних форм злокачественных опухолей. Сборник научных трудов 4ГУ МЗ СССР.- М.- 1983.- С.50-53.

21. Денисов Л.Е., Герцова В.И., Косарев В.А. и др. Некоторые итоги деятельности онкологической службы больничного объединения (1978-1982гг).//В кн.: Выявление ранних форм злокачественных опухолей. Сборник научных трудов 4ГУ МЗ СССР.- М.- 1984.- С.3-7.

22. Дульцев Ю.В., Врублевский В.А., Зайцев В.Г. и др. Организация выявления и динамического наблюдения проктологических больных в системе диспансеризации населения.//Методические рекомендации.- М.- 1989.

23. Журавлев Н.В., Симкина Е.С. Частота заболеваний толстой кишки по данным вскрытий.//В кн.: Проблемы проктологии. Респ. сб.научных трудов, вып. 3.- М.- 1982.- С.18-24.

24. Зайчук А.И., Андреев О.В., Калошин В.И. и др. Эндоскопическая хирургия доброкачественных опухолей толстой кишки.//Рез. Всесоюзн.кнф. "Оперативная эндоскопия пищеварительного тракта".- Москва, 7-8 июня, 1989.- С.119-120.

25. Заридзе Д.Г., Земляная Л.И., Некрасова Л.И. и соавт. Этиология и возможности профилактики некоторых форм злокачественных опухолей.//Обзорная информация./Медицина и здравоохранение, серия онкология.- М.- 1988.- 3.- С.43-54.

26. Казарян Г.А. Тактика лечения маленьких полипов толстой кишки.//Дисс.канд.мед.наук.- Ереван.- 1988.

27. Казарян Г.А., Давтян А.Г. Колоноскопия в диагностике и лечении мелких полипов толстой кишки.//Хирургия.- 1990.- №4.- С.67-70.

28. Кандинов Ю.А. Эндоскопия в диспансеризации больных сочетанными полипозными опухолями пищеварительного тракта.// Автореферат. Дисс.канд.мед.наук.- М.- 1987.

29. Капуллер Л.Л., Горбешко Т.П., Беляев М.В. Морфологические особенности развития гиперпластических полипов толстой кишки.// В сб.: Проблемы проктологии. - М.- 1983.- Вып.4.- С.79-83.

30. Кныш В.И., Ожиганов Е.Л. Повторные радикальные операции при первичном раке прямой кишки.//В кн.: Проблемы проктологии, вып.4.- М.- 1983.- С.112-114.

31. Кожевников А.И. Рак прямой кишки.//Сов.мед.- 1973.- 4.- С.43-45.

32. Корнилов Ю.М. Эндоскопическая диспансеризация заболеваний желудочно-кишечного тракта.//В кн.: Медицинская интраскопия, диспансеризация, диагностика, диапевтика.- М.- 1985.- С.16-17.

33. Корнилов Ю.М., Балалыкин А.С., Елисова Н.В., Лукаш Г.В. Эндоскопическая электроэксцизия при раннем раке желудочно-кишечного тракта.//В кн.: Медицинская интраскопия-диспансеризация, диагностика, диапевтика. Тез.научно-практ.конф.- М.- 1985.- С.132-135.

34. Корнилов Ю.М., Балалыкин А.С. и др. Эндоскопическая диагностика и хирургия раннего рака желудка и толстой кишки.// Сов.мед.- 1986.- № 6.- С.11-15.

35. Кузьмин А.И. Полипэктомия через колоноскоп.//Дисс.канд. мед.наук.- М.- 1979.

36. Куницына Т.А., Кудряшов В.К., Жандарова Л.Ф. Пути улучшения хирургического лечения рака ободочной кишки.//В кн.: Хирургия ободочной кишки. Мат. Всероссийской конф.хирургов. Уфа.- 1976.- С.51.

37. Куркин А.Н., Владыка Л.А., Мартьянов И.Н., Жохов В.Н. К вопросу о повторном возникновении новообразований толстой кишки. // Сб. докл. конф. "Медицинская интраскопия-диспансеризация, диагностика, диапневтика.- М.- 1985.- С.17-19.
38. Куркин А.Н., Мартьянов И.Н. Группы высокого риска заболевания злокачественными опухолями толстой кишки. // В кн.: "Проблемы проктологии". Респ. сб. научн. работ, вып. 5.- М.- 1984.- С.85-88.
39. Левитан М.Х., Федоров В.Д., Капуллер Л.Л. Неспецифические колиты. // М. Медицина.- 1980.- С.246.
40. Матвеев В.Ф. Основы медицинской психологии, этики и десктологии. // Медицина.- М.- 1989.- С.176.
41. Морабишвили В.М. Основные закономерности распространенности злокачественных новообразований. Методологические подходы к анализу данных об онкологических больных. // В кн.: Общая онкология, ред. Н.П. Напалкова.- М.- 1989.- С.281-306.
42. Назаров Л.У., Давтян А.Г., Казарян Г.А. Тактика ведения больных с мелкими полипами толстой кишки. // Методич. рекомендации, НИИ проктологии МЗ Арм. ССР.- Ереван.- 1988.- С.16.
43. Напалков Н.П., Церковный Г.Ф., Мерабишвили В.М., Преображенская М.Н. Распространенность злокачественных новообразований и организация медицинской помощи онкологическим больным в СССР. // Вопросы онкологии.- 1982.- 10.- С.1-128.
44. Никитин А.М., Бучин А.М., Маркова Е.В. Морфологическая характеристика множественных полипов толстой кишки. // Архив патологии.- 1986.- №7.- С.39-43.
45. Никифоров П.А., Бивол Н.К., Деева Ю.П. и др. Эндоскопическое наблюдение и лечение доброкачественных опухолей толстой кишки. // Тез. Всесоюзн. конф. "Оперативная эндоскопия пищеварительного тракта", 7-8 июня, 1989.- С.129-130.

46. Петров В.П., Саввин Ю.Н. Результаты эндоскопического наблюдения за оперированными по поводу рака толстой кишки.// Вопросы онкологии.- 1986.- №2.- С.76-78.

47. Пожарисский К.М. Спорные и неясные вопросы морфогенеза рака прямой и толстой кишок.//Архив патологии.- 1978.- т.40.- №5.- С.76-83.

48. Рабухина Н.А., Максимова Л.П., Разин О.Н., Пушкарева Н.М. Методика первичного двойного контрастирования как современного способа рентгенологического исследования желудочно-кишечного тракта.//В кн.: "Медицинская интраскопия, диспансеризация, диагностика, диапневтика." Тез.научно-практ. конф.- М.- 1985.- С.29-32.

49. Ривкин В.Л. Предраковые заболевания прямой кишки.//В кн.: Рак прямой кишки. Под ред. В.Д.Федорова.//М.Медицина.- 1979.- С.5-29.

50. Ривкин В.Л., Инояттов И.М., Славин Ю.М. и др. Полипы и диффузный полипоз прямой и толстой кишок.//М.Медицина.- 1969.

51. Рослов И.В. О частоте сочетаний полипов и рака толстой кишки.//В кн.: "Проблемы проктологии." Респ.сб.научных работ. Вып.5.- М.- 1984.- С.92-95.

52. Саввин Ю.Н. Диагностика и лечение полипов толстой кишки.//Дисс.канд.мед.наук.- М.- 1981.

53. Савельев В.С., Буянов В.М., Балалыкин А.С. Эндоскопия органов брюшной полости.//Медицина.- М.- 1977.

54. Савельев В.С., Буянов В.М., Корнилов Ю.М., Балалыкин А.С. Полипэктомия из желудка и толстой кишки через фиброскоп.//Вестник хирургии.- 1975.- №2.- С.26-31.

