

Фернандо Магро, Паоло Джіончетті, Рамі Еліакім, Сандро Ардізоне, Алессандро Армуцці, Мануель Баррейро-де-Акоста, Йохан Буріш, Кристина Б. Геше, Аїлса Л. Харт, Пітер Хіндрікс, Корд Лангнер, Джиммі К. Лімді, Жанлука Пелліно, Едіта Загорович, Тім Райне, Маркус Харборд, Флоріан Рідер

/Європейська організація з вивчення хвороби Крона та колітів (ЕССО)/

Третій Європейський доказовий Консенсус з діагностики та лікування виразкового коліту*

Частина 1. Визначення, діагностика, позакишкові прояви, вагітність, профілактика злякисних новоутворень, хірургічні методи лікування та ускладнення в області ілеоанального резервуара**

Цей документ є третім Консенсусним керівництвом щодо лікування виразкового коліту (ВК) від Європейської організації з вивчення хвороби Крона та колітів (ЕССО). Це керівництво було створене силами 28 членів ЕССО з 14 європейських країн з метою покращення попереднього консенсусного керівництва з ВК. Усі автори визнають і висловлюють подяку попереднім членам ЕССО, які зробили внесок у створення попереднього Керівництва, на якому базується частина цього тексту. Враховано також інші консенсусні керівництва ЕССО, які допомогли у створенні цього документу і які стосуються позакишкових проявів (ПКП) ВК [EIMs], злякисних новоутворень, радіографічних досліджень і візуалізації, ендоскопії тонкої кишки, умовно-патогенних (опортуністичних) інфекцій (ОІ) [OIs], хірургічних втручань, ендоскопічних досліджень, патологічних досліджень, анемії, репродуктивного здоров'я та вагітності, а також ВК у дітей.

Керівництво складається з двох частин, у першій деталізовано терміни, класифікацію, діагностику, візуалізацію, патологію та ведення пацієнтів у особливих ситуаціях (позакишкові прояви, вагітність, профілактика злякисних новоутворень, хірургічні методи лікування та ускладнення в області ілеоанального резервуара при ВК); у другій описано сучасні підходи до терапії (лікування загострення хвороби та підтримувальна терапія під час медикаментозно-індукованої ремісії).

Стратегія визначення консенсусу була подібною до тієї, що застосовувалася в попередніх консенсусних керівництвах ЕССО (див. на www.ecco-ibd.eu). Учасники були запрошені у відкритий спосіб, включно з учасниками, вибраними Рекомендаційним Комітетом ЕССО, відомим під назвою *GuiCom*, на підставі списків публікацій та особистих заяв. З метою перегляду консенсусу 2012 року були створені робочі групи, які надали рекомендації щодо його оновлення, базуючись на нових даних, представлених в опублікованій літературі.

Було досягнуто домовленості про те, що немає необхідності проводити широкий огляд даних гістопатологічних та ендоскопічних досліджень, даних про ОІ, анемію, позакишкові прояви, хірургічні втручання та вагітність, оскільки ці питання розглядаються в інших, нещодавно виданих Керівництвах ЕССО; однак скорочений текст і вибрані твердження із цих Керівництв, специфічні для ВК, були використані. ВК у дітей розглядається в окремому Керівництві ЕССО, яке в даний час оновлюється.

Попередні висновки та супровідний текст були написані після всебічного огляду літератури, а потім удосконалені після двох раундів голосувань, у яких брали участь національні представники 35 країн – членів ЕССО. Рівень доказовості був оцінений згідно з критеріями Оксфордського центру доказової медицини (див. на www.cebm.net). Висновки ЕССО були затверджені авторами на

зустрічі в Барселоні у жовтні 2015 року та представляють консенсус за згодою щонайменше 80 % учасників. Консенсусні заяви призначені для читання в контексті їх кваліфікаційних коментарів, а не ізолювано. Супровідний текст, перш ніж його остаточно затвердив лідер консенсусу [MH], був підготовлений під керівництвом лідерів кожної робочої групи [FM, FC, AD, PG, FR], включно з оновленим оглядом літератури до жовтня 2016 року у найвідоміших восьми журналах.

Дане Консенсусне керівництво наочно представлено у вільно-мудоступі ЕССО e-Guide (див. на www.e-guide.ecco-ibd.eu/).

Розділ 1. Визначення

1.1. Вступ

Виразковий коліт – це довічне захворювання, що виникає в результаті взаємодії між генетичними факторами та факторами навколишнього середовища і спостерігається переважно у розвинених країнах. Точна етіологія захворювання достеменно невідома і, отже, етіотропна терапія досі не розроблена. В межах Європи поширеність захворювання зменшується зі сходу на захід та з півночі на південь, хоча, за даними останніх років, у південних та східних країнах Європи частота виникнення захворювання дещо збільшилася.

* ECCO Guideline/Consensus Paper Third European Evidence-based Consensus on Diagnosis and Management of Ulcerative Colitis. Part 1: Definitions, Diagnosis, Extra-intestinal Manifestations, Pregnancy, Cancer Surveillance, Surgery, and Ileo-anal Pouch Disorders // *Journal of Crohn's and Colitis*. – 2017. – P. 649–670. DOI: 10.1093/ecco-icc/ijx008.

** Продовження читайте у наступному номері журналу, Ліки України № 7 (223).

Незважаючи на медичне лікування, у пацієнтів можуть довільно зберігатися симптоми хвороби та високий ризик розвитку інвалідності. Лікарі повинні консультувати та лікувати пацієнтів, базуючись на наявних даних та інформації. Незважаючи на надійні докази, отримані в результаті проведених рандомізованих досліджень, суворі і часом виправдано обмежувальні критерії включення і виключення у дизайн досліджень можуть обмежувати впровадження і використання цих результатів у реальних пацієнтів.

