

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ И КЛИНИЧЕСКАЯ

ГАСТРОЭНТЕРОЛОГИЯ

EXPERIMENTAL & CLINICAL GASTROENTEROLOGY



107 (7) 2014





Научно-практический рецензируемый медицинский журнал для специалистов в области гастроэнтерологии и других смежных нозологий.

Журнал посвящен научным проблемам гастроэнтерологии, включая вопросы экспериментальной и клинической гастроэнтерологии, научные обзоры и лекции для практикующих врачей, случаи из клинической практики, а также информацию о последних научных форумах в России и за рубежом по основным проблемам гастроэнтерологии.

Scientific-and-practical peered reviewed medical journal.

Расширенная редколлегия:

Абдулганиева Д. И. (Казань),
Абдулхакон Р. А. (Казань),
Алексеев С. А. (Владивосток),
Алиева Э. И. (Москва),
Барановский А. Ю. (Санкт-Петербург),
Бордин Д. С. (Москва),
Бурдули Н. М. (Владикавказ),
Бурков С. Г. (Москва),
Бутов М. А. (Рязань),
Вахрушев Я. М. (Ижевск),
Губергриц Н. Б. (Донецк, Украина),
Джулай Г. С. (Тверь),
Добрица В. П. (Санкт-Петербург),
Еремича Е. Ю. (Саранск),
Ефремов Л. И. (Москва),
Звенигородская Л. А. (Москва),
Звягинцева Т. Д. (Харьков, Украина),
Иваников И. О. (Москва),
Исаков В. А. (Москва),
Каримов М. М. (Ташкент, Узбекистан),
Касьяненко В. И. (Москва),
Кашин С. В. (Ярославль),
Козлова И. В. (Саратов),
Королев М. П. (Санкт-Петербург),
Коротко Г. Ф. (Краснодар),
Корочанская Н. В. (Краснодар),
Курилович С. А. (Новосибирск),
Ливзан М. А. (Омск),
Лоранская И. Д. (Москва),
Миллер Д. А. (Тверь),
Неронов В. А. (Москва),
Нечаева Г. И. (Новосибирск),
Никитин И. Г. (Москва),
Орешко Л. С. (Санкт-Петербург),
Пальцев А. И. (Новосибирск),
Рустамова М. Т. (Узбекистан),
Сайфутдинов Р. Г. (Казань),
Сарсенбаева А. С. (Челябинск),
Симаненков В. И. (Санкт-Петербург),
Скипенко О. Г. (Москва),
Сторожаков Г. И. (Москва),
Федоров Е. Д. (Москва),
Фирсова Л. Д. (Москва),
Ткачев А. В. (Ростов на Дону),
Цуканов В. В. (Красноярск),
Чернин В. В. (Тверь),
Щербаков П. Л. (Москва)

Extended editorial board:

Abdulganieva DI (Kazan),
Abdulkhakov RA (Kazan),
Alexeenko SA (Vladivostok),
Aliyeva EI (Moscow),
Baranowski A. (St. Petersburg),
Bordin DS (Moscow),
Burduli NM (Vladikavkaz),
Burkov SG (Moscow),
Butov MA (Ryazan),
Vakhroushev YM (Izhevsk),
Gubergriits NB (Donetsk, Ukraine),
Dzhoulai GS (Tver),
Dobritsa VP. (St. Petersburg),
Eremicha EY (Saransk),
Efremov LI (Moscow),
Zvenigorodskaya LA (Moscow),
Zvyagintseva TD (Kharkov, Ukraine),
Ivanikov IO (Moscow),
Isakov VA (Moscow),
Karimov MM (Tashkent, Uzbekistan),
Kasyanenko VI (Moscow),
Kashin SV (Yaroslavl),
Kozlova IV (Saratov),
Korolev MP (St. Petersburg),
Korot'ko GF (Krasnodar),
Korochanskaya NV (Krasnodar),
Kurilovich SA (Novosibirsk),
Livzan MA (Omsk),
Loranskaya ID (Moscow),
Miller DA (Tver),
Neronov VA (Moscow),
Nechayev GI (Novosibirsk),
Nikitin IG (Moscow),
Oreshko LS (St. Petersburg),
Paltsev AI (Novosibirsk),
Rustamov MT (Uzbekistan),
Saifutdinov RG (Kazan),
Sarsenbayeva AS (Chelyabinsk),
Simanenko VI (St. Petersburg),
Skipenko OG (Moscow),
Storozhakov GI (Moscow),
Fedorov ED (Moscow),
Firsova LD (Moscow),
Tkachev AV. (Rostov-on-Don),
Tsukanov VV (Krasnoyarsk),
Chernin VV (Tver),
Shcherbakov PL (Moscow).

Главный редактор

Лазебник Л. Б. — д-р мед. наук, проф.

Научные редакторы:

Ардатская М. Д. — д-р мед. наук, проф., Ситкин С. И. — д-р мед. наук

Заведующий редакционно-издательским отделом

Мажуга П. А.

Члены редколлегии:

Белова Г. В. (Москва), Белоусова Е. А. д-р мед. наук, проф. (Москва), Голованова Е. В. д-р мед. наук (Москва), Гриневич В. Б. д-р мед. наук, проф. (Санкт-Петербург), Голофеевский В. Ю. д-р мед. наук, проф. (Санкт-Петербург), Деров А., д-р мед. наук (Рига, Латвия), Думитраску Д. (Клуж, Румыния), Жебрун А. Б. д-р мед. наук, проф. (Санкт-Петербург), Казюлин А. Н., д-р мед. наук, проф. (Москва), Комиссаренко И. А., д-р мед. наук, проф. (Москва), Костюченко Л. Н., д-р мед. наук, проф. (Москва), Лобзин Ю. В., д-р мед. наук, проф. (Санкт-Петербург), Лычкова А. Э., д-р мед. наук (Москва), Лунделл Л. (Стокгольм, Швеция), Маев И. В., д-р мед. наук, проф., Член-корр. РАН (Москва), Максимов В. А., д-р мед. наук, проф. (Москва), Мальфетайнер П. (Магдебург, Германия), Мартынов А. И., д-р мед. наук, профессор, академик РАН (Москва), Минушкин О. Н., д-р мед. наук, проф. (Москва), Крстич М. (Белград, Сербия), Осипенко М. Ф., д-р мед. наук, проф. (Новосибирск), Пасечников В. Д., д-р мед. наук, проф. (Ставрополь), Пейра Д. (Вирджиния, США), Подымова С. Д., д-р мед. наук, проф. (Москва), Радченко В. Г., д-р мед. наук, проф. (Санкт-Петербург), Рустамов М. Н., д-р мед. наук, проф. (Минск), Сагынбаева В. Э., канд. мед. наук, доцент (Москва), Самсонов А. А., д-р мед. наук, проф. (Москва), Титгат Г. (Амстердам, Нидерланды), Трубицина И. Е., д-р мед. наук (Москва), Тарасова Л. В., д-р мед. наук, проф. (Чебоксары), Халиф И. Л., д-р мед. наук, проф. (Москва), Харитонов Л. А., д-р мед. наук, проф. (Москва), Хольт П. (Нью Йорк, США), Хомерики С. Г., д-р мед. наук, проф. (Москва), Чернышев А. Л. д-р мед. наук, проф. (Москва), Эрдес С. И., д-р мед. наук, проф. (Москва), Яковенко Э. П. д-р мед. наук, проф. (Москва)

Editor-in-Chief

Prof. Lazebnik L. B. PhD MD

Scientific Editors:

Ardatskaya M. D., PhD MD, Sitkin S. I. M. D.