55. Савельев В.С., Буянов В.М., Корнилов Ю.М. и др. Эндоскопическая хирургия полипов желудочно-кишечного тракта.//Хирургия.- 1979.- №6.- С.3-7.

56. Савицкий А.И. Рак прямой кишки. // В кн.: Ранняя диагностика рака. - М. - 1948. - С. 113-120.
57. Свирчев В.В. Фиброколоноскопия в диагностике бессимптомно протекающих заболеваний толстой кишки. // Дисс. канд. мед. наук. - М. - 1986.
58. Синев Ю.В., Гавриленко Я.В., Васильев В.С. и др. Хромоколонофиброскопия в диагностике некоторых заболеваний толстой кишки. // Клин. медицина. - 1981. - №2. - С. 38-41.
59. Славин Ю.М. Ворсинчатые опухоли прямой и толстой кишок. // В кн.: О болезнях прямой и толстой кишок. Вып. 4. - 1966. - С. 148-156.
60. Симкина Е.С. Пути совершенствования методов выявления и профилактики рака прямой и ободочной кишок. // Дисс. канд. мед. наук. - М. - 1981.
61. Симкина Е.С. Распространение рака толстой кишки в РСФСР. // В кн.: О болезнях прямой и ободочной кишок. - М. - 1979. - Вып. II. - С. 34-36.
62. Снежко Л.И. Клиническое значение сочетания аденоматозных полипов и рака толстой и прямой кишок. // Тез. докл. У1 конф. НИИО им. Н.Н. Петрова. - Л. - 1972. - С. 49-50.
63. Соколов Л.К., Захаров П.М., Деева Ю.П. и др. Лечение полиповидных форм раннего рака желудочно-кишечного тракта методом эндоскопической электроэксцизии. // В кн.: Выявление ранних форм злокачественных опухолей. Сб. научных трудов 4ГУ МЗ СССР. - М. - 1983. - С. 53-56.
64. Соколов Л.К., Захаров П.И., Кандинов Ю.А. Эндоскопия и диспансеризация больных полипами органов пищеварительного тракта сочетанной локализации. // Клин. мед. - 1986. - №6. - С. 87-90.

65. Соколов Л.К., Кандинов Ю.А., Бивол Н.К. и др. Отдаленные результаты лечения и вопросы эндоскопической диспансеризации больных с малигнизированными полипами толстой кишки. // Матер. пленума Всесоюзн. научн. общ. гастроэнтерологов. - Москва-Смоленск. - 1988. - С. 187-188.
66. Стирнс М.В. Колоректальные новообразования. Пер. с англ. Б.М. Газетова. // Медицина. - М. - 1983.
67. Стрекаловский В.П. Колоноскопия в диагностике заболеваний толстой кишки. // Дисс. докт. мед. наук. - М. - 1979.
68. Стрекаловский В.П. К вопросу о темпах роста раковых опухолей толстой кишки. // Вопр. онкологии. - 1983. - 29. - I. - С. 27-29.
69. Стрекаловский В.П. Концепция эндоскопической хирургии доброкачественных новообразований толстой кишки. // Тез. Всесоюзн. конф. "Оперативная эндоскопия пищеварительного тракта". - Москва, 7-8 июня. - 1989. - С. 133-134.
70. Стрекаловский В.П. О развитии рака толстой кишки у больных после эндоскопической полипэктомии. // Проблемы проктологии. - М. - 1984. - Вып. 5. - С. 89-92.
71. Стрекаловский В.П., Веселов В.В. Результаты эндоскопических вмешательств при больших и гигантских эпителиальных новообразованиях толстой кишки. // Клин. мед. - 1991. - №9. - С. 61-64.
72. Стрекаловский В.П., Ханкин С.Л., Кузнецов А.Н. О развитии тетрахронных раковых опухолей толстой кишки. // Клин. мед. - 1990. №1. - С. 95-99.
73. Стрекаловский В.П., Воробьев Г.И., Свирчев В.В. Эндоскопическая диагностика рака ободочной кишки. // Хирургия. - 1976. - №6. - С. 8-13.

74. Стрекаловский В.П., Одаржук Т.С, Веселов В.В., Садовничий В.А. Эндоскопическое лечение стелющихся ворсинчатых опухолей толстой кишки.//Хирургия.- 1987.- №12.- С.156-158.

75. Стрекаловский В.П., Эмухвари Г.Н. Отдаленные результаты эндоскопической полипэктомии из толстой кишки.//Хирургия.- 1989.- №2.- С.59-62.

76. Ушаков Г.Н., Кешишева А.А., Баргунов Б.Н. и др. О роли диспансерного обследования в ранней диагностике онкологических заболеваний толстой кишки.//В кн.: "Проблемы проктологии".- Ереван.- 1981.- С.19.

77. Федоров В.Д. с соавт. Рак прямой кишки.//Медицина.- М.- 1987.

78. Федоров В.Д. Диспансеризация больных с новообразованиями толстой кишки.//Сов.мед.- 1984.- №5.- С.20-27.

79. Федоров В.Д. Программа ранней диагностики и диспансеризации больных новообразованиями толстой кишки.//В кн.: Лечение проктологических больных на догоспитальном этапе. Тез.докл.научно-практической конф.- Тула, 25-26 мая.- 1983.- С.69-71.

80. Федоров В.Д. Ранняя диагностика новообразований толстой кишки.//В.кн.:Выявление ранних форм злокачественных опухолей. Сб.научн.тр. 4ГУ МЗ СССР.- М.- 1983.- С.45-49.

81. Федоров В.Д., Дедков И.П., Милитарев Ю.М. Раннее выявление злокачественных опухолей прямой и ободочной кишок.//В кн.: Всесоюзная конф. онкологов.- Вильнюс.- 1975.- С.11-13.

82. Федоров В.Д., Капуллер Л.Л., Журавлев Н.В. Морфостатистическая характеристика аденом толстой кишки по данным 1915 аутопсий.//Архив патологии.- 1988.- №10.- С.37-42.

83. Федоров В.Д., Кузьмин А.И., Стрекаловский В.П. Полипэктомия через колоноскоп.//Хирургия.- 1978.- №9.- С.103-108.

84. Федоров В.Д., Милитарев Ю.М., Юлаев В.Н. Анализ выживаемости больных, оперированных по поводу рака прямой кишки.//Хирургия.- 1974.- №1.- С.151-153.

85. Федоров В.Д., Стрекаловский В.П., Капуллер Л.Л., Хаханова М.В. Результаты удаления малигнизированных полипов толстой кишки.//Вопросы онкологии.- 1986.- 32.- 5.- С.84-90.

86. Федоров В.Д., Стрекаловский В.П., Кузьмин А.И. Полипэктомия через колоноскоп.//Хирургия,-1978.- №9.- С.103-108.

87. Федоров В.Д., Стрекаловский В.П., Ривкин В.Л. и др. Эндоскопия при заболеваниях прямой и ободочной кишок.//Медицина.- М.- 1978.

88. Ханкин С.Л., Беляев М.В., Горбешко Т.П. Контактная эндомикроскопия толстой кишки с большим увеличением.//Клин.мед.- 1984.- №1.- С.126-130.

89. Ханкин С.Л., Горбешко Т.П., Беляев М.В. Об особенностях витальной окраски опухолей и гиперпластических изменений в слизистой оболочке толстой кишки.//Клин.мед.- 1983.- №8.- С.88-91.

