

Медицински университет – София
Медицински факултет
Катедра по Гастроентерология
УМБАЛ „Царица Йоанна – ИСУЛ“

Д-р Христо Янков Вълков

**Профилактика на колоректалния рак при пациенти с
възпалителни чревни заболявания**

АВТОРЕФЕРАТ

на дисертационен труд за присъждане
на образователна и научна степен
„ДОКТОР“

Област на висше образование 7. Здравеопазване и спорт,
професионално направление 7.1 Медицина,
научна специалност: „Гастроентерология“

Научен ръководител:

проф. д-р Пламен Иванов Пенчев, дм.

София

2023

Дисертационният труд се състои от 248 страници с включените литературни източници и съдържа 79 таблици и 77 фигури. В докторантската разработка като собствени резултати са представени четири отделни проучвания. Библиографията в дисертационния труд включва 489 литературни източника. Номерата на таблиците и фигурите в автореферата не съответстват на номерацията им в единния дисертационен труд.

Изследванията са направени в Катедра по гастроентерология на Медицински факултет при МУ-София; Клиника по гастроентерология на УМБАЛ „Царица Йоанна-ИСУЛ“; Център по Молекулна Медицина, Катедра Медицинска химия и биохимия към Медицински университет – София.

Материалите по защитата са на разположение в библиотеката на Медицински факултет, МУ-София, ул. „Св. Георги Софийски“ № 1 и са публикувани на интернет страницата на МУ-София.

Дисертационният труд е обсъден и насочен за защита на разширен катедрен съвет на Катедра по гастроентерология към Медицински факултет при Медицински университет София, където докторантът работи като асистент.

Научно жури

Вътрешни членове:

- 1. Проф. д-р Борислав Георгиев Владимиров, дм** – вътрешен член за МУ-София, Катедра по гастроентерология на Медицински факултет при МУ-София
- 2. Проф. д-р Росен Кирилов Николов, дм** - вътрешен член за МУ-София, Катедра по вътрешни болести на Медицински факултет при МУ-София

Външни членове:

- 1. Доц. д-р Антония Йорданова Атанасова, дмн** – външен член за МУ-София, Медицински университет Варна
- 2. Доц. д-р Мариана Пенкова Радичева, дм** – външен член за МУ-София, Тракийски университет – Стара Загора
- 3. Доц. д-р Николай Гогов Кръстев, дмн** - външен член за МУ-София, Медицински университет – Пловдив

Резервни членове:

- 1. Проф. д-р Ваня Александрова Герова - Нанкова, дм** - вътрешен резервен член за МУ-София, Катедра по гастроентерология на Медицински факултет при МУ-София
- 2. Доц. д-р Милко Божидаров Мирчев, д.м** – външен резервен член за МУ-София, Медицински университет Варна

Технически сътрудник: Таня Евтимова Мишева

Публичната защита на дисертационния труд ще се състои на **28.04.2023 г. от 13.00 часа** в учебна зала на Клиника по гастроентерология, УМБАЛ“ Царица Йоанна-ИСУЛ“, ул. „Бяло море“ № 8, София 1527.

Съдържание

1. СЪКРАЩЕНИЯ	стр. 5
2. ВЪВЕДЕНИЕ	стр. 7
3. ЦЕЛ И ЗАДАЧИ	стр. 8
4. МАТЕРИАЛИ И МЕТОДИ	стр. 9
4.1 Ретроспективното проучване за периода 01.01.2012 - 31.12.2020.....	стр. 9
4.2 Употребата на дигиталната платформа UR-CARE за отдиференциране на пациенти с ХВЧЗ и повишен риск от КРК.....	стр. 13
4.3 Ендоскопски скрининг и проследяване за КРК при пациенти с ХВЧЗ.....	стр. 14
4.4 MiR-21 и MiR-31 като неинвазивни маркери за отдиференциране на пациенти с ХВЧЗ и дебелочревно засягане от такива с КРК без съпътстващо ХВЧЗ.....	стр. 18
4.5 Статистически методи/анализи и програми, използвани в дисертационния труд.....	стр. 23
5. РЕЗУЛТАТИ	стр. 25
5.1 Ретроспективното проучване за периода 01.01.2012 - 31.12.2020	стр. 25
5.1.1 Демографски и клинични характеристики на всички включени в ретроспективното проучването пациенти с ХВЧЗ със засягане на ректум и/или колон.....	стр. 25
5.1.2 Колоректална дисплазия при пациенти с ХВЧЗ и засягане на ректум и/или колон.....	стр. 34
5.1.3 КРК при пациенти с ХВЧЗ и засягане на ректум и/или колон.....	стр. 51
5.1.4 Първичен склерозиращ холангит като рисков фактор за дисплазия и КРК.....	стр. 53
5.1.5 Фиброколоноскопиите като златен стандарт за откриване на дисплазия и КРК при ХВЧЗ.....	стр. 55
5.1.6 Диагноза на КРК преди диагностицирането на ХВЧЗ.....	стр. 58
5.2 Употребата на дигиталната платформа UR-CARE за отдиференциране на пациенти с ХВЧЗ и повишен риск от КРК	стр. 59
5.3 Ендоскопски скрининг и проследяване за КРК при пациенти с ХВЧЗ	стр. 61
5.4 MiR-21 и MiR-31 като неинвазивни маркери за отдиференциране на пациенти с ХВЧЗ и дебелочревно засягане от такива с КРК без съпътстващо ХВЧЗ	стр. 65
6. ОБСЪЖДАНЕ	стр. 80
6.1 Ретроспективното проучване за периода 01.01.2012 - 31.12.2020	стр. 80

6.1.1 Общи данни.....	стр. 80
6.1.2 Значението на аденомите и сератните полипи с дисплазия при пациенти с ХВЧЗ със засягане на ректум и/или колон като преканцерозни лезии за КРК.....	стр. 81
6.1.3 КРК при пациенти с ХВЧЗ и засягане на ректум и/или колон.....	стр. 87
6.1.4 ПСХ като рисков фактор за дисплазия и КРК при пациенти с ХВЧЗ и засягане на ректум и/или колон.....	стр. 91
6.1.5 Фиброколоноскопиите като златен стандарт за откриване на дисплазия и КРК при ХВЧЗ.....	стр. 92
6.1.6 Диагноза на КРК преди диагностицирането на ХВЧЗ.....	стр. 93
6.2 Употребата на дигиталната платформа UR-CARE за отдиференциране на пациенти с ХВЧЗ и повишен риск от КРК.....	стр. 94
6.3 Ендоскопски скрининг и проследяване за КРК при пациенти с ХВЧЗ.....	стр. 96
6.4 MiR-21 и MiR-31 като неинвазивни маркери за отдиференциране на пациенти с ХВЧЗ с дебелочревно засягане от такива с КРК без съпътстващо ХВЧЗ.....	стр. 101
7. ИЗВОДИ.....	стр. 105
8. ПРИНОСИ.....	стр. 107
9. Публикации, национални и международни участия на конгреси и научни конференции във връзка с дисертацията.....	стр. 108
10. Одобрени научни проекти във връзка с дисертационния труд.....	стр. 109
11. ПРИЗНАТЕЛНОСТ.....	стр. 110
12. ПРИЛОЖЕНИЕ.....	стр. 111
13. БИБЛИОГРАФИЯ.....	стр. 119

1. СЪКРАЩЕНИЯ

На кирилица:

БК - болест на Крон

ДНК - дезоксирибонуклеинова киселина

ЗК – здрави контроли

кДНК - комплементарна ДНК

КП - клинична пътека

КРК - колоректален карцином

микроРНКи - микрорибонуклеинови киселини

МКБ - международна класификация на болестите

НСПВС - нестероидни противовъзпалителни средства

ПСХ - първичен склерозиращ холангит

УК - улцерозен колит

ФКС – фиброколоноскопия

ХВЧЗ - хронични възпалителни чревни заболявания

На латиница:

5 - ASA – 5 - aminosalicylates

AA – Acetic acid

Ad - Adenomas

AGA - American Gastroenterological Association

ASGE - The American Society for Gastrointestinal Endoscopy

AZA - Azathioprine

BWI - Backwash ileitis

CART - Classification And Regression Tree

CDAI - Crohn's Disease Activity Index

DCE – Dye – based chromoendoscopy

ECCO - European Crohn's and Colitis Organisation

EMR - Endoscopic mucosal resection

FACILE - Frankfurt Advanced Chromoendoscopic IBD Lesions

FAP - Familial adenomatous polyposis

FDR – First - degree relative

HD-WLE - High Definition White Light Endoscopy

HGD – High - grade dysplasia
HP - Hyperplastic polyp
IBD - U - Inflammatory bowel disease unclassified
JNET - Japan NBI Expert Team
LGD - Low grade dysplasia
MCA - Multiple correspondence analysis (MCA)
MicroRNAs; miRNAs; miRs – Micro – ribonucleic acids
NBI- Narrow - band imaging
NPV - Negative predictive value
PIPs - Post-inflammatory polyps
PP - Pseudopolyp
PPV- Positive predictive value
ROC - Receiver Operating Characteristic
RT-qPCR - Reverse transcription quantitative real-time PCR
SCENIC - International Consensus Statement on Surveillance and Management of Dysplasia
in Inflammatory Bowel Disease
SDR – Second - degree relative
SP – Serrated polyp
SSL - Sessile serrated lesion
SSLD - Sessile serrated lesion with dysplasia
TSA - Traditional serrated adenoma
UDCA - Ursodeoxycholic acid
UR - CARE - United Registries for Clinical Assessment and Research
VCE - Virtual chromoendoscopy

2. ВЪВЕДЕНИЕ

Въпреки неимоверните усилия на цялата медицинската общност хроничните възпалителни чревни заболявания (ХВЧЗ) и към момента представляват своеобразна загадка по отношение на техните етиопатогенетични механизми на възникване. Невъзможността да се изяснят напълно сложните и комплексни пътища за зараждането на улцерозния колит (УК) и болестта на Крон (БК) загатва за дългия и труден път, който предстои да изминем до откриването на ключа за тяхното напълно разгадаване. Възходът в честотата на ХВЧЗ, липсата към момента на дефинитивно лечение и влошеното качество на живот на пациентите изправят пред изключително изпитание цялата медицинска общност. Основна движеща сила за медиците е възможността за осигуряване на пълноценен живот на пациентите с УК и БК, което е пряко свързано и с предотвратяването на всички потенциални усложнения, които могат да се наблюдават при тези болни.

Колоректалният карцином (КРК) представлява едно от най-тежките възможни усложнения при ХВЧЗ. Недвусмислена е огромната социална значимост на това онкологично заболяване сред населението. Като част от общата популация, пациентите с ХВЧЗ могат да развият КРК по добре изучените патогенетични механизми, но колоректалното възпаление при тях се явява един допълнителен рисков фактор за развитието на това малигнено заболяване. Глобално нарастващата честота на КРК на фона на покачващия се брой новодиагностицирани пациенти с УК и БК затвърждава едновременно актуалността и важността на тематиката. КРК е крайният резултат от един многостъпален процес, а очертаването на УК и дебелочревната БК като високо рискови за КРК подчертава необходимостта от провеждането при тези болестни единици на стриктна вторична и по възможност първична превенция. КРК представлява само един щрих в многоцветната картина от потенциални усложнения при ХВЧЗ, но проблемът за дебелочревната неоплазия при УК и БК продължава да бъде обект на задълбочени проучвания и да поддържа нестихващ интерес.

В широк план настоящият дисертационен труд съчетава ретроспективни и проспективни анализи. Основен промотор на докторантската дейност е задълбоченото и подробно илюстриране на клиничните, ендоскопските и хистоморфологичните особености на КРК и неговите преканцерозни лезии при пациенти с ХВЧЗ и колоректално засягане. Детерминирането на рисковите фактори и влиянието на терапевтичните подходи в развитието на дебелочревната неоплазия при ХВЧЗ с колоректално засягане представляват още един мотив за изготвянето на този научен труд. Възможността за препокриващата се клинична картина поставя друга фундаментална цел на дисертационния труд, а именно опит да се открият неинвазивни маркери за отдиференциране на ХВЧЗ с колоректално засягане от пациенти с доказан КРК без съпътстващ УК или БК. Отредено е и подобаващо място на хромоендоскопията с багрила като златен стандарт за скрининг и проследяване на КРК при пациентите с ХВЧЗ. Въпреки че представлява своеобразна капка в океана от научни данни, дисертационният труд се подчинява и на идеалистичната идея за създаването на национален регистър за пациенти с ХВЧЗ. Потенциалните ползи от такъв национален опис на болните с УК и БК е безспорен и ще хвърли светлина върху цялостния лик на тези пациенти. На фона на това обаче ще ни позволи и още по-стриктно проследяване на ХВЧЗ за КРК.

3. ЦЕЛ И ЗАДАЧИ

Целта на настоящия дисертационен труд е ретроспективно да се проучат организационните, клиничните, ендоскопските и хистоморфологичните данни на пациентите с УК, БК с дебелочревно засягане и неклассифицирано възпалително чревно заболяване (IBD-U), при които е намерена колоректална дисплазия или КРК и проспективно да се изследва ролята на ендоскопията с различни оцветителни техники за скрининг и проследяване за колоректална неоплазия при ХВЧЗ и използването на неинвазивни маркери за разграничаване на болни с ХВЧЗ с дебелочревно засягане от пациенти с КРК без съпътстващо ХВЧЗ.

За изпълнението на набелязаната цел си поставихме следните задачи:

- да се определи честотата, локализацията, ендоскопската и хистоморфологичната характеристика на колоректалната дисплазия при ХВЧЗ.
- да се оценят факторите, които се асоциират с колоректална дисплазия и да се детерминират потенциалните различия включително и терапевтичните такива между тези с дисплазия и тези без открита колоректална дисплазия до края на проследяването.
- да се проучи честотата на КРК сред изследваните пациенти с клиничните и хистоморфологичните данни.
- да се анализират показателите за качество на проведените колоноскопии при пациентите с УК и БК с дебелочревно засягане.
- да се анализира влиянието на оперативната интервенция по повод на КРК върху развитието на ХВЧЗ.
- да се изследва възможността чрез дигиталната платформа на UR-CARE да се идентифицират пациенти с ХВЧЗ и повишен риск за КРК.
- да се проучи приложимостта на хромоендоскопията в реалната клинична практика за скрининг и проследяване на пациенти с ХВЧЗ за колоректална дисплазия и КРК.
- да се изследва безопасността и ефективността на разрежена оцетна киселина (AA) като багрило за хромоендоскопия на дебело черво при пациенти с ХВЧЗ както и да се проучи комбинирането на AA + NBI в детекцията, характеризирането и предиктирането на хистологията на колоректалните преканцерозни лезии.
- да се изследва диагностичната стойност на miR-21-5p и miR-31-5p в плазма като неинвазивни маркери при пациенти с ХВЧЗ с дебелочревно засягане вкл. и при такива с колоректална дисплазия както и при болни с КРК без съпътстващо ХВЧЗ.

4. МАТЕРИАЛИ И МЕТОДИ

4.1 Ретроспективното проучване за периода 01.01.2012 - 31.12.2020

4.1.1 Селекция на пациентите

Клиника по гастроентерология на УМБАЛ „Царица-Йоанна“- ИСУЛ е един от водещите центрове в България за диагностика и лечение на ХВЧЗ. За ретроспективната извадка на всички хоспитализирани пациентите с ХВЧЗ, преминали през Клиниката, използвахме наличния болничен софтуер в УМБАЛ „Царица Йоанна-ИСУЛ“ - Global HIS. Global HIS е информационна система, която е предназначена за пълното автоматизиране на процесите по обслужване на дейностите в дадено болнично заведение. Този болничен софтуер позволява селектирането на пациентите с ХВЧЗ чрез въвеждането на съответната клинична пътека (КП) и кодовете на болестите по международна класификация на болестите (МКБ). Взеха се предвид промените на номера на КП за „Диагностика и лечение на болест на Крон и улцерозен колит за лица над 18 - годишна възраст“ през периода януари 2012 до декември 2020. За търсенето на пациентите се използваха номерът на КП и кодовете по МКБ за ХВЧЗ. Пациентите с ХВЧЗ, пролежали в Клиниката по гастроентерология в дадения изследван период, бяха експортирани първоначално в Microsoft Excel. Наличните екстрахирани лични данни за пациентите позволиха чрез Global HIS отново всеки един болен с ХВЧЗ да бъде анализиран поотделно чрез достъп до медицинската му документация при всяка една хоспитализация в изследвания деветгодишен период. Бяха събрани, анализирани и обобщени наличните пълни анамнестични, лични, клинични, образни, хистологични и ендоскопски данни на пациентите с ХВЧЗ при всяко едно пролежаване. За правилното интерпретиране на търсената информация задълбочено се анализира и наличното епикритично обсъждане на болните. За да се проучат задълбочено данните за колоректална дисплазия и КРК само при пациенти с ХВЧЗ и засягане на ректум и/или колон се обособиха следните включващи и изключващи критерии:

Включващите критерии за настоящото ретроспективно проучване са:

- Пълнолетие (възраст над 18 години)
- Доказано ХВЧЗ със засягане на ректум и/или колон (болни с УК; БК с локализация L2 и L3; IBD-U с изискуемата колоректална локализация)
- Достатъчно налична медицинска документация и информация, необходима за задоволяване целите и изпълняване задачите на проучването

Изключващи критерии за настоящото ретроспективно проучване са:

- ХВЧЗ, при които не е налично засягане на ректум и колон
- ХВЧЗ след тотална проктоколектомия
- Недостатъчно налична медицинска документация и информация

След спазване на включващите и изключващите критерии сред всички хоспитализирани пациенти с ХВЧЗ, преминали през Клиниката, в ретроспективния анализ се селектираха 470 (208 жени; 262 мъже) пациенти с ХВЧЗ (293 с УК; 168 с БК и 9 с IBD-U) и засягане на ректум и/или колон. Възрастта на пациентите при включването им в проучването е 44.09 ± 15.39

(mean \pm SD). Преобладаващо пациентите населяват градовете (87.7%). Възрастта на диагностициране на ХВЧЗ в цялата група пациенти е 37.20 \pm 14.66 (mean \pm SD) години, като 56.4% от пациентите са диагностицирани между 18 - и 39 - годишна възраст. 59.1% от всички анализирани пациенти имат давност на ХВЧЗ по-малка от осем години. Сред пациентите с УК преобладават тези с разпространен колит (44%), а при тези с БК 76.2% са с илео-колична локализация, като тези с нестриктуриращо, непенетриращо поведение (В1) на протичане са 53.6%. Хистологичните препарати с колоректална дисплазия и КРК при селектираните пациенти с ХВЧЗ са обработени, оценявани и преразглеждани в отделение по Обща и клинична патология на УМБАЛ „Царица- Йоанна-ИСУЛ“.

При изваждането и анализирането на всички пациенти с ХВЧЗ, хоспитализирани в Клиника по гастроентерология на УМБАЛ “Царица-Йоанна-ИСУЛ“ за периода 01.01.2012-31.12.2020, се установиха пет болни със собствена анамнеза за КРК преди диагнозата на ХВЧЗ. Така в ретроспективния анализ се обособи една отделна и независима група от петте пациенти, за да се анализира влиянието на оперативната интервенция по повод на КРК върху последващото развитие на ХВЧЗ.

4.1.2 Събиране на данните

При селектираните 470 пациенти със засягане на ректум и/или колон са събрани, анализирани и обобщени пълните анамнестични, лични, клинични, образни, хистологични и ендоскопски данни при всяко едно пролежаване. За правилното интерпретиране на търсената информация задълбочено се анализира и наличното епикритично обсъждане на болните при всяка отделна хоспитализация. Събраха се данни за пола, възрастта при включване в проучването, населеното място, година на раждане, времето на проследяване, давността на ХВЧЗ, възрастта на диагностициране на ХВЧЗ, наличието на първичен склерозиращ холангит (ПСХ), фамилна анамнеза за КРК и степента на родственоост, развитие на колоректална дисплазия, екстензията на УК, локализацията и поведението на БК, ендоскопските изследвания, наличието на псевдополипи, броя на релапсите/обостренията, налична анамнеза за КРК преди обособения деветгодишен период на проследяване, тютюнопушенето, употребата на алкохол, наличието на колоректални стриктури, наличието на backwash ileitis (BWI), наличието на оперативни интервенции на колон и ректум и развитието на КРК в периода на проследяване. Анализира се приема, общата давност и начина на приложение на 5-аминосалицилова киселина (5-ASA), приема и общата давност на употребата на азатиоприн (AZA), лечението с биологична терапия, употребата на статини, приема на аспирин и/или нестероидни противовъзпалителни средства (НСПВС), употребата на фолиева киселина, лечението с урсодезоксихолиева киселина (UDCA) и употребата на кортикостероиди със системно действие.

Възрастта на диагностициране на ХВЧЗ е определена, като след предварително известни ден/месец/година на раждане на пациента от медицинската документация се изчисли чрез програма неговата възраст на датата на диагностициране на ХВЧЗ. В случаите, когато е известна само годината на диагнозата на ХВЧЗ [преобладаващо в случай на давностно ХВЧЗ], за по-точно интерпретиране на времевия период и с цел избягване на статистически отклонения се взе предвид първия ден на месец юни. Определената или точно известната дата на диагностициране на ХВЧЗ послужи като отправна точка за определяне на общата

давност на ХВЧЗ, времето от диагнозата на ХВЧЗ до откриването на колоректалната дисплазия или КРК както и за детерминиране на времевия диапазон до редица други търсени събития с последващо определяне годините на болния. В някои случаи възрастта на пациента при търсеното събитие е налична в медицинската документация при съответната хоспитализация и не се налага да бъде изчислявана.

Наличието на съпътстващ ПСХ при пациентите с ХВЧЗ и засягане на ректум и/или колон е потвърдено чрез образни методи и/или е хистологично верифицирано.

В ретроспективния анализ се изследва значимостта на фамилната анамнеза за КРК с развитието на дисплазия или КРК. Бяха идентифицирани пациентите с първа степен родственици (FDR) (родители; пълнокръвни брат и/или сестра; деца) и втора степен родственици (SDR) (полукръвни братя и сестри; леля; чичо; баба и дядо) и КРК.

За определяне на екстензията/разпространението на болните с УК се използва Монреалската класификация (табл. 1) [1][2].

Таблица 1. Отражава Монреалската класификация за екстензията/разпространението на УК [1][2]

Разпространение	Засегнатата анатомична зона
E1 Язвен проктит	Възпалението е ограничено в ректума
E2 Левостранен язвен колит (дистален)	Обхващане на колоректум, дистално от лявата дебелочревна флексура
E3 Разпространен язвен колит (панколит)	Възпалението се разпростира и проксимално от лявата дебелочревна флексура (панколит)

За определяне на локализацията и поведението на БК се използва отново Монреалската класификация (табл. 2) [3][2].

Таблица 2. Отражава локализацията (L), поведението (V) на БК и наличието на перианална болест (p)

Локализация при БК
L1 тънкочревна
L2 дебелочревна
L3 илео-колична
Поведение на БК
V1 нестриктуриращо; непенетриращо
V2 стриктуриращо
V3 пенетриращо
V1-3 + (p) - Перианална болест

Като крайна точка в ретроспективното проучване се прие появата/диагнозата на първата колоректална дисплазия или КРК. За да определим статистически точно различията между пациентите с ХВЧЗ и колоректална дисплазия и тези без дисплазия се наложи всички анамнестични, клинични, терапевтични и ендоскопски събития и фактори да се анализират, обобщат и въведат в статистическите програми при тези с колоректална дисплазия само до търсеното събитие – появата/диагнозата на първата колоректална дисплазия в деветгодишния период на проследяване. Такъв статистически подход се предприе и за тези

пациенти, при които е диагностициран КРК в периода 01.01.2012 – 31.12.2020 или всички изменящи се във времето променливи се анализират до събитието – появата/диагнозата на КРК. Това позволява и вътрегрупово да се разгледат всички събития и фактори, които са се случили до появата на конкретното търсено от нас събитие – появата/диагнозата на колоректална дисплазия или КРК, а от друга страна дава възможност да се отдиференцират различията между пациентите с търсеното събитие и тези, при които не се наблюдава появата на това събитие.

За класификацията на колоректалната дисплазия при пациентите с ХВЧЗ използвахме утвърдената от SCENIC (International Consensus Statement on Surveillance and Management of Dysplasia in Inflammatory Bowel Disease) модифицирана Парижка класификация (табл. 3) [4][5].

Таблица 3. Отразява модифицираната Парижка класификация

Термин	Дефиниция
Видима дисплазия	Дисплазия, идентифицирана при таргетни биопсии от лезия, визуализирана при колоноскопия
Полипоидна	Лезия, която изпъква ≥ 2.5 мм. от лигавицата към лумена
Педункулирана	Лезия, прикрепена към лигавицата с краче
Сесилна	Лезия, прикрепена към лигавицата без наличието на краче или такива на широка основа
Неполипоидна	Лезия, която изпъква < 2.5 мм. от лигавицата към лумена на червото или въобще не изпъква над околната лигавица
Повърхностно повдигната	Лезия с изпъкналост, но < 2.5 мм. над мукозата
Плоска	Лезия, която е без изпъкналост над околната лигавица
Лезии с депресия	Част от лезията се намира под нивото на околната лигавица
Граници	
Разграничими граници	Границите на лезията могат да бъдат разграничени от околната лигавица
Неразграничими граници	Границите на лезията не могат да бъдат разграничени от околната лигавица
Невидима дисплазия	Дисплазия, установена при random биопсии (ненасочени биопсии) от мукозата на колона без видима лезия

За локализация на колоректалната дисплазия и КРК се обособиха ректум, ляв колон и десен колон. Като десен колон се определи цекум, колон асценденс, флексура хепатика и

колон трансверзум. Като ляв колон се определи лиеналната флексура, колон десценденс и сигма. TNM класификацията се използва за стадирането на КРК [6].

За да се проследят тенденциите в провеждането на фиброколоноскопии (ФКС) при пациентите с ХВЧЗ със засягане на ректум и/или колон ретроспективно, обстойно и задълбочено, са разгледани 1400 ендоскопски протокола на всички включени в деветгодишния период на проследяване болни със засягане на ректум и/или колон. Като тотална ФКС се определи тази, при която е огледан цекум или такава, при която се е навлязло в терминалния илеум (илеоколоноскопия). Ендоскопските протоколи, въведени в информационната болнична система Global HIS като извършени процедури или отразени директно в епикризата на болния за изследвания период, са прочетени и обработени. ФКС са проведени от лекари в Клиника по гастроентерология с различен опит и различно ниво на компетентност в областта на ендоскопията. Успоредно с това се направи анализ и на ендоскопските протоколи, предоставени от личната база данни на проф. Пенчев на същите селектирани пациенти със засягане на ректум и/или колон за посочения период, без да се допуска дублиране на ендоскопските процедури с тези от болничната информационна система и епикризите на пациентите. Крайната статистическа обработка на ендоскопските протоколи на селектираните пациенти със засягане на ректум и/или колон за периода 01.01.2012-31.12.2020 представлява съвкупност от анализирания ФКС от Global HIS/ епикризата на болния и предоставения материал от проф. Пенчев.

4.2 Употребата на дигиталната платформа UR-CARE за отдиференциране на пациенти с ХВЧЗ и повишен риск от КРК

Към момента на изграждане на дисертационния труд след предварително попълнено информирано съгласие в дигиталната платформа на UR-CARE са въведени общо 199 пациенти с ХВЧЗ (53.5% мъже; 96 с УК; 95 с БК и 8 IBD-U) от Клиника по гастроентерология на УМБАЛ „Царица Йоанна-ИСУЛ“. Регистрирането на пациентите е стартирано през 2019 година, като първоначално в регистрацията на болните участват двама лекари от Клиниката под ръководството на проф. Пенчев, като впоследствие под неговото ръководство за въвеждането на пациентите остава да отговаря един лекар от Клиниката. Информирани съгласие за включване в дигиталната платформа е предоставено както на хоспитализирани пациенти с ХВЧЗ, така и на такива, които са преминали амбулаторно през Клиниката.

“United Registries for Clinical Assessment and Research” (UR-CARE) е дигитална платформа, разработена от IBDIM-BЧЗ в Motion GmbH, Изследователския отдел на Европейската Крон и колит организация (ECCO) [7]. Ръководена от управителен съвет, състоящ се от водещи експерти по ХВЧЗ, UR-CARE позволява събирането на редица важни характеристики за състоянието на пациентите с ХВЧЗ, включително параклинични данни, ендоскопски и образни изследвания, терапевтични подходи и отчитане на профила на тяхната безопасност [7]. Чрез подробното въвеждане на лични и медицински данни в дигиталната платформа на UR-CARE се цели да се улесни и подобри ежедневната клинична грижа за болните с ХВЧЗ [7] както и да се подпомогне в бъдеще разплитането на етиопатогенетичните причини за БК и УК и разработването на нови терапии. Участието на пациентите е доброволно като в базата данни се въвежда информацията само на тези болни,

които са подписали информирано съгласие. Личните и медицински данни на пациентите включват:

- пълни имена, дата на раждане (видими само за съответната институция)
- данни за връзка с пациента като пощенски адрес, телефонен номер, имейл адрес (видими само за съответната институция)
- пол, националност, етнически произход
- цялата информация, събирана при рутинната ежедневна клинична грижа, като характеристики на заболяването, особености на пациентите, биологични данни, проведени прегледи за оценка на заболяването и видовете лечение, което е използвано включително медицинско и хирургично такова, като се описват и всички усложнения на заболяването

Възможността за актуализация на медицинските данни при всяко посещение на пациента позволява стриктното му проследяване и изваждането на съответните изводи и препоръки на самия лекар. UR-CARE е база данни, която е в съответствие с правото на Европейския съюз за защита на личните данни и поверителност като конфиденциалността на данните е осигурена в съответствие с най-новите разпоредби.

Основните водещи включващи критерии за регистриране в дигиталната платформа на UR-CARE са:

- пълнолетие (възраст над 18 години)
- доказано ХВЧЗ
- попълнен формуляр за информирано съгласие, с което пациентът с ХВЧЗ изразява доброволното си желание/съгласие да бъде включен в UR-CARE

По отношение на дисплазията UR-CARE предлага графа с падащо меню като са налице три опции за избор : „Да“ или с това се отразява наличието на дисплазия; „Не,“ или се отразява липсата на дисплазия; последната възможност е „Информацията не е налична“. Трябва да се отбележи, че графата за дисплазия не е задължителна за попълване.

4.3 Ендоскопски скрининг и проследяване за КРК при пациенти с ХВЧЗ

4.3.1 Проспективно набиране на пациенти

В проспективно проучване за периода 2019 – 2022 година са проведени 49 ФКС при 41 пациенти с ХВЧЗ (21 жени; 70.7% с УК, възраст 53.12 ± 12.717 години [mean \pm SD], средната давност на ХВЧЗ 14.95 години) с целенасочено търсене на колоректална неоплазия в Клиника по гастроентерология. Нехоспитализирани и хоспитализирани пациенти > 18 – годишна възраст с ХВЧЗ са включени в проучването. Дебелочревната подготовка е необходимо да е различна от лоша и неадекватна според Agonchick скалата. При пациентите трябва да е проведена тотална ФКС и да са в ендоскопска ремисия. Приоритетно са включвани пациенти, при които е налице по – голяма вероятност за откриването на колоректална неоплазия като : позитивна фамилна анамнеза за КРК; съпътстващ ПСХ; собствена анамнеза за КРК в миналото; собствена анамнеза за колоректална дисплазия в миналото; съпътстващ полипозен синдром; пациенти с УК с най-малко E2 екстензия.

4.3.2 Ендоскопска система и оборудване

Ендоскопските процедури са извършени с видеоколоноскоп Olympus Evis Exera III, CF-HQ190L (фиг.1А). Narrow - band imaging (NBI) режимът е разработен от производителя Olympus Medical Systems, Tokyo, Japan като неговото включване и изключване се осъществява посредством натискането на един бутон. Видеозаписите на проведените ендоскопски изследвания са съхранени чрез мобилното записващо устройство "MediCapture" (фиг.1В).



Фигура 1. (А) Илюстрира колоната на ендоскопа, с който са проведени ендоскопските изследвания (В) Показва мобилното записващо устройство "MediCapture"

При хромоендоскопията с багрила са използвани метиленово-синьо, индиго кармин и АА (фиг.2).



Фигура 2. Представя използваните багрила индиго кармин, метиленово-синьо и АА

Използваните концентрации при индиго кармин (0.03%-0.13%) и метиленово-синьо (0.04%-0.2%) са съобразени спрямо препоръките на SCENIC [4]. При АА са използвани концентрации 1.5% - 3%. Впръскването на багрилата се осъществява чрез спрей катетър на Olympus (фиг.3).



Фигура 3. Представява спрей - катетър за впръскване на багрила по време на ФКС

4.3.3 Ендоскопски процедури

При включените пациенти е проведена стандартна дебелочревна подготовка с три литра разтвор на полиетилен гликол в деня преди провеждането на ендоскопските процедури. Ендоскопските процедури са проведени основно от един ендоскопист с дългогодишен опит с ФКС при пациенти с ХВЧЗ.

При употребата на спрей - катетър същият се вмъква в биопсичния канал до изпъкване на неговия връх на 2 - 3 см. извън канала с последващо впръскване на багрилото. При панхромоендоскопия при постъпателното навлизане до цекум или терминален илеум се

използва само High Definition White Light (HD – WL) режим за щателна оценка на колоректалната мукоза. При отстъпателното излизане от цекум в дистална посока с апарата сегментно на всеки 20 - 30 см. се впръсква разтвора с багрилото чрез спрей - катетъра с последващо връщане на апарата и щателно оглеждане на оцветения сегмент, като излишното багрило и течност се засмукват за по-добра визуализация. При панхромоендоскопия с АА първоначално участъците се оглеждат с HD - WL на фона на впръсканата АА, след което се включва и NBI за допълнителна оценка и изследване допълващия се ефект между АА + NBI. При таргетно оцветяване с АА багрилото се впръсква върху самата суспектна лезия и около нея. Преди таргетната хромоендоскопия с АА суспектната лезия се окрива в HD - WL режим, след което се включва NBI за нейното повторно оглеждане и накрая лезията се оглежда и оценява с NBI на фона на впръсканата АА. Набра се и голям снимков материал, като по-голяма част от лезиите бяха заснети на фона на опцията “near focus” с цел по-добро качество на снимките на лезиите. От суспектните лезии се взе биопсичен щипков материал или се премина към тяхното директно ендоскопско отстраняване.

За отстраняването на дисплазиите са използвани полипектомични бримки на различни производители и с различни размери според големината и морфологията на лезията. В случаите когато преди ендоскопското отстраняване се налага повдигане на лезията се използва инжектор, с който се инжектира физиологичен р-р (0.9% NaCl) с разтворено в него метиленово – синьо.

Крайната оценка на лезиите се прави след преразглеждане на наличните видеозаписи от колоноскопията както и от направения снимков материал. Хистологично потвърдените дисплазии и КРК при пациентите с ХВЧЗ са оценени по модифицираната Парижка класификация [4][8]. При комбинирането на АА + NBI диспластичните лезии и КРК бяха оценени по Kudo [9][10][11] и Frankfurt Advanced Chromoendoscopic IBD Lesions (FACILE) [12]. В случаите когато при колоноскопията няма да се използва АА, диспластичните лезии са оценени само с NBI по FACILE и Japan NBI Expert Team (JNET) класификацията [13].

Според Kudo класификацията тип I са с кръгли ямки; тип II са със звездовидни или папиларни ямки; тип III се подразделят на две - IIIs с малки, кръгли тубуларни ямки (по-малки от тип I) и IIIl - кръгли и тубуларни ямки (по-големи от тип I), тип IV са с разклонени или мозъкоподобни ямки, тип V са с нарушена структура и неправилни. Докато тип I и II описват бенигни промени (нормална лигавица, хиперпластични или възпалителни полипи) и се обозначават като „non-neoplastic pit pattern“, то тип III-V описват с висока специфичност и чувствителност малигнни и неопластични изменения и се определят като „neoplastic pit pattern“ [9][10][11]. Когато „pit pattern“ на лезията не може да се причисли към никоя от гореописаните типове, същият се определя като неклассифицируем [14].

За различаване на неопластични/диспластични от не - неопластични лезии беше използвана FACILE класификацията, при която не се налага оценката на „pit pattern“ по Kudo. Основните предиктори за неоплазия/дисплазия според FACILE класификацията са неполипоидния фенотип, неправилната съдова архитектура, неправилния повърхностен „pattern“, както и белезите на възпаление в самата лезия [12].

JNET класификацията подразделя колоректалните полипи на тип 1, 2A, 2B и 3 въз основа на повърхностния и съдовия „pattern“ (табл.4) [13].

Таблица 4. Отражава JNET класификацията [13]

	ТИП 1	ТИП 2А	ТИП 2В	ТИП 3
Съдов „pattern“	Невидим	Правилен калибър, правилно разпределение	Различен калибър, неправилно разпределение	Зони, лишени от съдове. Прекъсване на дебели съдове
Повърхностен pattern	Правилни тъмни или светли петна Подобен на околната нормална лигавица	Правилен	Неправилен или неясен	Аморфни зони
Най-вероятна хистология	Хиперпластичен полип/ SSP	LG интрамукозна неоплазия	НГ Интрамукозна неоплазия/ повърхностен субмукозен инвазивен карцином	Дълбок субмукозен инвазивен карцином

Оценката за качеството на дебелочревното почисване беше определено чрез една от най-широко застъпените в клиничната практика Aronchick скала. При използването на тази скала се характеризира процента от общата повърхност на лигавицата на дебелото черво, покрита с течност или изпражнения, без да се оценява всеки отделен сегмент на дебелото черво и се извършва преди измиване или изсмукване (табл.5) [15].

Таблица 5. Представя описанието на Aronchick скала [15]

Резултат	Описание
1	Отлично: Малък обем течност; > 95% от лигавицата е видима
2	Добър: Бистра течност, покриваща 5%-25% от лигавицата, но >90% от мукозата е видима
3	Задоволително : Полутвърдите изпражнения не могат да бъдат изсмукани или измити, но >90% от мукозата се вижда
4	Лошо: Полутвърдите изпражнения не могат да бъдат изсмукани или отмити и < 90% от лигавицата е видима
5	Неадекватно: Необходима е повторна подготовка

Според локализацията дисплазията е разположена в ректум, ляв колон или десен колон. Като десен колон се определи цекум, колон асценденс, флексура хепатика и колон трансверзум. Като ляв колон се определи лиеналната флексура, колон десценденс и сигма.

Постпроцедурно след проведена панхромоендоскопия с АА + NBI хоспитализираните пациенти са били проследявани до тяхната дехоспитализация от Клиниката. Впоследствие всички болни (хоспитализирани и нехоспитализирани) са инструктирани поне три седмици

след проведената панхромоендоскопия с АА да изследват фекален калпротектин и при завишени стойности на биомаркера или при регистриране на симптоми, свързани с потенциално обостряне на ХВЧЗ през първите дни и седмици след процедурата, да се свържат с лекари от Клиниката. При част от пациентите са проведени и телефонни разговори постпроцедурно, инициирани от лекар от Клиника по гастроентерология.

4.3.4 Хистологична оценка

Хистологичната диагноза се прие за златен стандарт. Хистологичните препарати при селектираните пациенти с ХВЧЗ са обработени и оценявани в отделение по Обща и клинична патология на УМБАЛ „Царица- Йоанна-ИСУЛ“.

4.4 MiR-21 и MiR-31 като неинвазивни маркери за отдиференциране на пациенти с ХВЧЗ и дебелочревно засягане от такива с КРК без съпътстващо ХВЧЗ

Научното изследване е финансирано от конкурс „ГРАНТ - 2020“ към Медицински университет София с договор № Д-138/24.06.2020 г., ПРОЕКТ с вх. № 8402/21.11.2019 г. Преди включването в проучването всички пациенти и здрави контроли попълниха информирано съгласие, с което изразиха своето съгласие/желание доброволно да вземат участие в изследването. Всички субекти се съгласиха да участват, след като бяха подробно и в детайли информирани за методите, процедурите и целите на проучването. Изследователската дейност е одобрена от Комисията по етика на научните изследвания към Медицински университет – София. Личните данни и резултатите от изследването са съхранявани, обработвани и представяни в съответствие със Закона за защита на личните данни в сила от 01.01.2002 г., изм. ДВ.бр.7 от 19 януари 2018г. Резултатите от проучването за всеки пациент и контроли поотделно се съхраняват в съответствие с действащия в момента Кодекс на професионалната етика - Раздел IV - Лекарска тайна - чл.51-чл.55.

В проучването са включени общо 106 лица (60 с ХВЧЗ без съпътстващ КРК; 30 с КРК без съпътстващо ХВЧЗ и 16 здрави контроли). Събрани са и обобщени пълните анамнестични, лични, клинични, хистологични, образни и ендоскопски данни на всички включени пациенти. Болни над 18 – годишна възраст с ендоскопски и хистологично доказано ХВЧЗ са включени в изследването. При пациентите с ХВЧЗ е отхвърлено наличието на съпътстващ КРК. От тези с доказано ХВЧЗ : 34 са с УК, 25 са с БК и един с IBD-U. Всички болни с ХВЧЗ са със засягане на дебело черво според Монреалската класификация. Допълнително пациентите с ХВЧЗ бяха подразделени на такива в активност и на такива в ремисия според параклиничните, клиничните показатели и ендоскопската находка. При пациентите с УК за оценка на активността се използва Mayo - класификацията [1][16]. Максималния брой точки са 12, като за тези в ремисия е необходимо да имат ≤ 2 точки [16][I]. За оценка активността при БК е използвана утвърдената Crohn's Disease Activity Index (CDAI) [3][I]. При CDAI <150 е показател за клинично неактивна БК (ремисия), а стойности над 450 отразяват тежка активност [16][II].

За оценка активността при УК и за определяне на CDAI при БК използвахме следните онлайн калкулатори:

- **Mayo Score / Disease Activity Index (DAI) for Ulcerative Colitis** - <https://www.mdcalc.com/calc/3675/mayo-score-disease-activity-index-dai-ulcerative-colitis>

- **Crohn's Disease Activity Index (CDAI)** - <https://www.mdcalc.com/calc/3318/crohns-disease-activity-index-cdai>

Според локализацията колоректалната дисплазия при пациентите с ХВЧЗ е разположена в ректум, ляв колон или десен колон. Като десен колон се определи цекум, колон асценденс, флексура хепатика и колон трансверзум. Като ляв колон се определи лиеналната флексура, колон десценденс и сигма.

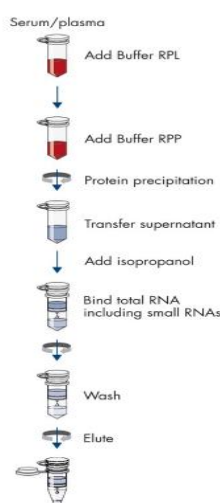
Пациенти над 18 – годишна възраст с КРК са включени в проучването. Карциномите са преобладаващо разположени в ректум, като повечето от тях са оценени от патолога като умерено диференцирани (G2) аденокарциноми. Всички подбрани пациенти с КРК нямат съпътстващо ХВЧЗ.

За целите на настоящото проучване бе необходимо да се наберат и здрави, неонкологично болни доброволци (контролна група). Налице са общо 16 здрави контроли (12 с успешно се изолира miR-21; 15 с успешно изолирана miR-31).

На подписаните информирано съгласие пациенти и ЗК беше взета периферна кръв (6-7мл) в BD Vacutainer® (BD Life Sciences, САЩ) епруветки, с коагулант К3ЕДТА (етилен диамин тетраацетат). До 1 час след вземането пробите бяха центрофугирани на 1500 rpm/15 мин. на стайна температура. Плазмата се изтегляше от вакутейнера чрез пастъор пипети и се поставяше в криоепруветки като се съхраняваше на -80°C до тяхното изработване.

4.4.1 Изолиране на РНК от плазма.

Изолирането на РНК от плазма бе осъществено с помощта на miRNeasy Serum/Plasma Kit (Qiagen), като се следваха инструкциите на производителя (Фиг.4). С цел да се провери качеството на изолираните miRNAs от плазма и последващо нормализиране беше използвана miRNeasy Serum/Plasma Spike-In Control (Qiagen, Хилден, Германия). Лиофилизираната *C. elegans* miR-39 miRNA mimic се разтваря в ТЕ буфер. След това се приготвя работен разтвор с концентрация 1.6×10^8 копия/ μ l, който се използва за последващата процедура на изолиране. Принципът на работа с miRNeasy Serum/Plasma Kit е представен схематично на Фигура 4.



Фигура 4. Стъпки при изолирането на микроРНКи от плазма с помощта на miRNeasy Serum/Plasma Kit (Qiagen).

4.4.2 Определяне на качеството и концентрацията на изолираните РНК проби спектрофотометрично с помощта на NanoDrop и флуориметрично с Qubit (Thermo Fisher)

За измерване концентрацията и качеството на изолираната от плазма РНК бяха използвани спектрофотометричен метод NanoDrop 2000 и флуориметричен метод Qubit (Thermo Scientific, Масачузетс, САЩ). Спектрофотометричният метод се основава на специфичното поглъщане на светлина с дължина на вълната $\lambda=260\text{nm}$ от пуриновите и пиримидиновите бази на РНК. Абсорбцията при $\lambda=280\text{nm}$ дава концентрацията на белтъците. Чистите РНК проби дават A260/280 съотношение от около 2, като в този случай стойности под 1.8 показват примеси от белтъци. Върху съотношението A260/280 влияние оказва и киселинността на пробите.

