

<https://doi.org/10.31146/1682-8658-ecg-205-9-140-146>

Факторы риска колоректального рака у больных ВЗК*

Бикбавова Г.Р., Ливзан М.А., Федорин М.М.

ФГБОУ ВО «Омский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Россия, 644099, г. Омск, ул. Ленина, д. 12

Для цитирования: Бикбавова Г.Р., Ливзан М.А., Федорин М.М. Факторы риска колоректального рака у больных ВЗК. Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2022;205(9): 140–146. DOI: 10.31146/1682-8658-ecg-205-9-140-146

✉ Для переписки:

Бикбавова

Галия Равильевна

galiya1976@mail.ru

Бикбавова Галия Равильевна, к.м.н., доцент кафедры госпитальной терапии, эндокринологии

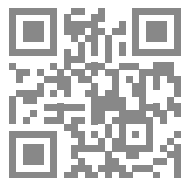
Ливзан Мария Анатольевна, д.м.н., профессор, ректор, заведующий кафедрой факультетской терапии и гастроэнтерологии

Федорин Максим Михайлович, ординатор кафедры факультетской терапии и гастроэнтерологии

Резюме

* Иллюстрации к статье – на цветной вклейке в журнал (стр. V–VI).

EDN: ZTKANC



Характерной особенностью воспалительных заболеваний кишечника (ВЗК) является повышенный риск развития неоплазии и колоректального рака (КРР). Внедрение программ скрининга, а также современные достижения в области терапии и эндоскопических технологий, осведомленность о факторах риска ВЗК-ассоциированного КРР будут способствовать снижению частоты этого опасного осложнения ВЗК. В представленном обзоре литературы описываются эпидемиологические сведения о заболеваемости ВЗК-ассоциированным КРР, установленные факторы риска КРР, а также современные методы профилактики, скрининга и ранней диагностики. Поиск литературы проводился в системах PubMed и Google Scholar по ключевым словам: воспалительные заболевания кишечника, язвенный колит, болезнь Крона, колоректальный рак, факторы риска, скрининг, эндоскопия, дисплазия.

Ключевые слова: воспалительные заболевания кишечника, язвенный колит, болезнь Крона, колоректальный рак, факторы риска

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.



Risk factors for colorectal cancer in IBD patients*

G. R. Bikbavova, M. A. Livzan, M. M. Fedorin

Omsk State Medical University, 12 Lenina street, 644099 Omsk, Russia

For citation: Bikbavova G. R., Livzan M. A., Fedorin M. M. Risk factors for colorectal cancer in IBD patients. *Experimental and Clinical Gastroenterology*. 2022;205(9): 140–146. (In Russ.) DOI: 10.31146/1682-8658-ecg-205-9-140-146

✉ *Corresponding author:*

Galiya R. Bicbavova
galiya1976@mail.ru

Galiya R. Bicbavova, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor of the Department of Hospital Therapy, Endocrinology; ORCID: 0000–0001–9252–9152

Maria A. Livzan, D. Sci. (Med.), Professor, Rector, Head of the Department of Faculty Therapy and Gastroenterology; ORCID: 0000–0002–6581–7017

Maksim M. Fedorin, Resident at the Department of Faculty Therapy and Gastroenterology; ORCID: 0000–0002–0238–4664

Summary

A characteristic feature of inflammatory bowel diseases (IBD) is an increased risk of neoplasia and colorectal cancer (CRC). The introduction of screening programs, as well as modern advances in therapy and endoscopic technologies, awareness of the risk factors of IBD-associated CRC will contribute to reducing the frequency of this dangerous complication of IBD. The presented review describes epidemiological data on the incidence of IBD-associated CRC, established risk factors for CRC, as well as modern methods of prevention, screening and early diagnosis. Literature search was conducted in PubMed and Google Scholar systems by keywords: inflammatory bowel diseases, ulcerative colitis, Crohn's disease, colorectal cancer, risk factors, screening, endoscopy, dysplasia.

Keywords: inflammatory bowel diseases, ulcerative colitis, Crohn's disease, colorectal cancer, risk factors

Conflict of interest. Authors declare no conflict of interest.

* Illustrations to the article are on the colored inset of the Journal (p. V–VI).

Введение

Воспалительные заболевания кишечника (ВЗК) представляет собой хронические рецидивирующие заболевания желудочно-кишечного тракта, которые включают в себя два подтипа: язвенный колит (ЯК) и болезнь Крона (БК). Считается, что ВЗК возникают в результате определенных экологических триггеров у генетически предрасположенных лиц, что приводит к изменению состава и количества

микробиоты кишечника и аномальной иммунной воспалительной реакции [1–4].

Около 7 миллионов человек страдают ВЗК во всем мире [5, 6]. Наиболее высокие показатели распространенности отмечаются в Европе (505 случаев на 100 000 в Норвегии; 322 случая на 100 000 в Германии) и Северной Америке (286 случаев на 100 000 в США; 319 случаев на 100 000 в Канаде) [7].