Head of the publishing department

Mazhuga P. A.

Members of Editorial Board:

Beloba G.V. Dr. Med. Sciences (Moscow), Belousova E.A. Dr. Med. Sciences, Prof. (Moscow), Golovanova E.V. Dr. Med. Sciences (Moscow), Hrynevych V.B. Dr. Med. Sciences, Prof. (St. Petersburg), Golofeevsky V.Y. Dr. Med. Sciences, Prof. (St. Petersburg), Derovs A., Dr. Med. Sciences (Riga, Latvia), Dumitrascu D. (Cluj, Romania), Zhebrun A.B. Dr. Med. Sciences, Prof. (St. Petersburg), Kazulin A.N., Dr. Med. Sciences, Prof. (Moscow), Komissarenko I.A., Dr. Med. Sciences, Prof. (Moscow), Kostyuchenko L.N., Dr. Med. Sciences, Prof. (Moscow), M. Krstic (Belgrade, Serbia), Lobzin Yu, Dr. Med. Sciences, Prof. (St. Petersburg), Lundell L. (Stockholm, Sweden), Lychkova A.E. Dr. Med. Sciences (Moscow), Maev IV, Dr. Med. Sciences, Prof. (Moscow), Maksimov VA, Dr. Med. Sciences, Prof. (Moscow), Malfertheiner P. (Magdeburg, Germany), Martynov AI, Dr. Med. Sciences, Prof. (Moscow), Minushkin ON, Dr. Med. Sciences, Prof. (Moscow), Osipenko MF, Dr. Med. Sciences, Prof. (Novosibirsk), Pasechnikov VD, Dr. Med. Sciences, Prof. (Stavropol), Peura D. (Virginia, USA), Podymova SD, Dr. Med. Sciences, Prof. (Moscow), Radchenko VG, Dr. Med. Sciences, Prof. (St. Petersburg), Rustamov MN, Dr. Med. Sciences, Prof. (Minsk, Belorussia), Sagynbaeva VE, Dr. Med. Sciences, Associate Prof. (Moscow), Samsonov AA, Dr. Med. Sciences, Prof. (Moscow), Titgat G. (Amsterdam, Netherlands), Trubitsina IE, Dr. Med. Sciences, Prof. (Moscow), Tarasova LV, Dr. Med. Sciences, Prof. (Cheboksary), Khalif IL, Dr. Med. Sciences, Prof. (Moscow), Kharitonova AB, Dr. Med. Sciences, Prof. (Moscow), P. Holt (New York, USA), Khomeriki SG, Dr. Med. Sciences, Prof. (Moscow), Chernyshev AL Dr. Med. Sciences, Prof. (Moscow), Erdes SI, Dr. Med. Sciences, Prof. (Moscow), Yakovenko EP Dr. Med. Sciences, Prof. (Moscow)

В соответствии с решением Президиума ВАК РФ от 19.02.2010 журнал включен в «Перечень ведущих рецензируемых изданий, в которых должны быть опубликованы результаты диссертаций на соискание ученых степеней кандидата и доктора наук» (см. No 2088 в редакции от 17.06.2011)

Журнал включен в Реферативный журнал, Базы данных ВИНТИ. Входит в единую реферативную базу данных Scopus (www.scopus.com) Сведения о журнале ежегодно публикуются в международной справочной системе по периодическим и продолжающимся изданиям «Ulrich's Periodicals Directory»

Содержания всех номеров размещены на сайте журнала: www.nogr.org. Полный текст статей — на сайте Научной электронной библиотеки: www.elibrary.ru

Адрес редакции: Москва, Китайгородский проезд, дом 7, Консультативно-диагностический центр (КДЦ) ГНИИЦ профилактической медицины Минздрава России.

2 этаж, 603 кабинет

Email: ECGarticle@gmail.com, cholerez@mail.ru

Тел.: +7 (499) 499 1059

КАК ПОДПИСАТЬСЯ НА ЖУРНАЛ?

Уполномоченное агентство подписки —

АРПК ИД «Экономическая газета» —

«Пресса России» Тел.: +7 (495) 1527463, alt@ekonomika.ru

Индекс подписки 42372

Индекс Распечати: 47230

По телефону: +7 (499) 499 1059

Бланк подписки вы можете найти на стр. 109

Анонс изданий и подписка:

www.nogr.org

Заместитель главного редактора:

Ткаченко Е. И. — д-р мед. наук, проф.

Ответственный секретарь:

Левченко С. В. — канд. мед. наук

Deputy Editor-in-Chief

Tkachenko E.I. PhD MD

Executive secretary:

Levchenko S. V., M. D.

Оригинал-макет, дизайн, финобеспечение издания, печать, распространение:

ООО «Глобал Медиа технологии»

Тел: +7 (917) 561 9505

Верстальщик Д. Жаровский

Корректор Л. Зелексон

Формат 60×90/8 Format 60×90/8

Печать офсетная. Бумага офсетная. Тираж 2500 экз. Издается:

12 выпусков в год.

Publisher: Global Media Technologies GmbH.

«Experimental and Clinical Gastroenterology» Journal
«Eksperimental'naya i klinicheskaya gastroenterologia»

12 issues per year

(ISSN 1682-8658)

Design Dmitry Zharovskiy

Proofreader L. Zelekson

Customer service e-mail: journal@cniig.ru,

Tel.: +7 (499) 499 1059

С требованиями к подаваемым для публикации материалам

можно ознакомиться на стр. 108

Требования для авторов статей:

http://www.nogr.org/zhurnal-eikg/dlya-avtorov/123-pravilo-podachi-stati.html

Для удобства статью можно подать on-line:

http://www.nogr.org/podat-statuyu.html



Уважаемые коллеги!

Вы держите в руках седьмой номер нашего журнала, посвященный различным аспектам заболеваний кишечника.

В передовой статье Н. В. Агейкиной, проф. В. А. Дуванского, М. В. Князева и соавт., являющейся второй частью большой работы по изучению альтернативных путей развития колоректального рака, даны современные представления о гистогенетических и молекулярных особенностях так называемых «зубчатых» поражений, понимание которых позволит оценить их клиническую значимость и оптимизировать тактику лечения.

В разделе «Клиническая гастроэнтерология» группа авторов под руководством профессоров Т. Б. Сенцовой и В. А. Исакова представила результаты исследования иммунного статуса при пищевой непереносимости (ПН) у больных с синдромом раздраженного кишечника (СРК). Авторы показали, что пищевая непереносимость у больных с СРК характеризуется повышенным синтезом аллергенспецифических IgG-антител, недостаточной продукцией противовоспалительных иммунорегуляторных субстанций IL-10 и TGFβ1, и интактностью цитокинов IL-2, IL-4, IL-5, IL-13, иммуноглобулинов IgG и IgM. Проводимый иммунологический мониторинг позволяет выявить ПН у пациентов с СРК и персонифицировать проводимую диетотерапию, что может способствовать улучшению результатов терапии и качества жизни.

