

Lek. med. Robert Burdyński

**Odmienności przebiegu pooperacyjnego chorych po
proktokolektomii odtwórczej z powodu wrzodziejącego zapalenia
jelita grubego i polipowatości rodzinnej**

ROZPRAWA DOKTORSKA

Promotor: Prof. UM dr hab. Piotr Krokowicz

**Katedra i Klinika Chirurgii Ogólnej i Kolorektalnej
Uniwersytetu Medycznego im. Karola Marcinkowskiego**

w Poznaniu

Kierownik Katedry i Kliniki: Prof. UM dr hab. Piotr Krokowicz

Poznań 2011

Spis treści

I. Spis skrótów.....	2
II. Wstęp.....	3
1. Proktokolektomia odtwórcza z wytworzeniem zbiornika jelitowego.....	3
2. Polipowatość rodzinna gruczolakowata.....	9
3. Wrzodziejące zapalenie jelita grubego.....	17
4. Powikłania po proktokolektomią odtwórczej.....	22
5. Ocena wyników leczenia operacyjnego.....	26
III. Cele pracy:.....	28
IV. Materiał i Metody.....	29
V. Wyniki.....	38
1. Obecność powikłań klinicznych u chorych po proktokolektomii odtwórczej z powodu wrzodziejącego zapalenia jelita grubego i polipowatości rodzinnej.....	38
2. Różnice w przebiegu pooperacyjnym w badanych grupach chorych	41
3. Objawy kliniczne i nasilenie zapalenia zbiornika w grupach chorych operowanych z powodu wrzodziejącego zapalenia jelita grubego i polipowatości rodzinnych.....	55
VI. Dyskusja.....	60
1. Obecność powikłań klinicznych u chorych po proktokolektomii odtwórczej z powodu wrzodziejącego zapalenia jelita grubego i polipowatości rodzinnej.....	60
2. Różnice przebiegu pooperacyjnego w badanych grupach chorych.....	66
3. Korelacja danych klinicznych z oceną nasilenia zapalenia zbiornika.....	71
4. Określenie specyfiki postępowania pooperacyjnego u chorych z zapaleniem zbiornika jelitowego.....	73
VII. Wnioski.....	77
VIII. Streszczenie.....	78
IX. Abstract.....	82
X. Spis ilustracji, tabel i wykresów.....	85
XI. Piśmiennictwo.....	88

I. Spis skrótów

AFAP – (ang.: Atenuated Familial Adenomatous Polyposis) - skąpoobjawowa polipowatość gruczolakowata rodzinna

APC – (ang.: adenomatous polyposis coli) – gen polipowatości gruczolakowatej jelita grubego

CU - (ang.: Colitis Ulcerosa) - wrzodziejące zapalenie jelita grubego

FAP - (ang. Familial Adenomatous Polyposis) - polipowatość rodzinna gruczolakowata

HLA-DR2 – (ang.: human leukocyte antigens –DR2) – ludzkie antygeny leukocytarne-DR2

hMLH1 – (ang.: human MLH1) - ludzki gen MLH1

hMSH2 - (ang.: human MSH2) - ludzki gen MSH2

IBD – (ang.: inflammatory bowel disease) – gen nieswoistych chorób zapalnych jelit

IL – (ang.: interleukin) - interleukina

MMPs - (ang.: matrix metalloproteinases) – metaloproteinaza macierzy

NF- κ B - (ang.: Nuclear Factor – κ B) - czynnik jądrowy κ B

NLRs - (ang.: NOD-Like Receptors) - receptory NOD-podobne

PAS – (ang.: Pouchitis Activity Score) – skala aktywności zapalenia zbiornika jelitowego

PDAI – (ang.: pouchitis disease activity index) – stopień aktywności zapalenia zbiornika jelitowego

RLRs - (ang.: RIG-like receptors) - receptory RIG-podobne

TLRs - (ang.: Toll-Like Receptors) - receptory Toll-podobne

TNF- α – (ang.: tumor necrosis factor- α) – czynnik martwicy nowotworów - α

Wnt – patologiczny szlak aktywacji komórkowej (skrót słów *wingless* i *int*)