Основная часть

Краткие эпидемиологические сведения

Доказано, что пациенты с ВЗК имеют повышенный риск развития колоректального рака (КРР) [8, 9]. Первый метаанализ оценки риска КРР у больных ВЗК был проведен Eaden с соавт. в 2001 году и продемонстрировал 2% риск через 10 лет после диагностирования ЯК, 8% через 20 лет и 18% через 30 лет, при общей распространенности КРР 3,7% [10]. В одном из наиболее крупных и длительных популяционных исследований (n=96447), проведенном с 1969 г. по 2017 г., выявлено увеличение риска развития КРР в 1,7 раза и увеличение риска смерти от КРР больных ЯК в 1,6 раза по сравнению с общей популяцией

[9]. Метаанализ Lutgens с соавт. показал, что объединенный стандартизованный коэффициент заболеваемости КРР у больных ВЗК в популяционных исследованиях составил 1,7, при этом совокупный риск КРР составил 1%, 2% и 5% после 10, 20 и >20 лет продолжительности заболевания соответственно [11].

В то же время в исследовании, проведенном в госпитале Св. Марка в Лондоне, в котором на протяжении более 40 лет действует программа скрининга ВЗК-ассоциированного КРР, продемонстрировано, что заболеваемость КРР (в том числе интервальным) значительно снизилась

Таблица 1.

Определение риска колоректального рака у больных ЯК (по данным колоноскопии через 6–8 лет от дебюта заболевания) по рекомендациям Российской гастроэнтерологической ассоциации и ассоциации колопроктологов России. Table 1.

Definition of colorectal cancer risk in patients with ulcerative colitis (according to colonoscopy in 6–8 years from the disease onset) according to the clinical guide of Russian association of gastroenterology and Russian association of coloproctology.

Тотальный ЯК	Низкий риск- 0–2 фактора риска
Сохраняющееся воспаление (по данным эндоскопического/ гистологического исследования)	Высокий риск – 3–4 фактора риска
Семейный анамнез КРР	
Воспалительный полипоз	
При высоком риске скрининговая колоноскопия проводится каждый 1–2 года, а при низком риске – каждые 3–4 года.	

в период с 1971 по 2000 года. Но с момента внедрения хромоэндоскопии в практику скрининга КРР, заболеваемость ранним КРР и дисплазией увеличилась в 2,5 раза, поскольку стала диагностироваться на начальных этапах, что в конечном счете снизило риски прогрессирования КРР [12]. Это исследование отражает каким образом современные достижения в области эндоскопического наблюдения за больными ВЗК позволяют

диагностировать на раннем этапе дисплазию и профилактировать возникновение КРР.

Таким образом, связь ВЗК с повышенным риском развития КРР однозначно доказана и принята в клинической практике, что подразумевает включение больных ЯК и БК в программы скрининга и эндоскопического наблюдения, направленные на выявление ранних признаков рака и их своевременное лечение.

Программы скрининга ВЗК-ассоциированного КРР

Согласно рекомендациям Российской гастроэнтерологической ассоциации и ассоциации колопроктологов России по диагностике и лечению ЯК скрининг колоректального рака у больных ЯК следует начинать после 6–8 лет от дебюта заболевания [13]. У пациентов, страдающих ПСХ, регулярное контрольное обследование следует начать раньше. Пациенты с поражением, ограниченным прямой кишкой, могут наблюдаться с той же периодичностью, что и здоровые люди при условии, что прошедшее или активное воспаление проксимальнее прямой кишки исключено при эндоскопическом исследовании и биопсии остальных отделов кишки. Частота рутинных эндоскопических исследований диктуется степенью риска, оцениваемой при колоноскопии через 6–8 лет после начала ЯК (таблица 1).

Современные рекомендации Европейской Организации по изучению ЯК и БК (European Crohn's and Colitis Organization – ECCO), Американской гастроэнтерологической ассоциации (AGA), Британского общества гастроэнтерологии (BSG) сходятся во мнении, что скрининговую колоноскопию необходимо проводить у больных ЯК через 8 лет после диагностирования тотального поражения толстой кишки или в момент постановки диагноза ПСХ, либо через 12–15 лет с момента установления диагноза левосторонний ЯК или БК с локализацией процесса в толстой кишке. Далее рекомендовано проводить колоноскопию каждые 1–5 лет [14]. Однако существуют расхождения относительно временного интервала скринингового эндоскопического исследования в руководящих рекомендациях в этой области (таблица 2) [15, 16].

Таблица 2.

Интервалы между обследованиями пациентов с ЯК в зависимости от степени риска, рекомендованные ACG, AGA, BSG, ECCO. Table 2. Time intervals between examinations of patients with ulcerative colitis according to risk, recommended by ACG, AGA, BSG, ECCO.

