

ATITUDINEA MEDICO-CHIRURGICALĂ CONTEMPORANĂ ÎN COLITA ULCEROASĂ NESPECIFICĂ

THE CONTEMPORARY THERAPEUTIC AND SURGICAL ATTITUDE IN NONSPECIFIC ULCERATIVE COLITIS

Vladimir HOTINEANU, Tudor TIMIȘ

USMF «Nicolae Testemițeanu», Catedra 2 Chirurgie

Rezumat

Colita ulceroasă nespecifică prin etiopatogeneza neclară, caracterul empiric al farmacoterapiei bolii cu eșecuri multiple, particularitățile evolutive cu transcendență frecventă în complicații grave, care impun operații seriate care cauzează invaliditate în rândul persoanelor tinere, apte de muncă, constituie o oportunitate a gastroenterologiei moderne. Evidența clinico-paraclinică de durată a pacienților, selecția argumentată a timpului operator optim și procedului chirurgical, ne-a permis de a spori rata colectomiilor programate cu caracter reconstructiv primar până la 60.8%, de a reduce complicațiile și letalitatea postoperatorie după reconstrucții până la 16.7% și 3.6% respectiv. Rezultatele postoperatorii la distanță au fost urmărite la 26 (89.6%) din 29 pacienți, care au suportat etapa reconstructivă. Termenii observației au constituit 8 ani. Analizând rezultatele postoperatorii la distanță, am ajuns la concluzia că ele sunt bune la 23 (58.9%) bolnavi, satisfăcătoare – la 11 (28.2%) bolnavi, nesatisfăcătoare – la 5 (12.9%) bolnavi.

Summary

Because of its unknown etiology and pathogenesis, empirical character of conservative therapy with multiple failures, evolutionary peculiarities with transcendence in severe complications which require serial surgical interventions, followed by a high level of disability, ulcerative colitis became an advantage of modern gastroenterology. Long time clinical and instrumental supervision of patients; scientifically motivate selection of the surgery time and the type of surgical intervention allowed us to increase the rate of programmed colectomies with primary reconstructive surgeries up to 60.8%, to reduce the frequency of postoperative complications and lethality after reconstructions down to 16.7% and 3.6% respectively. Late postoperative results were recorded in 26 (89.6%) from 29 patients who underwent reconstructive surgery. The period of observation was of 10 years. We concluded that late postoperative results are good in 23 (58.9%) patients, satisfactory – in 11 (28.2%) patients, unsatisfactory – in 5 (12.9%) patients respectively.

Introducere

Colita ulceroasă nespecifică reprezintă o inflamație cronică nespecifică a colonului, care se caracterizează prin etiopatogeneza obscură, evoluție cronică recidivantă cu undulări de sezon. Punctul de plecare este întotdeauna rectul, pentru ca recăderile evolutive ordinare să implice tot traiectul colic, cu ulcerarea difuză și sclerozarea mucoasei și submucoasei, scurtarea intestinului, stenoizarea lumenului, pierderea capacităților funcționale, dezvoltarea complicațiilor *locale (intestinale)* și *sistemice (extraintestinale)*.^{1,8,13/}

Frecvența colitei ulceroase nespecifice constituie 80 cazuri la 100000 locuitori (de 2 ori mai mare ca boala Crohn) ^{1,3,8/}

Anual se depistează 10 cazuri noi de colită ulceroasă nespecifică la 100000 locuitori cu tendință de creștere a frecvenței;

La majoritatea bolnavilor, colita ulceroasă nespecifică primar este diagnosticată la vârsta de 15-30 ani, iar printre bolnavii aflați la evidență, predomină persoanele în vârstă de 55-70 ani;

Între bolnavii cu colită ulceroasă nespecifică proctita și colita distală se întâlnesc mai frecvent, decât colita totală, mai ales la bătrâni;

La 15% dintre bolnavii cu colită ulceroasă nespecifică, această boală sau alte maladii ale intestinelor se întâlnesc și la alți membri ai familiei;

La gemenii monoziagoți colita ulceroasă nespecifică se întâlnește în 50% cazuri, dar semnificativ mai rar, decât la gemenii cu boala Crohn;

Colita ulceroasă nespecifică se întâlnește de 2 ori mai rar la fumători, comparativ cu cei nefumători.