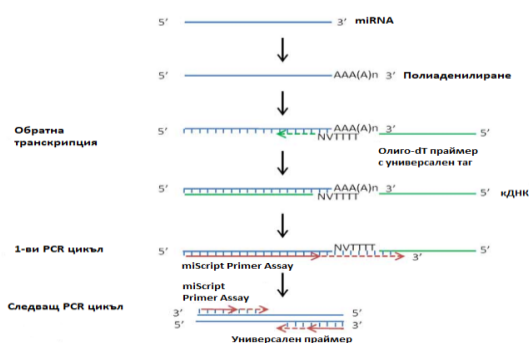
Спектрофотометричното измерване на дезоксирибонуклеинова киселина (ДНК) и РНК е широко използван метод, но то не е достатъчно надеждно и точно. Стойностите, получени за концентрацията, могат да се повлияят от варирането на съотношението на базите в измерваните нуклеинови киселини и от присъствието на други контаминиращи вещества като свободни нуклеотиди, соли и органични съединения. В допълнение чувствителността на спектрофотометричните измервания при измерване на РНК, изолирана от плазма, е ниска и е невъзможно измерването на РНК с много ниски концентрации.

Флуоресцентно базираното определяне на концентрацията на нуклеиновите киселини с Qubit е по-чувствително и специфично, тъй като прави разграничение между ДНК и РНК и белтъци и дава възможност да се измерват проби с много ниска концентрация. Основната разлика между двата метода за измерване на концентрацията е, че Qubit (Life Technologies, Калифорния, САЩ) флуорометърът използва флуоресцентни багрила. Всяко багрило е специфично за определена молекула: белтък, ДНК или РНК. Преди да се свържат с техните таргетни молекули, багрилата имат ниска флуоресценция като при свързването си те интензивно флуоресцират.

4.4.3 Провеждане на обратна транскрипция за синтез на кДНК

За превръщането на малки РНКи в комплементарни ДНК последователности (кДНК) беше използван miScript RT II kit (Qiagen), като се следваха инструкциите на производителя. Като изходен материал за синтеза на кДНК се използва 100 ng РНК. За осъществяването на реакцията се употребява HiSpec буфера от кита, чрез който зрелите miRNAs, определени ядърцеви РНК-и и малки ядрени РНК-и (snoRNAs, snRNAs) селективно се превръщат в кДНК. Зрелите miRNAs се полиаденилират от poly(A) полимераза и обратно се транскрибират в кДНК с помощта на олиго-dT праймери. Полиаденилирането и обратната транскрипция се осъществява паралелно в една реакция. Олиго-dT праймерите притежават поли-Т последователност в 3` края си и универсална последователност - таг в 5` края си. Това позволява амплификацията на зрелите miRNAs по време на PCR в реално време (RT-qPCR).

В *таблица 6* са показани реактивите използвани за RT-PCR и техните количества, а на *таблица 7* условия за протичане на реакцията. Така получената кДНК може да бъде използвана за Reverse transcription quantitative real-time PCR (RT-qPCR) методика, с използването на подходящ праймер.



Фигура 5. Селективно обръщане на miRNA в кДНК

Таблица 6. Компоненти на RT-PCR реакцията

Компонент	Количество (µl) заедна реакция
5x miScriptHiSpecBuffer	4 µl
10x miScriptNucleics Mix	2 µl
RNase-free H ₂ O	Варира
miScriptReverseTranscriptase Mix	2 µl
РНК матрица	Варира
Краен Обем	20 µl

Таблица 7. Условия за протичане на обратната транскрипция

Температура	Време (мин)
37°C	60
95°C	5
4°C	изчакване/∞

4.4.4 Детекция на изследваните микроРНК посредством real time-qPCR (RT-qPCR)

За провеждане на RT-qPCR използвахме miScript SYBRGreen PCR Kit (Qiagen) и праймери miScript Primer Assay (Qiagen). Методът позволява количествено определяне на кДНК (комплементарна на изследваната миРНК) по време на амплификационната реакция чрез проследяване количеството на флуоресцентното багрило - SYBR Green I. С него се отчитат всички двойноверижни ДНК продукти на реакцията, като с получаването на нови двойноверижни ампликони флуоресцентният сигнал на SYBR Green багрилото нараства. В зависимост от началното количество на специфичната последователност за намножаване, цикълът, при който флуоресцентната крива пресича линията на позитивиране (threshold line), е различен. На базата на това се изчислява Ct стойност, чрез която се извършва качествен (напр. отчита се само наличие на точката на пресичане) и количествен анализ (напр. определяне на нивото на експресия спрямо вътрешна контрола за даден молекулен маркер), т.нар. RT-qPCR.

Компонентите на реакцията са представени на *таблица 8*, а условията за протичане на обратната транскрипция са представени в *таблица 9*. Използваните праймери за микроРНК-киселини (микроРНКи) и техните секвенции в дисертационния труд са представени на *таблица 10*. Нормализацията се извърши със *cel-miR-39*.

Таблица 8. Компоненти на RT-qPCR реакцията.

Компонент	Количество (µl) Заедна реакция
2x QuantiTect SYBR Green PCR Master Mix	5 µl
10x miScript UniversalPrimer	1 µl
10x miScript PrimerAssay	1 µl
кДНК матрица	3 µl
Краен Обем	10 µl

Таблица 9. Условия за протичане на RT-qPCR.

Температура	Време
95°C	15 min
94°C	5 s
55°C	30 s
70°C	30 s

} 40 цикъла

Таблица 10. Използвани праймери за микроРНКи и техните секвенции в дисертационния труд

Зряла miRNAs (изоформа)	Нуклеотидна последователност (5'-3')	Каталожен номер (Qiagen)
hsa-miR-21-5p	UAGCUUAUCAGACUGAUGUUGA	MS00009079
hsa-miR-31-5p	AGGCAAGAUGCUGGCAUAGCU	MS00003290

4.4.5 Количествен анализ на резултатите от генната експресия чрез real time-qPCR.

Количественият анализ се състои в измерване на количеството на микроРНК молекула, която е от интерес по време на циклите на амплификация. Това се осъществява с помощта на софтуер SDS v.2.2.2, който е предназначен за използване с 7900HT Fast Real Time PCR System (Applied Biosystems, ThermoFisher Scientific, Масачузетс, САЩ). PCR реакцията е експоненциален процес, където специфично амплифицираният се продукт се удвоява след всеки цикъл. Количествено определяна кДНК по време на амплификационната реакция се осъществява чрез проследяване на флуоресцентния сигнал от репортера – при нарастване на броя на амплифицираните се ампликони флуоресцентният сигнал също се увеличава. Обикновено един PCR run има около 40 цикъла. Ct е стойността, където PCR кривата пресича някакъв праг в линейната част на кривата. Тази стойност се използва в анализа. По-високите Ct стойности означават, че по-малко miRNA присъстват и обратното по-ниските Ct стойности означават, че повече miRNA присъстват.

За оценка нивата на относителна или релативна експресия на желаната молекула се използва $2^{-\Delta Ct}$ метод. За всяка изследвана молекула, която представлява интерес (таргет) се изчислява:

$$\Delta Ct = Ct (\text{таргет}) - Ct (\text{енд.к.})$$

Ендогенна контрола (енд.к.) това е ген/миРНК, чиято експресия не варира между пробите, които се изследват. Като референтен ген при анализа на експресията на miR-21-5p и miR-31-5p в плазма при пациенти с КРК без съпътстващо ХВЧЗ и болните с ХВЧЗ използвахме cel-miR-39. Всяка една проба бе повторена три пъти и за изчисляване на ΔCt се вземат средните Ct стойности, получени за изследваната микроРНК и ендогенната контрола. Чрез изчисляване на стойността $2^{-\Delta Ct}$, от една страна, се извършва оценка на абсолютната експресия на дадена микроРНК във всяка анализирана проба. От друга страна, експресията на микроРНКите може да се сравни за отделните групи (независими проби).

4.5 Статистически методи/ анализи и програми, използвани в дисертационния труд (Забележка: Отнася се за всички включени проучвания в дисертацията)

За обработката и илюстрирането на данните от проучванията са използвани следните програми:

- специализирания статистически пакет IBM SPSS (Statistical Package for the Social Sciences) for Windows, версия 21.0
- статистическа програма GraphPad Prism 6
- интегрирана работна среда RStudio, използваща програмен език R за визуализация и статистическа обработка на данни

Приетото ниво на значимост е $\alpha=0.05$. Статистическа значимост се приема, когато p стойността (p-value) е по-малка от α .

Използвани статистически методи:

- Дескриптивна статистика за описание на демографската и клинична характеристика на пациентите
 - количествените променливи са представени чрез обобщаващите статистически - средна аритметична (Mean), медиана (Median), стандартно отклонение (SD);
 - за обобщаване на резултатите при категорийните променливи са използвани абсолютни (n) и относителни (%) честоти.
- Тест за определяне на нормалността на разпределението (Shapiro-Wilk): проверката за нормалност на разпределението на променливите се осъществи посредством теста на Shapiro-Wilk. Определянето на самия тип разпределение предопредели дали да се използват параметрични или непараметрични тестове за сравнение на извадки.
- Тест на Колмогоров - Смирнов при една извадка (One – Sample Kolmogorov-Smirnov test) – използва се за проверка на формата на честотното разпределение. Най-често проверката е спрямо формата на нормалното разпределение.
- T - тест при две независими групи (Independent - Samples t-test) – при сравняване на две независими групи с нормално разпределение на изследваната променлива.

- Хи - квадрат тест (Chi-square test) и/или точен тест на Фишер (Fisher's exact test) – при изследване на зависимости между описателни (категорийни) данни с две или повече категории.
- Корелация на Pearson's rho - измерва силата на увеличението или намалението на връзката между две количествени променливи с нормално разпределение, сравняват се средните аритметични стойности.
- Корелация на Spearman's rho - измерва силата на увеличението или намалението на връзката между две променливи с аномално разпределени, сравняват се средните рангове (медиани).
- Непараметричен тест на Ман-Уитни (Mann-Whitney test) при сравняване на две независими групи – използва се при рангови данни или когато формата на честотното разпределение е различна от формата на нормалното разпределение.
- Z - тест при една извадка – за сравняване на наблюдаван относителен дял в извадката с предварително зададен хипотетичен дял. Ако променливата е с две категории, зададения дял е 50%, ако е с три категории, е 33% и съответно ако е с 4, е 25%.
- Бинарна логистична регресия (Binary Logistic Regression) – за количествена оценка на факторната зависимост на една бинарна променлива и различни факторни променливи (категорийни или количествени). Получената статистика – отношение на шансовете (Odds Ratio – OR) показва степента и посоката на въздействие на изследвания фактор върху бинарната зависима променлива.
- Поасонов регресионен модел – количествена оценка на факторната зависимост на честотата на дадено събитие и различни факторни променливи (категорийни и количествени).
- Receiver Operating Characteristic (ROC) Curve analysis - за определяне на прагови стойности (cut-offs) с техните чувствителност (%) и специфичност (%).
- Анализ „Дървета за класификация и регресия“ [Classification And Regression Tree (CART)] беше използван като класификационен анализ с цел предикция.
- Множесвен кореспондентен анализ (Multiple Correspondence Analysis)

За да демонстрираме възможността UR - CARE да бъде използвана като база данни за отдиференциране на пациенти с ХВЧЗ и повишен риск от КРК, са използвани единствено статистическите анализи/методи, с които разполага дигиталната платформа, като се спазва стриктно наръчникът „USER GUIDE UR-CARE“. При необходимост е използвана възможността за филтриране „Filters“ на данните, като резултатите са илюстрирани според наличните в дигиталната платформа възможности:

- Дескриптивна статистика
- Стълбовидна диаграма „Bar chart“
- Кръгова диаграма „Pie chart“

След изобразяване на извадковите данни чрез избрания начин, платформата позволява изтеглянето на получения резултат като изображение в различни формати като PNG/JPEG/PDF/SVG vector. Това позволява бързо и лесно представяне на резултатите, без да се нарушава качеството на изображението.

5. РЕЗУЛТАТИ

5.1 Ретроспективното проучване за периода 01.01.2012 - 31.12.2020

5.1.1 Демографски и клинични характеристики на всички включени в ретроспективното проучването пациенти с ХВЧЗ със засягане на ректум и/или колон

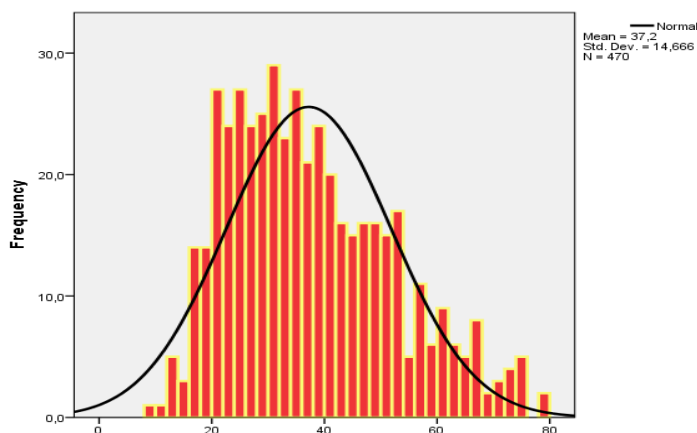
За деветгодишен период от 01.01.2012-31.12.2020, спазвайки включващите и изключващите критерии, са анализирани 470 (208 жени; 262 мъже) пациенти с ХВЧЗ и засягане на ректум и/или колон. В обособената групата преобладава мъжкият пол ($p=0.014$), както и болните с УК (62.3%, $p<0.001$) (табл. 11).

Таблица 11. Отразява половото разпределение на пациентите според диагнозата на ХВЧЗ

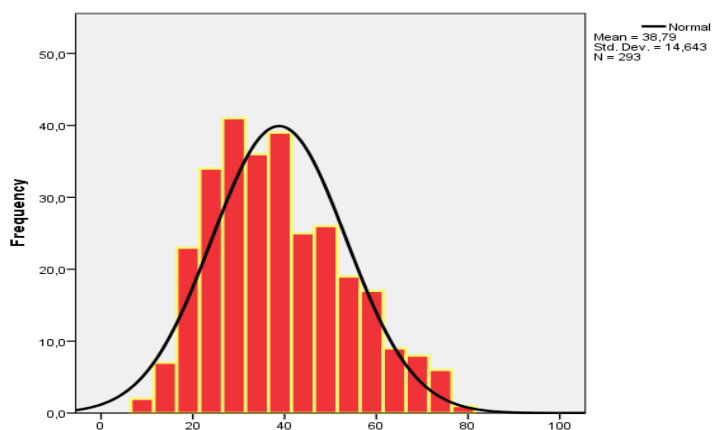
		Диагноза					
		УК		БК		IBD-U	
		Брой	%	Брой	%	Брой	%
Пол	жени	115	39.2	91	54.2	2	22.2
	мъже	178	60.8	77	45.8	7	77.8

Мъжете с УК са сигнификантно повече от жените ($p<0.001$). Няма сигнификантна разлика между броя на мъжете и жените при пациентите с БК ($p=0.276$). Възрастта на пациентите при включването им в проучването е 44.09 ± 15.39 (mean \pm SD).

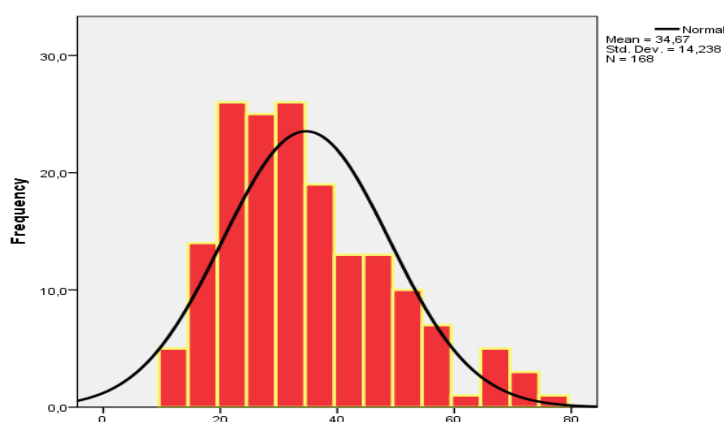
Възрастта на диагностициране на ХВЧЗ в цялата група пациенти е 37.20 ± 14.66 (mean \pm SD) години (фиг.6).



Фигура 6. Отразява средната възраст на диагностициране на ХВЧЗ при всички пациенти 38.79 ± 14.64 (mean \pm SD) години е възрастта на диагностициране на УК (фиг. 7), а на 34.67 ± 14.238 (mean \pm SD) годишна възраст е поставена диагнозата БК (фиг. 8).



Фигура 7. Отразява средната възраст на диагностициране на УК



Фигура 8. Отразява средната възраст на диагностициране на БК

56.4% от пациентите са диагностицирани между 18 - и 39 - годишна възраст ($p < 0.001$) (табл.12).

Таблица 12. Отразява фрагментирано възрастта на диагностициране на ХВЧЗ

		n(%)
Възрасти на диагностициране на ХВЧЗ	<18	23 (4.9%)
	между 18 и 39	265 (56.4%)
	между 40 и 49	85 (18.1%)
	50 и >	97 (20.6%)

В групата пациенти с УК сигнификантно преобладават тези, при които диагнозата УК е поставена между 18 - и 39 - годишна възраст (52.9%, $p < 0.001$) (табл.13).

Таблица 13. Отразява фрагментирано възрастта на диагностициране на УК

		n(%)
Възрасти на диагностициране на УК	<18	12 (4.1%)
	Между 18 и 39	155 (52.9%)
	между 40 и 49	56 (19.1%)
	50 и >	70 (23.9%)

При 61.3% БК е диагностицирана между 18 - и 39 - годишна възраст ($p < 0.001$) (табл.14).

Таблица 14. Отражава фрагментирано възрастта на диагностициране на БК

		n (%)
Възрасти на диагностициране на БК	<18	11 (6.5%)
	между 18 и 39	103 (61.3%)
	между 40 и 49	28 (16.7%)
	50 и >	26 (15.5%)

Общата давност на ХВЧЗ при анализирания пациенти е 8.45 ± 9.29 (mean \pm SD) години. 7.88 ± 9.114 (mean \pm SD) години е общата давността на УК, на тези с БК е 9.25 ± 9.373 (mean \pm SD), а на тези с IBD-U е 12.33 ± 12.60 (mean \pm SD). В общата група преобладават пациентите с давност на ХВЧЗ по-малка от осем години (59.1%) (табл.15).

Таблица 15. Отражава фрагментирано общата давност на ХВЧЗ

		n (%)
Давност на ХВЧЗ	< 8	278 (59.1%)
	8 до 19 години	135 (28.7%)
	20 и >	57 (12.1%)

Средният общ известен период на проследяване на всички анализирани пациенти е 3.17 години. След предварително селективно премахване на пациентите, които са изгубени от проследяване в анализирания от нас период, средно 4.48 години е известният период на проследяване на всички останали болни с ХВЧЗ. Пациентите с УК са проследени средно 4.16 години, а тези с БК 4.87 години. Несигнификантна е разликата в периода на проследяване между болните с УК и БК ($p=0.170$).

Сред пациентите с УК преобладават тези с разпространен колит (44%, $p=0.041$) (табл.16).

Таблица 16. Отражава екстензията на УК по Монреалската класификация

		n(%)
Екстензия/ разпространение на УК	E1	27 (9.2%)
	E2	122 (41.6%)
	E3	129 (44.0%)
	Неясно	15 (5.1%)

Сред пациентите с БК преобладават тези с илеоколична локализация (L3) (76.2%, $p < 0.001$) като и тези с нестриктуриращо, непенетриращо поведение (B1) на протичане (53.6%, $p=0.178$), а при 20% е наблюдавана перианална болест (табл.17).

Таблица 17. Отражава локализацията и поведението на БК според Монреалската класификация

Локализация при БК	n (%)
L1 (тънкочревно)	0 (0.0%)
L2 (дебелочревно)	40 (23.8%)
L3 (илео-колично)	128 (76.2%)
Поведение на БК	
B1 (нестриктуриращо; непенетриращо)	90 (53.6%)
B2 (стриктуриращо)	42 (25.0%)
B3 (пенетриращо)	36 (21.4%)
Перианална болест	
Не	134 (79.8%)
Да	34 (20.2%)

При 14 (2.98%) болни (57.1% мъже; 78.6% с УК) е диагностициран съпътстващ ПСХ. Няма сигнификантна разлика между тези с УК и БК по отношение на честотата ПСХ ($p=0.247$). В отделна подглава ще разгледаме подробно пациентите с ПСХ и ХВЧЗ, но тук ще изтъкнем някои техни особености спрямо всички анализирани 470 болни. Честотата на ПСХ при пациентите с УК е 3.75% (11 с ПСХ и УК при общо 293), а сред пациентите с БК честотата на ПСХ е 1.79% (3 с ПСХ и БК при общо 168).

При 21 (4.5%) пациенти с ХВЧЗ са налице анамнестични данни за родственици с КРК (табл.18).

Таблица 18. Отражава фамилната анамнеза и степента на родственоост за КРК

		Настояща диагноза		
		УК	БК	IBD-U
		n (%)	n (%)	n (%)
Фамилна анамнеза за КРК	Не	240 (81.9%)	146 (86.9%)	5 (55.6%)
	Да	16 (5.5%)	5 (3.0%)	0 (0.00%)
	Неясно	37 (12.6%)	17 (10.1%)	4 (44.4%)
Степен на родственоост за КРК	Първа линия	11	3	0
	Втора линия	5	2	0

Няма сигнификантна разлика между УК и БК по отношението на положителната фамилна анамнеза за КРК ($p=0.423$). При двама (9.5%) от всички 21 пациенти с родственици за КРК е диагностицирана дисплазия в периода на проследяването. Нито един от пациентите с фамилна анамнеза за КРК не е развил карцином на дебело черво в периода на наблюдение.

При 33 (7.02%) от пациентите с ХВЧЗ и засягане на ректум и/или колон е хистологично верифицирана колоректална дисплазия в периода на проследяване.

Първоначално при селективно изключване от анализите само на тези, които са развили КРК в нашия период на проследяване се установи, че в цялата анализирана група болните с УК се асоциират с най-голяма вероятност за развитието на колоректална дисплазия ($p < 0.05$) като сигнификантно по-висока е възрастта на диагностициране на ХВЧЗ при тези с дисплазия спрямо тези без дисплазия ($p = 0.001$). Проведеният логистичен регресионен анализ разкри, че пациентите с БК сигнификантно по-рядко развиват дисплазия спрямо тези с УК ($P < 0.05$).

За още по-точно интерпретиране на резултатите и с цел редуциране на възможността за статистически отклонения при сравняването между тези с дисплазия и тези без дисплазия селективно са премахнати пациентите, които са имали една хоспитализация в рамките на периода на проследяване, при която е поставена и самата диагноза ХВЧЗ (табл.19) и (табл.20) като по този начин по-долу ще сравним и терапевтичните профили между тези с дисплазия и тези без дисплазия. Не е наличен пациент с една хоспитализация в ретроспективното проучване, при който е установена колоректална дисплазия заедно с диагнозата на ХВЧЗ.

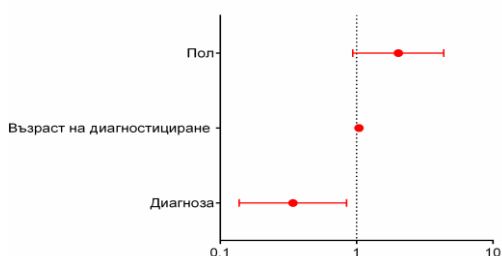
Таблица 19. Отразява различията между тези с колоректална дисплазия и тези без дисплазия по пол, диагноза, възраст на диагностициране на ХВЧЗ и наличието на съпътстващ ПСХ

Характеристика	Без дисплазия	С дисплазия	<i>p</i> value
Брой пациенти	410	33	
Пол			
Мъже	218 (53.2%)	23 (69.7%)	0.098
Жени	192 (46.8%)	10 (30.3%)	
Настояща диагноза			
УК	243 (59.3%)	27 (81.8%)	0.026
БК	158 (38.5%)	6 (18.2%)	
IBD-U	9 (2.2%)	0 (0.0%)	
Възраст при диагнозата на ХВЧЗ (mean ± SD)	36.23±14.27	45.67±15.44	0.001
ПСХ			
Да	12 (2.9%)	2 (6.1%)	0.636
Не	398 (97.1%)	31 (93.9%)	

Таблица 20. Отражава влиянието на отделните променливи като рисков фактор за дисплазия

Показател		OR	95% CI		p
Пол	Мъже vs. жени	2.026	0.940	4.363	0.071
Диагноза	БК vs. УК	0.342	0.138	0.847	0.020
Възраст на диагностициране на ХВЧЗ		1.041	1.018	1.065	0.001
ПСХ		2.140	0.458	9.990	0.333
Фамилна анамнеза за КРК		1.416	0.312	6.424	0.652
Тютюнопушене	пушач vs. непушач	1.146	0.465	2.822	0.767
	Бивш пушач vs. непушач	2.556	0.796	8.207	0.115
Псевдополипи		2.027	0.993	4.138	0.052
Релапси ≥ 3 vs. < 3		1.357	0.665	2.770	0.402

Два сигнификантни резултата се открояват от логистично регресионния анализ. БК се асоциира с 66% по-малка вероятност за дисплазия спрямо тези с УК ($p=0.020$). Възрастта на диагностициране също се асоциира с по-висок риск за развитие на дисплазия като всяка година увеличава риска с 4% като големината на този ефект може да бъде определена като малък. Влиянието на фактора пол показва гранична сигнификантност, неговият 95% CI пресича стойността 1, но долната граница на интервала е 0.940 следователно фактора пол трябва да се взема предвид при интерпретация на данните, като мъжете се определят с два пъти по-голяма вероятност за дисплазия (фиг.9).



Фигура 9. Diamond plot показващ OR и 95% CI за влиянието на променливите пол, възраст на диагностициране на ХВЧЗ и диагнозата на ХВЧЗ върху появата на дисплазия

Сравнихме броя релапси при пациенти с и без дисплазия, като не беше открита сигнификантна разлика между двете групи ($p>0.05$, Поасонов регресионен модел).

В отделен анализ само псевдополите са разгледани като самостоятелен рисков фактор за дисплазия. Наличието на псевдополипи се асоциира средно с 2.2 пъти по-висок риск за наличие на дисплазия (OR=2.2 95% CI 1.1-4.5, $p<0.05$).

С цел да се определи дали дадени медикаменти се асоциират с повишен или намален риск за развитие на дисплазия, са сравнени пациентите с дисплазия и тези без дисплазия по редица употребявани при тях лекарства (табл.21).

Таблица 21. Отражава различията между тези с дисплазия и тези без дисплазия по отношение на приема, общата давност и начин на употребата на 5-ASA

Характеристика	Без дисплазия	С дисплазия	<i>p</i> value
Лечение с 5-ASA			
Да	374 (91.2%)	31 (93.9%)	0.830
Не	36 (8.8%)	2 (6.1%)	
Перорален прием на 5-ASA			
Да	366 (89.3%)	30 (90.9%)	0.999
Не	44 (10.7%)	3 (9.1%)	
Употреба на 5-ASA под формата на клизми или супозитории			
Да	105 (25.6%)	11 (33.3)	0.444
Не	305 (74.4%)	22 (66.7%)	
Обща давност на употребата на 5-ASA			
Никога или < 3 месеца	62 (15.1%)	5 (15.2%)	0.926
Между 3 месеца и 5 год.	175 (42.7%)	13 (39.4%)	
>5 год.	173 (42.2%)	15 (45.4%)	
Обща давност на употребата на 5-ASA			
< от 1 год.	77 (20.6%)	10 (32.3%)	0.228
> от 1 год.	297 (79.4%)	21 (67.7%)	

За да се установи дали приемът, общата давност и начинът на употребата на 5-ASA могат да бъдат рисков фактор за наличието на дисплазия, беше проведена бинарна логистична регресия (табл.22).

Таблица 22. Отражава влиянието на приема, общата давност и начин на употребата на 5-ASA като рискови фактори за колоректална дисплазия

Показател	OR	95% CI		<i>p</i>		
Лечение с 5-ASA	0.056	0.343	6.491	0.591		
Перорален прием на 5-ASA	1.202	0.352	4.102	0.769		
Употреба на 5-ASA под формата на клизми или супозитории	1.452	0.681	3.096	0.334		
Обща давност на употребата на 5-ASA		Между 3 месеца и 5 год.	0.921	0.316	2.689	0.881
		>5 год.	1.075	0.375	3.081	0.893
Обща давност на употребата на 5-ASA	2.338	0.487	11.224	0.289		

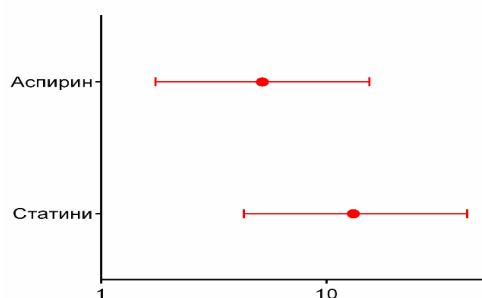
Таблица 23. Отражава различията между тези с дисплазия и тези без дисплазия по отношение на продължителността на приема на Azathioprine (AZA) и лечението с биологична терапия и статини

Характеристика	Без дисплазия	С дисплазия	p value
Обща давност на употребата на AZA			
Никога или < 1 год.	266 (64.9%)	26 (78.79%)	0.177
Между 1 год. и 5 год.	88 (21.5%)	6 (18.18%)	
>5 год.	56 (13.7%)	1 (3.03%)	
Лечение с биологична терапия			
Да	65 (15.9)	3 (9.1%)	0.432
Не	345 (84.1%)	30 (90.9%)	
Употреба на статини			
Да	7 (1.7%)	6 (18.2%)	<0.001
Не	403 (98.3%)	27 (81.8%)	

Таблица 24. Отражава различията между тези с дисплазия и тези без дисплазия по отношение на прием на аспирин и/или НСПВС, фолиева киселина, UDCA и системни кортикостероиди

Характеристика	Без дисплазия	С дисплазия	p value
Прием на Аспирин и/или НСПВС			
Да	14 (3.4%)	5 (15.2%)	0.006
Не	396 (96.6%)	28 (84.8%)	
Употреба на фолиева к-на			
Да	3 (0.7%)	0 (0.0%)	1.000
Не	407 (99.3%)	33 (100%)	
Употреба на UDCA			
Да	11 (2.7%)	2 (6.1%)	0.569
Не	399 (97.3%)	31 (93.9%)	
Лечение със системни кортикостероиди			
Да	243 (59.3%)	15 (45.5%)	0.172
Не	167 (40.7%)	18 (54.5%)	

От всички изследвани лекарства само аспиринът и/или НСПВС и статините показаха сигнификантна асоциация с наличието на дисплазия. Приемът на аспирин и/или НСПВС се асоциира с петорно завишен риск за дисплазия OR=5.2, p=0.003, CI 1.2-15. Приемът на статини се асоциира с най-висок риск средно около 13 пъти (OR=13, p=0.001, CI 95% 4.3-42) (фиг.10).



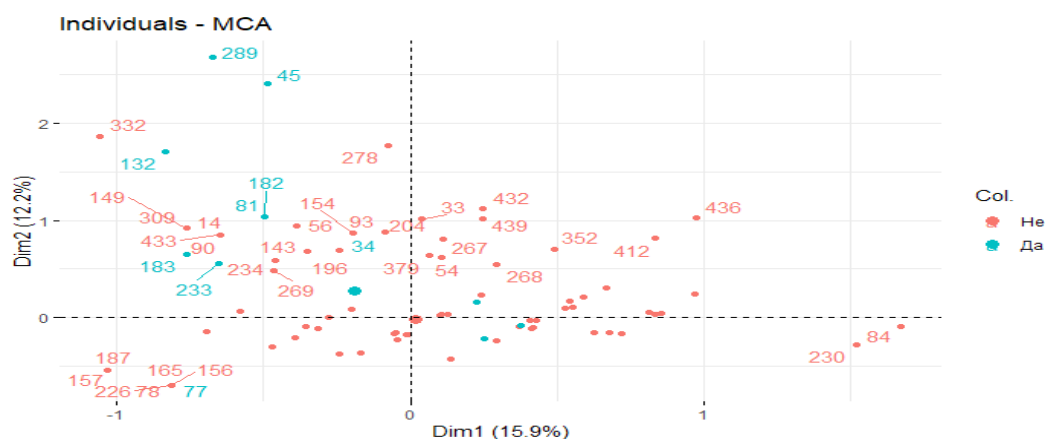
Фигура 10. *Diamond plot* отразява зависимостта между приема на статини и аспирин и/или НСПВС с диагнозата на дисплазия

При анализиранияте в настоящото проучване пациенти с ХВЧЗ често се налага прием на различни групи медикаменти в комбинация. Затова сравняването на употребата на медикаменти поотделно не е достатъчно между пациентите с ХВЧЗ и колоректална дисплазия и тези без доказана дисплазия в деветгодишния период на проследяване. За целта в настоящия дисертационен труд се постави за цел да се сравнят профилите на употребата на медикаменти между тези с дисплазия и тези без дисплазия и да се определи дали те са съществено различни и ако се различават, то по приема на кои медикаменти тази разлика е най-съществена. След предварително селективно изключване на болните с една хоспитализация, при която е поставена диагнозата ХВЧЗ, както и след премахване на болните с диагностициран КРК в деветгодишния анализиран период се проведе множествен кореспондентен анализ (**MCA, Multiple Correspondence Analysis**, библиотека **FactoMiner** в **Rstudio**). Това е статистическа техника, която има за цел да представи данните в двуизмерен вид, като същевременно представя и асоциативната връзка между отделните променливи, отразяващи приема на отделните класове лекарства. Анализът позволява да се визуализира „корелацията“ между отделните променливи, те се изобразяват върху двуизмерна координатна система, като позицията им корелира със силата на асоциативната връзка. Също така анализът позволява и да се изобразят отделните пациенти върху същата координатна система според профила на прием на отделните медикаменти (Фиг. 11).



Фигура 11. *Факторен плот*, представящ корелацията на категориите на отделните променливи с измерение 1 (Dim 1) и измерение 2 (Dim 2). Близостта между променливите отразява силата на асоциативната връзка между тях

На следващата фигура, (Фиг.12) с различен цвят са изобразени пациентите с и без дисплазия. Не се вижда ясно разделение между терапевтичните профили на пациентите с и без дисплазия. Проведе се тестът на Fasano-Franceschini, който показва, че двете разпределения, тези на профилите на употреба на лекарства не се различават статистически помежду си, $p=0.27$ (библиотека *fasano.franceschini.test* в RStudio). Голяма част от пациентите имат сходни/идентични профили от към терапия, което резултира до наслагването на образите/точките върху двуизмерната графика.



Фигура 12. Профили според приема на медикаменти на включените пациенти. Със зелен цвят са означени пациентите с колоректална дисплазия, а тези с червен цвят болните без дисплазия

С цифра е означен номерът на съответния пациент. Не се вижда отчетливо разграничаване между тези с дисплазия и тези без дисплазия според профила им на употреба на лекарства, $p=0.27$.

5.1.2 Колоректална дисплазия при пациенти с ХВЧЗ и засягане на ректум и/или колон

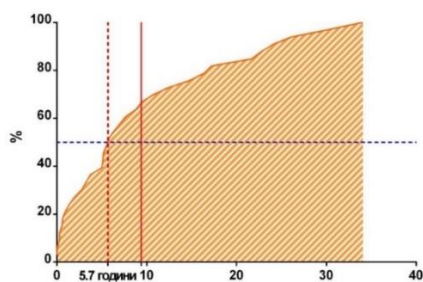
В периода на проследяване при 36 (7.66%) хоспитализирани пациенти с УК и БК от общо 470 пациенти с ХВЧЗ и колоректално засягане се установиха 30 аденома (Ad) и 10 сератни полипа (SPs), от които 7 са хиперпластични (HPs), две са сесилни сератни лезии с дисплазия (SSLD) и един е традиционен сератен аденом (TSA). При двама мъже с УК и при една жена с болест на Крон са верифицирани само HPs. При трима пациенти (двама с УК и един с БК), HPs ко-екзистират в дебелото черво заедно с други диспластични лезии. Поради малкия брой на пациентите, при които са хистологично доказани само и единствено HPs и с цел да се получат клинични данни за дисплазията, групата от трима болни със само HPs са изключени от статистическата обработка. Така при 33 пациенти (7.02%) от всички 470 болни в проучването са верифицирани хистологично 33 диспластични лезии. Вътрегрупово при пациентите с ХВЧЗ и верифицирана колоректална дисплазия преобладава мъжкият пол (69.7%, $p=0.024$), като превалират и болните с УК (82%, $p<0.001$).

Таблица 25. Отражава извадкови данни на пациентите с ХВЧЗ със засягане на ректум и/или колон и колоректална дисплазия

Характеристика	Диспластични	
	лезии n (%)	p
Диагноза		
Улцерозен колит	27 (82.0%)	<0.001
Болест на Крон	6 (18.0%)	
Пол		
Мъже	23 (69.7%)	0.024
Жени	10 (30.3%)	
Населено място		
Град	26 (78.8%)	<0.001
Село	7 (21.2%)	
Тютюнопушене		
Никога	20 (60.6%)	<0.001
Настоящ пушач	7 (21.2%)	
Бивш пушач	4 (12.1%)	
Неясно	2 (6.1%)	
Алкохолна консумация		
Да	6 (18.2%)	0.071
Не	25 (75.8%)	
Неясно	2 (6.1%)	

Пациентите с ХВЧЗ и дисплазия са проследени 1685 ± 1659.7 (mean \pm SD) дни или средно 4.61 години.

Възрастта на диагностициране на ХВЧЗ при пациентите с дисплазия е 45.67 ± 15.447 (mean \pm SD) години. От друга страна, възрастта на диагностициране на дисплазията при болните с ХВЧЗ е 54.61 ± 16.140 (mean \pm SD) години или средният период, изминал от диагнозата на ХВЧЗ до откриване на колоректалната дисплазия в нашия период на проследяване, е средно 9.5 години или 3456.45 ± 3487.57 (mean \pm SD) дни и при 50% от тези с дисплазия същата ще бъде открита средно 5.7 години след диагнозата на ХВЧЗ (фиг.13).



Фигура 13. Отражава времето от диагнозата на ХВЧЗ до диагнозата на колоректалната дисплазия в нашия анализиран период [червената прекъсната линия е „median”, а червената непрекъсната линия отразява „mean”]

При пациентите с УК и колоректална дисплазия преобладават тези с екстензия E2 според Монреалската класификацията (48.1%) (табл.26).

Таблица 26. Отражава екстензията на УК според Монреалската класификация при пациентите с колоректална дисплазия

	n (%)
E1	2 (7.4%)
E2	13 (48.1%)
E3	12 (44.4%)

При пациентите с БК и колоректална дисплазия преобладават тези с илео-колично засягане (L3) (66.7%) (табл. 27).

Таблица 27. Отражава локализацията и поведението на БК според Монреалската класификация при пациентите с колоректална дисплазия

Локализация при БК	n (%)
L1 (тънкочревно)	0 (0.0%)
L2 (дебелочревно)	2 (33.3%)
L3 (илео-колично)	4 (66.7%)
Поведение на БК	
B1 (нестриктуриращо; непенетриращо)	2 (33.3%)
B2 (стриктуриращо)	2 (33.3%)
B3 (пенетриращо)	2 (33.3%)

На *таблица 28* са представени различията между пациентите с УК и БК с колоректална дисплазия

Таблица 28. Отразява различията между пациентите с УК и БК с дисплазия по отношение на пол, възраст при диагнозата на ХВЧЗ и самата дисплазия, времето от диагнозата на ХВЧЗ до доказване на дисплазията в анализирания период както и периода на проследяване

Характеристика	УК	БК	p value
Пол			
Мъже	19 (70.4%)	4 (66.7%)	0.784
Жени	8 (29.6%)	2 (33.3%)	
Възраст при диагностициране на ХВЧЗ (mean ± SD)	49.07±12.940	30.33±17.64	0.010
Възраст при диагностициране на дисплазията (mean ± SD)	57.22±14.192	42.83±20.41	0.107
Период (дни) от диагнозата на ХВЧЗ до доказване на дисплазията (mean ± SD)	3178.2±3058.4	4708.5±5186.98	0.779
Период (дни) на проследяване	1574.6±1530.8	2181.6±2254.5	0.608

Двама от пациентите с УК и установена дисплазия имат съпътстващ ПСХ. От друга страна, при двама пациенти с УК и дисплазия са налице анамнестични данни за първа линия родственици с КРК. Двама от пациентите с БК и дисплазия са били оперирани за КРК в миналото. Несигнификантност се отчете и между броя на известните реплапси/обострения на ХВЧЗ до диагнозата на дисплазията между пациентите с УК и БК ($p=0.837$) (табл.29).

Таблица 29. Отражава различията между пациентите с УК и БК с дисплазия по отношение на съпътстващ ПСХ, фамилната анамнеза за КРК, наличие на диагностициран в миналото КРК, както и брой известни релапси/обостряния до диагнозата на колоректална дисплазия

Характеристика	УК	БК	p value
Първичен склерозиращ холангит			
Да	2 (7.4%)	0 (0.0%)	1.000
Не	25 (92.6%)	6 (100%)	
Фамилна анамнеза за КРК			
Да	2 (7.4%)	0 (0.0%)	0.520
Не	22 (81.5%)	6 (100%)	
Неясно	3 (11.1%)	0 (0.0%)	
Степен на родственоост за КРК			
Първа линия родственик	2 (100%)	0 (0.0%)	n/a
Втора линия родственик	0 (0.0%)	0 (0.0%)	
Анамнеза за КРК			
Да	0 (0.0%)	2 (33.3%)	0.028
Не	27 (100%)	4 (66.7%)	
Брой релапси до диагноза на дисплазията			
< 3 релапса	14 (51.9%)	4 (66.7%)	0.837
≥ 3 релапса	13 (48.1%)	2 (33.3%)	

При двама пациенти с УК (1 жена; 1 мъж) със съпътстващ ПСХ са диагностицирани един тубуларен и един тубуловилонен аденом. ПСХ е установен и при двамата болни след диагностициране на УК. Дисплазията при тях е видима и е локализирана в левия колон. Средното време от диагнозата на ХВЧЗ при двамата болни до установяването на дисплазията в нашия период на проследяване е средно 10.7 години, а средното време от поставянето на диагнозата ПСХ до откриването на дисплазията е 5.69 години или 2077.50 ± 1919.795 (Mean \pm SD) дни. Средната възраст при диагностициране на аденомите при двамата пациенти е 67.00 ± 1.41 (Mean \pm SD) години (табл.30).

Таблица 30. Отражава извадкови данни за двамата пациенти с УК и съпътстващ ПСХ, както и характеристики на установената при тях дебелочревна дисплазия

Показател	N=2	n (%)
Пол	жени	1 (50.0%)
	мъже	1 (50.0%)
Екстензия на заболяването	E2	1 (50.0%)
	E3	1 (50.0%)
Фамилна анамнеза за КРК	Да	0 (0.0%)
	Не	2 (100.0%)
Видима или невидима дисплазия	Видима	2 (100.0%)
	Невидима	0 (0.0%)
Вид на дисплазията според Парижката класификация	Полипоидна	1 (50.0%)
	Неполипоидна	1 (50.0%)
Степен на дисплазия	Нискостепенна	1 (50.0%)
	Високостепенна	1 (50.0%)
Локализация на аденомите	Десен колон	0 (0.0%)
	Ляв колон	2 (100.0%)
	Ректум	0 (0.0%)

При двама мъже с УК и тубуларни аденоми са налице анамнестични данни за първа линия родственик с КРК. При тези пациенти дисплазията е видима и полипоидна според Парижката класификация (табл.31).

Таблица 31. Отразява извадкови данни за двамата пациенти с УК с анамнестични данни за първа линия родственици с КРК и характеристики на установената при тях колоректална дисплазия

Показател	N=2	n (%)
Пол	жени	0 (0.0%)
	мъже	2 (100.0%)
Видима или невидима дисплазия	Видима	2 (100.0%)
	Невидима	0 (0.0%)
Вид на дисплазията според Парижката класификация	Полипоидна	2 (100.0%)
	Неполипоидна	0 (0.0%)
Степен на дисплазията	Нискостепенна	1 (50.0%)
	Високостепенна	1 (50.0%)
Локализация на аденомите	Десен колон	0 (0.0%)
	Ляв колон	1 (50.0%)
	Ректум	1 (50.0%)
Възраст при диагностициране на аденома (Mean±SD)		59.00±5.66
Време (дни) от диагнозата на ХВЧЗ до диагнозата на аденома (Mean±SD)		2286.00±1306.73

При двама пациенти с БК (1 мъж; 1 жена) с анамнестични данни за хистологично верифициран КРК в миналото са доказани тубуларен и тубуловилозен аденом. При тези пациенти дисплазията е видима, неполипоидна и локализирана в левия колон (табл.32).

Таблица 32. Отражава извадкови данни за двамата пациенти с БК с хистологично верифициран КРК в миналото и характеристики на установената при тях дисплазия

Показател	N=2	n (%)
Пол	жени	1 (50.0%)
	мъже	1 (50.0%)
Видима или невидима диспалзия	Видима	2 (100.0%)
	Невидима	0 (0.0%)
Вид на дисплазията според Парижката класификация	Полипоидна	0 (0.0%)
	Неполипоидна	2 (100.0%)
Степен на дисплазията	Нискостепенна	1 (50.0%)
	Високостепенна	1 (50.0%)
Локализация на аденомите	Ляв колон	2 (100.0)
	Десен колон	0 (0.0%)
Възраст при диагностициране на аденома (Mean±SD)	63.50±2.12	
Време (дни) от диагнозата на ХВЧЗ до до диагнозата на аденома (Mean±SD)	6220.00±8789.33	

Не се установи асоциация/корелация между продължителността на приема на 5-ASA при пациентите с УК със степента на дисплазията (табл.33 и табл.34). Осъществяването на такъв анализ за шестте пациенти с БК и дисплазия е невъзможен поради малкия им брой.

