

VIZIUNI MODERNE ÎN DIAGNOSTICUL ȘI TRATAMENTUL MEDICO-CHIRURGICAL AL BOLILOR INFLAMATORII ALE INTESTINULUI

MODERN VIEW ON MEDICAL AND SURGICAL TREATMENT OF INFLAMMATORY BOWEL DISEASE

АКТУАЛЬНЫЕ ВОПРОСЫ КОНСЕРВАТИВНОГО И ХИРУРГИЧЕСКОГО ЛЕЧЕНИЯ ВОСПАЛИТЕЛЬНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ КИШЕЧНИКА

Vladimir Hotineanu, acad. al AȘ din RM, prof.univ., dr.hab.șt.med., **Toader Timiș**, conf.univ., dr.șt.med., **Valentin Bendelic**, conf.univ., dr.șt.med., **Lucian Palii**, conf.univ., dr.șt.med.

Catedra Chirurgie Nr 2, USMF "Nicolae Testemițanu"

Rezumat

Au fost asistați 285 pacienți cu colită ulcerosă nespecifică (CUN) și 83 pacienți cu boala Crohn intestinală și perianală (BC). Din 79 bolnavi de CUN, reactivi la farmacoterapia aplicată, în mod urgent s-au operat 31 (39.2%), iar în mod programat – 48 (60.8%) cazuri respectiv. Operațiile primare realizate (timpul I): colectomie subtotală proximală (33), colectomie subtotală distală cu ascendostomie/transversostomie transanală (25), colectomie totală cu ileoplastie (7), colproctectomie (14). Operațiile reconstructive realizate (timpul II): ileorectoanastomoză (22), ascendostomie transanală (18), transversostomie transanală (9), IAA Dumitriu-Ravich (11), IPAA în «J» (5), IPAA în «S» (2), sigmoproctectomie (4). Rezultatele postoperatorii la distanță, după reconstrucții: bune – 23 (58.9%), satisfăcătoare – 11 (28.2%), nesatisfăcătoare – 5 (12.9%) bolnavi. Letalitatea postoperatorie: colectomii urgente – 4 (12.8%) din 31 operații; colectomii programate – 2 (4.2%) din 48 operații; operații reconstructive – 2 (3.6%) din 54 operații. S-au operat 38 (45.7%) din 83 bolnavi asistați cu BC: forma intestinală – 20 (52.6%), forma perianală – 18 (47.4%) respectiv. Operațiile realizate: rezecția segmentară a intestinului subțire (6) sau gros (4) cu anastomoză, hemicolectomie (5), colectomie subtotală (2), stricturoplastie (3), rezecția rectului cu anastomoză (3), deschiderea și drenarea abcesului perianal (3), drenajul fistulei cu seton (5), stricturotomie anală cu stricturoplastie (3), plastia fistulei cu petic vaginal (2), ileostomie (2). Analiza comparativă a rezultatelor postoperatorii în BC cu localizare intestinală și perianală a pus în evidență frecvența mai înaltă a recidivelor bolii (15% vs 33.3%), operațiilor repetate pentru ele (10% vs 22.2%) și complicațiilor postoperatorii (20% vs 27.7%) în forma perianală. Letalitatea postoperatorie a fost egală în ambele forme ale BC (5.0% vs 5.6%).

Cuvinte cheie: boala Crohn, colită ulcerosă, tratament chirurgical, reabilitare.

Summary

There were assisted 285 patients with ulcerative colitis (UC) and 83 patients with intestinal or perianal Crohn disease (CD). From 79 patients with UC, refractory to conservative treatment, 31 (39.2%) were operated on emergency and 48 (60.8%) programmed. Performed primary operations (I stage): proximal subtotal colectomia (33), distal subtotal colectomia followed by transanal colostomia (25), total colectomia with ileoplastia (7), colproctectomia (14). Performed reconstructive interventions (II stage): ileorectoanastomosis (22), transanal ascendostomia (18) or transversostomia (9), IAA Dumitriu-Ravich (11), IPAA in «J» (5) or IPAA in «S» (2), sigmoproctectomia (4). Tardive postoperative results after reconstructive interventions: good – 23 (58.9%), satisfactory – 11 (28.2%), unsatisfactory – 5 (12.9%) cases. Postoperative lethality: urgent colectomies – 4 (12.8%) from 31 operated patients; programmed colectomies – 2 (4.2%) from 48 operated patients; reconstructive operations – 2 (3.6%) from 54 operated patients. Were operated 38 (45.7%) from 83 assisted patients with CD: intestinal location – 20 (52.6%), perianal location – 18 (47.4%) respectively. Types of surgical interventions: segmentary resection of small (6) or large intestine (4) with anastomosis, hemicolectomia (5), subtotal colectomia (2), stricturoplastia (3), rectal resection with anastomosis (3), opening and drainage of perianal abscess (3), fistula draining with seton (5), anal stricturotomia/stricturoplastia (3), fistula covering by vaginal path (2), ileostomia (2). Comparative analysis of obtained postoperative results in CD has showed increased frequency of recurrences (15% vs 33.3%), repeated interventions (10% vs 22.2%) and postoperative complications (20% vs 27.7%) in perianal CD. Postoperative lethality was equally in both forms of CD (5.0% vs 5.6%).

Key words: Crohn disease, ulcerative colitis, surgical treatment, rehabilitation.