Factorii de risc pentru colita ulceroasă nespecifică sunt /8,9/:

- apartenența etnică (mai frecvent la populația semită);
- predispoziția genetică;
- statut socio-economic avansat;
- dieta, alergiile alimentare;
- contraceptivele orale;
- agenții infecțioși (micobacteriile paratuberculozei, micoplasmele, listeriile, helicobacteriile);
- factorii psihologici (stresul acut și cronic);
- apendicectomia (până la 20 ani – factor protectiv pentru colita ulceroasă nespecifică);
- nutriția artificială precoce a fătului.

Particularitățile tabloului clinic în colita ulceroasă nespecifică /3,8/:

- prezintă o foarte mare variabilitate de simptome (diaree sanguinolentă, tenesme, dureri abdominale colicative, febră, alterarea stării generale, astenie etc.);
- debutul poate fi insidios sau acut (atac acut primar);
- simptomele pot merge de la rectoragii minore la diaree fulminante și rectoragii masive;
- 60-75% dintre pacienți prezintă o evoluție caracterizată prin episoade acute, alternând cu perioade de remisiune completă;
- < 10% prezintă un singur episod, care se mai repetă peste 10-15 ani;
- < 15% prezintă o simptomatologie continuă fără perioade de remisiune.

Materiale și metode

Studiul s-a axat pe analiza dinamică a materialelor de observație clinică, rezultatelor investigațiilor paraclinice și tratamentului într-un lot de 285 pacienți cu diverse grade de activitate și extindere a colitei ulceroase nespecifice. Perioada observației: anii 2000-2009. Raportul pe sexe a constituit B/F – 1:1.4. Criteriile de repartiție a pacienților au fost:

a. după extinderea bolii:

pancolită - 71(24.9%); colită subtotală - 141(49.5%); colită distală - 73(25.6%).

b. după gravitatea bolii:

ușoară – 69 (24.2%); medie gravă – 118(41.4%); gravă – 98(34.4%).

c. după evoluția bolii:

atac primar – 34(11.9%); f. cronică continuă – 101(35.4%); f. cronică recidivantă – 150(52.7%).

d. după complicațiile sistemice /extraintestinale/

(Tabelul 1): afecțiuni hepatobiliare – 140(49.1%); afecțiuni urologice – 60(21.0%); afecțiuni oftalmologice – 24(8.4%); afecțiuni dermatologice – 47(16.5%); afecțiuni osteoarticulare – 14(5.0%).

Monitorizarea dinamică a pacienților incluși în studiu, documentarea indicilor clinici și de prognostic, a fost efectuată după un program predefinit, care a inclus:

- examen clinic general;
- examen proctologic /tușeu rectal, anoscopie, rectoromanoscopie/;
- imunogramă umorală și celulară;
- coprogramă clinică și bacteriologică;
- examen citologic și morfometric al infiltratului inflamator din colon;
- fibrocolonoscopie cu prelevare multifocală de mostre histologice;
- irigografie în contrast dublu;
- tomografie computerizată;
- ultrasonografie endoluminală;
- sfincterometrie balonografică;
- consultația specialiștilor (infecționist, ftiziatru, terapeut etc.).

Tabelul 1. Complicațiile sistemice /extraintestinale/

Semnele clinice	Frecvența 5-20%	Frecvența <5%
Corelate cu activitatea inflamației	Stomatita aftoasă Eritemul nodos Artritele Afecțiunile oculare Trombozele, trombemboliile	Piodermia gangrenoasă
Necorelate cu activitatea inflamației	Sacroileita Psoriazisul	Artrita reumatoidă Spondiloartrita anchilozantă Colangita sclerozantă primară Carcinomul colangiogen
Consecințele malabsorbției, inflamației etc.	Hepatoza lipidică Osteoporoza Anemia Litiata biliară Urolitiaza	Amiloidoza

Cele mai utile explorări paraclinice în stabilirea diagnosticului pozitiv și aprecierea dinamicii procesului inflamator nespecific din colon au fost:

Fibrocolonoscopia /valoarea diagnostică ≈82%/

- mucoasa opacă cu aspect granular, senzația vizuală de “mucoasă uscată”;
- mucoasa sângerează spontan la cea mai mică atingere;
- sunt prezente ulcerări de diferite dimensiuni, alternând cu “pseudopolipi”;
- zone de mucoasă acoperite cu un exudat muco-purulent;
- aspect rigid, nedistensibil al peretelui intestinal.