Следующие две статьи, являющиеся составными частями одного большого исследования под руководством проф. Л. Б. Лазебника, посвящены иммунологическим аспектам течения воспалительных заболеваний кишечника (ВЗК) и, в частности, оценке клинико-диагностического и прогностического значения циркулирующих иммунных комплексов и уровня кальпротектина в сыворотке крови. Авторами показано, что появление ЦИК в сыворотке крови у больных язвенным колитом следует расценивать как прогностически неблагоприятный признак, свидетельствующий о высокой вероятности развития внекишечных проявлений. Продемонстрирована возможность объективной оценки активности воспалительного процесса и эффективности терапии путем определения уровня сывороточного кальпротектина, в частности, после трансплантации мезенхимальных стромальных клеток костного мозга у пациентов с болезнью Крона.

Интересной, на наш взгляд, является работа И. А. Иловой из МОНИКИ им. М. Ф. Владимирского, в которой описаны кишечные проявления акромегалии — нейроэндокринного заболевания, характеризующегося длительной патологической гиперсекрецией гормона роста и повышенным уровнем инсулиноподобного фактора роста 1 типа (ИРФ-1). Автор показала, что частота выявления полипоза кишечника при акромегалии в 2,5-3 раза превышает таковую в общей популяции. Кроме того, у пациентов с акромегалией чаще (в 3,6 раза) встречаются дивертикулез кишечника и долихоколон (примерно в 12 раз). При акромегалии также повышена частота колоректального рака (в 4,4 раза) с тенденцией к более агрессивному течению. По мнению автора, при выявлении этих заболеваний кишечника, особенно у лиц молодого возраста, необходимо определять уровень ИРФ-1 в крови (первый этап выявления акромегалии). При подтверждении же акромегалии должно проводиться лечение, направленное не только на коррекцию кишечной патологии, но и на достижение биохимического контроля над акромегалией.

В статье, посвященной лучевой диагностике болезни Крона, С. В. Левченко и соавт. подробно изложили все преимущества и недостатки различных методов лучевой визуализации, определив место каждой из них в диагностическом алгоритме. Стоит отметить, что статья содержит большое количество иллюстраций на основе личных наблюдений авторов.

В разделе «Клиническая фармакология» представлен подробный обзор клинических исследований и мета-анализов, посвященных оценке эффективности различных вариантов противорецидивного лечения дивертикулита толстой кишки, освещены существующие мнения о предикторах рецидивирующего

течения. По мнению автора, на сегодняшний день «золотой стандарт» противорецидивной терапии дивертикулита пока не найден.

В следующем материале, представленном коллективом авторов под руководством проф. В. А. Исакова из Института питания (Москва), показаны диагностические возможности аноректальной манометрии высокого разрешения (АМВР). Выявленные авторами различия в уровне давления покоя наружного анального сфинктера у рожавших и нерожавших женщин следует учитывать при трактовке данных АМВР у больных с различной патологией аноректальной зоны, особенно при функциональных нарушениях моторики.

Раздел «Экспериментальная гастроэнтерология» представлен двумя работами. В первой из них (авторы А. Э. Лычкова и В. М. Пузиков) показано, что блокаторы ЦОГ-2 нормализуют электромоторную активность илео-асцендо-комплекса, снижают круглоклеточную инфильтрацию слизистого и подслизистого слоев и восстанавливают тканевую кровоток у крыс с экспериментальным язвенным колитом.

В статье Р. М. Шерматова из Узбекистана сделан вывод о том, что резкое уменьшение кислотопродуцирующей функции париетальной клетки после тотальной колэктомии, а также ее стабильность в ранние сроки после операции обусловлены воспалительно-дистрофическими изменениями со стороны секреторных мембран, и особенно митохондриального аппарата.

В лекции проф. Л. Б. Лазебника и В. Э. Сагынбаевой представлены данные об иммунологической и онкологической безопасности аутологических и аллогенных мезенхимальных стромальных клеток костного мозга.

Лекция Т. Я. Вахитова и С. И. Ситкина посвящена развитию теории суперорганизма человека и его микробиоты. Авторами представлены уникальные и малоизвестные данные о мутуалистических взаимоотношениях организма-хозяина и его микробиоты, описаны основные метаболические эффекты микробиоты кишечника и возможности использования бактериальных экзометаболитов в качестве автостимуляторов и автоингибиторов роста, предложена инновационная концепция управляемого микробиоценоза как цели и приоритетной задачи разработки клинически эффективных бактериальных, метаболитных и бактериально-метаболитных пробиотических препаратов.

Раздел «Обзоры» представлен статьей проф. И. Д. Лоранской и Ю. А. Козловой, посвященной результатам исследований изменений в вегетативной сфере у пациентов с синдромом раздраженного кишечника. Авторами приведены данные различных методов изучения состояния автономной нервной системы, подробно рассмотрено значение роли вегетативной дисфункции в патогенезе СРК.

Основная цель представленного проф. Ю. Г. Старковым и соавт. клинического наблюдения — показать возможность развития такого жизнеугрожающего состояния как метгемоглобинемия как результата применения местных анестетиков, входящих в состав безрецептурных гастроэнтерологических препаратов.

Завершается номер изящным очерком проф. Е. Д. Федорова с соавт., представляющим собой расширенную рецензию на пятое издание руководства «Терминология, определение терминов и основные классификации в диагностической и лечебной эндоскопии пищеварительной системы».

Желаем Вам приятного, а главное, полезного прочтения!

*Ответственный за выпуск редактор номера,
первый вице-президент НОГР
профессор Е. И. Ткаченко*



АЛЬТЕРНАТИВНЫЙ ПУТЬ РАЗВИТИЯ КОЛОРЕКТАЛЬНОГО РАКА. ГИСТОГЕНЕТИЧЕСКИЕ И МОЛЕКУЛЯРНЫЕ ОСОБЕННОСТИ ЗУБЧАТЫХ ПОРАЖЕНИЙ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ, ПРОДОЛЖЕНИЕ)

Агейкина Н.В.^{*}, Дуванский В.А.^{**}, Князев М.В.^{*}, профессор Мальков П.Г.^{***}, Данилова Н.В.^{***}, Харлова О.А.^{***}.

^{*}ФБЛПУ «Поликлиника № 2 Минэкономразвития РФ», Москва,

^{**}РУДН, Москва,

^{***}ГБОУ ДПО РМАПО

THE ALTERNATIVE WAY OF COLORECTAL CANCER DEVELOPING. THE HISTOGENETIC AND MOLECULAR FEATURES OF SERRATED LESIONS (REVIEW, CONTINUED)

Ageykina N.V.^{*}, Duvansky V.A.^{**}, Knyazev M.V.^{*}, Malkov P.G.^{***}, Danilova N.V.^{***}, Harlova O.A.^{***}.

^{*}Clinic № 2 Ministry of Economic Development of the Russian Federation, Moscow,

^{**}People's Friendship University, Moscow,

^{***}Russian Medical Academy of Postgraduate Education

**Агейкина
Наталья Владимировна**
Ageykina Natalia V.
E-mail:
ageykina.natalia@
yandex.ru

*Агейкина Наталья Владимировна, к.м.н., врач-эндоскопист ФБЛПУ «Поликлиника № 2 Минэкономразвития России» г. Москва.
Дуванский Владимир Анатольевич, д.м.н., профессор, руководитель курса эндоскопии РУДН г. Москва,
Князев Михаил Викторович, к.м.н., заведующий эндоскопическим отделением ФБЛПУ «Поликлиника № 2 Минэкономразвития России» г. Москва.*

Мальков Павел Георгиевич — профессор кафедры патологической анатомии ГБОУ ДПО РМАПО, руководитель курса патологической анатомии кафедры физиологии и общей патологии факультета фундаментальной медицины МГУ имени М.В. Ломоносова, доктор мед. наук, доцент.