Резюме

Под наблюдением были 285 больных с неспецифическим язвенным колитом (НЯК) и 83 больных с кишечной и перианальной локализацией болезни Крона (БК). Из 79 больных с НЯК, резистентных к консервативному лечению, 31 (39.2%) были оперированы в срочном, а 48 (60.8%) – в плановом порядке. Первичные хирургические вмешательства (первый этап): проксимальная субтотальная колэктомия с илеостомией (33), дистальная субтотальная колэктомия с трансанальной асцендо- или транзверзостомией (25), тотальная колэктомия с илеопластикой (7), колпроктэктомия (14). Проведенные реконструктивные операции (второй этап): илеоректальный анастомоз (22), трансанальная асцендостомия (18) или транзверзостомия (9), IAA по Думитриу-Равичу (11), IPAA «J» (5), IPAA «S» (2), сигмпроктэктомия (4). Поздние послеоперационные результаты по-

сле реконструкциях: хорошие – 23 (58.9%), удовлетворительные – 11 (28.2%), неудовлетворительные – 5 (12.9%) случаях. Послеоперационная летальность: срочные колэктомии – 4 (12.8%) из 31 оперированных; плановые колэктомии – 2 (4.2%) из 48 оперированных; реконструктивные операции – 2 (3.6%) из 54 оперированных. Также были прооперированы 38 (45.7%) из 83 больных с БК: кишечная локализация – 20 (52.6%), периаанальная локализация – 18 (47.4%) случаях соответственно. Проведенные операции: сегментарная резекция тонкой (6) или толстой кишки (4) с анастомозом, гемиколэктомия (5), субтотальная колэктомия (2), стриктуропластика (3), резекция прямой кишки с анастомозом (3), вскрытие и дренирование абсцесса (3), дренаж свища с сетомом (5), анальная стриктуротомия и стриктуропластика (3), пластика свища влагалитным лоскутом (2), илеостомия (2). Сравнительный анализ послеоперационных результатов при болезни Крона выявил значительное повышение частоты рецидивов заболевания (15% vs 33.3%), повторных операций (10% vs 22.2%) и послеоперационных осложнений (20% vs 27.7%) при периаанальной форме заболевания. Послеоперационная летальность была примерно одинаковой (5.0% vs 5.6%).

Ключевые слова: болезнь Крона, язвенный колит, хирургическое лечение, степень реабилитации.

Introducere

Principalele forme de boli inflamatorii intestinale nespecifice (BII) sunt: boala Crohn, colita ulceroasă nespecifică, colita nedeterminată, colita colagenică și colita limfocitară. Bolile inflamatorii intestinale (BII) constituie o patologie mereu în actualitate, atât prin creșterea constantă a incidenței colitei ulceroase nespecifice (CUN) și bolii Crohn (BC), cât și prin progresele diagnostice și terapeutice [1]. Acestea din urmă au dus la necesitatea abordării multidisciplinare a cazurilor de BII, în care doar o echipă formată din gastroenterolog, chirurg, radiolog, anatomopatolog, infecționist, pneumoftiziolog poate realiza cu succes managementul pacienților. Agenții biologici au revoluționat practic abordarea terapeutică a pacienților cu BII. Dacă, în urmă cu câțiva ani, ne propuneam pentru pacientul cu BC sau CUN inducerea și menținerea remisiunii clinice, literatura ultimilor ani vorbește despre așa numita «deep remission», care presupune, pe lângă remisiunea clinică și biologică și «vindecarea mucoasei» [2]. Acest ultim deziderat se poate obține cu ajutorul agenților biologici care, priviți în această perspectivă, au capacitatea de a modifica evoluția și istoria naturală a BII.

Piramida terapeutică clasică în BII pornește de la derivații acidului 5-aminosalicilic (în CUN), budesonid și antibiotice (în BC) în formele ușoare și moderate de boală, trece apoi la corticosteroizi parenteral și imunomodulatoare (azatioprină, metotrexat), în «vârful» piramidei situându-se agenții biologici (influximab, remicade) și terapia chirurgicală. Întrebarea firească, în lumina celor enunțate anterior, este dacă a sosit momentul «inversării» piramidei terapeutice, conform strategiei «top down», prin introducerea precoce a terapiei cu agenți biologici. Pe de o parte agenții anti-TNF (influximab, adalimumab, certolizumab) acționează țintit pe mediatorii inflamației intestinale și și-au dovedit eficiența în inducerea și menținerea remisiunii, în închiderea fistulelor, în manifestările extraintestinale (artrite, pyoderma gangrenosum, eritem nodos), în reducerea necesarului de corticosteroizi, a intervențiilor chirurgicale și spitalizărilor [3]. Mai mult decât atât ei pot asigura vindecarea mucoasei și pot modifica evoluția bolii pe termen lung. Pe de altă parte terapia biologică aduce cu sine costuri însemnate și, nu în ultimul rând, efecte secundare numeroase, dintre care infecțiile severe și limfomul hepatosplenic cu celule T pot pune în primejdie viața pacientului [4]. Ghidurile și protocoalele de terapie în BII (atât cele internaționale cât și protocolul autohton) stipulează că terapia biologică este clar indicată la pacienții cu BC cortico-refractară sau cortico-dependentă, la cei refractari sau în caz de eșec al terapiei imunomodulatoare, la cei cu fistule complexe, precum și în CUN refractară – forme moderat-severe. Agenții biologici sunt contraindicați în caz de infecții (infecții acute, abcese sau infecții latente netratate cum ar fi tuberculoza sau hepatita virală B), stenoze fibroase, istoric

