

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

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

Третій Європейський доказовий Консенсус з діагностики та лікування виразкового коліту*(продовження)**

ЧАСТИНА 3

Розділ 9. Хірургічне лікування

9.1. Загальна інформація

У цьому розділі підсумовані рекомендації ЕССО щодо хірургічного лікування пацієнтів з виразковим колітом (ВК). Слід зазначити, що рівень доказовості цих хірургічних настанов досить скромний, оскільки в літературі досі відсутні надійні докази, отримані в результаті проведених рандомізованих досліджень.

Методи оперативних втручань при виразковому коліті були оптимізовані з метою підвищення якості життя пацієнтів, що потребували проведення колектомії. До початку 1980-х років, за винятком поодиноких випадків формування ілеоанального анастомозу, золотим стандартом хірургії вважали проктоколектомію та ілеостомію. Постійна ілеостомія за Коком була вперше проведена наприкінці 1960-х років, але не отримала широкого використання, незважаючи на очевидні дані про те, що якість життя таких пацієнтів, порівняно з проктоколектомією з формуванням звичайної стоми, була значно кращою. За останні 20 років новим золотим стандартом хірургічного втручання стала реконструктивна проктоколектомія з формуванням ілеоанального резервуара (або анастомозу) (ІРАА), що зберігає цілісність контурів тіла (оскільки створення стоми не потрібне) та зберігає анальний шлях дефекації. Втім, за такого методу не вдається відновити функції кишечника, і, таким чином, функціональний результат та якість життя після ІРАА слід розглядати у порівнянні з пацієнтами, яким було проведено ілеостомію.

9.2. Технічні питання

9.2.1. Хірургічне втручання при гострому тяжкому коліті

Положення ЕССО 9А

Зволікання з проведенням хірургічного втручання може призводити до збільшення ризику розвитку післяопераційних ускладнень (ЕЛ4). У випадках гострого коліту (ЕЛ 4) у пацієнтів, що приймають > 20 мг преднізолону на добу протягом більше ніж 6 тижнів, або у пацієнтів, що отримують анти-TNF препарати (ЕЛ3), рекомендоване проведення багатоетапної операції, що починається з субтотальної колектомії. За наявності у хірурга досвіду проведення лапароскопічних хірургічних втручань, перевага надається лапароскопічним методам втручання (ЕЛ3)

Для безпечного ведення пацієнтів з тяжким перебігом гострого коліту необхідне залучення як досвідчених хірургів, так і гастро-

ентерологів. Хоча у багатьох випадках медикаментозна терапія є ефективною, існують переконливі докази того, що зволікання з проведенням відповідного хірургічного втручання призводить до негативних наслідків. Поетапну проктоколектомію (з початковим проведенням субтотальної колектомії) вважають оптимальним першим кроком у хірургічному лікуванні гострого виразкового коліту з тяжким перебігом, а також у пацієнтів, що тривалий час приймають кортикостероїди (більше 20 мг преднізолону на добу протягом 6 тижнів і довше). Субтотальна колектомія з формуванням тимчасової ілеостоми дозволяє значно полегшити тяжкий стан пацієнта з колітом.

Як результат, така операція приводить до відновлення сил, нормалізує харчування та дає пацієнту час розглянути питання щодо проведення подальшої ІРАА або формування постійної ілеостоми. Попередня субтотальна колектомія дозволяє уточнити етіологію патологічного процесу та виключити хворобу Крона. Субтотальна колектомія є відносно безпечним методом, який можна застосовувати навіть у хворих у критичному стані. Згідно з результатами нещодавніх систематизованих оглядів, проведення лапароскопічних та відкритих колектомій при нетоксичному коліті супроводжується меншою кількістю таких ускладнень як інфекція ран та інтраабдомінальні абсцеси, а також коротшим періодом госпіталізації. Сучасні докази підтверджують, що це ж саме стосується й колектомій при невідкладних станах.

9.2.2. Залишкові ділянки прямої кишки: хірургічна тактика

При проведенні субтотальної колектомії зі збереженням частини прямої кишки необхідно враховувати деякі критичні аспекти. Майже повна резекція прямої кишки (наприклад перетинання середніх відділів прямої кишки в межах таза) не рекомендується, оскільки такий підхід призведе до труднощів при подальшій проктоколемії та, вірогідно, підвищить ризик травмування тазового нерва. Альтернативою може бути перетинання прямої кишки на рівні крижового мису (тобто у місці ректосигмоподібного переходу), або збереження дистального відділу сигмоподібної кишки. Це дозволяє зафіксувати кишку до передньої черевної стінки, що у майбутньому полегшить визначення місцезнаходження кишки та її резекцію, або її переміщення

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

** Продовження, початок читайте у попередніх номерах журналу Ліки України № 5–6, (221–222), № 7 (223).

через фасцію черевної стінки із закриттям у підшкірній жировій клітковині або виведенням у вигляді фістули. Останній метод вважають найбезпечнішим, оскільки зашита кишка не залишається у черевній порожнині. Однак наявність слизової фістули призводить до появи додаткової стоми, що спричиняє пацієнту додатковий дискомфорт. Ушивання кукси та фіксація її у підшкірній клітковині також є безпечним методом, але шкірі в такому випадку необхідний час для загоєння вторинним натягом, щоб уникнути розвитку ранової інфекції. Наразі невідомо про проведення досліджень, які б вивчали ризик виникнення запалення або кровотечі після збереження різної довжини ділянок прямої кишки або ректосигмоподібного відділу товстої кишки. При розтині прямої кишки у черевній порожнині на рівні крижового мису рекомендується на кілька днів встановити трансанальний дренаж для запобігання неспроможності швів кукси прямої кишки через накопичення слизу.

