

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*(продовження)**

ЧАСТИНА 2

Розділ 4. Гістопатологічне дослідження

4.1. Загальні відомості

Гістопатологічне дослідження використовують для діагностики, оцінки активності захворювання і виявлення внутрішньоепітеліальних новоутворень (дисплазії) та раку. У цьому розділі представлені витяги та оновлення Настанови з гістопатології ЕССО.

4.2. Мікроскопічні особливості

ВК – це хронічний запальний процес, обмежений слизовою оболонкою. Досліджувалася велика кількість мікроскопічних змін та ознак, вони можуть бути поділені на чотири основні категорії: зміни архітекtonіки слизової оболонки, насиченість клітинами (целюлярність) базальної мембрани (lamina propria), інфільтрація нейтрофільними гранулоцитами і епітеліальна аномалія.

Додаткову детальну інформацію про мікроскопічні особливості, зокрема про їх чотири основних категорії, можна знайти в Додаткових матеріалах, що доступні на онлайн ресурсі ЕССО-ГСС.

Положення ЕССО 4А

З метою встановлення точного діагнозу виразкового коліту при проведенні біопсії потрібно взяти як мінімум по два біоптати з хоча б п'яти ділянок товстої (включно із прямою) та сліпої кишок (EL2)

Положення ЕССО 4В

Під час проведення і оцінки біопсії необхідно враховувати клінічну інформацію, включаючи ендоскопічні дані, тривалість захворювання та поточне лікування. Зразки тканин повинні бути негайно зафіксовані шляхом занурення в буферний розчин формаліну або еквівалентний розчин перед їх транспортуванням (EL5)

4.3. Мікроскопічні особливості – оцінка діагнозу

4.3.1. Початкова стадія захворювання

Не всі мікроскопічні ознаки, притаманні ВК, спостерігаються на початковій стадії хвороби; деформація крипт наявна лише у близько 20 % пацієнтів протягом 2 тижнів після перших симптомів коліту. Таким чином, найскладнішим є питання диференціювання з інфекційним колітом (гострий самообмежений коліт), який характеризується збереженою архітектонікою крипт та ознаками гострого запалення.

Положення ЕССО 4С

Наявність базального плазмодитозу є найбільш ранньою діагностичною ознакою і має найвищу прогностичну цінність для діагностики виразкового коліту (EL3). Збережена архітектоніка крипт та відсутність дифузної інфільтрації слизової оболонки запальними клітинами не виключають наявності виразкового коліту на ранній стадії. Повторне проведення біопсії через деякий час може допомогти при диференційній діагностиці та уточненні остаточного діагнозу за рахунок появи додаткових ознак (EL5)

Осередковий або дифузний базальний плазмодитоз визнано найбільш ранньою ознакою з найвищим прогностичним значенням для діагностики ВК. Він спостерігається у 38 % пацієнтів протягом 2 тижнів після першої маніфестації симптомів. У цей період характерною є картина осередкового базального плазмодитозу, яка у кінцевому підсумку може перетворитися на дифузний плазмодитоз протягом перебігу захворювання. Значно поширені деформація крипт або слизової оболонки, атрофія слизової оболонки; нерівна або ворсинчаста слизова оболонка розвивається пізніше, під час еволюції захворювання (принаймні через 4 тижні після презентації хвороби).

4.3.2. Розгорнута клінічна картина захворювання

Положення ЕССО 4D

Мікроскопічно діагноз «виразковий коліт» встановлюють при наявності комбінації таких ознак як поширене порушення архітекtonіки крипт та атрофія слизової оболонки, дифузний запальний інфільтрат lamina propria з проникненням через слизову оболонку з базальним плазмодитозом, а також із активним запаленням, що призводить до запалення та абсцесів крипт (EL2)

Точна кількість ознак, необхідних для встановлення діагнозу ВК, ще не визначена. Точний діагноз ВК встановлюють приблизно в 75 % випадків, коли наявні два-три з чотирьох наступних критеріїв: значна деформація архітекtonіки і форми крипт; значне зниження щільності крипт; нерівність поверхні; виражене дифузне запалення слизової оболонки при відсутності справжніх гранулом.

Положення ЕССО 4Е

Зниження градієнта вираженості запалення від дистальних до проксимальних відділів сприяє діагностиці виразкового коліту (EL5). Лікування може змінити класичний розподіл картини запалення. Усвідомлення цих, пов'язаних із лікуванням, ефектів є важливим для уникнення діагностичних помилок при оцінці матеріалів біопсії у пацієнтів, що отримують лікування (EL3)

У нелікованих пацієнтів з ВК спостерігається типова картина безперервного запалення, що починається в прямій кишці і поши-

* 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, початок читайте у попередньому номері журналу, Ліки України № 5–6 (221–222).

рюється проксимально з поступовим зниженням тяжкості. Перехід між запаленою та нормальною слизовою оболонкою різкий. Однак можуть спостерігатися і нетипові картини поширення запалення.

При тривалому захворюванні ступінь залучення кишечника зменшується протягом природної еволюції захворювання або після ефективної терапії. Гістологічні дані можуть свідчити про нетипові ознаки, такі як зміна від безперервного до осередкового запалення та / або відновлення слизової оболонки прямої кишки (щадна ректальна форма). Усвідомлення цих морфологічних особливостей важливе для уникнення встановлення неправильного діагнозу, зокрема помилкової зміни діагнозу на хворобу Крона.

Положення ECCO 4F

У спокійній фазі хвороби слизова оболонка все ще може мати ознаки архітектурного пошкодження та відновлення, а також зникнення базального плазмодитозу з одночасним збільшенням насиченості клітинами (целюлярності) слизової оболонки. Активне запалення зазвичай не спостерігається (EL3)

Фаза спокою (або клінічно неактивна фаза) хвороби характеризується відсутністю активного запалення, тобто відсутністю збільшення рівня нейтрофілів у слизовій оболонці, тоді як ознаки хронічного ураження слизової оболонки, такі як деформація крипт та їх атрофія, а також метаплазія клітин Панета, можуть зберігатися.

Гістологічне загоєння слизової оболонки характеризується зникненням архітектурних деформацій крипт та запального інфільтрату. Однак у слизовій оболонці все ще можуть з'являтися деякі ознаки стійкого пошкодження, наприклад зменшена щільність крипт разом з їх розгалуженням та атрофією (скороченням). Зниження активності регенерації епітелію як правило зменшує рівень виснаження муцину, тобто веде до відновлення рівня муцину у епітеліальних клітинах.

4.4. Мікроскопічні ознаки активності перебігу захворювання

Положення ECCO 4G

Гістологічне загоєння відрізняється від ендоскопічного загоєння слизової оболонки. Гістологічні ознаки запалення можуть зберігатися у випадках ендоскопічно спокійного захворювання і пов'язані з небажаними наслідками (EL2)

Під час лікування запалення слизової оболонки зникає; тож матеріали біопсії можуть бути використані для визначення стадії хвороби – спокійна чи активна, а також для оцінки ступеня активності перебігу захворювання. З цієї метою були запроваджені різні бальні системи оцінювання, зокрема, для використання під час клінічних досліджень. На даний час не існує стандартного визначення гістологічної ремісії або «гістологічного загоєння слизової оболонки». Як наслідок, визначення патологічної ремісії також відрізняються – від залишкового запалення з постійними архітектурними порушеннями до нормалізації слизової оболонки товстої кишки.

Кілька гістологічних особливостей, таких як епітеліальне ушкодження в асоціації з нейтрофілами, стійка дифузна інфільтрація (целюлярність) lamina propria з проникненням в слизову оболонку із базальним плазмодитозом та / або наявністю базальних скупчень лімфоцитів або велика кількість еозинофілів було

пов'язано з суттєвим ризиком рецидиву. Потенційне значення гістопатологічних досліджень для прогнозування рецидивів і для адекватного оцінювання рівня запалення може впливати на тактику лікування.