Таблица 33. Отражава несигнификантната асоциация между продължителността на приема на 5-ASA при пациенти с УК и установената при тях степен на колоректална дисплазия

Общо време на употребата на 5-ASA до диагнозата на дисплазията		Степен на дисплазията		Общо	p
		Нискостепенна	Високостепенна		
никога или <3 месеца общо	N	2	1	3	0.225
	%	13.3%	8.3%	11.1%	
между 3 месеца и 5 години	N	8	3	11	
	%	53.3%	25.0%	40.7%	
>5 години	N	5	8	13	
	%	33.3%	66.7%	48.1%	
Общо	N	15	12	27	
	%	100.0%	100.0%	100.0%	

Таблица 34. Отражава несигнификантната асоциация между продължителността на приема на 5-ASA при пациенти с УК и установената при тях степен на колоректална дисплазия

Общо време на употребата на 5-ASA до диагнозата на дисплазията		Степен на дисплазията		Общо	p
		Нискостепенна	Високостепенна		
<1 година	N	6	3	9	0.343
	%	40.0%	25.0%	33.3%	
>1 година	N	9	9	18	
	%	60.0%	75.0%	66.7%	
Общо	N	15	12	27	
	%	100.0%	100.0%	100.0%	

Таблица 35. Отражава употребата, начина на приложение и продължителността на лечението с 5-ASA при пациентите с УК и БК до диагнозата на колоректалната дисплазия в анализирания период

Характеристика	УК	БК	p value
Лечение с 5-ASA			
Да	27 (100%)	4 (66.7%)	0.028
Не	0 (0.0%)	2 (33.3%)	
Перорален прием на 5-ASA			
Да	26 (96.3%)	4 (66.7%)	0.078
Не	1 (3.7%)	2 (33.3%)	
Употреба на 5-ASA под формата на клизми и супозитории			
Да	11 (40.7%)	0 (0.0%)	0.077
Не	16 (59.3%)	6 (100%)	
Обща давност на употребата на 5-ASA			
Никога или < 3 месеца	3 (11.1%)	2 (33.3%)	0.386
Между 3 месеца и 5 год.	11 (40.7%)	2 (33.3%)	
>5 год.	13 (48.1%)	2 (33.3%)	
Обща давност на употребата на 5-ASA			
< от 1 год.	9 (33.3%)	1 (25.0%)	1.000
> от 1 год.	18 (66.7%)	3 (75.0%)	

Таблица 36. Отражава данните за приема на Azathioprine (AZA), както и лечението с биологична терапия и статини до диагнозата на колоректалната дисплазия при пациентите с УК и БК

Характеристика	УК	БК	<i>p</i> value
Прием на AZA			
Да	5 (18.5%)	4 (66.7%)	0.034
Не	22 (81.5%)	2 (33.3%)	
Обща давност на употребата на AZA			
Никога или < 1 год.	23 (85.2%)	3 (50%)	0.054
Между 1 год. и 5 год.	4 (14.8%)	2 (33.3%)	
>5 год.	0 (0.0%)	1 (16.7%)	
Употреба на биологична терапия			
Да	2 (7.4%)	1 (16.7%)	0.464
Не	25 (92.6%)	5 (83.3%)	
Употреба на статини			
Да	6 (22.2%)	0 (0.0%)	0.555
Не	21 (77.8%)	6 (100%)	

Не се установи асоциация между приема на AZA със степента на дисплазията при пациентите с УК (табл.37).

Таблица 37. Отражава несигнификантната асоциация между приема на AZA със степента на дисплазията при пациентите с УК

Прием на AZA		Степен на дисплазията		Общо	<i>p</i>
		Нискостепенен а	Високостепенен а		
Не	N	12	10	22	0.612
	%	80.0%	83.3%	81.5%	
Да	N	3	2	5	
	%	20.0%	16.7%	18.5%	
Общо	N	15	12	27	
	%	100.0%	100.0%	100.0%	

Несигнификантна се оказва асоциацията между общата давност на приема на AZA до диагнозата на дисплазията в анализирания период при пациентите с УК със степента на самата дисплазия при тях (табл.38).

Таблица 38. Отражава несигнификантната асоциация между общата продължителност на приема на AZA със степента на дисплазията при пациентите с УК

Обща давност на употреба на AZA до диагностициране на дисплазията		Степен на дисплазията		Общо	p
		Нискостепен на	Високостепен на		
Никога или <1 година общо	N	13	10	23	0.611
	%	86.7%	83.3%	85.2%	
между 1 и 5 години	N	2	2	4	
	%	13.3%	16.7%	14.8%	
Общо	N	15	12	27	
	%	100.0%	100.0%	100.0%	

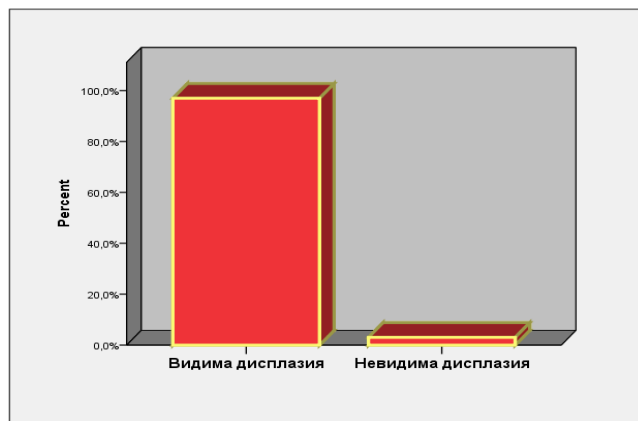
Не се установи асоциативна връзка между биологичната терапия със степента на дисплазията при пациентите с УК ($p=0.188$). Не се установи асоциативна връзка между експозицията към статини със степента на дисплазията при пациентите с УК ($p=0.557$). Малкият брой пациенти с БК и съпътстваща колоректална дисплазия не позволява провеждането на анализ за установяване асоциацията между приема на AZA, лечението с биологични продукти и статини със степента на дисплазията.

Таблица 39. Отражава данните за лечението с аспирин, нестероидни противовъзпалителни медикаменти (НСПВС), фолиева киселина, UDCA и системни кортикостероиди до диагнозата на колоректалната дисплазия при пациентите с УК и БК

Характеристика	УК	БК	p value
Прием на Аспирин и/или НСПВС			
Да	5 (18.5%)	0 (0.0%)	0.556
Не	22 (81.5%)	6 (100%)	
Употреба на фолиева к-			
на			
Да	0 (0.0%)	0 (0.0%)	n/a
Не	27 (100%)	6 (100%)	
Употреба на UDCA			
Да	2 (7.4%)	0 (0.0%)	1.000
Не	25 (92.6%)	6 (100%)	
Лечение със системни кортикостероиди			
Да	13 (48.1%)	2 (33.3%)	0.665
Не	14 (51.9%)	4 (66.7%)	

Несигнификантна е асоциацията между експозицията към аспирин и/или НСПВС и степента на дисплазия при пациентите с УК ($p=0.612$). Не се установи сигнификантна асоциация между лечението с кортикостероиди със системно действие и степента на дисплазията при пациенти с УК ($p=0.585$). Анализът, необходим за проучване на влиянието при лечението с аспирин и/или НСПВС, както и това с кортикостероиди със системно действие върху степента на дисплазията при пациентите с БК, не е осъществим поради техния малък брой.

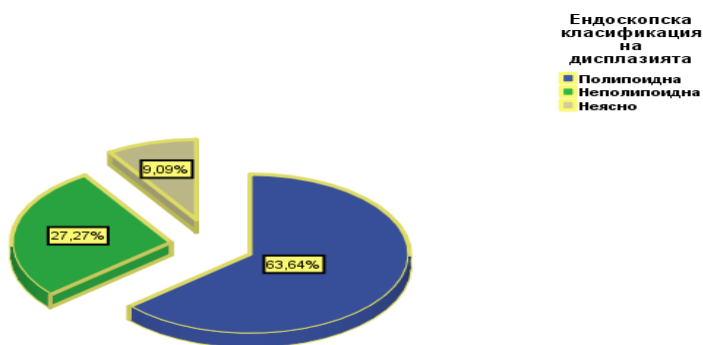
Сред всичките тридесет и три пациенти с ХВЧЗ колоректалната дисплазия е преобладаващо видима (97%, $p<0.001$) (фиг. 14).



Фигура 14. Отразява процентово разпределението на ендоскопски видимата и невидимата за ендоскописта дисплазия при пациентите с ХВЧЗ

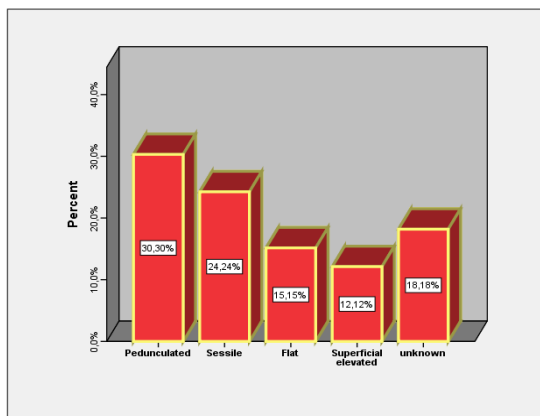
Макар и несигнификантно преобладава нискостепенната дисплазия (LGD) (57.58%; $p=0.388$).

Оценена според Парижката класификация, преобладава полипоидната дисплазия над неполипоидната ($p<0.043$) (фиг. 15).



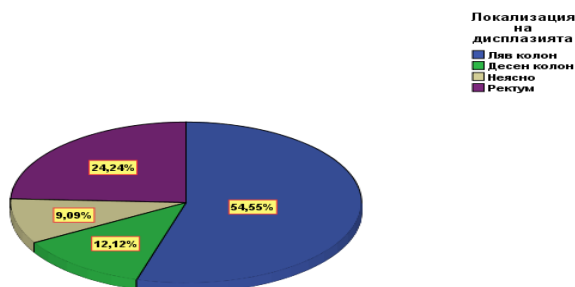
Фигура 15. Отразява процентово разпределението на дисплазията според Парижката класификация

На Фигура 16 е представена ендоскопската класификация на дисплазията според модифицираната Парижка класификация. Част от диспластичните лезии са описани като полипоидни, но без да може да се каже категорично дали са педункулирани или сесилни.



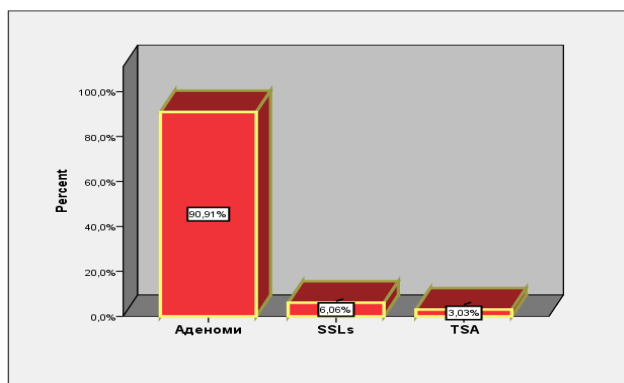
Фигура 16. Отражава процентово разпределението на дисплазията според модифицираната Парижка класификация

54.55% от дисплазията при пациентите с ХВЧЗ е локализирана в левия колон (фиг.17).



Фигура 17. Отражава разположението на дисплазията

Аденомите съставляват най-честите диспластични лезии при пациентите с ХВЧЗ (90.91%; $p < 0.001$) (фиг.18).



Фигура 18. Отражава процентово разпределението на типа диспластични лезии при пациентите с ХВЧЗ и засягане на ректум и/или колон

Установените 30 Ad при 30 пациенти с ХВЧЗ от общо 470 детерминират обща честота на Ad сред нашата популация болни от 6.38%. Ad са установени при 24 пациента с УК от общо 293 или честотата на Ad сред пациентите с УК е 8.19% и съответно на сесилни сератни лезии (SSLs) с дисплазия е 0.68% (2 пациенти с УК и SSLs) и 0.34% за TSA (1 пациент с УК и TSA). Честотата на Ad при тези с БК е 3.57% (6 пациенти с БК и Ad от общо 168). От друга

страна 22 от тези с установен Ad са мъже на фона на общо 262 мъже с ХВЧЗ, което определя честота на Ad сред мъжете от 8.4%. Честотата на Ad сред жените е 3.85% (налице са 8 жени с Ad сред общо 208 жени в цялата групата). Двата SSLs с дисплазия при двама пациенти от общо 470 болни определят честота от 0.43%. Единият TSA при един болен от общо 470 детерминира честота за TSA сред цялата група пациенти от 0.21%. Честотата на SSLs сред мъжете е 0.38% (налице е 1 мъж с SSL от общо 262 мъже), а при жените е 0.48% (1 жена с SSL сред общо 208 жени). От друга страна, честотата на TSA сред жените е 0.48% (установена 1 жена с TSA при общо 208 жени).

Сред аденомите преобладават тези, които са хистоморфологично оценени като тубуларни (70.0%; $p=0.022$) като вилоните са 6.67%, а тубуловилоните съставляват 23.33%.

Установява се сигнификантна асоциация между провеждането на тотална ФКС с откриването на дисплазия ($p=0.009$) (табл.40), като сигнификантно по-често дисплазията се открива в зони, засегнати от предхождащо възпаление ($p<0.001$) (табл.41).

Таблица 40. Представя сигнификантна асоциация между откриването на колоректална дисплазия с провеждането на тотална ФКС

Характеристика		Дисплазия		p
		N	%	
Дисплазия, открита при провеждане на тотална ФКС	Не	9	27.3	0.009
	Да	24	72.7	

Таблица 41. Отразява сигнификантно по-честото разположение на диспластичните лезии в зони на предхождащо възпаление

Характеристика		Дисплазия		p
		N	%	
Дисплазия, открита в зони на предхождащо възпаление	Не	3	9.1	<0.001
	Да	26	78.8	
	Неясно	4	12.1	

Не се установи сигнификантна асоциация между откриването на дисплазия с наличието на ендоскопска ремисия при пациентите с ХВЧЗ ($p=0.863$) (табл.42).

Таблица 42. Отразява несигнификантната асоциация между откриването на дисплазия с наличието на ендоскопска ремисия

Характеристика		Дисплазия		p
		N	%	
Дисплазия, открита при ендоскопска ремисия	Не	17	51.5	0.863
	Да	16	48.5	

Несигнификантна е асоциацията по отношение разположението на дисплазията в зони на настоящо възпаление или в зони, лишени от възпаление към момента ($p=0.223$) (табл.43).

Таблица 43. Отражава разположението на дисплазията в зони на активно възпаление и в такива, в които не е налично възпаление към момента

Характеристика		Дисплазия		p
		N	%	
Дисплазия, открита в зони на настоящо възпаление	Не	20	60.6	0.223
	Да	13	39.4	

На *таблица 44* са представени обобщено данни за дисплазията при пациенти с ХВЧЗ.

Таблица 44. Извадкови данни за дисплазията при пациентите с ХВЧЗ

Брой диспластични лезии n= 33		
		n (%)
Дисплазия, диагностицирана при тотална ФКС	Да	24 (72.7%)
	Не	9 (27.3%)
Дисплазия, открита по време на ендоскопска ремисия	Да	16 (48.5%)
	Не	17 (51.5%)
Дисплазия, открита в зони на активно възпаление	Да	13 (39.4%)
	Не	20 (60.6%)
Дисплазия, открита в зони на предхождащо възпаление	Да	26 (78.8%)
	Не	3 (9.1%)
	Неясно	4 (12.1%)

25.9% от диспластичните лезии при пациентите с УК и 50% от тези при БК са объркани от ендоскописта с поствъзпалителни полипи (PIPs)/псевдополипи (*табл.45*).

Таблица 45. Отражава характеристиките на колоректалната дисплазия, разгледана отделно при пациентите с УК и БК

Характеристика	УК	БК
Брой диспластични лезии	27	6
Видима/невидими дисплазия		
Видима	26 (96.3%)	6 (100%)
Невидима	1 (3.7%)	0 (0.0%)
Видове дисплазия		
Аденоми	24 (88.9%)	6 (100%)
Сесилни сератни лезии	2 (7.4%)	0 (0,0%)
Традиционен сератен аденом	1 (3.7%)	0 (0,0%)
Полипоидни/неполипоидни		
Полипоидни	18 (66.7%)	3 (50%)
Неполипоидни	7 (25.9%)	2 (33.3%)
Неясно	2 (7.4%)	1 (16.7%)
Дисплазия обвъркана с РР/РІРs		
Да	7 (25.9%)	3 (50%)
Не	20 (74.1%)	3 (50%)
Степен на дисплазия		
Нискостепенна	15 (55.6%)	4 (66.7%)
Високостепенна	12 (44.4%)	2 (33.3%)

Таблица 46. Отражава локализацията на дисплазията при пациентите с УК и БК

Характеристики	УК	БК
Брой диспластични лезии	27	6
Локализация		
Ляв колон	15 (55.6%)	3 (50.0%)
Десен колон	4 (14.8%)	0 (0,0%)
Ректум	7 (25.9%)	1 (16.7%)
Неясно	1 (3.7%)	2 (33.3%)
Локализация		
Цекум	2 (7.4%)	0 (0.0%)
Колон асценденс	1 (3.7%)	0 (0.0%)
Флексура хепатика	0 (0,0%)	0 (0.0%)
Колон трансверзум	1 (3.7%)	0 (0,0%)
Флексура лиеналис	0 (0,0%)	0 (0.0%)
Колон десценденс	5 (18.5%)	2 (33.3%)
Сигма	10 (37%)	1 (16.7%)
Ректум	7 (25.9%)	1 (16.7%)
Преход ректум/сигма	0 (0.0%)	0 (0.0%)
Неясна	1 (3.7%)	2 (33.3%)

Таблица 47. Отражава извадкови данни за аденомите, SSLs и TSA при пациентите с ХВЧЗ

Характеристика	Аденоми	SSLs	TSA	<i>p value</i>
Брой лезии	30	2	1	
Пол				
Мъже	22 (73.3%)	1 (50%)	0 (0.0%)	0.010
Жени	8 (26.7%)	1 (50%)	1 (100%)	
Възраст при диагностициране на дисплазията (mean ± SD)	54.6±16.2	44±5.6	76	n/a
Диагноза				
УК	24 (80%)	2 (100%)	1 (100%)	0.693
БК	6 (20%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	
Локализация				
Ляв колон	18 (60%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0.530
Десен колон	3 (10%)	1 (50%)	0 (0.0%)	
Неясно	3 (10%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	
Ректум	6 (20%)	1 (50%)	1 (100%)	

57.54±13.98 (mean ± SD) е възрастта при диагностициране на аденомите при болните с УК и 42.83±20.41 (mean ± SD) при тези с БК (табл. 48). 80% от аденомите са разположени в зони, които са били засегнати от възпалението.

Таблица 48. Отражава извадкови данни за пациентите с УК и БК и открити колоректални аденоми

Характеристика	УК	БК
Брой лезии (аденоми)	24	6
Пол		
Мъже	18 (75.0%)	4 (66.7%)
Жени	6 (25.0%)	2 (33.3%)
Възраст при диагностициране на ХВЧЗ (mean ± SD)	48.66 ±12.53	30.33±17.64
Възраст при диагностициране на дисплазията (mean ± SD)	57.54±13.98	42.83±20.41
Локализация		
Ляв колон	15 (62.5%)	3 (50.0%)
Десен колон	3 (12.5%)	0 (0.0%)
Неясно	1 (4.2%)	2 (33.3%)
Ректум	5 (20.8%)	1 (16.7%)

5.1.3 КРК при пациенти с ХВЧЗ и засягане на ректум и/или колон.

За деветгодишния период на проследяване в Клиника по гастроентерология са диагностицирани четири КРК при четирима пациенти сред анализираниите 470 хоспитализирани болни с ХВЧЗ. Това определя честота на КРК от 0.85% в нашата обща популация от пациенти. КРК е установен при трима болни с УК (1 мъж и 2 жени) и при един мъж с БК. Така детерминираната честота на КРК сред всички 293 пациенти с УК е 1.02%, а сред всички 168 с БК е 0.6%. При тези с УК и КРК възрастта на диагностициране на ХВЧЗ е 30.67 ± 19.757 (mean \pm SD) години, като възрастта им при диагностицирането на установения в Клиника по гастроентерология КРК е 52 ± 14.731 (mean \pm SD) години. При пациента с БК, ХВЧЗ е било диагностицирано на 28 - годишна възраст, а КРК е установен, когато е бил на 59 години. Периодът на проследяване на пациентите с ХВЧЗ и КРК е 2967.50 ± 1981.09 (mean \pm SD) дни, или приблизително 8.12 години.

Таблица 49. Отражава възрастта на диагностициране на ХВЧЗ и КРК при четиримата пациенти

Характеристика	УК	БК
Брой пациенти	3	1
Възраст на диагностициране на ХВЧЗ (mean \pm SD)	30.67 ± 19.757	28
Възраст на диагностициране на КРК (mean \pm SD)	$52 \pm 14.731^*$	59

**Забележка: При един пациент с УК 2.5 години преди установения в нашата клиника КРК (метахронен) е бил диагностициран левостранен КРК в друго лечебно заведение, когато е бил на 47 годишна възраст. При коригиране възрастта на пациентите с УК при диагнозата на първия им КРК се получава 51.3 ± 14.97 (mean \pm SD).*

Средното времето от диагнозата на ХВЧЗ до откриването на КРК в нашата клиника е приблизително 24.24 години. При нито един от четиримата пациенти с диагностициран КРК не е налице съпътстващ ПСХ и никой от тях няма позитивна фамилна анамнеза за КРК. При един от пациентите с УК и КРК е налична фамилна анамнеза за брат с болест на Крон като при него неоплазията е разположена в областта на анастомозата от проведена в миналото лява хемиколектомия с Т-Л трансверзо-сигмо анастомоза по повод на G2 аденокарцином, установен в друго лечебно заведение. При останалите двама пациенти с УК карциномите са разположени в ректум и колон асценденс или в зони, които са били засягани от възпалението. При този с БК, КРК е локализиран в цекум. Двама от пациентите с УК и КРК са с разпространен колит, а един е с левостранен. Пациентът с БК е с дебелочревно засягане и нестриктуриращо, непенетриращо поведение на заболяването си (В1).

Таблица 50. Отразява населеното място, тютюнопушенето и консумацията на алкохол при пациентите с ХВЧЗ и КРК

Характеристика	Брой пациенти n (%)
Населено място	
Град	4 (100%)
Село	0 (0.0%)
Тютюнопушене	
Никога	2 (50.0%)
Настоящ пушач	2 (50.0%)
Бивш пушач	0 (0.0%)
Неясно	0 (0.0%)
Алкохолна консумация	
Да	0 (0.0%)
Не	4 (100%)
Неясно	0 (0.0%)

Два от КРК са оценени като G2 (единият е при пациента с БК), един като G1 и един като G3.

При пациентите с УК един от КРК е определен хистоморфологично като типичен аденокарцином, а останалите два са муцинозни аденокарциноми. При пациента с БК аденокарциномът е отчасти с муцинозен характер. При трима от пациентите с ХВЧЗ е известен стадия на диагностициране на КРК (табл.51).

Таблица 51. Отразява стадия на диагностициране на КРК

	Диагноза		
	УК	БК	
	Брой	Брой	
Стадий	Стадий I	0	0
	Стадий II	1	0
	Стадий III	1	1
	Стадий IV	0	0

При четиримата болни с ХВЧЗ и КРК операциите за отстраняване на карцинома са в планов порядък. При всички болни са постигнати чисти резекционни линии. При двама от пациентите с УК е проведена химиотерапия.

Всички пациенти са били на перорално лечение с 5-ASA за общ период по-дълъг от пет години преди диагностицирането на КРК.

Двама от пациентите с ХВЧЗ са приемали AZA преди диагнозата на КРК (табл.52).

Таблица 52. Отражава приема и общата продължителност на терапията с AZA до диагнозата на КРК

Характеристика	УК	БК
Брой пациенти с КРК	3	1
Прием на AZA		
Да	1 (33.3%)	1 (100%)
Не	2 (66.7%)	0 (0.0%)
Обща давност на употребата на AZA		
Никога или < 1 год.	3 (100%)	0 (0.0%)
Между 1 год. и 5 год.	0 (0.0%)	1 (100%)
>5 год.	0 (0.0%)	0 (0.0%)

При нито един от пациентите с ХВЧЗ и КРК не се е наложило приложение на биологична терапия преди диагностициране на дебелочревната неоплазия. Нито един от пациентите с ХВЧЗ не е съобщил за експозиция към статини, UDCA, фолиева киселина и продължителен прием на аспирин и/или НСПВС преди диагнозата на КРК. Двама от тях са били лекувани с кортикостероиди със системно действие преди диагнозата на КРК.

При трима от пациентите е известна датата на последната проведена ФКС преди диагностицирането на дебелочревната неоплазия. Взема се предвид това последно ендоскопско изследване, при което е имало възможността да се огледат участъците, в които ще се развие бъдещият карцином. Средният период, изминал от провеждането на тези ФКС до диагнозата на КРК в нашия период на проследяване, е 4.92 години или 1796.33 ± 740.11 (mean \pm SD) дни.

5.1.4 Първичен склерозиращ холангит като рисков фактор за дисплазия и КРК

При 14 (2.98%) болни (57.1% мъже; 78.6% с УК) е диагностициран съпътстващ ПСХ. Възрастта на диагностициране на ХВЧЗ при тези пациенти е 33.07 ± 13.448 (mean \pm SD), като възрастта на диагностициране на ПСХ е 39.21 ± 14.418 (mean \pm SD). При 13 (92.9%) от тях ПСХ е установен след диагнозата на ХВЧЗ, като при един от тях ПСХ е диагностициран заедно с ХВЧЗ. При 11 е известно, че диагнозата на ПСХ е поставена с образни изследвания чрез магнитен резонанс (МРСР), а при двама - чрез хистологична верификация посредством чернодробна биопсия. Честотата на ПСХ сред женския пол е 2.88% (6 жени с ПСХ при общо 208), а тази при мъжкия пол е 3.05% (8 мъже с ПСХ при общо 262).

Таблица 53. Отражава извадкови данни за пациентите с ПСХ според диагнозата на ХВЧЗ

Характеристика	УК	БК
Пол		
Мъже	7 (63.6%)	1 (33.%)
Жени	4 (36.4%)	2 (66.7%)
Възраст на диагностициране на ХВЧЗ (mean ± SD)	33.73±14.76	30.67±8.62
Възраст на диагностициране на ПСХ (mean ± SD)	39±15.29	40±13.45

81.8% от болните с УК и ПСХ имат разпространен колит (Е3) (табл.54).

Таблица 54. Отражава екстензията на УК според Монреалската класификация при пациентите с ПСХ

	n (%)
Е1	0 (0.0%)
Е2	1 (9.1%)
Е3	9 (81.8%)
Неясна	1 (9.1%)

При трима пациенти с разпространен УК е налице „backwash ileitis“.

Таблица 55. Отражава локализацията и поведението на БК според Монреалската класификация при пациентите с ПСХ

Локализация при БК	n (%)
L1 (тънкочревно)	0 (0.0%)
L2 (дебелочревно)	1 (33.3%)
L3 (илео-колично)	2 (66.7%)
Поведение на БК	
V1 (нестриктуриращо; непенетриращо)	2 (66.7%)
V2 (стриктуриращо)	1 (33.3%)
V3 (пенетриращо)	0 (0.0%)

При един пациент (7.14%) с БК и ПСХ от всички 14 с ПСХ е налице стеноза на колона.

Таблица 56. Отражава фамилната анамнеза за КРК, наличието на КРК в миналото, както и диагнозата на колоректална дисплазия в анализирания период при пациентите с ПСХ

Характеристика	УК	БК
Брой пациенти	11	3
Фамилна анамнеза за КРК		
Да	0 (0.0%)	0 (0.0%)
Не	10 (90.9%)	3 (100.0%)
Неясна	1 (9.1%)	0 (0.0%)
Анамнеза за КРК		
Да	1 (9.1%)	0 (0.0%)
Не	10 (90.9%)	3 (100.0%)
Наличие на колоректална дисплазия		
Да	2 (18.2%)	0 (0.0%)
Не	9 (81.8%)	3 (100.0%)

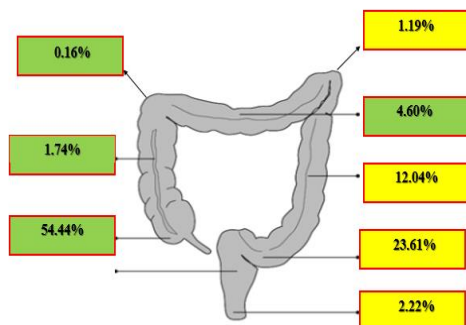
При един пациент с УК и ПСХ са налице анамнестични данни за диагностициран КРК преди нашия период на проследяване. Този пациент е с установено ХВЧЗ на 46 годишна възраст, като шест години след поставяне на диагнозата ХВЧЗ, когато болният е на 52 - годишна възраст, е хистологично е верифициран карцином на сигмата. Неоплазията е стадирана като Т3N2M0 или стадий III.

При двама пациенти (14.29%) с УК (1 жена; 1 мъж) със съпътстващ ПСХ е установена дисплазия. Характеристиката на тези пациенти, както и на установената при тях дисплазия са разгледани в подглавата „Колоректална дисплазия при пациенти с ХВЧЗ и засягане на ректум и/или колон“.

5.1.5 Фиброколоноскопиите като златен стандарт за откриване на дисплазия и КРК при ХВЧЗ

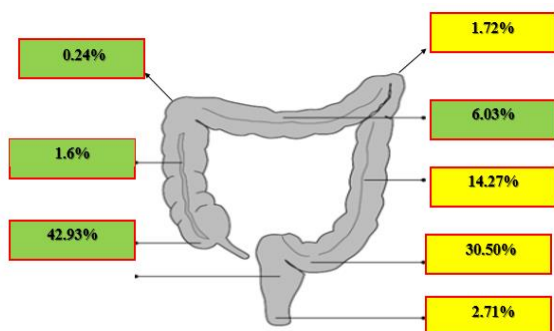
За да се проследят тенденциите в провеждането на ФКС при пациентите с ХВЧЗ със засягане на ректум и/или колон ретроспективно, обстойно и задълбочено, са разгледани 1400 ендоскопски протокола на всички включени в периода на проследяване болни със засягане на ректум и/или колон. За по-точна преценка и с цел избягване на статистически отклонения последващите анализи продължават само с ендоскопските протоколи на пациентите с ХВЧЗ, при които колонът и ректумът са съхранени (неотстранени/нерезецирани оперативно). При 426 (90.64%) не са проведени резекции на колон и ректум, като при тези пациенти са анализирани 1262 ендоскопски протокола, от които : 687 (54.44%) са тотални ФКС; 28 (2.22%) с оглеждане само на ректум; 298 (23.61%) с проникване донякъде в сигмата; 152 (12.04%) с достигане донякъде в колон десценденс; 15 (1.19%) с проникване донякъде и оглед на флексура лиеналис; 58 (4.60%) с проникване

донякъде в колон трансверзум; 2 (0.16%) с достигане донякъде и оглед на флексура хепатика и 22 (1.74%) оглед донякъде в колон асценденс (фиг.19).



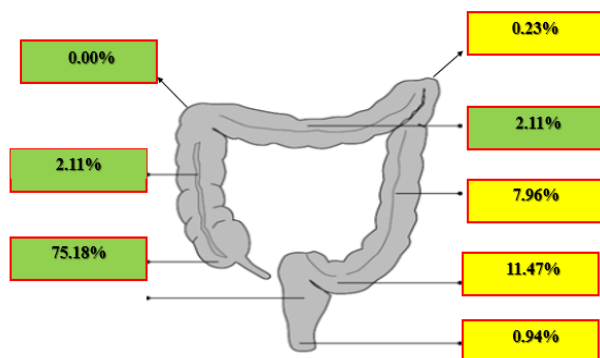
Фигура 19. Отражава процентово разпределението на ФКС според достигнатия колоректален сегмент при всички пациенти с ХВЧЗ без резекции на ректум и колон

При 284 пациентите с УК без резекции на ректум и колон са анализирани 813 ендоскопски протокола, от които : 349 (42.93%) тотални ФКС; 22 (2.71%) с оглеждане само на ректума; 248 (30.50%) с проникване донякъде в сигмата; 116 (14.27%) с достигане донякъде в колон десценденс; 14 (1.72%) с проникване донякъде и оглед на флексура лиеналис; 49 с проникване донякъде в колон трансверзум (6.03%); 2 (0.24%) с достигане донякъде във флексура хепатика и 13 (1.6%) оглед донякъде в колон асценденс (фиг.20).



Фигура 20. Отражава процентово разпределението на ФКС според достигнатия колоректален сегмент при всички пациенти с УК без резекции на ректум и колон

При 133 пациенти с БК без резекции на ректум и колон са анализирани 427 ендоскопски протокола, от които : 321 (75.18%) са тотални ФКС; 4 (0.94%) с оглеждане само на ректума; 49 (11.47%) с проникване донякъде в сигмата; 34 (7.96%) с достигане донякъде в колон десценденс; 1 (0.23%) с проникване донякъде до флексура лиеналис; 9 с проникване донякъде в колон трансверзум (2.11%) и 9 (2.11%) оглед донякъде в колон асценденс (фиг.21).



Фигура 21. Отражава процентово разпределението на ФКС според достигнатия колоректален сегмент при всички пациенти с БК без резекции на ректум и колон

81 (28.52%) пациента от всички 284 с УК без резекции на ректум и колон не са получили нито една тотална ФКС. Едва 12 (9.0%) от всички 133 с БК без резекции на ректум и колон не са получили нито една тотална ФКС. Сигнификантно 1.9 пъти по-често пациентите с БК получават тотална ФКС спрямо тези с УК ($p < 0.001$, Поасонов регресионен модел).

Таблица 57. Отражава средния брой на тотални ФКС сред пациентите с УК и БК без резекции на ректум и колон

	Диагноза	n	Mean	SD	SE
Тотални колоноскопии	УК	284	1.23	1.32	0.08
	БК	133	2.41	2.18	0.19

Има сигнификантна разлика в броя на проведените ФКС между пациентите с УК и БК, при които е съхранен колона и ректума ($p = 0.05$, 1.2 пъти по-често при БК, Поасонов регресионен модел).

Таблица 58. Отражава средния брой на всички ФКС сред пациентите с УК и БК без резекции на ректум и колон

	Диагноза	N	Mean	SD	SE
Общия брой колоноскопии	УК	284	2.86	2.97	0.18
	БК	133	3.21	2.64	0.23

За да се оцени зависимостта между извършения брой ФКС и общия брой тотални ФКС се извърши логистичен регресионен анализ в групата на УК. От анализа се открива сигнификантна зависимост, като с всяка извършена ФКС вероятността за провеждане на тотална ФКС се увеличава 1.4 пъти, $OR = 1.4$. Предсказаните от модела вероятности имат средна стойност 71.5%. Същият модел беше приложен и при БК, но не беше открита сигнификантна връзка между общия брой ФКС и общия брой тотални ФКС (табл.59).

Таблица 59. Отражава процентово пациентите с БК, които са получили и не са получили тотална ФКС в деветгодишния период на проследяване

Тотални колоноскопии	Брой пациенти (n)	%
Не	12	9.0
Да	121	91.0
Общо	133	100.0

5.1.6 Диагноза на КРК преди диагностицирането на ХВЧЗ

При ретроспективната извадка и анализ на данните на всички пациенти с ХВЧЗ, преминали през Клиниката за деветгодишния период на проследяване, са установени пет пациенти (3 жени; 2 мъже), при които е установен КРК преди диагнозата на ХВЧЗ. Възрастта им при диагностициране на КРК е 53.20 ± 12.194 (mean \pm SD) години.

При един от пациентите карциномът е локализиран в ректум (20%), при двама е в ляв колон (40%) и при двама е в десен колон (40%).

Трима (60%) от пациентите са провели химиотерапия. След среден период от 11.47 години след диагнозата на КРК при петте пациенти е установено ХВЧЗ, като при всички е поставена диагнозата БК (табл.60).

Таблица 60. Отражава локализацията и поведението на БК според Монреалската класификация при пациентите, развили КРК преди ХВЧЗ

Локализация при БК	n (%)
L1 (тънкочревно)	2 (40.0)
L2 (дебелочревно)	1 (20.0)
L3 (илео-колично)	2 (40.0)
Поведение на БК	
B1 (нестриктуриращо; непенетриращо)	2 (40.0)
B2 (стриктуриращо)	2 (40.0)
B3 (пенетриращо)	1 (20.0)

Възрастта на диагностициране на БК при тези пациенти е 64.60 ± 10.877 (mean \pm SD).

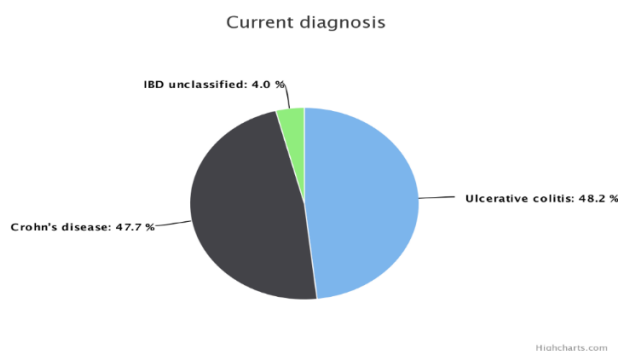
Таблица 61. Отражава извадкови данни за пациентите, развили КРК преди ХВЧЗ

Показател	N=5	n (%)
Пол	жени	3 (60.0%)
	мъже	2 (40.0%)
Съпътстващ ПСХ	Да	0 (0.0%)
	Не	5 (100%)
Фамилна анамнеза за КРК	Да	1 (20.0%)
	Не	4 (80.0%)

При една от пациентките с БК с тънкочревна локализация и позитивна фамилна анамнеза за КРК е установен метакхронен добре диференциран G1 аденокарцином на дебелото черво с отчасти муцинозен характер, приблизително 12.8 години след първата дебелочревна неоплазия.

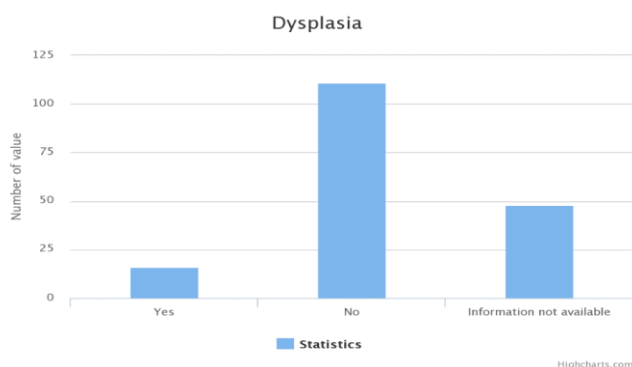
5.2 Употребата на дигиталната платформа UR-CARE за отдиференциране на пациенти с ХВЧЗ и повишен риск от КРК

За да се демонстрира възможността UR-CARE да бъде използвана като база данни за отдиференциране на пациенти с ХВЧЗ и повишен риск от КРК се използваха единствено статистическите анализи/методи, с които разполага дигиталната платформа. След предварително попълнено информирано съгласие към момента на изграждане на дисертационния труд са въведени общо 199 пациенти с ХВЧЗ (96 с УК; 95 с БК и 8 IBD-U) от клиничния център на УМБАЛ “Царица-Йоанна“-ИСУЛ (фиг.22).



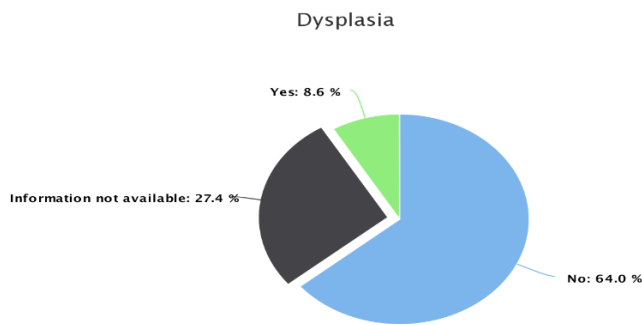
Фигура 22. Отражава процентово разпределението на пациентите според диагнозата в дигиталната платформа на UR-CARE

При 15 (7.54%) от всички 199 въведени пациенти е отбелязано наличието на колоректална дисплазия. Поради възможността графата дисплазия да не бъде попълвана, при 175 пациенти с ХВЧЗ е въведена една от трите възможности по отношение на дисплазията (фиг.23). Освен графичното представяне на броя пациенти с дисплазия дигиталната платформа дава възможност да се разгледат и досиетата на самите пациенти.



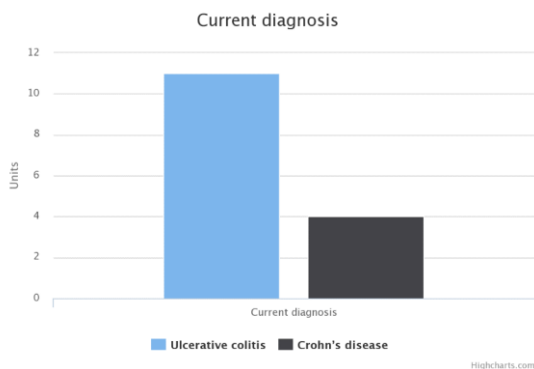
Фигура 23. Отражава броя на пациентите с ХВЧЗ при въведена една от трите възможности в графата дисплазия

Така, от всички 175 пациенти с попълнени възможностите за дисплазия, тези 15 с налична такава съставляват 8.6% от тях (фиг.24).



Фигура 24. Отразява процента на пациентите с колоректална дисплазия сред всички болни с ХВЧЗ с попълнена информация в графа дисплазия

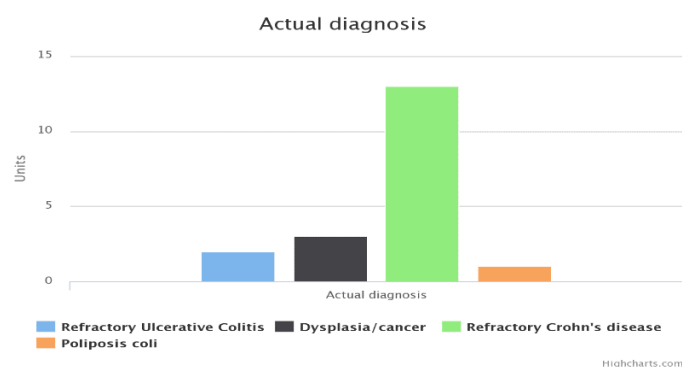
При отбелязване наличието на дисплазия, платформата дава възможност да се определи и нейната степен като LGD и високостепенна дисплазия (HGD). Така при всички петнадесет пациенти с отбелязана налична дисплазия, 11 са с LGD, а 4 са с HGD. От тези с дисплазия 11 са с УК (73.33%) и 4 са с БК (26.67%) (фиг.25).



Фигура 25. Отразява броя на пациентите с колоректална дисплазия според вида ХВЧЗ

6 (3.02%) от въведените пациенти с ХВЧЗ имат съпътстващ ПСХ. Дигиталната платформа дава възможност да се разгледат и досиетата на самите пациенти като двама са с БК и четирима с УК. При двама пациенти с УК и ПСХ е установена дисплазия.

Трима пациенти с ХВЧЗ са претърпели операции по повод КРК и един по повод фамилна аденоматозна полипоза (фиг.26).



Фигура 26. Отразява броя на пациентите с ХВЧЗ, претърпели оперативни намеси и причините за тях

Към момента на обработването на данните 52 пациенти с УК имат давност на заболяването над 8 години, като след премахването на тези със само проктит, при 48 болни с УК би следвало да се проведе скрининг/проследяване за КРК. Системата позволява достъп до досиетата на всеки един от тях.

5.3 Ендоскопски скрининг и проследяване за КРК при пациенти с ХВЧЗ

При 41 пациенти с ХВЧЗ (21 жени; 70.7% с УК) са проведени 49 ФКС с целенасочено търсене на колоректална неоплазия. Възрастта на пациентите при включване в проучването е 53.12 ± 12.717 години (mean \pm SD). Средната давност на ХВЧЗ на всички включени пациенти е 14.95 години, а на тези с дебелочревно засягане е 15.43 ± 11.28 (mean \pm SD).

Таблица 62. Отражава извадкови данни на пациентите с ХВЧЗ

Показател	N=41	n (%)
Пол	жени	21 (51.2%)
	мъже	20 (48.8%)
Диагноза	УК	29 (70.7%)
	БК	12 (29.3%)
Фамилна анамнеза за КРК	Да	4 (9.8%)
	Не	34 (82.9%)
	Неясно	3 (7.3%)
Съпътстващ ПСХ	Да	2 (4.9%)
	Не	39 (95.1%)
Анамнеза за КРК	Да	5 (12.2%)
	Не	36 (87.8%)

Таблица 63. Отражава екстензията на УК по Монреалската класификация

	n(%)	
Екстензия/разпространение на УК	E1	0 (0.0%)
	E2	14 (48.3%)
	E3	15 (51.7%)

Таблица 64. Отражава локализацията на БК според Монреалската класификация

Локализация при БК	n (%)
L1 (тънкочревно)	2 (16.7%)
L2 (дебелочревно)	3 (25.0%)
L3 (илео-колично)	7 (58.3%)

Една от включените пациентки преди развитието на тънкочревната БК е била оперирана по повод на фамилна аденоматозна полипоза с осъществена субтотална колектомия.