II. Wstęp

1. Proktokolektomia odtwórcza z wytworzeniem zbiornika jelitowego

Całkowite usunięcie jelita grubego, określane również jako proktokolektomia, jest zabiegiem o wieloletniej już historii. Jako pierwszy proktokolektomię totalną, połączoną z jednoczasowym usunięciem zwieraczy, wykonał niemiecki chirurg Nissen w 1932 roku u pacjenta leczonego z powodu polipowatości rodzinnej (1). W kolejnych latach proktokolektomia wykonywana była sporadycznie, jako ciężki, obarczony licznymi powikłaniami i okaleczający zabieg. W kolejnych modyfikacjach Ravitch i Sabiston w roku 1947 oraz 4 lata później Devine i Webb wykonali zabiegi usunięcia jelita grubego z pozostawieniem zwieraczy i połączenia ich metodą „pull-through” z jelitem cienkim (1). Powstała w ten sposób „stomia analna” była oczywiście olbrzymim dyskomfortem dla pacjenta, prowadziła szybko do zaburzeń metabolicznych wskutek oddawania przez pacjenta licznych płynnych stolców oraz zmian zapalnych okolicy odbytu, spowodowanych działaniem treści jelita cienkiego, żółci i soku trzustkowego. Poszukując sposobu na zwiększenie resorpcji wody, zagęszczenie treści jelitowej a w konsekwencji poprawę zarówno parametrów metabolicznych jak i komfortu pacjenta Valiente przedstawił w roku 1955 koncepcję poszerzenia proktokolektomii o wytworzenie zbiornika jelitowego celem wydłużenia czasu pasażu jelitowego. Koncepcja ta doczekała się praktycznej realizacji dopiero w roku 1978, kiedy dwaj brytyjscy chirurdzy, Parks i Nicholls, wykonali proktokolektomię z mukosektomią i zbiornikiem jelitowym w kształcie litery S. Dwa lata później, w roku 1980, japoński chirurg Utsunomiya wykonał proktokolektomią odtwórczą z wytworzeniem zbiornika typu J (2). Zbiornik J charakteryzował się relatywnie łatwym i szybkim sposobem wykonania oraz zapewniał operowanym pacjentom komfort życia w pełni porównywalny z innymi, bardziej skomplikowanymi technicznie rodzajami zbiorników. Mimo więc, iż kolejne lata przyniosły kolejne modyfikacje i rodzaje zbiorników jelitowych

(H-pouch – Fonkalsrud 1980, W-pouch – Nicholls 1985, H-pouch – Hulten 1988), to właśnie zbiornik typu J stał się powszechnie stosowanym standardem w zabiegach proktokolektomii odtwórczej. Kolejnym przełomem stało się wprowadzenie szwów mechanicznych przy użyciu staplerów, co znacznie skróciło i ułatwiło zabieg operacyjny (1).



Fig. 1 Autorzy pierwszej proktokolektomii odtwórczej z mukosektomią i wytworzeniem zbiornika jelitowego typu S, chirurdzy brytyjscy Alan Parks (po lewej) i John Nicholls (3).

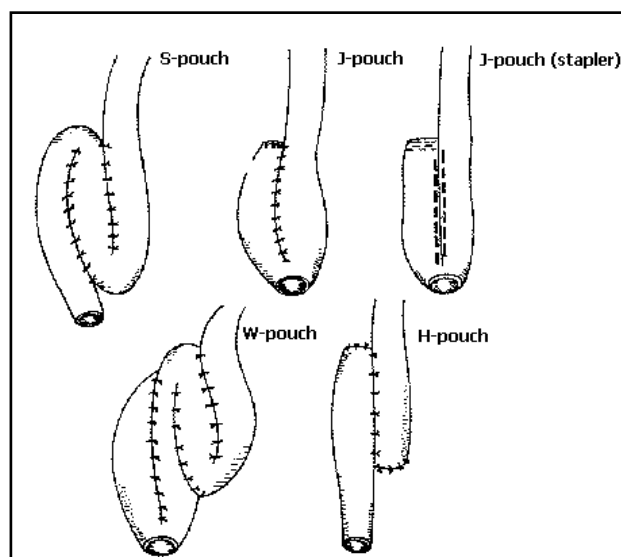


Fig. 2 Typy zbiorników jelitowych (S, J, W, H) (4)