1.2. Визначення

Виразковий коліт – це хронічне запальне захворювання, яке спричиняє тривале запалення слизової оболонки товстого кишечника, як правило, без наявності гранулом при біопсії. Захворювання уражає пряму кишку та різні ділянки товстого кишечника, триває безперервно і характеризується рецидивуючим та переміжним перебігом.

Некласифіковане запальне захворювання кишечника (НЗЖК) [IBDU] – це термін, який найчастіше застосовують для тієї меншості випадків, у яких остаточну відмінність між ВК, хворобою Крона або іншими причинами коліту неможливо встановити базуючись на даних вивчення історії хвороби, ендоскопічної картини, гістологічних досліджень множинних біопсій слизової оболонки та відповідних рентгенологічних досліджень.

Невизначений коліт – це термін, який використовують патоморфологи при описуванні отриманих під час колектомій зразків, які містять перехресні ознаки ВК та хвороби Крона. Детальнішу інформацію про термінологію можна знайти в Додаткових матеріалах, які доступні в якості додаткових даних на онлайн-ресурсі ECCO-JCC.

Розділ 2. Класифікація

2.1. Класифікація за рівнем ураження (табл. 1.1)

Положення ECCO 2A

Рівень ураження впливає на способи лікування, вибір пероральної та / або місцевої терапії [E1], а також визначає початок і частоту спостереження [E2]. Рівень ураження визначається як максимальна макроскопічна протяжність уражень при колоноскопії, що класифікується як проктит, лівобічний коліт і поширений коліт

Ступінь поширення запалення впливає на тактику ведення пацієнта і вибір системи доставки препаратів для даної терапії. Наприклад, місцеве лікування за допомогою супозиторіїв або клізм, як правило, є лікуванням першого вибору при проктиті та лівобічному коліті відповідно, тоді як пероральна терапія, що часто поєднується з місцевою терапією, необхідна при лікуванні поширеного коліту. Рівень коліту впливає на ризик розвитку дисплазії або колоректального раку (КРК), і, таким чином, на початок і частоту колоноскопичних спостережень.

Пацієнти з поширеним колітом мають найвищий ризик розвитку КРК, тоді як у тих, хто має лише проктит, ризик КРК подібний до такого у звичайній популяції. Пацієнти із лівобічним колітом, у тому числі проктосигмоїдитом, мають середній рівень ризику; однак ризик у них збільшується і наближається до такого, як у пацієнтів з поширеним колітом, зі збільшенням тривалості захворювання. Таким чином, пацієнтам з лівобічним і поширеним колітом, як правило, рекомендоване проведення спостережних колоноскопій,

Таблиця 1.1. Рівень уражень при виразковому коліті (адаптовано з Silverberg та ін.)

Визначення	Поширення ураження	Опис
E1	Проктит	Ураження обмежене ділянкою прямої кишки (тобто проксимальна межа ураження розташована дистальніше ректосигмоїдного переходу)
E2	Лівобічний коліт	Ураження обмежене частиною товстої кишки, що розташована дистальніше селезінкового кута (аналогічно «дистальному» коліту)
E3	Поширений коліт	Ураження поширюється проксимальніше селезінкового кута, аж до панколіту

Таблиця 1.2. Активність захворювання при виразковому коліті (адаптовано з класифікації Truelove and Witts)

Показник	Легкий ступінь	Середній ступінь «між легким та тяжким»	Тяжкий ступінь
Частота випорожнень з домішками крові, разів на день	<4	4 або більше, якщо	>6 та
Пульт, уд/хв	<90	<90	>90 або
Температура, °C	<37,5	<37,8	>37,8 або
Гемоглобін, г/дл	>11,5	>10,5	<10,5 або
Швидкість осідання еритроцитів (ШОЕ), <20 мм/год		<30	>30 або
С-реактивний білок (СРБ), мг/л	Нормальний	<30	>30 мг/л

Таблиця 1.3. Монреальська класифікація активності хвороби при виразковому коліті (адаптовано з Silverberg et al. та Satsangi et al.)

Показник	S0 Ремісія	S1 Легкий ступінь	S2 Середній ступінь	S3 Тяжкий ступінь
Кількість випорожнень за добу		<4	>4	>6 та
Кров у випорожненнях		Може бути присутня	Присутня	Присутня
Пульт	Симптоми відсутні	Норма	Відсутність або мінімальні ознаки системної токсичності	>90 уд/хв або
Температура				>37,5 C або
Гемоглобін				<10,5 г/дл або
ШОЕ				>30 мм/г

тоді як пацієнти з проктитом не потребують такого спостереження (див. Частина 8).

Слід зазначити, що макроскопічна картина ураження при колоноскопії може призводити до недооцінювання ступеня ураження, порівняно з гістологічним дослідженням, тому для повного визначення поширеності запалення товстої кишки, отримання прогностичної інформації та стратифікації ризику для спостереження за дисплазією необхідне проведення біопсії. Проксимальне розширення проктиту або лівобічний коліт можуть виникати у 20–50% дорослих пацієнтів з ВК.