de neoplazie sau boli limfoproliferative, insuficiență cardiacă severă, boli demielinizante [5,6,7]. Există însă o categorie specială de pacienți pe care ghidurile internaționale îi identifică ca având un prognostic nefavorabil la care introducerea precoce a terapiei biologice ar putea influența evoluția și prognosticul bolii. Cercetările ultimilor ani se focalizează pe identificarea parametrilor clinici, endoscopici, ai markerilor inflamatori, serologici și genetici care ar putea individualiza acești pacienți. Din punct de vedere clinic există numeroase studii care încearcă să definească «BC debilitantă» sau «BC severă». Concluziile acestor studii arată că fumatul, vârsta tânără la debut, boala extensivă, localizările «cu risc» (gastroduodenală, rectală), interesarea ano-perianală, fistulele și stenozele, nevoia inițială de corticoterapie și manifestările extraintestinale (artrita, uveita, pyoderma gangrenosum) sunt principalii factori de risc ai unui prognostic nefavorabil [8,9]. Există o strânsă legătură între activitatea endoscopică a bolii și prognostic. În BC prezența ulcerărilor severe și extinse se asociază cu un risc de colectomie de peste 50% după 8 ani de evoluție [10]. Terapia biologică și-a dovedit eficiența la pacienții cu leziuni endoscopice severe (studiul SONIC a arătat remisiune la săptămâna 26 de tratament cu infliximab la 50,5% din pacienții cu leziuni endoscopice inițiale comparativ cu numai 33,3% la cei fără leziuni endoscopice) [11]. Markerii inflamatori nespecifici (VSH, fibrinogen, proteina C reactivă) nu și-au dovedit eficiența în aprecierea evoluției bolii. În schimb, calprotectina fecală și lactoferina, în ciuda unei specificități reduse, pot evalua activitatea inflamatorie în BII și pot fi utilizate în monitorizarea terapiei și ca marker surrogat ai vindecării mucoasei [12]. În prezent se desfășoară studii (CALM, ADACAL) care să stabilească rolul calprotectinei în prognosticul BII. Markerii serologici și genetici se asociază în primul rând cu modul de evoluție al BII: titrul crescut de anticorpi pANCA semnifică un risc crescut de pouchită după colectomie în CUN; ASCA pozitivi (Ig G și Ig A) se asociază cu evoluție severă și necesar de chirurgie; Nod 2 crește riscul de boală fibrostenozantă: IBD5, OCTN1 și 2 semnifică asociere cu boala perianală; prezența Nod2/CARD 15 se corelează cu nevoia precoce de chirurgie și riscul crescut de recurență postchirurgicală [13,14]. Trebuie să subliniem faptul că în prezent nici unul din markerii clinici, endoscopici, inflamatori, serologici sau genetici enunțați nu are putere discriminativă și nu poate individualiza singur pacienții care necesită inițierea precoce a terapiei biologice. Indicațiile și contraindicațiile «clasice» ale agenților - anti TNF sunt clar stipulate în ghiduri și protocoale. Decizia de «inversare» sau «accelerare» a piramidei terapeutice în cazul pacienților cu prognostic nefavorabil trebuie luată de persoane experimentate în terapia BII, care să pună în balanță beneficiile vs riscuri pentru fiecare pacient în parte. Se speră ca cercetările viitoare să identifice acei markeri biologici sau genetici, care ne vor ajuta să

conturăm profilul pacientului ce necesită terapie biologică sau colectomie programată în BII.

Material și metodă

În perioada 2002-2017 în Clinica Chirurgie Nr 2 a USMF "N. Testemițanu" au fost asistați 285 pacienți cu colită ulceroasă nespecifică (CUN) și 83 pacienți cu boala Crohn (BC). Studiul s-a axat pe analiza dinamică a materialelor de observație clinică, rezultatelor investigațiilor paraclinice, tratamentului farmacoterapeutic și chirurgical, gradului de reabilitare fizică și socio-profesională a bolnavilor.

În lotul de 285 pacienți cu diverse grade de activitate și extindere a CUN, raportul pe sexe a constituit B/F – 1:1,4. Criteriile de repartitie a pacienților au fost: după extinderea bolii: pancolită – 71 (24.9%), colită subtotală – 141 (49.5%), colită distală – 73 (25.6%); după gravitatea bolii: ușoară – 69 (24.2%), medie gravă – 118 (41.4%), gravă – 98 (34.4%); după evoluția bolii: atac primar – 34 (11.9%), f. cronică continuă – 101 (35.4%), f. cronică recidivantă – 150 (52.7%); după complicațiile sistemice (extraintestinale): 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%).

În lotul de 83 bolnavi cu boala Crohn (intestinală și perianală) distribuția pe sexe B:F a constituit 1:1,2. Vârsta medie a pacienților la momentul spitalizării a constituit 34,5±8,4 ani. Repartiția pacienților după nivelul afectării colonului a fost după cum urmează: ileonul terminal – 24 (29.1%), intestinul subțire – 9 (10.8%), intestinul subțire și gros – 16 (19.3%), regiunea perianală și perineul – 34 (40.8%) cazuri respectiv. În conformitate cu criteriile Montreal (2005), pacienții au fost categorizați astfel (Tabelul 1).

Tabelul 1

Repartiția bolnavilor după criteriile Montreal, 2005

CRITERIILE	SEMNELE	BOLNAVI	PROCENTE
Vârsta pacientului la momentul de debut al bolii	A1: <16 ani	3	3.6%
	A2: 17-40 ani	59	71.1%
	A3: >40 ani	21	25.3%
Localizarea bolii	L1: ileon terminal	24	29.1%
	L2: intestin gros	9	10.8%
	L3: intestin subțire și gros	16	19.3%
	L4: etajul superior al tractului digestiv	—	—
Forma clinico-evolutivă a bolii	B1: nepenetrantă, nestenozantă	21	25.3%
	B2: stenozantă	11	13.3%
	B3: penetrantă	17	20.6%
	p: leziuni perianale (izolate sau asociate la B1-B3)	34	40.8%

După indexul de activitate a bolii Best (CDAI) s-au constatat forme ușoare (CDAI = 150-300) – la 28 (33.7%), medii grave (CDAI = 301-450) – la 35 (42.2%) și grave (CDAI > 450) – la 20 (24.1%) bolnavi respectiv.

Investigațiile imagistice pentru stabilirea diagnosticului pozitiv al CUN și BC, precum și evidențierea stenozelor la nivelul intestinului subțire sau gros, sunt: tranzitul baritat, enteroclima (tehnica clasică radiologică), irigografia în dublu contrast și după Shereje, computer tomografie sau rezonanță magnetică

și, în mâini experimentate, chiar ultrasonografia. Videocapsula este limitată ca utilizare din cauza riscului de retenție [22]. După examinarea minuțioasă prealabilă a colonului, toate stenozele abordabile colonoscopic trebuie biopsiate pentru excluderea malignității. Principalele proceduri diagnostice în cazul fistulelor perianale sunt: examinarea sub anestezie, rezonanța magnetică pelvină și ecografia endorectală. Fiecare metodă are o acuratețe de aproximativ 90%, iar combinarea a două dintre aceste metode crește acuratețea diagnosticului la 100% [12].