Irigografia în contrast dublu /valoarea diagnostică ≈ 65%/

- în formele ușoare aspectul radiologic poate fi normal;
- pierderea haustrației colonului stâng este sugestivă pentru diagnostic;
- scurtarea și rigiditatea colonului care are aspect de “țeavă”;
- ulcerările dau uneori aspect de “buton de cămașă”;
- pseudopolipii dau uneori mici imagini lacunare.

Explorarea histologică /valoarea diagnostică ≈ 95%/

- inflamație limitată la nivelul mucoasei și submucoasei;
- inflamație proporțională, continuă;
- cript-abcese;
- ulcerări multiple, confluențe, acoperite cu trombi și fibrină;

Tabelul 2. Remediile utilizate în farmacoterapia colitei ulcerose nespecifice

	EVOLUȚIE UȘOARĂ-MEDIE		FORME REFRACTARE	EVOLUȚIE GRAVĂ	REMISIA BOLII	
	Colită distală	Colită totală			Colită distală	Colită extinsă
Sulfasalazină	+	+	+	-	+	+
Mesalazină (forma rectală)	+	Combinat cu forma tabletată	+	-	+	-
Mesalazină (forma tabletată)	+	+	+	-	+	+
Corticosteroizi (formă rectală)	+	-	+	+	-	-
Corticosteroizi (formă tabletată)	+	+	+	-	-	-
Corticosteroizi (formă injectabilă)	-	-	+	+	-	-
Azatioprin/6-MP	-	-	+	-	+	+
Ciclosporină	-	-	-	+	-	-
Nicotină (transdermal)	-	-	+	-	-	-

- pseudopolipi hiperegeneratori;
 - reducerea masei celulelor mucin-producătoare din epiteliu.
- Valoarea diagnostică a fibrocolonoscopiei combinate cu sonografie endoscopică a constituit $\approx 90\%$ (Fig. 1, Fig. 2).

Strategia farmacoterapiei colitei ulcerose nespecifice în cadrul studiului realizat a constat în următoarele:

- *sistematicitate* – jîgularea exacerbațiilor bolii, menținerea remisiei
- *selecția preparatului* – dozarea, calea de administrare

Selecția preparatului (doza, calea de administrare) – în concordanță cu tipul colitei, topografia procesului inflamator, gravitatea decurgerii bolii, faza clinică a bolii /2,4,5,6,8/ (Tabelul 2).

Formele grave steroid-dependente sau steroid-refractare de colită ulcerosă nespecifică și boala Crohn pot fi controlate prin administrarea tratamentului citostatic /4,11/. Se vor lua în considerație rezultatele evaluării eficacității imunosupresoarelor (Tabelul 3).

Tabelul 3. Evaluării eficacității imunosupresoarelor

PREPARATUL	DOZA	ENTITATEA NOSOLOGICĂ	EFICACITATEA
Azatioprină	1.5-2.5 mg/kg/zi	BC, forma cronică activă	70%
	1.5-2.5 mg/kg/zi	CUN, forma cronică activă	50%
Metotrexat	25 mg i/m odată la 7 zile	BC sau CUN, forma cronică activă	40-70%
	15 mg i/m odată la 7 zile	BC sau CUN, forma cronică activă	50%
Ciclosporină	4 mg/kg/zi	CUN, formă rezistentă, gravă	80-90%
		BC, formă rezistentă, gravă	60-70%

Rezultate și discuții

Analizând rezultatele farmacoterapiei la cei 285 bolnavi asistați cu colită ulcerosă nespecifică, noi am descris 3 variante de răspuns la tratament :

- Evoluție favorabilă a bolii cu normalizarea rapidă a indicilor clinico-paraclinici – 114(40%);