2.2 Класифікація за ступенем тяжкості захворювання (табл. 1.2, 1.3)

Положення ЕССО 2В

Тяжкість захворювання впливає на способи лікування та шлях введення препаратів [EL1]. Клінічні показники тяжкості захворювання досі не були остаточно затверджені, хоча клінічні, лабораторні, візуалізаційні та ендоскопічні параметри, включаючи гістопатологію, впливають на тактику ведення пацієнтів [EL 2]. Ремісія визначається при частоті випорожнень у пацієнтів ≤ 3 на день, без ректальної кровоточивості та при нормальній картині слизової оболонки при ендоскопічному дослідженні [EL5]. Відсутність гістологічних ознак гострого запального інфільтрату передбачає спокійний перебіг захворювання [EL3]

2.2.1. Активність та закономірності захворювання

Стандартною практикою повинно стати підтвердження наявності активного коліту методом гнучкої сигмоїдоскопії та біопсії перед початком лікування, що може виявляти несподівані причини симптомів, які імітують активне захворювання, такі як цитомегаловірусний коліт [CMV], пролапс слизової оболонки прямої кишки, хвороба Крона, злоякісні новоутворення або навіть синдром подразненого кишечника та гемороїдальні кровотечі. Крім того, у всіх пацієнтів з підозрою на активне захворювання необхідно визначення культур бактерій у випорожненнях, включаючи аналіз на токсини *Clostridium difficile*, з метою виключення кишкових інфекцій. Пацієнтам з відповідною історією подорожей необхідно також виконати мікроскопічне дослідження калу з метою виключення паразитарних інвазій.

У популяційному дослідженні Копенгагенського округу, приблизно 50 % хворих перебували у стані клінічної ремісії в будь-який час протягом року. Однак 90 % мали сукупну ймовірність рецидиву після 25 років спостережень. Рівень активності захворювання в перші 2 роки після встановлення діагнозу вказував (ймовірність від 70 до 80 %) на підвищену ймовірність п'яти поспіль років активного захворювання. У норвезькому дослідженні за участю 781 пацієнта було відзначено зворотне співвідношення між часом до першого рецидиву та загальною кількістю рецидивів за 10-річний період. У когорті ІБСЕН 10-річний сукупний показник рецидивів становив 83 %, тоді як у пацієнтів старше 50 років спостерігали значно меншу їх частоту. У клінічних випробуваннях, розроблених для дослідження підтримання ремісії у хворих з клінічною ремісією в початковій стадії, клінічний показник частоти рецидивів серед пацієнтів, які отримують плацебо, становить від 29 до 43 % на 6 місяців, і від 38 % до 76 % на 12 місяців.

Популяційне дослідження, проведене в окрузі Копенгаген, описує кінцеві результати у 1 575 пацієнтів протягом перших 5 років після встановлення діагнозу ВК у період між 1962 і 2005 роками. Впродовж найближчого періоду відсоток пацієнтів, які мали «м'явий» перебіг хвороби (немає рецидиву протягом перших 5 років після встановлення діагнозу) становив 13 %, 74 % мали «помірний» перебіг (два або більше рецидивів протягом перших 5 років, але рідше, ніж щороку), а 13 % мали «агресивний» перебіг захворювання (активність захворювання щонайменше кожен рік впродовж перших 5 років).

Також важливе значення мають мікроскопічні дослідження. У випадках спокійного перебігу ВК хронічна запальноклітинна інфільтрація була наявна у всіх зразках біопсії, у двох третинах випадків спостерігали також зміни архітектури крипт; 52 % хворих з гострою запальноклітинною інфільтрацією мали рецидиви після 12 місяців спостереження, порівняно з 25 % тих, що мали рециди-

ви без такого інфільтрату ($p=0,02$). Точно так само, показники рецидивів були вищими у пацієнтів із абсцесами крипт, виснаженням муцину та розривами слизової оболонки. Ступінь мікроскопічного запалення кишечника також є фактором ризику КРК у пацієнтів з тривалим поширеним ВК.

2.2.2. Вибір індексу

Докладну інформацію про вибір індексу можна знайти в додаткових матеріалах, доступних як Додаткові дані на онлайн-ресурсі ЕССО-ІСС.

2.2.3. Клінічні та лабораторні маркери тяжкості захворювання

Серед об'єктивних клінічних ознак хорошими предикторами кінцевого результату перебігу хвороби є кров'янисті випорожнення і їх частота, температура тіла та частота серцевих скорочень.

Лабораторні маркери посилено вивчають з різним успіхом. Визначення гострофазного С-реактивного білка (СРБ), яке широко застосовують, не настільки корисне для оцінки активності хвороби при ВК, як при хворобі Крона, за винятком гострого тяжкого коліту, при якому були встановлені стандартні значення як для дорослих, так і для дітей. У пацієнтів, які отримують парентеральні стероїди, підвищений СРБ >45 мг/л через 48–72 години після госпіталізації у зв'язку з тяжким колітом, що супроводжується випорожненнями від трьох до восьми разів на день, є важливим прогностичним фактором щодо необхідності колектомії. Підвищену швидкість осідання еритроцитів, підвищений рівень сироваткового прокальцитоніну і низький рівень альбуміну вивчали, але жоден з цих показників не продемонстрував перевагу над СРБ. Найдетальніше вивченими маркерами калу є фекальний кальпротектин та лактоферин, хоча й інші маркери, такі як еластаза та S100A12, також показали точність при виявленні запалення кишечника. Кальпротектин має значення для діагностики та оцінки вираженості захворювання (добре корелює з ендоскопічними показниками, частотою рецидивів і відповіддю на лікування). Кальпротектин може бути використаний як маркер рецидиву у пацієнтів з неактивним запальним захворюванням кишечника. Подвоєння рівня кальпротектину було пов'язане з підвищенням ризику рецидиву (співвідношення ризику [HR]: 2,01; 95 % довірчий інтервал [CI]: 1,52–2,65). Однак слід підкреслити, що жоден із цих маркерів не є специфічним для ВК, оскільки в основному вони свідчать про активне запалення товстої кишки.

2.2.4. Ремісія

Як і у випадку активності захворювання, не існує повноцінного визначення ремісії. Група консенсусу погодилася, що найкраще визначення ремісії, це комбінація клінічних параметрів (частота випорожнень ≤ 3 на день без кровоточивості) і відсутність ураження слизової оболонки при ендоскопії.