В 80.5% от проведените ендоскопски изследвания почистването на дебелото черво е определено по Aronchick скалата като добро.

При 28 пациенти с ХВЧЗ са осъществени 27 панхромоендоскопии с АА + NBI, две панхромоендоскопии с метиленово-синьо и индиго кармин.

При двадесет и седемте панхромоендоскопии с АА + NBI при двадесет и шестте пациенти (15 мъже; 73.1% с УК) почистването на дебелото черво е оценено като добро според Aronchick скалата в 80% от случаите. 6 (23.08%) от пациентите, при които е проведена панхромоендоскопия с АА + NBI, са съобщили за тенезми/напъни по време или непосредствено след ендоскопското изследване. При един пациент (3.85%) е отчетено постпроцедурно повишение на броя на дефекациите спрямо преди провеждането на ендоскопското изследване като дефекационният ритъм е възвърнал нормата си един ден след проведената панхромоендоскопия с АА. Нито един пациент не е съобщил за влошаване на симптоматиката по отношение на ХВЧЗ в първите седмици след осъществената панхромоендоскопия като тези, които са спазили инструкциите и са изследвали фекален калпротектин не са регистрирани покачване на стойностите му.

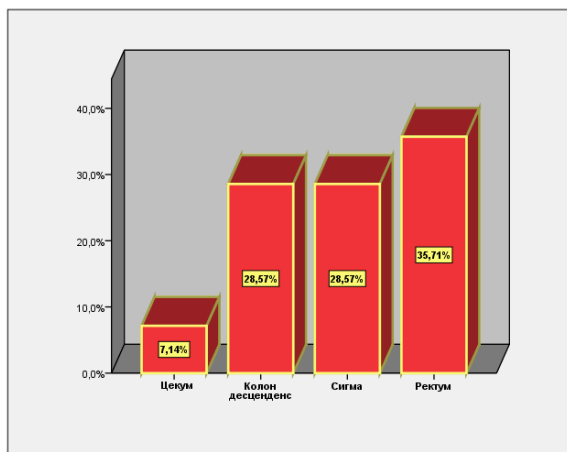
При 9 (5 мъже; 55.56% с УК) пациенти са проведени 10 HD-WLE като преди таргетната хромоендоскопия с АА suspectната лезия се открива в HD-WL режим, след което се включва NBI за нейното повторно оглеждане и накрая лезията се оглежда и оценява с NBI на фона на впръсканата АА.

При 6 пациенти при обективизиране на suspectна колоректална лезия същата е оценена целенасочено само с NBI режим.

При една пациентка с БК са взети random биопсии по протокол с цел изключване на дисплазия. Последната процедура демонстрира своята трудоемкост и голяма продължителност като от взетите биопсии не се верифицира колоректална неоплазия.

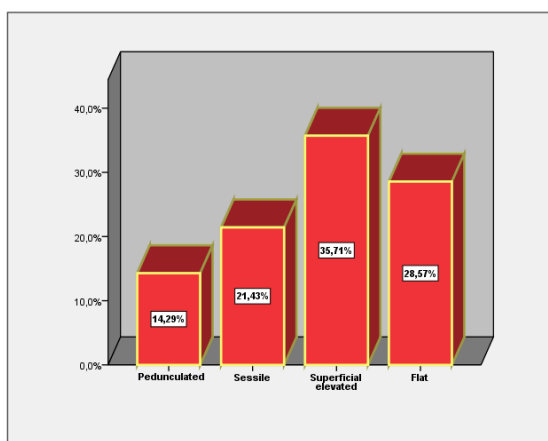
В проспективното проучване при 10 пациенти с ХВЧЗ (7 жени, 50% с УК) са диагностицирани 14 колоректални диспластични лезии. Откритата при 10 пациенти колоректална дисплазия детерминира честота от 24.39% в изследваната кохорта. 10 (71.4%) от лезиите са оценени след впръскване на АА + NBI и 4 само с NBI (при тях не е провеждана хромоендоскопия с АА). Две (14.3%) от диспластичните лезии са видими само при хромоендоскопия. Като и двете са открити при провеждането на панхромоендоскопия с АА като при единия пациент дисплазията е забелязана при комбинирането на АА + NBI, а при другия пациент дисплазията е първоначално забелязана в режим HD – WL на фона на впръскана АА като комбинирането на АА + NBI изключително отчетливо разкрива повърхността на лезията и нейните граници (виж. снимков материал в ПРИЛОЖЕНИЕ). Двете лезии при двамата пациенти са с много малки размери, което позволява тяхното отстраняване чрез щипкова биопсия. Всичките открити в проспективното проучване колоректални диспластични лезии са верифицирани хистологично като аденоми и 8 (64.29%) от аденомите са оценени като тубуларни, а 7.14% са вилозни и 28.57% са тубуловилозни. Преобладаващо аденомите са с висока степен на дисплазия (57.14%).

57.14% от всички аденоми са разположени в левия колон, 35.71% в ректум и 7.14% в десен колон (фиг.27).



Фигура 27. Отразява разпределението на аденомите

9 (64.3%) от всички открити аденоми са ендоскопски класифицирани според Парижката класификация като неполиподни (фиг.28).



Фигура 28. Отразява процентово класификацията на аденомите според Парижката класификация

При комбинирането на AA + NBI диспластичните лезии бяха оценени по Kudo и FACILE класификациите. В случаите когато при колоноскопията няма да се използва AA, диспластичните лезии са оценени само с NBI по FACILE и JNET класификациите.

При комбинирането на AA + NBI се демонстрира изключително подчертаване на “pit pattern” и границите на диспластичните лезии (виж. снимков материал в ПРИЛОЖЕНИЕ). Всички аденоми, оценени с AA + NBI, са преценени като \geq III по Kudo.

80% от аденомите, оценени само с AA + NBI, са преценени според FACILE като неопластични/диспластични (табл.65).

Таблица 65. Отражава класификацията на аденомите, оценени с AA + NBI, според FACILE класификацията

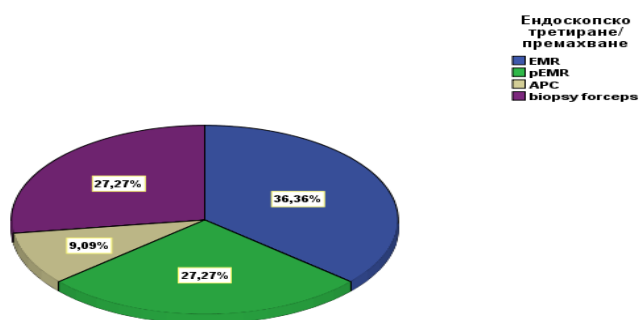
		N (%)
FACILE	не-неопластични	2 (20.0%)
	Неопластични/диспластични	8 (80.0%)

50% от аденомите, оценени само с NBI, са преценени според FACILE като неопластични/диспластични.

50% от аденомите, оценени ендоскопски по JNET класификацията, са 2B, а 25% са оценени като тип 1 и 25% като тип 2A.

3 (21.4%) от всички аденоми са покрити с обилно количество мукус като впръскването на AA върху тях води до бързото и ефективно отстраняване/денатуриране на мукуса, което позволява по-точната оценка на колоректалните лезии.

11 (78.6%) аденома са третирани/премахнати ендоскопски като най – често се е осъществявала ендоскопска мукозна резекция (EMR) и piecemeal EMR (pEMR) (фиг.29).



Фигура 29. Отражава начина на ендоскопското третиране/премахване на аденомите

При 6 аденоми преди провеждането на EMR или pEMR е осъществено субмукозно инжектиране на 0.9% NaCl с разтворено в него метиленово – синьо като при всички е постигнато адекватно повдигане на аденома „lifting sign”.

При двама пациенти (две жени; 1 с УК и 1 с тънкочревна БК) в проспективното проучване е диагностициран аденокарцином на дебело черво (виж. снимков материал в ПРИЛОЖЕНИЕ). Диагностицираните двама пациенти с КРК сред всички 41 детерминират честота на дебелочревната неоплазия от 4.88%. Пациентът с УК е диагностициран с ХВЧЗ на 15 - годишна възраст, налице е фамилна анамнеза за първа линия родственици с УК, като времето от диагнозата на УК до установяването на дебелочревния аденокарцином е приблизително 44 години. Карциномът е оценен хистоморфологично като умерено диференциран G2 аденокарцином и е локализиран в колон асценденс или в дебелочревен участък, който в миналото е бил засегнат от възпалението. При пациентката с тънкочревна БК четири години преди диагнозата на ХВЧЗ е проведена дясна хемиколектомия по повод на аденокарцином на колона. При нея е налице първа линия родственик с КРК, като при регулярно ендоскопско проследяване във времето са били полипектомирани ендоскопски аденоми на колона. Приблизително 13 години след диагнозата на първия карцином на

дебелото черво и близо 9 години след установяване на тънкочревната БК в колон десценденс се визуализира плоска лезия, оценена по Парижката класификация като Па + с, а при обследване с АА и NBI е оценена като Kudo V и по FACILE като неопластична. При субмукозно инжектиране не се подвигва (non-lifting sign). Пациентката е насочена към операция, като лезията е хистоморфологично оценена като добре диференциран G1 аденокарцином на дебелото черво с отчасти муцинозен характер (pT2N0Mx).

При един пациент с УК в проспективното проучване е установена плоска лезия Paris Па в колон трансверзум, която е хистологично верифицирана като хиперплазиогенен полип.

5.4 MiR-21 и MiR-31 като неинвазивни маркери за отдиференциране на пациенти с ХВЧЗ и дебелочревно засягане от такива с КРК без съпътстващо ХВЧЗ

В проучването са включени общо 106 лица (60 с ХВЧЗ с дебелочревно засягане; 30 с КРК без съпътстващо ХВЧЗ и 16 здрави контроли [ЗК]). От тези с ХВЧЗ 34 (56.7%) са с УК (22 мъже; 12 жени), 25 (41.7%) са с БК (12 мъже; 13 жени) и един мъж (1.7%) е с неклассифицирано ХВЧЗ (IBD-U). Възрастта на пациентите с ХВЧЗ е 49.6 ± 13.2 (Mean \pm SD) години. Възрастта на болните с УК е 51.21 ± 13.54 (Mean \pm SD), а на тези с болест на Крон е 47.24 ± 12.882 (Mean \pm SD) години. Стойността на експресията на miR-21 (при един пациент с БК неуспешно е изолирана miR-21, но е изолирана miR-31) в плазма при пациентите с ХВЧЗ е 43.96 ± 58.64 (Mean \pm SD), като от друга страна, стойността на miR-31 в плазмата при тях е 3.86 ± 2.76 (Mean \pm SD). От тридесетте пациенти с КРК 21 са мъже (70%) и 9 са жени (30%). Възрастта на пациентите с диагностициран КРК е 66.10 ± 12.41 (Mean \pm SD) години. Стойността на експресията на miR-21 в плазма при всички пациенти с КРК е 148.55 ± 240.052 (Mean \pm SD), като стойността на miR-31 в плазмата при болните с КРК е 1.84 ± 1.87 (Mean \pm SD). При селектираните 16 ЗК (12 с успешно изолирана miR-21; 15 с успешно изолирана miR-31) стойността на експресията на miR-21 в плазма е 22.85 ± 19.54 (Mean \pm SD), а тази на miR-31 е 0.20 ± 0.35 (Mean \pm SD).

9 (15.0%) пациенти с ХВЧЗ са в ендоскопска ремисия. Стойността на miR-21 в плазмата при пациентите с ХВЧЗ в ендоскопска ремисия е 8.73 ± 13.82 (Mean \pm SD), а тази на miR-31 е 4.68 ± 2.77 (Mean \pm SD). При пациентите с ХВЧЗ в активност стойността на miR-21 в плазма е 49.48 ± 61.096 (Mean \pm SD), а тази на miR-31 е 3.71 ± 2.75 (Mean \pm SD). Установи се статистически по-висока експресия на miR-21 в плазма при активните ХВЧЗ спрямо тези в ремисия ($p < 0.05$), докато статистически незначима се оказа разликата в плазмената експресията на miR-31 между тези две групи ($p > 0.05$).

При УК, включени в проучването, преобладават болните с екстензия Е3 според Монреалската класификация (табл.66).

Таблица 66. Отражава екстензията на УК според Монреалската класификация

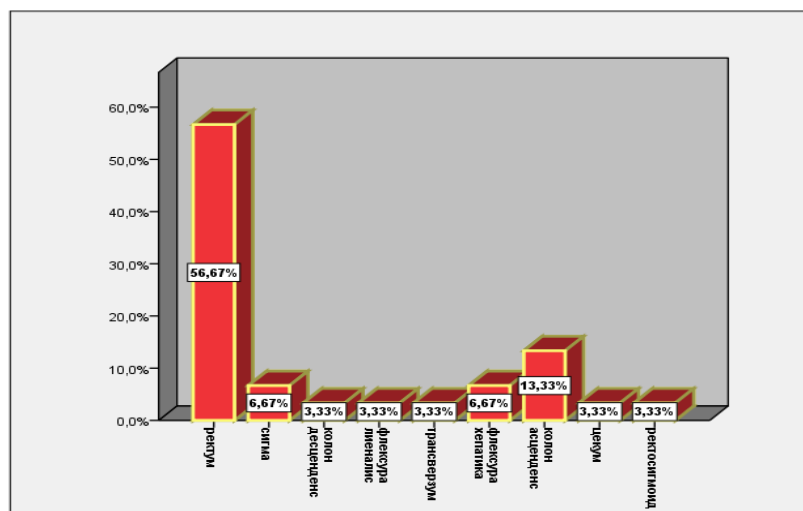
	n (%)
E1	0 (0.0%)
E2	9 (26.5%)
E3	25 (73.5%)

При тези с БК преобладават тези с илео-колично засягане (80.0%) и тези със стриктуриращо поведение на заболяването (табл.67).

Таблица 67. Отразва локализацията и поведението на БК според Монреалската класификация

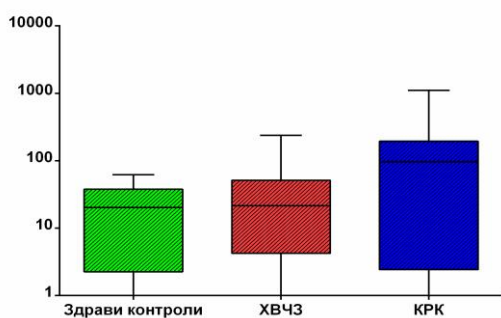
Локализация при БК	n (%)
L1 (тънкочревно)	0 (0.0%)
L2 (дебелочревно)	5 (20.0%)
L3 (илео-колично)	20 (80.0%)
Поведение на БК	
V1 (нестриктуриращо; непенетриращо)	5 (20.0%)
V2 (стриктуриращо)	13 (52.0%)
V3 (пенетриращо)	7 (28.0%)

В групата пациенти с КРК преобладаващо карциномите са разположени в ректум (56.67%) (фиг.30).

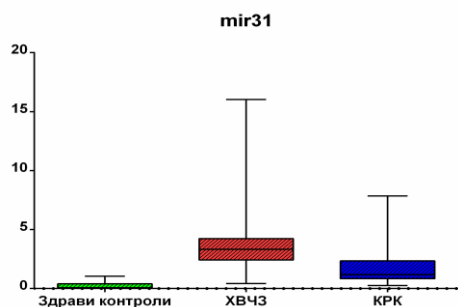


Фигура 30. Отразва процентово разпределението на КРК

Преобладават умерено диференцираните (G2) аденокарциноми (66.67%) като 30% са оценени като G1 и 3.33% като G3.

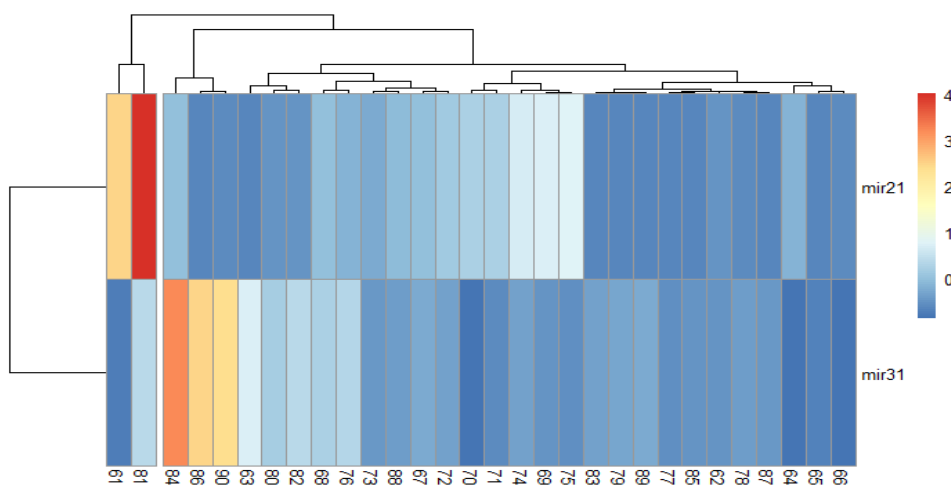


Фигура 31. Отразва експресията на miR-21 в плазма при здрави контроли, пациенти с ХВЧЗ и болни с КРК

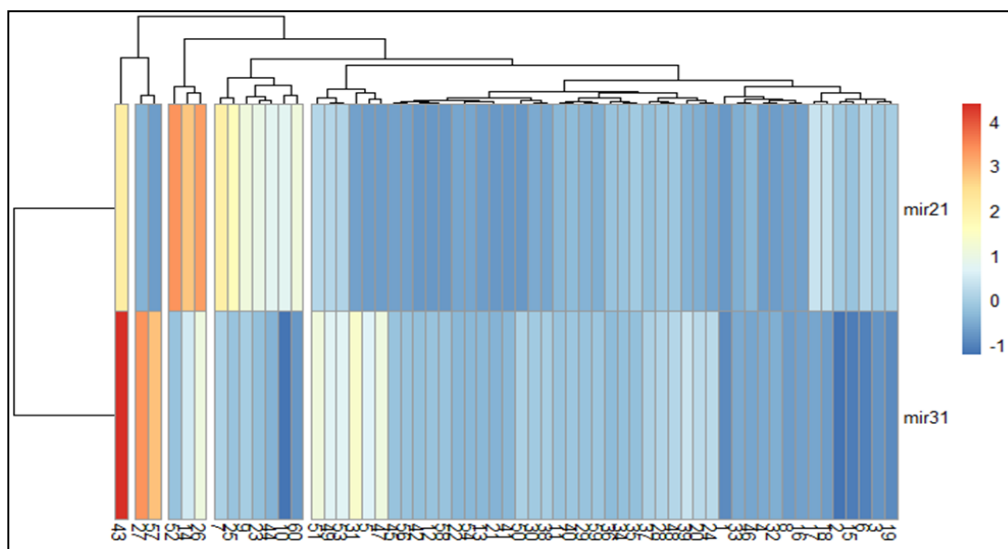


Фигура 32. Отражава експресията на *miR-31* в плазма при здрави контроли, пациенти с ХВЧЗ и болни с КРК

За по-прилежно представяне на плазмената експресия на *miR-31* и *miR-21* при пациенти с КРК без съпътстващо ХВЧЗ и болните с ХВЧЗ се изградиха и Heat maps (фиг.33 и фиг.34).



Фигура 33. Heat map на експресията на *miR-21* и *miR-31* при пациенти с КРК

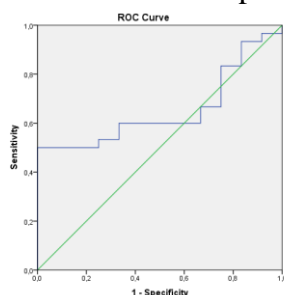


Фигура 34. Heat map на експресията на *miR-21* и *miR-31* при пациенти с ХВЧЗ

Експресията на микро-РНКите е стандартизирана и е визуализирана посредством heatmaps. Цветът кореспондира на експресията съответно според схемата в дясно на графиката. Пациентите са групирани чрез проведен клъстерен анализ на базата на „Евклидовото разстояние“ между тях. Номерът в долната част показва поредния номер на съответния пациент. Добрият визуализиращ подход е с цел да се види дали отделни пациенти образуват клъстери съобразно експресията на miR-21 и miR-31.

В настоящото проучване не се установи сигнификантна разлика в плазмената експресия на miR-21 между пациентите с ХВЧЗ, болните с КРК без съпътстващо ХВЧЗ и ЗК. От друга страна, пациентите с ХВЧЗ и болните с КРК без съпътстващо ХВЧЗ имат сигнификантно по-високи стойности на miR-31 спрямо ЗК като сигнификантно най-високи са плазмените нива на miR-31 при пациентите с ХВЧЗ.

За определянето дали експресията на изследваните микро-РНКи могат да разграничат поотделно пациентите с КРК без съпътстващо ХВЧЗ, болните с ХВЧЗ и ЗК, се проведе анализ на Receiver Operating Characteristic (ROC) кривите.

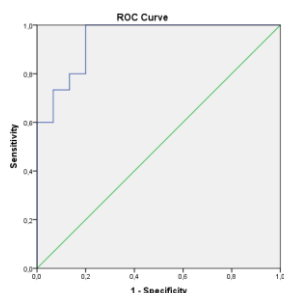


Test Result Variable(s):

Area	Std. Error ^a	Asymptotic Sig. ^b	Asymptotic 95% Confidence Interval	
			Lower Bound	Upper Bound
.653	.084	.126	.488	.817

Фигура 35. Анализ на ROC кривите за определяне на чувствителността и специфичността на плазмената експресия на miR-21 при болни с КРК и контроли.

Извършеният ROC анализ показва, че площта под кривата не е статистически значимо различна от 0.5, т.е. показателят miR-21 в този случай няма диагностична стойност (AUC=0.653; 95% CI: 0.488-0.817; p=0.126).

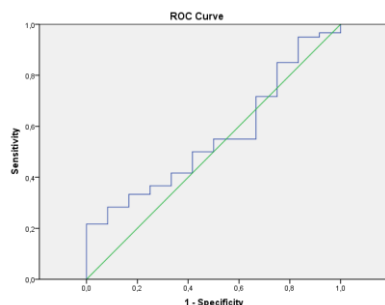


Test Result Variable(s):

Area	Std. Error ^a	Asymptotic Sig. ^b	Asymptotic 95% Confidence Interval	
			Lower Bound	Upper Bound
.942	.036	.000	.872	1.000

Фигура 36. Анализ на ROC кривите за определяне на чувствителността и специфичността на плазмената експресия на miR-31 при болни с КРК и контроли

Площта под кривата е значимо по-голяма от 0.5 (AUC=0.942; 95% CI: 0.872-1.000, $p < 0.001$). ROC анализът разкрива, че плазмената експресия на miR-31 може да служи за разграничаване на пациенти с КРК без съпътстващо ХВЧЗ от ЗК. Оптималната прагова стойност на miR-31 за разграничаване на двете групи е 0.160, при която диагностичната способност на показателя е с чувствителност 100.0% и специфичност 80.0%.

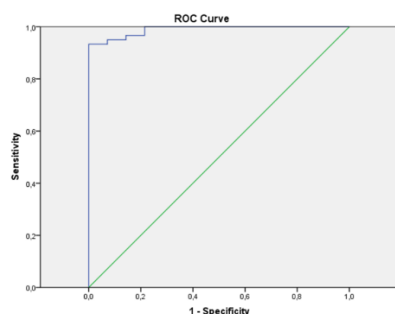


Test Result Variable(s):

Area	Std. Error ^a	Asymptotic Sig. ^b	Asymptotic 95% Confidence Interval	
			Lower Bound	Upper Bound
.568	.084	.461	.402	.733

Фигура 37. Анализ на ROC кривите за определяне на чувствителността и специфичността на плазмената експресия на miR-21 при пациентите с ХВЧЗ и здрави контроли.

Извършеният ROC анализ показва, че площта под кривата не е статистически значимо различна от 0.5, т.е. показателят miR-21 в този случай няма диагностична стойност (AUC=0.568; 95% CI: 0.402-0.733; $p=0.461$).

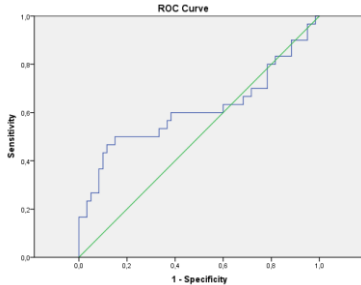


Test Result Variable(s):

Area	Std. Error ^a	Asymptotic Sig. ^b	Asymptotic 95% Confidence Interval	
			Lower Bound	Upper Bound
.990	.008	.000	.974	1.000

Фигура 38. Анализ на ROC кривите за определяне на чувствителността и специфичността на плазмената експресия на miR-31 при пациентите с ХВЧЗ и здрави контроли.

Установена е значимо по-голяма площ под кривата от 0.5 (AUC=0.990; 95% CI: 0.974-1.000, $p < 0.001$). ROC анализът разкрива, че плазмената експресия на miR-31 може да служи като надежден биомаркер за различаване на пациентите с ХВЧЗ и дебелочревно засягане от ЗК. Оптимална праговата стойност на miR-31 за разграничаване на двете групи е 0.251 и е с чувствителност 100.0% и специфичност 80.0%.

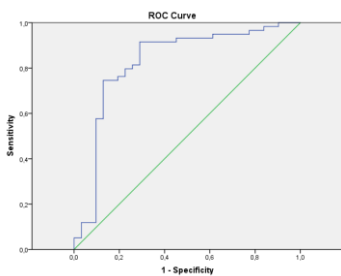


Test Result Variable(s):

Area	Std. Error ^a	Asymptotic Sig. ^b	Asymptotic 95% Confidence Interval	
			Lower Bound	Upper Bound
.602	.073	.116	.460	.745

Фигура 39. Анализ на ROC кривите за определяне на чувствителността и специфичността на плазмената експресия на miR-21 при пациентите с КРК и болни с ХВЧЗ.

Извършеният ROC анализ показва, че площта под кривата не е статистически значимо различна от 0.5, т.е. показателят miR-21 в този случай няма диагностична стойност (AUC=0.602; 95% CI: 0.460-0.745; $p=0.116$).



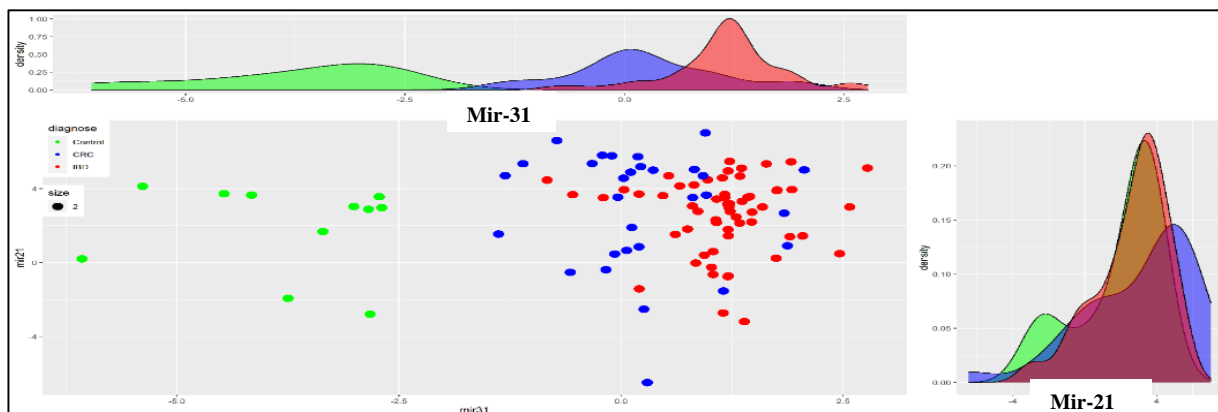
Test Result Variable(s):

Area	Std. Error ^a	Asymptotic Sig. ^b	Asymptotic 95% Confidence Interval	
			Lower Bound	Upper Bound
.819	.054	.000	.714	.924

Фигура 40. Анализ на ROC кривите за определяне на чувствителността и специфичността на експресията на miR-31 при пациентите с ХВЧЗ и болните с КРК.

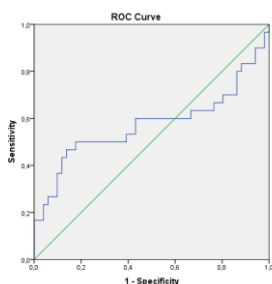
Установена е значимо по-голяма площ под кривата от 0.5 (AUC=0.819; 95% CI: 0.714-0.924, $p < 0.001$). ROC анализът разкрива, че плазмената експресия на miR-31 може да служи като биомаркер за различаване на пациентите с ХВЧЗ и дебелочревно засягане от болни с КРК без съпътстващо ХВЧЗ. Оптимална праговата стойност на miR-31 за разграничаване на двете групи е 1.519 и е с чувствителност 90% и специфичност 70.0%.

На *фигура 41* се изобразява възможността чрез плазмената експресия на miR-31 да се различат една от друга трите изследвани групи (пациенти с ХВЧЗ, болни с КРК без съпътстващо ХВЧЗ и ЗК). От друга страна, чрез плазмените нива на miR-21 е невъзможно отидиференцирането на трите изследвани групи една от друга, което се разкрива на *фигура 41*.



Фигура 41. Scatter plot и хистограми с разпределението на здравите контроли (зелено), ХВЧЗ с дебелочревно засягане (червено) и болни с КРК без съпътстващо ХВЧЗ (син цвят) според плазмените нива на miR-21 и miR-31. Двете хистограми разкриват разделянето на трите групи една от друга въз основа на плазмената експресия на двете miRs. По x и y са показани честотните разпределения за всяка Микро-РНК поотделно

Не се установи статистически значима разлика в плазмените нива на miR-21 между всички активни ХВЧЗ и болните с КРК без съпътстващо ХВЧЗ ($p=0.269$) (*фиг.42*).

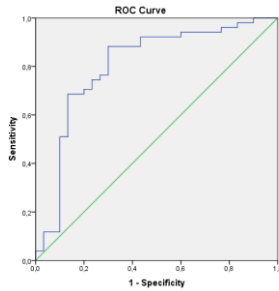


Area	Std. Error ^a	Asymptotic Sig. ^b	Asymptotic 95% Confidence Interval	
			Lower Bound	Upper Bound
.574	.075	.269	.426	.722

Фигура 42. Анализ на ROC кривите за определяне на чувствителността и специфичността на експресията на miR-21 при пациентите с ХВЧЗ в активност и болни с КРК без съпътстващо ХВЧЗ

Извършеният ROC анализ показва, че площта под кривата не е статистически значимо различна от 0.5, т.е. показателят miR-21 в този случай няма диагностична стойност (AUC=0.574; 95% CI: 0.426-0.722; p=0.269).

Болните с ХВЧЗ и активност имат сигнификатно по-високи плазмени нива на miR-31 спрямо пациентите с КРК без съпътстващо ХВЧЗ като оптимална прагова стойност от 1.519 разкрива 88% чувствителност и 70% специфичност за различаване на двете групи (фиг.43).



Test Result Variable(s):

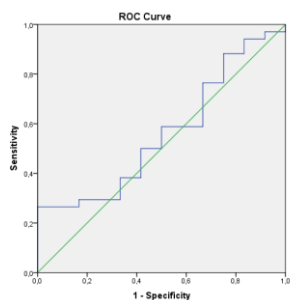
Area	Std. Error ^a	Asymptotic Sig. ^b	Asymptotic 95% Confidence Interval	
			Lower Bound	Upper Bound
.803	.056	.000	.694	.912

Фигура 43. Анализ на ROC кривите за определяне на чувствителността и специфичността на експресията на miR-31 при пациентите с ХВЧЗ в активност и болни с КРК без съпътстващо ХВЧЗ

Установена е значимо по-голяма площ под кривата от 0.5 (AUC=0.803; 95% CI: 0.694-0.912, p<0.001). ROC анализът разкрива, че плазмената експресия на miR-31 може да служи като биомаркер за различаване на пациенти с ХВЧЗ и дебелочревно засягане в активност от болни с КРК без съпътстващо ХВЧЗ. Оптимална праговата стойност за разграничаване на двете групи е 1.519 и е с чувствителност 88% и специфичност 70.0%.

Стойността на miR-21 при пациентите с УК е 52.04±69.88 (Mean ±SD), а тази на miR-31 при тези болни е 4.15±3.04 (Mean ±SD). Плазмените нива на miR-21 при пациентите с БК са 32.20±37.72 (Mean ±SD), а тези на miR-31 са 3.57±2.34 (Mean ±SD).

Не се установи и статистически значима разлика в плазмената експресия на miR-21 между пациентите с УК и ЗК (p=0.532) (фиг.44).



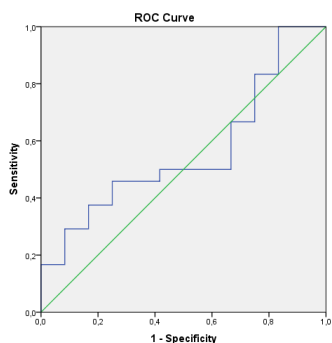
Test Result Variable(s):

Area	Std. Error ^a	Asymptotic Sig. ^b	Asymptotic 95% Confidence Interval	
			Lower Bound	Upper Bound
.561	.094	.532	.378	.745

Фигура 44. Анализ на ROC кривите за определяне на чувствителността и специфичността на експресията на miR-21 при пациентите с УК и здрави контроли

Извършеният ROC анализ показва, че площта под кривата не е статистически значимо различна от 0.5, т.е. показателят miR-21 в този случай няма диагностична стойност (AUC=0.561; 95% CI: 0.378-0.745; p=0.532).

Не се установи и статистически значима разлика в плазмената експресия на miR-21 между пациентите с БК и здравите контроли (p=0.546) (фиг.45).



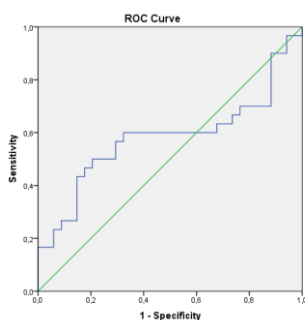
Test Result Variable(s):

Area	Std. Error ^a	Asymptotic Sig. ^b	Asymptotic 95% Confidence Interval	
			Lower Bound	Upper Bound
.563	.100	.546	.366	.759

Фигура 45. Анализ на ROC кривите за определяне на чувствителността и специфичността на експресията на miR-21 при пациентите с БК и здрави контроли

Извършеният ROC анализ показва, че площта под кривата не е статистически значимо различна от 0.5, т.е. показателят miR-21 в този случай няма диагностична стойност (AUC=0.563; 95% CI: 0.366-0.759; p=0.546).

Не се установи статистически значима разлика в плазмената експресия на miR-21 между пациентите с УК и болните с КРК ($p=0.270$) (фиг.46).

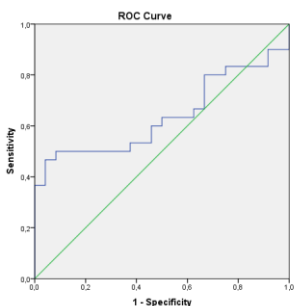


Area	Std. Error ^a	Asymptotic Sig. ^b	Asymptotic 95% Confidence Interval	
			Lower Bound	Upper Bound
.420	.077	.270	.269	.570

Фигура 46. Анализ на ROC кривите за определяне на чувствителността и специфичността на експресията на miR-21 при пациентите с УК и болните с КРК

Извършеният ROC анализ показва, че площта под кривата не е статистически значимо различна от 0.5, т.е. показателят miR-21 в този случай няма диагностична стойност (AUC=0.420; 95% CI: 0.269-0.570; $p=0.270$).

Не се установи статистически значима разлика в плазмената експресия на miR-21 между пациентите с БК и болните с КРК ($p=0.085$) (фиг.47).

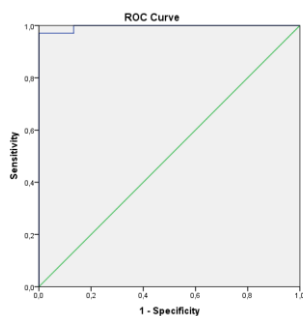


Area	Std. Error ^a	Asymptotic Sig. ^b	Asymptotic 95% Confidence Interval	
			Lower Bound	Upper Bound
.638	.077	.085	.487	.788

Фигура 47. Анализ на ROC кривите за определяне на чувствителността и специфичността на експресията на miR-21 при пациентите с БК и болните с КРК

Извършеният ROC анализ показва, че площта под кривата не е статистически значимо различна от 0.5, т.е. показателят miR-21 в този случай няма диагностична стойност (AUC=0.638; 95% CI: 0.487-0.788; $p=0.085$).

От друга страна се установи статистически значима разлика в експресията на miR-31 между пациенти с УК и здрави контроли ($p<0.001$) като сигнификтно по-високи са стойностите при пациентите с УК (фиг.48).

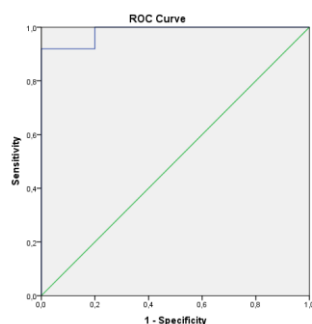


Area	Std. Error ^a	Asymptotic Sig. ^b	Asymptotic 95% Confidence Interval	
			Lower Bound	Upper Bound
.996	.005	.000	.986	1,000

Фигура 48. Анализ на ROC кривите за определяне на чувствителността и специфичността на експресията на miR-31 при пациентите с УК и здрави контроли

Установена е значимо по-голяма площ под кривата от 0.5 (AUC=0.996; 95% CI: 0.986-1.00, $p < 0.001$). ROC анализът разкрива, че плазмената експресия на miR-31 може да служи за биомаркер за различаване на пациенти с УК от ЗК. Оптимална праговата стойност за разграничаване на двете групи е 0.786 и е с чувствителност 100% и специфичност 87%.

Регистрирахме статистически значима разлика в експресията на miR-31 между пациенти с БК и здрави контроли ($p < 0.001$) като сигнификантно по-високи са стойностите при пациентите с БК (фиг.49).

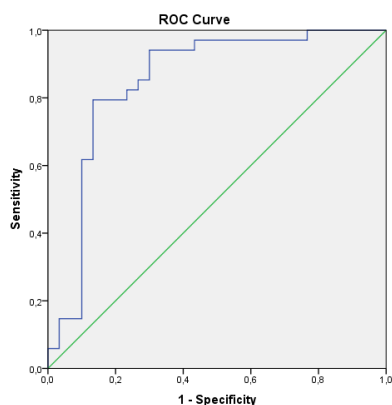


Area	Std. Error ^a	Asymptotic Sig. ^b	Asymptotic 95% Confidence Interval	
			Lower Bound	Upper Bound
.984	.015	.000	.955	1.000

Фигура 49. Анализ на ROC кривите за определяне на чувствителността и специфичността на експресията на miR-31 при пациентите с БК и здрави контроли

Установена е значимо по-голяма площ под кривата от 0.5 (AUC=0.984; 95% CI: 0.955-1.00, $p < 0.001$). ROC анализът разкрива, че плазмената експресия на miR-31 може да служи за потенциален биомаркер за различаване на пациенти с БК с дебелочревно засягане от ЗК. Оптимална праговата стойност за разграничаване на двете групи е 0.251 и е с чувствителност 100 % и специфичност 80.0%.

Установи се статистически значима разлика в плазмената експресия на miR-31 между пациенти с УК и болните с КПК ($p < 0.001$) като сигнификантно по-високи са стойностите при пациентите с УК (фиг.50).

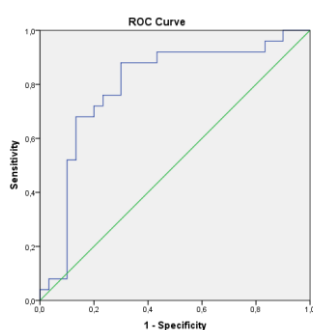


Area	Std. Error ^a	Asymptotic Sig. ^b	Asymptotic 95% Confidence Interval	
			Lower Bound	Upper Bound
.850	.054	.000	.745	.955

Фигура 50. Анализ на ROC кривите за определяне на чувствителността и специфичността на експресията на miR-31 при пациентите с УК и болните с КРК

Установена е значимо по-голяма площ под кривата от 0.5 (AUC=0.850; 95% CI: 0.745-0.955, $p < 0.001$). ROC анализът разкрива, че плазмената експресия на miR-31 може да служи за потенциален биомаркер за различаване на пациенти с УК от такива с КРК без съпътстващо ХВЧЗ. Оптимална праговата стойност за разграничаване на двете групи е 1.57 и е с чувствителност 94% и специфичност 70.0%.

Регистрира се статистически значима разлика в експресията на miR-31 между пациенти с БК и болни с КРК ($p < 0.001$) като сигнификтно по-високи са стойностите при пациентите с БК (фиг.51).



Area	Std. Error ^a	Asymptotic Sig. ^b	Asymptotic 95% Confidence Interval	
			Lower Bound	Upper Bound
.793	.065	.000	.665	.921

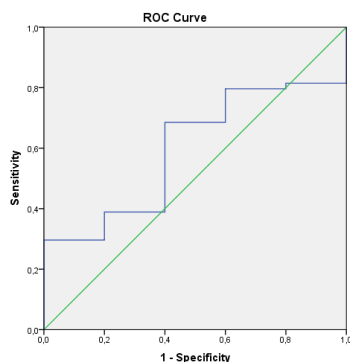
Фигура 51. Анализ на ROC кривите за определяне на чувствителността и специфичността на експресията на miR-31 при пациентите с БК и болни с КРК

Установена е значимо по-голяма площ под кривата от 0.5 (AUC=0.793; 95% CI: 0.665-0.921, $p < 0.001$). ROC анализът разкрива, че плазмената експресия на miR-31 може да служи за потенциален биомаркер за различаване на пациенти с БК с дебелочревно засягане от пациенти с КРК без съпътстващо ХВЧЗ. Оптималната праговата стойност за разграничаване на двете групи е 1.519 и е с чувствителност 88.0% и специфичност 70.0%.

При 6 пациенти (2 с УК; 4 с БК) или 10% от включените 60 болни с ХВЧЗ се установи колоректална дисплазия. При 66.67% от пациентите дисплазията е в левия колон и 16.67% са в десен колон и 16.67% в ректум.

При всички пациенти диспластичните лезии са аденоми, като 50% от тях са тубуларни и 50% са тубуловилозни. 50% от аденомите са с LGD и 50% с HGD. Дисплазията при всички болни е видима за ендоскописта. При една от пациентките с БК и дисплазия неуспешно е изолирана miR-21, но успешно е изолирана miR-31. Така плазмената експресия на miR-21 при останалите 5 с дисплазия е 19.57 ± 21.039 (Mean \pm SD), а стойността на miR-31 и при шестте пациенти с дисплазия е 5.65 ± 3.36 (Mean \pm SD). Не се установява статистически значима разлика в експресията на плазмената miR-21 между пациентите с ХВЧЗ и съпътстваща колоректална дисплазия и без дисплазия ($p = 0.479$), като несигнификантна е разликата и в плазмената експресия на miR-31 между тези две групи пациенти ($p = 0.104$).

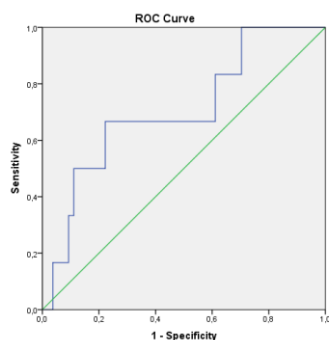
За да се определи дали експресията на изследваните микро-РНКи могат да разграничат пациентите с ХВЧЗ и колоректална дисплазия от тези без дисплазия, се проведе анализ на ROC кривите.



Area	Std. Error ^a	Asymptotic Sig. ^b	Asymptotic 95% Confidence Interval	
			Lower Bound	Upper Bound
.596	.108	.479	.384	.809

Фигура 52. Анализ на ROC кривите за определяне на чувствителността и специфичността на експресията на miR-21 при пациентите с ХВЧЗ без колоректална дисплазия и такива с ХВЧЗ и дисплазия

Извършеният ROC анализ показва, че площта под кривата не е статистически значимо различна от 0.5, т.е. показателят miR-21 в този случай няма диагностична стойност (AUC=0.596; 95% CI: 0.384-0.809; $p = 0.479$).



Area	Std. Error ^a	Asymptotic Sig. ^b	Asymptotic 95% Confidence Interval	
			Lower Bound	Upper Bound
.704	.114	.104	.480	.927

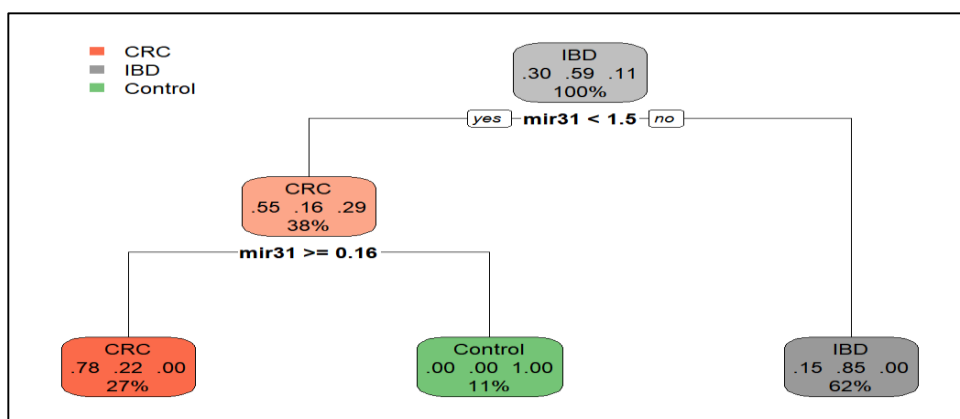
Фигура 53. Анализ на ROC кривите за определяне на чувствителността и специфичността на експресията на miR-31 при пациентите с ХВЧЗ без колоректална дисплазия и такива с ХВЧЗ и дисплазия

Извършеният ROC анализ показва, че площта под кривата не е статистически значимо различна от 0.5, т.е. показателят miR-31 в този случай няма диагностична стойност (AUC=0.704; 95% CI: 0.480-0.927; p=0.104).