90. Ханкин С.Л., Кузнецов А.Н. Клинико-эндоскопическое изучение некоторых особенностей морфогенеза метакронного рака толстой кишки.//В кн.: Проблемы проктологии, вып.9. Респ.об.научн. трудов.- М.- 1988.- С.140-143.

91. Холдин С.А. Новообразования прямой и сигмовидной кишки.//Медицина.- М.- 1977.- С.504.

92. Чиссов В.И., Панкова Т.А. Ранний рак прямой кишки.// В кн.: Ранняя онкологическая патология.- М.- 1985.- С.257-270.

93. Чиссов В.И., Франк Г.А., Белоус Т.А. и др. Рак прямой и сигмовидной кишки стадии T_I без аденоматозного фона.//Проблемы проктологии. Вып. II.- М.- 1990.- С.148-152.

94. Чиссов В.И., Франк Г.А., Авербах А.М., Казанова С.Н. Рак прямой кишки T_I без аденоматозного фона. // Докл. Сов.-Польский симпозиум. "Диагностика и лечение рака прямой кишки". - М. - НИИ проктологии МЗ РСФСР, 14 апреля. - 1989.
95. Шабад Л.М. Эволюция концепций бластомогенеза. // Медицина. - М. - 1979.
96. Эмухвари Г.Н. Отдаленные результаты удаления полипов толстой кишки через колоноскоп. // Дисс. канд. мед. наук. - 1991.
97. Юхтин В.И. Полипы желудочно-кишечного тракта. // Медицина. - М. - 1978.
98. Яшин Д.И., Романов В.А., Калашников Б.В. Компьютерный анализ и контроль больных, перенесших эндоскопические операции на толстой кишке. // Тез. Всесоюзн. конф. "Оперативная эндоскопия пищеварительного тракта", 7-8 июня. - 1989. - С. 137-138.
99. Abate L., Croci F., Francesconi L., Bayeli P.F. Studio retrospectivo clinico-endoscopico, sul cancro coloretale. // Minervamed. - 1989. - 80. - 3. - P. 249-253.
100. Abrams J.S., Reines H.D. Increasing incidence of right-sided lesions in colorectal cancer. // Am J. Surg. - 1979. - 137. - 4. - P. 522-526.
101. Ackerman L.V., Spjut G., Spratt J.S. Биологические характеристики новообразований прямой кишки и толстого кишечника с опровержением концепции обязательного перехода аденоматозных полипов в рак. // Тр. УШ Междунар. противоракового конгресса. - М. - 1963. - №4. - с. 390-393.
102. Alexander-Williams J., Binder H.J. Gastroenterology III. // Butterworths, London. - 1983.

103. Arminski T.C., McLean D.W. Incidence and distribution in adenomatous polyp of the colon and rectum based on 1000 autopsy examinations.//Dis. Colon Rectum.- 1964.- 7.- 249-261.

104. Arthur J.F. Structure and significance of metaplastic nodules in the rectal mucosa.//J. Clin. Pathol.- 1968.- 21.- P.735-739.

105. Aste H., Martines H., Bonelli L. et. al. Familiäres Risiko solitärer kolorektaler adenome.//Coloproctology.- 1986.- 8.- 2.- P.105-107.

106. Ball A.B.S. Follow of patients after curative surgery for carcinoma of the large bowel.//Ann. Roy. Coll. Surg. Engl.- 1983.- 65.- 4.- P.276.

107. Batovsky M., Vavrecka A., Jozefokava J. Sledovanie pacientov po kolonoskopickej polypektomii.//Ces. Gastroent. Vuz.- 1968.- 40.- 8.- P.394-400.

108. Bockus H.L. Gastroenterology II-nd ed., vol. 2.// Philadelphia-London.- 1964.

109. Bockus H.L., Tachdjian V., Ferguson L.K. et. al. Adenomatous polyp of colon and rectum: its relation to carcinoma.//Gastroenterology.- 1961.- 41.- P.225-232.

110. Bogomoletz W.V. Mucin histochemistry in colorectal disease: principles and potential clinical applications.//Jnt. J. Colorect. Dis.- 1986.- 1.- P.259-264.

111. Boland C.R., Kim Y.S. Transitional mucosa of the colon and tumor growth factors.//Med.Hypotheses.- 1987.- 22.- P.237-243

112. Bolt R.J. Sigmoidoscopy in detection and diagnosis in the asymptomatic individual.//Cancer.- 1971.- 28.- P.121-122.

113. Brahme F., Ekelund G.R., Norden J.G., Wenckert A. Metachronous colorectal polyps: comparison of development of

colorectal polyps and carcinomas in persons with and without histories of polyps.//Dis. Colon. Rectum.- 1974.- 2.- P.166-171.

114. Bremner C.G., Ackerman L.V. Polyps and carcinoma of the large bowel in the south african bantu.//Cancer.- 1970.- 26.- P.991-999.

115. Bühler H. Kolorektale Polypen und karzinome: Stellenwert der Endoscopie bei Diagnostic Therapie u. Nachsorge - 1987, stuttgart, New York, Thieme, p. 113.

116. Bussey H.J. Familial polyposis coli.//Baltimore, The Hopkins Univ. Press.- 1975.

117. Castleman B., Krickstein H.I. Do adenomatous polyps of the colon become malignant?//New. Engl. J. Med.- 1962.- 267.- P.469-475.

118. Carlsson G., Petrelli N.J., Nava H. et. al. The value of colonoscopic surveillance after curative resection for colorectal cancer or synchronous adenomatous polyps.//Arch. Surg.- 1987.- 122.- N 11.- P. 1261-1263.

119. Chait M., Herbert E., Guthrie M. et. al. The memorial Sloan-Kettering cancer center - Strang Clinic Program: A progress report.//Front. gastroint Res.- 1986 (Karger, Basel).- N 10.- P. 102-111.

120. Cohnheim J. Allgemeine Patologie.- 1882.

121. Colacchio T.A., Forde K.A., V.P.Scantlebury. Endoscopic polypectomy inadequate treatment for invasive colorectal carcinoma.//Ann. Surg.- 1981.- 194.- P.704-710.

122. Cole J.B., Mckalen A. Studies on the morphogenesis of adenomatous polyps in the human colon.//Cancer.- 1963.- 16.- P. 998-1002.

123. Collins V.P. Time of occurrence of pulmonary metastasis from carcinoma of colon and rectum.//Cancer.- 1962.- 15.- P.387-395.

124. Collins V.P., Loeffler R.K., Tivey H. Observations on growth rate of human tumors.//Am. J.Roentdenol.- 1956.- 76.- P. 988-1000.

125. Conte C.C., Welch J.P., Tennant R. Management of endoscopically removed malignant colon polyps.//J. of. Surg. Oncol.- 1987.- 36.- P.116-121.

126. Cooper H.S., Patchefsky A.S., Marks G. Adenomatous and carcinomatous changes within hyperptastic colonic epithelium.//Dis. Colon Rectum.- 1979.- 22.- P.152-158.

127. Coutsoftides T., Sivak M.V., Jagelman D. Colonoscopy and the management of polyps containing invasive carcinoma.//Ann. Surg.- 1978.- 188.- P. 638-641.

128. Craft C.F., Mendelsohn G., Cooper H.S., Yardley J.H. Colonic "precancer" in Crohn's disease.//Gastroenterol.- 1981.- 80.- P.578.

129. Crawford B.E., Stromeyer F.V. Small non polypoid carcinoma of the large intestine.//Cancer.- 1983.- 51.- P.1760-1763.

130. Crocker D.W., Veith F.J. Focal primary mucosal hyperplasia of the colon.//Ann. Surg.- 1964.- vol. 160.- P.215-225.

131. Cutler S.J., Young J.L. Third national cancer survey: Incidence Data.//National Cancer Institute monograph, 41, Bethesda.- 1975.