Гістологічне загоєння слизової оболонки відрізняється від ендоскопічного. У кількох дослідженнях повідомили про вищу чутливість гістологічного діагнозу, причому мікроскопічний аналіз дає можливість встановити більш серйозні діагнози, ніж ті, що підозрюються при ендоскопії. Гістологічні та ендоскопічні оцінки активності тісно корелюють у тяжких та неактивних випадках хвороби, однак при діагностиці легких форм захворювання виникають значні помилки. Значення гістопатологічного дослідження як (первинної чи вторинної) кінцевої точки в оцінці активності захворювання часто є недооціненим у клінічних випробуваннях.

4.5. Мікроскопічні ознаки – верхній відділ шлунково-кишкового тракту

У дітей та підлітків з діагнозом ВК можуть спостерігатися прояви неспецифічного та фокального гастриту мінімального або слабого ступеня.

Розділ 5. Позакишкові прояви

Надані витяги та оновлення Керівництв ECCO з ПКП та анемії.

5.1. Анемія

Анемія є поширеним станом при ВК, вона зустрічається у 21 % всіх пацієнтів (табл. 5.1).

Таблиця 5.1. Спрощена схема оцінки потреби у залізі (за Dignass та співавт.)

Гемоглобін, г/дл	Вага тіла < 70 кг	Вага тіла > 70 кг
10–12 (жінки) 10–13 (чоловіки)	1000 мг	1500 мг
7–10	1500 мг	2000 мг

5.1.1. Встановлення діагнозу анемії

Положення ECCO 5A (Положення 1D за Dignass та співавт.)

Діагностичні критерії дефіциту заліза залежать від ступеня запалення. У пацієнтів без клінічних, ендоскопічних або біохімічних ознак активного захворювання рівень сироваткового феритину <30 мкг/л вважається характерним критерієм (EL2). За наявності запалення рівень феритину до 100 мкг/л все ще може відповідати залізодефіциту (EL4)

Положення ECCO 5B (Положення 1E за Dignass та співавт.)

За наявності біохімічних або клінічних ознак запалення діагностичними критеріями анемії хронічного захворювання є рівень феритину у сироватці >100 мкг/л і насичення трансферину <20 %. Якщо рівень феритину у сироватці знаходиться у діапазоні 30–100 мкг/л, імовірно є поєднання справжнього дефіциту заліза і анемії хронічних захворювань (EL2)

Найчастішими формами анемії при ВК є залізодефіцитна анемія (ЗДА), анемія хронічного захворювання та їх комбінація. Вітамін B₁₂-дефіцитна або фолієводефіцитна, гемолітична анемія, а також анемія, індукована прийомом лікарських препаратів, зустрічаються значно рідше, але про них не слід забувати. Анемія визначається Всесвітньою організацією охорони здоров'я як зниження гемоглобіну в крові до концентрації <12 г/дл (120 г/л) у жінок і <13 г/дл (130 г/л) у чоловіків. Усі пацієнти з ВК повинні пройти скринінгове обстеження на анемію, цей скринінг має включати розгорнутий

аналіз крові, визначення рівня сироваткового феритину та рівня С-реактивного білка.

Стан анемії повинен досліджуватися з урахуванням таких показників як відносна ширина розподілу еритроцитів за об'ємом (RDW), середній об'єм еритроцита (MCV), кількість ретикулоцитів, повний аналіз крові (FBC), феритин, насиченість трансферину та рівень С-реактивного білка. Насиченість трансферину знижується як при ЗДА, так і при запаленні. Рівень трансферинових рецепторів у плазмі зростає із збільшенням дефіциту заліза і не змінюється під впливом запалення. Якщо причина анемії залишається незрозумілою, подальші лабораторні дослідження повинні включати визначення рівня вітаміну В₁₂, фолієвої кислоти, гаптоглобіну та лактатдегідрогенази (див. положення 1С за Dignass та співавт.).

5.1.2 Лікування анемії, асоційованої з виразковим колітом

Положення ЕССО 5С (Положення 2А за Dignass та співавт.)

У всіх випадках виразкового коліту, що супроводжується залізодефіцитною анемією, рекомендоване застосування препаратів заліза (ЕЛ1)

Детальну інформацію про застосування препаратів заліза, вітаміну В₁₂, фолієвої кислоти та про переливання крові можна знайти в Додаткових матеріалах, доступних на ЕССО-ЖСС онлайн.

5.2. Артропатія

Ураження суглобів є другим найпоширенішим ПКП при ВК, що зустрічається приблизно у 20% всіх пацієнтів. Виділяють аксіальний та периферійний артрит.

Положення ЕССО 5D (Положення 2D за Harbord та співавт.)

Діагноз периферійної артропатії та / або ентезиту, пов'язаних із виразковим колітом, встановлюють на підставі наявності ознак запалення і виключення інших специфічних форм артриту (ЕЛ3)

5.2.1. Периферійна артропатія

Класифікація периферійної артропатії була запропонована, але досі не затверджена. Периферійна артропатія I типу є паціартикулярною, як правило вражає менш ніж п'ять великих суглобів і характеризується асиметричністю ураження. Цей артрит є гострим і самообмеженим, він пов'язаний з активним кишковим захворюванням. Периферійна артропатія II типу є симетричною та поліартикулярною, зазвичай вражає більш ніж п'ять малих суглобів, не залежить від активності ВК і може тривати місяцями й роками.

Положення ЕССО 5Е (Положення 2В за Harbord та співавт.)

Діагноз аксіального спондилоартриту встановлюють на основі клінічних проявів запального болю в спині і даних магнітно-резонансної томографії або рентгенографічних ознак сакроілеїту (ЕЛ2)

5.2.2. Аксіальна артропатія

Аксіальна артропатія включає в себе сакроілеїт та спондиліт. Діагностика анкілозуючого спондиліту (АС) проводиться відповідно до модифікованих Римських критеріїв. МРТ вважають золотим стандартом діагностики, оскільки вона може виявляти ознаки запалення до моменту появи ураження кісток і до того часу, коли вони стають видимі на звичайній рентгенограмі.

5.2.3. Лікування артропатії, пов'язаної з виразковим колітом

Метою лікування ВК-асоційованого артриту є зменшення запалення, полегшення болю та запобігання інвалідності. До цього часу не було проведено жодного проспективного контрольованого дослідження у пацієнтів з запальним захворюванням кишечника.

При артриті I типу успішне лікування загострення основного захворювання як правило приводить до зникнення симптомів артриту протягом кількох тижнів. Додатковий позитивний вплив можуть мати сульфасалазин, відпочинок та фізіотерапія.

Пацієнти з артритом II типу зазвичай потребують призначення НПЗП або системних кортикостероїдів для контролю симптомів. Лікувальні рішення для аксіальної артропатії повинні бути узгоджені з ревматологом. Сульфасалазин, метотрексат і азатиоприн вважають неефективними при АС з аксіальними проявами. У пацієнтів з активним АС, стійким до НПЗП, або при непереносимості НПЗП, рекомендовано застосування препаратів – інгібіторів фактора некрозу пухлин (TNF). Ефективність та безпечність інфліксімабу (IFX), адалімумабу та голімумабу при АС доведена. Американським Коледжем ревматології / Асоціацією спондилітів не рекомендоване застосування ніяких конкретних НПЗП як препаратів вибору для зменшення ризику погіршення основного ЗСК. Вони рекомендують проводити терапію анти-TNF моноклональними антитілами, хоча і не рекомендують використання конкретного препарату етанерцепт.