Programul de tratament farmacoterapeutic al colitei ulceroase nespecifice și bolii Crohn a fost alcătuit în conformitate cu Consensusul European pentru inflamațiile cronice nespecifice ale intestinului (ECCO – European Crohn's and Colitis Organisation, 2007) [5]. În formele ușoare – derivații 5-ASA (Mesalazină, Salofalk) câte 3-6 grame diurn în combinație cu Metronidazol și Ciprofloxacina. În formele medii grave – corticosteroizi (Metilprednizolon 1-1,5 mg/kg, Budesonidă 9 mg diurn); citostatice (Azatioprină/6-Mercaptopurină/Metotrexat) – în cazurile steroid-dependente sau steroid-refractare. În formele grave – corticosteroizi parenteral sau peroral pentru 6 luni cu doză de atac 60 mg; antibiotice de spectru larg, Metronidazol; citostatice – Ciclosporină A/Metotrexat; preparate biologice – Remikade, Infliximab. În ceea ce privește terapia în BC complicată cu fistule perianale, Consensusul Societății Europene de Boală Inflamatorie a Intestinului (ECCO) recomandă ca primă linie terapeutică antibioticele și Azatioprină/6-Mercaptopurina în combinație cu tratamentul chirurgical [12]. O a doua linie de tratament este constituită din agenții biologici – eficacitatea lor a fost demonstrată nu numai pe serii necontrolate de pacienți, ci și în cazul unor studii randomizate, controlate. Astfel, ACCENT II a urmărit eficacitatea Infliximabului ca tratament de menținere, CHARM și ACCESS – eficacitatea Adalimumabului [13,14,15]. Injecțiile locale cu Infliximab au dus la închiderea fistulelor la aproximativ 2/3 din pacienți [16]. Tacrolimusul, Metotrexatul și Ciclosporina A reprezintă alternative viabile [17]. În cazuri grave colostomia poate restaura rapid calitatea vieții pacientului. Tratamentul chirurgical al fistulelor perianale constă în: fistulotomie/fistulectomie (fistule joase, necomplicate), plasarea unui seton nonresorbabil (fistule complexe, cu inflamație activă), injectarea de fibrin-gluce, plasarea unui "petic" în cazul fistulelor recto-vaginale și, ca ultime soluții, colostomia sau proctocolectomia [18].

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

- Evoluție favorabilă a bolii cu normalizarea rapidă a indicilor clinico-paraclinici – 114 (40%);
- Evoluție gravă a bolii cu normalizarea lentă a indicilor clinico-paraclinici, lipsa complicațiilor evolutive – 92 (32.3%);
- Evoluție gravă a bolii fără tendință de normalizare a indicilor clinico-paraclinici, complicații evolutive – 79 (27.7%).

De regulă, *indicații operatorii* în această entitate nozologică servesc următoarele [3,7,8,12,14]: **absolute** – megacolonul toxic în lipsa efectului de la terapia intensivă; 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 conservativ al formelor acute grave (inclusiv hormoni steroizi i/v) inefectiv în decursul a 7-10 zile; bolnavii cu forme grave de colită, la

care terapia parenterală de 7-10 zile a fost efectivă, dar trecerea la tratament peroral conduce 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 supraviețuitori 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%).

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

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.

Operație urgentă imediată: suspiciunea sau perforația colonului cu peritonită difuză.

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 2).

Tabelul 2

Intervențiile primare practicate (Fig. 1, 2, 3, 4)

TIPUL OPERAȚIEI	URGENȚĂ	PROGRAMAT
Colectomie subtotală proximală cu excluderea segmentului rectosigmoidal + ileostomă terminală (Fig. 1)	22	11
Colectomie subtotală distală cu păstrarea părții drepte a colonului + rezecția supraanală a rectului + colostomie transanală (fig. 4, 9)	–	25
Colectomie totală + rezecția supraanală a rectului + ileoplastie (Fig. 3)	–	7
Colproctectomie + ileostomă terminală permanentă (Fig. 2)	9	5
SUMAR	31	48

SCHIȚELE OPERAȚIILOR PRIMARE REALIZATE

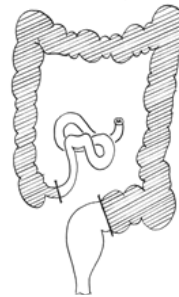


Fig. 1. Colectomie subtotală proximală + ileostomie



Fig. 2. Colproctectomie + ileostomie



Fig. 3. Colectomie totală + proctectomie

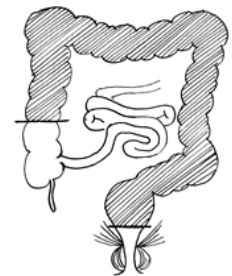


Fig. 4. Colectomie subtotală distală + proctectomie + ascendostomă

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

Tabelul 3

Atitudinea medico-chirurgicală după colectomie 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	eelastici	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

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. 5, 6).

La 5 (15.2%) pacienți (**lotul II**) porțiunea rectosigmoidală exclusă nu a fost abilă pentru aplicarea unei anastomoze ileorectale, realizându-se demucozarea ei cu formarea ileostomei transanale procedeu Dumitriu-Ravich (5) sau IPAA în ”J” (2) (Fig. 5, 7, 8).

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. 2).

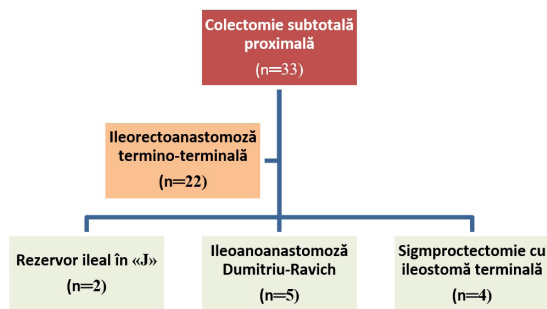


Fig. 5. Tactica chirurgicală sumară după colectomiile subtotale proximale (timp II)

SCHIȚELE OPERAȚIILOR RECONSTRUCTIVE REALIZATE

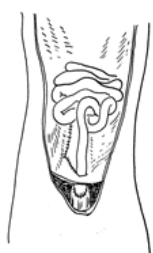


Fig. 6. Ileorectostomoză



Fig. 7. IAA Dumitriu-Ravich

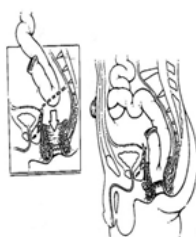


Fig. 8. IPAA în «J»



Fig. 9. Ascendostomă transanală

După colectomiile programate (totală sau subtotală distală, completate cu amputația supraanală a rectului) s-au realizat diverse operații reconstructive primare sau secundare (în timpul operator I, II) (Fig.10).