132. Decosse J.J. Precancer - an overview.//Cancer. Surv.- 1983.- 2.- P.347-357.

133. De Cosse J.J., Condon R.E., Adams M.B. Surgical and medical measures in prevention of large bowel cancer.//Cancer.- 1977.- P. 2549-2552.

134. De Mestier P., Ayrat X., Vilotte J. Cancer colique de novo. //Gastroent Clin. et Biol.- 1987.- 11.- 4.- P.347-348.
135. Deschner E.E., Winawer S.J., Long F.C., Boyle C.C. Early detection of colonic neoplasia in patients at high risk.// Cancer.- 1977.- 40.- P.2625-2631.
136. Deschner E.E., Winawer S.J., Long F.C., Boyle C.C. [H^3] Thymidine labeled colonic epithelial cells and mucosa in mice and man.//Amer. J. Digest. Dis.- 1978.- 23.- 4.- P.305-311.
137. Deyhle P. Colon carcinoma. Problems and perspectives. // In book: ed K.Goerttler "Early detection of colorectal cancer". Wachholz, Nurnberg.- 1980.- P.14-31.
138. Dreyfuss J.R., Janower M.L.,Radiology of the colon.// Baltimore.- 1980.- P.423.
139. Eddy D. Cancer of the colon and rectum.//A.Cancer J. for Clinicians.- 1980.- 30.- P. 208-215.
140. Eddy D.M. Computer models and the evaluation of colon cancer screening programmes.//In book: Progress in cancer research and therapy. Vol.13, Colorectal cancer: prevention epidemiology and screening. ed. S.J.Winawer, D.Schottenfeld, P.Sherlock.- P.285-298. Raven Press, New York.- 1980.
141. Eddy D.M., Nugent F.W., Eddy J.F. et. al. Screening for colorectal cancer in a high-risk population. Results of a mathematical model.//Gastroenterology.- 1987.- 92.- P.682-690.
142. Eide T.J., Stalsberg H. Polyps of the large intestine in northern Norway.//Cancer.- 1978.- 42.- P.2839-2848.
143. Ekelund G. On cancer and polyps of colon and rectum.// Acta Pathol. Microbiol. Scand.- 1963.- 59.- P.165-169.
144. Ekelund G., Lindstrom C. Histopathologic analysis of benign polyps in patients with carcinoma of the colon and rectum

//Gut.- 1974.- 15.- P.654-663.

145. Ekelund G., Lindstrom C., Rosengren J.E. Appearance and growth of early carcinoma of the colon-rectum.//Acta Radiologica.- 1974.- 15.- P.670-697.

146. Ekelund G.R., Norden J.G., Wenkert A. et. al. Metachronous colorectal polyps.//Dis. Colon. Rectum,- 1974.- 17.- P.116

147. Ekelund G., Pihl B. Multiple carcinomas of the colon and rectum.//Cancer.- 1974.- 33.- P.1630-1634.

148. Enterline H.T., Evans G.W., Mercado-Lugo R. et. al. Malignant potential of adenomas of colon and rectum.//J.AMA.- 1962.- 179.- P.322-330.

149. Fung CHK, Goldman H. The incidence and significance of villous change in adenomatous polyps.//Am.J.Clin.Pathol.- 1970.- 53.- P.21-25.

150. Farges O., Champau lt G. Interêt de la surveillance endoscopique, des cancers du colon opérés.//Rev. franc. Gastroenterol.- 1987.- 23.- N 229.- P.460-468.

151. Fedorov V.D., Khankin S.L., Kuznetsov A.N. Clinical and endoscopic study of some features of morphogenesis of colonic metachronous cancer.//Materials of the 35-th convention of Japan Gastroenterological Endoscopy Society.- Tokyo, 26-th May.- 1988.- P.108.

152. Fenoglio C.M., Lane N. The anatomical precursor of colorectal cancer.//Cancer.- 1974.- 34.- P.819-822.

153. Fieguel L.S., Fieguel S.J., Wietersen F.K. Is surgical removal of every colonic polyp necessary?//Am. J. Roentgenol., Rad. Ther. N. Med.- 1962.- 88.- P.721-732.

154. Figiel L.S., Figiel S.J., Wietersen F.K. Roentgenologic observations of growth rates of colonic polyps and carcinoma.//Acta Radiol.- 1965.- 3.- P.417-429.

155. Fowler D.L., Hedberg S.E. Follow-up colonoscopy after polypectomy.//Gastrointest Endosc.- 1980, 26-th May.- P.67.

156. Frangillon J., Vignal J., Tissot E. Les polypes et les polyposes du colon et du rectum.//Minerva chir.- 1976.,- 31.- p.421.

157. Fried G.M., Hreno A., Duguid W.P., Hampson L.G. Rational management of malignant colon polyps based on long-term follow-up.//Surgery.- 1984.- 96.- P.815-819.

158. Fruhmorgen P., Matek W. Significance of polypectomy in the large bowel endoscopy.//Endoscopy.- 1983.- 15.- P.155-157. (Suppl 1).

159. Gilbertsen V.A. Proctosigmoidoscopy and polypectomy in reducing the incidence of rectal cancer.//Cancer.- 1974.- 34.- P.936-939.

160. Gillespie P.F., Chambers T.J., Chan K.W. et. al. Colonic adenomas - a colonoscopy survey.//Gut.- 1979.- 20.- P.240-245.

161. Grangvist S., Gabrielsson N., Sundelin P. Diminutive colonic polyps-clinical significance and management.//Endoscopy.- 1979.- 1.- P.36-42.

162. Greaves P., Filipe M.I., Branfoot A.C. Transitional mucosa and survival in human colorectal cancer.//Cancer.- 1980. 46.- P.764-770.

163. Greegor D.H. Origin, performance and results of the guaiac test.//In book: ed. Goerttler K. "Early detection of colorectal cancer, Wachholz K.G.- Nurnberg.- 1980.- P.61-66.

164. Greene F.L. Epithelial misplacement in adenomatous polyps of the colon and rectum.//Cancer.- 1974.- 33.- P.206-208.

165. Grigioni W.F., Gizzi G., D'Errico A. et. al. Petit carcinome non-polypoide du colon.//Acta Endosc.- 1985.- 15.- num.spec. 40.

166. Grinnell R.J., Lane N. Benign and malignant adenomatous polyps and papillary adenomas of the colon and rectum: an analysis of 1,856 tumors in 1335 patients.//Int.Abstr.Surg.- 1958.- 106.- P.519-538.

167. Grossman S., Milos M.L., Tekawa I.S., Jewell N.P. Colonoscopic screening of persons with suspected risk factors for colon cancer: II past history of colorectal neoplasms.//Gastroenterology.- 1989.- 96.- P.299-306.

168. Gryska P.V., Cohen A.M. Screening asymptomatic patients of high risk for colon cancer with full colonoscopy.//Dis.Colon.Rectum.- 1987.- 30.- 18-20.

169. Gyde S.N., Prior P., Macartney J.C. et. al. Malignancy in Crohn's disease.//Gut.- 1980.- 21.- P.1024-1025.

170. Habib N.A., Salem R., Luck R.J. et. al. A histochemical method that predicts local recurrence after curative resection in carcinoma of the colon and rectum.//Surg.Gynecol.Obstet.- 1984.- 159.- P.435-438.