9.2.3. Локалізація анастомозу при реконструктивній проктоколектомії

Положення ЕССО 9В

При формуванні анастомозу максимальна довжина слизової оболонки аноректальної ділянки між зубчастою лінією та анастомозом не повинна перевищувати 2 см (EL 4)

Поширеним ускладненням унаслідок накладання скобкових швів під час формування ілеоанального анастомозу є розміщення залишків слизової оболонки прямої кишки вище зубчастої лінії. Це може стати причиною постійного запального процесу в ділянці м'язової манжетки, призвести до дисфункції сформованого резервуара або розвитку дисплазії чи, дуже рідко, злоякісних новоутворень. Якісно створений із застосуванням скоб низький анастомоз забезпечує кращі наслідки, дозволяє уникнути нетримання калу, просочування фекалій внаслідок неспроможності швів анастомозу та знімає обмеження соціальної активності пацієнта.

Додаткову інформацію про техніку формування анастомозу та місце його розташування у випадку неоплазії, що ускладнює коліт, можна знайти в додаткових матеріалах, що доступні на ЕССО-ЖСС онлайн.

9.2.4. Роль формування ілеостоми при реконструктивній проктоколектомії

Положення ЕССО 9С

При проведенні реконструктивної проктоколектомії з приводу виразкового коліту зазвичай рекомендується накладання петльової ілеостоми (EL3)

Одним з основних ускладнень при ІРАА є протікання по лінії шва анастомозу або резервуара. Це ускладнення нерідко є причиною негативних клінічних та функціональних наслідків операції. Можливість уникнення наслідків протікання шляхом формування петльової ілеостоми досі залишається предметом дискусії. Втім, згідно з останніми даними, припинення функціонування дистального анастомозу може значно знизити частоту протікання. Однак нерідко під час формування резервуара виявляється, що вірогідні ускладнення внаслідок формування стоми не виправдовують її використання (наприклад, у випадку товстої черевної стінки або через короткі брижі), при цьому накладання анастомозу пройшло успішно.

9.2.5. Кількість процедур, необхідна для підтримання якості лікування

Положення ЕССО 9D

Формування резервуарів має проводитись у спеціалізованих медичних закладах. Великі медичні центри забезпечують нижчий рівень частоти розвитку ускладнень і вищі показники збереження резервуарів після виликаних ускладнень (EL 4)

Доведено, що установи, в яких проводиться велика кількість складних хірургічних втручань, що потребують спеціального периперіційного нагляду та лікування, мають кращі показники і результати, що також підтверджено і для хірургії анастомозів. Крім того, великі установи мають більш ефективні підходи щодо лікування небажаних побічних станів, що призводить до кращого виживання резервуарів у випадку розвитку ускладнень. Таким чином, за можливості, доречно проводити операції з накладання ілеоанального анастомозу у великих спеціалізованих медичних закладах. Точне визначення «великого спеціалізованого медичного закладу» залишається предметом суперечок.

9.2.6. Операція з приводу ускладнень, пов'язаних з формуванням ілеоанального резервуара

Негативні показники оперативного лікування при ІРАА складають близько 15%. Під поняттям негативні показники розуміють неможливість ліквідувати ілеостоми протягом невизначеного періоду, незалежно від резекції резервуара. Зазвичай причинами невдачі є септичні ускладнення або стійка дисфункція резервуара, хоча інколи причиною може бути помилковий діагноз – нерозпізнана хвороба Крона з утворенням фістули або рефрактерне запалення резервуара.

Перед прийняттям рішення про неуспішність формування резервуара слід визначити характер необхідного хірургічного втручання (корегуюча процедура або реконструкція резервуара). Таке втручання має проводити хірург-колопроктолог, що має спеціальний досвід у цій галузі, також повинні бути враховані думка пацієнта і його вибір. Вважають, що за результатами проведення операцій, пов'язаних з порушенням ілеоанального резервуара, зберегти резервуар вдається більше ніж у 5,0% випадків з прийнятими функціональними наслідками. Так само, як і при хірургічних втручаннях з формування резервуара, операції зі збереження резервуара повинні проводитись у спеціалізованих відділеннях, де значна кількість таких операцій проводиться регулярно, хоча визначення поняття значної кількості залишається предметом дебатів.

9.3 Подальше спостереження

9.3.1. Загальне спостереження за ілеоанальним резервуаром

Положення ЕССО 9Е

У разі виникнення симптомів дисфункції резервуара рекомендоване проведення негайної ендоскопії резервуара, що має на меті розрізнити запалення резервуара та інші ускладнення (EL 4)

Після проведення ІРАА у деяких пацієнтів можуть виникати ознаки та симптоми запалення ілеоанального резервуара (виникають у близько 50% пацієнтів протягом 10 років спостереження) або ж інших ускладнень і станів (синдром подразненого ілеоанального резервуара, хвороба Крона у резервуарі, ішемія резервуара, цитомегаловірусна або *C. Difficile* інфекція). Частота клі-

нічних обстежень змінюється залежно від розвитку цих станів, і на сьогодні не існує стандартних рекомендацій щодо їх частоти. У пацієнтів із симптомами запалення резервуара (рідкі випорожнення, термінові позиви, тенезми, дискомфорт у ділянці таза, порушення балансу електролітів), необхідно проводити ендоскопічне дослідження резервуара щоб відрізнити його запалення від інших станів, перерахованих вище. Строки проведення подальшого ендоскопічного нагляду залежать від стану і потреб кожного пацієнта.