2.3. Класифікація за віком початку захворювання або супутнім первинним склерозуючим холангітом

Положення ЕССО 2С

Класифікація виразкового коліту за віком початку важлива [EL2], оскільки хвороба з раннім початком має менш сприятливий перебіг. Класифікація за наявністю супутнього первинного склерозуючого холангіту є важливою, оскільки його наявність збільшує потребу і частоту колоноскопичних спостережень [EL2]

Молоді пацієнти (до 40 років) з ВК, як правило, мають агресивніший перебіг хвороби і потребують більше імуномодуляторів (ІМ) і хірургічних втручань, порівняно з пацієнтами із пізнішим початком захворювання.

Усі сучасні доступні види терапії ВК показали схожу ефективність у дітей, порівняно з дорослими. Очевидно, підвищений ризик КРК у хворих із початком ВК у дитячому віці, найімовірніше, відображає тривалість захворювання. Супутній первинний склерозуючий холангіт (ПСХ) є важливою особливістю у пацієнтів з ВК, оскільки він збільшує ризик КРК.

2.4. Використання молекулярних маркерів

Положення ЕССО 2Д

Рутинне клінічне визначення генетичних або серологічних молекулярних маркерів для класифікації виразкового коліту не рекомендується [EL2]

Докладну інформацію щодо молекулярних маркерів можна знайти в додаткових матеріалах, доступних як Додаткові дані на онлайн ресурсі ECCO-JCC.

Розділ 3. Діагностика та візуалізація

3.1. Клінічні особливості та фактори ризику

3.1.1. Клінічні особливості виразкового коліту

Положення ЕССО 3А

Симптоми виразкового коліту залежать від ступеня поширеності і тяжкості захворювання і включають криваву діарею, ректальні кровотечі, тенезми, імперативні позиви та нетримання фекалій. Часто повідомляють про нічну дефекацію та втомлюваність. Підвищення частоти перистальтики кишечника, біль у животі, анорексія і лихоманка свідчать про тяжкий коліт [EL5]

Найчастіше ВК виникає в пізньому підлітковому та ранньому дорослому віці, хоча діагноз може бути встановлений у будь-якому віці. Невеликий пік підвищення частоти випадків був помічений у деяких популяціях після п'ятого десятиріччя життя. Схоже, що ВК уражає представників обох статей з однаковою частотою. Характерним є початок запалення у прямій кишці та його подальше проксимальне концентричне поширення у напрямі товстої кишки із формуванням суцільних запальних ділянок на протязі значної частини товстої кишки або на усій поверхні її слизової оболонки. Проксимальне поширення запалення може прогресувати або регресувати з часом, але після регресу захворювання розподіл запалення, як правило, відповідає ступеню колишніх епізодів у випадку рецидиву.

Твердження, що ВК є суцільним запаленням товстої кишки, було піддано сумніву на підставі доповідей про сприятливий ректальний варіант хвороби (частіше при ПСХ) і про випадки осередків запалення навколо апендикса.

Більше 90 % пацієнтів із активним ВК скаржаться на ректальні кровотечі. Пов'язані симптоми зазвичай відображають тяжкість захворювання слизової оболонки і можуть відрізнятися залежно від поширення захворювання.

Неоформлені випорожнення (пом'якшення консистенції калу) протягом більше ніж 6 тижнів відрізняють екстенсивний ВК від більшості випадків інфекційних діарей. Пацієнти з активним захворюванням також скаржаться на ректальні невідкладні позиви до

дефекації, тенезми, слизово-гнійні виділення, нічні дефекації, судомні болі в животі. Навпаки, пацієнти з проктитом зазвичай відмічають ректальні кровотечі, невідкладні позиви, тенезми та іноді тяжкі запори. Хоча іноді при ВК можуть виникати прості фістули, хронічні або складні періанальні фістули завжди повинні викликати підозри на хворобу Крона.

Початок ВК зазвичай поступовий; симптоми часто наявні протягом тижнів або навіть місяців до того часу, як хворий звернеться за медичною допомогою. Початок у вигляді тяжкої атаки відбувається приблизно в 15 % випадків і супроводжується системними симптомами, такими як втрата ваги, лихоманка, тахікардія, нудота та блювання.

Позакишкові прояви, зокрема осьова або периферійна артропатія, епісклерит і вузлувата еритема, можуть супроводжувати презентацію хвороби приблизно в 10–20 % випадків і можуть передувати розвитку кишкових симптомів у 10 % пацієнтів.

3.1.2. Фактори ризику виразкового коліту

Положення ЕССО 3В

Сімейний анамнез виразкового коліту або хвороби Крона підвищує ризик виникнення виразкового коліту [EL2]. Апендектомія при доведеному апендициті в дитячому віці і куріння знижують ризик та тяжкість ВК [EL3]. Припинення куріння може збільшити схильність до виразкового коліту [EL3]

Родичі пацієнтів з ВК також мають підвищений ризик розвитку цього захворювання. Ризик ВК найбільший у родичів першого ступеня пацієнтів з ВК (коефіцієнт захворюваності [IRR]: 4,08; 95 % ДІ: 3,81–4,38), але також підвищений у родичів другого [IRR: 1,85; 95 % ДІ: 1,60–2,13] і третього ступенів [IRR: 1,51; 95 % ДІ: 1,07–2,12], так само, як і у родичів пацієнтів з хворобою Крона, хоча й меншою мірою.

Споживання тютюну захищає від виникнення і знижує тяжкість ВК, але не може покращити природну історію захворювання. На відміну від цього, колишні курці мають приблизно на 70 % вищий ризик розвитку захворювання, яке часто є більш поширеним і нечутливим до лікування, порівняно з тими, хто ніколи не курив. Куріння може захищати від ПСХ або резервуарного ілеїту, але ці дані не підтверджені.