За да разграничим поотделно една от друга трите големи изследвани групи (болни с ХВЧЗ; пациенти с КРК без съпътстващо ХВЧЗ и ЗК) се приложи Classification And Regression Tree (CART) анализ, като се използваха като предиктори плазмените нива на miR-31 и miR-21. Алгоритъмът класифицира изследваните лица с точност 85% (табл.68). От анализа могат да бъдат извадени следните правила: пациентите, които имат miR-31 <0.16, могат да бъдат класифицирани с точност 100% като ЗК. Тези с miR-31 >0.16, но по-малка от 1.5 могат да бъдат класифицирани с точност 81% като КРК и тези с miR-31 >1.5 с точност от 84% разкрива, че се касае за ХВЧЗ (табл. 68 и фиг.54). MiR-21 не беше използвана от анализа, т.е нейните нива нямат диагностично значение по отношение различаване на отделните групи.

Таблица 68. Отражава точността на класификацията според miR-31

Точност	0.85			
95% CI	0.76-0.91			
Категория	КРК	ХВЧЗ	Здрави	
Чувствителност	0.7000	0.8983	1.00	
Специфичност	0.9143	0.7805	1.00	
PPV	0.7778	0.8548	1.00	
NPV	0.8767	0.8421	1.00	
Честота	0.3000	0.5900	0.11	
Балансирана точност	0.8071	0.8394	1.00	



Фигура 54. Показва създадените от CART анализа правила, използвани за предсказване на групите. В CART анализа са включени само изследвани лица (общо 100), при които са налице едновременно и двете изследвани miRs. При стойности на miR-31 > 1.5 според анализа в предиктираната група с ХВЧЗ (сив цвят) ще попаднат 62% от изследваните лица (т.е 62 пациенти), от които 53 ще са правилно класифицирани като ХВЧЗ, а 9 от тези с КРК без съпътстващо ХВЧЗ ще бъдат погрешно класифицирани като болни с ХВЧЗ. При стойности на miR-31 > 0.16, но по-малка от 1.5 в предиктираната група с КРК (червен цвят) ще попаднат 27% от изследваните лица (т.е 27 пациенти), от които 21 ще са правилно класифицирани като спорадичен КРК, а 6 от тези с ХВЧЗ ще бъдат погрешно класифицирано като спорадични КРК. При стойности на miR-31 < 0.16 в предиктираната група с контроли (зелен цвят) попадат 11% от изследваните (т.е 11 лица) като всички ще бъдат правилно класифицирани като здрави контроли.

Таблица 69 показва броя на правилно (зелен цвят) и грешно класифицираните (червен цвят) пациенти и здрави контроли според плазмените нива на miR-31.

Таблица 69. Отражава правилно и грешно класифицираните пациенти според нивата на miR-31

Предсказана група	Брой КРК	Брой ХВЧЗ	Брой контроли
КРК	21	6	0
ХВЧЗ	9	53	0
Контроли	0	0	11

6. ОБСЪЖДАНЕ

6.1 Ретроспективното проучване за периода 01.01.2012 - 31.12.2020

6.1.1 Общи данни

За да получим клинични ендоскопски и хистоморфологични данни за колоректалните диспластични лезии и КРК при пациенти с ХВЧЗ със засягане на ректум и/или колон, ретроспективно са анализирани 470 (208 жени; 262 мъже) пациенти. Възрастта на всички пациенти при включването им в проучването е 44.09 ± 15.39 (mean \pm SD) години. Сред селектираните в докторантския труд пациенти с ХВЧЗ с изискуемото колоректално засягане, пролежали в Клиниката по Гастроентерология за периода 01.01.2012-31.12.2020, преобладават мъжете ($p=0.014$) и тези с УК (62.3%, $p<0.001$). Доминирането на мъжкия пол в настоящото изследване не кореспондира със заключението на някои авторски колективи, според които жените по-често се диагностицират с ХВЧЗ в сравнение с мъжете [17] като разбира се се вземе предвид предварителната селекция на болните в докторантската разработка. В кохортата от пациенти в ретроспективния анализ мъжете с УК са сигнификантно повече от жените ($p<0.001$). От друга страна, не се установява сигнификантна разлика между броя на мъжете и жените при пациентите с БК ($p=0.276$).

Възрастта на диагностициране на ХВЧЗ в анализиранията група пациенти е 37.20 ± 14.66 (mean \pm SD) години. От друга страна, възрастта на диагностициране на УК в дисертационния труд е 38.79 ± 14.64 (mean \pm SD) години, а на 34.67 ± 14.238 (mean \pm SD) годишна възраст е поставена диагнозата БК. 56.4% от пациентите са диагностицирани между 18 - и 39 - годишна възраст ($p<0.001$). Поотделно са разгледани резултатите според типа ХВЧЗ. Установи се, че в групата пациенти с УК сигнификантно преобладават тези, при които диагнозата УК е поставена между 18 - и 39 - годишна възраст (52.9%, $p<0.001$). Сходен резултат се демонстрира и при тези с БК, като при 61.3% БК е диагностицирана между 18 - и 39 - годишна възраст ($p<0.001$).

Сред анализиранияте в настоящото проучване пациенти с УК преобладават тези с разпространен колит (44%, $p=0.041$). При пациентите с БК преобладават тези с илеоколична локализация (L3) (76.2%, $p<0.001$), както и тези с нестриктуриращо, непенетриращо поведение (B1) на протичане (53.6%, $p=0.178$), а при 20% е наблюдавана перианална болест.

Общата давност на ХВЧЗ при анализиранияте в настоящия труд пациенти е 8.45 ± 9.29 (mean \pm SD) години. Според препоръките на Американската Гастроентерологична Асоциация (AGA), публикувани през 2021 година, скринингова ФКС трябва да се проведе при всички пациенти с ХВЧЗ и дебелочревно засягане 8-10 години след поставяне на диагнозата [18]. 7.88 ± 9.114 (mean \pm SD) е общата давност на ХВЧЗ при тези с УК в ретроспективния анализ. Според ЕССО скринингова ФКС трябва да се проведе 8 години след появата на симптомите при пациенти с УК [1], което следва да разкрие, че в изследваната група в дисертационния труд преобладават болните с УК, които не подлежат все още на скрининг за КРК. От друга страна, 9.25 ± 9.373 (mean \pm SD) е общата давност на ХВЧЗ при тези с БК и 12.33 ± 12.60 (mean \pm SD) при тези с IBD-U. Прави впечатление обаче, че в общата група преобладават пациентите с давност на ХВЧЗ по-малка от осем години (59.1%).

Тълкуването на демографските и клинични данни на пациентите в дисертационния труд, получени в деветгодишния период на проследяване, трябва да се разглеждат внимателно,

когато се правят препратки и съпоставки с други медицински източници поради факта, че се касае за едноцентрично проучване и селективно са подбирани и анализирани само пациенти с ХВЧЗ и засягане на ректум и/или колон при спазване на включващите и изключващите критерии.

6.1.2 Значението на аденомите и сератните полипи с дисплазия при пациенти с ХВЧЗ със засягане на ректум и/или колон като преканцерозни лезии за КРК

Аденомите са най-честите преканцерозни лезии за развитието на спорадичен КРК [19]. Възможността всеки един индивид да развие аденом предполага, че освен на фона на хроничното възпаление, КРК при пациенти с ХВЧЗ може да се развие и от дебелочревен аденом [20]. Оскъдни са данните за развитието на аденоми при пациенти с ХВЧЗ [20][21][22]. Сератният път от своя страна представлява друг алтернативен път за развитието на КРК [23], но ненапълно изяснено остава значението на сератните лезии при пациентите с ХВЧЗ [24]. Неясна остава и честотата на сератните полипи сред пациентите с ХВЧЗ [25]. Оскъдните данни, разкриващи значението на аденомите и диспластичните сератни полипи при пациентите с ХВЧЗ, са основният промотор в настоящия дисертационен труд, да се изследват клиничните, ендоскопските и хистоморфологичните особености на тези лезии при пациенти с ХВЧЗ. Мотивът в проведенния анализ да се подберат пациенти само със засягане на колон и ректум се основава на възможността да се анализира и влиянието на самото хронично възпаление върху развитието на аденомите, SSLs и TSA. Доколкото е известно докторантската разработка представлява най-голямото проучване в България, изследващо особеностите на колоректалните аденоми и сератните полипи с дисплазия при пациенти с ХВЧЗ със засягане на ректум и/или колон.

В ретроспективния анализ за периода 01.01.2012 - 31.12.2020 при 36 (7.66%) хоспитализирани пациенти с УК и БК от общо 470 пациенти с ХВЧЗ и колоректално засягане са установени 30 аденома и 10 сератни полипа, от които 7 са HPs, два са SSLs с дисплазия и един е TSA. След селективно изключване на пациентите с доказани само и единствено HPs при 33 пациенти (7.02%) от всички 470 болни с ХВЧЗ и засягане на ректум и/или колон в проучването са верифицирани хистологично 33 диспластични лезии.

Оскъдни са данните, които целенасочено анализират честотата на дисплазията при пациенти с ХВЧЗ [26]. Статия, публикувана през 2006 година, или време, когато се използват все още термините Dysplasia – associated lesion or mass (DALMs), ALMs и плоска дисплазия, установява 29 (4.2%) пациенти с ХВЧЗ и колоректална дисплазия от общо 692 пациенти с ХВЧЗ за среден период на проследяване от 14 години [26]. Тази честота на дисплазията е по-ниска от установената в дисертационния труд от 7.02%.

В проведенния ретроспективен анализ в докторантската разработка се установява, че пациентите с УК сигнификатно по-често се диагностицират с дисплазия спрямо тези с БК. Сред 293 пациенти с УК се откриват 27 болни (9.22%) с колоректална дисплазия. От друга страна, се установяват едва 6 (3.57%) пациенти с БК с дебелочревно засягане и дисплазия от общо 168 с БК. В този ред на мисли се открива, че БК се асоциира с 66% по-малка вероятност за колоректална дисплазия спрямо тези с УК. Проведеният в дисертационния труд статистически анализ определя, че влиянието на фактора пол за развитието на дисплазия показва гранична сигнификантност, но мъжете следва да се асоциират с по-голяма вероятност за колоректална дисплазия. При анализиране на данните вътрегрупово само сред

пациентите с ХВЧЗ със засягане на ректум и/или колон и дисплазия в унисон с гореописаните резултатите се установява, че при пациентите с ХВЧЗ и верифицирана колоректална дисплазия преобладава мъжкият пол (69.7%, $p=0.024$), като превалират и болните с УК (82%, $p<0.001$). Проведената бинарна логистична регресия разкрива, че по-напредналата възраст на диагностициране на ХВЧЗ се асоциира с повишен риск от колоректална дисплазия.

Според AGA скринингова ФКС за дисплазия трябва да се проведе 8-10 години след диагнозата на ХВЧЗ с дебелочревно засягане [18]. Според третата ревизия на консенсуса за УК на ЕССО скринингова ФКС трябва да се проведе 8 години след появата на симптомите [1]. Тези препоръки кореспондират напълно с получените в докторантската разработка резултати, според които средният период, изминал от диагнозата на ХВЧЗ до откриването на колоректалната дисплазия в анализирания период на проследяване, е средно 9.5 години.

ХВЧЗ се характеризират с редуване на ремисия и релапси [27]. Проведеният статистически анализ в настоящото проучване не установява асоциативна връзка между броя на релапсите с появата на колоректална дисплазия.

Псевдополипите са разгледани и в отделен анализ като самостоятелен рисков фактор за колоректална дисплазия. Наличието на псевдополипи се асоциира средно с 2.2 пъти по-висок риск за наличие на дисплазия (OR=2.2 95% CI 1.1-4.5, $p<0.05$). Не трябва да се забравя, че според препоръките на ЕССО от 2017 година наличието на PIPs са част от факторите, които предопределят умерен риск за развитие на КРК при УК [1]. Асоциацията между PIPs и вероятното развитие на неоплазия при пациентите с ХВЧЗ се основава на факта, че те са маркер за предхождащи продължителни и тежки епизоди на възпаление, а самото им наличие може да затрудни обективизирането на видими и потенциално ендоскопски резектабилни диспластични лезии в колона [28]. Интересен факт, който се установява, е, че 25.9% от диспластичните лезии при анализирания болни с УК и половината от тези при БК са били преценени от ендоскописта при вземането на биопсиите като псевдополипи. Това вероятно се дължи на приликите между псевдополипите и аденомите [18]. В този ред на мисли неслучайно в своите указания AGA препоръчва таргетни биопсии на съмнителни за ендоскописта псевдополипи [18].

С цел придобиване на повече познания за колоректалната дисплазията при отделните типове ХВЧЗ бяха проведени сравнителни анализи между пациентите с УК и дисплазия и тези с БК и дисплазия по редица показатели. Получи се сигнификантна разлика по отношение на възрастта на диагностициране на ХВЧЗ между тези с УК и дисплазия и тези с БК и дисплазия. При пациентите с УК и дисплазия ХВЧЗ е диагностицирано на 49.07 ± 12.940 (mean \pm SD) възраст спрямо 30.33 ± 17.64 (mean \pm SD) при тези с БК и дисплазия.

В дисертационния труд сред всичките тридесет и три пациенти с ХВЧЗ колоректалната дисплазията е преобладаващо видима (97%, $p<0.001$). Този установен от нас факт кореспондира със заключението на Rutter и съавтори [29]. В ретроспективно проучване, публикувано още през 2004 година, колективът заключава, че преобладаващо дисплазията при УК е видима за ендоскописта [29].

Оценена според модифицираната Парижка класификация, се установи, че в настоящата докторантска разработка преобладава полипоидната (63.64%) колоректална дисплазия над неполипоидната. 30.30% от установената в настоящото проучване дисплазия при

пациентите с ХВЧЗ и засягане на ректум и/или колон е педункулирана (на краче), 24.24% е сесилна и преобладаващо (54.55%) от дисплазията е локализирана в левия колон.

Интересен факт е, че се установява сигнификантна асоциация между провеждането на тотална ФКС с откриването на дисплазия, което вероятно следва да затвърди необходимостта от оглед на цялото дебело черво при търсенето на дисплазия, въпреки, че преобладаващо колоректалната дисплазия е в левия колон.

От проведената бинарна логистична регресия не се установява позитивната фамилна анамнеза за КРК да е рисков фактор за развитието на колоректална дисплазия.

Консенсусът на AGA изтъква необходимостта при наличие на видима дисплазия същата да бъде охарактеризирана в зависимост от нейната големина, морфология, видимост на границите, локализация, наличие на улцерация, възможност за ендоскопска резекция, локализация в настоящо или предходно възпаление, както и какъв метод е използван за нейната визуализация [18]. Придържайки се към тези препоръки, проведенният в докторантския труд статистически анализ демонстрира сигнификантна асоциация между разположението на дисплазията в зони, които са били засягани и преди от възпалението. Преобладаващо 60.6% от установената в проведения анализ дисплазия е в зони, в които не е налично възпаление към момента, което само по себе си поставя въпроса дали възпалената мукоза не възпрепятства визуализацията на дисплазията [30].

Някои публикации изследват аденомите при пациенти с различен тип ХВЧЗ [21][31], а други анализират аденомите при пациенти само с УК [22]. Единични статии анализират едновременно аденомите и сератните полипи при пациенти с ХВЧЗ [31].

В настоящия докторантски труд аденомите съставляват най-честите диспластични лезии при пациентите с ХВЧЗ (90.91%; $p < 0.001$). Успешно се детерминира и честотата на Ad, SSLs с дисплазия и TSA при УК и БК, от една страна, и според пола от друга. Установените 30 Ad при 30 пациенти с ХВЧЗ от общо 470 детерминират обща честота на Ad сред изследваната популация болни от 6.38%. Тази честота е малко по-висока от регистрираната от Lee и съавтори, които установяват аденоми при 64 (4.95%) пациенти от общо 1294 болни с ХВЧЗ и колоректално засягане [31]. От друга страна, 22 от установените в настоящото ретроспективно проучване с Ad са мъже на фона на общо 262 мъже с ХВЧЗ, което определя честота на Ad сред мъжете от 8.4%. Честотата на Ad сред жените е 3.85 % (налице са 8 жени с Ad сред общо 208 жени в цялата групата). Lee и съавтори също установяват повишена честота на Ad сред мъжете (5.43%) спрямо жените (4.43%) с ХВЧЗ и колоректално засягане [31]. Както се спомена вече в дисертационния труд пациентите с аденоми са преобладаващо мъже (73.3%), което напълно кореспондира с данните от общата популация [32].

В проведения ретроспективен анализ в дисертационния труд Ad са установени при 24 пациенти с УК от общо 293 или честотата на Ad сред пациентите с УК е 8.19%. Редица публикации определят честота на колоректалните аденоми сред болните с УК между 3 и 7.5% [20][21][33][34][35][36][37], която е по-ниска от определената от нас. По-висока от нашата честота за Ad установяват Gordillo и съавтори, като откриват 74 аденома при 47 пациенти с УК от общо 403 с УК, което детерминира честота от 11.7% [22]. От друга страна, честотата на Ad при тези с БК е 3.57% (6 пациенти с БК и Ad от общо 168). Определената в настоящата разработка честота на Ad при пациенти с БК е по-висока от установената от Ven-

Norin и съавтори, които установяват 2 (2.6%) пациенти с аденоми и БК от общо 77 с БК и дебелочревно засягане [21].

В деветгодишния ретроспективен анализ се установи, че при двама (9.5%) от всички 21 пациенти с родственици за КРК е диагностицирана дисплазия в периода на проследяването. Дватама пациенти са мъже с УК с хистологично верифицирани тубуларни аденоми. В настоящото проучване бяха установени 16 (5.5%) пациенти с УК и фамилна анамнеза за КРК сред всички 293 с УК. Дисплазията при двамата пациенти с УК и позитивна фамилна анамнеза за КРК е видима, полипоидна, като аденомите са открити в ректум и сигма. Възрастта им при диагностициране на аденомите в нашия период на проследяване е 59.00 ± 5.66 (mean \pm SD) години, а средното време от диагнозата на ХВЧЗ до диагностицираните аденоми е 6.26 години.

Сред анализиранияте в дисертационната разработка аденоми преобладават тези, които са хистологично верифицирани като тубуларни (70.0%; $p=0.022$), което съвпада с резултатите на Gordillo и съавтори, според които тубуларните аденоми са 73% от аденомите при пациентите с УК [22].

Според проведеня в дисертационния труд анализ възрастта на диагностициране на ХВЧЗ при тези с УК и аденоми е 48.66 ± 12.53 (mean \pm SD), а възрастта им при диагнозата на аденома е 57.54 ± 13.98 . При тези с БК и аденоми възрастта на диагностициране на ХВЧЗ е 30.33 ± 17.64 (mean \pm SD), а възрастта при установяване на аденомите е 42.83 ± 20.41 (mean \pm SD). Прави впечатление значително по-младата възраст на диагностициране на ХВЧЗ и аденомите в групата с БК спрямо тези с УК и аденоми. Резултатите в групата пациенти с УК и аденоми се доближават до тези, публикувани в редица статии. Lee и съавтори установяват, че възрастта на пациентите с ХВЧЗ с колоректално засягане и аденоми е 56.4 ± 14.3 години [31]. Gordillo и съавтори, анализирайки аденомите при пациенти с УК, подобно на резултатите в дисертационния труд, установяват висока възраст при диагнозата на УК, възлизаща на 46.9 ± 14.1 (mean \pm SD) години. Колективът счита, че няма разлика в аденомите между пациентите с УК и тези без ХВЧЗ и обяснява връзката между напредналата възраст на диагностициране на УК с диагнозата на колоректален аденом с това, че самата възраст, а не УК са рисков фактор за развитието на аденом при болни с УК [22].

80% от аденомите в настоящия дисертационен труд са разположени в зони, които са били засегнати от възпалението. Това не съответства на твърдението на някои автори, според които активираната имунна система в дебелото черво може да премахне прекурсорните аденоматозни клетки [21][38]. От друга страна, Gordillo и съавтори демонстрират, че 59% от аденомите при пациенти с УК са в зони, засегнати от УК [22]. Според Loffeld появата на аденоми при пациенти с УК може да бъде независимо от разпространението и активността на възпалението [20].

Според анализите в докторантския труд аденомите при пациентите с УК са преобладаващо разположени в ляв колон и ректум. Lee и съавтори установяват, че аденомите при всички изследвани пациенти с ХВЧЗ и колоректално засягане най-често са разположени в левия колон и в ректо-сигмоида. При изследване на локализацията на аденомите според типа на ХВЧЗ, авторите установяват отново преобладаваща левостранна локализация на аденомите при пациентите с БК и колоректално засягане, докато при болните с УК не се установява

статистически значима разлика по отношение локализацията на аденомите в левия или десния колон [31].

Двете SSLs с дисплазия при двамата пациенти от общо 470 болни определят честота от 0.43%, като и двамата болни са с УК или съответно честотата на SSLs при тях е 0.68%. Единият TSA при един болен от общо 470 детерминира честота за TSA сред цялата група пациенти от 0.21% като този пациент е с УК или честотата на TSA сред всички 293 болни с УК е 0.34%. Lee и съавтори установяват 18 пациенти с един или повече SSA/Ps и 4 пациенти с един или повече TSAs и детерминират честота сред всички пациенти с ХВЧЗ и колоректално засягане по-висока от нашата и възлизаща на 1.39% за SSA/Ps (18 от 1294 пациенти), като тази за TSAs от 0.31% (4 от 1294 пациенти) е близка до детерминираната в дисертационния труд [31]. Честотата на SSLs сред мъжете е 0.38% (налице е 1 мъж с SSL от общо 262 мъже), а при жените е 0.48% (1 жена с SSL сред общо 208 жени). От друга страна, честотата на TSA сред жените е 0.48% (установена 1 жена с TSA при общо 208 жени). Lee и съавтори определят честота от 1.06% за SSA/Ps сред мъжете и 1.74% сред жените с ХВЧЗ и колоректално засягане [31]. Колективът определя честота на TSA сред жените от 0.48% [31], което напълно съответства на нашите данни.

В настоящия дисертационен труд са открити 2 SSLs при двама пациенти с УК (1 мъж и 1 жена). Средната възраст на диагностициране на SSLs при двамата пациенти е 44 ± 5.6 (mean \pm SD) години, като при единия лезията е в десния колон, а при другия е в ректум. Lee и съавтори установяват средна възраст на тези с ХВЧЗ и колоректално засягане и открит SSA/P от 55.3 ± 13.4 (mean \pm SD), като SSA/Ps са по-често локализиращи в десния колон [31]. В общата популация SSL са предимно разположени в десния колон [39]. Yang и съавтори изследват 36 сератни лезии при 28 пациенти с ХВЧЗ. Средната възраст при пациентите е 50.7 години, като 57% са с УК и 54% са жени. При тези със SSA/Ps средната възраст е 55.2 години, продължителността на ХВЧЗ е 12.7 години, като 10 от всички 11 SSA/Ps са преценени като полипоидни и 7 са локализиращи в десния колон [40]. В настоящия докторантски анализ едната SSL е оценена като полипоидна, а другата като неполипоидна според модифицираната Парижка класификация, като средното време от диагнозата на УК до установените в Клиниката SSLs е 3.09 години. Jackson и съавтори анализират 147 сератни полипа при 134 пациенти с ХВЧЗ. При 25 пациенти с ХВЧЗ колективът установява 30 SSPs (27 SSP и 3 SSP с дисплазия). 55.9 ± 10.9 (mean \pm SD) години е възрастта на тези с SSA/Ps като 48% от тях са мъже, 65% са бивши пушачи и преобладаващо SSA/Ps са локализиращи в десния колон. Давността на ХВЧЗ е 10.6 ± 9.6 (mean \pm SD) до откриването на SSP [41].

Сред анализираните от нас болни с ХВЧЗ и засягане на колон и/или ректум е открит само един TSA. Редица автори откриват ниска честота на TSAs сред пациентите с ХВЧЗ [25][31]. Пациентът с TSA, установен в настоящия дисертационен труд, е жена на 76 години с УК, като лезията е разположена в ректум. TSAs в общата популация са най-често локализиращи в левия колон [39]. Lee и съавтори установяват 4 пациенти (75% жени) с TSA, като средната им възраст е 56.3 ± 19.1 (mean \pm SD) и разделението на TSAs е поравно в левия и десния колон [31].

В систематично ревю и мета-анализ, публикуван 2020 година, се определя глобална честотата на колоректалните аденомите от 23.9% [42]. Степента на откриване на аденомите (ADR) в общата популация трябва да е $\geq 25\%$ (за мъже $\geq 30\%$, за жени $\geq 20\%$) при провеждане

на скринингова ФКС [43]. Според Dekker и съавтори честотата на детекция на дисплазия при проследяващи ФКС при пациенти с дългогодишно ХВЧЗ трябва да е повече от 8% [44]. Метаанализ, публикуван през 2021 година, установява обща честота за детекция на сератните лезии при пациенти от общата популация с умерен риск от 19.0%, за SSPs от 2.5% и за TSAs от 0.3 % [45]. Интересен факт е, че установената от нас честота за Ad, SSLs и TSAs при пациенти с ХВЧЗ и засягане на ректум и или колон е по-ниска от тази в общата популация. Редица авторски колективи демонстрират по-ниска честота на Ad сред пациенти с ХВЧЗ спрямо контроли [21][36]. Съществуват редица потенциални причини, които могат да обяснят по-ниската честота на аденомите сред пациентите с ХВЧЗ [21][30][38]. Една от възможните причини, която беше спомената по-рано е, че именно възпалената лигавица може да затрудни отдиференцирането на аденоматозните полипи [30]. Не трябва да се пренебрегва и потенциалната възможност активираната имунна система с повишения брой интраепителни лимфоцити в колона да елиминират аденоматозните прекурсорни клетки [21][38].

Протективният ефект на месалазина срещу формацията на аденоматозни полипи при пациенти с ХВЧЗ е също обсъждана причина [34]. При сравняване на пациентите с дисплазия и тези без дисплазия не се установи разлика между двете групи по отношение на приема, общата давност и начин на употребата на 5-ASA. Съответно проведената бинарна логистична регресия не демонстрира сигнификантна връзка между приема, общата давност и начин на употребата на 5-ASA с наличието на колоректална дисплазия. При вътрегруповото провеждане на статистически анализ само при тези с дисплазия екзактният тест на Fisher не установи асоциация между продължителността на приема на 5-ASA със степента на дисплазията. Несигнификантна разлика се отчете по отношение на общата давност на употребата на 5-ASA между тези с УК и дисплазия и тези с БК и дисплазия. Единични са статиите, които съобщават и анализират приема на 5-ASA при пациенти с ХВЧЗ и Ad [21][22][36]. Ben-Horin и съавтори демонстрират, че приема на 5-ASA не се асоциира с редуциран риск от аденоми при пациенти с БК [21]. Gordillo и съавтори, анализирайки 74 аденома при 47 пациенти с УК от общо 403 с УК, не установяват връзка между приема на 5-ASA и тиопурины с колоректалните аденоми [22]. В проведения от нас анализ не открихме сигнификантна разлика в продължителността на приема на AZA между тези с дисплазия и тези без дисплазия. Всъщност при анализирания от нас пациенти с ХВЧЗ често се налага прием на различни групи медикаменти в комбинация. Затова сравняването на употребата на медикаменти поотделно не е достатъчно между пациентите с ХВЧЗ и колоректална дисплазия и тези без доказана дисплазия в нашия период на проследяване. За целта в настоящия дисертационен труд искахме да сравним профилите на употребата на медикаменти между тези с дисплазия и тези без дисплазия и да определим дали те са съществено различни и ако се различават, то по приема на кои медикаменти тази разлика е най-съществена. След предварително селективно изключване на болните с една хоспитализация, при която е поставена диагнозата ХВЧЗ, както и след премахване на болните с диагностициран КРК в деветгодишния анализиран период се проведе множествен кореспондентен анализ (MCA, Multiple Correspondence Analysis, библиотека *FactoMiner* в Rstudio). Не се вижда ясно разделение между терапевтичните профили на пациентите с и без дисплазия. Голяма част от пациентите имат сходни/идентични профили откъм терапия.

Интересен факт, който се установи, че от всички изследвани лекарства, разгледани поотделно, само експозицията към аспирин и/или НСПВС и статините показват сигнификантна асоциация с наличието на дисплазия. Приемът на аспирин/и или НСПВС се асоциира с петорно завишен риск за дисплазия, а на статини се асоциира с най-висок риск средно около 13 пъти. Въпреки че не сме определили давността на приема на тези медикаменти при пациентите, считаме, че този резултат е вследствие на факта, че дисплазията и в частност аденомите, които преобладават в нашата група, се откриват преобладаващо при пациенти с напреднала възраст с придружаващи заболявания. При анализирани от нас пациенти с ХВЧЗ и колоректална дисплазия, които приемат статини, колоректалната дисплазия е открита на средна възраст 64.83 ± 5.15 (mean \pm SD). От друга страна, при пациентите, съобщили за експозиция към аспирин и/или НСПВС, колоректалната дисплазия е открита, когато са на 69 ± 9.8 (mean \pm SD).

6.1.3 КРК при пациенти с ХВЧЗ и засягане на ректум и/или колон

Настоящият дисертационен труд представлява едно от най-обширните изследвания за развитието на КРК сред пациентите с ХВЧЗ и засягане на ректум и/или колон в България. Редица български автори, позовавайки се и обобщавайки медицинските данни, дискутират възможността за развитие на КРК при болни с ХВЧЗ [III][IV][V][VI][VII][VIII][IX]. Единични колективи от България описват под формата на клиничен случай наличието на КРК при пациенти с УК [X][XI]. По наши данни най-голямото проучване, изследващо развитието на рак на дебелото черво при пациенти с УК в България, е проведено от Кадиян и съавтори, осъществено в гастроентерологичния диспансер на Катедрата по гастроентерология при Научен институт по гастроентерология [III]. Статията е публикувана през 1991 година и представлява голямо ретроспективно проучване, изследващо честотата на КРК при болни с УК. Колективът проследява 403 болни с УК (207 жени и 196 мъже) за периода 1971-1989 година, като ендоскопски и оперативно се потвърждава КРК при 10 от тях (2.5%) [III]. Наличието на това голямо изследване в България, макар и едноцентрично, ни задължава да го използваме като отправна точка за сравняване неговите резултати с тези в настоящия дисертационен труд. През периода 01.01.2012 - 31.12.2020 година са диагностицирани в Клиника по Гастроентерология на УМБАЛ "Царица-Йоанна"-ИСУЛ четири КРК при четирима пациенти сред анализирани 470 хоспитализирани болни с ХВЧЗ. Това определя честота на КРК от 0.85% в нашата кохорта от пациенти. В редица по-стари проучвания честотата на КРК сред пациенти с ХВЧЗ варира в широки граници от 0.6% до 17% [46][47][48][49][50][51][52][53][54]. Katsanos и съавтори установяват КРК при 9 (при 1 с БК и при 8 с УК) от общо 681 пациента с ХВЧЗ, което детерминира честота на КРК от 1.3% [55], която е по-висока от определената в нашия анализ.

Резултатите от настоящото проучване разкриват, че КРК е установен при трима болни с УК (1 мъж и 2 жени) и при един мъж с БК. Така детерминираната честота на КРК сред всички 293 пациенти с УК е 1.02%, а сред всички 168 с БК е 0.6%. Gordillo и съавтори установяват КРК при трима болни с УК и детерминират честота на КРК сред УК от 0.7% [22] или по-ниска от определената от нас сред пациентите с УК. В австралийско проучване, публикувано 2014 година, Selinger и съавтори установяват 24 (4.76%) пациенти с КРК от

504 болни с УК [56], което значително надвишава детерминираната от нас честотата за КРК при УК. По-ниска спрямо нашата честота за КРК сред пациенти с УК, възлизаща на 0.37%, е определена в национално популационно проучване в Южна Корея [57]. От друга страна, определената от нас честота за КРК сред пациентите с УК е значително по-ниска от установената от Кадиян и съавтори, възлизаща на 2.5% [III]. Анализираният от нас ретроспективен период обхваща 2012-2020 година или време, в което се употребяват ендоскопи с висока разделителна способност (HD-WLE) и се бележи известен напредък в терапията на ХВЧЗ. Данните, публикувани от Кадиян и съавтори, обхващат времеви диапазон 1971 - 1989 година, така като потенциални причини за редуцираната честота на КРК при УК в анализирания от нас период може да са подобрението в лечението и ендоскопското проследяване при тези болни [58].

В публикацията на Кадиян и съавтори средната възраст на жените с УК и КРК е 35.6, а на мъжете 40.2 [III]. Eaden и съавтори в мета-анализ, публикуван през 2001 година, установяват, че средната възраст на диагностициране на КРК при пациенти с УК е 43.2 години [59]. Нашите резултати показват възраст на диагностициране на КРК при тези с УК от 52 ± 14.731 (mean \pm SD) години, а КРК при пациента с БК е установен, когато е бил на 59 годишна възраст. 54.5 години е средната възраст на диагностициране на КРК при пациентите с УК в публикация на Zhang и съавтори [60], което се доближава до нашите резултати. 56.8 години е средната възраст на диагностициране на КРК сред пациентите с УК в проучване на Watanabe и съавтори [61], а 49.6 ± 14.3 е средната възраст на диагностициране на КРК сред пациенти с УК според Kim и съавтори [57]. В дисертационния труд по-високата възраст на диагностициране на КРК при болните с УК спрямо резултатите, демонстрирани от Кадиян и съавтори, теоритично отново е възможно да са в контекста на подобреното проследяване и лечение на ХВЧЗ в нашия изследван времеви период.

В настоящия дисертационен труд 50% от тези ХВЧЗ и КРК са жени, като по този начин не се установява превес на единия пол над другия. В противовес на нашите резултати редица публикации установяват повишен риск за КРК сред мъжете с ХВЧЗ спрямо жените [62][63][64][65][66].

24.24 години е средното времето, изминало от диагнозата на ХВЧЗ до откриването на КРК в нашата Клиника по Гастроентерология. От друга страна, давността на УК при тримата пациенти с КРК е средно 21.89 години. Полученият от нас времеви период при пациентите с УК значително надвишава средната продължителност на УК от 12.4 години до диагностициране на КРК, упомената в статията на Кадиян и съавтори [III]. Ranjha и съавтори установяват 20 пациенти с асоцииран с УК КРК, като средното време от диагнозата на ХВЧЗ до КРК е 17.5 години [67]. Kim и съавтори детерминират средна давност от появата на симптомите на УК до диагнозата на КРК от 11.5 години [57], а в мета-анализ Eaden и съавтори получават средна давност на УК от 16.3 години до колоректалната неоплазия [59].

При тези с УК и КРК, възрастта на диагностициране на ХВЧЗ е 30.67 ± 19.757 (mean \pm SD) години. При пациента с БК и КРК, ХВЧЗ е диагностицирано, когато е на 28 години. В ретроспективното проучване на Кадиян и съавтори при десетте пациенти с УК и КРК, ХВЧЗ е установено при 4 от тях до 20 години, при 3- до 30 години, при двама до 40 и при един на 43 години [III]. Jess и съавтори установяват повишение на RR от КРК, когато пациентите са диагностицирани с УК във възрастовия диапазон 0-19 (RR, 43.8; 95% CI, 27.2–70.7) или 20-

39 годишна възраст (RR, 2.65; 95% CI, 1.97–3.56). Същият колектив не установява сигнификантно повишение на риска от КРК при пациенти, диагностицирани с БК между 20-39 годишна възраст [68].

Малкият брой пациенти с КРК в нашата кохорта от болни с ХВЧЗ и засягане на ректум и/или колон не позволява чрез статистически методи да се установят рисковите фактори за КРК, както и да се детерминират различията между тези с тази доказана дебелочревна неоплазия от тези без съпътстваща такава.

Разпространението на УК е част от факторите, които обуславят степента за риск от КРК при пациентите с УК [1]. В настоящия дисертационен труд двама от пациентите с УК и КРК имат разпространен колит, а при един е левостранен според Монреалската класификация. При десетте болни с УК и КРК, анализирани от Кадиян и съавтори, 60% са със засягане на цялото черво [III]. Olén и съавтори откриват повишен риск за КРК при болни с разпространен УК, но не и при такива с левостранен или с проктит [69].

Получените от нас резултати разкриват, че при 21 (4.5%) пациенти с ХВЧЗ от всички анализирани са налице анамнестични данни за родственици с КРК. 14 от тези с позитивна фамилна анамнеза за КРК имат FDR с КРК и 7 имат SDR с КРК. Не се установи сигнификантна разлика между пациентите с УК и БК по отношението на положителната фамилна анамнеза за КРК ($p=0.423$). При нито един от изследваните пациенти с ХВЧЗ и КРК не е налице фамилна анамнеза за родственик с КРК. Ниска честота за позитивна фамилна анамнеза за КРК установяват и Neri и съавтори, които анализират 56 пациенти с ХВЧЗ и КРК [70]. Нашите резултати са в противовес с данните от световната литература, тъй като редица авторски колективи демонстрират повишения риск от КРК сред пациенти с ХВЧЗ и налична позитивна анамнеза за родственици с КРК [65][71][72].

При един от пациентите с УК и КРК, включени в нашия ретроспективен анализ, неоплазията е разположена в областта на анастомозата от проведена в миналото лява хемиколектомия с T-L трансверзо-сигмо анастомоза по повод на G2 аденокарцином, установен в друго лечебно заведение. При останалите двама пациенти с УК, карциномите са разположени в ректум и колон асценденс или в зони, които са били засягани от възпалението. При този с БК КРК е локализиран в цекум. Малкият брой пациенти, наличните обстоятелства и хетерогенното разположение на КРК при анализирани от нас пациенти с УК ни затрудняват да направим съпоставка с данните от статията на Кадиян и съавтори. Последният колектив установява, че 80% от КРК при пациентите с УК са локализирани в левия колон (при един на лиеналната флексура; при двама в колон десценденс; при трима в сигмата и при двама в ректум) [III].

В ретроспективния анализ на Кадиян и съавтори значително преобладават умерено до недиференцираните аденокарциноми [III]. В ретроспективния анализ от дисертационния труд 50% от КРК са верифицирани като G2, при един е добре диференциран и при един недиференциран.

В настоящия дисертационен труд при пациентите с УК един от КРК е определен хистоморфологично като типичен аденокарцином, а останалите два са муцинозни аденокарциноми. При пациента с БК аденокарциномът е отчасти с муцинозен характер. Според Watanabe и съавтори колит-асоцираният КРК при пациенти с УК е по-често муцинозен или пръстен с камък спрямо спорадичния КРК [61]. Vetter и съавтори в

ретроспективно проучване установяват, че при пациентите с БК колит-асоциираният КРК е сигнификатно по-често верифициран като муцинозен или пръстен с камък спрямо тези с УК [73].

При трима от анализиранияте пациенти с ХВЧЗ и КРК в докторантската разработка е известно стадирането на КРК. При един от пациентите КРК е във втори стадий, а при двама в трети (един от тях е с БК). Противоречиви са данните за стадия на диагностициране на КРК при ХВЧЗ и тези без съпътстващо такова [74][75][76]. От друга страна, повечето данни установяват по-напреднал стадий на диагностициране на КРК при пациенти с БК спрямо тези с УК [73][77].

При всички представени от нас пациенти с ХВЧЗ и КРК операциите са били в планов порядък. Тези резултати кореспондират с данните на Кадиян и съавтори, при които 8 от десетте пациенти с УК и КРК са оперирани планоно [III]. Това е в противовес с други данни, според които пациентите с ХВЧЗ и КРК по-често се оперират по спешност спрямо тези със спорадичен КРК [78]. При всички пациенти с ХВЧЗ и КРК в настоящия дисертационен труд са постигнати чисти резекционни линии след оперативното лечение. Това противоречи на данните на Taylor и съавтори, които установяват сигнификатно по-често позитивни резекционни линии при болните с ХВЧЗ и КРК спрямо тези с КРК без съпътстващ БК или УК [74].

Изключително противоречиви са резултатите по отношение на химиопрофилактичния ефект на 5-ASA срещу развитието на КРК при пациенти с ХВЧЗ [79]. Докато едни проучвания отчитат потенциален протективен ефект от приема на 5-ASA за развитието на КРК при пациенти с ХВЧЗ [80][81][82], други не доказват химиопрофилактичния ефект на 5-ASA [83][84]. В нашата група от пациенти с ХВЧЗ и КРК всички са употребявали перорално 5-ASA за общ период повече от пет години преди диагнозата на неоплазията на колона. Това ни кара да подлагаме под съмнения потенциалния химиопрофилактичен ефект на 5-ASA срещу развитието на КРК. От друга страна, двама от тези с ХВЧЗ и КРК са употребявали имуномодулятор AZA, като само при един от тях периодът е малко по-дълъг или между 1 и 5 години. Данните за протективните способности на тиопурините срещу появата на КРК при болните с ХВЧЗ са оскъдни и противоречиви [85]. Докато едни демонстрират химиопрофилактичния ефект на тиопурините [86], други го отхвърлят [85][87]. При нито един от анализиранияте от нас пациенти с ХВЧЗ и КРК не се е наложило приложение на биологична терапия преди диагностициране на дебелочревната неоплазия. Нито един от тези пациенти с ХВЧЗ не е съобщил за експозиция към статини, UDCA, фолиева киселина и давностна употреба на аспирин и/или НСПВС преди диагнозата на КРК. Двама от тях са лекувани с кортикостероиди със системно действие преди диагнозата на КРК.

При трима от пациентите, изследвани в дисертационния труд, е известна датата на последната проведена ФКС преди диагностицирането на КРК. Взе се предвид това последно ендоскопско изследване, при което е имало възможността да се огледат участъците, в които ще се развие бъдещият карцином. Средният период, изминал от провеждането на тези ФКС до диагнозата на КРК в нашия период на проследяване, е 4.92 години, което разкрива краткия период на развитието на КРК при тези пациенти.

6.1.4 ПСХ като рисков фактор за дисплазия и КРК при пациенти с ХВЧЗ и засягане на ректум и/или колон

Повишеният риск от колоректална неоплазия (дисплазия/КРК) е добре известен факт при пациентите с ХВЧЗ и ПСХ [88]. Сред анализиранияте 470 пациенти с ХВЧЗ и засягане на ректум и/или колон установихме 14 (2.98%) болни със съпътстващ ПСХ. Детерминираната от нас честота на ПСХ в анализирания кохорта от пациенти е по-висока от тази, съобщена в мета-анализ и възлизаща на 2.16% [89]. Трябва да се вземе предвид фактът, че в този мета-анализ не се анализират само пациенти с ХВЧЗ и колоректално засягане [89]. Сред общо 293 болни с УК са установени 11 с ПСХ, което определя честота на ПСХ сред пациентите с УК от 3.75%, а сред пациентите с БК честотата на ПСХ е 1.79% (3 с ПСХ и БК при общо 168). Тези стойности отново са по-високи от съобщените от Barberio и съавтори в мета-анализа, публикуван през 2021 година [89]. Колективът установява обща честота на ПСХ сред пациентите с УК от 2.47% и 0.96% сред тези с БК [89]. В дисертационния труд е определена и честотата на ПСХ според пола. Честотата на ПСХ сред женския пол е 2.88% (6 жени с ПСХ при общо 208), а тази при мъжкия пол е 3.05% (8 мъже с ПСХ при общо 262). Повисоката честота на ПСХ сред мъжете кореспондира с данните на Barberio и съавтори [89]. Сред включените пациенти с УК и ПСХ преобладават тези с разпространен колит (81.1%), като няма нито един пациент само с проктит и съпътстващ ПСХ. При тримата пациенти с БК и ПСХ двама (66.7%) са с илео-колична локализация. Сходни данни са демонстрирани и в мета-анализа на Barberio и съавтори [89].

Neuschen и съавтори след проведени проктоколектомии при болни с УК, установяват сигнификантно по-често КРК при болните с панколит и ВW1 спрямо тези с панколит без ВW1 и тези с левостранен колит ($P < 0.001$) [90]. Сигнификантна връзка между наличието на „backwash“ илеит и развитието на КРК е установена от Rutter и съавтори [91]. Между 5.0% - 42.9% (средно 16.7%) варира честотата на ВW1 при пациентите с УК и ПСХ [92]. Сред установените в настоящото проучване болни с УК и съпътстващ ПСХ са налице трима (27.27%) с разпространен колит и „backwash“ илеит. При нито един от тях не се е регистрирало дисплазия или КРК в рамките на деветгодишния период на проследяване.