9.3.2. Подальше спостереження за ілеоанальним резервуаром

Положення ECCO 9F

Рекомендоване проведення щорічної ендоскопії ілеоанального резервуара у пацієнтів з факторами ризику, такими як неоплазія та первинний склерозуючий холангіт. У пацієнтів, що не мають симптомів дисфункції резервуара, ніяких специфічних вимог до протоколу спостереження за резервуаром немає (EL 3)

Системний огляд даних щодо дисплазії після проведеної реконструктивної проктоколектомії засвідчив рівень поширеності 0,15 (діапазон: 0–4,49), 0,98 (діапазон: 0–15,62) і 1,23 (діапазон: 0–25,28 відсотка) для ДВС, ДНС, і невизначеної дисплазії, відповідно. Дисплазія однаково часто виникала в резервуарі і в ректальній манжеті або в анальній перехідній зоні. Дисплазія та рак, виявлені до або під час операції, є важливими прогностичними факторами розвитку дисплазії в резервуарі. Дані цього системного огляду були підтверджені іншими, із зазначенням, що навіть якщо показанням для колектомії була дисплазія або рак, ризик розвитку дисплазії в ректальній манжеті або ілеоанальному резервуарі залишається дуже низьким. Тому після проведення реконструктивної проктоколектомії і при відсутності інших факторів ризику проведення спеціальних заходів спостереження не є обов'язковим.

9.4. Репродуктивні функції та пологи у пацієнтів з реконструктивною проктоколектомією.

9.4.1. Вплив операцій на органах малого таза на репродуктивну функцію

Положення ECCO 9G

У жінок репродуктивного віку слід розглянути альтернативні види оперативних втручань, такі як субтотальна колектомія або одностовбурова ілеостомія, або ілеоректальний анастомоз; ці варіанти слід обговорити із пацієнткою, оскільки реконструктивна проктоколектомія може негативно вплинути на здатність до дітонародження (EL3). Лапароскопічні методи хірургічних втручань краще зберігають репродуктивну функцію у жінок і тому повинні бути застосовані при можливості

Активний перебіг ВК супроводжується погіршенням сексуальної функції. Результати двох проспективних досліджень продемонстрували покращення сексуальної функції у пацієнтів обох статей протягом 12 місяців після ІРАА порівняно з передопераційними показниками. З іншого боку, переконливі результати трьох досліджень когорти свідчать про зниження репродуктивної функції у жінок після проведення ІРАА. Найвірогіднішою причиною такого зниження вважають утворення спайок, які вражають фаллопіїв труби. Серйозність цієї проблеми є предметом дискусій; так, результати одного дослідження вказують на зниження репродуктивної функції більше ніж на 70 %, тоді як результати інших свідчать про зниження репродуктивної функції лише на 30 %. Збільшується кількість даних про те, що лапароскопічна ІРАА є технічно можли-

вою, і що вона може зменшити негативні наслідки для жіночої репродуктивної функції.

У ході дослідження за участі пацієнтів із родинним аденоматозним поліпозом було проведено порівняння зниження репродуктивної функції у жінок із сформованим ілеоректальним анастомозом (ІРА) та жінок після ІРАА, і отримано докази того, що ІРА не викликає зниження репродуктивної функції. Причиною цього, як вважають, є те, що ІРА не спричиняє утворення тазових спайок у такій кількості, як ІРАА. Окрім того, існують докази, що ІРА є безпечнішим втручанням і забезпечує більш сприятливі функціональні наслідки.

У пацієнтів чоловічої статі основними, проте такими, що рідко трапляються, ускладненнями ІРАА, які призводять до порушень сексуальної та репродуктивної функцій, є ретроградна еякуляція та еректильна дисфункція. Обоє цих ускладнень можна уникнути при проведенні ІРА. Під час прийняття рішення щодо вибору типу хірургічного втручання, питання створення ІРА має бути розглянуте (див. розділ 9.5.3.).

Інформацію про спосіб пологів у пацієнтів з реконструктивною проктоколектомією можна знайти в Додаткових матеріалах, доступних на ECCO-JCC онлайн.

9.5 Вибір типу операції, окрім реконструктивної проктоколектомії

9.5.1. Вік

Положення ECCO 9H

Для проведення реконструктивної проктоколектомії з формуванням ілеоанального резервуара вікових обмежень не існує. Необхідною умовою є збереження у пацієнтів функції сфінктера (EL 5)

ІРАА може спричинити підвищення ризику супутніх захворювань у пацієнтів віком старше 65 років. Незважаючи на це, операція у цій віковій групі вважається безпечною та ефективною і залишається однією з операцій вибору. Відомо про підвищену частоту виникнення ускладнень у довготривалій перспективі (наприклад, запалення резервуара, стриктура анастомозу) під час проведення ІРАА у пацієнтів похилого віку. З часом спостерігається зниження функціонального стану резервуара та погіршення утримувальної здатності, особливо це стосується пацієнтів похилого віку. Втім, у пацієнтів віком старше 65 років, яким була проведена ІРАА, зберігається задовільна якість життя.