Апендицит та мезентеріальний лімфаденіт у дитинстві або підліткових роках пов'язані зі зменшенням ризику розвитку ВК у дорослому віці.

Захисний ефект апендектомії є додатковим для куріння, але, здається, не захищає від розвитку ПСХ. Коли апендектомія виконується після початку ВК, то ефект (якщо він є) на перебіг захворювання є менш вираженим і потребує подальших досліджень.

Неселективні нестероїдні протизапальні засоби (НПЗЗ) можуть загострити захворювання. На відміну від них, попередні докази з відкритих досліджень та подвійного сліпого контрольованого дослідження вказують на те, що короточасне лікування селективними інгібіторами COX-2 є безпечним.

3.2. Анамнез хвороби, обстеження та діагностика

Положення ЕССО 3С

Повний анамнез повинен включати детальне опитування про початок симптомів, ректальні кровотечі, консистенцію випорожнень і їх частоту, невідкладні позиви, тенезми, біль у животі, нетримання калу, нічну діарею та позакишкові прояви. Недавні подорожі, можливий контакт із кишковими інфекційними хворобами, прийом медикаментів (включаючи антибіотики та нестероїдні протизапальні препарати), куріння, сексуальна поведінка, сімейна історія запальних захворювань кишечника або колоректального раку, а також попередня апендектомія повинні бути зафіксовані [EL5]

3.2.2. Обстеження

Положення ЕССО ЗД

Фізичне обстеження пацієнта повинно включати вимірювання пульсу, артеріального тиску, температури, ваги та зросту, а також обстеження черевної порожнини на здуття та чутливість. Періанальний огляд та цифровий ректальний огляд можуть бути виконані за необхідності. Фізичне обстеження може виявитися неінформативним у пацієнтів з легким або помірним ступенем захворювання [EL5]

Результати фізичного обстеження залежать від ступеня поширеності та тяжкості хвороби. Обстеження пацієнтів з легкою або помірною активністю хвороби є зазвичай малоінформативним, окрім крові при ректальному огляді. У пацієнтів із тяжким перебігом можуть виявлятися лихоманка, тахікардія, втрата ваги, чутливість та здуття живота, зниження звуків перистальтики кишечника.

3.2.3 Діагноз

Положення ЕССО ЗЕ

Золотою стандартом встановлення діагнозу виразкового коліту не існує. Діагноз встановлюють за клінічними, лабораторними, візуалізаційними і ендоскопічними параметрами, включаючи гістопатологію. Інфекційна причина повинна бути виключена. Повторна ендоскопія з гістопатологічним оглядом через певний час може бути доцільною, якщо залишаються сумніви щодо діагнозу [EL5]

Природний перебіг ВК характеризується епізодами рецидивів і періодами ремісії. Безперервний перебіг захворювання зустрічається приблизно у 5 % випадків, так само, як і випадки одного гострого епізоду, що потім переходить у стійку тривалу ремісію. У дослідженні IBSEN відзначено, що приблизно у 60 % пацієнтів симптоми зменшувалися з часом. Частота рецидивів (закономірності захворювання), як правило, визначається впродовж перших 3 років, вони можуть бути безперервними (персистуючі симптоми ВК без ремісії), часті (≥ 2 рецидиви / рік) або нечасті (≤ 1 рецидив / рік). У недавньому дослідженні Ерісом частка пацієнтів з ВК в ремісії зросла з 11 % на час встановлення діагнозу до 71 % після 1 року спостереження. Дуже важливо швидко встановити діагноз, ступінь та тяжкість захворювання, тому що ці дані впливають на варіанти лікування та, можливо, прогресування хвороби. Недоцільно очікувати, що лише один гістопатологічний аналіз дозволить встановити діагноз, але нормальні біопсії слизової оболонки ефективно виключають активний ВК як причину симптомів. У 10 % хворих діагноз може бути змінений на хворобу Крона або спростований протягом перших 5 років.

3.3. Дослідження та процедури встановлення діагнозу

3.3.1. Початкові дослідження

Положення ЕССО ЗФ

Початкові дослідження повинні включати повний аналіз крові, визначення електролітів, проведення печінкових та ниркових проб, визначення заліза, вітаміну D, С-реактивного білка і фекального кальпротектину [EL5]. Необхідно оцінити імунний статус пацієнта [EL5]. Слід виключити інфекційні діареї, в тому числі *C. difficile* [EL2]. Також потрібно проводити ендоскопію та гістологічні дослідження

При діагностиці кожному пацієнту повинен бути проведений повний аналіз крові, маркерів запалення (СРБ), електролітів та функції печінки, а також має бути проведений мікробіологічний аналіз зразка калу. Фекальний кальпротектин є точним маркером запалення кишечника. Лабораторні маркери хронічного запалення при легкому чи середньому ступенях ВК можуть бути нор-

мальними. Повний аналіз крові може виявити тромбоцитоз у результаті хронічної запальної відповіді, анемію, що свідчить про тяжке або хронічно активне захворювання, і лейкоцитоз, що підвищує можливість інфекційного ускладнення. Для ВК, за винятком проктиту, СРБ загалом співвідноситься з клінічною тяжкістю. У пацієнтів з тяжкою клінічною активністю хвороби підвищений показник СРБ в цілому пов'язаний з підвищеною ШОЕ, анемією та гіпосальбумінемією.

Ці показники використовували як прогностичні біомаркери для оцінки необхідності колектомії при гострому тяжкому коліті. СРБ вище 10 мг/л після року перебігу поширеного коліту передбачав підвищений ризик операції.