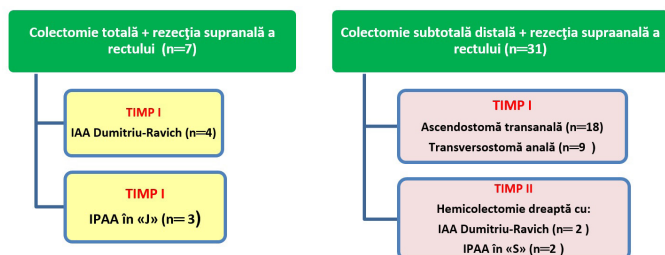


Fig. 10. Tactica chirurgicală sumară după colectomiile programate (timp I, II)

Rezultate și discuții

Complicațiile postoperatorii precoce după intervențiile reconstructive au constituit 16.7%. Caracteristice au fost următoarele complicații postoperatorii: etanșeitatea suturilor anastomozei (2 bolnavi); ocluzia aderențială (2 bolnavi); hemoperitoneum (un bolnav); retracția grefonului ileocolonic coborât transanal cu formarea abscesului presacral (3 bolnavi); supurația plăgii (9 bolnavi). Suntem de acord cu unii autori [9,10,12], precum că în cazul retracției presacrale a intestinului coborât transanal (ileonului, colonului) nu se va proceda

imediat la ileo- sau colostomie, dar la rezolvare prin metode locale muniinvazive (sanarea și lavajul local al regiunii abscesului). Ulterior transplantul intestinal transanal s-a fixat la limita superioară a canalului anal, iar rezultatele funcționale au fost bune.

Tabelul 4

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	↓	↓↓

Rezultatele postoperatorii la distanță au fost urmărite la 26 (89.6%) din 29 pacienți, care au suportat etapa reconstructivă (Tabelul 4). Termenii observației au constituit 1-14 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. Aspectele radiologice (Figura 11, 12, 13) și endoscopice, după diferite operații reconstructive, în majoritatea cazurilor au documentat o situație anatomo-funcțională foarte bună la distanță.



Fig. 11. Ileorectostomoză

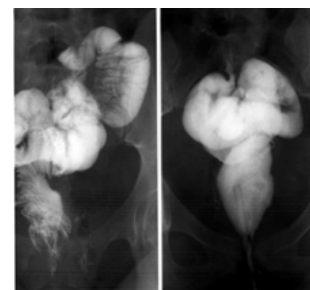


Fig. 12. Pungă ileală IPAA în «J»



Fig. 13. Ascendostomă transanală

Letalitatea postoperatorie: Colectomii urgente – 4 (12.8%) din 31 operații (insuficiență poliorganică (2), accident cerebral acut (1), amiloidoză renală cu IRA (1)); Colectomii programate – 2 (4.2%) din 48 operații (trombembolia a pulmonare (1), hemoragie cataclizmică din ulcerările acute a TGI (1)); Operații reconstructive – 2 (3.6%) din 54 operații (trombembolia arterei pulmonare (1), infarct miocardic (1)).

Programul adoptat de tratament conservator s-a dovedit a fi efectiv la 45 (54.3%) bolnavi cu boala Crohn, iar tratament

chirurgical au necesitat 38 (45.7%) din bolnavii asistați (Tabelul 5). Au fost operați 20 bolnavi cu forme intestinale și 18 bolnavi cu forme perianale (izolat sau asociat) ale bolii Crohn. Indicații operatorii pentru intervențiile chirurgicale realizate au constituit: complicațiile vitale ale bolii (perforația, hemoragia gravă, ocluzia acută) – 8 (40%), stricturile obstructive – 5 (25%), fistulele interne sau externe – 4 (20%), formele steroid-refractare și steroid-dependente – 3 (15%) din observații. În formele perianale a bolii: abcesele – în 5 (27.7%), fistulele – în 9 (50%), stricturile – în 4 (22.3%) din cazuri.

Tabelul 5

Atitudinea chirurgicală în formele intestinale și perianale ale bolii Crohn

FORMA INTESTINALĂ A BOLII CROHN			FORMA PERIANALĂ A BOLII CROHN		
n = 20 bolnavi			n = 18 bolnavi		
OPERAȚIA	CAZURI	%	OPERAȚIA	CAZURI	%
Rezecția segmentară a intestinului subțire cu anastomoză	6	30	Rezecția rectului cu anastomoză colorectală	3	16.7
Rezecția segmentară a colonului cu anastomoză	4	20	Deschiderea și drenarea abscesului	3	16.7
Hemicolectomie stângă/dreaptă	5 1/4	25	Drenarea fistulei cu seton nerezorbabil	5	27.7
Colectomie subtotală	2	10	Stricturotomie cu stricturoplastie	3	16.7
Stricturoplastia	3	15	Plastia fistulei cu petic vaginal	2	11.1
			Aplicarea ileostomei	2	11.1

Au fost realizate 5 rezecții segmentare de ileon și o rezecție de jejun pentru stricturi obstructive prelungite (lungimea > 5 cm), infiltrate pseudotumoroase intrabdominale asociate cu fistule interintestinale sau entero-cutanate, dureri abdominale, diaree, malnutriție și sepsis. Preferință s-a acordat rezecțiilor economice de intestin cu anastomoză latero-laterale primare, care sunt mai sigure, chiar dacă examenul histologic confirmă implicarea gurilor de anastomoză în procesul inflamator nespecific. În cadrul acestei grupe de pacienți operați rezultate postoperatorii bune s-au constatat în 5 (83.3%) din cazuri. Într-un caz (16.7%) la o pacientă cu diabet zaharat a survenit dehiscenta de anastomoză cu peritonită, șoc toxico-septic. A fost realizată relaparotomie, aplicarea ileostomei terminale, drenarea și lavajul cavității peritoneale, urmate de progresarea insuficienței poliorganice și deces.