Общество	Рекомендованный интервал
Американский колледж гастроэнтерологов – ACG (ЯК 2019) [17]	Каждые 1–3 года: тотальный и левосторонний ЯК любой степени активности Регулируемые интервалы: по результатам предыдущих скрининговых ФКС и комбинированных факторов риска – длительность заболевания, молодой возраст на момент диагностирования ЯК, высокая активность заболевания, родственники с КРР первой степени родства Каждый год: ПСХ
Американская гастроэнтерологическая ассоциация – AGA (2010) [18]	Каждые 1–2 года: тотальный и левосторонний ЯК. Более частые скрининговые ФКС: активное эндоскопическое и гистологическое воспаление, КРР у родственников первой степени родства, стриктуры и воспалительные полипы Каждый год: ПСХ
Британское общество гастроэнтерологии – BSG (2010) [19]	Каждые 5 лет у больных с низким риском: ЯК без активного эндоскопического- BSG (2010) или гистологического воспаления, левосторонний колит или болезнь Крона с вовлечением <50% толстой кишки Каждые 3 года у больных с умеренным риском: ЯК с легким эндоскопическим или гистологическим воспалением, семейный анамнез КРР в первой степени диагностированным после 50 лет, воспалительные полипы Каждый год у больных с высоким риском: ЯК с умеренным или тяжелым активным эндоскопическим или гистологическим воспалением, ПСХ, стриктуры или дисплазия диагностированные в течение последних 5 лет, лица, имеющие родственников 1-й линии родства с КРР, диагностированным до 50 лет
Европейская Организация по изучению ЯК и БК (European Crohn's and Colitis Organization – ECCO (2017) [20].	Каждые 5 лет: группа больных с отсутствием признаков среднего или высокого риска Каждые 2–3 года (группа больных с умеренным риском) – распространенный ЯК со средней или низкой активностью воспалительного процесса; воспалительные полипы; лица, имеющие родственников 1-й линии родства с КРР, диагностированным после 50 лет Каждый год (группа больных с высоким риском) – распространенный ЯК с высокой активностью воспалительного процесса; ПСХ; стриктуры или дисплазия диагностированные в течение последних 5 лет; лица, имеющие родственников 1-й линии родства с КРР, диагностированным до 50 лет

Колоноскопия играет ключевую роль в скрининге ВЗК-ассоциированного КРР. В Великобритании хромоэндоскопия является «золотым стандартом» скрининга КРР у больных ВЗК, что в последнее десятилетие привело к снижению заболеваемости интервальным раком [21]. Наряду с достижениями в области эндоскопических технологий: хромоэндоскопия, эндоскопия с высо-

ким разрешением (HD - high definition), узкоспектральная эндоскопия (NBI, narrow band imaging), другие стратегии скрининга также способствуют снижению заболеваемости ВЗК-ассоциированным КРР [22].

Ниже представлены основные факторы риска, которые необходимо учитывать в курации больных ВЗК с целью принятия необходимых решений.

Факторы риска неоплазии и прогрессирования ВЗК- ассоциированного КРР

Продолжительность заболевания. Одним из наиболее важных факторов риска развития КРР у больных ЯК и БК является продолжительность заболевания. Исследования и метаанализы демонстрируют увеличение риска колит-ассоциированного КРР с увеличением продолжительности ВЗК у пациента [23, 24]. Данные исследования представленные Choi с соавт., о котором уже упоминалось выше, показали, что совокупная заболеваемость КРР составила 0,1% в первое десятилетие (с момента появления симптомов ЯК), за которым последовали 2,9%, 6,7% и 10% ко второму, третьему и четвертому десятилетию соответственно [12]. Патогенетическая связь в основе этой ассоциации, до конца не изучена, вероятно, ключевую роль играет увеличение продолжительности воздействия повторяющихся циклов воспаления и регенерации эпителия.

Протяженность поражения. Протяженность воспаления является существенным фактором риска развития колоректальной неоплазии при ВЗК. Еще в 1990 году было выявлено, что риск развития КРР увеличился в 1,7, в 2,8 и в 14,8 раз у пациентов с проктитом, левосторонним колитом и панколитом соответственно (по сравнению с общей популяцией) [25]. В исследовании 2020 года также показан повышенный риск развития КРР у пациентов с тотальным ЯК по сравнению с пациентами с левосторонним поражением и проктитом. Механизм развития, лежащий в основе данной связи также не совсем ясен, возможно, он также сводится к канцерогенному эффекту воспаления [9].

Активность заболевания. Тяжесть воспаления и активность заболевания также являются существенными факторами риска развития колоректальной неоплазии при ВЗК, причем как на эндоскопическом, так и на гистологическом уровнях. Ключевой отличительной особенностью ВЗК-ассоциированного КРР от спорадического КРР, является воспаление, которое приводит к геномной модификации с последующим более быстрым и мультифокальным по своей природе развитием КРР [26]. Этапы формирования КРР у больных ВЗК: хроническое воспаление, дисплазия низкой степени, дисплазия высокой степени, ВЗК-ассоциированный КРР (рисунк 1). В то время как при спорадическом КРР основные этапы канцерогенеза: аденома, карцинома.

Поскольку микроскопические признаки активности заболевания могут сохраняться при макроскопически негативной картине, врач стремится и к эндоскопической, и к гистологической ремиссии. Rutter с соавт. в однофакторном анализе установили, что увеличение эндоскопических и/или гистологических показателей воспаления связано с повышением риска КРР. В другом исследовании

также продемонстрировано, что увеличение степени гистологического индекса Nancy связано с развитием КРР [28, 29].

Указанные выше сведения позволяют сделать следующий вывод: тенденции современной терапии ЯК направлены на достижение гистологической ремиссии, а не только эндоскопического заживления слизистой оболочки и клинического улучшения самочувствия. Тем не менее не существует однозначного ответа на вопрос, должна ли гистологическая ремиссия быть целью лечения больных ЯК в реальной клинической практике и в первую очередь в связи с тем, что унифицированного понятия гистологической ремиссии еще не определено и ни один из предлагаемых гистологических индексов еще не валидирован и не стандартизирован [30].