9.5.2. Континентна ілеостомія

Ілеостома за Коком є альтернативою звичайній кінцевій ілеостомії після невдалої ІРАА та у пацієнтів, яким проведення ІРАА протипоказане (наприклад при травмі сфінктера), а також у випадках, коли ілеостома викликає серйозні проблеми (наприклад протікання, ураження шкіри тощо).

Багато хірургів вважають операцію ілеостомії за Коком дискредитованою через підвищений рівень необхідності повторної операції, оскільки приблизно половина пацієнтів буде потребувати повторних операцій, при цьому найпоширенішим показанням до цього є зміщення клапана. Однак на сьогодні більшість даних свідчить про частоту 10-річного виживання континентного резервуара на рівні 90 %. Якість життя пацієнтів з резервуаром за Коком вища, ніж при кінцевій ілеостомії. Згідно з даними дослідження

Клініки Клівленда, пацієнти з кінцевою ілеостоמוю більш ніж удвічі частіше скаржились на соціальні, робочі та сексуальні обмеження, ніж ті, у кого була сформована континентна ілеостома за Коком.

9.5.3. Ілеоректальний анастомоз

Положення ЕССО 9I

За оптимальних обставин ілеоректальний анастомоз є розумною альтернативою ілеоанальному резервуару (EL5). Однак його переваги, до яких належать нижча частота ускладнень та збереження репродуктивної функції у жінок, повинні бути зважені і оцінені у порівнянні з необхідністю ректального спостереження та наступної протектомії в 50 % випадків (EL3)

Небажання багатьох хірургів проводити операції за IRA при ВК пов'язане з тим, що після IPAA спостерігається кращий довготривалий функціональний стан резервуара, порівняно з непередбачуваним функціональним станом після IRA при пошкодженій і запаленій прямій кишці, а також з побоюванням наступного розвитку раку прямої кишки. IRA є менш складною операцією з меншою частотою ускладнень, що дає хороші клінічні результати у ретельно відібраних пацієнтів. Пацієнти, яким показано проведення IRA, повинні мати відносно збережену слизову оболонку прямої кишки (або ж загоєну слизову оболонку прямої кишки внаслідок медикаментозної терапії), хорошу функцію прямої кишки, нормальний тонус сфінктера. У таких пацієнтів дефекація відбувається майже так само, як і у пацієнтів після IPAA втручання, хоча, згідно з даними публікацій, термінові позиви частіше виникають при IRA (22–33 %). Термінові дефекації є найчастішим проявом невдалого IRA. Повідомляється, що очікувана частота функціонуючого IRA складає від 74 до 84 % через 10 років та від 46 до 69 % через 20 років після проведення операції. Необхідним є періодичне спостереження за станом залишкових ділянок прямої кишки.

9.5.4. Дисфункція резервуара незапальної етіології та неспроможність резервуара

Положення ЕССО 9J

Незапальні причини дисфункції резервуара включають резервуарно-анальні стриктури, фістули резервуара, проблеми з емністю резервуара, дисфункцію еферентного кінця (S-резервуар), збереження ректальної кукси, хронічне пресакральне септичне ураження. У прийнятті рішення щодо тактики ведення таких пацієнтів повинні брати участь різні відповідні спеціалісти

Детальну інформацію про незапальну дисфункцію резервуара можна знайти в Додаткових матеріалах, доступних на ЕССО-ЖСС онлайн.

9.6. Медикаментозна терапія при хірургічному втручанні

9.6.1. Прийом преднізолону у періопераційний період

Результати неконтрольованих та ретроспективних досліджень свідчать про існування підвищеного ризику хірургічних ускладнень у пацієнтів, які приймають преднізолон в дозі більше ніж 20 мг протягом 6 тижнів і більше. Ці дослідження засвідчили 5-кратне збільшення ризику інфекційних ускладнень та підвищений ризик короткострокових післяопераційних ускладнень, пов'язаних з резервуаром. Тому прийом стероїдів перед хірургічним втручанням повинен бути припинений. Якщо припинення прийому кортикостероїдів неможливе, тоді необхідно відкласти оперативне втручання з формування резервуара. Всі рекомендації щодо ступеня зниження дози стероїдів після колектомії для гострого

тяжкого перебігу коліту є довільними, але слід уникати різкої відміни стероїдів (адісонова криза), яка в найсерйозному випадку характеризується розвитком гіпотензії, гіпонатріємії та гіпоглікемії. Більш м'які симптоми можуть трактуватися як повільніший, ніж зазвичай, процес відновлення після операції. Швидкість зменшення добової дози залежить від дози і тривалості прийому стероїдів, що передували хірургічному втручання. Пацієнтам, які приймали стероїди протягом 6 місяців або довше, рекомендується знизити дозу кортикостероїдних препаратів по 1 мг на тиждень протягом декількох місяців.

9.6.2. Прийом тіопуринів та інгібіторів кальциневрину в передопераційний період

Положення ЕССО 9K

Прийом тіопуринів або циклоспорину в передопераційний період не збільшує ризик післяопераційних ускладнень (EL3)

Тіопурини та циклоспорин не підвищують ризик післяопераційних ускладнень після колектомії. Інформація щодо впливу такролімусу все ще недостатня.