171. Halper M.S. The workings of a Cancer Screening Clinic: A case study of the Strang Clinic CANSCREEN program.//
Front. gastroint. Res.- 1986 (Karger, Basel) vol 10. - P.64-71.
172. Hamilton S.R. Pathogenesis of polyps (adenomas).//
Dis.Colon.Rectum.- 1983.- 26.- P.413-414.
173. Hamperl H. Praecancerose and Carcinoma in situ.//
Handbuch der Allgemeinen Pathologie ed E.Goundmann.- Berlin.-
1974.- Bd VI/5.- S.351-415.
174. Hayashi T., Yatani R., Apostol J., Stemmermann G.N.
Pathogenesis of hyperplastic polyps of the colon: A hypothesis
based on ultrastructure and in vitro cell Kinetics.//Gastroen-
terology.- 1974.- P.347-356.
175. Heald R.J., Bussey H.J.R. Clinical experiences at
St.Mark's Hospital with multiple synchronous cancers of the
colon and rectum.//Dis Colon Rectum.- 1975.- 18.- P.6-10.
176. Hedberg S.E. Discussion of Collier, Corman and Veiden-
heimer paper.//Am J.Surg.- 1975.- 131.- P.494.
177. Helwig E.B. Benign tumors of the large intestine:
incidence and distribution.//Surg. Gynec. Obstet.- 1943.- 76.-
419-426.
178. Helwig E.B. Adenomas and the pathogenesis of cancer
of the colon and rectum.//Dis.Colon.Rectum.- 1959.- 2.- 5-17.
179. Henry L.G., Condon R.E., Schulte W.J. et. al. Risk
of recurrence of colon polyps.//Ann.Surg.- 1975.- 182.- 511-
515.
180. Hermanek P. Polypectomy in the colorectum histologi-
cal aspects.//Endoscopy.- 1983.- 15.- 158-161.

181. Hermanek P., Fruhmorgen P., Guggenmoos-Holzmann J. et. al. The malignant potential of colorectal polyps - a new statistical approach.//Endoscopy.- 1983.- 15.- 16-20.

182. Hertz R.E., Deddish M.R., Day E. Value of periodic examination in detecting cancer of the rectum and colon.// Postgrad.Med.- 1960.- 27.- 290-294.

183. Holtzman R., Poulard J.B., Bank S. et. al. Repeat colonoscopy after endoscopic polypectomy.//Dis.Colon.Rectum.- 1987.- 303.- 185-188.

184. Ida K., Misaki F., Kohli Y., Kawai K. Fundamental studies on the dye scattering method for endoscopy.//Jap.J. Gastroent Endoscopy.- 1972.- 14.- 261-265.

185. Isaacson P., Attwood P.R.A. Failure to demonstrate specificity of the morphological and histochemical changes in mucosa adjacent to colonic carcinoma (transitional mucosa).// J.Clin.Pathol.- 1979.- 32.- 214-218.

186. Jackman R.J., Mayo G.W. The adenoma-carcinoma sequence in cancer of the colon.//Surg.Gynecol.Obstet.- 1951.- 93.- 327-330.

187. Jahadi M.R., Bailey W. Papillary adenomas of the colon and rectum. A twelve-year review.//Dis.Colon.Rectum.- 1975. 18.- 249-253.

188. Jensen P., Krogsgaard M., Y.Cristiansen., P.Kirkegaard. Risk of colo-rectal cancer after removal of adenomas.

189. Kalra L., Price W.R., Jones B.J., Hamlyn A.N. Open access fibersigmoidoscopy.//Gut.- 1987.- 10.- P.1372.

190. Kaneko M. Pedunculated adenomatous polyps of colon and rectum with particular reference to their malignant poten-

tial.//Mt.Sinai J. Med., NY.- 1972.- 39.- 103-111.

191. Khankin S.L. Endomicroscopic evaluation of interactions between focal and diffuse changes in the colonic mucosa.//World Gongr. Gastroent. Sydney, Australia, Abstr.Book 2, pd N759.

192. Khankin S.L., Strekalovsky V.P. Principles of interpretation of colonomicroscopy with great magnification.//World Congress of Gastroenterol., Sao Paulo, Brasil.- 1986.- Abstr.- 1967.

193. Kirsner J.B., Rider J.A., Moeller H.C. et. al. Polyps of the colon and rectum. Statistical analysis of a long term follow-up study.//Gastroenterology.- 1960.- 39.- 178-182.

194. Kodish E., Lantos J.D., Siegler M. Ethical considerations in randomized controlled clinical trials.//Cancer.- 1990.- 65,- N 10.- P.2400-2404.

195. Konishi F., Morson B.C. Pathology of colorectal adenomas: a colonoscopic survey.//J. Clin.Pathol.- 1982.- 35.- 830-841.

196. Koppel M., Bailar J.C., Weakley F.L., Shimkin M.B. Incidence of cancer in the colon and rectum among polyp-free patients.//Dis.Colon.Rectim.- 1962.- 5.- 349-354.

197. Kronborg O. Follow-up after removal of colorectal adenomas and radical surgery for colorectal carcinomas.//Brit. J.Surg.- 1985.- 72, suppl.- P.26-28.

198. Kronborg O., Hage E., Adamsen S., Deichgraeber E. Follow-up after colorectal polypectomy. II. Repeated examination of the colon every 6 month after removal of sessile adenomas and adenomas with the highest degrees of dysplasia.//Scand. J.Gastroent.- 1983.- 18.- 1095-1099.

199. Kronborg O., Hage E., Deichgraeber E. Colorectal examination after radical surgery.

200. Kune G.A., Kune S., Watson L.F. History of colorectal polypectomy and risk of subsequent colorectal cancer.//Brit.J. Surg.- 1987.- 74.- 1064-1065.

201. Kuramoto S., Oohara T. Minute cancers arising de novo in the human large intestine.//Cancer.- 1988.- 61.- 829-834.

202. Kurson R.M., Ortega R., Rywlin A.M. The significance of papillary features in polyps of the large intestine.//Amer.J. Clin. Pathol.- 1974.- 62.- 447-451.

203. Kusama S., Spratt J.S. et. al. The gross rates of growth of human mammary carcinoma.//Cancer.- 1972,- 30.- 594-599.

204. Lane N., Kaplan H., Pascall R.R. Minute adenomatous and hyperplastic polyps of the colon: divergent patterns of epithelial growth with specific associated mesenchymal changes.//Gastroenterology.- 1971.- 60.- 537-551.

205. Lauder I., Bone G. Lymphocyte transformation in large cancer.//Brit.J.Cancer.- 1973.- 28.- 1.- 78-79.

206. Leinicke J.L., Dodds W.J., Hogan W.J., Stewart E.T. A comparison of colonoscopy and roentgenography for detection polypoid lesions of the colon.//Gastroint. Radiol.- 1977.- 2.- 125-128.

207. Lennard-Jones J.E., Morson B.C., Ritchie J.K., Shove D.C., Williams C.B. Cancer in colitis: assessment of the individual risk by clinical and histological criteria.//Gastroenterology.- 1977.- 73.- 1280-1289.

208. Lev.R., Grover R. Precursors of human colon carcinoma:
a serial section study of colectomy specimens.//Cancer.- 1981,-47.-
2007-2015.

209. Linnell F., Spjut H.J., Johnson R.E. The rates and patterns
of growth of 375 tumors of the large intestine and rectum observed
serially by double contrast enema study.//Am.J.Roentgenol.-
1963.- 90.- 673-687.

210. Lipkin M. Phase 1 and phase 2 proliferative lesions of
colonic epithelial cells in diseases leading to colonic cancer.//
Cancer.- 1974.- 34.- 878-888.

211. Listinsky C.M., Riddell R.H. Patterns of mucin secretion
in neoplastic and non-neoplastic diseases of the colon.//
Human Pathol.- 1981.- 12.- 10.- 923-929.