Fig. 3 Chirurg japoński J. Utsunomiya, autor koncepcji wytworzenia zbiornika J u chorych poddanych proktokolektomii odtwórczej. (3)

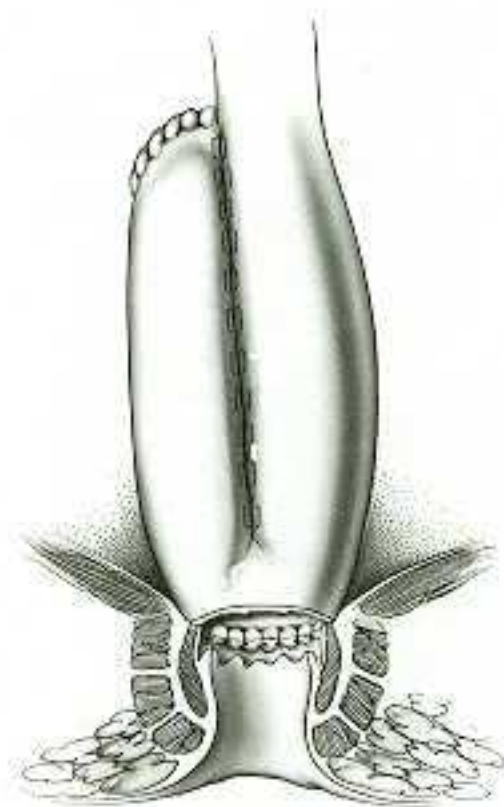


Fig. 4 Zbiornik „J” z ręczną mukosektomią wg Utsunomiyi (4)

Zabiegi proktokolektomii odtwórczej w Polsce wykonuje się od roku 1985. Pierwsze tego typu operacje wykonano w Poznaniu, w Klinice Chirurgii Ogólnej i Gastroenterologicznej Akademii Medycznej w Poznaniu. Autorami pierwszych zabiegów byli Prof. Roman Górala i dr Piotr Krokowicz. Oprócz kilku prób ze zbiornikiem S bardzo szybko zaczęto wykonywać standardowo zbiorniki typu J, początkowo ręcznie, następnie zaś z użyciem szwu mechanicznego. W roku 1989 materiał ten był prezentowany na Jubileuszowym Zjeździe Towarzystwa Chirurgów Polskich. Wyniki leczenia operacyjnego były porównywalne z wynikami zaproszonych pionierów proktokolektomii odtwórczej, Nichollsa i Ustunomiya. W zjeździe tym wziął również udział i przedstawiał swoje doświadczenia Keighley, autor rewolucyjnej na ówczesne czasy metody wytwarzania zbiornika „J” i jego zespolenia z odbytem techniką „szwów mechanicznych”. Była to jedna z pierwszych prezentacji tej techniki na świecie.