Пол и раса. Söderlund с соавт. выявили, что у больных ВЗК (n = 7607) мужского пола риск КРР на 60% выше (относительный риск (ОР) 1,6, доверительный интервал (ДИ) 95% 1,2–2,2), чем у женщин [31]. По сравнению с частотой КРР среди населения в целом, у пациентов мужского пола с ВЗК-ассоциированным КРР ОР составил 2,6 (95% ДИ 2,2–3,1), тогда как у женщин ОР 1,9 (95% ДИ 1,5–2,4). Наиболее высокие показатели заболеваемости КРР отмечены у больных с более чем 40-летним стажем анамнеза ВЗК (8,3% против 3,5%). В метаанализе Apouk M. Wijnands с соавт. также продемонстрировано, что риск КРР был выше у мужчин (ОР 1,27; 95% ДИ 1,12–1,44) [32]. Различий в частоте КРР между пациентами с европеоидной и афроамериканской расы выявлено не было [33].

Возраст и география проживания. В метаанализе Eaden с соавт. установлено, что у пациентов с дебютом ВЗК в молодом возрасте отмечается тенденция к незначительному увеличению риска КРР, при этом частота ЯК-ассоциированного КРР, диагностированного в детстве была выше, чем у взрослых; что также нашло подтверждение и в более позднем метаанализе [10, 34]. При БК молодой возраст также ассоциировался с повышенным риском КРР [35]. Однако это не было подтверждено в других исследованиях, причем некоторые предполагают, что КРР может развиваться раньше у пациентов с диагностированным ВЗК в старшем возрасте [36].

Наиболее высокие показатели ВЗК-ассоциированного КРР отмечаются в США, Великобритании и Азии по сравнению с другими странами [37]. С чем это связано, еще предстоит выяснить, предполагая, что влияние может оказывать «западная диета» и образ жизни.

Курение. Известно, что сигаретный дым уменьшает воспаление при ЯК, а при БК, напротив, его усиливает [38]. Помимо этого, курение является фактором риска спорадического КРР [39]. Эта

противоречивая ассоциация заинтересовала ученых из Нидерландов, которые установили, что курение является фактором риска ВЗК-ассоциированного КРР [40]. Причем курение в анамнезе увеличивало риск КРР при ЯК (ОР 1,73; 1,05–2,85), в то время как пассивное воздействие сигаретного дыма нет. При БК активное курение (ОР 2,20; 1,02–4,76) и пассивное воздействие дыма (ОР 1,87; 1,09–3,20) значительно увеличивали риск КРР. Ученые подчеркивают важность отказа от курения особенно у пациентов с БК, что достоверно снижает долгосрочный риск развития у них КРР.

Первичный склерозирующий холангит (ПСХ). ПСХ – один из наиболее распространенных факторов риска развития КРР у больных ЯК. Пациентам с сочетанием ЯК с ПСХ рекомендуется ежегодно проводить скрининговую колоноскопию, при этом первую скрининговую колоноскопию следует назначать в момент установления диагноза ПСХ, что отражено в рекомендациях по диагностике и лечению ЯК разных стран [13, 20, 21]. Сообщается об абсолютном риске КРР до 31% и о 4-кратном увеличении риска по сравнению с больными ЯК без ПСХ [20, 41].

Стриктуры и воспалительные полипы. Как правило стриктуры и множественные воспалительные полипы свидетельствуют о предшествующем воспалении высокой активности и используются в качестве суррогатных маркеров повышенного риска развития дисплазии и ВЗК-ассоциированного КРР [42]. На сегодняшний день существует как минимум 4 исследования, в которых оценивалось влияние стриктур толстой кишки на возникновение КРР, объединенный однофакторный анализ всех данных (как по ЯК, так и по БК) продемонстрировал ОР 7,78 (95% ДИ 3,74–16,18) [32]. Пациенты со стриктурами потенциально имеют высокий риск малигнизации, в связи с чем скрининговую колоноскопию им проводят ежегодно, согласно существующим рекомендациям [19].

Семейный анамнез. Влияние отягощенного семейного анамнеза как фактора риска возникновения КРР у больных ВЗК рассматривается в исследованиях с двух позиций: семейный анамнез ВЗК и семейный анамнез КРР. При этом в первом случае значимой связи не выявлялось, а во втором – связь доказана [32, 43]. Больные ВЗК, имеющие родственников 1-й линии родства с КРР, диагностированным до 50 лет, рассматриваются как пациенты с высоким риском и соответственно скрининговую колоноскопию им необходимо проводить ежегодно [19].

Дисплазия. Сведения о риске прогрессирующей неоплазии после обнаружения дисплазии низкой

степени ограничены поскольку отображаются в исследованиях с небольшими группами больных ВЗК. Данные реестра госпиталя Св. Марка (n = 1375) показывают, что 10-летний риск КРР, связанный с выявлением дисплазии низкой и высокой степени, составляет 30% и 50% соответственно, и со статистически значимым (p<0,001) повышенным риском по сравнению с лицами без неоплазии (2%) и/или спорадическими аденомами (7%) [12]. Общенациональное когортное исследование с использованием данных Национального регистра Нидерландов с долгосрочным наблюдением (n = 4284 пациента с ВЗК с дисплазией низкой степени) продемонстрировало совокупную частоту прогрессирующей неоплазии 3,6, 8,5, 14,4 и 21,7% через 1, 5, 10 и 15 лет соответственно. Среднее время развития прогрессирующей неоплазии после выявления дисплазии низкой степени составило 3,6 года [44].