9.6.3. Прийом інфліксимабу у передопераційний період

TNF є основним компонентом імунної відповіді, пригнічення його дії внаслідок прийому IFX або інших імуносупресивних препаратів теоретично може призвести до серйозних післяопераційних ускладнень. Значна кількість досліджень ризиків післяопераційних ускладнень, пов'язаних з прийомом IFX, демонструє результати, що мають суперечливий характер. Результати одного з них, мета-аналізу п'яти досліджень за участю 706 пацієнтів, у якому зверталась особлива увага на пацієнтів з ВК, продемонстрували, що прийом інфліксимабу у передопераційний період підвищував загальну кількість ранніх (30 діб) післяопераційних ускладнень (відношення шансів 1,80, 95 % довірчий інтервал 1,12–2,87). Хоча через недостатню потужність аналізу походження цих ускладнень оцінити неможливо, було зареєстровано тенденцію до підвищення кількості післяопераційних інфекційних ускладнень (відношення шансів 2,24, 95 % довірчий інтервал 0,63–7,95), тоді як частота неінфекційних ускладнень залишалася без змін (відношення шансів 0,85, 95 % довірчий інтервал 0,50–1,45) у пацієнтів, що отримували IFX в передопераційний період. Результати досліджень, опубліковані після цього мета-аналізу, не свідчать про підвищену частоту розвитку ускладнень після проктоколектомії, пов'язаних з прийомом інфліксимабу. Оскільки майже всі дані були отримані в ході обсерваційних, а не рандомізованих контрольованих досліджень, існує ризик системної помилки в результатах. Дослідження, проведене у Клініці Мейо, показало, що такі ускладнення як неспроможність швів анастомозу, ускладнення з боку резервуара та інфекційні процеси траплялися частіше у пацієнтів, що отримували IFX у передопераційний період, ніж у пацієнтів, які не приймали IFX. Після поправки на дію супутньої терапії та ступінь тяжкості коліту, прийом IFX був єдиним фактором, незалежно пов'язаним з виникненням інфекційних ускладнень. Також результати нещодавно опублікованих досліджень показали, що пацієнти, які раніше отримували анти-TNF препарати мали вищу частоту тазового сепсису після однофазної IPAA. І навпаки, у великому Данському реєстрі, що включав більше ніж 1200 пацієнтів з ВК, яким була проведена проктоколектомія, немає даних щодо значного збільшен-

ня частоти ускладнень після хірургічного втручання у пацієнтів, що раніше отримували IFX.

Ступінь тяжкості захворювання та ступінчаста схема прийому циклоспорину також може підвищувати післяопераційний ризик ускладнень, пов'язаних з прийомом IFX. Прийом інфліксімабу може бути корисним у пацієнтів із захворюванням помірної активності та, відповідно, низьким рівнем С-реактивного білка, та особливе занепокоєння викликає те, що ургентна колектомія, проведена через кілька тижнів після прийому інфліксімабу може призвести до більшої кількості септичних ускладнень.

Результати кількох досліджень свідчать про ефективність та безпечність прийому циклоспорину та IFX під час ступінчастої терапії порятунку у пацієнтів з ВК, стійким до прийому кортикостероїдних препаратів. Майже третина пацієнтів досягла ремісії у короткочасний період, та майже дві третини уникли необхідності проведення колектомії у найближчий термін. Аналогічні спостереження відмічено у групах пацієнтів, які приймали інфліксімаб після незадовільних результатів терапії циклоспорином, а також у пацієнтів, які приймали циклоспорин після незадовільної терапії інфліксімабом. Втім, у 16 % випадків спостерігалися серйозні небажані явища, серед них – сепсис з летальним наслідком та герпесвірусний езофагіт. Залежність ризику виникнення інфекційних ускладнень від послідовності прийому препаратів не встановлена, хоча теоретично прийом IFX після циклоспорину повинен бути більш безпечним за рахунок того, що циклоспорин має значно коротший період напіврозпаду. Хоча результати деяких досліджень свідчать про таку саму частоту виникнення ускладнень, що й під час монотерапії IFX або циклоспорином, слід уважно аналізувати співвідношення ризику / користі ступінчастої терапії порятунку, яка може бути застосована лише у деяких пацієнтів і не повинна використовуватися рутинно. Особливо це стосується застосування циклоспорину після незадовільних результатів терапії інфліксімабом. Таким чином, поки дані про періопераційне застосування анти-TNF препаратів залишаються суперечливими, основна рекомендація вимагає не проводити одноетапну проктоколектомію зі створенням ілеоанального резервуара у пацієнтів, які отримують анти-TNF препарати.

Розділ 10. Паучит

10.1. Загальна інформація

Проктоколектомія з ілеоанальним анастомозом (ІРАА) є процедурою вибору для більшості пацієнтів з ВК, які потребують колектомії. Паучит є неспецифічним запаленням ілеоанального резервуара та найчастішим ускладненням ІРАА у пацієнтів з ВК. Частота його виникнення пов'язана з тривалістю контрольного періоду, досягаючи до 50 % у пацієнтів через 10 років після ІРАА. Сукупна частота розвитку паучиту серед пацієнтів з ІРАА, проведеного у випадках сімейного аденоматозного поліпозу, є набагато нижчою, і знаходиться у діапазоні від 0 до 10 %, однак причини вищої частоти розвитку паучиту при ВК залишаються невідомими. Більше того, залишається невідомим, чи то паучит частіше розвивається протягом перших років після проведення ІРАА, чи то ризик продовжує зростати з тривалістю контрольного періоду.