5.3. Метаболічні порушення кісток

Діагностика остеопорозу базується на денситометрії кісток (T-score < -2.5), яка повинна бути проведена у всіх пацієнтів з постійно активним ВК, особливо якщо вони багаторазово піддаються дії кортикостероїдів або при значній тривалості захворювання. Прийом препаратів кальцію (500–1000 мг/день) і вітаміну D (800–1000 МО/день) рекомендується при зниженні балу T нижче -1.5 (див. положення 3А-3С у Harbord та співавт.). Пацієнти, що отримують системну кортикостероїдну терапію, повинні отримувати кальцій і вітамін D з профілактичною метою. Жінки у постменопаузі, або ті, хто має спонтанні переломи в анамнезі, повинні регулярно отримувати бісфосфонати або інші методи лікування, оскільки це може запобігти подальшій втраті кісткової тканини (див. положення 3В та 3D у Harbord та співавт.).

5.4. Шкірні прояви

5.4.1. Вузувата еритема

Положення ЕССО 5F (Положення 6А за Harbord та співавт.)

Діагноз вузуватої еритеми встановлюють на підставі клінічних проявів. У нетипових випадках може бути потрібним проведення біопсії шкіри (ЕЛ3). Терапія зазвичай базується на лікуванні основного захворювання – виразкового коліту. Застосування системних стероїдів потрібне у тяжких випадках хвороби (ЕЛ4). Резистентні та рецидивуючі форми можна лікувати імуномодуляторами або анти-TNF (ЕЛ4)

Вузувата еритема зазвичай виникає на розгинальних поверхнях нижніх кінцівок, особливо на передніх ділянках великогомілкової кістки, і має симетричний розподіл. Вона тісно пов'язана з активністю основного захворювання і її лікування в основному полягає в лікуванні ВК. Як правило, потрібне застосування системних стероїдів. У резистентних випадках або у разі частих рецидивів можуть застосовуватися імуномодулятори або анти-TNF.

5.4.2. Гангренозна піодермія

Положення ЕССО 5G (Положення 6В за Harbord та співавт.)

Гангренозну піодермію лікують системними кортикостероїдами (ЕЛ4), інфліксімабом (ЕЛ1) або адалімумабом (ЕЛ3) а також місцевими або пероральними інгібіторами кальциневрину (ЕЛ4)

Ураженню гангренозною піодермією часто передують трав-

ми, це явище відоме як патергія. Вогнища ураження найчастіше виникають на гомілках і ділянках, прилеглих до післяопераційних стом. Кореляція гангренозної піддермії з активністю захворювання є суперечливою. Кортикостероїди (місцеві та / або системні) вважають першою лінією лікування. Довів свою ефективність IFX, терапія адалімумабом приводила до успішних результатів у зареєстрованих випадках, тому анти-TNF лікування повинно бути розглянуте при відсутності швидкої реакції на кортикостероїди. Місцеві або пероральні інгібітори кальциневрину є альтернативним методом лікування, однак перед їх застосуванням необхідно отримати консультацію дерматолога.

Інформацію про синдром Світа та анти-TNF-індуковане запалення шкіри можна знайти в Додаткових матеріалах, доступних на ECCO-JCC онлайн.

5.5. Прояви з боку очей

Епісклерит, як правило, співвідноситься з активністю ВК. Він може минати самостійно, зазвичай добре реагує на місцеві кортикостероїди та НПЗП, призначені паралельно з лікуванням основного ВК. Простий епісклерит не вимагає звернення до офтальмолога і може минати самостійно. Увеїт має потенційно серйозніші наслідки. Пов'язаний з ВК увеїт часто буває двостороннім, має безсимптомний початок і значну тривалість. Імовірність прогресування аж до втрати зору потребує термінового звернення до офтальмолога.

Лікування звичайно складається з місцевих або системних кортикостероїдів або НПЗП. Повідомлялося про ефективність імуносупресивних та анти-TNF препаратів у резистентних випадках (див. положення 4А & В в Harbord та співавт.).

5.6. Ураження печінки і жовчовивідних шляхів

Первинний склерозуючий холангіт (ПСХ) є найважливішим станом, що виникає у хворих на ВК. Також часто зустрічаються перихолангіт, стеатоз, хронічний гепатит, цироз печінки та утворення каменів у жовчному міхурі.

Багато препаратів, які використовують для лікування ВК, потенційно можуть мати гепатотоксичний вплив. ПСХ є основним фактором ризику розвитку холангіокарциноми та раку товстої кишки. Магнітно-резонансна холангіографія (МРХ) рекомендується як діагностичний тест у пацієнтів з підозрою на ПСХ. Якщо дані МРХ є нормальними та існує підозра на ПСХ малих проток, слід розглянути проведення біопсії печінки (див. положення 7А-7С в Harbord та співавт.).

Було доведено, що застосування урсодезоксихолевої кислоти покращує рівень печінкових ферментів і зменшує ризик розвитку колоректального раку при ПСХ, а відсутність терапії призводить до скорочення часу до пересадки печінки, розвитку холангіокарциноми або смерті. Однак лікування високими дозами урсодіолу (>20 мг/кг/добу) було пов'язано з гіршими наслідками захворювання і тому його слід уникати.

Ендоскопічна ретроградна холангіопанкреатографія (ЕРХПГ) залишається процедурою вибору для лікування основних біліарних стриктур. У випадках виражених уражень печінки з печінковою недостатністю єдиною відомою альтернативою є трансплантація печінки (див. положення 7D до 7F в Harbord та співавт.), Рекомендується щорічне або раз на 2 роки проведення спосте-

режної колоноскопії після діагностики ПСХ у пацієнтів з ВК (Див. положення 7G в Harbord та співавт. та 13E в Annesse та співавт.).

Інформацію про панкреатит, венозну тромбоемболію і серцево-легеневі захворювання можна знайти в Додаткових матеріалах, доступних на ECCO-JCC онлайн.

Розділ 6. Опортуністичні інфекції

6.1. Визначення та фактори ризику

Положення ECCO 6A (Положення 2B за Rahier та співавт.)

Ризик опортуністичних інфекцій у пацієнтів з ВК, що отримують лікування імуномодуляторами (EL1), особливо комбіноване (EL3), а також у виснажених пацієнтів, підвищений (EL5). Крім того, необхідно враховувати супутні захворювання та серйозні інфекційні захворювання в анамнезі. Вік є незалежним фактором ризику опортуністичних інфекцій (EL3)

Передумови розвитку ОІ класифікують відповідно до вимог Центру контролю за захворюваннями: 1) тяжка імунна депресія; 2) стани, пов'язані з інфікуванням вірусом імунодефіциту людини (ВІЛ); 3) обмежений імунний дефіцит. Стан ОІ визначається як прогресуюче інфікування мікроорганізмами, які за нормальних умов мають обмежену патогенну здатність. Передумови для ОІ можуть бути зовнішні (медикаментозне лікування, опромінення) або внутрішні (вік, супутні захворювання, виснаження). Пацієнти з ВК не є імунокомпрометованими, але можуть мати змінену імунну чутливість як наслідок їх медичного лікування (див. положення 2А в Rahier та співавт.). Старший вік є незалежним фактором ризику для ОІ, а також для побічних явищ, пов'язаних з ОІ при ВК.

Прийом кортикостероїдів у дозі більше 20 мг преднізолону щодня протягом більше 2 тижнів збільшує ризик ОІ.

Всі імуномодулятори (ІМ), що використовуються для лікування запального захворювання кишечника, збільшують небезпеку ОІ, а прийом більше ніж одного ІМ за один раз може призводити до підвищення ризику більше ніж у 14 разів. Цей ризик не залежить від дози та типу ІМ, але може змінюватися залежно від віку пацієнта. Монотерапія анти-TNF препаратами подвоює ймовірність ОІ, особливо туберкульозу (ТБ). Однак антиінтегрин-антитіла не показали збільшення ризику ОІ.

6.2. Вірусні захворювання

6.2.1. Вірус гепатиту С (HCV), вірус гепатиту В (HBV) та ВІЛ

Враховуючи підвищений ризик ОІ під час прийому ІМ, пацієнтам з ВК необхідно рекомендувати проведення тестування на ВІЛ.

Положення ECCO 6B (Положення 3B за Rahier та співавт.)