Мутация p53. Практически все генные мутации, участвующие в патогенезе спорадического КРР, обнаружены и при раке толстой кишки, сформировавшемся на фоне ЯК. Хромосомная нестабильность характеризуется накоплением мутаций в специфических онкогенах (BRAF, KRAS, PI3K), генах, оказывающих супрессорное действие на опухоль (APC, DCC) и генов-регуляторов апоптоза (TP53). В исследовании, проведенном в 2018 году в Великобритании продемонстрировано, что несмотря на отличительные гистологические особенности формирования КРР у больных ВЗК, у большинства существует высокая частота мутации гена TP53, в то время как мутации APC и KRAS также встречаются, но более редко [45]. Более того, хронология развития молекулярных нарушений при колит-ассоциированной неоплазии иная. Так, мутации APC-гена при спорадическом КРР являются ключевыми и наиболее ранними. А при ЯК они обнаруживаются на поздних стадиях дисплазии или при наличии злокачественного роста (рисунки 2). Напротив, мутации гена TP53 возникают значительно раньше, чем при спорадическом КРР [46]. Раннее выявление мутаций может стать мишенью для химиопрофилактики КРР. Как в зарубежной, так и в отечественной литературе предлагается внедрение в практику иммуногистохимических методов для выявления качественного и количественного содержания p53-содержащих клеток в биоптатах. Однако этот метод, предназначенный для выявления экспрессии протеина в качестве прогностического маркера ВЗК-ассоциированного КРР, возможно проводить лишь в специализированных лабораториях и, к сожалению, не может широко использоваться в качестве инструментального скрининга [47].

Заключение

Изучение вопросов прогнозирования и риска возникновения КРР у больных ЯК и БК это сложный и многофакторный процесс. Несмотря на проделанную работу ученых во всем мире, требуются дальнейшие исследования в этой области для предотвращения развития КРР у больных ВЗК и сохранения качества жизни у пациентов. Внедрение программ скрининга, а также современные

достижения в области терапии и эндоскопических технологий, осведомленность о факторах риска ВЗК-ассоциированного КРР способствуют снижению частоты этого опасного осложнения ВЗК. Несомненно, применение знаний о факторах риска КРР (рисунки 3) улучшит качество жизни и увеличит продолжительность жизни многих пациентов.