Данилова Наталья Владимировна — ассистент кафедры патологической анатомии ГБОУ ДПО РМАПО, ассистент кафедры физиологии и общей патологии факультета фундаментальной медицины МГУ имени М.В. Ломоносова, кандидат мед. наук.

Харлова Ольга Андреевна — интерн кафедры патологической анатомии ГБОУ ДПО РМАПО.

Ageykina Natalia V., PhD, Endoscopy, Polyclinic #2, Ministry of the Economic Development of the Russian Federation, Moscow

Duvansky Vladimir A. Professor Dr med. habil., Head of Endoscopy Department, People's Friendship University, Moscow

Knyazev Mikhail V., PhD, Chair of Endoscopy Department, Polyclinic #2, Ministry of the Economic Development of the Russian Federation, Moscow

Malkov Pavel G., Professor Dr med. habil., Chair of Anatomical Pathology, Russian Medical Academy of Postgraduate Education; Associate Professor, Head of the Anatomical Pathology Department, Chair of Physiology and Pathology, Faculty for Basic Medical Science, Lomonosov Moscow State University

Danilova Natalya V., PhD, Assistant Professor, Anatomical Pathology, Russian Medical Academy of Postgraduate Education; Assistant Professor, Chair of Physiology and Pathology, Faculty for Basic Medical Science, Lomonosov Moscow State University

Kharlova Olga A., Internship Doctor, Anatomical Pathology, Russian Medical Academy of Postgraduate Education

Резюме

В возникновении колоректального рака прослеживается два пути: из обычных аденом, начинающийся с мутации гена APC (модель Fearon-Vogelstein) и по «зубчатому пути», который отличается уникальным генетическим профилем и морфологическими характеристиками уже на начальных этапах развития образований. Такие образования занимают от 7-9%. Риск развития рака из них составляет 7,5-15%. Предшественниками эпителиальных образований являются очаги абберантных крипт.

Около 20% колоректального рака продемонстрировали распространенные дефекты в метилировании ДНК (так называемый CIMP-положительный профиль), мутации в онкогенах BRAF (KRAS), микросателлитную нестабильность, и многие из них могут возникнуть в рамках зубчатых образований и определяют их морфологическое строение.

Зубчатый полипозный синдром так же имеет специфические генетические изменения, связанные с биллельной мутацией гена MUTYH. Риск развития колоректального рака при этом синдроме очень высок и может составлять более 50%, возможно наличие синхронных или метасинхронных раковых опухолей. Они, как правило, сопровождаются MSI-H и представлены зубчатой морфологией.

Понимание эпигенетического пути и молекулярных особенностей зубчатых поражений дает представление об их клинической значимости и обеспечивает доказательства, необходимые для лечения и наблюдения пациентов с этим заболеванием. Этим вопросам посвящен данный обзор литературных данных.

Ключевые слова: зубчатый путь, абберантные очаги крипт-ACF, BRAF-мутация, зубчатый полипозный синдром.

Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология 2014; 107 (7):4–12

Summary

The occurrence of colorectal cancer can be traced in two ways: from conventional adenomas with the APC-gene mutation (model Fearon-Vogelstein) and the «serrated way», that has a unique genetic profile and morphological characteristics at the early stages. These neoplasms are determined from 7 to 9%. The risk of developing cancer of them is 7.5-15%. Precursors of epithelial neoplasia are aberrant crypts foci.

About 20% of colorectal cancer demonstrated the common defects in DNA methylation (CIMP-positive profile), mutations BRAF (KRAS) — oncogenes, microsatellite instability (MSI). The serrated lesions may have these mutations.

Serrated polyposis syndrome has specific genetic changes associated with biallelic mutation MUTYH also. Risk of colorectal cancer is very high in this syndrome and is more than 50%. Often the synchronous or metachronous cancers presence. They are usually accompanied by MSI-H and represented serrated morphology too.

Understanding epigenetic ways and molecular features of serrated lesions gives an knowledge of their clinical significance and provides the evidence for the treatment and monitoring of patients with this disease. This review is devoted to these issues.

Keywords: serrated pathway, aberrant crypt foci-ACF, BRAF-mutation, serrated polyposis syndrome.

Ekspperimental'naya i Klinicheskaya Gastroenterologiya 2014; 107 (7):4–12

В возникновении колоректального рака прослеживается два пути: из обычных аденом, начинающийся с мутации гена APC (модель Fearon-Vogelstein) [1; 2], и по «зубчатому пути», который отличается уникальным генетическим профилем и морфологическими характеристиками уже на начальных этапах развития образований. Некоторые исследования показывают, что около 20% колоректального рака продемонстрировало распространенные

дефекты в метилировании ДНК (так называемый CIMP-положительный профиль), и что многие (если не все) из них могут возникнуть в рамках зубчатых образований [3]. Понимание эпигенетического пути и молекулярных особенностей зубчатых поражений дает представление об их клинической значимости и обеспечивает доказательства, необходимые для лечения и наблюдения пациентов с этим заболеванием.

Классификация зубчатых образований

Зубчатые образования толстой кишки делятся по трем типам строения, имеющим тонкие архитектурные различия, но все они обладают канцерогенным потенциалом (таблица 1) [4].

В 2010 году авторами была предложена обобщающая классификация зубчатых образований с учетом их генетического профиля (таблица 2) [5].

Таблица 1.
Классификация зубчатых образований толстой кишки.

Примечание:
HP — hyperplastic polyp (гиперпластический полип); SSA/P — sessile serrated adenoma/polyp (зубчатая аденома на широком основании); TSA — traditional serrated adenoma (традиционная зубчатая аденома).
Термины «сидячие зубчатые аденомы» и «сидячие зубчатые полипы» считаются синонимами.

HP	Микровезикулярный тип (Microvesicular type - MVHP) Тип, богатый бокаловидными клетками (Goblet cell-rich type - GCHP) Тип, бедный муцином (Mucin poor type - MPHNP)
SSA/P	Без цитологической дисплазии С цитологической дисплазией
TSA	Без обычной дисплазии С обычной дисплазией

Таблица 2.
Предлагаемая классификация колоректальных полипов.

Традиционная терминология (до 2003 года)	Обновленная терминология (после 2003 года)	Предлагаемая терминология с учетом молекулярных изменений
Аденома	Обычная аденома	APC-опосредованная неопластические полипы (неоплазии)
Тубулярная аденома	Тубулярная аденома	Незубчатый неопластический полип без ворсинчатого компонента
Тубуло-ворсинчатая аденома	Тубуло-ворсинчатая аденома	Незубчатый неопластический полип с ворсинчатым компонентом
Виллезная аденома	Виллезная аденома	
Зубчатая аденома		
Гиперпластический полип	Зубчатые аденомы	CIMP-аденома, BRAF-тип
	SSA/P без цитологической дисплазии	Зубчатый неопластический полип на широком основании без цитологической дисплазии
	SSA/P с цитологической дисплазией	Зубчатый неопластический полип на широком основании с цитологической дисплазией CIMP-аденома, KRAS-тип
	TSA без обычной дисплазии	Ворсинчатый зубчатый неопластический полип без обычной дисплазии
	TSA с обычной дисплазией	Ворсинчатый зубчатый неопластический полип с обычной дисплазией
	Гиперпластические полипы	Гиперпластический полип, BRAF-тип
	Микровезикулярный HP	Микровезикулярный HP
		Гиперпластический полип, Kras-тип
	Богатый бокаловидными клетками HP	Богатый бокаловидными клетками HP
		Гиперпластический полип, другой
	Бедный муцином HP	Бедный муцином HP

Предшественники зубчатых поражений и пути их патогенетического развития. Молекулярные данные

Предшественниками всех неоплазий толстой кишки являются очаги aberrant crypt foci — ACF) — небольшие кластеры (2 и более крипты) увеличенных крипт с дилатированным устьем, приподнятых над окружающей слизистой. Согласно упрощенной классификации ВОЗ они бывают диспластическими (ACF-D) и гиперпластическими (ACF-H) (метапластическими/гетеропластическими) — схема 1.