Положення ЕССО 10А

Встановлення діагнозу «паучит» потребує наявності симптомів разом з характерними ендоскопічними та гістологічними ознаками (ЕІ3). Поширений виразковий коліт, первинний склерозуючий холангіт, некурці, позитивні результати серологічного аналізу на р-ANCA та застосування НПЗП є можливими факторами ризику розвитку паучиту (ЕІ3)

10.1.1. Симптоми

Після проктоколектомії з ІРАА денна медіанна частота випорожнень складає від 4 до 8 актів дефекації обсягом до 700 мл напівсформованих/рідких випорожнень на добу, порівняно з обсягом 200 мл на добу у здорових людей. Симптоми, пов'язані з паучитом, включають підвищену частоту та рідкий стан випорожнень, спазми в животі, невідкладні позиви, тенезми та дискомфорт в ділянці таза. Також можуть виникати такі симптоми як ректальна кровотеча, лихоманка або ПКП. Однак ректальна кровотеча частіше має відношення до запалення ректальної манжети (див. Розділ 10.4), ніж до паучиту. Нетримання калу може виникати і за відсутності паучиту після ІРАА, але частіше трапляється у пацієнтів з паучитом. Симптоми дисфункції резервуара у пацієнтів з ІРАА можуть бути спричинені іншими станами, в тому числі хворобою Крона резервуара, куфітом при подразненому резервуарі. Саме тому діагноз ґрунтується на ендоскопічних та гістологічних даних у поєднанні з симптомами.

10.1.2. Ендоскопія («паучоскопія»)

Для підтвердження діагнозу пацієнтам із симптомами, що нагадують паучит, слід проводити паучоскопію та біопсію слизової оболонки резервуара. Іноді пацієнти з ілеоанальним резервуаром мають стриктури в резервуарно-анальному анастомозі, отже, для проведення паучоскопії краще обирати гастроскоп, а не колоноскоп. Завжди слід намагатися досягти просування у аферентний ілеальний сегмент. Ендоскопічні дані, що можуть вказувати на паучит, включають дифузну еритему, яка може бути плямистою, на відміну від тієї, що спостерігається при ВК. Характерні ендоскопічні дані також включають набряк, зернистість, крихкість, спонтанну або контактну кровотечу, втрату судинного малюнка, слизовий ексудат, крововиливи, ерозії та виразкування. Ерозії та / або виразки вздовж лінії шва не обов'язково є ознаками паучиту. Зразки біопсії слід брати зі слизової оболонки резервуара та з привідного сегмента над резервуаром, але не вздовж лінії шва.

10.1.3. Гістопатологія паучиту

Додаткова інформація про гістопатологію паучиту доступна в Додаткових матеріалах на ЕССО-ЈСС онлайн.

10.1.4. Диференційна діагностика

Історія хвороби та біопсія допомагають розрізнити паучит, ішемію, хворобу Крона та інші форми дисфункції резервуара, що рідко трапляються, такі як колагеновий паучит, *Clostridium difficile* або цитомегаловірусний паучит. Має бути розглянута можливість виникнення вторинного паучиту, спричиненого тазовим сепсисом, який зазвичай викликає фокальне запалення. Зразки біопсії, отримані з відрізка клубової кишки над резервуаром, можуть виявити, що передрезервуарний ілеїт є причиною дисфункції резервуара, хоча зазвичай він викликає видиме виразкування, яке можна сплутати з хворобою Крона. Слід також розглянути можливість виникнення неспецифічного ілеїту, спричиненого застосуванням НПЗП.