Усі пацієнти із виразковим колітом повинні пройти тестування на HBV (HBsAg, анти-HBAb, анти-HBcAb) під час встановлення діагнозу. У пацієнтів з позитивним HBsAg віремія (HBV-ДНК) також повинна бути визначена кількісно (EL2)

Положення ECCO 6C (Положення 3C за Rahier та співавт.)

Вакцинація проти гепатиту В рекомендована для всіх HBV-анти-HBcAb серонегативних пацієнтів з виразковим колітом (EL5). Ефективність вакцинації проти гепатиту В ослаблюється при запальному захворюванні кишечника, ймовірно, під впливом самої хвороби, а також анти-TNF препаратів. Анти-HB імунну відповідь слід оцінювати після вакцинації. Інколи для забезпечення належного імунного захисту необхідно застосовувати більш високі дози імунізуючого антигену (EL4). У пацієнтів з групи ризику слід моніторувати рівень анти-HB антитіл (EL5)

Положення ECCO 6D (Положення 3D за Rahier та співавт.)

До, під час, і принаймні протягом 12 місяців після припинення імуномодулювального лікування HBsAg-позитивні пацієнти повинні отримувати потужні антивірусні препарати (нуклеозид / нуклеотидні аналоги з високим бар'єром до опору) незалежно від ступеня віремії, з метою уникнення розвитку загострення гепатиту В (EL2)

Положення ЕССО 6Е (адаптовано з положення 3Е за Rahier та співавт.)

Реактивація прихованого HBV під час лікування ВК імунодепресантами трапляється рідко (ЕL2). Віремія (ДНК HBV) повинна оцінюватися кожні 2–3 місяці, але противірусна терапія не рекомендована, крім випадків, коли виявляється HBV-ДНК (ЕL5)

Серопозитивність не є остаточним протипоказанням до ІМ (див. положення 3F в Rahier та співавт.). Пацієнти з ВК повинні також проходити тестування на HCV-Ab і, у разі позитивного тесту, результат має бути підтверджений виявленням HCV-RНК. ІМ як такі не погіршують перебіг ВІЛ інфекції, за винятком супутньої інфекції, пов'язаної з HBV або ВІЛ, однак вони можуть посилювати токсичний вплив на печінку ліків у HCV-Ab позитивних пацієнтів.

Інформацію про CMV, HSV, VZV, EBV, HPV або вірус грипу можна знайти в Додаткових матеріалах, доступних на ЕССО-ЖСС онлайн.

6.3. Паразитарні інвазії та гриби**Положення ЕССО 6F (Положення 6А за Rahier та співавт.)**

Частота реактивації латентного туберкульозу у пацієнтів, що отримували анти-TNF лікування, збільшується, і захворювання перебігає тяжче, ніж у загальній популяції (ЕL2). Діагностика латентної форми туберкульозу повинна базуватися на поєднанні історії хвороби пацієнта, рентгенографії грудної клітки, проведенні туберкулінового шкірного тесту та тесту на вивільнення гамма-інтерферону, відповідно до локальної практики і національних рекомендацій. Під час діагностики ВК потрібно розглядати необхідність проведення скринінгу на туберкульоз. Скринінг завжди повинен проводитися перед анти-TNF-терапією (ЕL5). Гамма-інтерферонові проби, ймовірно, доповнюють шкірний туберкуліновий тест і перевагу їм надають при обстеженні БЦЖ-імунізованих пацієнтів (ЕL1)

Повторна активація латентного туберкульозу трапляється частіше і має більш тяжкий перебіг у пацієнтів, які отримують анти-TNF препарати, порівняно з загальною популяцією. Хворі з латентним туберкульозом мають отримувати протитуберкульозну терапію перед початком лікування анти-TNF. У пацієнтів з активним ВК і латентним туберкульозом, анти-TNF препарати слід призначати лише після 3 тижнів протитуберкульозної хіміотерапії (див. положення 6В за Rahier та співавт.). У випадку активного туберкульозу протитуберкульозна терапія повинна бути розпочата і анти-TNF лікування припинене щонайменше протягом 2 місяців (див. положення 6С за Rahier та співавт.).

6.3.2. Бактеріальні інфекції

Перед початком терапії імуномодульвальними препаратами пацієнтам з ВК повинна бути запропонована вакцинація проти пневмококової інфекції, яка в ідеалі повинна бути проведена за 2 тижні до початку лікування. ІМ-терапія може послабити імунітет до *Streptococcus pneumoniae* після вакцинації з полісахаридом (див. положення 7А та 7В за Rahier та співавт.). Пацієнти з ВК, що приймають ІМ, і у яких розвинулася пневмонія, повинні бути перевірені на наявність пневмококової інфекції та *Legionella pneumophila*.

У пацієнтів, які отримують ІМ, спостерігається більш тяжкий перебіг сальмонельозу при інфікуванні *Salmonella spp.* (див. положення 7Е за Rahier та співавт.). У таких випадках рекомендується утриматися від ІМ-терапії до вилікування від активної інфекції (див. положення 7С – 7Е за Rahier та співавт.).

Прийом ІМ, особливо анти-TNF препаратів, підвищує ризик системних захворювань та уражень центральної нервової системи при інфікуванні *Listeria monocytogenes* (див. положення 7F за

Rahier та співавт.). Те саме стосується системних або шкірних проявів інфекції *Nocardia spp.* (див. положення 7G за Rahier та співавт.).

Анти-TNF-терапія повинна бути припинена на час інфекційно-го захворювання. Перед повторним введенням ІМ слід проконсультуватися з лікарем-інфекціоністом.

Положення ЕССО 6G (адаптовано з положення 7H за Rahier та співавт.)

Виразковий коліт є незалежним фактором ризику зараження *C. difficile* (ЕL3)

Положення ЕССО 6H (Положення 7K за Rahier та співавт.)

Метронідазол та оральний ванкоміцин мають однакову ефективність при лікуванні *C. Difficile*-асоційованого захворювання легкого та середнього ступенів (ЕL1). Залишається встановити, чи це стосується також пацієнтів з виразковим колітом. Прийом інших антибіотиків, за можливості, має бути припинений. У випадках тяжкого захворювання ванкоміцин має більшу ефективність у пацієнтів без виразкового коліту (ЕL1) і тому є препаратом вибору. При *C. Difficile*-асоційованому захворюванні рішення про використання імуномодуляторів повинно базуватися на ретельній оцінці співвідношення ризику і користі та клінічній оцінці (ЕL4)

ІМ-препарати є незалежними предикторами тяжкого асоціованого з *C. difficile* захворювання. Трансплантація фекальної мікробіоти є безпечною при ВК. Показано, що фідаксоміцин має клінічну ефективність, не гіршу за ванкоміцин, і характеризується меншою частотою рецидивів *C. difficile*.

Крім підвищеного ризику інфікування *C. difficile*, пацієнти з запальним захворюванням кишечника на 33 % частіше страждають на рецидиви цієї інфекції.

Додаткові дані можна знайти в Додаткових матеріалах, доступних на ЕССО-ЖСС онлайн.

Розділ 7. Репродуктивна функція**Положення ЕССО 7А (адаптовано з положення 2А за van der Woude та співавт.)**

Немає даних про те, що виразковий коліт впливає на фертильність (ЕL3). Високий рівень добровільної бездітності у жінок з виразковим колітом вказує на необхідність кращого інформування пацієнтів (ЕL4)

Вважають, що пацієнти з ВК мають таку ж фертильність, як у загальній популяції, жінки-пацієнтки можуть отримати користь від отримання кращих знань щодо питань, пов'язаних з вагітністю, оскільки вони часто вирішують залишатись бездітними. Вважають, що препарати, які застосовують для лікування ВК, не впливають на дітородну функцію у жінок. Проте сульфазалазин може призводити до зниження кількості сперматозоїдів і їх рухливості. Це ефект має зворотний характер (див. положення 2В за van der Woude та співавт.). Метотрексат (MTX) викликає зворотну олігоспермію і протипоказаний пацієнтам-чоловікам, які прагнуть стати батьками. Дані щодо ефекту лікування анти-TNF препаратами обмежені та дещо суперечливі. Операції зі створення ілеоанального анастомозу у чоловіків можуть призвести до еректильної та еякуляційної дисфункції. Проте, усуваючи запалення, операція часто сприяє загальному збереженню або навіть поліпшенню сексуальної функції (див. положення 7А за van der Woude та співавт.).