Ні СРБ, ні ШОЕ не є достатньо специфічними показниками для диференціювання ВК від інфекційних чи інших причин коліту. Зразки випорожнень повинні бути отримані для виключення звичайних інфекційних збудників та спеціального дослідження на *C. difficile* токсин. Додаткові дослідження можуть бути необхідними відповідно до історії хвороби, наприклад, дослідження свіжого тепло-го зразка калу для виявлення амеб або інших паразитів. Ендоскопія (гнучка сигмоїдоскопія або колоноскопія), разом із гістологічним аналізом, необхідні для діагностики і можуть бути необхідними для підтвердження рецидиву захворювання.

3.3.2. Мікробіологічні дослідження

Положення ЕССО ЗГ

Мікробіологічні тести рекомендовано використовувати у пацієнтів із рецидивами колітів. Вони включають тестування на *C. difficile* та цитомегаловірусну інфекцію [EL3]

Нозокоміальна інфекція *C. difficile* – це зростаюча проблема галузі охорони здоров'я, що асоціюється з вищим рівнем смертності та підвищенням використання ресурсів охорони здоров'я. Рекомендації ЕССО тепер включають проведення скринінгу на *C. difficile* при кожній активізації захворювання. Крім того, необхідно проводити мікробіологічні тести калу у випадках нечутливих до лікування або тяжких рецидивів.

Реактивація ЦМВ може відбуватися при ВК, зокрема (але не тільки) у пацієнтів із імунodefіцитом, які страждають на тяжкий коліт.

Незважаючи на те, що реактивація ЦМВ не може призвести до рецидиву захворювання, ЦМВ-інфекція може сприяти розвитку рефрактерних або серйозних рецидивів. Її потрібно виключити у пацієнтів, в яких розвинувся рецидив під час прийому імуносупресивної терапії. Оптимальний метод виявлення клінічно значимої інфекції ЦМВ у хворих на коліт не встановлений, але більшість експертів погоджуються з тим, що потрібне гістологічне / імуногістохімічне дослідження, а не полімеразна ланцюгова реакція (ПЛР) виявлення ЦМВ у крові. Випадкові внутрішньоядерні вклучення, типові для ЦМВ, при гістопатологічному дослідженні не обов'язково вказують на клінічно значущу інфекцію, але численні внутрішньоядерні вклучення є, як правило, важливою ознакою. Додаткові подробиці, включаючи інформацію про терапію, можуть бути розглянуті в консенсусі ЕССО щодо ОІ та у нещодавньому огляді.

3.3.3. Біомаркери

Найширше вивчені серологічні маркери – це перинуклеарні антинейтрофільні цитоплазматичні антитіла (pANCA) та антитіла до *Saccharomyces cerevisiae* (ASCA). Як правило, pANCA виявля-

ють у 65 % пацієнтів з ВК і у менш ніж 10 % пацієнтів з хворобою Крона. З огляду на поточну обмежену чутливість цих маркерів, їх рутинне застосування для діагностики ВК і для прийняття терапевтичних рішень не є клінічно виправданим.

Кілька протеїнів, що походять із нейтрофілів, такі як кальпротектин, еластаза, лізоцим та лактоферин, були оцінені як маркери кишкового запалення при запальному захворюванні кишечника. Серед них фекальний кальпротектин є найчутливішим. Численні дослідження підкреслюють значення кальпротектину при відборі пацієнтів для діагностичного обстеження, під час оцінки тяжкості захворювання (вона добре збігається з ендоскопічними показниками), а також у діагностиці рецидиву та відповіді на лікування. Як і у випадку всіх фекальних тестів, кальпротектин не дає можливості розрізнити різні види запалення; але він є корисним неінвазивним маркером у подальшому веденні пацієнтів з ВК. Метод домашньої оцінки кальпротектину є швидким методом оцінки ступеня запалення кишечника і, здається, надійною альтернативою методу імуноферментного аналізу [ELISA]; він являє собою новий спосіб моніторингу пацієнтів через систему eHealth.

3.4. Оцінка ступеня ураження, тяжкості та активності

3.4.1. Осередкове запалення при ВК

3.4.1.1. Обмежене ураження прямої кишки та осередки запалення у сліпій кишці

Макроскопічне та мікроскопічне обмежене ураження прямої кишки описане у дітей з ВК, що ще не почали лікування. У дорослих нормальний або плямистий тип запалення в прямій кишці, найімовірніше, виникає в результаті локальної терапії. Осередкове запалення в сліпій кишці називають «цекальний патч», воно може спостерігатися у пацієнтів із лівобічним колітом.

При наявності макроскопічної та гістологічної картини обмеженого ректального запалення або осередкового запалення сліпої кишки при нещодавньому діагностованому коліті, додатково до ілеоколоноскопії рекомендовано проводити оцінку тонкого кишечника. Перебіг захворювання у пацієнтів з правостороннім осередковим запаленням товстого кишечника схожий на перебіг хвороби у тих, що мають ізольований лівосторонній ВК.

3.4.1.2. Сегментарні ураження апендикса

Сегментарні ураження апендикса відмічають у близько 75 % пацієнтів з ВК. Запалення апендикса асоціюється з вищим рівнем відповіді на лікування та з вищим ризиком запалення ілеального резервуара.

Хоча обидва спостереження потребують підтвердження, у нещодавньому ретроспективному дослідженні повідомлено про аналогічний клінічний перебіг у пацієнтів із атиповим розподілом запалення, порівняно з тими, що мають типовий розподіл, з точки зору ремісії, рецидивів, розширення захворювання, колектомії і смертності.

3.4.1.3. Ретроградний ілеїт

Тривале поширення макроскопічного або гістологічного запалення від сліпої кишки до термінальних відділів клубової кишки називають ретроградним ілеїтом, він спостерігається у 20 % пацієнтів із поширеним колітом.