Пациентите с ХВЧЗ и ПСХ се асоциират с по-голям риск за колоректална неоплазия в сравнение с тези с ХВЧЗ без съпътстващ ПСХ [88]. При стратифициране на риска според типа на ХВЧЗ се установява, че наличието на ПСХ е предпоставка за повишен риск от неоплазия при пациентите с УК, като несигнификантна е тази зависимост при пациентите с БК [88]. В настоящето ретроспективно проучване сред пациентите с ХВЧЗ и ПСХ са установени двама пациенти с УК (1 жена; 1 мъж) със съпътстващ ПСХ, при които са диагностицирани един тубуларен и един тубуловолозен аденом. ПСХ е установен и при двата болни след диагностициране на УК. Дисплазията при тях е видима и е локализирана в левия колон. Възможността да се детерминира времето, в което пациентите с ХВЧЗ и ПСХ имат повишен риск от развитието на неоплазия, ще спомогне в този времеви период да се провежда при тях интензивно ендоскопско проследяване [88]. При установените в ретроспективния анализ пациенти с УК и ПСХ средното време от диагнозата на ХВЧЗ до установяването на колоректалната дисплазия в деветгодишния период на проследяване е средно 10.7 години, а средното време от поставянето на диагнозата ПСХ до откриването на

дисплазията е 5.69 години или 2077.50 ± 1919.795 (Mean \pm SD) дни. Средната възраст при диагностициране на аденомите при двамата пациенти е 67.00 ± 1.41 (Mean \pm SD) години. При нито един пациент с ХВЧЗ и ПСХ не е диагностициран КРК в периода 01.01.2012 - 31.12.2022 в Клиниката. При един пациент с УК и ПСХ са налице анамнестични данни за диагностициран КРК преди нашия период на проследяване. Този пациент е с установено ХВЧЗ на 46 - годишна възраст, като шест години след поставяне на диагнозата ХВЧЗ, когато болният е на 52 - годишна възраст, хистологично е верифициран карцином на сигмата. Неоплазията е стадирана като T3N2M0 или стадий III.

6.1.5 Фиброколоноскопиите като златен стандарт за откриване на дисплазия и КРК при ХВЧЗ

При пациентите от общата популация без съпътстващо ХВЧЗ ясно са детерминирани показателите, при спазването на които може да се гарантира качествено провеждане на ФКС [43]. Според препоръките на Американското дружество по гастроинтестинална ендоскопия (ASGE), публикувани през 2015 година, е необходимо да се постигне $\geq 90\%$ интубации на цекума при стандартни ФКС и $\geq 95\%$ при скринингова такава [43]. Установена е асоциация между висока честота на интервалните проксимални дебелочревни карциноми с ниската честота на цекална интубация [93]. Iacucci и съавтори са едни от малкото, които дискутират качествените показатели за оптимално ендоскопско проследяване при пациенти с ХВЧЗ [94]. В статия, публикувана през 2019 година, колективът счита като правилно при провеждането на проследяваща ендоскопия при ХВЧЗ ендоскопистът да се опита да достигне същата честота на интубация на цекума като при скрининговата ФКС в общата популация [94].

Златен стандарт за скрининг за КРК е колоноскопията [95]. За целите на дисертационния труд са анализирани всички достъпни 1400 ендоскопски протокола на включените в анализа 470 пациенти с ХВЧЗ. За по-точна преценка и с цел избягване на статистически отклонения анализите продължават само с ендоскопските протоколи на пациентите с ХВЧЗ, при които колонът и ректумът са съхранени (неотстранени/нерезецирани оперативно). При 90.64% от включените 470 пациенти с ХВЧЗ и засягане на ректум и/или колон не са провеждани резекции на ректум и колон. При тези болни са проучени 1262 ендоскопски протокола, от които малко над половината от тях са тотални или 54.44%, като прави впечатление, че голям процент 23.61% са с достигане донякъде в сигмата. От анализираните 813 ендоскопски изследвания при 284 пациенти с УК по-малко от половината, или 42.93%, са тотални ФКС, като 30.50% са с проникване донякъде в сигмата. От друга страна, при 133 пациенти с БК без резекции на ректум и колон са анализирани 427 ендоскопски протокола, като прави впечатление големият дял на тоталните ФКС, възлизащ на 75.18%. Сигнификантно 1.9 пъти по-често пациентите с БК получават тотална ФКС спрямо тези с УК. Оскъдни са данните по отношение на факторите, които влияят върху провеждането на ФКС при пациентите с ХВЧЗ. Terheggen и съавтори в своето едноцентрично проучване разглеждат безопасността, приложимостта и поносимостта на илеоколоноскопиите при пациенти с ХВЧЗ [96]. Като завършена колоноскопия те дефинират тази, при която е интубиран терминалният илеум. Сред проведените 558 ендоскопии 94.6% са определени като завършени. Останалите 4.7% се дължат на непреодолими стриктури и неадекватна подготовка, като делът на умишлено

прекратените ендоскопски изследвания е едва 0.7% [96]. Екипът детерминира честота от 93.9% на завършените колоноскопии при пациентите с БК и 94.9% при тези с УК, като не е установена статистически значима разлика в честотата на илеоколоноскопиите между двата типа ХВЧЗ [96]. Определените честоти на завършени ФКС при БК и УК в това проучване са независими от активността на ХВЧЗ [96] и надвишават определените в настоящия дисертационен труд тотални ФКС. В статията на Terheggen и съавтори трябва да се отбележи, че са включени и пациенти, при които са провеждани дебелочревни операции [96]. В друго проучване, публикувано през 1994 година, Carbonnel и съавтори описват честота на илеоколоноскопиите от 39% при тези с тежък и 64% при тези с умерено тежък УК [97]. В публикацията е описана честота от 74% на илеоколоноскопиите при пациенти с тежък УК [98].

Интересна зависимост, която се установи в нашето проучване, е, че с всяка извършена ФКС при пациентите с УК вероятността за провеждане на тотална ФКС се увеличава 1.4 пъти, OR=1.4, като предсказаните от модела вероятности имат средна стойност 71.5%. Трудно е да се даде еднозначно обяснение на този резултат, но вероятно след определен брой ендоскопии за оценка тежестта и екстензията на възпалението при пациенти с УК се създава възможност и необходимост от оглед на цялото дебело черво.

6.1.6 Диагноза на КРК преди диагностицирането на ХВЧЗ

При ретроспективната извадка и анализ на данните на всички пациенти с ХВЧЗ, преминали през Клиниката по гастроентерология за деветгодишния период на проследяване, са установени пет пациенти (3 жени; 2 мъже), при които е установен КРК преди диагнозата на ХВЧЗ. Възрастта им при установяването на КРК е 53.20 ± 12.194 (mean \pm SD) години. Една от пациентките има позитивна фамилна анамнеза за роднина с КРК. При един от болните карциномът е локализиран в ректум (20%), при двама е в ляв колон (40%) и при двама е в десен колон (40%). След среден период от 11.47 години след диагнозата на КРК, когато петте пациенти са на 64.60 ± 10.877 (mean \pm SD) годишна възраст, е поставена при всички диагнозата БК.

Апендектомията представлява своеобразен рисков фактор за развитието на БК [99], но доколкото ни е известно липсват публикации, които да описват асоциацията между хирургичното лечение по повод на КРК с последващо развитие на БК. Andersson и съавтори установяват, че рискът за БК остава висок дори 10 години след апендектомията [100]. В нашата група от пет пациенти диагнозата на БК е поставена след среден период от повече от 11 години след установяването на КРК. Налице са и данни за развитието на БК на пауча след проведени тотална колектомия с илео пауч-анална анастомоза (ПРАА) при пациенти с рефрактерен УК [101]. Не могат да се отхвърлят и вероятни исхемични причини, които да стоят в основата на развитието на БК [102] при нашите пациенти, оперирани по повод на КРК. Възможността оперирани пациенти за КРК да развият на по-късен етап ХВЧЗ е рядкост и следва тези пациенти да бъдат по-задълбочено изследвани.

Отчетени са основни лимитации при настоящото ретроспективно проучване:

- Проучването е ретроспективно – анализират се медицински данни, отразяващи труда на голям брой лекари от Клиника по гастроентерология на УМБАЛ „Царица Йоанна-ИСУЛ“ за дълъг период от време. Различията в клиничния опит, заетостта и опитът

в ендоскопията между отделните лекари са предпоставка за нееднородност по отношение представянето, обработването на медицинската документация и описанието на ендоскопските манипулации и находките, видени при тяхното провеждане. Индивидуалният подход и хетерогенната обстоятелственост на отделните медицински лица по отношение снемането на анамнестичните данни и формулиране на епикретичното обсъждане не са за подценяване и създават възможност да се пропусне информация, която е важна за целите на проучването. Не трябва да се пренебрегва и фактът, че хоспитализациите на някои селектирани от нас пациенти са били преобладаващо под ръководството на един и същ лекар, което е предпоставка за допускането на системни пропуски по отношение пълнотата на медицинската документация.

- Възможно е някои лекари субективно да преценяват отразяването на определени медикаменти или събития в медицинската документация на пациента като ненужно и/или маловажно.
- Екстракцията и подбора на пациентите се основава на болничната информационна система чрез предоставените от нея опции за търсене и селектиране. Не трябва да се пренебрегва възможността за пропускане на пациент с ХВЧЗ и засягане на ректум и/или колон, който е бил хоспитализиран в Клиниката по гастроентерология за периода 01.01.2012-31.12.2020.
- Липса на контроли и/или пациенти без ХВЧЗ за сравнение.
- Обработени са всички налични ендоскопски протоколи на селектираните от нас пациенти в изследвания период, без да се подбират само скринингови/проследяващи ФКС за дисплазия и КРК. Заедно с това не сме изтъкнали и потенциалните причини, поради които не е проведена тотална ФКС като единични са протоколите, в които ендоскопистът изрично описва причините за непровеждането на тотална ФКС. Обработени са и данните от ендоскопските протоколи на проф. Пенчев, което е предпоставка за създаването на статистическо отклонение в репрезентирането на тенденциите за провеждане на ФКС при пациенти с ХВЧЗ и колоректално засягане.

6.2 Употребата на дигиталната платформа UR-CARE за отдиференциране на пациенти с ХВЧЗ и повишен риск от КРК

Представяйки инициатива на ECCO, UR-CARE цели подпомагането на клиничните проучвания и ежедневната клинична практика при работа с пациенти с ХВЧЗ [7]. Тази дигитална платформа е лесна за управление и без да се налага предварително обучение, може да се въвежда в нея информация с достоверност най-малко 90% [7].

В момента на писането на докторантската разработка от Клиника по гастроентерология на УМБАЛ „Царица-Йоанна-ИСУЛ“ са регистрирани най-голям брой пациенти с ХВЧЗ в UR-CARE в сравнение с останалите клинични центрове в България, имащи достъп до платформата. В нашата страна липсва национален регистър за пациентите с ХВЧЗ. Възможността да се регистрират болни с ХВЧЗ от различни клинични центрове, дава потенциалния шанс UR-CARE да бъде използвана като своеобразен регистър в България. Обединяването на клиничните характеристики на пациентите с ХВЧЗ от различни части на

нашата страна ще предостави възможността да се добие повече информация за профила на пациентите с тези болестни единици и ще подпомогне тяхното изучаване.

Чрез употребата на дигиталната платформа UR-CARE за отдиференциране на пациенти с ХВЧЗ и повишен риск от КРК се илюстрира потенциала на UR-CARE лесно и бързо да репрезентира и филтрира клиничните данни, въведени от медицинските специалисти. Използването само на заложените в програмата статистически и графични методи може да осигури адекватно и ясно илюстриране на търсените променливи. Включените към момента на изграждането на дисертацията 199 (96 с УК; 95 с БК и 8 IBD-U) пациенти с ХВЧЗ не са предварително селектирани като се регистрират всички, които са подписали информираното съгласие, с което изразяват доброволното си желание да бъдат включени в UR-CARE. Така сред кохортата от 199 пациенти има и такива само с тънкочревна локализация на БК. При 15 (7.54%) от всички 199 въведени пациенти е отбелязано наличието на колоректална дисплазия. Дигиталната платформа дава възможността графата за дисплазия да не бъде попълвана, т.е да не се изберат от падащото меню една от трите заложените опции (Да- налице е дисплазия; Не- не е налице дисплазия; Информацията не е налична). Така при 175 пациенти с ХВЧЗ са отбелязани една от трите възможности по отношение на дисплазията, като тези 15 с налична дисплазия съставляват 8.6% от тях. От тези с дисплазия 11 са с УК (73.33%) и 4 са с БК (26.67%). По-високата честота на дисплазията при пациентите с УК кореспондира с изследването на Katsanos и съавтори [103]. При 6 (4 с УК и 2 с БК) от въведените 199 пациенти с ХВЧЗ е установен и ПСХ, което детерминира честота на ПСХ сред нашата кохорта с пациенти от 3.0%. Тези стойности са по-високи от определената в мета- анализ честота от 2.16% на ПСХ след болните с ХВЧЗ [89]. Пациентите с ХВЧЗ и съпътстващ ПСХ се асоциират с повишен риск от колоректална неоплазия (дисплазия/КРК) [88], като в нашия регистър при двама пациенти с УК и ПСХ е отбелязано наличието на дисплазия. При трима пациенти с БК са налице анамнестични данни за операция по повод на КРК в миналото. Високият риск от метакхронен КРК при тези болни [104] предполага тяхното стриктно проследяване. Рядко срещана е коекзистенцията на фамилна аденоматозна полипоза (FAP) и наличието на ХВЧЗ в един и същ пациент [105][106]. В нашия регистър е налице пациентка с тънкочревна болест на Крон, при която е осъществена субтотална колектомия по повод на FAP.

Според препоръките на AGA скринингова фиброколоноскопия (ФКС) за дебелочревна дисплазия трябва да се проведе при всички пациенти с ХВЧЗ и дебелочревно засягане 8-10 години след поставяне на диагнозата [18]. С помощта на дигиталната платформа са филтрирани пациенти с УК, които имат давност на заболяването над 8 години.

Благодарение на дигиталната платформа на UR-CARE може бързо и лесно да се отдиференцират регистрираните пациенти с ХВЧЗ и повишен риск за КРК. Системата не изисква предварително обучение, като заложените в нея статистически методи осигуряват ясно и опростено илюстриране на търсената информация. Системата осигурява достъп до досиетата на регистрираните пациенти с ХВЧЗ с търсените от нас променливи, което позволява тяхното индивидуално проследяване.

Отчитат се следните ограничения в нашето проучване:

- Получените резултати от UR-CARE трябва да се интерпретират с повишено внимание основно поради факта, че в дигиталната платформа се включват само пациенти, които са попълнили информирано съгласие.
- Към момента на изграждането дисертационния труд по - голямата база данни в UR - CARE се основават на информацията от единично посещение или хоспитализация на регистрирания пациент.

6.3 Ендоскопски скрининг и проследяване за КРК при пациенти с ХВЧЗ

За периода 2019 - 2022 година в проспективно проучване при 41 пациенти с ХВЧЗ (21 жени; 70.7% с УК) са проведени 49 ФКС с целенасочено търсене на колоректална неоплазия. Успоредно с пациентите с доказан УК и БК с колоректално засягане са осъществени и ендоскопски изследвания с целенасочено търсене на колоректална неоплазия при двама пациенти с БК само с тънчочревна локализация. Това решение е провокирано, от една страна, от възможността всеки един индивид от общата популация да развие колоректален аденом, включително и тези с ХВЧЗ [20], а от друга страна, и с по-голяма тежест, че при единия пациент с БК и тънчочревна локализация е налице анамнеза за операция по повод на КРК в миналото и FDR с КРК, а при другия е осъществена субтотална колектомия по повод на FAP.

Възрастта на всички пациенти при включване в проучването е 53.12 ± 12.717 години (mean \pm SD). Известно е, че КРК в общата популация преобладаващо се диагностицира след петдесетгодишна възраст [107].

Средната давност на ХВЧЗ при всички включени в проспективното изследване пациенти е 14.95 години, а при тези с дебелочревно засягане давността на ХВЧЗ възлиза на 15.43 ± 11.28 (mean \pm SD) години. Както вече е споменато според препоръките на AGA от 2021 година скринингова ФКС трябва да се проведе при всички пациенти с ХВЧЗ и дебелочревно засягане 8-10 години след поставяне на диагнозата [18], а според ЕССО скринингова колоноскопия за КРК при пациенти с УК трябва да се направи осем години след изявата на симптомите [1].

При 4 - ма от включените в настоящото проучване пациенти с ХВЧЗ е налице фамилна анамнеза за КРК. Редица авторски колективи демонстрират повишения риск от КРК сред пациенти с ХВЧЗ и налична позитивна анамнеза за родственици с КРК [65][71][72].

Множество публикации потвърждават повишения риск от дебелочревна неоплазия сред пациенти с ХВЧЗ и съпътстващ ПСХ [108][109][88][110]. В анализираната група от пациенти са налице двама (4.9%) със съпътстващ ПСХ.

Сред включените в настоящото проучване пациенти прави впечатление високият процент на болни (12.2%) с ХВЧЗ и собствена анамнеза за КРК в миналото. Не трябва да се забравя повишеният риск от метакронен КРК при пациенти в общата популация, диагностицирани с тази неоплазия в миналото [111], а Maser и съавтори установяват висока честота на метакронни дебелочревни карцином при пациенти с БК [104].

Сред пациентите с УК, селектирани в проекта, не са налични такива само с проктит, като преобладават тези с разпространен колит (51.7%) според Монреалската класификация. Разпространението на УК е част от факторите, които обуславят степента за риск от КРК при

пациентите с УК. Разпространеният колит детерминира умерен и висок риск от КРК, а при пациенти с ограничение на възпалението само в ректум не се налага регулярно ендоскопско проследяване за КРК [1]. При тези с БК в нашата група преобладават тези с илео-колично засягане и съставляват 58.3% от всички пациенти с БК.

Оценката на качеството на дебелочревното почистване в настоящото проучване е определена чрез една от най - широко застъпените в клиничната практика скали, а именно Aronchick скалата [15]. Изборът на Aronchick скалата в анализа е провокиран от лесното ѝ приложение в клиничната практика [15] и, разбира се, че е валидирана за употреба [44][112]. За детекция на колоректалната неоплазия по време на колоноскопия адекватната подготовка е от ключово значение [113]. Като адекватно почистване годно за провеждане на ендоскопски скрининг или проследяване по Aronchick скала се определи отлично, добро или задоволително [112]. В проспективното проучване в 80.5% от случаите е постигнато добро почистване на дебелото черво.

Според Европейското дружество по гастроинтестинална ендоскопия (ESGE) при проследяване за колоректална неоплазия при пациенти с дългогодишен колит е необходимо провеждането на виртуална хромоендоскопия (VCE) или хромоендоскопия с багрила (DCE) [114]. Употребата на хромоендоскопия като метод за провеждане на скрининг и проследяване за КРК при пациенти с ХВЧЗ се затвърждава и от AGA [18]. Дългоочакваните препоръки за качествено провеждане на ендоскопско изследване при пациенти с ХВЧЗ от Dekker и съавтори също потвърждават необходимостта от провеждането на DCE или VCE при пациенти с дългогодишен колит [44]. Редица публикации не установяват сигнификантна разлика в детекцията на дисплазия между DCE и VCE [115][116]. За VCE се използва в настоящия проект NBI режима, разработен от Olympus Medical Systems [117] при наличие на видеоколоноскоп Olympus Evis Exera III, CF-HQ190L. Съгласно препоръките за провеждане на DCE при пациенти с ХВЧЗ [4] в настоящия проект са използвани багрилата метиленово синьо и индиго кармин, като успоредно с това се изследва и приложимостта на AA като багрило за дебелочревна хромоендоскопия. Налични в прахообразна форма, метиленовото синьо и индиго кармина се разтвориха в концентрации съгласно препоръките [4][118], като въпреки това не се постигна хомогенност на оцветяването и се демонстрира незадоволителен ефект при провеждане на хромоендоскопията. Това резултира до употребата на метиленовото синьо и индиго кармин при единични пациенти в проучването.

Метиленово синьо и индиго карминът са утвърдени багрила в клиничната практика за провеждане на DCE при ХВЧЗ [4]. От друга страна, изключително оскъден е опитът с употребата на AA като багрило за провеждане на дебелочревна хромоендоскопия при пациенти без съпътстващо ХВЧЗ [119], като, доколкото ни е известно, липсват клинични данни за приложението на AA като багрило за DCE при пациенти с ХВЧЗ. В настоящия дисертационен труд е изследвано приложението на AA в клиничната практика за детекция, по-добра визуализация и оценка на колоректални лезии при ХВЧЗ. Допълващият се ефект между впръсканата AA в колона и ректума и NBI режима в откриването и правилната оценка на лезиите при болни с ХВЧЗ се установи в хода на трупането на опит с AA в проспективното проучване. Всъщност адитивният ефект при употребата на AA и NBI за оценка на колоректални лезии при пациенти без съпътстващо ХВЧЗ не е нещо ново и е

демонстрирано от редица авторски колективи [119][120][121], въпреки че някои от тях използват увеличителна ендоскопия.

DCE може да бъде изпълнена като неселективна хромоендоскопия по хода на цялото дебело черво (панхромоендоскопия) или като такава, при която боята се впръсква целенасочено върху суспектирана лезия (таргетна хромоендоскопия) [122].

При двадесет и седемте панхромоендоскопии с AA + NBI при двадесет и шестте пациенти (15 мъже; 73.1% с УК) почистването на дебелото черво е оценено като добро според Aronchick скалата в 80% от случаите. 6 (23.08%) от пациентите, при които е проведена панхромоендоскопия с AA + NBI, са съобщили за тenezми/напъни по време или непосредствено след ендоскопското изследване. Подобни прояви в Клиниката са били декларирани и от пациенти с ХВЧЗ в активност и ремисия при провеждане на конвенционална ФКС без хромоендоскопия, но липсата на клинични данни за приложението на AA като багрило за дебелочревна DCE при болни с ХВЧЗ задължават острожно да се отразяват всички прояви при включените в проспективния проект пациенти. При един пациент (3.85%) е отчетено постпроцедурно повишение на броя на дефекациите спрямо преди провеждането на ендоскопското изследване като дефекационният ритъм е възвърнал нормата си един ден след проведената панхромоендоскопия с AA. Дали повишеният брой дефекации при този единичен случай е в контекста на панхромоендоскопията с AA, или е свързан сам по себе си с проведената ендоскопия [123] е невъзможно да се даде еднозначен отговор към момента на анализирането на резултатите и налага натрупването на още клинични данни.

Вероятно липсата на данни за употребата на AA като багрило за колоректална DCE при пациенти с ХВЧЗ са свързани с опасения по отношение на нейната безопасност. Това провокира в проспективното изследване да се проучи нейната безопасност при болните, при които AA е впръскана по хода на цялото дебело черво. Нито един пациент не е съобщил за влошаване на симптоматиката по отношение на ХВЧЗ в първите седмици след осъществената панхромоендоскопия с AA като тези, които са спазили инструкциите и са изследвали фекален калпротектин не са отчетели покачване на стойностите му.

При 9 (5 мъже; 55.56% с УК) пациенти са проведени 10 HD-WLE като преди таргетната хромоендоскопия с AA суспектната лезия се окрива в HD-WL режим, след което се включва NBI за нейното повторно оглеждане и накрая лезията се оглежда и оценява с NBI на фона на впръсканата AA. При целенасочено/таргетно оцветяване с AA същата се впръсква както върху самата лезия, така и върху зоната около нея с цел по-ясно различаване на границите ѝ.

При една пациентка с БК са взети random биопсии от дебелото черво с цел изключване на дисплазия съгласно препоръките [124]. Процедурата се потвърди, че е скъпа и трудоемка [125][126][127], а и при изследвания в проспективното проучване пациент не се установи дисплазия в нито един биопсичен спесимен, взет при random биопсиите.

В проспективното проучване не само са спазени препоръките на Dekker и съавтори, публикувани през 2022 година, за необходимостта всяка една биопсирана или резецирана лезия да се фотографира при проследяваща ФКС при пациенти с дългогодишен колит [44], но са осъществени и видеозаписи чрез мобилно записващо устройство “MediCapture” на проведените ендоскопски изследвания.

В проспективното проучване при 10 пациенти с ХВЧЗ (7 жени, 50% с УК) са диагностицирани 14 колоректални диспластични лезии. Откритата при 10 пациенти колоректална дисплазия детерминира честота от 24.39% в изследваната кохорта. Значително по-високата честотата на дисплазията в проспективното проучване спрямо тази в проведеня ретроспективен анализ в дисертационния труд вероятно е свързано с приложението на хромоендоскопия като не трябва да се пренебрегва и факта, че селективно и преобладаващо са подбирани пациенти, които се асоциират с по-голяма вероятност за наличието на съпътстваща колоректална неоплазия. Едва две (14.3%) от диспластичните лезии са видими само при хромоендоскопия. Всичките диспластични лезии са верифицирани хистологично като аденоми, като 8 (64.29%) от аденомите са оценени като тубуларни. Последните резултати напълно кореспондират с данните, които са получени в ретроспективното проучване в настоящата докторантска разработка за периода януари 2012 – декември 2020.

Крайната оценка на лезиите се прави след преразглеждане на наличните видеозаписи от колоноскопията както и от направения снимков материал. 10 (71.4%) от лезиите са оценени след впръскване на AA + NBI и 4 само с NBI (при тях не е провеждана хромоендоскопия с AA).

Предиктиране хистологията на лезиите при пациенти с ХВЧЗ чрез Kudo класификацията е противоречива особено когато не се използва увеличителна ендоскопия [116][128]. В настоящия анализ за оценката на лезиите не е използвана увеличителна ендоскопия. Не трябва да се забравя и че оценката на лезиите според “pit patterns” при болни с ХВЧЗ може да бъде подвеждаща поради факта, че дебелочревната мукоза при тези болни в резултат на дългогодишното възпаление е видоизменена и регенераторните изменения могат да разкрият Kudo pit pattern III и IV [12][129]. При комбинирането на AA + NBI в проспективното проучване се демонстрира изключително подчертаване на “pit pattern” на диспластичните лезии като всички аденоми, оценени с AA + NBI, са преценени като \geq III по Kudo.

Предполагаемите трудности при употребата на Kudo класификацията за оценка на колоректалните лезии при пациенти с ХВЧЗ [12][129] заедно с липсата на увеличителна ендоскопия при провеждане на проспективното проучване наложиха необходимостта от използването на FACILE класификацията [12]. Във FACILE класификацията не е интегрирана оценката по Kudo [12]. 80% от аденомите, оценени само с AA + NBI и 50% от аденомите, оценени с NBI в проспективния анализ са преценени според FACILE класификацията като неопластични/диспластични.

50% от аденомите, оценени ендоскопски по JNET класификацията, са 2B.

При комбинирането на AA + NBI изключително ясно се детерминират границите на колоректалните диспластични лезии, което позволява тяхното ограничаване от околната нормална лигавица.

В настоящото проучване преобладаващо аденомите са неполипоидни, оценени според модифицираната Парижка класификация [4], и превалиращо са локализиращи в левия колон и ректум. Получената локализацията на аденомите съвпада с данните на други автори [31] както и с получените данни от ретроспективното проучване в дисертационния труд, обхващащо деветгодишен период. От друга страна преобладаващо неполипоидната

морфология на колоректалните диспластични лезии в проспективното проучване не кореспондират с данните за превалиращата полипоидна дисплазия в ретроспективния анализ от дисертационния труд.

АА представлява най-малката мастна киселина, отстранява мукусния слой, като лесно навлиза в криптите [130][131]. 3 (21.4%) от всички аденоми са покрити с обилно количество мукус в проспективния анализ като впръскването на АА върху тях води до бързото и ефективно отстраняване/денатуриране на мукуса.

78.6% от всички установени в проспективното проучване аденоми са третираны/премахнати ендоскопски като най – често се е осъществявала EMR и rEMR. Комбинирането на АА + NBI позволява точно да се определят границите между диспластичните лезии и околната нормална лигавица, което спомага за пълното и правилно ендоскопско лечение на преканцерозните лезии. При 6 аденоми преди провеждането на EMR или rEMR е осъществено субмукозно инжектиране на 0.9% NaCl с разтворено в него метиленово – синьо като при всички е постигнато адекватно повдигане на аденома „lifting sign”. В някои случаи фиброзните промени при пациенти с ХВЧЗ могат да обяснят и лошото повдигане на лезията при опит за ендоскопско лечение „nonlifting sign“, което при болни без ХВЧЗ би се тълкувало като белег за инвазивност [132].

При двама пациенти (две жени; 1 с УК и 1 с тънкочревна БК) се диагностицира аденокарцином на дебело черво. Диагностицираните двама пациенти с КРК сред всички 41 детерминират честота на дебелочревната неоплазия от 4.88%, която е значително по – висока от тази в ретроспективния анализ в дисертационния труд. Установената честота на КРК в проспективното проучване надвишава и честотата от 1.3% за КРК сред 681 болни с ХВЧЗ, определена в проучването на Katsanos и съавтори [55]. Пациентът с УК и установен КРК е диагностициран с ХВЧЗ на 15 - годишна възраст, налице е фамилна анамнеза за първа линия родственици с УК, като времето от диагнозата на УК до установяването на дебелочревния аденокарцином е приблизително 44 години. Младата възраст на диагностициране на УК и голямата давност на ХВЧЗ, подобно на описания в настоящото проучване пациент, са установени като рискови фактори за развитието на КРК [59][133][68]. Кадиян и съавтори в статия публикувана още през 1991 година заключават, че малигнена колоректална дегенерация трябва да се търси при болни с начало на УК в млада възраст. Сред 10 болни с УК и КРК колективът установява, че при четири от тях началото на УК е до двадесет годишна възраст [III]. Карциномът при болния с УК в проспективното проучване е оценен хистоморфологично като умерено диференциран G2 аденокарцином и е локализиран в колон асценденс или в дебелочревен участък, който в миналото е бил засегнат от възпалението. Сред десетте болни с УК и КРК в статията на Кадиян и съавтори е налице само един пациент, при който карциномът е локализиран в колон асценденс [III]. При пациентката с тънкочревна БК и КРК четири години преди диагнозата на ХВЧЗ е била проведена дясна хемиколектомия по повод на аденокарцином на колона. При нея е налице първа линия родственик с КРК, като при регулярно ендоскопско проследяване във времето са били полипектомирани ендоскопски аденоми на колона. Приблизително 13 години след диагнозата на първия карцином на дебелото черво и близо 9 години след установяване на тънкочревната БК в колон десценденс в рамките на настоящото проучване е визуализирана

плоска лезия (Па + с), която при обследване с АА и NBI е оценена като Kudo V. При субмукозно инжектиране не се подвига или е налице „non-lifting sign“. След операция лезията е хистоморфологично оценена като добре диференциран G1 аденокарцином на дебелото черво с отчасти муцинозен характер (pT2N0Mx).

Отчитаме следните ограничения в настоящото проспективно проучване:

- Малък е броят на включените пациенти.
- Почти всички ендоскопски изследвания с малки изключения са проведени от един ендоскопист.
- Малък е броят на пациентите с проведени панхромоендоскопии с АА, което налага набирането на още болни в бъдеще за изследване на безопасността на АА като багрило за провеждане на дебелочревна панхромоендоскопия.
- Допълващият се ефект между АА + NBI в по – добрата оценка на “pit patterns” и в по – доброто разграничаване на границите на диспластичните лезии е установено в клиничната работа, но липсват сравнителни анализи.
- Получената честота за колоректалната дисплазия и КРК сред изследваната група следва да се интерпретира внимателно поради факта, че в проспективното проучване приоритетно са включвани пациенти, които се асоциират с повишена вероятност за откриване на колоректална неоплазия.

6.4 MiR-21 и MiR-31 като неинвазивни маркери за отдиференциране на пациенти с ХВЧЗ с дебелочревно засягане от такива с КРК без съпътстващо ХВЧЗ

Хроничното възпаление на дебелочревната лигавица при ХВЧЗ има основно значение за развитието на колит - асоцииран КРК при тях [134]. Възможността miRNAs да играят роля във възпалението при ХВЧЗ поставя въпроса и за ролята им в прогресията от хроничното възпаление към развитието на КРК [135][136]. Редица статии отразяват етиопатогенетичната, диагностичната и прогностична роля на miR-21 при спорадичния КРК [137][138][139][140][141], както и потенциалната ѝ роля във възпалението при ХВЧЗ чрез стимулиране продукцията на цитокини и развитието на КРК при тях [142][143][144][145][146][136]. От друга страна, все повече данни се трупат за значението и на miR-31 при спорадичния и колит - асоциирания КРК [147][148][149][150][151]. Тези данни, съответствайки на тематиката на дисертационния труд, служат като основание да се предприеме изследване, именно на miR-21 и miR-31 в настоящото проучване.

Чрез RT - qPCR се изследва плазмената експресия на miR-21 и miR-31 при общо 106 лица (60 с ХВЧЗ с дебелочревно засягане; 30 с КРК без съпътстващо ХВЧЗ и 16 здрави контроли). От тези с ХВЧЗ 34 (56.7%) са с УК (22 мъже; 12 жени), 25 (41.7%) са с БК (12 мъже; 13 жени) и един мъж (1.7%) е с IBD-U. Сред пациентите с УК преобладават тези с разпространен колит (73.5%), като не са включени пациенти с изолирано засягане само на ректум. При пациентите с БК повечето са с илео - колична локализация (80.0%) според Монреалската класификация, като не са включени в анализа пациенти с изолирано тънкочревно (L1) засягане. Подборът на пациентите в настоящото проучване е селектиран по този начин, за да се измери плазмената експресия на тези две MicroRNAs, при пациенти с ХВЧЗ и дебелочревно засягане или при такива, при които хроничното дебелочревно възпаление представлява рисков фактор за развитието на КРК [134]. Симптоми и някои параклинични показатели при пациенти с ХВЧЗ и дебелочревно засягане могат да се припокриват с тези при пациенти с КРК без съпътстващо ХВЧЗ. Възможността чрез плазмената експресия на

miR-21 и miR-31 да се отдиференцират поотделно болни с ХВЧЗ с дебелочревно засягане и пациенти с КРК без ХВЧЗ от здрави контроли както и да се отграничат болните с ХВЧЗ и дебелочревно засягане от пациентите с КРК без ХВЧЗ би било от голямо клинично значение. Изследването на плазмената експресия при пациентите с ХВЧЗ и колоректално засягане и тези с КРК без съпътстващо ХВЧЗ ще спомогне за получаването на повече клинични данни за ролята на miR-21 и miR-31 в патогенезата на ХВЧЗ, от една страна, и в развитието на спорадичния КРК от друга. Сред селектираните в проучването пациенти с доказан КРК без съпътстващо ХВЧЗ преобладават тези с неоплазия, локализирана в ректум като съставляват 56.7% от всички болни с КРК. 66.67% от доказаните КРК са оценени като G2 аденокарциноми.

За оценка нивата на относителна или релативна експресия на изследваните маркери се използва $2^{-\Delta Ct}$ метод. Чрез изчисляване на стойността $2^{-\Delta Ct}$, от една страна, се извършва оценка на абсолютната експресия на дадена микроРНК във всяка от анализирани проби в проучването. От друга страна, експресията на микроРНКите може да се сравни за отделните групи (независими проби).

Преди да се премине към същината на анализа като допълнение, в настоящото проучване са анализирани различията в експресията на двете микроРНКи между пациентите с ХВЧЗ и активност и тези в ремисия. 15.0% от пациентите с ХВЧЗ са в ендоскопска ремисия. Установи се статистически по - висока експресия на miR-21 в плазма при активните ХВЧЗ спрямо тези в ремисия ($p < 0.05$), докато статистически незначима се оказва разликата в експресията в плазма на miR-31 между двете групи ($p > 0.05$). Тези резултати не кореспондират с данните на Schönauer и съавтори, които не установяват сигнификантна разлика в серумната експресия на miR-21 между пациенти с ХВЧЗ в ремисия и тези в активност [152]. Изследването на miR-31 е основно в биопсични спесимени при пациенти с ХВЧЗ [153] като това не позволява да се направи акуратна препратка към получените в настоящото проучване резултати относно плазмената експресия на miR-31 между активни и пациенти в ремисия.

Стойността на експресията на miR-21 в плазма при пациентите с ХВЧЗ е 43.96 ± 58.64 (Mean \pm SD), като от друга страна, стойността на miR-31 в плазмата при тях е 3.857 ± 2.759 (Mean \pm SD). Стойността на експресията на miR-21 в плазма при всички пациенти с КРК е 148.55 ± 240.052 (Mean \pm SD), като стойността на miR-31 в плазмата при болните с тази колоректална неоплазия е 1.84 ± 1.87 (Mean \pm SD). При селектираните 16 здрави контроли (12 с успешно изолирана miR-21; 15 с успешно изолирана miR-31) стойността на експресията на miR-21 в плазма е 22.85 ± 19.54 (Mean \pm SD), а тази на miR-31 е 0.20 ± 0.35 (Mean \pm SD).

В настоящото проучване не се установи сигнификантна разлика в плазмената експресия на miR-21 между пациентите с ХВЧЗ, болните с КРК без съпътстващо ХВЧЗ и ЗК. При фрагментирано анализиране на плазмената експресия на miR-21 в групата на ХВЧЗ според това дали са с УК и БК са получени аналогични резултати, като не се демонстрира сигнификантна разлика поотделно между тях и ЗК и пациентите с КРК без съпътстващо ХВЧЗ.

Липсата на сигнификантна разлика в плазмената експресия на miR-21 между пациенти с КРК без съпътстващо ХВЧЗ и ЗК в настоящото проучване е в противовес на данните от мета-анализ, разкриващ потенциалната диагностична стойност на циркулиращата miR-21 за диагностиката на КРК [141]. Несигнификантната разлика в плазмената експресия на miR-21 между пациенти с ХВЧЗ и здрави контроли, получена в дисертационния труд, не съответства и на редица заключения на авторски колективи [154][152]. В друга публикация Hassan и съавтори изследват плазмената експресия на miR-21 и miR-92a при пациенти с КРК,

болни с активен УК, синдром на дразнимото черво (IBS) и ЗК. Колективът установява сигнификантно по - висока експресия на изследваните miRNAs при пациенти с КПК спрямо тези с УК, IBS и ЗК. Използвайки анализ на ROC кривите Nassan и съавтори определят, че cut - off стойност на miR-21 от 5.1 с 93.5% чувствителност и 100% специфичност може да различи УК в активност от болни с КПК [155]. В докторантската разработка не се установи статистически значима разлика в плазмените нива на miR-21 между всички активни ХВЧЗ и болните с КПК без съпътстващо ХВЧЗ ($p=0.269$). Yan и съавтори подобно на резултатите в дисертационния труд не установяват сигнификантна разлика в експресията на miR-21 в периферна кръв между ХВЧЗ и контроли без съпътстващо ХВЧЗ [142]. Получените в докторантската разработка резултати по отношение на плазмената експресия на miR-21 ни карат да подозираме подобно на други авторски колективи, че е възможно циркулиращата miR-21 да не отразява нейната експресия в отдалечените тъкани [142].

В настоящото проучване miR-31 се проявява като далеч по-надежден и обещаващ биомаркер спрямо miR-21. Пациентите с ХВЧЗ и болните с КПК без съпътстващо ХВЧЗ имат сигнификантно по - високи стойности на miR-31 спрямо ЗК като сигнификантно най-високи са плазмените нива на miR-31 при пациентите с ХВЧЗ.

Плазмената експресия на miR-31 при болните с КПК е сигнификантно по - висока спрямо здравите лица ($p<0.001$). Проведеният ROC анализ демонстрира площ под кривата значимо по - голяма от 0.5 ($AUC=0.942$; 95% CI: 0.872-1.000, $p<0.001$). Оптималната прагова стойност за разграничаване на тези с КПК от ЗК е 0.160, при която диагностичната способност на показателя miR-31 е с чувствителност 100.0% и специфичност 80.0%. Yuan установява, че плазмената експресия на miR-31 може да разграничи пациенти с рецидив на КПК спрямо тези без рецидив [156]. Подобно на резултатите в дисертационния труд Peng и съавтори разкриват повишена експресия на miR-31 в серум при пациенти с КПК спрямо ЗК [157]. В мета-анализ Ma и съавтори демонстрират приложимостта на циркулиращата miR-31 като биомаркер за детекция на карциноми включително и КПК [158]. Wang и съавтори напълно в унисон с данните от дисертационния труд установяват повишена експресия на miR-31 в серум при пациенти с дебелочревен карцином спрямо здрави контроли [159].

Пациентите с ХВЧЗ имат сигнификантно по - високи плазмени нива на miR-31 спрямо ЗК. Проведеният ROC анализ разкрива, че плазмената експресия на miR-31 може да служи като надежден биомаркер за различаване на включените в проучването пациенти с ХВЧЗ от ЗК. Оптимална праговата стойност за разграничаване на двете групи е 0.251 и е с чувствителност 100.0% и специфичност 80.0%.

Разгледана е и експресията на плазмената miR-31 според типа на ХВЧЗ. Установени са сигнификантно по-високи нива на плазмената miR-31 при пациенти с УК спрямо ЗК, като ROC кривата определя оптимална прагова стойност от 0.786 ($AUC=0.996$; 95% CI: 0.986-1.00, $p<0.001$) за различаване между двете групи с чувствителност 100% и специфичност 87.0%. По-висока експресия на плазмената miR-31 е установена и при пациентите с БК в сравнение със ЗК, като от ROC анализа се установява значимо по - голяма площ под кривата от 0.5 ($AUC=0.984$; 95% CI: 0.955-1.00, $p<0.001$) и оптималната праговата стойност за разграничаване на двете групи е 0.251 и е с чувствителност 100% и специфичност 80.0%. Тези резултати противоречат на данните на Paraskevi и съавтори, които не установяват сигнификантна разлика в експресията на miR-31 от периферна кръв при пациенти с БК и УК в сравнение със здравите контроли [154], но като цяло основно проучванията изследват и сравняват експресията на miR-31 в дебелочревни биопсични спесимени между пациенти с активно ХВЧЗ и контроли [160].

Интересен резултат, констатиран в настоящия анализ, е, че пациентите с ХВЧЗ имат сигнификантно по - високи плазмени нива на miR-31 спрямо пациентите с КРК без съпътстващо ХВЧЗ. За определяне на оптималната cut - off стойност между групата с ХВЧЗ и болните с КРК отново проведехме ROC анализ. Резултатът от него разкрива значимо по - голяма площ под кривата от 0.5 (AUC=0.819; 95% CI: 0.714-0.924, p<0.001). Оптималната праговата стойност на miR-31 за разграничаване на двете групи е 1.519 и е с чувствителност 90% и специфичност 70.0%. Оптималната прагова стойност в плазма на miR-31 за различаването на болните с УК в настоящото изследване от пациентите с КРК е 1.57 и показва чувствителност 94% и специфичност 70.0%. От друга страна, оптималната прагова стойност в плазма на miR-31 за различаването на пациентите с БК от болните с КРК е 1.519 и разкрива чувствителност 88.0% и специфичност 70.0%. По наши данни липсват данни за сравняването на плазмената експресия на miR-31 между пациенти с ХВЧЗ и засягане на дебело черво и болни с КРК без съпътстващо ХВЧЗ. Интересен е фактът, че OIaru и съавтори откриват повишена експресия на miR-31 в дебелочревна неоплазия при ХВЧЗ спрямо спорадичен КРК, което вероятно е свързано със самото възпаление при ХВЧЗ [150]. Възможно е по - високата плазмена експресия на miR-31 в дисертационния труд при пациентите с ХВЧЗ спрямо тези с КРК без съпътстващо ХВЧЗ да се дължи именно на възпалението при пациентите с ХВЧЗ.

В настоящото проучване се констатира, че болните с ХВЧЗ и активност имат сигнификантно по - високи стойности на miR-31 спрямо болните с КРК без съпътстващо ХВЧЗ. Установи се оптимална прагова стойност на miR-31 за различаване на двете групи от 1.519, която демонстрира чувствителност от 88.0% и 70.0% специфичност.

Установено е стъпаловидно покачаване в експресията на miR-31 в биопсични спесимени при прогресия от възпаление към неоплазия при пациентите с ХВЧЗ [150]. При 6 пациенти (2 с УК; 4 с БК) или 10% от включените 60 болни с ХВЧЗ в настоящия анализ се установява колоректална дисплазия. Дисплазията при всички болни е видима за ендоскописта и преобладаващо е локализирана в левия колон. Тези данни кореспондират с данните от ретроспективното проучване в дисертационния труд, обхващащо периода 2012 – 2020 година. Не се установява статистически значима разлика в експресията на плазмената miR-21 между пациентите с ХВЧЗ и съпътстваща колоректална дисплазия и без дисплазия (p=0.479), като несигнификантна е разликата и в плазмената експресия на miR-31 между тези две групи пациенти (p=0.104).

Проведен е CART анализ, за да се разграничат поотделно една от друга трите големи изследвани групи (болните с ХВЧЗ; пациенти с КРК без съпътстващо ХВЧЗ и ЗК) като са използвани като предиктори плазмените нива на miR-31 и miR-21. Анализът изведе правила като алгоритъмът класифицира изследваните лица с точност 85%.