Литература | References

1. Kaser A., Zeissig S., Blumberg R. S. Inflammatory bowel disease. *Annu Rev Immunol.* 2010;28:573–621. doi:10.1146/annurev-immunol-030409-101225.
2. Borg-Bartolo S.P., Boyapati R. K., Satsangi J., Kalla R. Precision Medicine in Inflammatory Bowel Disease: Concept, Progress and Challenges. *F1000Research.* 2020;9: F1000 Faculty Rev-54. doi:10.12688/f1000research.20928.1.
3. Bikhavova G. R., Livzan M. A., Fedorin M. M. Prevention of colorectal cancer in patients with inflammatory bowel disease. *Farmateka.* 2021;28(7):8–14. (In Russ.). doi:10.18565/pharmateka.2021.7.8–14.
Бикбавова Г. Р., Ливзан М. А., Федорин М. М. Профилактика колоректального рака у больных воспалительными заболеваниями кишечника. *Фарматека.* 2021;28(7):8–14. doi:10.18565/pharmateka.2021.7.8–14.
4. Brief algorithms of patient management at the stage of primary health. Moscow, Vidox, 2019. (In Russ.). URL: <https://org.gnicpm.ru/wp-content/uploads/2020/03/kratie-algoritmy-poslednie.pdf>
Краткие алгоритмы ведения пациентов на этапе оказания первичной медико- санитарной помощи: Пособие для врачей- терапевтов. – Москва: Видокс, 2019. URL: <https://org.gnicpm.ru/wp-content/uploads/2020/03/kratie-algoritmy-poslednie.pdf>.
5. Belousova E. A., Abdulganiyeva D. I., Alexeyeva O. P., et al. Social-demographic characteristics, current features and treatment options for inflammatory bowel diseases in Russia. The results of two multicenter studies. *Almanac of Clinical Medicine.* 2018;46(5):445–463. (in Russ.) doi:10.18786/2072-0505-2018-46-5-445-463.
Белуосова Е. А., Абдулганиева Д. И., Алексеева О. П. и соавт. Социально-демографическая характеристика, особенности течения и варианты лечения воспалительных заболеваний кишечника в России. Результаты двух многоцентровых исследований. *Альманах клинической медицины.* 2018;46(5):445–463. doi:10.18786/2072-0505-2018-46-5-445-463.
6. GBD 2017 Inflammatory Bowel Disease Collaborators. The global, regional, and national burden of inflammatory bowel disease in 195 countries and territories, 1990–2017: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017. *Lancet Gastroenterol Hepatol.* 2020;5(1):17–30. doi:10.1016/S2468-1253(19)30333-4.
7. Ng S. C., Shi H. Y., Hamidi N., et al. Worldwide incidence and prevalence of inflammatory bowel disease in the 21st century: a systematic review of population-based studies. *Lancet.* 2017;390(10114):2769–2778. doi:10.1016/S0140-6736(17)32448-0.
8. Osipenko M. F., Livzan M. A., Skalinskaya M. I., Lyalyukova E. A. Concentration of fecal calprotectin in the differential diagnosis of intestinal diseases. *Therapeutic archive.* 2015;87(2):30–33. (in Russ.) doi:10.17116/terarkh201587230-33
Осипенко М. Ф., Ливзан М. А., Скалинская М. И., Лялюкова Е. А. Концентрация фекального кальпротектина в дифференциальной диагностике заболеваний кишечника. *Терапевтический архив.* 2015;87(2):30–33. doi:10.17116/terarkh201587230-33
9. Olén O., Erichsen R., Sachs M. C., et al. Colorectal cancer in ulcerative colitis: a Scandinavian population-based cohort study. *Lancet.* 2020;395(10218):123–131. doi:10.1016/S0140-6736(19)32545-0.
10. Eaden J. A., Abrams K. R., Mayberry J. F. The risk of colorectal cancer in ulcerative colitis: a meta-analysis. *Gut.* 2001;48(4):526–35. doi:10.1136/gut.48.4.526.
11. Lutgens M. W., van Oijen M. G., van der Heijden G. J., et al. Declining risk of colorectal cancer in inflammatory bowel disease: an updated meta-analysis of population-based cohort studies. *Inflamm Bowel Dis.* 2013;19(4):789–99. doi:10.1097/MIB.0b013e31828029c0.
12. Choi C. H., Rutter M. D., Askari A., et al. Forty-Year Analysis of Colonoscopic Surveillance Program for Neoplasia in Ulcerative Colitis: An Updated Overview. *Am J Gastroenterol.* 2015;110(7):1022–34. doi:10.1038/ajg.2015.65.
13. Ivashkin V. T., Shelygin Yu. A., Khalif I. L., et al. Clinical guide of russian association of gastroenterology and russian association of coloproctology on diagnostics and treatment of ulcerative colitis. *Koloproktologia.* 2017;1(59):6–30. (In Russ.)
Ивашкин В. Т., Шельгин Ю. А., Халиф И. Л. и соавт. Клинические рекомендации Российской Гастроэнтерологической Ассоциации и Ассоциации Колопроктологов России по диагностике и лечению язвенного колита. *Колопроктология.* 2017;1(59):6–30.
14. Shergill A. K., Lightdale J. R., Bruining D. H., et al. The role of endoscopy in inflammatory bowel disease. *Gastrointest Endosc.* 2015;81(5):1101–21.e1–13. doi:10.1016/j.gie.2014.10.030.
15. Annese V., Daperno M., Rutter M. D., et al. European Crohn's and Colitis Organisation. European evidence based consensus for endoscopy in inflammatory bowel disease. *J Crohns Colitis.* 2013;7(12):982–1018. doi:10.1016/j.crohns.2013.09.016.
16. Rex D. K., Boland C. R., Dominitz J. A., et al. Colorectal Cancer Screening: Recommendations for Physicians and Patients from the U. S. Multi-Society Task Force on Colorectal Cancer. *Gastroenterology.* 2017;153(1):307–323. doi:10.1053/j.gastro.2017.05.013.
17. Rubin D. T., Ananthakrishnan A. N., Siegel C. A., et al. ACG Clinical Guideline: Ulcerative Colitis in Adults. *Am J Gastroenterol.* 2019;114(3):384–413. doi:10.14309/ajg.0000000000000152.
18. Farraye F. A., Odze R. D., Eaden J., Itzkowitz S. H. AGA technical review on the diagnosis and management of colorectal neoplasia in inflammatory bowel disease. *Gastroenterology.* 2010;138(2):746–747.e1–4; quiz e12–3. doi:10.1053/j.gastro.2009.12.035.
19. Cairns S. R., Scholefield J. H., Steele R. J., et al. British Society of Gastroenterology; Association of Coloproctology for Great Britain and Ireland. Guidelines for colorectal cancer screening and surveillance in moderate and high risk groups (update from 2002). *Gut.* 2010;59(5):666–89. doi:10.1136/gut.2009.179804.
20. Magro F., Gionchetti P., Eliakim R., et al. European Crohn's and Colitis Organisation [ECCO]. Third European Evidence-based Consensus on Diagnosis and Management of Ulcerative Colitis. Part I: Definitions, Diagnosis, Extra-intestinal Manifestations, Pregnancy, Cancer Surveillance, Surgery, and Ileo-anal Pouch Disorders. *J Crohns Colitis.* 2017;11(6):649–670. doi:10.1093/ecco-jcc/jjx008.
21. Lamb C. A., Kennedy N. A., Raine T., et al. British Society of Gastroenterology consensus guidelines on the management of inflammatory bowel disease in adults. *Gut.* 2019;68(Suppl 3): s1-s106. doi:10.1136/gut.jnl-2019-318484.