Figura 1. Complexul endoscopic cu sondă ecografică endoluminală

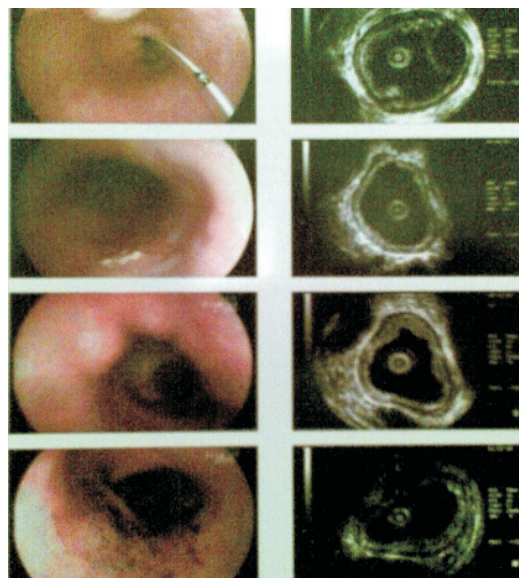


Figura 2. Imaginile examenului combinat

- Evoluție gravă a bolii cu normalizarea lentă a indicilor clinico-paraclnici, lipsa complicațiilor evolutive – 92 (32,3%);
- Evoluție gravă a bolii fără tendință de normalizare a indicilor clinico-paraclnici, complicații evolutive – 79 (27.7%).
De regulă, *indicații operatorii* în această entitate nosologică servesc următoarele /3,7,8,12,14/:

Absolute:

- megacolonul toxic în lipsa efectului terapiei intensive;
- perforația intestinului gros;
- hemoragia intestinală profuză (>100 ml pe zi);
- cancerul de colon și rect dezvoltat pe fundalul bolii;

Relative:

- prezența pseudopolipozei difuze;
- displazia pronunțată a mucoasei colonului în evoluție a bolii >10 ani;
- tratament conservator al formelor acute grave (inclusiv hormoni steroizi i/v) ineficient în decursul a 7-10 zile;
- bolnavii cu forme grave de colită, la care terapia parenterală de 7-10 zile a fost eficientă, dar trecerea la tratament peroral duce la agravarea stării generale;
- complicațiile sistemice (extraintestinale), dependente de activitatea procesului inflamator din colon, rezistente la terapia medicamentoasă tradițională;
- tulburările dezvoltării fizice și creșterii în perioada copilăriei și adolescenței.

În studiul nostru, pacienții supravegheați au fost operați, în majoritatea cazurilor, pentru complicațiile locale /intestinale/ sau sistemice /extraintestinale/ ale bolii, precum și pentru pseudopolipoză ca factor predispozant cu risc cumulativ pentru cancer rectocolonic.

- *I grupă* – complicații, care nu pot fi rezolvate prin tratament medical:
 - perforația colică – 8 (10.2%)
 - suspiciunea sau certitudinea cancerului colo-rectal – 3 (3.8%)
- *II grupă* – complicații, care pot fi tratate medical, dar unde acest tratament nu se dovedește suficient de performant:
 - atacul primar fulminant sau recidiva severă a bolii – 5 (6.3%)
 - megacolonul toxic – 12 (15.2%)
 - hemoragia severă – 3 (3.8%)
- *III grupă* – prezența unei complicații sistemice:
 - uveita, pioderma gangrenosum – 2 (2.6%)
 - efectele secundare ale corticoterapiei – 10 (12.5%)

- riscul cumulativ al cancerului colo-rectal (după 10 ani):
 - *pancolită cu pseudopolipoză* – 27 (34.2%)
 - *microcolon cu stricturi de lumen* – 9 (11.4%)

Dintre cei 79 bolnavi cu colită ulceroasă nespecifică incluși în studiu, areactivi la farmacoterapia aplicată, în mod urgent au fost operați 31 (39.2%), iar în mod programat – 48 (60.8%). Pentru rezolvarea chirurgicală a acestei patologii a fost aprobată o gamă largă de intervenții chirurgicale, fiecare având indicații strict determinate /1,7,9,12/.

1. Operație programată

- colitele extinse grave cu evoluție cronică continuă, în lipsa efectului curativ la terapia de fond adecvată;
- formele steroid-rezistente ale bolii cu tulburări metabolice în ascensiune
- formele steroid-rezistente ale bolii din cauza eminenței complicațiilor corticoterapiei;
- depistarea cancerului colorectal pe fundalul evoluției bolii.

2. Operație urgentă imediată

- suspiciunea sau perforația colonului cu peritonită difuză.

3. Operație urgentă amânată

- formele acute grave sau recidiva gravă a bolii, când tratamentul de fond adecvat timp de 5-7 zile a eșuat și crește riscul complicațiilor;
- hemoragii intestinale profuze (lipsa efectului la tratament 24-48 ore);
- megacolon toxic (lipsa efectului la tratament 24-48 ore).