Детерминираме някои основни лимитации на настоящото изследване:

- Изследвани са само две miRs
- Проучването е проведено в периода на COVID – 19 пандемията, характеризираща се с рестрикции от страна на плановия прием на болни. Това изключително предизвикателство по отношение на събирането на лица в проучването резултира до небалансирано разпределение на болните вътрегрупово при тези с ХВЧЗ с превалиране на тези с активност над тези в ремисия както и преобладаване на БК с L3 локализация. Това в пълна сила се отнася и за групата с КРК, където превалират карциномите, локализирани в ректум.
- При изследването на двете miRs в плазма при пациентите с ХВЧЗ не е взето предвид моментната им терапия

7. ИЗВОДИ

7.1 Ретроспективното проучване за периода 01.01.2012 - 31.12.2020:

- Честотата на колоректалната дисплазията сред пациентите с ХВЧЗ е 7%.
- Колоректалната дисплазия е преобладаващо локализирана в ректум и ляв колон като най-често диспластичните лезии са видими за ендоскописта и полипоидни.
- Колоректалните аденоми съставляват най-честия тип диспластични лезии при пациентите с ХВЧЗ като преобладаващата част от тях са оценени хистоморфологично като тубуларни.
- Диагнозата УК и по-напредналата възраст на диагностициране на ХВЧЗ се асоциират с повишена вероятност от развитието на колоректална дисплазия.
- 9.5 години е средния период от диагнозата на ХВЧЗ до откриването на колоректална дисплазия в анализиращия период.
- Няма разлика в терапевтичните профили между тези с колоректална дисплазия и тези без дисплазия.
- Честотата на КРК е ниска и е $< 1\%$.
- Делът на тоталните ФКС сред всички анализирани пациенти с ХВЧЗ е малко над 50%, но пациентите с БК сигнификантно по-често получават тотална ФКС спрямо болните с УК.
- Всички пациенти, претърпели оперативно лечение за КРК, които ще развият впоследствие ХВЧЗ се диагностицират с БК.

7.2 Употребата на дигиталната платформа UR-CARE за отдиференциране на пациенти с ХВЧЗ и повишен риск от КРК:

- Дигиталната платформа UR - CARE може бързо и лесно да отграничи пациентите с ХВЧЗ и повишен риск от развитието на КРК.
- Дава възможност за предоставяне на графични данни и достъп до досиетата на самите болни с повишен риск от КРК, което позволява тяхното индивидуално проследяване.

7.3 Ендоскопски скрининг и проследяване за КРК при пациенти с ХВЧЗ:

- Хромоендоскопията представлява основен метод в клиничната практика за детекция, характеризиране и отграничаване на колоректални преканцерозни лезии при пациенти с ХВЧЗ и следва да бъде прилаган в контекста на скрининг и проследяване за колоректална неоплазия при болните с ХВЧЗ.
- Приложението на разредена АА като багрило за колоректална панхромоендоскопия и таргетно оцветяване е безопасно и ефективно за детекция, отграничаване и характеризиране на колоректалните преканцерозни лезии.
- Комбинирането на впръскана АА заедно с режим NBI демонстрира изразен допълващ се ефект в характеризирането на преканцерозните колоректални лезии, предикцията на тяхната хистология и ясното детерминиране на техните граници спрямо околната нормална лигавица.

7.4 MiR-21 и MiR-31 като неинвазивни маркери за отдиференциране на пациенти с ХВЧЗ с дебелочревно засягане от болни с КРК без съпътстващо ХВЧЗ:

- Няма статистически значима разлика в плазмената експресия на miR-21 между пациентите с ХВЧЗ, болните с КРК без съпътстващо ХВЧЗ и ЗК.
- MiR-31 е надежден диагностичен биомаркер:
 - Пациентите с ХВЧЗ и болните с КРК без съпътстващо ХВЧЗ имат сигнификатно по-високи стойности на miR-31 спрямо ЗК като сигнификантно най-високи са при ХВЧЗ.
 - Чрез плазмената експресия на miR-31 могат да се разграничат поотделно една от друга трите изследвани групи (пациенти ХВЧЗ; болни с КРК без съпътстващо ХВЧЗ и ЗК) с точност 85%.
- Няма статистически значима разлика в плазмената експресия на miR-21 и miR-31 между пациентите с ХВЧЗ и колоректална дисплазия и болните с ХВЧЗ без дисплазия

8. ПРИНОСИ

Приноси с потвърдителен характер

- Проведен е един от най-големите ретроспективни анализи в нашата страна за установяване честотата, локализацията, ендоскопската и хистоморфологичната характеристика на колоректалната дисплазия и КРК при пациенти с ХВЧЗ и засягане на ректум и/или колон, като са анализирани и оценени факторите, които се асоциират с преканцерозните колоректални лезии.
- Изследвана е ролята на терапевтичните профили за развитието на колоректална дисплазия и КРК при пациентите с ХВЧЗ.
- Изследвано е влиянието на оперативната интервенция за КРК върху последващото развитие на ХВЧЗ.
- Потвърдена е клиничната значимост на провеждането на скрининг и проследяване за колоректална дисплазия и КРК при пациентите с ХВЧЗ.
- Потвърдена е ролята на хромоендоскопията в реалната клинична практика като метод за откриването и характеризирането на колоректална дисплазия и КРК при болни с ХВЧЗ.

Приноси с приложен характер

- За първи път в страната е използвана дигиталната платформа UR-CARE за регистриране на пациенти с ХВЧЗ. Освен като начало на Национален регистър, платформата е използвана за бързо и лесно идентифициране на пациенти с ХВЧЗ и повишен риск за КРК.

Приноси с научно-приложен характер

- Внедрено е използването на разредена оцетна киселина като багрило за провеждане на хромоендоскопия на дебело черво при пациенти с ХВЧЗ.
- Установен е допълващ се ефект между впръсканата разредена оцетна киселина и режим NBI за детекция, характеризиране на колоректалните диспластични лезии и ясното детерминиране на техните граници при болни с ХВЧЗ.

Приноси с научен характер

- Изследвана е диагностичната стойност на плазмените нива на miR-21 и miR-31 за разграничаване поотделно на пациенти с ХВЧЗ с дебелочревно засягане, болни с КРК без съпътстващо ХВЧЗ и ЗК.
- Установено е диагностичното значение на тези две miRs в разграничаването на ХВЧЗ с колоректална дисплазия от тези с ХВЧЗ без колоректална дисплазия.

9. Публикации, национални и международни участия на конгреси и научни конференции във връзка с дисертацията

9.1 Публикации

Х. Вълков, И. Лютаков, М. Ковачева-Славова, Т. Ангелов, Б. Владимиров, П. Пенчев. Ролята на аденомите в развитието на колоректалния карцином при пациенти с хронични възпалителни чревни заболявания. *Обща медицина*, 2021; 23(1), стр. 63-68

Х. Вълков, И. Лютаков, С. Ушева, Б. Владимиров, П. Пенчев. Химиопрофилактика на колоректалния карцином при пациенти с хронични възпалителни чревни заболявания. *Български медицински журнал*, 2020; 14(3), стр. 30-34

Ts. Genova, **H. Valkov**, B. Vladimirov, B. Kolev, I. Angelov, L. Avramov, E. Borisova. Endogenous and exogenous fluorescence diagnosis of tumors in the lower part of the gastrointestinal tract. *Journal of Physics: Conference Series*, 1859(1), 2021, <https://doi.org/10.1088/1742-6596/1859/1/012039>

Lyutakov I., Lozanov V., Sugareva P., **Valkov H.**, Penchev P. (2021). Serum 7-alfa-hydroxy-4-cholesten-3-one and fibroblast growth factor-19 as biomarkers diagnosing bile acid malabsorption in microscopic colitis and inflammatory bowel disease. *European Journal of Gastroenterology & Hepatology*, 33(3), 380–387. <https://doi.org/10.1097/MEG.0000000000001925>

9.2 Международни участия на конгреси и научни конференции във връзка с дисертацията

Hristo Valkov, Ivan Lyutakov, Branimir Golemanov, Borislav Vladimirov, Plamen Penchev. Malignancies in patients with ulcerative colitis and Crohn's disease, IXth International conference of young scientists – Plovdiv 2022, 14-15 July, Plovdiv, Bulgaria (**oral presentation**)

Hristo Valkov, Ivan Lyutakov, Georgi Vasilev, Mila Kovacheva – Slavova, Slavyana Usheva, Veronika Petkova, Silva Kyurkchian, Borislav Vladimirov, Radka Kaneva, Plamen Penchev. Highly induced plasma expression of microRNA-31 in colonic inflammatory bowel diseases and colorectal cancer compared to healthy controls, State-of-the-art Management of IBD: current realities and future horizons, Symposium 230, November 25-26, 2022 Frankfurt, Germany (**Abstract accepted**)

9.3 Национални участия на конгреси и научни конференции във връзка с дисертацията

Х. Вълков, П. Пенчев, И. Лютаков, Р. Наков, И. Терзиев, Б. Владимиров. Ендоскопска профилактика на колоректален карцином при пациенти с възпалителни чревни заболявания, V Национален конгрес за Млади гастроентеролози. 2019. Медицински Университет София, гр. София, 29-31 март 2019 (**орална презентация**)

Х. Вълков, Дисплазия и рак при пациенти с улцерозен колит и болест на Крон. Национална конференция по гастроентерология, гр. София, 15-16 октомври 2021 (**орална презентация**)

Х. Вълков, Хронични възпалителни чревни заболявания – къде сме сега и какво трябва да знаем ? Първа научна конференция, Хронични заболявания: патогенеза, диагностика, клиника и превенция, х-л Марина Роял Палас, к.к Дюни, 27-30 май 2021 (**орална презентация**)

Х. Вълков, Злокачествени заболявания при пациенти с хронични възпалителни чревни заболявания, Втора научна конференция, Хронични заболявания: патогенеза, диагностика, клиника и превенция, х-л Аква Парадайз Ризорт гр. Несебър, 19-22 май 2022 (**орална презентация**)

Х. Вълков, Злокачествени заболявания на гастроинтестиналния тракт по време на COVID-19 пандемия, II Научна конференция COVID-19 през 20-22, НДК, София, 8-11.09.22 (**орална презентация**)

Х. Вълков, И. Лютаков, И. Терзиев, Б. Владимиров, П. Пенчев. Хромоендоскопия с оцетна киселина за детекция и оценка на колоректална дисплазия при пациенти с хронични възпалителни чревни заболявания. VII Национален конгрес на младите гастроентеролози, МУ-София, 9-11 септември 2022 (**орална презентация**)

Х. Вълков, MicroRNA-21 и MicroRNA-31 като биомаркери за възпалителни чревни заболявания с колонна локализация и спорадичен колоректален карцином. Национален конгрес по гастроентерология, Гранд хотел Милениум, София, 13-15 октомври (**орална презентация**)

10. Одобрени научни проекти във връзка с дисертационния труд

Ръководител/член на колектив	Финансираща организация	№ на Договора Година на стартиране
Проф. Пламен Иванов Пенчев, дм	Медицински Университет София	ДОГОВОР № Д- 138/24.06.2020 г., ПРОЕКТ вх. № 8402/21.11.2019 г. от конкурс „ГРАНТ-2020” на МУ-София

11. ПРИЗНАТЕЛНОСТ

Изказвам сърдечна благодарност на научния си ръководител проф. Пламен Пенчев за ценните напътствия, всестранната помощ, непрестанната подкрепа и гласуваното доверие и възможност да бъда част от екипа за дигиталната платформа UR-CARE към ECCO.

Изказвам своята дълбока признателност към проф. Владимиров за ценните съвети, напътствия и предоставената възможност да бъда част от редица мултидисциплинарни научни екипи, което ми позволи да придобия нови знания, умения и опит.

Благодаря на всички останали колеги от Клиника и Катедра по Гастроентерология и специални благодарности на: д-р И.Лютаков, д-р М.Ковачева, д-р С.Ушева, д-р Т.Ангелов, д-р С.Чурчев, м.с М.Борисова, д-р Ж.Черкезов, М.Пенчев, П.Пенева и Т.Янев.

Благодаря на колегите от Катедра Медицинска химия и биохимия, ЦММ и специални благодарности на проф. Радка Кънева и Вероника Петкова за вниманието и помощта в реализирането на изследователската дейност към „ГРАНТ-2020“ на МУ - София.

Благодаря на Г. Василев от Лаборатория по клинична имунология на УМБАЛ „Св. Иван Рилски“- София за търпението, вниманието, ценните идеи и помощта в статистическата обработка на част от данните.

Благодаря на доц. Тодор Кундуржиев за помощта в статистическата обработка на данните.

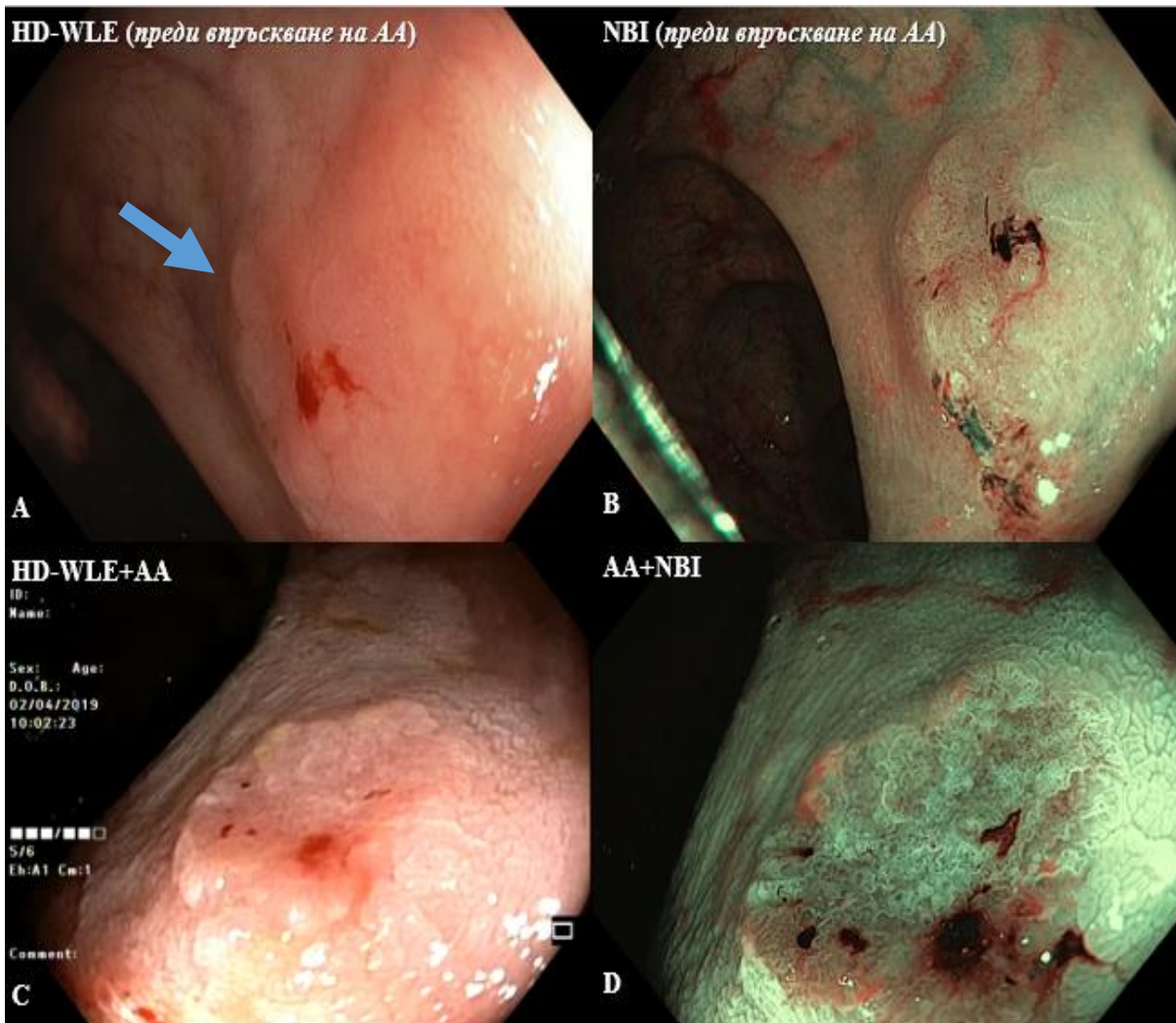
Благодаря на колегите от Отделението по обща и клинична патология на УМБАЛ "Царица Йоанна - ИСУЛ" и специални благодарности на д-р И.Терзиев и д-р Пирдопка.

12. ПРИЛОЖЕНИЕ

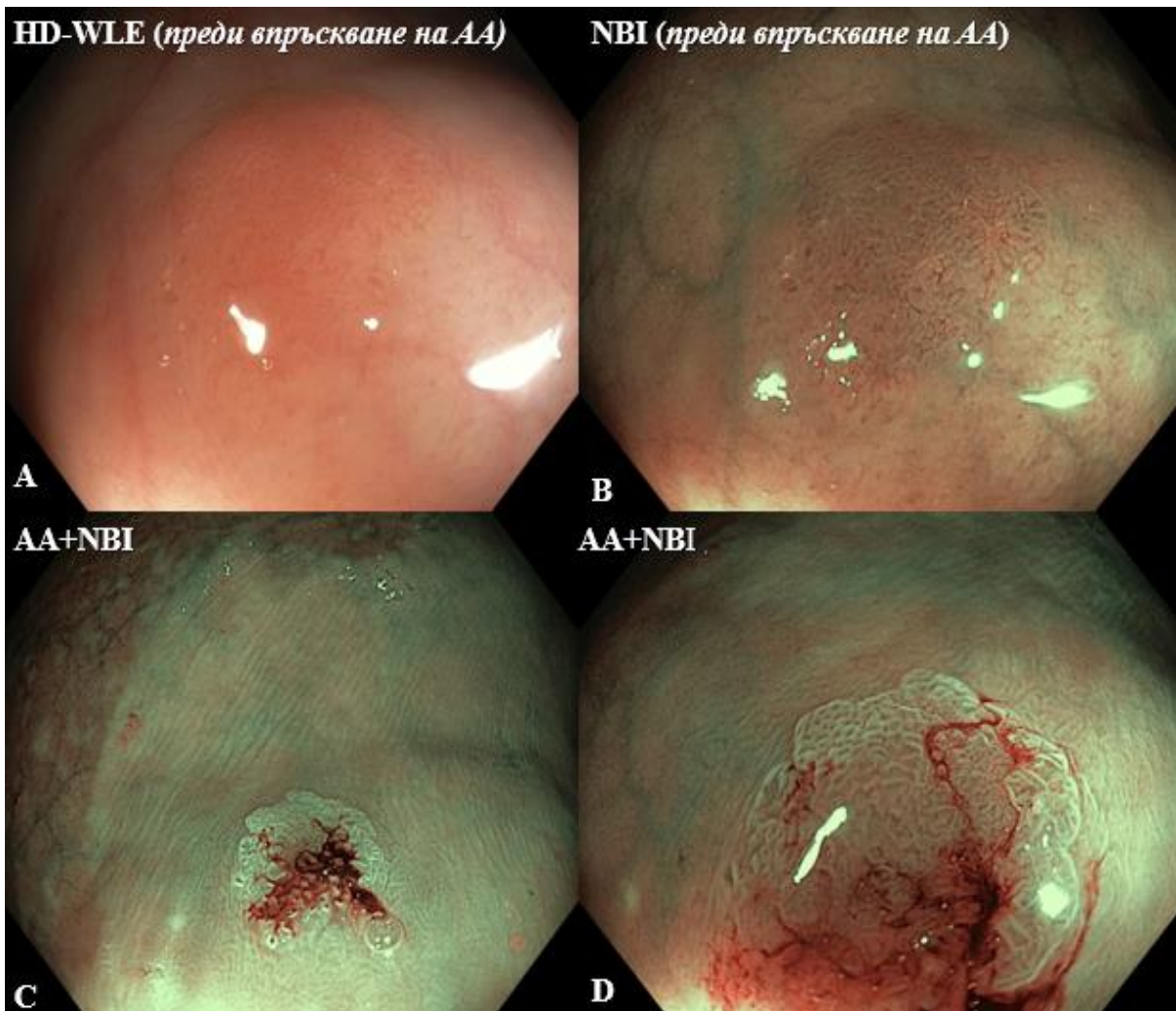
12.1 Колоректална дисплазия при ХВЧЗ



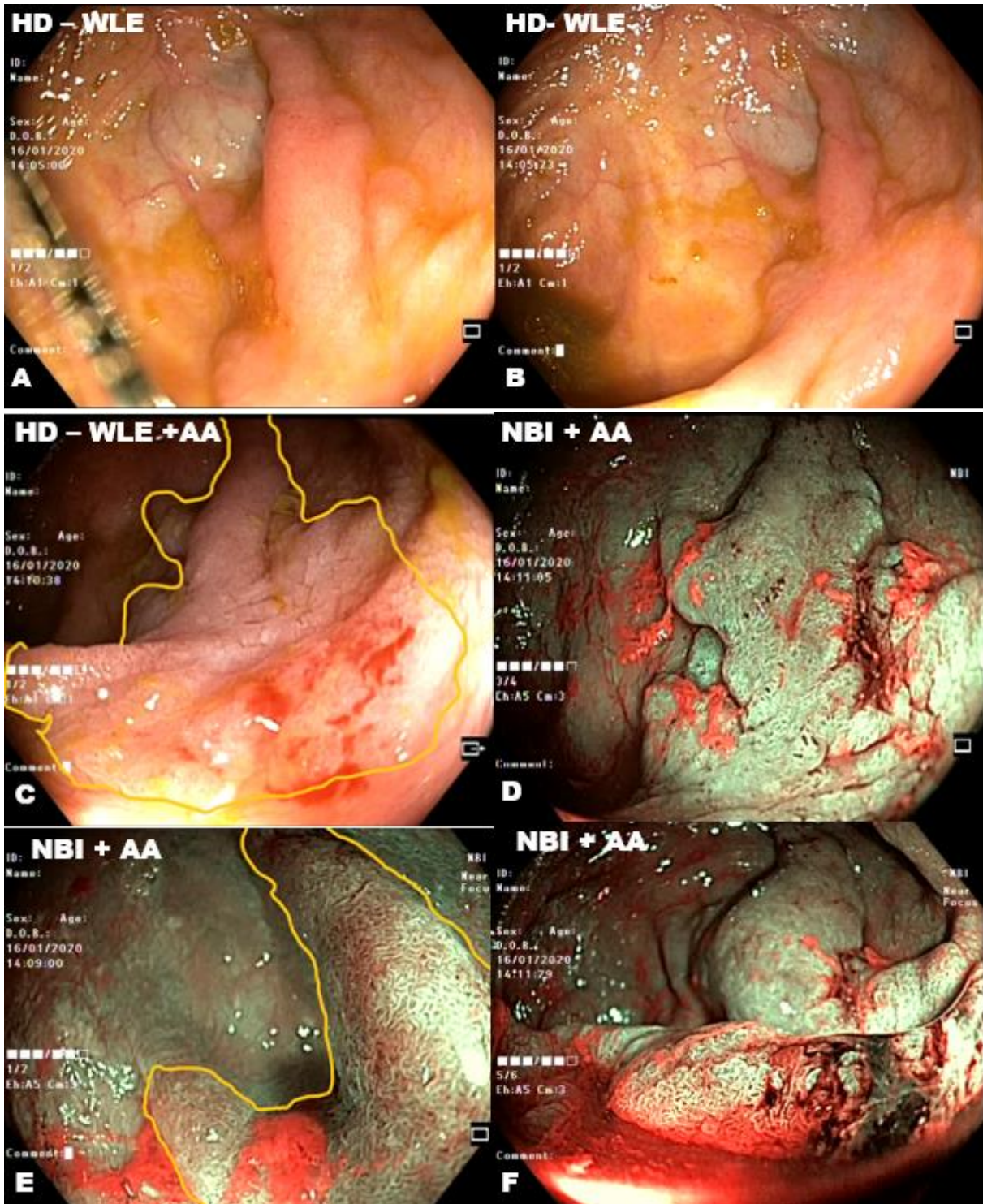
Тубуловилозен аденом покрит с мукус при пациент с дългогодишен УК (А) оценен в режим HD - WL преди впръскване на АА (В) оценен в режим NBI преди впръскване на АА (С;D) оценен в режим HD – WL след впръскване на АА върху него. Илюстрирано е денатурирането/ премахването на част от мукуса след впръскването на АА (Е;F) оценен в режим NBI на фона на впръсканата АА като ясно се вижда и подчертава “pit patterns”



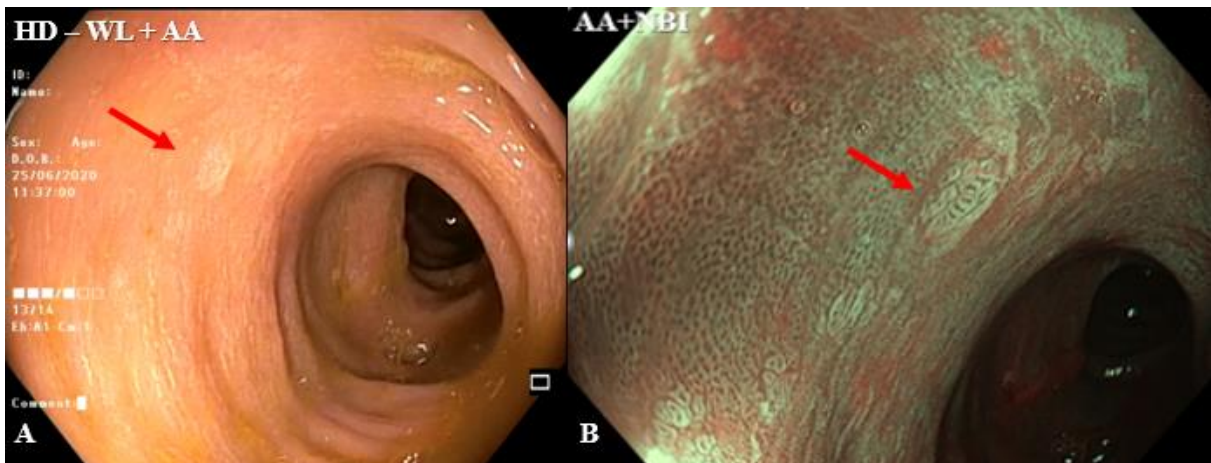
Тубуларен аденом в ректум при пациент с БК (А) неясни граници и трудна за ендоскопска оценка повърхностна архитектура само при изследване с HD - WL режим (В) оценка на лезията само с NBI режим преди впръскване на AA (С) ясно детерминирани на границите на аденома след впръскване на AA и изследване в режим HD - WL (D) ясно се характеризира повърхността и “pit patterns” на лезията в режим NBI на фона на впръсканата AA като добре се различават и границите на аденома спрямо нормалната околна лигавица



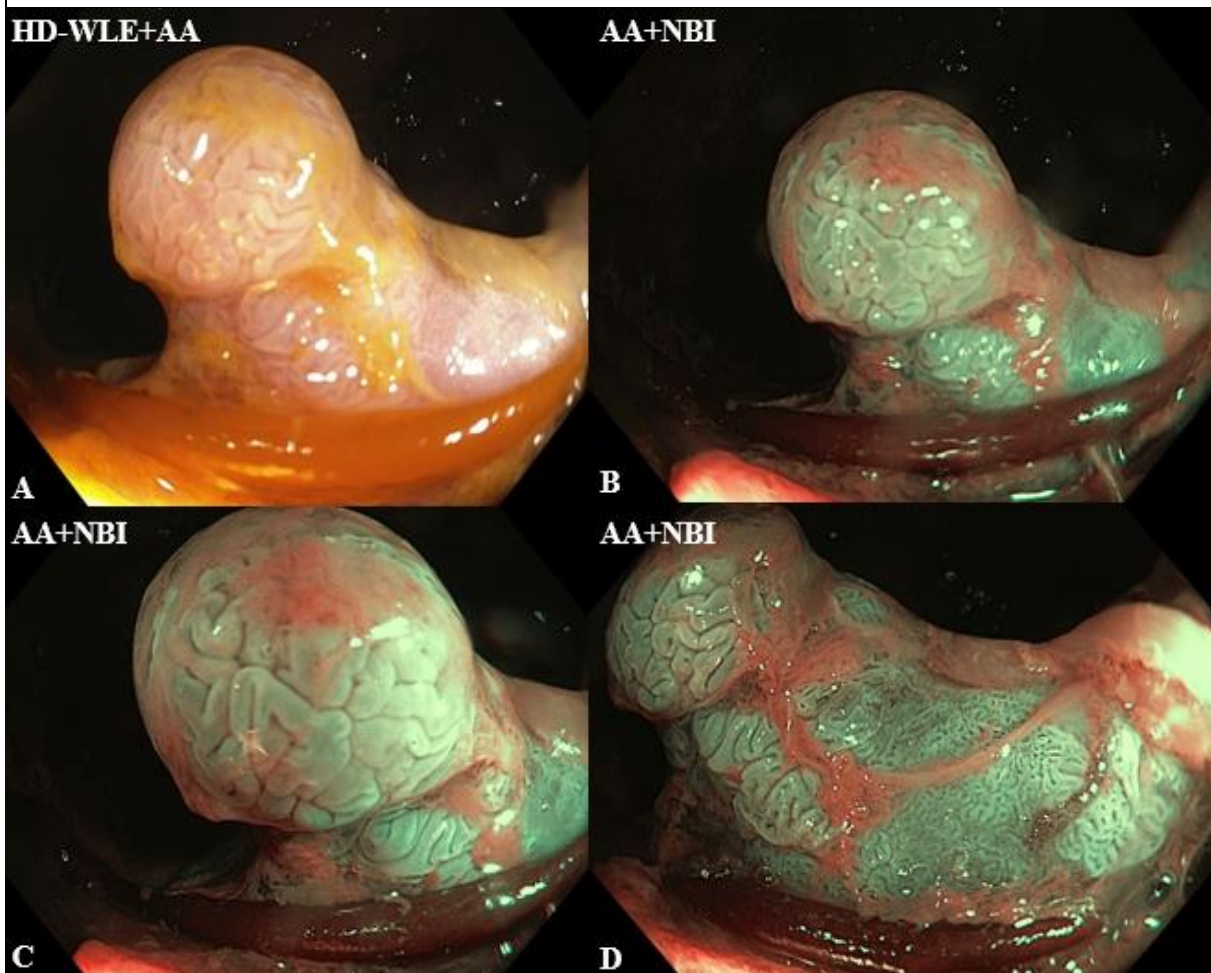
Тубуларен аденом при пациентка с БК (А) трудно различима лезия само при изследване в режим HD - WL (В) оценката в режим NBI разкрива подробности за съдовата архитектура на лезията (С;D) ясно се характеризира повърхността и “pit patterns” на лезията като добре се визуализират и нейните граници в режим NBI на фона на впръсканата АА



Тубуларен аденом в цекум при пациентка с УК, характеризиран като laterally spreading tumor (LST) non-granular (A;B) лезията е трудно забележима и отграничима само в режим HD – WL преди впръскване на AA (C) обследване на лезията в режим HD - WL след впръскване на AA като сравнително ясно се визуализират границите на лезията (D;E;F) илюстрира “pit patterns” на лезията в различните ѝ части в режим NBI на фона на впръскана AA като ясно се демаркират границите на лезията спрямо околната нормална лигавица

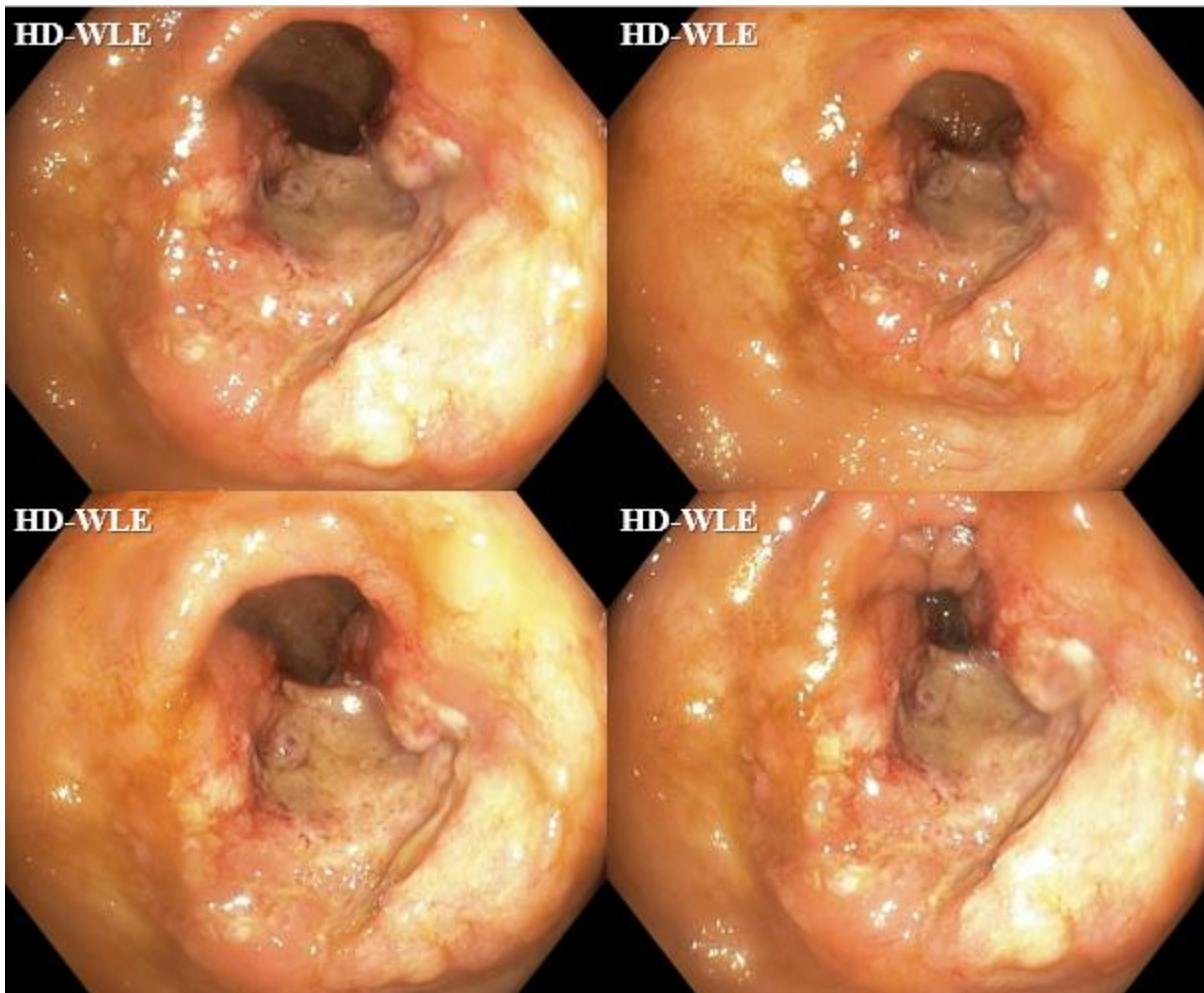


Плоска лезия с р-ри 2-3 мм., хистологично верифицирана като тубуларен аденом (А) лезията е първоначално забелязана в режим HD – WL на фона на впръскана AA (В) демонстрира допълващия се ефект между AA + NBI в отграничаване и характеризиране на лезията

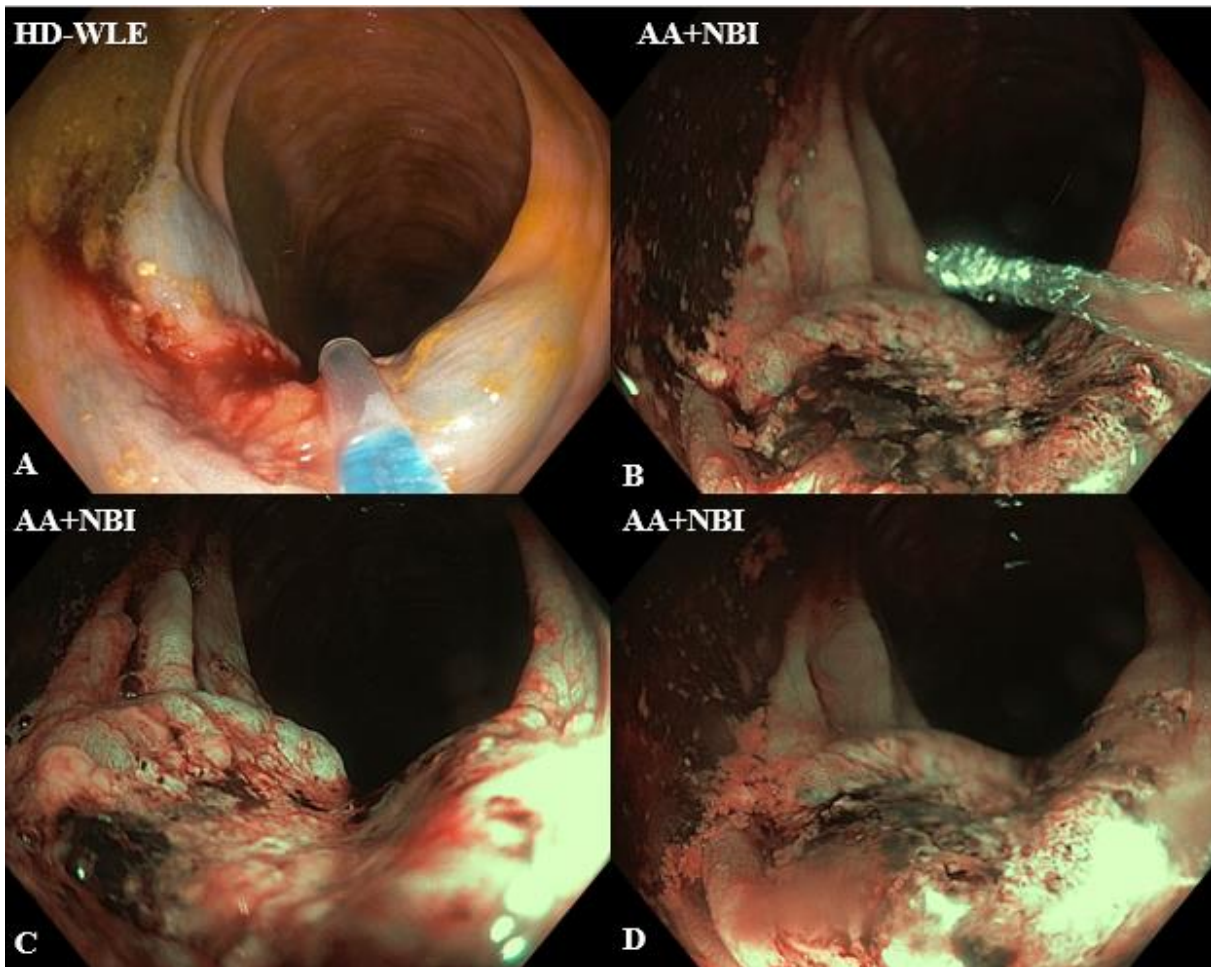


Аденом в ректум при пациентка с БК (А) оценка на лезията в режим HD - WL след впръскване с AA (В;С;D) оценка на лезията в режим NBI след впръскване на AA

12.2 Колоректален карцином при ХВЧЗ

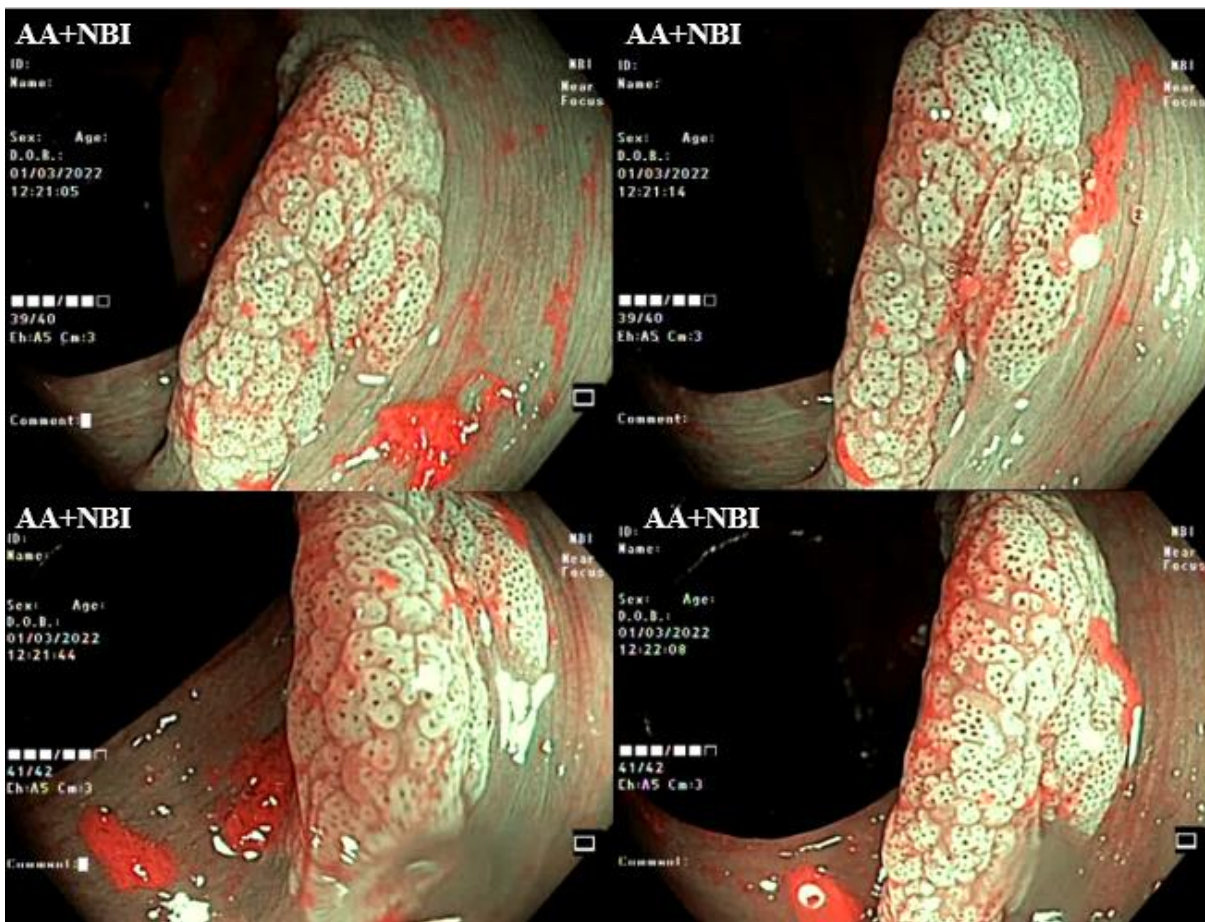


Умерено диференциран G2 аденокарцином в колон асценденс при пациентка с дългогодишен УК



Добре диференциран G1 аденокарцином на дебелото черво с отчасти муцинозен характер при пациентка с БК (A) оценка на лезията само с режим HD – WL преди впръскването на AA (B;C;D) оценка на лезията в режим NBI след впръскване с AA

12.3 Сератни лезии



Хиперплазиогенен полип при пациент с УК, оценен в режим NBI след впръскване с АА

13.1 Библиография от български източници

- [I] Коцев И. Съвременна класификация и индекси за оценка на възпалителните чревни заболявания, MEDINFO, № 11/2015, стр.6-15
- [II] Диагностичен и терапевтичен алгоритъм (консенсус). Българско научно дружество по гастроентерология. Хронични възпалителни заболявания на червата – улцерозен колит и болест на Крон.Българска хепатогastroентерология, кн.2, 2010, 47-55.
- [III] Кадиян Х., Бакалов В., Михова А. Рак на дебелото черво при улцерозен колит. Съвременна медицина, 1991; 42(3), стр.73-74
- [IV] Кадиян Х., Михова А. Болести на дебелото черво. Глава: Хронични възпалителни чревни заболявания. Коти ЕООД, 2015, стр.29-35
- [V] Киров К., Колоректални преанцерози. Новости в диагностиката, профилактиката и лечението, Глава 3- Възпалителни заболявания на дебелото черво и колоректален рак, Варна, 2017, стр. 29-49
- [VI] Атанасова А. Хронични възпалителни заболявания на червата-поглед от XXI век (съвременни аспекти), Глава 8: Развитие на колоректален карцином на фона на хронично възпаление при язвен колит, Стено, Варна, 2015, стр.117-126
- [VII] Кръстев Н. Гастроентерология и хепатология, Глава болести на дебелото черво, Лакс бук, 2016, стр. 163
- [VIII] Митова В., Карагъзов П., Риск от колоректален карцином при пациенти с възпалителни чревни заболявания, MEDINFO, № 9/ 2018, стр. 62-63
- [IX] Въжаров И. Болестта на Крон – един век по-късно, Колоректален и интестинален карцином, Стено, Варна, 2017, стр.149-150
- [X] Иванова Ц., Бачурска С. Дебелочревен аденокарцином, асоцииран с хроничен улцерозен колит-клиничен случай, Медицински преглед, 2020; 56(4), стр.44-47
- [XI] Стоянова Г., Методиев Д., Бошнакова Ц. Хроничният улцерозен колит и сератната полипоза на дебелото черво като преанцерози на колоректалния рак, Списание на Българско Онкологично Научно дружество, 2017; № 1, стр. 40-45