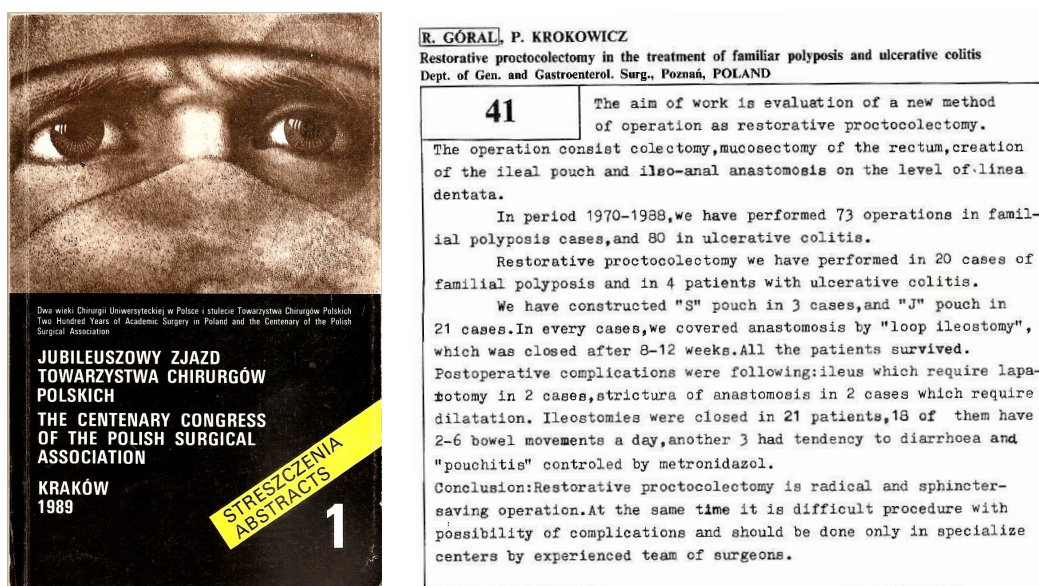


Fig. 5 Materiały Jubileuszowego Zjazdu Towarzystwa Chirurgów Polskich wraz z prezentacją wyników 24 proktokolektomii odtwórczych wykonanych w Klinice Chirurgii Ogólnej i Gastroenterologicznej Akademii Medycznej w Poznaniu (1989). (3)

Od pierwszych zabiegów proktokolektomii odtwórczej z wytworzeniem zbiornika typu J standardowo wykonywano również odbarczającą ileostomię, celem stworzenia odpowiednich warunków do gojenia zespolenia w obrębie zbiornika jak i zespolenia zbiornika z kanałem odbytu. Przyjęto, iż postępowanie to zabezpiecza chorego przed ewentualną nieszczelnością zespolenia i stwarza odpowiednie warunki do adaptacji błony śluzowej jelita cienkiego i jego transformacji w kierunku błony śluzowej jelita grubego. Przebudowa śluzówki następuje poprzez postępujące spłaszczenie kosmków, zwiększenie przestrzeni międzykomórkowej, wzrost ilości komórek śluzowych. Zwiększa się wchłanianie wody i elektrolitów, co zmniejsza tendencje do biegunek i znacząco redukuje ilość oddawanych stolców.

Standardowo wykonywana proktokolektomia odtwórcza była zabiegiem dwuetapowym, gdzie w pierwszym etapie usuwano jelito grube, tworzono zbiornik jelitowy i zespalano go z kanałem odbytu oraz wyłaniano ileostomię pętlową. Drugi etap był zabiegiem odtworzenia ciągłości przewodu pokarmowego i polegał on na likwidacji ileostomii z małego cięcia wokół niej, z założenia bez resekcji jelita a jedynie zeszcyciu ściany jelita. W przypadkach wrzodziejącego zapalenia jelita grubego o ciężkim przebiegu (*toxic megacolon*, kacheksja, *ileitis terminalis*, długotrwała sterydoterapia) oraz polipowatości rodzinnej jelita grubego z niedrożnością spowodowaną guzem obturującym zalecano procedurę trzyetapową, gdzie w pierwszym etapie wykonywano kolektomię sposobem Hartmanna z wyłonieniem końcowej ileostomii, w drugim skracano pozostawiony kikut odbytnicy, tworzono zbiornik jelitowy, zespalano go z kanałem odbytu i wyłaniano odbarczającą ileostomię pętlową. Trzeci etap polegał na odtworzeniu ciągłości przewodu pokarmowego w sposób analogiczny do procedury dwuetapowej (4).

W latach 90-tych stopniowo jednak zaczęły pojawiać się doniesienia o wykonaniu proktokolektomii odtwórczej jednoetapowo, bez obarczającej ileostomii (1). Podstawowym wskazaniem do zabiegu jednoetapowego była polipowatość rodzinna jelita grubego we wczesnym okresie, bez przemiany nowotworowej i z prawidłowym pasażem jelitowym (najczęściej zabiegi profilaktyczne). Warunkiem rezygnacji z wytworzenia ileostomii jest wytworzenie pewnego zespolenia, bez napięcia, potwierdzonego kontrolą szczelności (błękit metylenowy), dobre ukrwienie zespalanych odcinków jelita, pełne krążki staplerowe, brak zaburzeń ogólnoustrojowych, brak cech niedrożności przed zabiegiem, sprawny aparat zwieraczy zweryfikowany badaniem manometrycznym oraz akceptacja przez chorego