212. Longo W.E., Ballantyne G.H., Modlin I.M. Colonoscopic
detection of early colorectal cancers.//Ann.Surg.- 1988.- 207.-
2.- 174-178.

213. Loose H.W., Williams C.B. Barium enema versus colonos-
copy.//Soc.Med.- 1974.- 67.- 1033-1036.

214. Lotfi A.M., Spencer R.J., Ilstrup D.M., L.J.Melton.
Colorectal polyps and the risk of subsequent carcinoma.//Mayo.
Clin.Proc.- 1986.- 61.- 337-343.

215. Love R.R. Adenomas are precursor lesions for malignant
growth in nonpolyposis hereditary carcinoma of the colon and rec-
tum.//Surg.Gynecol.Obstet.- 1986.- 162.- 8-12.

216. Maiolo P., Casadei A., Valpani D. et. al. Clinical find-
ings in colorectal cancer.//WCG, Sydney, Australia, 26-31 Aug.
1990. Abstr. Book 2., pD 779.

217. Manousos O.N., Economou J., Pathouli C.H. et. al.
Disturbance of cell mediated immunity in patients with carcinoma
of colon and rectum.//Gut.,- 1973.- 14.- 739-742.
218. Maruyama M. The indications for colonic polypectomy as
determined by the histological appearances of the polypectomy
site.//In book: Review of clinical research in Gastroenterology.
ed. Maruyama M. Kimura K.- Tokyo.- 1987.- P.145-164.
219. Maskens A.P. Histogenesis of adenomatous polyps in the
human large intestine.//Gastroenterology.- 1979.- 77.- 1245-1251.
220. Maskens A.P., Deschner E.E. Tritiated thymidine incor-
poration in to epithelial cells of normal-appearing colorectal
mucosa of cancer patients.//J.Natl. Cancer Inst.- 1977.- 58.-
1221-1224.
221. Matek W. Die Entwicklung Kolorektaler Adenome Unter-
suchungen zur Erfassung potentieller einflussgrossen und zur op-
timierung der Nachsorge.//Stuttgart, New York.- 1985.
222. Matek W. Die Entwicklung kolorektaler Adenome.//
Georg Thieme, Stuttgart.- 1985.
223. Matek W., Demling L. Tumorprophylaxe in der Gastroen-
terologie.//Fachr. Med.- 1985.- 103.- 17-19.
224. Matek W., Fruhmorgen P., Altendor F.A., Hermarek P.
Entwicklungen in der Diagnostik des kolorektalen Karzinoms.//
Fortschr Med.- 1979.- 97.- 2.- 65-68.
225. Matek W., Guggenmoos-Holzmann J., Demling L. Follow-up
of patients with colorectal adenome.//Endoscopy.- 1985.- 17.-
175-181.
226. Matek W., Hermanek P., Demling L. Is the adenoma-carci-
noma sequence contradicted by the differing location of colorectal

adenomas and carcinomas?//Endoscopy.-1986.- 18.- 17-19.

227. Matsukawa M., Usui Y., Kobayashi S. Screening of colorectal early cancer by radiology.//In book; ed. Maruyama M., Kimura K. Review of clinical research in Gastroenterology, Tokyo.- 1987.- P.136-144.

228. Maxfield R.G. Colonoscopy as a routine preoperative procedure for carcinoma of the colon.//Amer.J.Surg.- 1984.- 147.- 4.- 477-479.

229. Mayo C.W., De Castro C.A. Carcinoma of the sigmoid arising from a polyp first visualised 15 years previously Report of a case.//Clin. Proc. Mayo.- 1956.- 31.- 597.

230. McCallum R.W., Meyer C.T., Marignani P. et. al. Flexible sigmoidoscopy: diagnostic yield in 1015 patients.//Am.J.Gastroent.- 1984.- 79.- 6.- 433-437.

231. Mecklin J.P., Sipponen P., Jarvinen H.J. Histopathology of colorectal carcinoma and adenomas in cancer family Syndrome.//Dis.Colon., Roctum.- 1986.- 29.- 849-853.

232. Miller A.B. Principles of screening for colorectal cancer.//Front.gastroint.Res.- 1986 (Karger, Basel).- vol. 10.- p. 35-45.

233. Miller R.E. Barium-enema examination with large-bore tubing image.//Radiology.- 1964.- 82.- 905-911.

234. Morson B.C. Genesis of colo-rectal cancer.//Clin. in Gastoent.- 1976.- 5.- 505-525.

235. Morson B.C. Evolution of cancer of the colon and rectum.//Cancer.- 1974.- 14.- 845-849.

236. Morson B.C. Polyps and cancer of the large bowel.//West J.Med.- 1976.- 125.- 2.- p.93-99.

237. Morson B.C. The evolution of colo-rectal carcinoma.//
clin. Radiol.- 1984.- 35.- 425-431.
238. Morson B.C. The polyp-cancer sequence in the large
bowel.//Proc. R. Soc. Med.- 1974.- 67.- 451-457.
239. Morson B.C., Bussey H.J. Predisposing causes of intes-
tinal cancer.//In book: Current problems in surgery. Ed. M.Ravitch
Chicago: Year book med. pub, Inc.- 1970.
240. Morson B.C., Dawson I.M.P. Gastrointestinal pathology.//
Blackwell, Oxford.- 1972.
241. Morson B.C., Sobin L. Histological typing of intesti-
nal tumors.//Intern.Histological Classification of Tumors, N 15.
WHO. Geneva.- 1976.
242. Muto T., Bussey H.J.R., Morson B.C. The evolution of
cancer of the colon and rectum.//Cancer,- 1975.- 36.- 2251-2270.
243. Muto T., Kamiya J., Sawada T. et. al. Colonoscopic
polypectomy in diagnosis and treatment of early carcinoma of the
large intestine.//Dis.Colon Rectum.- 1980.- 23.- 68-75.
244. Nagasako K. Differential diagnosis of colorectal disea-
ses.//Igaku Shoin, Tokyo.- 1982.
245. Nagasako K., Takemoto T. Adenomas of the right-sided
colon and rectum.//Stomach, Intestine.- 1974.- 9.- 895-901.
246. Nakamura K., Shibuya S., Nishizawa M., Makino T.
Adenoma-carcinoma sequence of colorectal carcinomas analysed by
use of objective indices of grade of atypicality, and their
growing processes in early phase.//Stomach and Intestine.- 1985.-
v.20.- 8.- p. 877-888.

247. Nakamura S., Kino I., Baba S. Cell kinetics analysis of background colonic mucosa of patients with intestinal neoplasms by ex vivo autoradiography.//Gut.- 1988.- 29.- 997-1002.

248. Nakamura S., Kino I. Morphogenesis of minute adenomas in familial polyposis coli.//J.Natl.Cancer Inst.- 1984.- 73.- 41-49.

249. Nava H., Carlsson G., Petrelli N.J. et.al.//Follow-up colonoscopy in patients with colorectal adenomatous polyps.//Dis.Colon.Rectum.- 1987.- 30.- 6.- 465-468.

250. Neugut A., Forde K. Screening colonoscopy: has the time come?//Amer.J.Gastroent.- 1988.- 83.- 8.- 295-298.

251. Neugut A.I., Johnsen C.M., Forde K.A., Treat M.R. Recurrence rates for colorectal polyps.//Cancer.- 1985.- 55.- 1586-1589.

252. Nigro N.D. A strategy for prevention of cancer of the large bowel.//Dis.Colon.Rectum.- 1982.- 25.- 755-758.

253. Nishizawa M., Sato F., Etoh K. et. al. Pertaining to histopathogenesis, growth and progression of early cancer of the colon and rectum in terms of dissecting microscopy and clinical aspects.//Stomach and Intestine.- 1985.- 20,8.- 831-841.