Частота успішного запліднення *in vitro* після хірургічного втручання є порівнянною з такою у жінок, що не мають ВК (див. положення 2D за van der Woude та співавт.).

Положення ECCO 7B (положення 3A за van der Woude та співавт.)
Якщо зачаття відбувається під час ремісії хвороби, то ризик рецидиву такий самий, як і у невагітних жінок (EL3). Зачаття, що відбувається під час активного перебігу захворювання, підвищує ризик стійкої активності під час вагітності (EL3). Вагітність може впливати на перебіг виразкового коліту (EL3)

7.1. Вагітність та пологи

7.1.1. Вплив на організм матері

Пацієнткам слід рекомендувати зачаття під час ремісії ВК. Для вибору найприйнятнішого способу пологів необхідно проводити спільні консультації з гастроентерологом, хірургом та акушером (див. положення 3B в van der Woude та співавт.).

7.1.2. Вплив на організм дитини

Положення ECCO 7C (адаптовано з положення 4B, 4C та 4D за van der Woude та співавт.)

Активність захворювання при зачатті або під час вагітності пов'язана з ризиком передчасних пологів та низькою вагою дитини при народженні (EL3). Ризик вроджених аномалій у дітей жінок з виразковим колітом, здається, не збільшений (EL2). Вплив препаратів для лікування виразкового коліту на плід супроводжується низьким ризиком для дитини, крім метотрексату та талідоміду (EL2)

Додаткову інформацію про вплив на дітей можна знайти в Додаткових матеріалах, доступних на ECCO-JCC онлайн.

7.2. Лікування виразкового коліту під час вагітності

Положення ECCO 7D (Положення 5A за van der Woude та співавт.)

З метою зниження ризику загострення хвороби під час вагітності необхідно підтримувати належне лікування виразкового коліту у тих пацієнтів, які хочуть зачати дитину (EL5). Спалахи загострення під час вагітності призводять до високого ризику несприятливих впливів на організм матері та плода. Такі спалахи потребують негайного і якісного лікування з метою запобігання цим ускладненням (EL3)

Пацієнти з ВК повинні продовжувати прийом ліків після зачаття, щоб уникнути спалахів хвороби та можливих пов'язаних з вагітністю ускладнень (див. положення 5F за van der Woude та співавт.). Завдяки їх профілю безпеки під час вагітності, похідні 5-аміносаліцилової кислоти (5-ASA) (переважно уникаючи 5-ASA з дибутилфталатним покриттям) та кортикостероїди слід розглядати як терапію першої лінії у випадку розвитку рецидиву.

Анти-TNF препарати можуть бути вибрані як варіант лікування у конкретних ситуаціях (див. положення 5C).

Призначення сульфазалазину повинно здійснюватися паралельно з високими дозами фолієвої кислоти. Хірургічне лікування ВК під час вагітності може призвести до передчасного її переривання у першому триместрі і передчасних пологів у третьому триместрі вагітності, але продовження захворювання вважають таким, що становить більший ризик для плода (див. положення 5E в van der Woude та співавт.).

Додаткову інформацію щодо лактації, ендоскопії та візуалізаційних методів можна знайти в Додаткових матеріалах, доступних на ECCO-JCC онлайн.

Розділ 8. Нагляд за колоректальним раком при виразковому коліті

8.1. Ризик колоректального раку при виразковому коліті

Хоча загальновізнано, що довготривалий ВК асоціюється з підвищеним ризиком колоректального раку (КРР), прогнозовані оцінки ризику значно відрізняються у різних дослідженнях. У 2001

році Eaden та співавт. провів мета-аналіз 116 досліджень і дійшов до висновку, що через 30 років тривалості захворювання сукупний ризик становив 18 %. Інший мета-аналіз показав, що об'єднане SIR (стандартизоване відношення захворюваності) для КРР у хворих на ВК складало 2,4. Однак ризик КРР з часом може знижуватися. Австралійське дослідження показало, що кумулятивна частота виникнення КРР складала 1 % на 10 років, 3 % на 20 років, і 7 % на 30 років. Це може відображати посилення реалізації стратегій нагляду, застосування препаратів, які контролюють запалення більш ефективно, або зміни підходу до підтримувальної терапії або колектомії.

Положення ECCO 8A

Ризик колоректального раку при виразковому коліті є вищим, ніж у загальній популяції. Ризик пов'язаний з тривалістю захворювання (EL2), ступенем (EL2), і тяжкою або постійною запальною активністю (EL2)

Хоча було заявлено, що КРР зустрічається рідко при тривалості захворювання менше 8 років, все ж таки до того часу може розвинути значна кількість пухлин, особливо у пацієнтів, що були у старшому віці на час появи коліту, або у пацієнтів з ПСХ. Пацієнти з поширеним колітом мають найбільший ризик розвитку колоректального раку, тоді як пацієнти з лівобічним колітом – середній рівень ризику. Ризик КРР не збільшується у пацієнтів з ВК із обмеженим ураженням прямої кишки. Варто відзначити, що гістологічне поширення захворювання, навіть без ендоскопічно виражених аномалій, може бути важливою детермінантою ризику колоректального раку.

Положення ECCO 8B

Супутній первинний склерозуючий холангіт (EL2), а також сімейна історія раку товстої кишки (EL3) свідчать про додатковий ризик колоректального раку

Найвагомішими факторами ризику, з якими пов'язують розвиток колоректального раку, є ПСХ (з підвищеним абсолютним ризиком до 31 %) та гістологічна активність захворювання. Постзапальні поліпи можуть бути маркерами тяжкості запалення у минулому і також були визнані сильними факторами ризику. Сімейна історія КРР також пов'язана з підвищеним ризиком, хоча за даними різних досліджень він відрізнявся. Jess та співавт. виявили, що чоловіки мали більший ризик розвитку колоректального раку (SIR: 2.6; 95 % CI: 2.2–3.0), ніж жінки (SIR: 1.9; 95 % CI: 1.5–2.3). У багатоваріантному логістичному регресійному аналізі КРР був пов'язаний з чоловічою статтю, тривалістю захворювання, поширеним колітом, супутнім ПСХ, середнім рівнем альбуміну та підвищеним показником CRP-альбуміну.

8.2. Спостереження

8.2.1. Скринінг і спостереження

З огляду на те, що підвищений ризик КРР пов'язаний з диспластичними змінами слизової оболонки товстої кишки, були розроблені програми спостережної колоноскопії, мета яких – зниження захворюваності і смертності від КРР. Ці програми спостереження передбачають не лише систематичне проведення колоноскопічної оцінки, а й перегляд клінічної картини і симптомів у пацієнтів, лікарських препаратів та результатів лабораторних досліджень, а також оновлення особистого та сімейного анам-

незу. На початку цих програм первинна скринінгова колоноскопія проводиться для переоцінки ступеня захворювання та підтвердження відсутності диспластичних уражень.

Положення ECCO 8C

Проведення спостережної колоноскопії дозволяє більш раннє виявлення колоректального раку і, відповідно, приводить до покращення прогнозу

8.2.2. Ефективність

Ефективність програм спостереження за допомогою колоноскопії ще має бути оцінена шляхом проведення рандомізованих контрольованих досліджень. Проте велика кількість знайдених випадків вказує на її позитивний вплив. Зменшення захворюваності на КРР, що було продемонстровано в недавніх дослідженнях, може бути доказом її ефективності, хоча й інші потенційні фактори (включаючи покращений контроль за перебігом захворювання) можуть мати відповідний вплив. Системний огляд, у якому аналіз даних був обмежений дослідженнями з контрольною групою, не зміг довести корисний вплив програм спостереження на зменшення смертності, пов'язаної з КРР, у пацієнтів з ВК.