Atât în mod urgent, cât și programat au fost practicate intervenții chirurgicale radicale (Tabelul 4), (Fig.3,4,5,6).

Tabelul 4. Intervențiile primare practicate

TIPUL OPERAȚIEI	URGENTĂ	PROGRAMAT
Colectomie subtotală proximală cu excluderea segmentului rectosigmoidal+ ileostomă terminală	22	11
Colectomie subtotală distală cu păstrarea părții drepte a colonului+ rezecția supraanală a rectului+colostomie transanală	–	25
Colectomie totală+rezecția supraanală a rectului+ileoplastie	–	7
Colproctectomie+ileostomie terminală permanentă	9	5
SUMAR	31	48

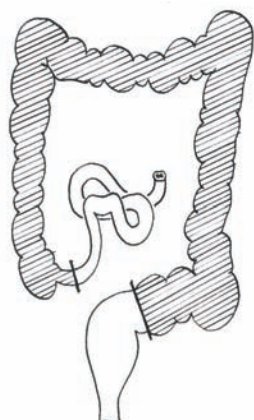


Figura 3. Colectomia subtotală proximală+ileostomie

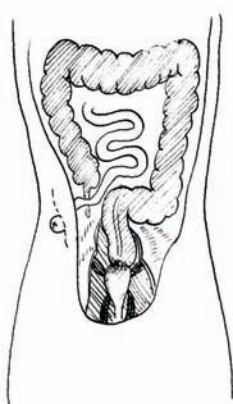


Figura 4. Colproctectomia+ileostomie

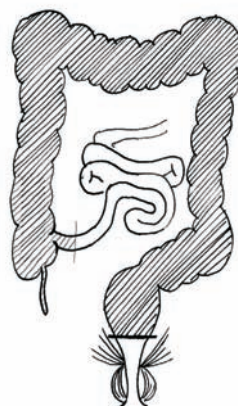


Figura 5. Colectomia totală+proctectomie

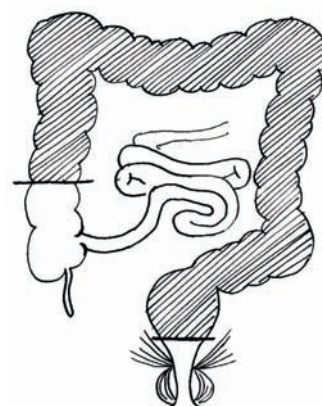


Figura 6. Colectomia subtotal distală proctectomie+ascendostomă

Tabelul 5. Atitudinea medico-chirurgicală după colectomia subtotală proximală

PARAMETRII	Lotul I (n = 22)	Lotul II (n = 5)	Lotul III (n = 6)
Rectoromanoscopia	Inflamație gr.I	Inflamație gr.II	Inflamație gr.III
Lumenul rectosigmoidului exclus din pasaj	> 5 cm	2-4 cm	< 2 cm
Starea peretelui rectosigmoidului exclus	elastici	elastici	rigizi
Infiltrația limfoplasmocitară din LPTM	18.3±1.3 vol.%	27.2±1.6 vol.%	35.3±1.4 vol.%
Sfincterometria balonografică	75.4±4.2 mm col.Hg	70.5±5.5 mm col.Hg	60.3±3.8 mm col.Hg