У пацієнтів без залучення сліпої кишки зрідка можуть виникати ерозії клубової кишки, що є викликом патогенній теорії, яка ствер-

джує, що ретроградний ілеїт виникає внаслідок рефлюксу вмісту сліпої кишки у клубову кишку. Пацієнти із ретроградним ілеїтом, схоже, схильні до більш рефрактерного перебігу захворювання, який може включати збільшення ризику неоплазій у матеріалах проктоколектомії. Однак це не співвідноситься з ускладненнями ілеоцекальної сумки. Додаткові візуалізаційні дослідження тонкої кишки повинні бути розглянуті у випадках макроскопічного зворотного ілеїту з метою диференційної діагностики ВК від хвороби Крона.

3.4.1.4. Тонкий кишечник

Рентгенологічне дослідження тонкої кишки, комп'ютерна томографія (КТ), або магнітно-резонансна (МР) ентерографія, або капсульна ендоскопія, як це було розглянуто в консенсусі ЕССО щодо діагностики хвороби Крона, та ендоскопії тонкої кишки при запальному захворюванні кишечника в рутинній практиці не рекомендуються. При труднощах у диференційній діагностиці (при наявності обмеженого ураження прямої кишки, атипових симптомів та / або макроскопічного ретроградного ілеїту), на додаток до ілеоколоноскопії проводять розширений діагностичний комплекс процедур з метою виключення хвороби Крона.

3.4.2. Показники активності

Положення ЕССО 3Н

Інструменти для визначення клінічної та / або ендоскопічної активності патологічного процесу при виразковому коліті існують. Рекомендується впровадження системи простого клінічного та / або ендоскопічного бального оцінювання з метою покращення догляду за пацієнтами із виразковим колітом та вдосконалення стандартизованої IT-системи для запальних захворювань кишечника [EL5]. Негайна госпіталізація показана всім пацієнтам, які відповідають критеріям тяжкого коліту, з метою запобігання затримкам із прийняттям рішень, що може призвести до збільшення періопераційної захворюваності та смертності [EL4]

Оригінальна класифікація тяжких ВК була запропонована Truelove і Witts у 1955 році. Цю класифікацію досі вважають золотим стандартом для швидкої ідентифікації амбулаторних пацієнтів, що потребують негайної госпіталізації до стаціонару та інтенсивного лікування.

3.4.3. Обстеження при гострому тяжкому коліті при госпіталізації

Під час госпіталізації пацієнтам з гострим тяжким колітом слід провести повний аналіз крові, визначити запальні маркери (СРБ або ШОЕ), електроліти, і провести аналіз функцій печінки, дослідження зразка калу на культури мікроорганізмів та аналіз на токсин *C. difficile*.

Для виключення дилатації товстої кишки (≥ 5.5 см) необхідно виконати просту рентгенограму черевної порожнини і оцінити ступінь поширення захворювання, а також шукати ознаки, які передбачають рівень відповіді на лікування. Проксимальне поширення захворювання широко корелює з дистальним розподілом залишків фекалій; у дослідженні 51 епізоду тяжкого коліту ступінь захворювання був переоцінений у 18 % і недооцінений у 8 % випадків. Наявність слизових острівців (малі круглі затемнені ділянки, що представляють собою залишкову слизову оболонку, ізольовану оточуючими виразками) або більше двох наповнених газом петель тонкої кишки асоціюється з поганою відповіддю на лікування.

Гнучка сигмоїдоскопія повинна підтверджувати діагноз тяжкого коліту і допомагає виключити інфекцію, зокрема ЦМВ.

Емпіричне лікування може знадобитися, якщо є значна підозра на ЦМВ (наприклад, у пацієнтів хворих на ІМ, з високою температурою), у цьому випадку слід виконати термінове гістопатологічне дослідження, потенційно з установленням діагнозу у межах 4 годин. Використання фосфатної клізми для підготовки до гнучкої сигмоїдоскопії вважають безпечним. Повна колоноскопія хворим з гострими тяжким колітом не рекомендується, особливо пацієнтам, що приймають кортикостероїди.

Ендоскопічні критерії тяжкого коліту включають крововиливи на слизовій оболонці з глибоким виразкуванням, відрив слизової оболонки по краю виразок, а також виразки за типом колодязя. Все це можна виявити під час гнучкої сигмоїдоскопії.

3.4.4. Повторна оцінка поширення запалення та ступеня тяжкості

Положення ЕССО 31

Ендоскопічна ремісія передбачає хороший прогностичний результат [EL2]. Ендоскопічна переоцінка доцільна при рецидиві, для стероїдозалежного або рефрактерного виразкового коліту, або при оцінюванні необхідності колектомії [EL5]

Незважаючи на важливість визначення локалізації ураження для визначення прогнозу, ризику розвитку злоякісних новоутворень та вибору терапії, доцільність періодичного переоцінювання стадії та вираженості хвороби після індексної колоноскопії ніколи не вивчали. У норвезькому популяційному когортному дослідженні загоєння пошкоджень слизової оболонки після 1 року лікування було пов'язане з низьким рівнем ризику майбутньої колектомії, яка необхідна у 1,6 % хворих із ознаками загоєння слизової оболонки, порівняно з 7 % тих, у кого загоєння не відбулося. У іншому дослідженні показано, що 40 % пацієнтів з ендоскопічно підтвердженою ремісією, яка визначалася як відсутність значного запалення при ендоскопії та ректальній біопсії, не мали симптомів захворювання протягом 1 року спостережень, на відміну від лише 18 % пацієнтів, у яких не вдалося досягти ендоскопічної ремісії. Початковий госпітальний когортний аналіз у пацієнтів з щойно діагностованим ВК, яким була призначена кортикостероїдна терапія, оцінював перебіг захворювання, застосовуючи клінічні (Powell-Tuck) та ендоскопічні показники (Барон) через 3 і 6 місяців, а потім кожні 6 місяців. Результати на третій місяць (рання відповідь) були використані для ідентифікації пацієнтів з повною, частковою відповіддю або з відсутністю відповіді. Через 5 років були відмічені значні відмінності у частоті госпіталізацій, імуносупресивної терапії та частоті колектомії між групами пацієнтів з повною та частковою відповіддю. Відсутність загоєння слизової оболонки виявилася єдиним фактором, який був пов'язаний з негативними результатами та більш агресивним перебігом хвороби. У проспективному багаточентровому дослідженні було проаналізовано дані пацієнтів із активним, легким та середнім ступенями ВК, які отримували лікування мезаламіном перорально та ректально. Пацієнти, які були в стані клінічної ремісії, що супроводжувалася меншими ендоскопічними проявами, які визначалися як зовні нормальна слизова оболонка лише з легким почервонінням та / або рихлістю, мали меншу вірогідність рецидиву через 1 рік, ніж пацієнти, які перебували тільки в клінічній ремісії.