13.2 Библиография от чужди източници

- [1] F. Magro *et al.*, “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,” *J. Crohn’s Colitis*, vol. 11, no. 6, pp. 649–670, 2017, doi: 10.1093/ecco-jcc/jjx008.
- [2] J. Satsangi, M. S. Silverberg, S. Vermeire, and J. F. Colombel, “The Montreal classification of inflammatory bowel disease: Controversies, consensus, and implications,” *Gut*, vol. 55, no. 6, pp. 749–753, 2006, doi: 10.1136/gut.2005.082909.
- [3] F. Gomollón *et al.*, “3rd European evidence-based consensus on the diagnosis and management of Crohn’s disease 2016: Part 1: Diagnosis and medical management,” *J. Crohn’s Colitis*, vol. 11, no. 1, pp. 3–25, 2017, doi: 10.1093/ecco-jcc/jjw168.
- [4] L. Laine, T. Kaltenbach, A. Barkun, K. R. McQuaid, V. Subramanian, and R. Soetikno, “SCENIC international consensus statement on surveillance and management of dysplasia in inflammatory bowel disease,” *Gastroenterology*, 2015, doi: 10.1053/j.gastro.2015.01.031.
- [5] P. Paris Workshop, “The Paris endoscopic classification of superficial neoplastic lesions: esophagus, stomach, and colon Participants in the Paris Workshop,” *Gastrointest. Endosc.*, 2003.
- [6] R. Glynne-Jones *et al.*, “Rectal cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up,” *Ann. Oncol.*, vol. 28, no. Supplement 4, pp. iv22–iv40, 2017, doi: 10.1093/annonc/mdx224.
- [7] J. Burisch *et al.*, “Validation of the ‘United Registries for Clinical Assessment and Research’ [UR-CARE], a European online registry for clinical care and research in inflammatory bowel disease,” *J. Crohn’s Colitis*, vol. 12, no. 5, pp. 532–537, 2018, doi: 10.1093/ecco-jcc/jjy015.
- [8] Participants in the Paris Workshop, “The Paris endoscopic classification of superficial neoplastic lesions: esophagus, stomach, and colon,” *Gastrointest. Endosc.*, vol. 58, no. 6, pp. S3–S43, Dec. 2003, doi: 10.1016/S0016-5107(03)02159-X.
- [9] M. Li, S. M. Ali, S. Umm-a-Omarah Gilani, J. Liu, Y. Q. Li, and X. L. Zuo, “Kudo’s pit pattern classification for colorectal neoplasms: A meta-analysis,” *World J. Gastroenterol.*, vol. 20, no. 35, pp. 12649–12656, 2014, doi: 10.3748/wjg.v20.i35.12649.
- [10] S. E. Kudo, S. Tamura, T. Nakajima, H. O. Yamano, H. Kusaka, and H. Watanabe, “Diagnosis of colorectal tumorous lesions by magnifying endoscopy,” *Gastrointest. Endosc.*, 1996, doi: 10.1016/S0016-5107(96)70222-5.
- [11] S. Kudo, C. A. Rubio, C. R. Teixeira, H. Kashida, and E. Kogure, “Pit pattern in colorectal neoplasia: Endoscopic magnifying view,” *Endoscopy*, vol. 33, no. 4, pp. 367–373, 2001, doi: 10.1055/s-2004-826104.
- [12] M. Iacucci *et al.*, “A multimodal (FACILE) classification for optical diagnosis of inflammatory bowel disease associated neoplasia,” *Endoscopy*, 2019, doi: 10.1055/a-0757-7759.
- [13] Y. Sano *et al.*, “Narrow-band imaging (NBI) magnifying endoscopic classification of colorectal tumors proposed by the

- Japan NBI expert team,” *Digestive Endoscopy*. 2016, doi: 10.1111/den.12644.
- [14] T. Shinagawa *et al.*, “Pine-cone and villi patterns are endoscopic signs suggestive of ulcerative colitis-associated colorectal cancer and dysplasia,” *Gastrointest. Endosc.*, vol. 89, no. 3, pp. 565–575.e3, 2019, doi: 10.1016/j.gie.2018.09.037.
- [15] D. Kastenberg, G. Bertiger, and S. Brogadir, “Bowel preparation quality scales for colonoscopy,” *World J. Gastroenterol.*, vol. 24, no. 26, pp. 2833–2843, Jul. 2018, doi: 10.3748/wjg.v24.i26.2833.
- [16] A. Sturm *et al.*, “Ecco-esgar guideline for diagnostic assessment in ibd part 2: Ibd scores and general principles and technical aspects,” *J. Crohn’s Colitis*, vol. 13, no. 3, pp. 273–284E, 2019, doi: 10.1093/ecco-jcc/jjy114.
- [17] J. D. Betteridge, S. P. Armbruster, C. Maydonovitch, and G. R. Veerappan, “Inflammatory bowel disease prevalence by age, gender, race, and geographic location in the U.S. military health care population,” *Inflamm. Bowel Dis.*, vol. 19, no. 7, pp. 1421–1427, 2013, doi: 10.1097/MIB.0b013e318281334d.
- [18] S. K. Murthy, J. D. Feuerstein, G. C. Nguyen, and F. S. Velayos, “AGA Clinical Practice Update on Endoscopic Surveillance and Management of Colorectal Dysplasia in Inflammatory Bowel Diseases: Expert Review,” *Gastroenterology*, vol. 161, no. 3, pp. 1043–1051.e4, Sep. 2021, doi: 10.1053/j.gastro.2021.05.063.
- [19] V. Conteduca, D. Sansonno, S. Russi, and F. Dammacco, “Precancerous colorectal lesions (Review),” *Int. J. Oncol.*, vol. 43, no. 4, pp. 973–984, 2013, doi: 10.3892/ijo.2013.2041.
- [20] R. J. L. F. Loffeld, “Colorectal adenomas in patients presenting with inflammatory bowel disease,” *Neth. J. Med.*, vol. 67, no. 1, pp. 21–4, Jan. 2009, [Online]. Available: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19155543>.
- [21] S. Ben-Horin, Z. Izhaki, O. Haj-Natur, S. Segev, R. Eliakim, and B. Avidan, “Rarity of adenomatous polyps in ulcerative colitis and its implications for colonic carcinogenesis,” *Endoscopy*, vol. 48, no. 03, pp. 215–222, Oct. 2015, doi: 10.1055/s-0034-1393119.
- [22] J. Gordillo *et al.*, “Prevalence and risk factors for colorectal adenomas in patients with ulcerative colitis,” *United Eur. Gastroenterol. J.*, vol. 6, no. 2, pp. 322–330, 2018, doi: 10.1177/2050640617718720.
- [23] D. C. Snover, “Update on the serrated pathway to colorectal carcinoma,” *Hum. Pathol.*, 2011, doi: 10.1016/j.humpath.2010.06.002.
- [24] I. Bricc, H. Dawson, H. P. Gröchenig, C. Högenauer, and K. Kashofer, “Serrated Lesions in Inflammatory Bowel Disease: Genotype-Phenotype Correlation,” *Int. J. Surg. Pathol.*, vol. 29, no. 1, pp. 46–53, 2021, doi: 10.1177/1066896920963798.
- [25] J. Shen *et al.*, “Clinical, pathologic, and outcome study of hyperplastic and sessile serrated polyps in inflammatory bowel disease,” *Hum. Pathol.*, 2015, doi: 10.1016/j.humpath.2015.06.019.
- [26] T. Jess *et al.*, “Incidence and Prognosis of Colorectal Dysplasia in Inflammatory Bowel Disease: A Population-based Study from Olmsted County, Minnesota,” *Inflamm. Bowel Dis.*, vol. 12, no. 8, pp. 669–676, Aug. 2006, doi: 10.1097/00054725-200608000-00001.
- [27] E. Liverani, E. Scaioi, R. John Digby, M. Bellanova, and A. Belluzzi, “How to predict clinical relapse in inflammatory bowel disease patients,” *World J. Gastroenterol.*, vol. 22, no. 3, pp. 1017–1033, 2016, doi: 10.3748/wjg.v22.i3.1017.
- [28] M. E. de Jong, V. E. L. M. Gillis, L. A. A. P. Derikx, and F. Hoentjen, “No Increased Risk of Colorectal Neoplasia in Patients With Inflammatory Bowel Disease and Postinflammatory Polyps,” *Inflamm. Bowel Dis.*, vol. 26, no. 9, pp. 1383–1389, Aug. 2020, doi: 10.1093/ibd/izz261.
- [29] M. D. Rutter, B. P. Saunders, K. H. Wilkinson, M. A. Kamm, C. B. Williams, and A. Forbes, “Most dysplasia in ulcerative colitis is visible at colonoscopy,” *Gastrointest. Endosc.*, 2004, doi: 10.1016/S0016-5107(04)01710-9.
- [30] M. D. Rutter, D. A. Gorard, T. Kitiyakara, and A. S. McIntyre, “Are adenomatous polyps rare in ulcerative colitis? [2] (multiple letters),” *Aliment. Pharmacol. Ther.*, vol. 21, no. 1, pp. 98–99, 2005, doi: 10.1111/j.1365-2036.2004.02303.x.
- [31] L. H. Lee, M. Iacucci, M. F. Gasia, S. Ghosh, R. Panaccione, and S. Urbanski, “Prevalence and Anatomic Distribution of Serrated and Adenomatous Lesions in Patients with Inflammatory Bowel Disease,” *Can. J. Gastroenterol. Hepatol.*, vol. 2017, 2017, doi: 10.1155/2017/5490803.
- [32] M. Ferlitsch *et al.*, “Sex-Specific Prevalence of Adenomas, Advanced Adenomas, and Colorectal Cancer in Individuals Undergoing Screening Colonoscopy,” *JAMA*, vol. 306, no. 12, p. 1352, Sep. 2011, doi: 10.1001/jama.2011.1362.
- [33] P. H. Rubin *et al.*, “Colonoscopic polypectomy in chronic colitis: Conservative management after endoscopic resection of dysplastic polyps,” *Gastroenterology*, vol. 117, no. 6, pp. 1295–1300, Dec. 1999, doi: 10.1016/S0016-5085(99)70279-9.
- [34] T. Kitiyakara, D. M. Bailey, A. S. McIntyre, and D. A. Gorard, “Adenomatous colonic polyps are rare in ulcerative colitis,” *Aliment. Pharmacol. Ther.*, vol. 19, no. 8, pp. 879–887, 2004, doi: 10.1111/j.1365-2036.2004.01914.x.
- [35] K. Suzuki, T. Muto, M. Shinozaki, T. Yokoyama, K. Matsuda, and T. Masaki, “Differential diagnosis of dysplasia-associated lesion or mass and coincidental adenoma in ulcerative colitis,” *Dis. Colon Rectum*, vol. 41, no. 3, pp. 322–327, 1998, doi: 10.1007/BF02237486.
- [36] A. Dixon, P. Wurm, A. Hart, and R. Robinson, “Distal adenomatous polyps are rare in patients with inflammatory bowel disease,” *Postgrad. Med. J.*, vol. 82, no. 963, pp. 76–78, 2006, doi: 10.1136/pgmj.2005.033779.
- [37] M. D. Rutter *et al.*, “Thirty-Year Analysis of a Colonoscopic Surveillance Program for Neoplasia in Ulcerative Colitis,” *Gastroenterology*, vol. 130, no. 4, pp. 1030–1038, 2006, doi: 10.1053/j.gastro.2005.12.035.
- [38] A. Sonnenberg and R. M. Genta, “Low Prevalence of Colon Polyps in Chronic Inflammatory Conditions of the Colon,” *Am. J. Gastroenterol.*, vol. 110, no. 7, pp. 1056–1061, Jul. 2015, doi: 10.1038/ajg.2015.130.
- [39] W. Sano *et al.*, “Serrated polyps of the colon and rectum: Remove or not?,” *World J. Gastroenterol.*, vol. 26, no. 19, pp. 2276–2285, 2020, doi: 10.3748/wjg.v26.i19.2276.
- [40] C. Yang, Y. Tarabishy, T. Dassopoulos, and Ilk. Nalbantoglu, “Clinical, Histologic, and Immunophenotypic Features of Serrated Polyps in Patients With Inflammatory Bowel Disease,” *Gastroenterol. Res.*, vol. 11, no. 5, pp. 355–360, 2018, doi: 10.14740/gr1064w.
- [41] W. E. Jackson *et al.*, “The Significance of Sessile Serrated Polyps in Inflammatory Bowel Disease,” vol. 22, no. 9, pp. 2213–2220, 2016, doi: 10.1097/MIB.0000000000000895.
- [42] M. C. S. Wong *et al.*, “Global Prevalence of Colorectal Neoplasia: A Systematic Review and Meta-Analysis,” *Clin. Gastroenterol. Hepatol.*, vol. 18, no. 3, pp. 553–561.e10, 2020, doi: 10.1016/j.cgh.2019.07.016.
- [43] D. K. Rex *et al.*, “Quality indicators for colonoscopy,” *Am. J. Gastroenterol.*, vol. 110, no. 1, pp. 72–90, 2015, doi: 10.1038/ajg.2014.385.

- [44] E. Dekker *et al.*, “Performance measures for colonoscopy in inflammatory bowel disease patients: European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE) Quality Improvement Initiative,” *Endoscopy*, vol. 54, no. 09, pp. 904–915, Sep. 2022, doi: 10.1055/a-1874-0946.
- [45] J. Huang *et al.*, “Rate of detection of serrated lesions at colonoscopy in an average-risk population: a meta-analysis of 129,001 individuals,” *Endosc. Int. Open*, vol. 09, no. 03, pp. E472–E481, 2021, doi: 10.1055/a-1333-1776.
- [46] P. Bansal and A. Sonnenberg, “Risk factors of colorectal cancer in inflammatory bowel disease,” *Am. J. Gastroenterol.*, 1996, doi: 10.1016/s0022-3468(97)90054-3.
- [47] O. Broström, R. Löfberg, B. Nordenvall, Å. Öst, and G. Hellers, “The Risk of Colorectal Cancer in Ulcerative Colitis: An Epidemiologic Study,” *Scand. J. Gastroenterol.*, vol. 22, no. 10, pp. 1193–1199, Jan. 1987, doi: 10.3109/00365528708996463.
- [48] G. J. Devroede, W. F. Taylor, W. G. Sauer, R. J. Jackman, and G. B. Stickler, “Cancer Risk and Life Expectancy of Children with Ulcerative Colitis,” *N. Engl. J. Med.*, vol. 285, no. 1, pp. 17–21, Jul. 1971, doi: 10.1056/NEJM197107012850103.
- [49] A. Ekblom, H. O. Adami, C. Helmick, and M. Zack, “Increased risk of large-bowel cancer in Crohn’s disease with colonic involvement,” *Lancet*, 1990, doi: 10.1016/0140-6736(90)91889-I.
- [50] A. Ekblom, “Risk factors and distinguishing features of cancer in IBD,” *Inflamm. Bowel Dis.*, vol. 4, no. 3, pp. 235–243, 1998, doi: 10.1097/00054725-199808000-00007.
- [51] A. J. Greenstein, D. B. Sachar, H. Smith, H. D. Janowitz, and A. H. Aufses, “A comparison of cancer risk in crohn’s disease and ulcerative colitis,” *Cancer*, vol. 48, no. 12, pp. 2742–2745, Dec. 1981, doi: 10.1002/1097-0142(19811215)48:12<2742::AID-CNCR2820481231>3.0.CO;2-P.
- [52] B. A. Lashner, “Risk factors for small bowel cancer in Crohn’s disease,” *Dig. Dis. Sci.*, vol. 37, no. 8, pp. 1179–1184, 1992, doi: 10.1007/BF01296557.
- [53] P. Munkholm, E. Langholz, M. Davidsen, and V. Binder, “Intestinal cancer risk and mortality in patients with Crohn’s disease,” *Gastroenterology*, 1993, doi: 10.1016/0016-5085(93)91068-S.
- [54] K. H. Katsanos *et al.*, “Inflammatory bowel disease-related dysplasia and cancer: A referral center study in northwestern Greece,” *Eur. J. Intern. Med.*, vol. 16, no. 3, pp. 170–175, 2005, doi: 10.1016/j.ejim.2004.09.016.
- [55] K. H. Katsanos *et al.*, “Cancer in inflammatory bowel disease 15years after diagnosis in a population-based European Collaborative follow-up study,” *J. Crohn’s Colitis*, vol. 5, no. 5, pp. 430–442, 2011, doi: 10.1016/j.crohns.2011.04.013.
- [56] C. P. Selinger *et al.*, “Long-term Follow-up Reveals Low Incidence of Colorectal Cancer, but Frequent Need for Resection, Among Australian Patients With Inflammatory Bowel Disease,” *Clin. Gastroenterol. Hepatol.*, 2014, doi: 10.1016/j.cgh.2013.05.017.
- [57] B. J. Kim *et al.*, “Trends of ulcerative colitis-associated colorectal cancer in Korea: A KASID study,” *J. Gastroenterol. Hepatol.*, 2009, doi: 10.1111/j.1440-1746.2008.05730.x.
- [58] L. C. Huang and A. Merchea, “Dysplasia and Cancer in Inflammatory Bowel Disease,” *Surg. Clin. North Am.*, vol. 97, no. 3, pp. 627–639, 2017, doi: 10.1016/j.suc.2017.01.010.
- [59] J. A. Eaden, “The risk of colorectal cancer in ulcerative colitis: a meta-analysis,” *Gut*, vol. 48, no. 4, pp. 526–535, Apr. 2001, doi: 10.1136/gut.48.4.526.
- [60] Q. Zhang, S. Sha, B. Xu, S. Liang, and K. Wu, “Prevalence of colorectal cancer in patients with ulcerative colitis: A retrospective, monocenter study in China,” *J. Cancer Res. Ther.*, 2015, doi: 10.4103/0973-1482.143345.
- [61] T. Watanabe, T. Konishi, J. Kishimoto, K. Kotake, T. Muto, and K. Sugihara, “Ulcerative colitis-associated colorectal cancer shows a poorer survival than sporadic colorectal cancer: A nationwide Japanese study,” *Inflamm. Bowel Dis.*, vol. 17, no. 3, pp. 802–808, Mar. 2011, doi: 10.1002/ibd.21365.
- [62] T. Jess, C. Rungoe, and L. Peyrin-Biroulet, “Risk of Colorectal Cancer in Patients With Ulcerative Colitis: A Meta-analysis of Population-Based Cohort Studies,” *Clin. Gastroenterol. Hepatol.*, 2012, doi: 10.1016/j.cgh.2012.01.010.
- [63] J. E. Axelrad and S. C. Shah, “Diagnosis and management of inflammatory bowel disease-associated neoplasia: considerations in the modern era,” *Therap. Adv. Gastroenterol.*, vol. 13, no. 6, p. 175628482092077, Jan. 2020, doi: 10.1177/1756284820920779.
- [64] S. Söderlund *et al.*, “Inflammatory Bowel Disease Confers a Lower Risk of Colorectal Cancer to Females Than to Males,” *Gastroenterology*, vol. 138, no. 5, pp. 1697-1703.e2, 2010, doi: 10.1053/j.gastro.2010.02.007.
- [65] N. J. Samadder *et al.*, “Family History Associates With Increased Risk of Colorectal Cancer in Patients With Inflammatory Bowel Diseases,” *Clin. Gastroenterol. Hepatol.*, vol. 17, no. 9, pp. 1807-1813.e1, 2019, doi: 10.1016/j.cgh.2018.09.038.
- [66] J. D. Feuerstein and A. S. Cheifetz, *Cancer Screening in Inflammatory Bowel Disease*. 2019.
- [67] R. Ranjha, S. Aggarwal, S. Bopanna, V. Ahuja, and J. Paul, “Site-specific MicroRNA expression may lead to different subtypes in ulcerative colitis,” *PLoS One*, vol. 10, no. 11, 2015, doi: 10.1371/journal.pone.0142869.
- [68] T. Jess, J. Simonsen, K. T. Jorgensen, B. V. Pedersen, N. M. Nielsen, and M. Frisch, “Decreasing risk of colorectal cancer in patients with inflammatory bowel disease over 30 years,” *Gastroenterology*, vol. 143, no. 2, pp. 375-381.e1, 2012, doi: 10.1053/j.gastro.2012.04.016.
- [69] O. Olén *et al.*, “Colorectal cancer in ulcerative colitis: a Scandinavian population-based cohort study,” *Lancet*, 2020, doi: 10.1016/S0140-6736(19)32545-0.
- [70] B. Neri *et al.*, “Incident Colorectal Cancer in Inflammatory Bowel Disease,” *Cancers (Basel)*, vol. 14, no. 3, pp. 1–16, 2022, doi: 10.3390/cancers14030721.
- [71] K. W. Nuako, D. A. Ahlquist, D. W. Mahoney, D. J. Schaid, D. M. Siems, and N. M. Lindor, “Familial predisposition for colorectal cancer in chronic ulcerative colitis: A case-control study,” *Gastroenterology*, 1998, doi: 10.1016/S0016-5085(98)70077-0.
- [72] J. Askling *et al.*, “Family history as a risk factor for colorectal cancer in inflammatory bowel disease,” *Gastroenterology*, vol. 120, no. 6, pp. 1356–1362, May 2001, doi: 10.1053/gast.2001.24052.
- [73] L. E. Vetter *et al.*, “Colorectal cancer in Crohn’s colitis is associated with advanced tumor invasion and a poorer survival compared with ulcerative colitis: a retrospective dual-center study,” *Int. J. Colorectal Dis.*, vol. 36, no. 1, pp. 141–150, Jan. 2021, doi: 10.1007/s00384-020-03726-4.

- [74] C. C. Taylor, V. O. Millien, J. K. Hou, and N. N. Massarweh, "Association Between Inflammatory Bowel Disease and Colorectal Cancer Stage of Disease and Survival," *J. Surg. Res.*, vol. 9, no. Ocl 112, pp. 1–9, 2019, doi: 10.1016/j.jss.2019.10.040.
- [75] A. G. Ording *et al.*, "Five-year mortality in colorectal cancer patients with ulcerative colitis or Crohn's disease: a nationwide population-based cohort study.," *Inflamm. Bowel Dis.*, 2013, doi: 10.1097/MIB.0b013e3182802af7.
- [76] R. A. Raja Ali, C. Dooley, H. Comber, J. Newell, and L. J. Egan, "Clinical Features, Treatment, and Survival of Patients With Colorectal Cancer With or Without Inflammatory Bowel Disease," *Clin. Gastroenterol. Hepatol.*, 2011, doi: 10.1016/j.cgh.2011.04.016.
- [77] F. Averboukh *et al.*, "Colorectal carcinoma in inflammatory bowel disease: A comparison between Crohn's and ulcerative colitis," *Color. Dis.*, 2011, doi: 10.1111/j.1463-1318.2011.02639.x.
- [78] A. A. *et al.*, "Colorectal cancer (CRC) patients with inflammatory bowel disease (IBD) are at increased risk of poor outcomes post surgery in England," *Gut*. 2015.
- [79] X. Qiu, J. Ma, K. Wang, and H. Zhang, "Chemopreventive effects of 5-aminosalicylic acid on inflammatory bowel disease-associated colorectal cancer and dysplasia: a systematic review with meta-analysis," *Oncotarget*, 2017, doi: 10.18632/oncotarget.13715.
- [80] F. S. Velayos, J. P. Terdiman, and J. M. Walsh, "Effect of 5-aminosalicylate use on colorectal cancer and dysplasia risk: A systematic review and metaanalysis of observational studies," *American Journal of Gastroenterology*. 2005, doi: 10.1111/j.1572-0241.2005.41442.x.
- [81] G. A. Moody, V. Jayanthi, C. S. J. Probert, H. Mac Kay, and J. F. Mayberry, "Long-term therapy with sulphasalazine protects against colorectal cancer in ulcerative colitis: A retrospective study of colorectal cancer risk and compliance with treatment in Leicestershire," *Eur. J. Gastroenterol. Hepatol.*, 1996, doi: 10.1097/00042737-199612000-00009.
- [82] T. P. van Staa, "5-Aminosalicylate use and colorectal cancer risk in inflammatory bowel disease: a large epidemiological study," *Gut*, vol. 54, no. 11, pp. 1573–1578, Nov. 2005, doi: 10.1136/gut.2005.070896.
- [83] J. E. Baars *et al.*, "The risk of inflammatory bowel disease-related colorectal carcinoma is limited: Results from a nationwide nested case-control study," *Am. J. Gastroenterol.*, 2011, doi: 10.1038/ajg.2010.428.
- [84] T. Jess *et al.*, "Risk factors for colorectal neoplasia in inflammatory bowel disease: A nested case-control study from Copenhagen County, Denmark and Olmsted County, Minnesota," *Am. J. Gastroenterol.*, 2007, doi: 10.1111/j.1572-0241.2007.01070.x.
- [85] F. Carrat *et al.*, "The effects of aminosalicylates or thiopurines on the risk of colorectal cancer in inflammatory bowel disease," *Aliment. Pharmacol. Ther.*, vol. 45, no. 4, pp. 533–541, 2017, doi: 10.1111/apt.13897.
- [86] J. Gong *et al.*, "Use of thiopurines and risk of colorectal neoplasia in patients with inflammatory bowel diseases: A meta-analysis," *PLoS One*, 2013, doi: 10.1371/journal.pone.0081487.
- [87] T. Jess, A. Lopez, M. Andersson, L. Beaugerie, and L. Peyrin-Biroulet, "Thiopurines and Risk of Colorectal Neoplasia in Patients With Inflammatory Bowel Disease: A Meta-analysis," *Clin. Gastroenterol. Hepatol.*, 2014, doi: 10.1016/j.cgh.2014.05.019.
- [88] H. H. Zheng and X. L. Jiang, "Increased risk of colorectal neoplasia in patients with primary sclerosing cholangitis and inflammatory bowel disease: A meta-analysis of 16 observational studies," *Eur. J. Gastroenterol. Hepatol.*, vol. 28, no. 4, pp. 383–390, 2016, doi: 10.1097/MEG.0000000000000576.
- [89] B. Barberio, D. Massimi, N. Cazzagon, F. Zingone, A. C. Ford, and E. V. Savarino, "Prevalence of Primary Sclerosing Cholangitis in Patients With Inflammatory Bowel Disease: A Systematic Review and Meta-analysis," *Gastroenterology*, vol. 161, no. 6, pp. 1865–1877, 2021, doi: 10.1053/j.gastro.2021.08.032.
- [90] U. A. Heuschen *et al.*, "Backwash ileitis is strongly associated with colorectal carcinoma in ulcerative colitis," *Gastroenterology*, 2001, doi: 10.1053/gast.2001.22434.
- [91] M. D. Rutter *et al.*, "Cancer surveillance in longstanding ulcerative colitis: Endoscopic appearances help predict cancer risk," *Gut*, 2004, doi: 10.1136/gut.2003.038505.
- [92] A. B. De Vries, M. Janse, H. Blokzijl, and R. K. Weersma, "Distinctive inflammatory bowel disease phenotype in primary sclerosing cholangitis," *World J. Gastroenterol.*, 2015, doi: 10.3748/wjg.v21.i6.1956.
- [93] N. N. Baxter, R. Sutradhar, S. S. Forbes, L. F. Paszat, R. Saskin, and L. Rabeneck, "Analysis of administrative data finds endoscopist quality measures associated with postcolonoscopy colorectal cancer," *Gastroenterology*, 2011, doi: 10.1053/j.gastro.2010.09.006.
- [94] M. Iacucci *et al.*, "Improving the quality of surveillance colonoscopy in inflammatory bowel disease," *Lancet Gastroenterol. Hepatol.*, vol. 4, no. 12, pp. 971–983, 2019, doi: 10.1016/S2468-1253(19)30194-3.
- [95] I. A. Issa and M. NouredDine, "Colorectal cancer screening: An updated review of the available options," *World J. Gastroenterol.*, vol. 23, no. 28, pp. 5086–5096, 2017, doi: 10.3748/wjg.v23.i28.5086.
- [96] G. Terheggen *et al.*, "Safety, feasibility, and tolerability of ileocolonoscopy in inflammatory bowel disease," *Endoscopy*, 2008, doi: 10.1055/s-2008-1077445.
- [97] F. Carbonnel *et al.*, "Colonoscopy of acute colitis - A safe and reliable tool for assessment of severity," *Dig. Dis. Sci.*, vol. 39, no. 7, pp. 1550–1557, 1994, doi: 10.1007/BF02088063.
- [98] J. G. Alemayehu G, "Colonoscopy during an attack of severe ulcerative colitis is a safe procedure and of great value in clinical decision making," *Alemayehu G, Järnerot G*, no. 86, pp. 187–190, 1991.
- [99] G. G. Kaplan, T. Jackson, B. E. Sands, M. Frisch, R. E. Andersson, and J. Korzenik, "The risk of developing Crohn's disease after an appendectomy: A meta-analysis," *Am. J. Gastroenterol.*, vol. 103, no. 11, pp. 2925–2931, 2008, doi: 10.1111/j.1572-0241.2008.02118.x.
- [100] R. E. Andersson, G. Olaison, C. Tysk, and A. Ekblom, "Appendectomy is followed by increased risk of Crohn's disease," *Gastroenterology*, vol. 124, no. 1, pp. 40–46, 2003, doi: 10.1053/gast.2003.50021.
- [101] E. L. Barnes, B. Kochar, H. R. Jessup, and H. H. Herfarth, "The Incidence and Definition of Crohn's Disease of the Pouch: A Systematic Review and Meta-analysis," *Inflamm. Bowel Dis.*, vol. 25, no. 9, pp. 1474–1480, 2019, doi: 10.1093/ibd/izz005.
- [102] C. B. Ibrahim, O. C. Aroniadis, and L. J. Brandt, "On the role of ischemia in the pathogenesis of IBD: A review," *Inflamm.*

- Bowel Dis.*, vol. 16, no. 4, pp. 696–702, 2010, doi: 10.1002/ibd.21061.
- [103] K. H. Katsanos *et al.*, “Prevalence of inflammatory bowel disease related dysplasia and cancer in 1500 colonoscopies from a referral center in northwestern Greece,” *J. Crohn’s Colitis*, vol. 5, no. 1, pp. 19–23, 2011, doi: 10.1016/j.crohns.2010.09.001.
- [104] E. A. Maser, D. B. Sachar, D. Kruse, N. Harpaz, T. Ullman, and J. J. Bauer, “High rates of metachronous colon cancer or dysplasia after segmental resection or subtotal colectomy in Crohn’s colitis,” *Inflamm. Bowel Dis.*, 2013, doi: 10.1097/MIB.0b013e318289c166.
- [105] C. Fidalgo, S. Ferreira, I. Rosa, S. Mão De Ferro, and A. Dias Pereira, “Familial adenomatous polyposis and Crohn’s disease in one patient: Dilemmas and concerns,” *Case Rep. Gastroenterol.*, vol. 7, no. 2, pp. 358–362, 2013, doi: 10.1159/000354972.
- [106] N. J. Samadder, M. Gornick, J. Everett, J. K. Greenon, and S. B. Gruber, “Inflammatory bowel disease and familial adenomatous polyposis,” *J. Crohn’s Colitis*, vol. 7, no. 3, pp. e103–e107, 2013, doi: 10.1016/j.crohns.2012.06.021.
- [107] J. Virostko, A. Capasso, T. E. Yankeelov, and B. Goodgame, “Recent trends in the age at diagnosis of colorectal cancer in the US National Cancer Data Base, 2004–2015,” *Cancer*, vol. 125, no. 21, pp. 3828–3835, 2019, doi: 10.1002/cncr.32347.
- [108] U. Broomé, G. Lindberg, and R. Löfberg, “Primary sclerosing cholangitis in ulcerative colitis—A risk factor for the development of dysplasia and DNA aneuploidy?,” *Gastroenterology*, 1992, doi: 10.1016/0016-5085(92)90308-L.
- [109] R. M. Soetikno, O. S. Lin, P. A. Heidenreich, H. S. Young, and M. O. Blackstone, “Increased risk of colorectal neoplasia in patients with primary sclerosing cholangitis and ulcerative colitis: A meta-analysis,” *Gastrointest. Endosc.*, 2002, doi: 10.1067/mge.2002.125367.
- [110] U. Navaneethan *et al.*, “Duration and severity of primary sclerosing cholangitis is not associated with risk of neoplastic changes in the colon in patients with ulcerative colitis,” *Gastrointest. Endosc.*, 2012, doi: 10.1016/j.gie.2012.01.015.
- [111] S. Bülow, L. B. Svendsen, and A. Mellemsgaard, “Metachronous colorectal carcinoma,” *Br. J. Surg.*, vol. 77, no. 5, pp. 502–505, Dec. 2005, doi: 10.1002/bjs.1800770509.
- [112] M. F. Kaminski *et al.*, “Performance measures for lower gastrointestinal endoscopy: a European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE) quality improvement initiative,” *United Eur. Gastroenterol. J.*, vol. 5, no. 3, pp. 309–334, 2017, doi: 10.1177/2050640617700014.
- [113] C. Hassan *et al.*, “Bowel preparation for colonoscopy: European society of gastrointestinal endoscopy (esge) guideline—update 2019,” *Endoscopy*, vol. 51, no. 8, pp. 775–794, 2019, doi: 10.1055/a-0959-0505.
- [114] R. Bisschops *et al.*, “Correction: Advanced imaging for detection and differentiation of colorectal neoplasia: European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE) Guideline – Update 2019,” *Endoscopy*, vol. 51, no. 12, pp. C6–C6, Dec. 2019, doi: 10.1055/a-1074-5788.
- [115] R. Bisschops *et al.*, “Chromoendoscopy versus narrow band imaging in UC: A prospective randomised controlled trial,” *Gut*, 2018, doi: 10.1136/gutjnl-2016-313213.
- [116] M. Iacucci *et al.*, “A randomized trial comparing high definition colonoscopy alone with high definition dye spraying and electronic virtual chromoendoscopy for detection of colonic neoplastic lesions during IBD surveillance colonoscopy,” *Am. J. Gastroenterol.*, 2018, doi: 10.1038/ajg.2017.417.
- [117] J. E. East *et al.*, “Advanced endoscopic imaging: European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE) Technology Review,” *Endoscopy*, vol. 48, no. 11, pp. 1029–1045, 2016, doi: 10.1055/s-0042-118087.
- [118] A. K. Shergill *et al.*, “The role of endoscopy in inflammatory bowel disease,” *Gastrointest. Endosc.*, vol. 81, no. 5, pp. 1101–1121.e13, 2015, doi: 10.1016/j.gie.2014.10.030.
- [119] J. R. Wiessner *et al.*, “Near focus NBI endoscopy plus acetic acid for optical polyp characterization in the colorectum - A proof of principle study,” *Scand. J. Gastroenterol.*, vol. 54, no. 3, pp. 377–383, 2019, doi: 10.1080/00365521.2019.1588364.
- [120] N. Goto *et al.*, “Magnifying narrow-band imaging with acetic acid to diagnose early colorectal cancer,” *World J. Gastroenterol.*, 2014, doi: 10.3748/wjg.v20.i43.16306.
- [121] K. Shibagaki *et al.*, “Magnification endoscopy in combination with acetic acid enhancement and narrow-band imaging for the accurate diagnosis of colonic neoplasms,” *Endosc. Int. Open*, vol. 08, no. 04, pp. E488–E497, 2020, doi: 10.1055/a-1068-2056.
- [122] A. M. Buchner, “The Role of Chromoendoscopy in Evaluating Colorectal Dysplasia,” *Gastroenterol. Hepatol. (N. Y.)*, vol. 13, no. 6, pp. 336–347, Jun. 2017, [Online]. Available: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28690450>.
- [123] S. Menees, P. Higgins, S. Korsnes, and G. Elta, “Does colonoscopy cause increased ulcerative colitis symptoms?,” *Inflamm. Bowel Dis.*, vol. 13, no. 1, pp. 12–18, 2007, doi: 10.1002/ibd.20049.
- [124] J. A. Eaden, J. F. Mayberry, British Society for Gastroenterology, and Association of Coloproctology for Great Britain and Ireland, “Guidelines for screening and surveillance of asymptomatic colorectal cancer in patients with inflammatory bowel disease,” *Gut*, vol. 51 Suppl 5, no. Supplement 5, pp. V10–2, Oct. 2002, doi: 10.1136/gut.51.suppl_5.v10.
- [125] J. E. East, “Colonoscopic cancer surveillance in inflammatory bowel disease: What’s new beyond random biopsy?,” *Clinical Endoscopy*, 2012, doi: 10.5946/ce.2012.45.3.274.
- [126] R. M.D. and R. R.H., “Colorectal dysplasia in inflammatory bowel disease: A clinicopathologic perspective,” *Clin. Gastroenterol. Hepatol.*, 2014.
- [127] A. D. Flynn and J. F. Valentine, “Chromoendoscopy for Dysplasia Surveillance in Inflammatory Bowel Disease,” *Inflamm. Bowel Dis.*, vol. 24, no. 7, pp. 1440–1452, Jun. 2018, doi: 10.1093/ibd/izy043.
- [128] R. Bisschops *et al.*, “Pit pattern analysis with high-definition chromoendoscopy and narrow-band imaging for optical diagnosis of dysplasia in patients with ulcerative colitis,” *Gastrointest. Endosc.*, vol. 86, no. 6, pp. 1100–1106.e1, 2017, doi: 10.1016/j.gie.2017.09.024.
- [129] K. Hata, T. Watanabe, T. Motoi, and H. Nagawa, “Pitfalls of pit pattern diagnosis in ulcerative colitis-associated dysplasia,” *Gastroenterology*, vol. 126, no. 1, pp. 374–376, Jan. 2004, doi: 10.1053/j.gastro.2003.05.020.
- [130] K. Shibagaki *et al.*, “Magnification endoscopy with acetic acid enhancement and a narrow-band imaging system for pit pattern diagnosis of colorectal Neoplasms,” *J. Clin. Gastroenterol.*, vol. 49, no. 4, pp. 306–312, 2015, doi: 10.1097/MCG.0000000000000148.

- [131] R. Lambert, J. F. Rey, and R. Sankaranarayanan, "Magnification and Chromoscopy with the Acetic Acid Test," *Endoscopy*, vol. 35, no. 5, pp. 437–445, May 2003, doi: 10.1055/s-2003-38766.
- [132] S. Khalid, A. Abbass, N. Khetpal, B. Shen, and U. Navaneethan, "Endoscopic detection and resection of dysplasia in inflammatory bowel disease-techniques with videos," *Int. J. Colorectal Dis.*, pp. 18–21, 2019, doi: 10.1007/s00384-019-03269-3.
- [133] S. Bopanna, A. N. Ananthakrishnan, S. Kedia, V. Yajnik, and V. Ahuja, "Risk of colorectal cancer in Asian patients with ulcerative colitis: a systematic review and meta-analysis," *Lancet Gastroenterol. Hepatol.*, vol. 2, no. 4, pp. 269–276, 2017, doi: 10.1016/S2468-1253(17)30004-3.
- [134] S. C. Shah and S. H. Itzkowitz, "Colorectal Cancer in Inflammatory Bowel Disease: Mechanisms and Management," *Gastroenterology*, vol. 162, no. 3, pp. 715–730.e3, 2022, doi: 10.1053/j.gastro.2021.10.035.
- [135] C. Josse and V. Bours, "MicroRNAs and Inflammation in Colorectal Cancer," 2016, pp. 53–69.
- [136] J. P. James, L. B. Riis, M. Malham, E. Høgdall, E. Langholz, and B. S. Nielsen, "MicroRNA biomarkers in IBD-differential diagnosis and prediction of colitis-associated cancer," *Int. J. Mol. Sci.*, vol. 21, no. 21, pp. 1–19, 2020, doi: 10.3390/ijms21217893.
- [137] A. J. Schetter *et al.*, "MicroRNA expression profiles associated with prognosis and therapeutic outcome in colon adenocarcinoma," *JAMA - J. Am. Med. Assoc.*, 2008, doi: 10.1001/jama.299.4.425.
- [138] V. Kulda *et al.*, "Relevance of miR-21 and miR-143 expression in tissue samples of colorectal carcinoma and its liver metastases," *Cancer Genet. Cytogenet.*, vol. 200, no. 2, pp. 154–160, 2010, doi: 10.1016/j.cancergencyto.2010.04.015.
- [139] H. Shibuya, H. Iinuma, R. Shimada, A. Horiuchi, and T. Watanabe, "Clinicopathological and prognostic value of microRNA-21 and microRNA-155 in colorectal cancer," *Oncology*, 2011, doi: 10.1159/000323283.
- [140] B. S. Nielsen *et al.*, "High levels of microRNA-21 in the stroma of colorectal cancers predict short disease-free survival in stage II colon cancer patients," *Clinical and Experimental Metastasis*, vol. 28, no. 1, pp. 27–38, 2011, doi: 10.1007/s10585-010-9355-7.
- [141] T. Liu, D. Liu, S. Guan, and M. Dong, "Diagnostic role of circulating MiR-21 in colorectal cancer: a update meta-analysis," *Ann. Med.*, vol. 53, no. 1, pp. 87–102, 2021, doi: 10.1080/07853890.2020.1828617.
- [142] H. Yan, X. Zhang, and Y. Xu, "Aberrant expression of miR-21 in patients with inflammatory bowel disease," *Medicine (Baltimore)*, vol. 99, no. 17, p. e19693, Apr. 2020, doi: 10.1097/MD.00000000000019693.
- [143] T. X. Lu, A. Munitz, and M. E. Rothenberg, "MicroRNA-21 Is Up-Regulated in Allergic Airway Inflammation and Regulates IL-12p35 Expression," *J. Immunol.*, vol. 182, no. 8, pp. 4994–5002, 2009, doi: 10.4049/jimmunol.0803560.
- [144] S. T. Hashimi, J. A. Fulcher, M. H. Chang, L. Gov, S. Wang, and B. Lee, "MicroRNA profiling identifies miR-34a and miR-21 and their target genes JAG1 and WNT1 in the coordinate regulation of dendritic cell differentiation," *Blood*, vol. 114, no. 2, pp. 404–414, 2009, doi: 10.1182/blood-2008-09-179150.
- [145] F. J. Sheedy, "Turning 21: Induction of miR-21 as a key switch in the inflammatory response," *Front. Immunol.*, vol. 6, no. JAN, pp. 1–10, 2015, doi: 10.3389/fimmu.2015.00019.
- [146] C. Shi *et al.*, "Novel evidence for an oncogenic role of microRNA-21 in colitis-associated colorectal cancer," *Gut*, vol. 65, no. 9, pp. 1470–1481, Sep. 2016, doi: 10.1136/gutjnl-2014-308455.
- [147] M. H. Yang *et al.*, "Elevated microRNA-31 expression regulates colorectal cancer progression by repressing its target gene SATB2," *PLoS One*, 2013, doi: 10.1371/journal.pone.0085353.
- [148] M. Moloudizargari, J. Rahmani, M. H. Asghari, and A. Goel, "The prognostic role of miR-31 in colorectal cancer: the results of a meta-analysis of 4720 patients," *Epigenomics*, vol. 14, no. 2, pp. 101–112, Jan. 2022, doi: 10.2217/epi-2021-0277.
- [149] C. J. Wang, J. Stratmann, Z. G. Zhou, and X. F. Sun, "Suppression of microRNA-31 increases sensitivity to 5-FU at an early stage, and affects cell migration and invasion in HCT-116 colon cancer cells," *BMC Cancer*, vol. 10, no. 1, p. 616, 2010, doi: 10.1186/1471-2407-10-616.
- [150] A. V. Olaru *et al.*, "Dynamic changes in the expression of MicroRNA-31 during inflammatory bowel disease-associated neoplastic transformation," *Inflamm. Bowel Dis.*, 2011, doi: 10.1002/ibd.21359.
- [151] Y. Song, K. Jiang, B. Wang, W. Liu, and R. Lin, "miR-31 promotes tumorigenesis in ulcerative colitis-associated neoplasia via downregulation of SATB2," *Mol. Med. Rep.*, vol. 22, no. 6, pp. 4801–4809, Oct. 2020, doi: 10.3892/mmr.2020.11573.
- [152] K. Schönaufen, N. Le, U. Von Arnim, C. Schulz, P. Malfrather, and A. Link, "Circulating and fecal microRNAs as biomarkers for inflammatory bowel diseases," *Inflammatory Bowel Diseases*, vol. 24, no. 7, pp. 1547–1557, 2018, doi: 10.1093/ibd/izy046.
- [153] L. Masi, I. Capobianco, C. Magri, I. Marafini, V. Petito, and F. Scalfaferrì, "MicroRNAs as Innovative Biomarkers for Inflammatory Bowel Disease and Prediction of Colorectal Cancer," *Int. J. Mol. Sci.*, vol. 23, no. 14, 2022, doi: 10.3390/ijms23147991.
- [154] A. Paraskevi, G. Theodoropoulos, I. Papaconstantinou, G. Mantzaris, N. Nikiteas, and M. Gazouli, "Circulating MicroRNA in inflammatory bowel disease," *J. Crohn's Colitis*, vol. 6, no. 9, pp. 900–904, 2012, doi: 10.1016/j.crohns.2012.02.006.
- [155] E. A. Hassan, A. S. El-Din Abd El-Rehim, E. F. Mohammed Kholef, and W. A. E. Elsewify, "Potential role of plasma miR-21 and miR-92a in distinguishing between irritable bowel syndrome, ulcerative colitis, and colorectal cancer," *Gastroenterol. Hepatol. from Bed to Bench*, vol. 13, no. 2, pp. 147–154, 2020, doi: 10.22037/ghfbb.v13i2.1868.
- [156] Z. Yuan *et al.*, "Dynamic plasma microRNAs are biomarkers for prognosis and early detection of recurrence in colorectal cancer," *Br. J. Cancer*, vol. 117, no. 8, pp. 1202–1210, 2017, doi: 10.1038/bjc.2017.266.
- [157] X. Peng *et al.*, "A three-miRNA panel in serum as a noninvasive biomarker for colorectal cancer detection," *Int. J. Biol. Markers*, vol. 35, no. 3, pp. 74–82, 2020, doi: 10.1177/1724600820950740.
- [158] Y. Ma *et al.*, "Circulating miR-31 as an effective biomarker for detection and prognosis of human cancer: a meta-analysis," *Oncotarget*, vol. 8, no. 17, pp. 28660–28671, Apr. 2017, doi: 10.18632/oncotarget.15638.
- [159] Y. N. Wang, Z. H. Chen, and W. C. Chen, "Novel circulating microRNAs expression profile in colon cancer: A pilot study," *Eur. J. Med. Res.*, vol. 22, no. 1, pp. 1–11, 2017, doi: 10.1186/s40001-017-0294-5.
- [160] C. G. Chapman and J. Pekow, "The emerging role of miRNAs in inflammatory bowel disease: a review," *Therap. Adv. Gastroenterol.*, vol. 8, no. 1, pp. 4–22, Jan. 2015, doi: 10.1177/1756283X14547360.