Диспластические ACF — предшественники неопластического каскада развития незубчатых образований, а гиперпластические (метапластические) — предшественники развития зубчатых образований [7; 8; 9; 10; 11; 12; 13; 14].

При метапластических (син. гиперпластических/гетеропластических) ACF пролиферация происходит в нижней части крипт. Количество ACF увеличивается в направлении от проксимальных отделов

толстой кишки к дистальным и их плотность наиболее высока в сигмовидной и прямой кишке. Другой важной характеристикой является количество крипт в ACF (“crypt multiplicity”), в противовес плотности ACF оно снижается в дистальном направлении толстой кишки. Хромоэндоскопия (0,2 % раствор индигокармина или 0,01 % раствор метиленового синего) с увеличением позволяет выявить и сосчитать ACF. Обычно считают их на протяжении 10 либо 20 см прямой кишки. Количество ACF увеличивается с возрастом, что коррелирует с частотой рака, однако они нестабильны — по прошествии времени часть их перестает идентифицироваться, но появляются новые. Отмечено, что при наличии аденом количество ACF в прямой кишке больше, чем при отрицательных результатах колоноскопии, а при карциномах — еще больше [10; 15]. Подобная связь выявлена и в отношении



Схема 1.

Прогрессия от АСФ до карциномы в последовательности аденома-карцинома и по зубчатому пути. Прогрессия неопластических зубчатых поражений до зубчатой карциномы может происходить непосредственно напрямую через зубчатую аденому или смешанные полипы [6].

количества крипт в АСФ [9]. В одном исследовании с применением эндоскопа Olympus CF240Z in vivo при большом увеличении при окраске индиго-кармином слизистой прямой кишки, АСФ определялись как две или более крипт с дилатированными или щелевидными отверстиями, приподнятыми над окружающей слизистой. По результатам исследования авторы сделали вывод, что АСФ являются биомаркерами дисплазии толстой кишки [16]. Для зубчатых АСФ характерны удлиненные крипты с неравномерно расширенным, зубчатым (пилообразным) просветом в верхнем сегменте и нормальной пролиферацией клеток в базальном — без

зубчатости просвета. В дальнейшем по характеру роста метапластические ГП могут быть полиповидными образованиями (на широком основании, либо на ножке) или неполиповидными (слегка приподнятыми, плоскими или вдавленными) [17; 18].

Таким образом, в целом, АСФ считаются наиболее ранним монокрипталым предшественником кишечных неоплазий, и их подсчет в прямой кишке может быть полезным при наблюдении за группой риска, особенно на фоне воспалительных заболеваний кишечника. Генетические различия между зубчатыми и незубчатыми неоплазиями обнаруживаются уже на этапе АСФ.

Генетический профиль

Классическая концепция возникновения колоректального рака основана на возникновении его из обычных аденом через путь-супрессор, начинающийся с мутации гена APC (модель Fearon-Vogelstein) [1]. Уже сейчас ясно, что на него приходится примерно 60 % рака толстой кишки. Большинство остальных 40 % соответствует позднее описанному зубчатому пути, ведущему к карциноме с метиляторным фенотипом CpG island (CpG island methylated phenotype — CIMP) — около 35 %, остальные возникающие 5 % по мутаторному пути Lynch-синдрома [2].

Зубчатый путь происходит от уникального молекулярного профиля. Три центральных молекулярных компонента этого профиля отличают его от классической последовательности аденома-рак и включают в себя микросателлитную нестабильность (MSI), CpG island — метиляторный фенотип (CIMP — CpG island methylator phenotype) и мутации в онкогенах BRAF (KRAS).

- Микросателлитная нестабильность (MSI — microsatellite instability) — молекулярно-генетический феномен отражает дефект репарации неспаренных оснований ДНК. Этот патогенетический путь характеризуется тем, что мутации в геноме клетки накапливаются со значительно большей скоростью, чем в нормальном

состоянии. Эта неспособность к репарации неспаренных оснований ДНК может быть легко определена по длине микросателлитов ДНК. Микросателлитные повторы ДНК — полиморфные последовательности ДНК, длиной в 1–5 пар оснований, которые могут повторяться 15–30 раз и распределены по всему геному. Длина таких повторов при раке толстой кишки различается между опухолевыми клетками и нормальными клетками толстой кишки у одного и того же пациента [19]. В диагностике MSI методом ПЦР выделено 3 варианта: MSI-H — высокий уровень — 30 % используемых маркеров нестабильны; MSI-L — низкий уровень — нестабильны 10–30 % маркеров; MSS — микросателлитная стабильность [20].

Исследователями отмечено, что пациенты с опухолями с высоким уровнем MSI имеют отличающиеся их фенотипические характеристики: проксимальная локализация первичной опухоли, низкая дифференцировка, муцинозный гистологический тип, выраженная лимфоцитарная инфильтрация опухоли, большая частота диплоидий и редкость потери гетерозиготности длинного плеча 18-й хромосомы [21]. Хотя данный фенотип подтвержден не во всех исследованиях [22; 23]. Кроме этого, опухоли с высоким уровнем MSI и опухоли с MSS имеют

различный прогноз течения болезни и, возможно, обладают различной чувствительностью к химиотерапии [24].

- CpG island — метиляторный фенотип (CIMP — CpG island methylator phenotype) — фенотип, характеризующийся избыточным метилированием так называемых CpG островков. Обозначение CpG применяется для пар цитозин-гуанин, расположенных последовательно на одной и той же цепи ДНК. Цитозины, предшествующие гуанину, демонстрируют повышенную чувствительность к метилированию. Регуляторные (промоторные) области генов характеризуются накоплением большого количества CpG пар. Если последние подвергаются метилированию, то происходит угнетение транскрипции соответствующего гена. CIMP+ фенотип может ассоциироваться с MSI+ фенотипом, так как нестабильность баланса метилирования зачастую приводит к инактивации гена hMLH1 [25; 26; 27]. Высокая степень гиперметиляции абберантного протомера вызывает «молчание» множества генов, в т.ч. генов репарации ДНК (6-0-метилгуанин-ДНК-метилтрансферазы). [28]. CIMP определяют как высокий, низкий и отсутствие.

Исследования свидетельствуют о наличии не менее 2 молекулярных пути развития колоректального рака из зубчатого полипа, начинающиеся оба с CIMP [29]:

- Первый путь (последовательность зубчатый полип-рак) включает в себя опухоли, возникающие из SSA преимущественно правой половины толстой кишки, которые затем прогрессируют в зубчатые аденомы на широком основании с цитологической дисплазией и, наконец, в рак.