Дві великі групи випадків показали поліпшення виживання при спостереженні за пацієнтами завдяки ранньому виявленню КРР. Три ретроспективних дослідження типу випадок-контроль показали кореляцію між спостережною колоноскопією та зниженням ризику КРР. Чітких даних, які б підтверджували користь від спостережної колоноскопії, все ще недостатньо.

8.2.3. Початкова скринінгова колоноскопія та графіки спостереження

Положення ECCO 8D (адаптовано з положення 13D за Anesse та співавт.)

Скринінгова колоноскопія має бути запропонована всім пацієнтам протягом 8 років від моменту появи симптомів хвороби з метою переоцінки ступеня захворювання та виключення дисплазії (EL5)

Положення ECCO 8E

У випадках, коли активність захворювання обмежується прямою кишкою, без ознак попереднього або поточного ендоскопічного та / або мікроскопічного запалення в ділянках проксимальніше прямої кишки, включення в програму регулярних спостережних колоноскопій непотрібне (EL2)

Положення ECCO 8F

У хворих із супутнім первинним склерозуючим холангітом щорічна спостережна колоноскопія повинна бути проведена після діагностики первинного склерозуючого холангіту, незалежно від активності захворювання ВК, його ступеня та тривалості (EL3)

Положення ECCO 8G (адаптовано з положення 13E за Anesse та співавт.)

Постійний нагляд повинен проводитися в усіх пацієнтів, крім хворих з проктитом (EL3). Пацієнти з ознаками високого ризику (наприклад, стриктура або дисплазія, виявлені протягом останніх 5 років, первинний склерозуючий холангіт, поширений коліт з тяжким активним запаленням) повинні отримати наступну спостережну колоноскопію, заплановану протягом 1 року (EL4). Пацієнти з середнім рівнем ризику повинні пройти наступне заплановане спостереження протягом 2 – 3 років. Фактори ризику середнього рівня включають екстенсивний коліт з легким або помірного ступеня активності запаленням, постзапальні поліпи або випадки колоректального раку в сімейному анамнезі у родичів першого ступеня спорідненості, діагностовані у віці 50 років і старше (EL5). Хворі, що не мають факторів ризику ні середнього, ні високого ступеня, повинні проходити наступні спостережні колоноскопії кожні 5 років (EL5)

Додаткову інформацію про фактори ризику колоректального раку з і без дисплазії у матеріалах біопсії можна знайти в Додаткових матеріалах, доступних на ECCO-JCC онлайн.

8.3. Колоноскопія

Положення ECCO 8H

Колоноскопичне спостереження найкраще проводити під час ремісії виразкового коліту, тому що інакше складно розрізнити дисплазію та запалення у матеріалах біопсії слизової оболонки (EL5)

Як і при скринінгових колоноскопіях у здорового населення, якість підготовки пацієнтів з ВК до колоноскопії істотно впливає на частоту виявлення ураження. Якісна підготовка кишечника має важливе значення для ефективної спостережної колоноскопії. У випадках, коли наявний надлишок залишків фекалій, необхідно розглядати проведення повторної колоноскопії.

Положення ECCO 8I

Колоноскопія спостереження повинна враховувати місцеві вимоги і практики. Хромоендоскопія з цільовими біопсіями доведено збільшує частоту виявлення дисплазії (EL2). Натомість, рандомні біопсії (квадрантні біопсії через кожні 10 см) і цільові біопсії будь-якого видимого ураження повинні виконуватися, якщо проводиться ендоскопія білого світла (EL3). Якщо є така можливість, рекомендується проведення ендоскопії високої роздільної здатності

Ендоскопічне обладнання, підготовка пацієнтів та методи діагностики за останні роки значно удосконалилися. Обладнання високої роздільної здатності покращує якість зображень і, отже, може поліпшити частоту виявлення дисплазії. У недавньому спостережному дослідженні колітів було показано, що колоноскопія з високою роздільною здатністю покращує виявлення дисплазії, порівняно зі стандартними методами визначення. Було доведено, що цільові біопсії не поступаються рандомним біопсіям за ефективністю виявлення неоплазії під час проведення колоноскопій в рандомізованому контрольованому дослідженні.

Виявлення дисплазії під час спостережної колоноскопії може бути покращене завдяки розпиленню барвників, які висвітлюють тонкі зміни архітектури слизової оболонки кишечника. Використання цієї техніки, а також проведення рандомних біопсій візуально нормальної слизової оболонки мають незначну додаткову цінність, хоча вони і дають змогу оцінити ступінь та поширеність захворювання.

Результати хромоендоскопічних досліджень з використанням метиленового синього або індигокарміну схожі.

Мета-аналіз шести досліджень (1 277 пацієнтів) показав, що, при аналізі кожного індивідуального випадку (кількість хворих, яких необхідно лікувати, (NNT) становила 14,3), різниця у частоті виявлення дисплазії за допомогою хромоендоскопії та ендоскопії білого світла (WLE) становила 7 % (95 % ДІ: 3,2–11,3). Абсолютна різниця у кількості визначених пошкоджень, виявлених за допомогою цільових біопсій, становила 44 % (95 % ДІ: 28,6–59,1), а плоскі ураження становили 27 % (95 % ДІ 11,2–41,9), обидва показники свідчили на користь хромоендоскопії. Інший мета-аналіз, що був орієнтований на визначення діагностичної точності хромоендоскопії в порівнянні з гістологічним дослідженням при виявленні інтраепітеліальної неоплазії, довів, що рівень чутливості хромоендоскопії складає 83,3 %, а рівень специфічності – 91,3 %. Перевага хромоендоскопії, порівняно з ендоскопією білого світла, при виявленні дисплазії також була доведена в реальних дослідженнях за межами клінічних випробувань. Цей факт не змінюється залежно від знань оператора або залежно від наявності ендоскопічного обладнання високої роздільної здатності. На сьогодні

вузькосмугові методи візуалізації, а також ендомікроскопія, не можуть бути рекомендовані при проведенні скринінгу дисплазії при запальних захворюваннях кишечника.

Додаткову інформацію можна знайти в Додаткових матеріалах, що доступні на ECCO-JCC онлайн.

8.4. Хіміопрофілактика

8.4.1. Месаламін і колоректальний рак

Додаткову інформацію можна знайти в Додатковому матеріалі, доступному на ECCO-JCC онлайн.

8.4.2. Відбір пацієнтів для хіміопрофілактики препаратами похідних 5-аміносаліцилової кислоти (5-ASA)

Положення ECCO 8J

Хіміопрофілактика з використанням препаратів месаламіну може зменшити захворюваність на колоректальний рак при виразковому коліті (EL2). Існує недостатньо доказів за або проти хіміопрофілактики препаратами тіопурину

У гніздовому дослідженні типу випадок-контроль когорти CESAME, скоректованому за схильністю до отримання 5-ASA, був проведений субаналіз у хворих на запальне захворювання кишечника з або без тривалого (>10 років) і поширеного (>50 % слизової оболонки кишечника в будь-який час) коліту. Співвідношення захисних шансів було значним для пацієнтів з тривалим поширеним колітом (ОР: 0,5; 95 % ДІ: 0,2–0,9), чого не спостерігалось у інших хворих (ОР: 0,8; 95 % ДІ: 0,3–1,7). Це свідчить про хіміопрофілактичний вплив 5-ASA у пацієнтів з відомими факторами ризику дисплазії або раку.

Однак, дані про ефект хіміопрофілактичного впливу 5-ASA при ВК не обмежуються особами з підвищеним ризиком, що обґрунтовує застосування безперервної хіміопрофілактики з моменту встановлення діагнозу в усіх пацієнтів, крім тих, хто має ізольований проктит.