22. Sebastian S., Hernández V., Myrelid P., et al. Colorectal cancer in inflammatory bowel disease: results of the 3rd ECCO pathogenesis scientific workshop (I). *J Crohns Colitis*. 2014;8(1):5–18. doi:10.1016/j.crohns.2013.04.008.
23. Jess T., Simonsen J., Jørgensen K. T., et al. Decreasing risk of colorectal cancer in patients with inflammatory bowel disease over 30 years. *Gastroenterology*. 2012;143(2):375–81.e1; quiz e13–4. doi:10.1053/j.gastro.2012.04.016.
24. Kappelman M. D., Farkas D. K., Long M. D., et al. Risk of cancer in patients with inflammatory bowel diseases: a nationwide population-based cohort study with 30 years of follow-up evaluation. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2014;12(2):265–73.e1. doi:10.1016/j.cgh.2013.03.034.
25. Ekblom A., Helmick C., Zack M., Adami H. O. Ulcerative colitis and colorectal cancer. A population-based study. *N Engl J Med*. 1990;323(18):1228–33. doi:10.1056/NEJM199011013231802.
26. Chouhan H., Ferrandon S., DeVecchio J., et al. A Changing Spectrum of Colorectal Cancer Biology with Age: Implications for the Young Patient. *Dis Colon Rectum*. 2019;62(1):21–26. doi:10.1097/DCR.0000000000001188.
27. Van Der Kraak L., Gros P., Beauchemin N. Colitis-associated colon cancer: Is it in your genes? *World J Gastroenterol*. 2015;21(41):11688–11699. doi:10.3748/wjg.v21.i41.11688.
28. Rutter M., Saunders B., Wilkinson K., et al. Severity of inflammation is a risk factor for colorectal neoplasia in ulcerative colitis. *Gastroenterology*. 2004; 126(2):451–9. doi:10.1053/j.gastro.2003.11.010.
29. Kirchgessner J., Svrcek M., Le Gall G., et al. Saint-Antoine Inflammatory Bowel Disease Network. Nancy Index Scores of Chronic Inflammatory Bowel Disease Activity Associate with Development of Colorectal Neoplasia. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2020;18(1):150–157.e1. doi:10.1016/j.cgh.2019.05.002.
30. Knyazev O. V., Kagramanova A. V., Khomeriki S. G., Parfenov A. I. Is histological remission of ulcerative colitis achievable? *Terapevticheskii arkhiv*. 2021;93(8):975–981. (In Russ.). doi:10.26442/00403660.2021.08.200981.
Князев О. В., Каграманова А. В., Хомерики С. Г., Парфенов А. И. Достижима ли гистологическая ремиссия язвенного колита? *Терапевтический архив*. 2021;93(8):975–981. doi:10.26442/00403660.2021.08.200981.
31. Söderlund S., Granath F., Broström O., et al. Inflammatory bowel disease confers a lower risk of colorectal cancer to females than to males. *Gastroenterology*. 2010;138(5):1697–703. doi:10.1053/j.gastro.2010.02.007.
32. Wijnands A. M., de Jong M. E., Lutgens M. W. M. D., et al. Prognostic Factors for Advanced Colorectal Neoplasia in Inflammatory Bowel Disease: Systematic Review and Meta-analysis. *Gastroenterology*. 2021;160(5):1584–1598. doi:10.1053/j.gastro.2020.12.036.
33. Hou J. K., Kramer J. R., Richardson P., et al. Risk of colorectal cancer among Caucasian and African American veterans with ulcerative colitis. *Inflamm Bowel Dis*. 2012;18(6):1011–7. doi:10.1002/ibd.21840.
34. Jess T., Rungoe C., Peyrin-Biroulet L. Risk of colorectal cancer in patients with ulcerative colitis: a meta-analysis of population-based cohort studies. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2012;10(6):639–45. doi:10.1016/j.cgh.2012.01.010.
35. Ekblom A., Helmick C., Zack M., Adami H. O. Increased risk of large-bowel cancer in Crohn's disease with colonic involvement. *Lancet*. 1990;336(8711):357–9. doi:10.1016/0140–6736(90)91889-i.
36. Baars J. E., Kuipers E. J., van Haastert M., et al. Age at diagnosis of inflammatory bowel disease influences early development of colorectal cancer in inflammatory bowel disease patients: a nationwide, long-term survey. *J Gastroenterol*. 2012;47(12):1308–22. doi:10.1007/s00535–012–0603–2.
37. Zhou Q., Shen Z. F., Wu B. S., et al. Risk of Colorectal Cancer in Ulcerative Colitis Patients: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Gastroenterol Res Pract*. 2019;2019:5363261. doi:10.1155/2019/5363261.
38. Vedamurthy A., Ananthakrishnan A. N. Influence of Environmental Factors in the Development and Outcomes of Inflammatory Bowel Disease. *Gastroenterol Hepatol (N Y)*. 2019;15(2):72–82. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31011301>.
39. Botteri E., Iodice S., Raimondi S., et al. Cigarette smoking and adenomatous polyps: a meta-analysis. *Gastroenterology*. 2008;134(2):388–95. doi:10.1053/j.gastro.2007.11.007.
40. Van der Sloot K. W. J., Tiems J. L., Visschedijk M. C., et al. Cigarette Smoke Increases Risk for Colorectal Neoplasia in Inflammatory Bowel Disease. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2022;20(4):798–805.e1. doi:10.1016/j.cgh.2021.01.015
41. Soetikno R. M., Lin O. S., Heidenreich P. A., et al. Increased risk of colorectal neoplasia in patients with primary sclerosing cholangitis and ulcerative colitis: a meta-analysis. *Gastrointest Endosc*. 2002;56(1):48–54. doi:10.1067/mge.2002.125367.
42. Cremer A., Demetter P., De Vos M., et al. Belgian Inflammatory Bowel Disease Research and Development (BIRD) Group. Risk of Development of More-advanced Lesions in Patients with Inflammatory Bowel Diseases and Dysplasia. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2020;18(7):1528–1536.e5. doi:10.1016/j.cgh.2019.05.062.
43. Samadder N. J., Valentine J. F., Guthery S., et al. Family History Associates with Increased Risk of Colorectal Cancer in Patients with Inflammatory Bowel Diseases. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2019;17(9):1807–1813.e1. doi:10.1016/j.cgh.2018.09.038.
44. De Jong M. E., Van Tilburg S. B., Nissen L. H. C., et al. Long-term Risk of Advanced Neoplasia After Colonic Low-grade Dysplasia in Patients with Inflammatory Bowel Disease: A Nationwide Cohort Study. *J Crohns Colitis*. 2019;13:1485–91. doi:10.1093/ecco-jcc/jjz114.
45. Keller D. S., Windsor A., Cohen R., Chand M. Colorectal cancer in inflammatory bowel disease: review of the evidence. *Tech Coloproctol*. 2019;23(1):3–13. doi:10.1007/s10151–019–1926–2.
46. Brentnall T. A., Crispin D. A., Rabinovitch P. S., et al. Mutations in the p53 gene: an early marker of neoplastic progression in ulcerative colitis. *Gastroenterology*. 1994;107(2):369–78. doi:10.1016/0016–5085(94)90161–9.
47. Kolodej E. N. Ulcerative colitis and colon cancer. the present-day and open questions of diagnostics. *Medical almanac*. 2013;1(25):74–78. (In Russ.)
Колодей Е. Н. Язвенный колит и рак толстой кишки: актуальные и нерешенные вопросы диагностики. *Медицинский альманах*. 2013;1(25):74–78.