Этот рак результат BRAF-мутации (которой не бывает при прогрессии незубчатых образований и соответствует 20 %-35 % всех колоректальных карцином), и высокого уровня CIMP (CIMP-H). Это приводит к инактивации генов MMR (mismatch repair system — система репарации неспаренных оснований ДНК — ответственна за распознавание и удаление неправильно спаренных оснований,

образованных в результате ошибок в процессе репликации ДНК) с «молчанием» гена MLH1, что, в свою очередь, приводит к низкому и высокому уровнями микросателлитной нестабильности (MSI-H, MSI-L). Эти наблюдения говорят о том, что SSA являются наиболее вероятным предшественником высокого уровня микросателлитной нестабильности (MSI-H) спорадического колоректального рака и может составлять до одной трети всех колоректальных раков. Интересно, что некоторые гиперпластические полипы также показывают BRAF-мутации и CIMP-H и могут быть частью этой последовательности [2; 30]. Поражения, несущие BRAF-мутацию, развивающуюся в поражении зубчатого типа, в основном, либо микровезикулярные гиперпластические полипы (MVHP), или зубчатые аденомы на широком основании (SSA) [31; 32; 33]. Описанный первый путь представлен в схеме № 2.

- Второй путь, встречающийся реже, предполагает опухоли, возникающие из TSA, что приводит к низкому уровню микросателлитной нестабильности (MSI-L) или микросателлитно стабильным (MSS) зубчатым колоректальным аденокарциномам. Они также могут быть CIMP-H, но более часто содержат KRAS мутации, а не BRAF мутации [2].

В представленной схеме отражены генетические профили различных типов аденокарцином толстой кишки (схема № 3) [6].

В результате проведенных исследований было выявлено генетическое различие между проксимальными и дистальными опухолями на основе подтвержденных геномных профилей: большинство проксимальных зубчатых аденом, развивались после BRAF мутации, CIN-отрицательны, с высокими уровнями MSI и CIMP. Большинство дистальных опухолей развивается после мутации KRAS — CIN-положительны, с низкими уровнями MSI и CIMP [34].

Выяснено, что мутация гена BRAF препятствует нормальному апоптозу эпителиальных клеток толстой кишки и способствует задержке миграции клеток от основания крипты к ее поверхности [31; 32;

Схема № 2.

Эпигенетический путь развития зубчатого колоректального рака [30].

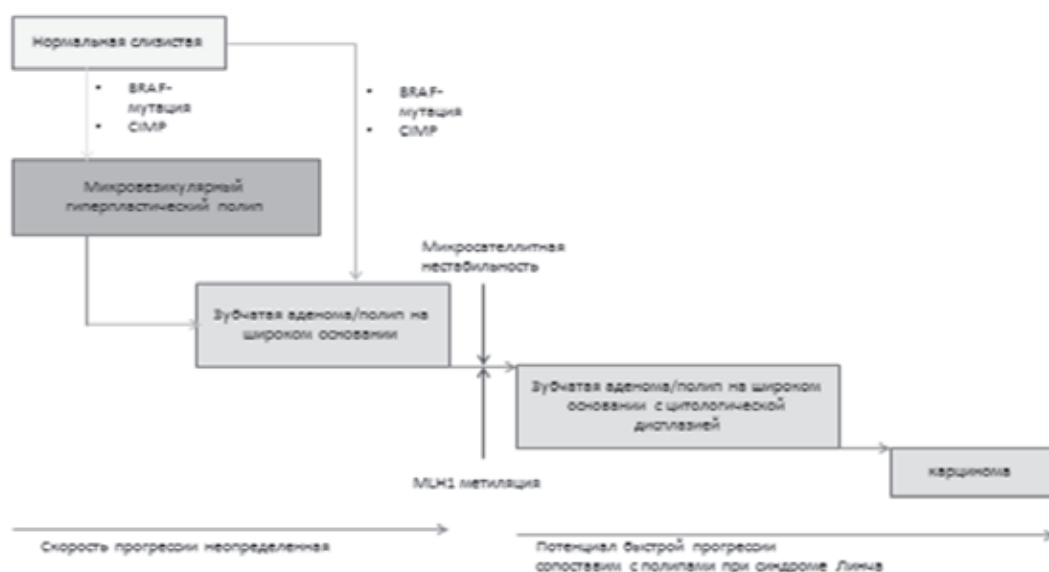




Схема №3.

Генетический профиль зубчатой и незубчатой аденокарцином толстой кишки.

33; 35; 36] Характерный зубчатый контур крипт в гиперпластических полипах и зубчатых аденомах, таким образом, может быть объяснен необходимостью размещения увеличенного числа сохранившихся клеток в результате ингибирования апоптоза [35].

Интересно заметить, что имеется определенное сродство зубчатых и незубчатых предшественников опухоли. Считается, что прекурсором

спорадической карциномы с высоким уровнем MSI является как незубчатая аденома, развившаяся вследствие соматической мутации в гене MLH1, так и зубчатое образование вследствие мутации BRAF [34]. Хотя проспективных клинических исследований не имеется, однако с точки зрения генетики опухоли фенотип CIMP+MSI сопровождается быстрым прогрессированием карциномы.

Иммуногистохимическое исследование в диагностике зубчатых образований

Цитокератин 20 (CK20) –это основной белок зрелых энтероцитов и бокаловидных клеток; типичный антигенный паттерн для рака толстой кишки [37; 38].

CK20-окрашивание в одном исследовании показало различное распределение в различных типах зубчатых полипов (таблица 3) [39]. В то время, как CK20- маркеры сосредоточены в поверхностном эпителии и верхней части крипт гиперпластических полипов, похожая картина наблюдается в нормальной толстой кишке, CK20 окрашивание в TSA ограничен поверхностным эпителием. В SSA окрашивание с нерегулярной интенсивностью и распределением, и это можно увидеть в расширенном основании крипт.

Антиген Ki-67 — негистонный белок, который определяется в ядрах и ядрышках делящихся клеток и позволяет определить количество пролиферирующих клеток, выявляется во всех стадиях клеточного цикла, кроме G0 и начальных стадиях G1 [40].

В приведенной таблице представлено сравнение двух маркеров пролиферации среди зубчатых образований (таблица 3).

Есть некоторая дискуссия в использовании иммуногистохимических маркеров в оценке зубчатых аденом толстой кишки. SSA часто фокально теряют экспрессию hMLH1 (рис.1¹) [31; 41].

Тем не менее, практичность маркера hMLH1 низкая, учитывая очаговую потерю окраски и объем образца [31; 41].

Аналогично, несмотря на то, что маркеры пролиферации (Ki-67) демонстрируют некоторые различия между типами полипов и, возможно, подчеркивают аномальную пролиферацию в SSA, Ki-67- окрашивание вряд ли будет очень полезно, по мнению исследователей [29]. Поэтому диагноз, скорее всего, по мнению авторов, останется в царстве рутины гистопатологического исследования.

1 На цветной вклейке в журнал.

Лечение

Новые рекомендации предлагают различную тактику лечения зубчатых образований в зависимости от структуры, размера и локализации.

Все зубчатые поражения проксимальнее сигмовидной кишки и все зубчатые поражения прямой и сигмовидной кишок более 5 мм должны быть полностью удалены во время колоноскопии [30].

Для маленьких HP (<10 мм в диаметре) не обосновано никакое лечение и дальнейшее эндоскопическое наблюдение не обязательно. Исключением являются большие HP и SSA, для которых рекомендуется эндоскопическая резекция слизистой оболочки [28]. Авторами другого исследования, с учетом существенного риска быстрой

прогрессии в карциному, уточнено удаление SSA именно правых отделов ободочной кишки, а не просто биопсия [33].