În 3 cazuri, la depistarea stenozele obstructive mici (lungimea < 3 cm) ale ileonului, în perioada de calmie a procesului inflamator, s-a procedat la stricturoplastie după Heineke-Mikulicz. La 6 și 8 luni după intervenția chirurgicală (2 pacienți) au recidivat semnele de stenoză subcompensată, soluționată prin corticoterapie perorală, dilatația endoscopică și injectarea stricturii prin endoscop cu Triamcinolon.

În 4 cazuri de boală Crohn cu sediu pe segmentul ileocecal, asociată de febră, dureri colicative abdominale, tumoră palpabilă în regiunea hipogastrică pe dreapta (progres rapid în decursul a 2-3 săptămâni), s-a practicat ileolectomie pe dreapta cu ileotransversoanastomoză termino-terminală. În perioada postoperatorie precoce la unul din pacienți s-a dezvoltat abces subdiafragmal pe dreapta, care a fost drenat și sanată sub control ecografic.

Rezultate postoperatorii satisfăcătoare am obținut la 3 (75%) din 4 pacienți, care au suportat rezecție segmentară de colon pentru boala Crohn colonică. Într-un caz, la a 10-a zi după cura chirurgicală a apendicitei acute gangrenoase, s-a dezvoltat tabloul clinic de peritonită postoperatorie. În cadrul laparotomiei urgente s-a depistat tumoră a colonului sigmoid cu perforație – realizată rezecția colonului sigmoid cu sigmoplastie terminală. La examenul histologic – colită granulomatoasă. Ulterior pe traiectul tubului de drenaj s-a format o fistulă rectală externă. Peste 4 luni, pe fondul corticoterapiei, s-a recurs la repunerea în pasaj a colostomei prin descendorectoanastomoză termino-terminală.

Hemicolectomie stângă s-a practicat la 3 bolnavi, finalizată cu transversorectoanastomoză (2 cazuri) și transversostomie terminală (un caz). Am constatat, că boala Crohn cu localizare colonică decurge sub forme mai grave – remisiunea deplină a bolii este o raritate, de la bun început evoluează spre complicații (abcese, stenoze, hemoragie, fistule). Toți acești pacienți au urmat tratament antirecidivant complex.

Boala Crohn cu localizare perianală (35-45% din cazuri), se identifică prin prezența fisurilor anale superficiale și profunde, fistulelor, absceselor și stricturilor anale. Riscul cumulativ al fistulei perianale constituie 21% în primii 10 ani și 35% după 20 ani de evoluție a bolii. Fistulele perianale persistă la 10-80% bolnavi de boala Crohn și foarte rar constituie unica manifestare a bolii. Ca regulă, se markează multiple orificii fistuloase, modificări ale tegumentelor perianale, extinderea leziunilor la scrot, vagin, regiunile inghinale și sacrococcigiană.

Abcesele cauzate de boala Crohn perianală se drenează spontan în decursul a 3 săptămâni de la debut, în cca 50% din cazuri nu rezultă în apariția unei fistule. Drenajul cu seton nerezorbabil s-a dovedit a fi efectiv în majoritatea cazurilor (Figura 14). Fistulotomia a fost soluția în rezolvarea fistulelor intra- și transfincteriene joase (Figura 15). În fistulele înalte, asociate cu risc sporit de incontinență anală postoperatorie, fistulotomia nu este o soluție sigură, invocând extirpația traiectului fistulos și plastie cu petic vaginal (Figura 16).

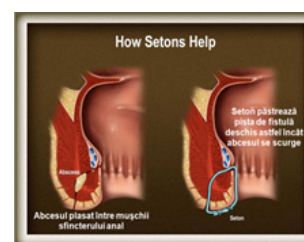


Fig. 14. Sanarea fistulei cu seton

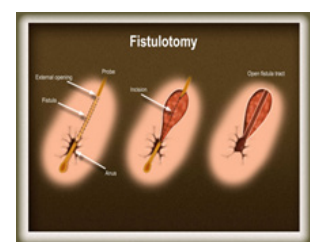


Fig. 15. Fistulotomia



Fig. 16. Excizia, plastia fistulei cu petec de mucoasă

Pacienții cu fistule asimptomatice, rezistente la tratament conservativ, necesită monitorizare pentru a exclude asocierea fistulei cu carcinom.

Tabelul 6

Rezultatele tratamentului chirurgical al bolii Crohn perianale

INDICII	CAZURI	INTERVENȚIA CHIRURGICALĂ	PERIOADA OBSERVAȚIEI	REZULTATE
Fistulă recto-vezicală	n = 1	• Rezecția rectului în bloc cu vezica urinară și plastică primară (1)	3 ani	remisie
Fistulă transfincteriană	n = 4	• Drenaj cu seton (3) • Fistulectomie (1)	2 ani 1 an	recidivă (1) remisie
Fistulă extrasfincteriană	n = 3	• Drenaj cu seton (1) • Excizia sectorului de rect cu fistulă + anastomoză (2)	2 ani 5 ani	remisie remisie
Fistulă recto-vaginală	n = 3	• Excizia fistulei și plastie cu petic de vagin + Imuran (2) • Proctectomie (1)	4 ani 2 ani	remisie stenoză (1)
Fistulă ano-perineală	n = 4	• Aplicarea ileostomei (1) • Fistulotomie (3)	3 ani 5 ani	remisie recidivă (1)
Abcese, Fisuri anale	n = 3	• Drenarea abcesului + injectarea corticosteroizilor sub fisură (3)	6 ani	Fistulă (1)

Pacientele cu fistule recto-vaginale pe fondul bolii Crohn timp îndelungat sunt asimptomatice, unicele manifestări clinice fiind eliminarea periodică a gazelor și fecaliilor lichide prin vagin. Evaluarea ulterioară a acestor bolnavi scoate în evidență afectarea rectului și canalului anal, starea anatomico-funcțională a sfincterului anal, gradul de afectare a calității vieții, asocierea infecției la nivelul perineului. În cazul fistulelor înalte cu lezarea marcată a rectului am realizat montarea ileostomei cu/fără rezecția rectului. În cazul fistulelor joase am recurs la fistulotomie cu/fără plastie cu petic vaginal și terapie imunomodulatorie postoperator.