Додаткову інформацію можна знайти в Додаткових матеріалах, доступних на ECCO-JCC онлайн.

8.4.3. Імуносупресанти

ІМ (наприклад, тіопурини та MTX) та біологічні препарати (анти-TNF) теоретично або підвищують ризик розвитку колоректального раку через імуносупресію, або здійснюють хіміопрофілактичний вплив за рахунок зниження хронічного запалення слизової оболонки. Інформації щодо MTX або анти-TNF немає, а дані про тіопурини є суперечливими. До них належать опубліковані дослідження, спеціально розроблені для вивчення хіміопрофілактичного ефекту тіопуринів на ризик розвитку колоректального раку при запальному захворюванні кишечника. Недавній мета-аналіз не виявив суттєвого хіміопрофілактичного впливу тіопуринів (ОР: 0,87; 95 % ДІ: 0,71–1,06.). Ці дані не змінилися при аналізі підгруп двох популяційних досліджень (ОР: 0,87; 95 % ДІ: 0,71–1,06), тринадцяти досліджень у клініках (ОР: 0,87; 95 % ДІ: 0,59–1,09), семи когортних досліджень (ОР: 0,93; 95 % ДІ: 0,67–1,28) або восьми досліджень типу випадок-контроль (ОР: 0,83; 95 % ДІ: 0,65–1,08). Нещодавнє спостережне когортне дослідження від групи CESAME показало, що пацієнти з давнім поширеним колітом при терапії тіопурином можуть мати менший загальний ризик колоректального раку, ніж пацієнти, які не отримують лікування тіопуринами (HR: 0,28; 95 % ДІ: 0,1–0,9). Однак на сьогодні немає достатніх доказів за чи проти рекомендації хіміопрофілактики тіопуринами; проте відомо, що

тіопурини можуть збільшити ризик виникнення раку сечовивідних шляхів, гострої мієлоїдної лейкемії (ГМЛ), мієлодиспластичного синдрому, лімфопроліферативних розладів і немеланомного раку шкіри.

8.4.4. Інші препарати

Додаткову інформацію про інші препарати для хіміопрофілактики можна знайти в Додаткових матеріалах, доступних на ECCO-JCC онлайн.

8.5. Тактика ведення дисплазії

Терапевтичні рекомендації щодо лікування дисплазії при ВК базуються на макроскопічній картині (поліпоїдна, неполіпоїдна або макроскопічно невидима) і мікроскопічних характеристиках ураження (невизначений, низький ступінь або високий ступінь).

8.5.1. Мікроскопічна картина при дисплазії

Визначення дисплазії, яке широко використовують сьогодні, було запропоновано Ridell та співавт. у 1983 р. Дисплазія визначалася як явно виражена неоплазія епітелію, обмежена базальною мембраною, без вторгнення в lamina propria. Дисплазія є найкращим і найнадійнішим маркером підвищеного ризику злоякісності у пацієнтів з ЗЗК.

Сьогодні дисплазію (інтраепітеліальну неоплазію) зазвичай поділяють за ступенем неопластичного перетворення на три морфологічні категорії: невизначена, низького ступеня (ДНС) або високого ступеня (ДВС). Тим не менш, дисплазія розвивається швидше за прогресивною (безперервною) шкалою, а не в окремих категоріях. Це призводить до значної мінливості в інтерпретації ступеня дисплазії навіть серед досвідчених спеціалістів у сфері шлунково-кишкових патологій. Найвищого рівня узгодженості було досягнуто щодо категорії ДВС та для зразків, які вважають негативними за наявності дисплазії, і значно нижчого – для зразків у невизначеній та ДНС категоріях. Ці обмеження при оцінці дисплазії привели до рекомендації залучення до розгляду результатів гістологічних досліджень другого експерта в галузі шлунково-кишкових захворювань.

Положення ECCO 8K

Наявність дисплазії низького та високого ступенів має бути підтверджена незалежним спеціалістом-патологом

8.5.2. Макроскопічна структура дисплазії

У літературі існують певні розбіжності щодо застосування визначень для позначення макроскопічних характеристик диспластичних уражень при ВК. Такі терміни, як «пов'язане з дисплазією ураження або новоутворення» (відомі як «DALM»), аденомоподібні, неаденомоподібні, плоскі, – часто викликають плутанину серед ендоскопістів, оскільки їх використовують для опису великої кількості різних за формою уражень. Тому, відповідно до міжнародного консенсусу SCENIC, цих визначень треба уникати.

Дисплазію, виявлену під час обстеження, поділяють на три категорії: поліпоїдна, неполіпоїдна та ендоскопічно невидима.

Під поліпоїдним ураженням розуміють утворення на ніжці (Паризький тип Ір – прикріплений до слизової оболонки стеблом) або сидяче утворення (Паризький тип Іс – не прикріплений до слизової оболонки стеблом, коли вся основа дотикається до

слизової оболонки), які виступають зі слизової оболонки у просвіті кишки на $\geq 2,5$ мм. Ці ураження, як правило, доступні для ендоскопічного видалення за допомогою рутинних ендоскопічних методів.

«Неполіпoidні» ураження належать до Паризького типу ІІа (поверхня підвищена на $< 2,5$ мм), ІІб (пласка – без виступу), ІІс (западаюча), оксамитові осередки, бляшки, нерівномірні шишки та вузлики, бородавкоподібні потовщення, суцільні ураження, стриктури та новоутворення з широкою основою, які можуть бути доступними для видалення за допомогою колоноскопічної поліпектомії. Поліпoidні та неполіпoidні новоутворення розрізняють за їх макроскопічним (ендоскопічним) зовнішнім виглядом. Визначення гістологічних особливостей може бути корисними, хоча обидва види уражень можуть виявитися ідентичними. Ендоскопічно невидима дисплазія означає дисплазію, виявлену при гістологічному дослідженні, при відсутності видимого ураження при колоноскопії.

8.5.3. Ведення ендоскопічно видимої (виступаючої) дисплазії

Положення ECCO 8L

Для адекватного лікування поліпoidної дисплазії можна проводити поліпектомію за умови, що новоутворення може бути повністю видалене, та немає ніяких доказів неполіпoidної або невидимої дисплазії в іншому місці товстої кишки (EL2)

Положення ECCO 8M

Неполіпoidні диспластичні ураження можна лікувати ендоскопічно в окремих випадках. Якщо можна досягти повної резекції; якщо немає ознак неполіпoidної або невидимої дисплазії в будь-яких інших місцях в товстому кишечнику, при цьому необхідно проводити регулярні спостережні колоноскопії ((EL 5).

Усім іншим пацієнтам з неполіпoidною дисплазією повинна бути зроблена колектомія, незалежно від класу дисплазії, виявленого при аналізі біопсії (EL2)

Положення ECCO 8N

Поліпи з дисплазією, що виникають проксимально від сегментів із макроскопічним або гістологічним ураженням, вважають спорадичними аденомами і відповідно лікують (EL2)

Поліпoidну дисплазію, що виникає в сегменті кишечника в даний час або раніше, на фоні коліту, можна адекватно лікувати за допомогою поліпектомії та постійного моніторингу. Чотири дослідження показали незначну різницю частоти виявлення поліпів при подальшому моніторингу між пацієнтами з ВК і поліпoidною дисплазією, а також між пацієнтами з ВК та спорадичними аденомами, або між цими двома групами пацієнтів з ВК та контрольною групою пацієнтів зі спорадичними аденомами та без ВК. Нещодавні літературні дані підтримують цю стратегію.