К статье

Факторы риска колоректального рака у больных ВЗК (стр. 140–146)

To article

Risk factors for colorectal cancer in IBD patients (p. 140–146)

Рисунок 1.

Этапы формирования КРР у больных ВЗК [27].
Figure 1.

Stages of CRC development in patients with IBD [27].

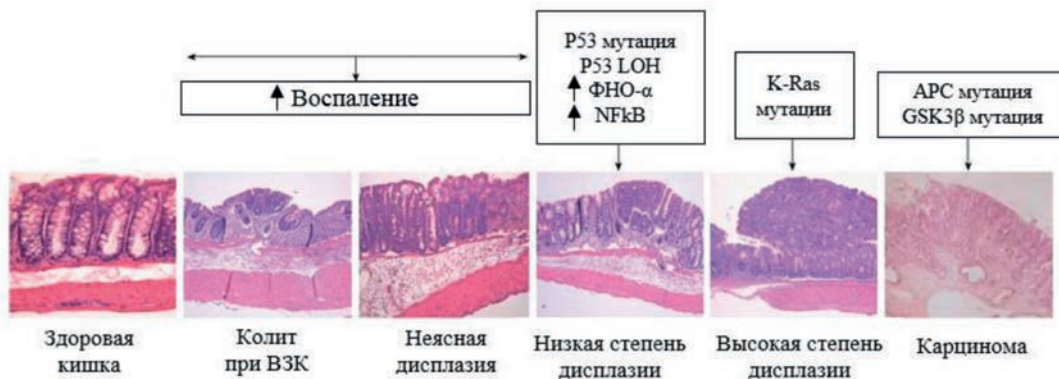


Рисунок 2.

Этапы канцерогенеза при спорадическом КРР и ВЗК-ассоциированном КРР.
Figure 2.

Stages of carcinogenesis in sporadic CRC and IBD-associated CRC.

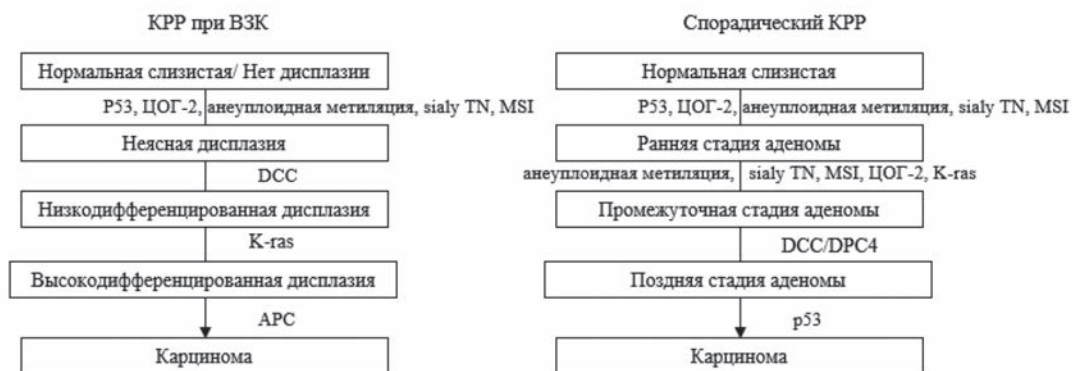


Рисунок 3.
 Факторы риска
 ВЗК-ассоциирован-
 ной неоплазии [32].
 Figure 3.
 Risk factors for
 IBD-associated
 neoplasia [32].