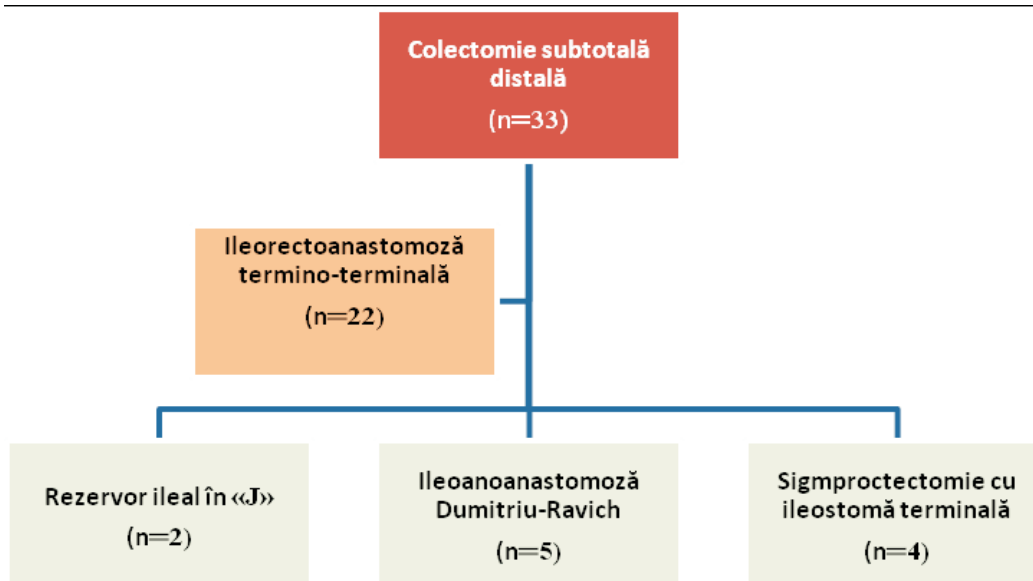


Figura 7. Tactica chirurgicală după colectomiile urgente/ timp II/

Toți 33 pacienți, care au suportat colectomie subtotală în mod urgent (22) sau programat (11), în dependență de *abilitatea rectosigmoidului exclus* pentru operația reconstructivă, au fost repartizați în 3 loturi (Tabelul 5).

La 22 (66.5%) pacienți (**I lot**) după o probă negativă cu himus alimentar și hidromasaj am restabilit integritatea tubului digestiv, aplicând o anastomoză ileorectală joasă (Fig.7,8).

La 5 (15.2%) pacienți (**lotul II**) porțiunea rectosigmoidală exclusă nu a permis aplicarea unei anastomoze ileorectale, realizându-se demucozarea acesteia cu formarea ileostomei transanale procedeu Dumitriu-Ravich (3) sau IPAA în „S” (2) (Fig.7,10,12).

Lotul III a fost format din 6 (18.3%) pacienți care au continuat tratamentul topic în sensul unei eventuale operații

reconstructive (2) și care au suportat sigmoproctectomie pentru proctita persistentă (4) (Fig.7).

Complicațiile postoperatorii

După intervențiile reconstructive au constituit 16.7%. Caracteristicile au fost următoarele complicații postoperatorii: etanșeitarea suturilor anastomozei (2 bolnavi); ocluzia aderențială (2 bolnavi); hemoperitoneum (un bolnav); rețracția grefonului ileocolonic coborât transanal, cu formarea abcesului presacral (3 bolnavi); supurația plăgii (9 bolnavi). Suntem de acord cu unii autori /9,10,12/, precum că în cazul rețracției presacrale a intestinului coborât transanal (ileonului, colonului) nu se va proceda imediat la ileo- sau colostomie, dar la rezolvare prin metode locale mini-invasive (sanarea și lavajul local ale regiunii abcesului). Ulterior transplantul intestinal transanal s-a fixat

Schițele operațiilor reconstructive realizate

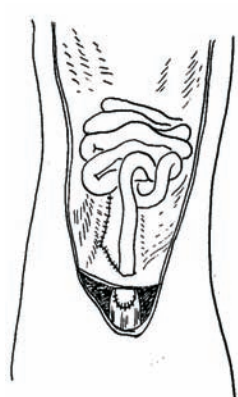
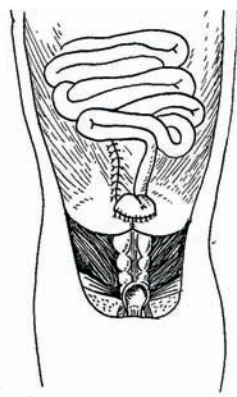
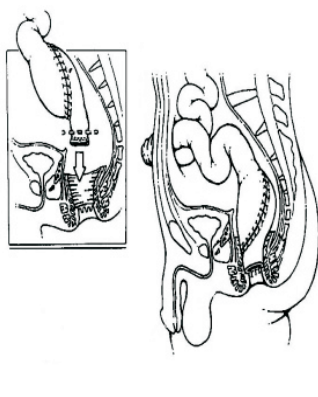
Figura 8.
IleorectoanastomozăFigura 9. Ascendostomă
transanală

Figura 10. IPAA în «S»

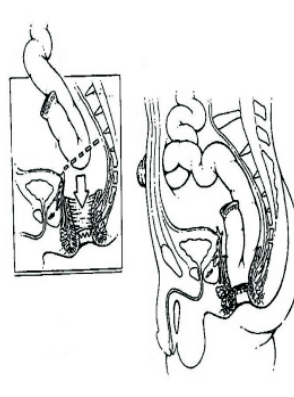


Figura 11. IPAA în «J»

Figura 12. IAA
Dumitriu-Ravich

la limita superioară a canalului anal, iar rezultatele funcționale au fost bune.