Tabelul 7

Analiza comparativă a rezultatelor după operațiile pentru boala Crohn intestinală și perianală

CRITERII	BOALA CROHN INTESTINALĂ (n=20 bolnavi)		BOALA CROHN PERIANALĂ (n=18 bolnavi)	
	CAZURI	PROCENTE	CAZURI	PROCENTE
Recidivă a bolii	3	15%	6	33.3%
Operație repetată	2	10%	4	22.2%
Complicații postoperatorii	4	20%	5	27.7%
Letalitatea postoperatorie	1	5%	1	5.6%

Conform Consensului ECCO [5], includerea Infliximabului în tratamentul bolii Crohn în seria Accent II a contribuit la însănătoșirea a 44.8% bolnavi către a 14-a săptămână (n=10 bolnavi cu formă intestinală a bolii Crohn) și 68% bolnavi cu fistule perianale. Menționăm faptul, că excizia fistulei urmată de plastie cu petic vaginal și terapie de susținere cu Infliximab reprezintă metoda de elecție în tratamentul formei perianale a bolii Crohn. În aceste cazuri proctectomia constituie operația de ultimă instanță.

Analiza comparativă a rezultatelor postoperatorii în boala Crohn cu localizare intestinală și perianală a pus în evidență

frecvența mai înaltă a recidivelor bolii, operațiilor repetate pentru ele și complicațiilor postoperatorii în localizarea perianală a bolii. Letalitatea postoperatorii a fost aproximativ egală în ambele forme ale bolii Crohn (Tabelul 7).

BC fistulizantă. Riscul de formare a fistulelor la un pacient cu BC variază între 20 și 40% în funcție de tipul de pacient (centre de referință vs pacienți nespitalizați) și de localizarea bolii (12% în caz de atingere ileală, 15% în caz de boală ileocolonică, ajunând la 92% în caz de pancolită cu interesare rectală [9]. Fistulele pot fi entero-enterale (se manifestă prin durere, febră, diaree, masă abdominală palpabilă), entero-cutanate, entero-vezicale (infecții urinare, piurie), entero-vaginale (secreție fecaloidă, dispareunie). Cele mai frecvente sunt fistulele perianale. Din punct de vedere chirurgical o clasificare anatomică detaliată a fistulelor perianale este cea a lui Park [10]:

A. superficială, între sfincterul anal intern și extern;

B. intersfincterică, traversează planul intersfincterice și se deschide în regiunea perianală;

C. transsfincterică, înconjoară o parte din planul intersfincterice și se deschide la nivelul fesei;

D. suprasfincterică, înconjoară întreg aparatul sfincterian și penetrează mușchiul ridicător anal înainte de a se deschide la nivelul pielii;

E. extrasfincterică, se extinde de la un orificiu intern la nivelul tractului digestiv, înconjoară aparatul sfincterian, penetrează ridicătorul anal și se deschide la nivelul fesei.

Majoritatea chirurgilor preferă, însă, o clasificare mai simplă – anatomică: înaltă (desupra liniei dentate) și joasă (sub linia dentată) sau clinică: fistulă simplă (fistula joasă, cu un singur orificiu de deschidere, fără durere sau fluctuație, fără fistulă rectovaginală, strictură sau inflamație rectală) și complexă (fistulă înaltă, cu multiple deschideri, inflamație rectosigmoidiană activă) [11].

BC stenoizantă. Au fost identificați mulți factori de risc în cazul apariției stenozei în BC: localizarea ileală, numărul crescut de recăderi, fumatul, mutațiile CARD15/NOD2, anticorpii ASCA pozitivi, creșterea expresiei metaloproteazelor [19,20,21]. Din punct de vedere clinic este importantă diferențierea stenozei inflamatorii (semne clinice și biologice de inflamație) de cele fibroase, non-distensibile. Investigațiile imagistice pentru evidențierea stenozei la nivelul intestinului subțire sunt: tranzitul baritat, enteroclima (tehnica clasică radiologică, computer tomografie sau rezonanță magnetică) și, în mâini experimentate, chiar ultrasonografia. Videocapsula este limitată ca utilizare din cauza riscului de retenție [22]. Toate stenozele abordabile colonoscopic trebuie biopsiate pentru excluderea malignității. Opțiunile terapeutice sunt [23]:

1. Infliximab – clasic, se considera că infliximabul ar înrăutăți stenozele preexistente. O metaanaliză recentă a demonstrat că utilizarea infliximabului nu crește probabilitatea apariției stenozei [6].

2. Rezecția chirurgicală este tratamentul cel mai des utilizat.

3. Stricturoplastia este utilă la pacienții cu stenoze întinse, cu rezecții largi în antecedente, care au risc de sindrom de intestin scurt.

4. Dilatarea endoscopică cu balon, pentru stenozele accesibile endoscopic, are avantajul invazivității reduse și prezervării lungimii intestinului. Studiile din literatură arată o rată de succes imediat de 90%, rezultatele pe termen lung variind între 41% și 72% [24,25,26].

Concluzii

1. Colectomia urgentă în CUN, deși posedă avantaje evidente (radicalism înalt, lichidarea complicației vitale a bolii), predispune la o calitate joasă a vieții pacientului în perioada funcționării colostomei, pronostic incert, risc sporit al complicațiilor în operațiile seriate. Colectomiile programate în CUN, realizate până la degradarea morfo-funcțională totală a colonului și dezvoltarea complicațiilor, sunt avantajate prin posibilitatea utilizării părților drepte ale colonului în operațiile coloplastice primare pe un fundal clinico-biologic benefic, cu rate reduse ale complicațiilor și letalității postoperatorii.

2. Condițiile principale pentru operațiile coloplastice în CUN sunt: anatomo-topografice (mezou lung, pedicul vascular-nervos mobil); lipsa sau activitate minimală a procesului inflamator nespecific din mucoasa rectocolonică,

confirmat endoscopic, radiologic și citomorfometric.