Авторы в своей работе привели обобщенную таблицу тактики лечения, в первую очередь, с учетом риска малигнизации зубчатых поражений (таблица 4) [6].

Обобщая данные, представленные в таблице 4, удалению подвергаются все зубчатые образования, за исключением только одного типа — гиперпластических полипов размером менее 10 мм. Интервал наблюдения после лечения, для уверенности в радикальности эндоскопической резекции,

в зависимости от размера образования и другими ассоциированными поражениями, может быть сокращен на период менее 3 лет [30].

Другие авторы [42; 53] считают целесообразным удаление всех зубчатых полипов, и гиперпластических полипов в том числе, поскольку наличие хотя бы двух дилатированных и искаженных крипт у основания говорит о том, что это SSA. Только гистологическое исследование всего образования дает наилучшее представление о типе полипа, на основании чего определяется оптимальный интервал динамического наблюдения.

Зубчатый полипозный синдром (SPS — serrated polyposis syndrome)

Зубчатый полипозный синдром имеет много названий, в том числе «гиперпластический полипозный синдром», «наследственный смешанный полипозный синдром», «гиперпластически-аденоматозный полипоз», «метапластический полипоз», а в последнее время термин «зубчатый аденоматозный полипоз». Всемирная организация здравоохранения (ВОЗ) представила критерии зубчатого полипозного синдрома [43]:

- По крайней мере, 5 «зубчатых полипов» проксимальнее сигмовидной кишки, 2 из которых более 1 см в диаметре, или
- Любое количество зубчатых полипов находящихся проксимальнее сигмовидной кишки у пациента, который имеет родственника первой степени родства с синдромом зубчатого полипоза, или
- Более 20 зубчатых полипов любого размера, распределенных по всей толстой кишке.

Критериями для постановки диагноза гиперпластического полипоза в другом исследовании считается обнаружение в толстой кишке, выше сигмовидной кишки, ≥ 30 гиперпластических полипов (НР), или при наличии свыше 5 больших НР (больше чем два из которых >10 мм) или выявлении НР у близких родственников (1 степень родства) больных с гиперпластическим полипозом. Повышенный риск рака у таких пациентов связан с синхронным наличием аденом либо SSA. Кроме того, синдром семейного рака при гиперпластическом полипозе связан с биаллельной мутацией гена MUTYH [44].

Представление о множественных НР, как формы гиперпластического полипоза, четко ассоциировано с развитием колоректальной аденокарциномы [45;46;47]. Пациенты данной группы могут иметь полипы различной гистологической структуры, в том числе НР, SSA, TSA, или классические тубулярные или ворсинчатые аденомы. Риск развития колоректального рака очень высок и может

составлять более 50 %, возможно наличие нескольких синхронных или метасинхронных раковых опухолей [48]. Они, как правило, сопровождаются MSI-H [45; 49] и представлены зубчатой морфологией [50]. Это подтверждается исследованиями, в которых у ряда пациентов с микросателлитной нестабильностью (MSI+) колоректальных карцином наблюдалось увеличение встречаемости НР и зубчатых аденом [51; 52]. В большом исследовании, включающим более чем 90 MSI+ колоректальных раков, рост НР был выявлен рядом с местом роста колоректального рака [41].

Пациенты с зубчатым полипозом должны находиться под обязательным эндоскопическим наблюдением или должны подвергаться хирургической резекции, если количество, размер или локализация зубчатых полипов исключает эндоскопическое удаление или диагностирован рак [30].

Скрининг методом колоноскопии должен быть рекомендован для родственников первой степени затронутых лиц, начиная с возраста 40 лет, или на 10 лет раньше от момента постановки диагноза в семье. Периодичность проведения колоноскопии составляет раз в 5 лет или чаще при обнаружении полипов [30]. Другими исследователями тщательное наблюдение при колоноскопии рекомендуется каждые 1–2 года. [53].

Модель развития колоректальной аденокарциномы по зубчатому пути содержит много нерешенных вопросов, биологические и патологические особенности только начинают быть охарактеризованы. Знание же истинной частоты развития колоректальной аденокарциномы из зубчатых поражений и основа гистогенетических и молекулярных данных и их соответствия с макроскопической картиной позволит выявить изменения слизистой оболочки толстой кишки на доклинической, ранней стадии, определить оптимальную тактику лечения и, тем самым, снизить частоту встречаемости рака толстой кишки.