Letalitatea postoperatorie

Colectomii urgente

Letalitatea – 4 (12.8%) din 31 operați: *insuficiență poliorganică* (2), *accident cerebral acut* (1), *amiloidoză renală cu IRA* (1)

Colectomii programate

Letalitatea – 2 (4.2%) din 48 operați: *trombembolia a. pulmonare* (1), *hemoragie cataclismică din ulcerăriile acute ale TGI* (1)

Operații reconstructive

Letalitatea – 2 (3.6%) din 54 operați: *trombembolia arterei pulmonare* (1), *infarct miocardic* (1)
 Rezultatele postoperatorii la distanță au fost urmărite la 26 (89.6%) din 29 pacienți, care au suportat etapa reconstructivă

(Tabelul 6). Termenii observației au constituit 8 ani. Analizând rezultatele postoperatorii la distanță, am ajuns la concluzia că ele sunt bune la 23 (58.9%) bolnavi, satisfăcătoare – la 11 (28.2%) bolnavi, nesatisfăcătoare – la 5 (12.9%) bolnavi.

Tabelul 6. Rezultatele tardive după operațiile reconstructive în cardul studiului realizat

INDICII	Bun n = 23 (58.9%)	Satisfăcător n = 11 (28.2%)	Nesatisfăcător n = 5 (12.9%)
Carența ponderală	< 5%	5-10%	>10%
Recurența bolii	absentă	1-2 ori pe an	continuă
Scaunele diareice	< 4 ori pe zi	4-6 ori pe zi	> 6 ori pe zi
RRS (gradul inflamației)	Gradul I	Gradul I-II	Gradul II-III
Rectoragie	-	±	+
Laborator	normal	↓	↓↓

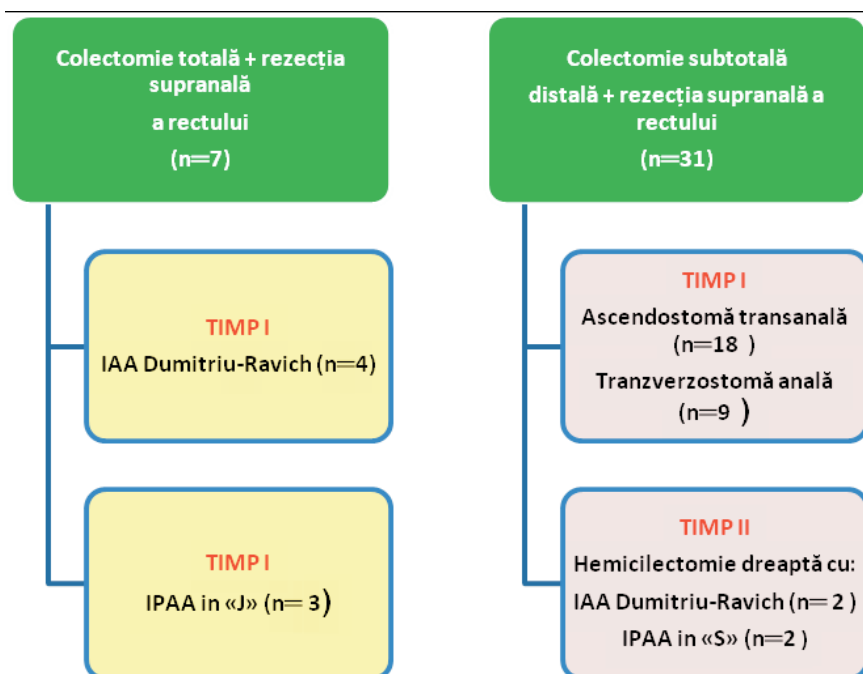


Figura 13. Tactica chirurgicală după colectomiile programate /timp I, II/

Concluzii

1. Fiind adepți ai chirurgiei organomenajante, orientate spre asigurarea unei calități acceptabile a vieții postoperatorii a bolnavului, considerăm oportună, în formele extinse grave de colită ulceroasă nespecifică, conversia de la tratamentul conservator la cel chirurgical programat până la degradarea morfo-funcțională totală a colonului, suprimarea funcțiilor organelor și sistemelor, creșterea riscului cumulativ al cancerului colorectal cu reducerea speranței de viață.