Положення ЕССО 3J

Найчастішою ендоскопічною ознакою виразкового коліту є безперервне зливе ураження товстої кишки з чіткою демаркацією зони запалення та ураження ректального відділу кишечника [EL2]. Ендоскопічно тяжкий виразковий коліт визначається рихлістю слизової оболонки, спонтанною кровоточивістю та утворенням виразок [EL2]

3.5. Ендоскопія, ультразвукове дослідження та колонографія

3.5.1. Ендоскопічні особливості

Характерною ознакою є те, що ендоскопічні зміни починаються на рівні анального краю і поширюються проксимально в безперервному, зливному і концентричному вигляді. Розмежування між запаленими та нормальними ділянками як правило чітко виражене і може траплятися різко на відстані міліметрів, особливо при дистальному захворюванні.

Відомий факт, що існують великі розбіжності в ендоскопічній інтерпретації активності захворювання. Гранульованість, судинна картина, виразки і рихлість слизової визначалися як прогностичні фактори для загальної оцінки ендоскопічної тяжкості ураження; кровоточивість і рихлість є детермінантами в рамках шкали оцінки Майо для ВК, що широко використовується для набору пацієнтів для клінічних випробувань (табл. 2.1). Ендоскопічний індекс тяжкості виразкового коліту (UCEIS) оцінює судинну картину і наявність кровоточивості та виразкування, кожен критерій має 3 або 4 рівні вираженості. Це перша валідована ендоскопічна шкала вираженості захворювання при ВК. Фінальна оцінка UCEIS – це сума всіх трьох показників у найбільш ураженій ділянці товстої кишки, що виявляється при сигмоїдоскопії.

Хоча оригінальна версія UCEIS призначає оцінку 1 до нормального стану показника, було прийнято рішення змінити нумерацію рівнів: нормальний вигляд тепер відповідає оцінці 0, так що проста сума UCEIS варіює від 0 до 8.

Ендоскопічними ознаками легкого запалення є еритема, застій в судинах, і принаймні частково нечіткий судинний малюнок. Помірно активний коліт характеризується повною втратою судинного малюнка, припливом крові до поверхні слизової оболонки та ерозіями, часто з грубою гранульованою поверхнею, а також рихлістю слизової оболонки (кровотеча від легкого дотику). Тяжкий коліт характеризується спонтанною кровоточивістю та виразкуванням. На відміну від хвороби Крона, виразки у тяжких випадках ВК завжди проникають у запалену слизову оболонку. Наявність глибоких виразок є поганою прогностичною ознакою. У випадку багаторічної хвороби атрофія слизової оболонки може призвести до втрати гаустральних складок, звуження просвіту і розвитку постзапальних («псевдо») поліпів. Визначення «загоєння слизової оболонки» при ВК, таким чином, є предметом детального вивчення.

3.5.2. Капсульна ендоскопія товстого кишечника.

Детальну інформацію про капсульну ендоскопію товстої кишки можна знайти в Додаткових матеріалах, доступних на онлайн-ресурсі ЕССО-ЖС.

3.5.3. Ультразвукове дослідження органів черевної порожнини

Докладну інформацію про ультразвукове дослідження органів черевної порожнини можна знайти в Додаткових матеріалах, доступних на онлайн-ресурсі ЕССО-ЖС.

Положення ЕССО 3К

У випадку розвитку стенозу товстої кишки при виразковому коліті рекомендоване проведення множинних ендоскопічних біопсій з метою виключення карциноми. Результати досліджень повинні бути розглянуті багатопрофільною командою. Якщо біопсія не проводилась або неможливо подолати стриктуру, необхідно виконати комп'ютерну томографічну колонографію [EL5]

Таблиця 2.1. Шкала Мейо для виразкового коліту (див. на www.gastrojournal.org).

Шкала Мейо	0	1	2	3
Частота випорожнень	Норма	1–2 на день	3–4 на день	5 на день > норми
Ректальні кровотечі	Немає	Смужки	Явна	Суцільна кров
Слизова оболонка	Норма	Легка рихлість, крихкість	Середня рихлість, крихкість	Спонтанна кровоточивість
Загальна оцінка лікаря	Норма	Легка	Середня	Тяжка

3.6. Стеноз товстої кишки при виразковому коліті

У випадках тривалого перебігу ВК стриктура товстої кишки сигналізує про підвищений ризик розвитку КРК і вимагає ретельної гістологічної оцінки. У першу чергу дисплазія повинна бути підтверджена другим патологом (це найважливіший аспект у діагностиці

дисплазії), а потім тактика ведення такого пацієнта повинна бути обговорена в багатопрофільній команді. Якщо повну колоноскопію внаслідок наявності стриктури провести неможливо, за допомогою КТ колонографії потрібно оцінити структуру слизової оболонки проксимальніше від стриктури і виключити позакишкову патологію.