254. Norfleet R.G., Ryan M.E., Wyman J.B. Adenomatous and hyperplastic polyps cannot be reliably distinguished by their appearance through the fiberoptic sigmoidoscope.//Dig.Dis.Sci.- 1988.- 33.- 9.- 1175-1177.

255. O'Brien M.J., Winawer S.J., Zauber A.G. The National polyp study. Patient and polyp characteristics associated with high-grade dysplasia in colorectal adenomas.//Gastroenterology.- 1990.- 98.- 371-379.

256. Okamoto H. Early colonic carcinoma-colonoscopy study.//Jap.J.Cancer.Clin.- 1986.- 32 (10).- 1293-1296.
257. Oohara T., Ogino A., Tohma H. Histogenesis of microscopic adenoma and hyperplastic (metaplastic) gland in nonpolyposis coli.//Dis.Colon.Rectum.- 1981.- 24.- 5.- p.375-384.
258. Oohara T., Pgiro A., Tohma H. Microscopic adenoma in nonpolyposis coli incidence and relation to basal cells and lymphoid follicles.//Dis.Colon.Rectum.- 1981.- 24.- 2.- 120-126.
259. Ottenjann R. Atlas der Koloileoskopie.//Enke, Stuttgart.- 1980.
260. Ottenjann R. Colonic polyps and coloscopic polypectomy.//Endoscopy.- 1972.- 4.- 212-216.
261. Pagtalunan J.G., Dockerty M.B., Jackman R.J., Anderson M.J. The histopathology of diminutive polyps of the large intestine.//Surg. Gynecol. Obstet.- 1965.- 120.- 1259-1264.
262. Parturier-Albot M., Albot G. "De novo" carcinoma or early rectal carcinoma incidence and diagnostic.//Ann.gastroent et. hepatol.- 1985.- 21.- 4.- 231-237.
263. Poll M. Das kolorectale Karzinom aus internistscher sicht.//Verdauungskheiten, Jahrgang.- 1987.- 1.- s.20-24.
264. Prager E.D., Swinton N.W., Young J.L. et. al. Follow-up study of patients with benign mucosal polyps discovered by proctosigmoidoscopy.//Dis.Colon.Rectum.- 1974.- 17.- 322-324.
265. Quan S.H.Q., Castro E.L.B. Papillary adenomas (villous tumors). A review of 215 cases.//Dis Colon Rectum.- 1971.- 14.- 267-280.
266. Ribbert H. Das Karzinom des Menschen. Sein Bau, sein Wachstum, seine Entstehung.//Bonn.- 1911.

267. Rickert R.R., Auerbach O., Garfinkel L et. al.
Adenomatous Lesions of the large bowel. An autopsy study.//
Cancer.- 1979.- 43.- 1874-1875.
268. Rider J.A., Kirsner J.B., Moeller H.Cetal. Polyps of
the colon and rectum: A four-year to nine year follow-up study
of five hundred thirty-seven patients.//JAMA.- 1959.- 170.- 633.
269. Riddell R.H. Editorial: Hahds off malignant polyps.//
Gastroenterology.- 1985.- 89.- p.432.
270. Ron E., Lubin F. Epiolemiology of colorectal cancer
and its relevance to Screening.//Front.gastroint. Res. 1986
(Karger Basel), vol. 10.- p. 1-34.
271. Rozen P., Fireman Z., Figer A. et. al. Family history
of colorectal cancer as a market of potential malignancy within
a screening program.//Cancer.- 1987.- 60.- 248-254.
272. Rozen P., Winawer S.J. Srcondary prevention of colo-
rectal cancer.//Front. gastroint Res.- 1986.- v.10.- p.273.
KARGER, 1986, v. XIII, p. 273.
273. Ryan M.E., Norfleet R.G., Kirchner J.P. et. al.
The significance of diminutive colonic polyps found of flexible
sigmoidoscopy.//Gastroint. Endosc.- 1989.- v. 35, 2.- p.85-89.
274. Sakay Y. Practical fiberoptic colonoscopy.//Igaku-
Shoin, Tokyo.- 1980.
275. Sakai Y., Ashizawa S. Colonoscopic polypectomy.//
Special print of departament of Medicine, Tokyo Medical College
Hospital. Tokyo, Japan.- 1976.
276. Sander R. Koloskopische Polypektomie ein kalkuarbares
Risiko.//Leber, Magen, Darm.- 1979.- Bd 3.- s.122-127.

277. Scarborough R.A. The relationship between polyps and carcinoma of the colon and rectum.//Dis.Colon.Rectum.- 1960.- 3.- 336-342.

278. Schottenfeld D. Patient risk factors and the detection of early colon cancer.//Prev.Med.- 1972.- 1.- 335-351.

279 Selby J.V., Friedman G.D., Collen N.F. Sigmoidoscopy and mortality from colorectal cancer. The Kaiser permanent multiphase evaluation study.//J.Clin.Epidemiol.- 1988.- 41.- 5.- 427-434.

280. Sherlock P., Lipkin M., Winawer S.J. Predisposing factors in carcinoma of the colon.//Advances Int.Med.- 1975.- 20.- 121.

281. Shimoda T., Ikegami M., Fujisaki J. et. al. Early colorectal carcinoma with special reference to its development de novo.//Cancer,- 1989.- 64.- 1138-1146.

282. Shinya H. Follow-up study of the colonoscopic management of colonic polyps with invasive cancer.//Gastroint. Endosc.- 1979.- 25.- 48-53.

283. Shinya H., Wolff W.I. Morphology, anatomic distribution and cancer potential of colonic polyps an analysis of 7000 polyps endoscopically removed.//Ann.Surg.- 1979.- 190.- 679-683.

284. Silverberg E., Lubera J. Cancer statistics.//CA.- 1986.- 36.- 9-25.

285. Singe C.C., Ewe K. Kolorektale Prakanzerosen.//Deutch.Med.Wschr.- 1985.- 110.- 26.- p.1043-1046.

286. Smith T.R., Maeir D.M., Metcalf W., Kaplowitz J.S. Transformation of a pedunculated colonic polyp to adenocarcinoma?//Diseases.Colon.Rectum.- 1970.- 13.- 382-384.

287. Spencer R.J., Melton L.J., Ready R.L., Ilstrup D.M. Treatment of small colorectal polyps: a population-based study of the risk of subsequent carcinoma.//Mayo.Clin.Proc.- 1984.- 59.- 305-310.

288. Speroni A.H., Meiss R.P., Calzona C. et. al. Early colorectal cancer-follow-up after Endoscopic polypectomy.//Endoscopy.- 1988.- 20.- 18-20.

289. Spjut H.J., Frankel N.B., Appel M.F. The small carcinoma of the large bowel.//Am.J.Surg.Pathol.- 1979.- 3.- 39-46.

290. Spratt J.D., Ackerman L.V. Small primary carcinoma of the colon and rectum.//JAMA.- 1962.- 179.- 337-346.

291. Spratt J.S., Ackermann L.V., Moyer C.A. Relationship of polyps of the colon to the development of colonic cancer.//Ann.Surg.- 1958.- 148.- 682-698.

292. Strekalovsky V.P. Results of endoscopic treatment of colonic adenomas.//In Materials of the 35-th convention of Japan Gastroenterological Endoscopy Society, Tokyo, 26-th May, 1988.- p.108.

293. Strekalovsky V.P., Khankin S.L., Kapuller L.L. Microendoscopic features of the surface epithelium in patients with colonic tumors.//Endoscopy.- 1989.- 21.- 75-78.