3. Tratamentul chirurgical al bolii Crohn se va completa obligatoriu de cel medicamentos complex și de dispensarizare în serviciile de gastroenterologie, deoarece afecțiunea nu se vindecă niciodată, dar se pot obține și menține perioade lungi de remisiune a procesului inflamator. De regulă, intervențiile chirurgicale sunt adresate complicațiilor bolii, optând pentru cele organomenajante, minimal invazive.

4. Chirurgul care operează un pacient cu boală Crohn trebuie să se aștepte la apariția de complicații postoperatorii, care, de multe ori, impun reintervenții multiple.

5. Fistulele, fisurile și stricturile perineale recidivante, rezistente la tratament conservativ, constituie indicație pentru explorări diagnostice ale bolii Crohn.

Bibliografie

- Cosmes J, Gower-Rousseau C, Seksik P, Cortot A. Epidemiology and natural history of inflammatory bowel diseases. *Gastroenterology* 2011; 140(6): 1785–1794.
- Rubin DT. Combining approaches in the management of inflammatory bowel disease. *AGA Postgraduate Course* 2011; 1-13.
- Rutgeerts P, Feagan BG, Lichtenstein GR, Mayer LF, Schreiber S, Colombel JF, Rachmilewitz D, Wolf DC, Olson A, Bao W, Hanauer. Comparison of scheduled and episodic treatment strategies of infliximab in Crohn's disease. *Gastroenterology* 2004; 126(2): 402–413.
- Peyrin-Biroulet L, Deltenre P, de Suray N, Branche J, Sandborn WJ, Colombel JF. Efficacy and safety of tumor necrosis factor antagonists in Crohn's disease: metaanalysis of placebocontrolled trials. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2008; 6(6): 644-653.
- Dignass A, Van Assche G, Lindsay JO, Lémann M, Söderholm J, Colombel JF, Danese S, D'Hoore A, Gassull M, Gomollón F, Hommes DW, Michetti P, O'Morain C, Oresland T, Windsor A, Stange EF, Travis SP; European Crohn's and Colitis Organisation (ECCO). The second European evidence – based consensus on the diagnosis and management of Crohn's disease: current management. *J Crohn Colitis* 2010; 4(1):28-62.
- Lichtenstein GR, Hanauer SB, Sandborn WJ; Practice Parameters Committee of American College of Gastroenterology. Management of Crohn's disease in adults. *Am J Gastroenterol* 2009; 104(2): 465-483.
- D'Haens GR, Panaccione R, Higgins PD, Vermeire S, Gassull M, Chowers Y, Hanauer SB, Herfarth H, Hommes DW, Kamm M, Löfberg R, Quary A, Sands B, Sood A, Watermeyer G, Lashner B, Lémann M, Plevy S, Reinisch W, Schreiber S, Siegel C, Targan S, Watanabe M, Feagan B, Sandborn WJ, Colombel JF, Travis S. The London position Statement of the World Congress of Gastroenterology on biological therapy for IBD with the European Crohn's and Colitis organization: when to start, when to stop, which drug to choose and how to predict response? *Am J Gastroenterol* 2011; 106(2): 199-212.
- Beaugerie L, Seksik P, Nion-Larmurier I, Gendre JP, Cosnes J. Predictors of Crohn's disease. *Gastroenterology* 2006; 130(3): 650-656.
- Loly C, Belaiche J. Predictors of severe Crohn's disease. *Scand J Gastroenterol* 2008; 43(8): 948-954.
- Allez M, Lemann M, Bonnet J et al. Long term outcome of patients with active Crohn's disease exhibiting extensive and deep ulcerations at colonoscopy. *Am J Gastroenterol* 2002; 97(4): 947-953.
- Colombel JF, Sandborn WJ, Reinisch W et al. Infliximab, azathioprine, or combination therapy for Crohn's disease. *N Engl J Med* 2010; 362(15): 1383–1395.
- Lewis JD. The utility of biomarkers in the diagnosis and therapy of inflammatory bowel disease. *Gastroenterology* 2011; 140(6): 1817-1826.
- Spivak J, Landers CJ, Vasiliauskas EA, Abreu MT, Dubinsky MC, Papadakis KA, Ippoliti A, Targan SR, Fleshner PR. Antibodies to I2 predict clinical response to fecal diversion in Crohn's disease. *Inflamm Bowel Dis* 2006; 12(12): 1122-1130.
- Vermeire S. Severe Crohn's disease. *8th IBD Intensive Advanced Course* 2010; 81-85.
- 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.
- Mulder CJJ, Tytgat GNJ. 1993. Topical corticosteroids in inflammatory bowel disease. *Aliment Pharmacol Ther* 7: 125-130.
- Marion JF, Present DH et al.: The modern medical management of acute, severe ulcerative colitis. *Eur J Gastroenterol & Hepatology* 1997; 9: 831-835 .
- 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.
- 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.
- 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.
- Jewell D, Caprilli R, Mortensen N, et al.: Indications and timing of surgery for severe ulcerative colitis. *Int Gastroenterol* 1991, 4: 161-164.
- Балтайтис Ю.В., Кушнер В.Е., Корсуновский А.И. Неспецифический язвенный колит, Киев, Здоров'я 1986, стр. 192.
- Балтайтис Ю.В. Восстановительные операции при неспецифическом язвенном колите: Дисертация доктора медицинских наук. - Киев 1984: 413 с.
- Званитайс В.И. Возможности компенсации и реабилитации больных неспецифическим язвенным колитом после удаления толстой кишки: Автореф. дис. канд. мед. наук. - М. 1974.
- Киркин Б.В., Михайлова Т.Л. Рациональное использование противовоспалительной терапии при НЯК и БК. *Проблемы проктологии* 1984, 5: 144-147.
- Хотиняну В.Ф., Тимиш Т.Г. 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.
- Хотиняну В.Ф., Тимиш Т.Г., 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.
- Цыбырнэ К.А., Ангелич Г.А., Лука И.А. Програмированные релапаротомии у больных с разлитым перитонитом. *Первый Всероссийский Съезд хирургов по гнойной хирургии. Москва* 1995: стр.45-46.