За даними клініки St. Mark's Hospital, Великобританія, дослідження когорти із 172 пацієнтів з ДНС показало, що сукупна частота розвитку ДВС або КРР через 5 років після первинного виявлення поліпoidної дисплазії складала 6 %. Мета-аналіз 10 досліджень, який включав 376 пацієнтів, продемонстрував, що загальна частота КРР після ендоскопічної резекції поліпoidної дисплазії становила 5,3 випадку на 1000 пацієнтів-років під час подальшого спостереження (95 % ДІ: 2,6-10,1 випадку) Таким чином, за умови, що поліпoidне ураження може бути повністю видалене, при відсутності дисплазії по краях зразка, а також за відсутності будь-яких ознак наявності неполіпoidної або невидимої дисплазії в іншому місці товстої кишки, колектомія не є обов'язковою. Важливо отримати матеріали для біопсії безпосередньо з навколишньої

пласкої слизової оболонки, щоб впевнитися у відсутності суміжної дисплазії. Хворі, яким проводиться ендоскопічна резекція поліпів, мають приблизно 10-кратний ризик подальшого розвитку дисплазії. Проведення ретельного моніторингу, бажано із застосуванням хромоендоскопії, рекомендується за 3–6 місяців до відновлення щорічного спостереження. Часткова резекція товстої кишки, при наявності видимої дисплазії, яка не може бути видалена ендоскопічно, або ж наступне спостереження у контексті ДНС також може бути потенційним варіантом лікування.

Неполіпoidна дисплазія є більш зловисною знахідкою. Розвиток цих уражень був нещодавно глибоко вивчений. Автори досліджували 172 пацієнтів з ВК з діагнозом ДНС у когорти спостереження в St Marks Hospital. Кумулятивний рівень розвитку ДВС або КРР через 5 років становив 6,0 % для поліпoidної дисплазії і 65,2 % для неполіпoidної дисплазії. Крім того, неполіпoidна дисплазія була більш схильна до мультифокального ураження, порівняно з поліпoidними ураженнями, і часто прогресувала до синхронного КРР. Ці дані підтверджують результати попередніх досліджень, які свідчили про сильну асоціацію метахронної або синхронної карциноми з неполіпoidною дисплазією, що коливалася від 38 % до 83 %. З цієї причини пацієнтам з ВК та ендоскопічно нерезектабельним неполіпoidним новоутворенням негайно повинна бути проведена колектомія, незалежно від ступеня дисплазії, виявленої при біопсії. На сьогодні не існує досліджень, присвячених визначенню довгострокових перспектив та наслідків у пацієнтів, яким проводилась ендоскопічна резекція неполіпoidних диспластичних новоутворень. Підгруповий аналіз вищезгаданого дослідження Санкт-Марка показав, що у одного з восьми пацієнтів (12,5 %), з тих, кому була проведена ендоскопічна резекція малих неполіпoidних ДНС (всі < 1 см), розвинувся КРР групи А за класифікацією Дюкса з середнім періодом спостереження від 44 місяців. Хоча ці дані слід інтерпретувати з обережністю, з огляду на невелику кількість випадків, це означає, що колектомія може бути не завжди необхідною для підгрупи пацієнтів з діагнозом неполіпoidної дисплазії. Крім того, одне дослідження показало, що пацієнти, найімовірніше, відмовляться від колектомії, якщо їм буде сказано, що у них є дисплазія та існує 20 % ризик розвитку КРР «прямо зараз». Виходячи з цього, незважаючи на відсутність доказів, можна вважати виправданим продовження спостереження, якщо неполіпoidне новоутворення може бути повністю видалене і якщо немає ніяких доказів щодо невидимої або неполіпoidної дисплазії в іншому місці товстої кишки. У всіх випадках має відбуватися повне обговорення всіх даних з пацієнтами, щоб вони були в курсі потенційного ризику та переваги використання будь-якого підходу (ендоскопічна резекція проти колектомії). Знову ж таки, тісний моніторинг, бажано з хромоендоскопією, рекомендується через 3–6 місяців, перед поверненням до річного спостереження. Нарешті, якщо поліпозне новоутворення виникає в ділянці проксимальніше мікроскопічного рівня запалення, без дисплазії у пласкій слизовій оболонці, воно може розглядатися як спорадична аденома і підлягати відповідному лікуванню.

8.5.4. Ведення ендоскопічно невидимої дисплазії

Макроскопічно невидима дисплазія – це дисплазія, яка виявляється при проведенні рандомних біопсій при відсутності видимих уражень під час колоноскопії. Складно оцінити її справжній

ризик, оскільки багато «невидимих» диспластичних уражень, про які повідомляли попередні дослідження, були зафіксовані до відеоендоскопічної ери. Цей факт ускладнює розуміння, чи ці ураження дійсно являли собою невидиму дисплазію, чи це були просто маленькі неполіпоїдні ураження, які раніше не були виявлені, але які тепер можна візуалізувати за допомогою новітніх технологій. Проте існують непрямі докази того, що невидима дисплазія стає рідкістю. У огляді 10 проспективних досліджень за Bernstein та співавт., проведеному у довідеоендоскопічні часи (опубліковано в 1994 році), більшість дисплазій була невидимою ($272/312 = 87\%$). Це суперечить останнім даним когортного дослідження St Mark у хворих з ВК, у яких було виявлено ДНС, у якому лише 16 з 172 (9%) мали невидимі дисплазії.

Ці спостереження вказують на те, що більшість випадків невидимої дисплазії, зафіксованих у старих дослідженнях, можливо, являли собою незначні ураження, які неможливо було виявити за допомогою старих ендоскопів. На основі цього спостереження, у випадках, коли дисплазія визначається при рандомній біопсії, необхідно направити пацієнта до ендоскопіста, який має досвід спостереження за запальними захворюваннями кишечника, з метою проведення повторного обстеження, бажано з хромоендоскопією з використанням ендоскопа високої чіткості, щоб визначити, чи ураження є добре обмеженим і може бути видалене та для оцінки синхронної дисплазії.

У недавньому дослідженні St Mark повідомлялося, що частота виявлення для неполіпоїдних уражень була значно вищою при застосуванні хромоендоскопії, порівняно зі стандартною колоноскопією білого світла. Хоча це слід тлумачити з обережністю, з огляду на те, що це дослідження не було спеціальним, проте він підтримує переобстеження цих пацієнтів із застосуванням більш досконалих методів.

Якщо в тій самій ділянці товстої кишки, де вже існує невидима дисплазія, виявляють видиме ураження, пацієнтів потрібно вести належним чином, як описано в розділі 8.5.3. Якщо не виявлено видимого ураження, ведення пацієнтів залежить від ступеня первинної дисплазії. Вважають, що негайний і наступний ризики розвитку КРР у пацієнтів з невидимою ДНС є достатньо високими, щоб рекомендувати їм проведення колектомії (розглянуто в настановах ЕССО від 2012 року).

Рекомендації щодо оптимального ведення пацієнтів з ВК із ендоскопічно невидимими ДНС є більш суперечливими, тому що ризик прогресування до більш розвиненої неоплазії сильно відрізняється у різних літературних джерелах (розглянуто в настановах ЕССО від 2012 року). Його рівні можуть варіювати від низьких, як 3% після 10 років, до високих, як 53% за 5 років з дати початкового виявлення. У недавньому дослідженні St Mark, частота 5-річного прогресування складала 21,9%, що було вище, ніж частота прогресування при поліпоїдних ураженнях (6,0%), але нижче, ніж при неполіпоїдних ураженнях (65,2%).

Оскільки актуальність існуючих доказів є сумнівною і наявні доповіді є суперечливими, на сьогодні не існує достатніх доказів для оцінки балансу ризику та користі від колектомії при ендоскопічно невидимій ДНС. Рішення про проведення колектомії або ж продовження спостереження у пацієнтів з ДНС слід приймати індивідуалізовано і докладно обговорювати за участі пацієнта, гастроентеролога та колоректального хірурга. Колектомія прибере ризик КРР, але якщо пацієнт не бажає її виконувати, рекомендується продовження щорічного спостереження. У Настанові ЕССО з ендоскопії 2013 року рекомендовано проведення повторної хромоендоскопічної колоноскопії з додатковими рандомними біопсіями протягом 3 місяців пацієнтам із підтвердженою ДНС у слизовій оболонці без пов'язаного ендоскопічно видимого ураження.