294. Strekalovsky V.P., Khankin S.L., Gorbeshko T.P. et. al. Endoscopic microscopy of the colon.//Endoscopy.- 1984.- 16.- p.179-181.

295. Tada M., Kato S., Kohli W., Kawai K. On the dye spraying method in colonofiberoscopy.//Endoscopy.- 1976.-8.-p.70

296. Tate J.J.T., Royle G.T. Open access colonoscopy: a single investigation for suspected colonic neoplasia.// Gut.- 1987.- 10.- p.1371.

297. Tedesco F.J., Hendrix J.C., Pickens C.A. et. al. Diminutive polyps: histopathology, spatial distribution, and clinical significance.//Gastrointestinal Endosc.- 1982.- 28.- 1.- p.1-5.

298. Terpstra O.T., Blankenstein M., Dees.J., Eilers G.A.M. Abnormal pattern of cell proliferation in the entire colonic mucosa of patients with colon adenoma or cancer.//Gastroenterology.- 1987.- 92.- 704-708.

299.Thiersch K., 1865 cited by R.A.Willis, 1967.

300. Thoeni R.F., Menuck L. Comparison of barium enema and colonoscopy in the detection of small colonic polyps.// Radiology.- 1977.- 124.- 631-635.

301.Torngvist A. et. al. Early diagnosis of metachronous colorectal carcinoma.//Aust. N.Z.J.Surg.- 1981.- 5.- 51.- 442-445.

302. Urbanski S.J., Haber G., Kortan P., Marcon N.E. Small colonic adenomas with adenocarcinoma: aretrospective analysis.//Dis.Colon.Rectum.- 1988.- 31.- 58-61.

303. Ushio K., Yamada T., Hirota T. Growth and progression of colorectal cancer: A retrospective study based on radiographic findings.//In book: ed. Maruyama M., Kimura K.,Review of clinical research in gastroenterology, Tokyo.- 1987.- p.165-182

304. Vasilevsky C.A., Gordon P.H. Colonoscopy in the follow-up of patients with colorectal carcinoma.//Can.J.Surg.- 1988.- 31.- 3.- 188-190.

305. Walker A.P.P., Burkitt D.P. Colon cancer: Epidemiology./Seminars in Oncol, 1976.- 3.- 341-348.
306. Warden M.J., Petrelli N.J., Herrera L., Mittelman A. Endoscopy versus double-contrast barium enema in the evaluation of patients with symptoms suggestive of colorectal carcinoma.//Amer.J.Surg.- 1988.- 155.- 2.- 224-226.
307. Waye J.D. Colon polyps: Problems, promises prospects. //Am.J.Gastroenterol.- 1986.- 81.- 2.- 101-109.
308. Waye J.D., Braunfeld S. Surveillance intervals after colonoscopic polypectomy.//Endoscopy.- 1982.- 14.- 79-81.
309. Way J.D., Frankel A., Braunfeld S.F. The histopathology of small colon polyps (abstr.)//Gastroint.Endosc.- 1980.- 26.- 80.-
310. Weakley F.L., Swinton N.W. Follow-up study of patients with benign mucosal polyps of the rectum.//Dis.Colon.Rectum.- 1962.- 5.- 345-348.
311. Weedon D.D., Shorter R.G., Ilstrup D.M. et. al. Crohn's disease and cancer.//New Engl.J.Med.- 1973.- 289.- p. 1099-1102.
312. Welin S., Youker J., Spratt J.S. et. al. The rates and patterns of growth of 375 tumors of the large intestine and rectum observed serially by double contrast enema study.//Amer.J.Roentgenol.- 1963.- 90.- 673-687.
313. Wherry D.C. Screening for colorectal neoplasia in asymptomatic patients using flexible fiberoptic sigmoidoscopy. //Dis.Colon.Rectum.- 1981.- 24.- 521-522.

314. Wiebecke B., Brandts A., Eder M. Epithelial proliferation and morphogenesis of hyperplastic adenomatous and villous polyps of the human colon.//Virchow Arch (Pathol.Anat),- 1974.- 364.- 35-39.

315. Williams C.B. Diathermy-biopsy-a technique for the endoscopic management of small polyps.//Endoscopy.- 1973.- 5.- 215-218.

316. Williams C.B. Polyp follow-up: how, who for and how often?//Brit.J.Surg.- 1985.- vol.72 suppl.- p.25-26.

317. Williams C.B. The endoscopic management of small colonic polyps.//In book: "Surgical Endoscopy" ed. E. Seifert, Baden-Baden Brussel.- 1974.- p.55-59.

318. Williams A.R., Balasooriya B.A.W., Day D.W. Polyps and cancer of the large bowel: a necropsy study in Liverpool.//Gut.- 1982.- 23.- 835-842.

319. Williams C.B., Hunt R.H., Loose H. et. al. Colonoscopy in the management of colon. polyps.//Brit.J.Surg.- 1974.- 61.- 673-682.

320. Williams C.B., Macrae F.A. The St. Mark's neoplastic polyp follow-up study.//Front.gastroint.Res.- 1986 (Karger-Basel), vol 10.- p.226-242.

321. Williams C.B., Macrae F.A., Bartram C.I. A prospective study of diagnostic methods in adenoma follow-up.//Endoscopy.- 1982.- 14.- 74-78.

322. Williams C.B., Whiteway J.E., Jass J.R. Practical aspects of endoscopic management of malignant polyps.//Endoscopy.- 1987.- 19., suppl 1.- 31-37.

323. Willis R.A. Pathology of tumors, 4-th ed.//London, Butter worths.- 1967.

324. Winawer S.J. Detection and diagnosis of colorectal cancer.//Cancer,- 1983.- 51.- 25.- 19-24.

325. Winawer S.J., Sherlock P. Surveillance for colorectal cancer in average-risk patients, familial high-risk groups, and patients with adenomas.//Cancer.- 1982.- 50.- 2609-2614.

326. Winawer S.J., Sherlock P., Schottenfeld P., Miller D.J. Screening for colon cancer.//Gastroenterology.- 1976.- 70.- 783-789.

327. Winawer S.J., Stewart E., Gottlieb L., Anderews M. National polyp study: organization and statement of purpose.//Gastroenterology.- 1981.- 80.- 5.- 2.- p.1316.

328. Winawer S.J., Zauber A., Diaz B. The national polyp study: temporal sequence of evolving colorectal cancer from the normal colon.//Gastroint.Endoscopy.- 1987.- 33.- 2.- p.167.

329. Woda B.A., Forde K., Lane N. A unicryptal colonic adenoma, the smallest colonic neoplasm yet observed in a non-polyposis individual.//Amer.J.Clin.Pathol.- 1977.- 68. - 631-632.

330. Wolff W.I., Shinya H., Geffen A. et. al. Comparison of colonoscopy and the contrast enema in five hundred patients with colorectal disease.//Am.J.Surg.- 1975.- 129.- 181-186.

331. Wood C.B., Dawson P.M., Habib N.A. Sialomucins and local recurrence in colo-rectal tumors.//Dis.Colon.Rectum.- 1985.- 28.- 260-261.

332. Yashiro K., Nagasaki K., Sato S. et. al. Follow-up after polypectomy of colorectal adenomas. The importance of total colonoscopy.//Surg.Endose.- 1989.- 3.- N 2.- p.

333. Ziegler R.G., Devesa S.S., Fraumeni J.F. Epidemiologic patterns of colorectal cancer. Important advances in oncology, 1986.//ed. V.T.Devita et. al., Philadelphia, J.B. Lippincott.- 1986.- p. 209-233.