10.1.5. Фактори ризику розвитку паучиту та дисфункції резервуара

Етіологія паучиту залишається неясною. Фактори ризику, генетичні зв'язки та серологічні маркери паучиту дозволяють припустити, що тісна взаємодія між імунною відповіддю господаря й мікрофлорою резервуара грає відповідну роль в етіології цього ідіопатичного запального захворювання. Відомі фактори ризику розвитку паучиту включають поширений ВК, ретроградний ілеїт, ПКП (особливо ПСХ), відсутність звички до куріння та регулярне застосування НПЗП. Поліморфізм гена антагоніста рецептора інтерлейкіну-1 та наявність перинуклеарних антинейтрофільних цитоплазматичних антитіл рANCA також асоціюються з паучитом. Не дивно, що результати досліджень стосовно ролі кожного фактора ризику є суперечливими. У дослідженні 240 послідовних пацієнтів були поділені на тих, що мають здорові резервуари (n=49), паучит (n=61), хворобу Крона (n=39), куфіт (n=41) та синдром подразненого резервуара (n=50). Ризик розвитку паучиту підвищувався, якщо показанням до проведення ІРАА була дисплазія, якщо пацієнт ніколи не курив, застосовував НПЗП або (можливо) ніколи не приймав анксиолітиків. Ризик діагностування хвороби Крона в резервуарі значно підвищувався у курців та помірно збільшувався у пацієнтів, які мали резервуар протягом тривалого періоду часу. Куфіт асоціювався з симптомами артралгії та молодим віком. Синдром подразненого резервуара ймовірно недооцінений, хоча є частою причиною дисфункції резервуара у випадку, коли інші причини (в тому числі невеликий об'єм резервуара, неповна евакуація та заворот резервуара) були виключені, або за результатами аналізів не виявлено відхилень. Базовим фактором ризику є застосування антидепресантів або анксиолітиків (це дозволяє припустити, що ці люди можуть мати синдром подразненого кишечника, що сприяє розвитку симптомів коліту перед операцією на резервуарі). Як і у випадку синдрому подразненого кишечника, у цих пацієнтів була відзначена вісцеральна гіперчутливість. За даними обстеження тієї ж групи пацієнтів нещодавно виявлено, що передвісниками паучиту можуть бути різні періопераційні фактори. Під час проведення багатофакторного аналізу з паучитом асоціювалися супутне захворювання легень, розташування ураження кишечника проксимальніше селезінкового кута, ПКП, S-резервуарна реконструкція. Ці фактори ризику не повинні перешкоджати проктоколектомії, якщо хірургічне втручання є доречним, але перед операцією слід обговорити це питання з пацієнтом та його сім'єю. Подібним чином, якщо пацієнт страждає від ПСХ, доречно обговорити високий ризик розвитку паучиту. Такі обговорення є частиною належного поводження з очікуваннями пацієнтів, а відомі прогностичні фактори появи паучиту або подразненого резервуара не повинні вважатися формальними протипоказаннями до операції на резервуарі.

10.2. Різновиди паучиту

10.2.1. Гострий та хронічний паучит

На підставі симптомів і даних ендоскопії паучит можна поділити на паучит в стадії ремісії (нормальна активність резервуара) та активний паучит (підвищена активність за наявності ендоско-

пічних та гістологічних ознак паучиту). Активний паучит може бути поділений на гострий та хронічний, залежно від тривалості симптомів. Поріг хронічного характеру – це тривалість симптомів протягом періоду понад 4 тижні. У близько 10 % пацієнтів розвивається хронічний паучит, який потребує тривалого лікування, а у невеликої підгрупи паучит є рефрактерним до консервативного лікування. З різних точок зору паучит також можна поділити на:

- 1) ідіопатичний та вторинний;
- 2) у стадії ремісії та активний;
- 3) нечастий (<3 епізодів на рік) та рецидивний (> 3 епізодів на рік).

Також паучит можна класифікувати на підставі відповіді на лікування антибіотиками:

- 1) відповідає на лікування антибіотиками;
- 2) залежний від антибіотиків (необхідність в постійній антибіотикотерапії для підтримання стадії ремісії);
- 3) нечутливий до антибіотиків.

Детальну інформацію про шкалу оцінювання паучиту можна знайти в Додаткових матеріалах, доступних на ECCO-JCC онлайн.

10.2.2. Рецидивний паучит та ускладнення

Паучит рецидивує у більш ніж 50 % пацієнтів. Пацієнтів з рецидивним паучитом можна поділити на три категорії: нечасті епізоди (<1 на рік), рецидивуючий перебіг (1–3 епізоди на рік) або постійний перебіг. Також паучит може бути визнаний таким, що дає відповідь на лікування, або рефрактерним, на підставі відповіді на монотерапію антибіотиками. Хоча ці відмінності є значною мірою умовними, вони допомагають як пацієнтам, так і їх лікарям під час вибору варіантів лікування з метою впливу на перебіг паучиту. Ускладнення паучиту включають формування абсцесу, фістули, стенозу резервуарно-анального анастомозу та аденокарциному резервуара. Останнє ускладнення є винятковим і трапляється лише за наявності дисплазії або карциноми в перших зразках колектомії.

10.3. Консервативне лікування

10.3.1. Гострий паучит: антибіотики

Положення ECCO 10B

Більшість пацієнтів відповідають на метронідазол чи ципрофлоксацин, хоча оптимальні методи лікування досі не були чітко визначені (EL2). Побічні ефекти трапляються рідше при застосуванні ципрофлоксацину (EL2). Протидіарейні препарати можуть зменшити кількість щоденних рідких випорожнень незалежно від наявності паучиту (EL5)

Лікування паучиту є здебільшого емпіричним, були проведені лише невеликі плацебо-контрольовані випробування. Антибіотики є основою лікування, а метронідазол і ципрофлоксацин є найпоширенішими препаратами першого вибору, які часто викликають швидку відповідь. Однак рандомізовані випробування застосування як метронідазолу, так і ципрофлоксацину, є невеликими.