2. Colectomia subtotală urgentă, deși prezintă avantaje evidente (radicalism înalt, lichidarea complicației vitale a bolii), predispozează la o calitate joasă a vieții pacientului în perioada

funcționării stomei, pronostic incert, risc sporit al complicațiilor în operațiile seriata.

3. Colectomiile programate, realizate până la degradarea morfo-funcțională totală a colonului și dezvoltarea complicațiilor, sunt avantajoase prin posibilitatea utilizării părților drepte ale colonului în operațiile coloplastice primare, pe un fundal clinic-biologic benefic, cu rate reduse ale complicațiilor și letalității postoperatorii.

4. Condițiile principale pentru operațiile coloplastice sunt: anatomo-topografice (mezou lung, pedicul vascular-nervos mobil); lipsa sau activitate minimă a procesului inflamator nespecific din mucoasă, confirmat endoscopic, radiologic și citomorfometric.

Bibliografie

1. Nicholls RJ, Pezim M: Restorative proctocolectomy with ileal reservoir for ulcerative colitis and familial adenomatous polyposis: a comparison of three reservoir designs. Br J Surg 1985; 72: 470-475
 2. Mulder CJJ, Tytgat GNJ. 1993. Topical corticosteroids in inflammatory bowel disease. Aliment Pharmacol Ther 7: 125-130

3. Marion JF, Present DH et al.: The modern medical management of acute, severe ulcerative colitis. *Eur J Gastroenterol & Hepatology* 1997; 9: 831-835
 4. Lobo AJ, Forster PN, Burke DA, et al.: The role of azathioprine in the management of ulcerative colitis. *Dis Colon Rectum* 1990, 33: 374-377
 5. Lofberg L, Danielsson A, et al.: Oral budesonide versus prednisolone in patients with active extensive and left-sided ulcerative colitis. *Gastroenterology* 1996, 110: 1713-1718
 6. Lemann M, Galian A, Rutgeerts P, et al.: Comparison of budesonide and 5-aminosalicylic acid enemas in active distal ulcerative colitis. *Aliment Pharmacol Ther* 1995, 9: 557-562
 7. Jewell D, Caprilli R, Mortensen N, et al.: Indications and timing of surgery for severe ulcerative colitis. *Int Gastroenterol* 1991, 4: 161-164
 8. Балтайтис Ю.В., Кушнир В.Е., Корсуновский А.И. Неспецифический язвенный колит, Киев, Здоров`я 1986, 192 стр.
 9. Балтайтис Ю.В. Восстановительные операции при неспецифическом язвенном колите: Дисертация доктора медицинских наук.- Киев 1984: 413 с
 10. Званитайс В.И. Возможности компенсации и реабилитации больных неспецифическим язвенным колитом после удаления толстой кишки: Автореф. дис. канд. мед. наук.- М. 1974
 11. Киркин Б.В., Михайлова Т.Л. Рациональное использование противовоспалительной терапии при НЯК и БК. *Проблемы проктологии* 1984, 5: 144-147
 12. Хотиняну В.Ф. Восстановительно-реконструктивные операции у больных неспецифическим язвенным колитом. *Материалы 2-го Съезда Общества Хирургии им. Николая Пирогова посвященный 200-летию Военно-Медицинской Академии, Санкт-Петербург* 1998: 23-26
 13. Хотиняну В.Ф., Хотиняну Р.И., Фагурел Н.П., Врабий А.И. Некоторые аспекты лечения больных НЯК. *Материалы Первого Съезда проктологов России с международным участием. Нижний Новгород 3-5 октября 1995: стр.31-33*
 14. Цыбырнэ К.А., Ангелич Г.А., Лука И.А. Программированные релапаротомии у больных с разлитым перитонитом. *Первый Всероссийский Съезд хирургов по гнойной хирургии. Москва 1995: стр.45-46*
-