Литература

1. Fearon ER, Vogelstein B. A genetic model for colorectal tumorigenesis. *Cell* 1990;61:759–67
2. Jass JR. Classification of colorectal cancer based on correlation of clinical, morphological and molecular features. *Histopathology* 2007;50:113–30
3. Hawkins N, et al. CpG island methylation in sporadic colorectal cancer and its relationship to microsatellite instability. *Gastroenterology* 2002;122:1376–87
4. Snover DC, Ahnen DJ, Burt RW, Odze RD. Serrated polyps of the colon and rectum and serrated (“hyperplastic”) polyposis. In: Bozman FT, Carneiro F, Hruban RH, Theise N, editors. WHO classification of tumours. Pathology and genetics. Tumours of the digestive system. Berlin: Springer-Verlag (4th ed. [in press])
5. Snover DC. Update on the serrated pathway to colorectal carcinoma. *Human Pathology*, 2011; 42 (1):1–10
6. Lambert R., Kudo S., Vieth M. et al. (2009). Pragmatic classification of superficial neoplastic colorectal lesions. *Gastrointestinal Endoscopy*, 2009; 70 (6):1182–99
7. Suehiro Y., Hinoda Y. () Genetic and epigenetic changes in aberrant crypt foci and serrated polyps. *Cancer Sci.*, 2008;99:1071–76
8. Shpitz B, Bomstein Y, Mekori Y et al. Aberrant crypt foci in human colons: distribution and histomorphologic characteristics. *Hum. Pathol.* 1998;29: 469–475
9. Bouzourene H, Chaubert P, Seelentag W, Bosman FT, Saraga E. Aberrant crypt foci in patients with neoplastic and nonneoplastic colonic disease. *Hum. Pathol.* 1999; 30:66–71
10. Cheng L, Lai MD. Aberrant crypt foci as microscopic precursors of colorectal cancer. *World J. Gastroenterol.* 2003; 9:2642–49
11. Jass JR, Whitehall VL, Young J, Leggett BA. Emerging concepts in colorectal neoplasia. *Gastroenterology* 2002; 123: 862–76
12. Beach R, Chan AO, Wu TT et al. BRAF mutations in aberrant crypt foci and hyperplastic polyposis. *Am. J. Pathol.* 2005;166:1069–75
13. Chan AO, Broaddus RR, Houlihan PS, Issa JP, Hamilton SR, Rashid A. CpG island methylation in aberrant crypt foci of the colorectum. *Am. J. Pathol.* 2002;160:1823–30
14. Fenoglio-Preiser CM, Noffsinger A. Aberrant crypt foci: a review. *Toxicol. Pathol.* 1999; 27:632–42
15. Rudolph RE., Dominitz JA., Lampe JW. et al. Risk factors for colorectal cancer in relation to number and size of aberrant crypt foci in humans. *Cancer Epidemiol. Biomarkers Prev.* 2005;14:605–608
16. Hurlstone DP, Cross SS. Role of aberrant crypt foci detected using high-magnification-chromoscopic colonoscopy in human colorectal carcinogenesis. *J. Gastroenterol. Hepatol.* 2005; 20:173–181
17. Sobin L. H. Inverted hyperplastic polyps of the colon. *Am. J. Surg. Pathol.* 1985;9:265–272
18. Tamura S., Ueta H., Miyamoto T. et al. (2004) Depressed-type hyperplastic lesion in the colon. *Endoscopy*. 36:1131
19. Thibodeau S. N., Bren G., Schaid D. Microsatellite instability in cancer of the proximal colon. *Science* 1993;260:816–9
20. Umar A., Boland C. R., Terdinam J. P. et al. Revised Bethesda Guidelines for hereditary nonpolyposis colorectal cancer (Lynch syndrome) and microsatellite instability. *J Natl Cancer Inst.* 2004;96:261–8
21. Tejpar S. The multidisciplinary management of gastrointestinal cancer. The use of molecular markers in the diagnosis and treatment of colorectal cancer. *Best Pract Res Clin Gastroenterol*, 2007;21:1071–87
22. Benatti P., Gafà R., Barana D. et al. Microsatellite instability and colorectal cancer prognosis. *Clin Cancer Res*, 2005;11:8332–40
23. Raut C., Pawlik T., Rodriguez-Bigas M. A. Clinicopathologic features in colorectal cancer patients with microsatellite instability. *Mutat Res* 2004;568:275–82
24. Warusavitarne J., Schnitzler M. The role of chemotherapy in microsatellite unstable (MSI-H) colorectal cancer. *Int J Colorectal Dis*, 2007;22 (7):739–48
25. Bellacosa A Genetic hits and mutation rate in colorectal tumorigenesis: versatility of Knudson’s theory and implications for cancer prevention. *Genes Chromosomes Cancer*, 2003;38:382–88
26. Haydon A. M., Jass J.R Emerging pathways in colorectal-cancer development. *Lancet Oncol.* 2002;3:83–88
27. Kondo Y., Issa J. P. Epigenetic changes in colorectal cancer. *Cancer Metastasis Rev.* 2004;23:29–39
28. Никушаев В. И., Пати́й А. Р., Тума́к И. Н., Коля́да И. А. Эндоскопическая диагностика раннего колоректального рака. Украинський журнал малоінвазивної та ендоскопічної хірургії. 2012;16 (1):35–55
29. Noffsinger AE. Serrated polyps and colorectal cancer: new pathway to malignancy. *Annu Rev Pathol.* 2009;4:343–64
30. Rex DK, Ahnen DJ, Baron JA, et al. Serrated Lesions of the Colorectum: Review and Recommendations From an Expert Panel. *The American Journal of Gastroenterology*. 2012;107:1315–29
31. Torlakovic E, Skovland E, Snover DC, et al. Morphologic reappraisal of serrated colorectal polyps. *Am J Surg Pathol.* 2003;27:65–81
32. Jass JR, et al. Emerging concepts in colorectal neoplasia. *Gastroenterology* 2002;123:862–76
33. Kambara T, et al. BRAF mutation and CpG island methylation: an alternative pathway to colorectal cancer. *Gut* 2004;53:1137–44
34. Kim Y. H., Kakar S., Cun L. et al. Distinct CpG island methylation profiles and BRAF mutation status in serrated and adenomatous colorectal polyps. *Int. J. Cancer.* 2008;123:2587–93
35. Tateyama H, Li W, Takahashi E, Miura Y, Sugiura H, Eimoto T. Apoptosis index and apoptosis-related antigen expression in serrated adenoma of the colorectum: the saw-toothed structure may be related to inhibition of apoptosis. *Am. J. Surg. Pathol.* 2002;26:249–56
36. Hayashi T, Yatani R, Apostol J, Stemmermann GN. Pathogenesis of hyperplastic polyps of the colon: a hypothesis based on ultrastructure and in vitro cell kinetics. *Gastroenterology* 1974; 66:347–56
37. Leong Anthony S-Y; Cooper Kumarason; Leong F Joel W-M (). Manual of Diagnostic Cytology (2 ed.). Greenwich Medical Media, Ltd. pp. 2003;171–72
38. Бабиченко И. И., Ковязин В. А. Новые методы иммуногистохимической диагностики опухолевого роста. Учебное пособие; Москва, 2008
39. Torlakovic EE, Gomez JD, Driman DK, et al. Sessile serrated adenoma (SSA) vs. traditional serrated adenoma (TSA). *Am J Surg Pathol.* 2008;32 (1):21–9
40. Gerdes J. Ki-67 and other proliferation markers useful for immunohistological diagnostic and prognostic evaluations in human malignancies. *Semin. Cancer Biol.* 1990;1 (3):199–206

41. Goldstein NS, Bhanot P, Odish E, Hunter S. Hyperplastic-like colon polyps that preceded microsatellite-unstable adenocarcinomas. *Am J Clin Pathol.* 2003;119(6):778–96
42. Snover DC, Jass JR, Fenoglio-Preiser C, et al. Serrated polyps of the large intestine: a morphologic and molecular review of an evolving concept. *Am J Clin Pathol.* 2005;124:380–91
43. Burt R, Jass JR. Hyperplastic polyposis. In: Hamilton SR, Aaltonen LA, eds. *Pathology and Genetics of Tumours of the Digestive System: World Health Organization Classification of Tumours. Vol 2.* Lyon, France: International Agency for Research on Cancer (IARC); 2000:135–6
44. Boparai K. S., Dekker E., van Eeden S. et al. Hyperplastic polyps and sessile serrated adenomas as a phenotypic expression of MYH-associated polyposis. *Gastroenterology.* 2008;135: 2014–18
45. Jeevaratnam P, Cottier DS, Browett PJ, Van De Water NS, Pokos V, Jass JR. Familial giant hyperplastic polyposis predisposing to colorectal cancer: a new hereditary bowel cancer syndrome. *J. Pathol.* 1996; 179: 20–25
46. Renaut AJ, et al. Hyperplastic polyposis of the colon and rectum. *Colorectal Dis* 2002;4:213–5
47. Torlakovic E, Snover DC. Serrated adenomatous polyposis in humans. *Gastroenterology* 1996;110:748–55
48. Hyman NH, Anderson P, Blasyk H. Hyperplastic polyposis and the risk of colorectal cancer. *Dis Colon Rectum.* 2004;47 (12):2101–4
49. Yao T, Nishiyama K, Oya M, Kouzuki T, Kajiwara M, Tsuneyoshi M. Multiple «serrated adenocarcinomas» of the colon with a cell lineage common to metaplastic polyp and serrated adenoma: case report of a new subtype of colonic adenocarcinoma with gastric differentiation. *J. Pathol.* 2000;190:444–49.
50. Jass JR, Iino H, Ruzskiewicz A et al. Neoplastic progression occurs through mutator pathways in hyperplastic polyposis of the colorectum. *Gut* 2000; 47; 43–49
51. Hawkins NJ, Ward RL. Sporadic colorectal cancers with microsatellite instability and their possible origin in hyperplastic polyps and serrated adenomas. *J Natl Cancer Inst* 2001;93:1307–13
52. Makinen MJ, et al. Colorectal carcinoma associated with serrated adenoma — prevalence, histological features, and prognosis. *J Pathol* 2001;193:286–94
53. East JE, Saunders BP, Jass JR. Sporadic and syndromic hyperplastic polyps and serrated adenomas of the colon: classification, molecular genetics, natural history, and clinical management. *Gastroenterol Clin North Am.* 2008;37 (1):25–46