Порівняння метронідазолу та ципрофлоксацину проводилося у невеликому рандомізованому дослідженні. Семеро пацієнтів отримували ципрофлоксацин у дозі 1 г/добу, а дев'ять пацієнтів отримували метронідазол у дозі 20 мг/кг/добу протягом 2 тижнів. Обидва антибіотики значно знизили Індекс активності періанального захворювання (Perianal Disease Activity Index (PDAI)), однак спостерігався значно виражений позитивний вплив ципрофлор-

сацину, порівняно з метронідазолом, на показники PDAI ($p=0,002$), оцінки симптомів ($p=0,03$) та ендоскопічної оцінки ($p=0,03$), а також менша частота небажаних явищ (33 % пацієнтів, які отримували метронідазол, повідомили про появу побічних ефектів, тоді як пацієнти, які приймали ципрофлоксацин, не повідомляли про такі ефекти). У лікуванні гострого паучиту (4 рандомізованих контрольованих дослідження, 5 лікарських засобів) ципрофлоксацин був більш ефективним в індукованні ремісії, ніж метронідазол. Ані рифаксимін, ані *Lactobacillus plantarum GG* не були ефективнішими за плацебо, тоді як клізми з будесонідом і метронідазол були однаково ефективними в індукованні ремісії. У нерандомізованому неконтрольованому відкритому дослідженні ефективність лікування активного паучиту зі слабкою активністю продемонстрував висококонцентрований пробіотичний препарат (VSL#3).

10.3.2. Хронічний паучит

Положення ЕССО 10С

При хронічному паучиті ефективною є комбінація двох антибіотиків (EL3). Альтернативою є пероральний будесонід, пероральний беклометазону дипропіонат (EL3), а також місцева форма такролімусу. Інфліксимаб виявився ефективним у лікуванні хронічного рефрактерного паучиту (EL4). Адаліумаб може бути альтернативою при лікуванні пацієнтів, рефрактерних до інфліксимабу (EL4)

У пацієнтів з персистуючими симптомами слід розглянути можливість іншого діагнозу. Приблизно у 10–15 % пацієнтів з гострим паучитом розвивається хронічний паучит, який може бути таким, що відповідає на лікування, або рефрактерним до лікування при монотерапії антибіотиком.

Пацієнти з хронічним рефрактерним паучитом не відповідають на традиційну терапію й часто мають тривалі симптоми. Це є частою причиною невдалого функціонування резервуара. В таких випадках може бути ефективною комбінована антибіотикотерапія або ж прийом будесоніду перорально. За результатами нещодавно проведених досліджень пероральний прийом беклометазону дипропіонату продемонстрував ефективність щодо лікування хронічного рефрактерного паучиту. Десять послідовних пацієнтів з активним паучитом, які не відповідали на терапію антибіотиками протягом 1 місяця, отримували лікування беклометазону дипропіонатом у дозі 10 мг/добу протягом 8 тижнів. Вісім з десяти пацієнтів (80 %) досягли ремісії.

10.3.3. Гострий та хронічний рефрактерний паучит: інші засоби

Детальну інформацію про інші препарати для лікування гострого і хронічного рефрактерного паучиту можна знайти в Додаткових матеріалах, що доступні на ЕССО-ЖСС онлайн.

10.3.4. Підтримання ремісії: пробіотики

Після досягнення ремісії при хронічному паучиті, лікування із застосуванням концентрованої пробіотичної суміші VSL#3 допомагає підтримувати стан ремісії. Ефективність VSL#3 (450 млрд бактерій 8 різних штамів/г) у підтриманні стадії ремісії у пацієнтів з хронічним паучитом була підтверджена у двох подвійних сліпих плацебо-контрольованих дослідженнях. Систематичний огляд Кокрейна виявив, що VSL#3 був більш ефективним, ніж плацебо, у підтриманні стану ремісії при хронічному паучиті у пацієнтів, які досягли ремісії за допомогою антибіотиків.

10.3.5. Профілактика паучиту: пробіотики

Той самий пробіотичний препарат (VSL#3) продемонстрував здатність запобігати розвитку паучиту протягом першого року після оперативного втручання у рандомізованому подвійному сліпому плацебо-контрольованому дослідженні. У пацієнтів, яких лікували із застосуванням VSL#3, була значно нижча частота виникнення гострого паучиту (10 %), ніж у тих, хто отримував плацебо (40 %) ($p<0,05$), та суттєво покращувалася якість життя. Систематичний огляд Кокрейна повідомляє, що VSL#3 був більш ефективним, ніж плацебо у запобіганні розвитку паучиту.

10.4. Куфіт

Куфіт може спричинити дисфункцію резервуара із симптомами, що імітують паучит або синдром подразненого резервуара, особливо після IPAA з подвійним швом (див. Розділ 9). На відміну від синдрому подразненого резервуара (який також може бути супутнім захворюванням), характерною ознакою куфіту є кровотеча. Діагноз може бути встановлений за допомогою ендоскопічного обстеження, але слід бути дуже уважними при обстеженні манжети циліндричного епітелію між зубчатою лінією та резервуарно-анальним анастомозом (Розділ 9.2.3). У відкритому дослідженні у 14 послідовних пацієнтів з куфітом, які отримували лікування із застосуванням 5-ASA супозиторіїв 500 мг двічі на добу, спостерігалось зниження загального індексу активності куфіту (похідний від PDAI) з $11,9\pm 3,17$ до $6,21\pm 3,19$ ($p<0,001$). Також показники за підшкалою симптомів знизились з $3,24\pm 1,28$ до $1,79\pm 1,31$; бали за ендоскопічною підшкалою знизилися з $3,14\pm 1,29$ до $1,00\pm 1,52$, а за гістологічною підшкалою з $4,93\pm 1,77$ до $3,57\pm 1,39$; 92 % пацієнтів з кривавими випороженнями кишечника і 70 % з артралгією (характерною клінічною рисою куфіту) відзначили покращення в результаті лікування. Повідомлень про системні чи місцеві небажані явища отримано не було.