przejściowego dyskomfortu spowodowanego dużą ilością płynnych początkowo stolców. Niewątpliwą korzyścią takiego postępowania jest uniknięcie kolejnego zabiegu operacyjnego - likwidacji ileostomii – i związanych z nim powikłań. Wydaje się również, iż może wpływać to korzystnie na psychikę chorych, którzy mają świadomość zakończenia procedur chirurgicznych i unikają konieczności funkcjonowania ze stomią. Trzeba tu zaznaczyć, iż dla części pacjentów wyłonienie czasowej ileostomii pozostaje największym problemem, często też strach przed funkcjonowaniem ze stomią jest podstawowym motywem odraczania, czy nawet chęci rezygnacji z zabiegu operacyjnego (2). W badaniach porównujących wyniki leczenia chirurgicznego oraz komfort życia chorych po proktokolektomią odtwórczej wykonanej jedno- i dwuetapowo nie stwierdzono istotnych różnic, w chwili obecnej dopuszczalne i akceptowalne jest wykonanie proktokolektomią odtwórczej bez odbarczającej ileostomii w wyselekcjonowanych przypadkach.

Jak wspomniano powyżej istotnym przełomem w technice chirurgicznej wykonania proktokolektomii odtwórczej stało się wprowadzenie staplerów (liniowych, umożliwiających wykonanie zbiornika jelitowego oraz okrężnych, pozwalających na zespolenie zbiornika z kanałem odbytu). Ciekawym jest fakt, że jednym z pierwszych wystąpień na temat wykonywania zbiorników oraz ich zespalania z odbytem szwem mechanicznym była praca przedstawiona przez Keighley'a na wspomnianym zjeździe w Krakowie w 1989 roku (3,5). Kolejnym przełomem związanym z techniką zabiegu okazała się laparoscopia, znacznie redukująca rozległość urazu operacyjnego (w technice klasycznej duże cięcie biegnące poniżej wyrostka mieczykowatego do spojenia łonowego). Początkowo w przypadku laparoskopii wykonanie zbiornika i zespolenia wymagały wykonania kilkucentymetrowego cięcia (tzw „hand assisted laparoscopy”), późniejsze jednak modyfikacje i postęp techniczny dotyczący sprzętu laparoskopowego umożliwiły wykonanie laparoskopowej proktokolektomii odtwórczej bez dodatkowych cięć. Wyniki odległe i odsetek powikłań operacji konwencjonalnych i laparoskopowych są zbliżone, lecz przebieg pooperacyjny jest zdecydowanie lepszy w grupie chorych operowanych laparoskopowo. Choć ilość proktokolektomii odtwórczych wykonywanych laparoskopowo stale rośnie, to nadal jednak dominują zabiegi wykonywane klasycznie.

W chwili obecnej proktokolektomia odtwórcza ze zbiornikiem typu J jest zabiegiem powszechnie wykonywanym w leczeniu chirurgicznym wrzodziejącego zapalenia jelita grubego oraz polipowatości rodzinnej. Znacznie rzadziej wykonuje się ją w przypadku

synchronicznych guzów jelita grubego czy też w leczeniu choroby Hirschsprunga (4). Kontrowersyjnym zagadnieniem pozostaje wykonanie proktokolektomii w grupie chorych z chorobą Leśniowskiego-Crohna o lokalizacji ograniczonej do okrężnicy. Choć przy tym rozpoznaniu proktokolektomia odtwórcza jest z założenia zabiegiem przeciwwskazanym, jako operacja o charakterze „nieoszczędzającym”, zdarzają się sytuacje kwalifikacji chorego z rozpoznaniem wrzodziejącego zapalenia jelita grubego, które dopiero w ostatecznym badaniu histopatologicznym zostaje zweryfikowane jako choroba Leśniowskiego-Crohna (4). Choć w tej ostatniej grupie chorych ryzyko powikłań, przede wszystkim nawrotu choroby Leśniowskiego-Crohna w obrębie jelita cienkiego oraz przetok okołoodbytniczych, jest wyższe niż u innych pacjentów z wytworzonym zbiornikiem, to zarówno na podstawie literatury jak i własnych doświadczeń obserwuje się, iż znaczna część pacjentów (około 50%) po leczeniu chirurgicznym funkcjonuje dobrze i bardzo dobrze (6).

Należy jednak podkreślić, iż proktokolektomia odtwórcza jest postępowaniem z wyboru w przypadku zespołów polipowatości rodzinnych i wrzodziejącego zapalenia jelita grubego i w obydwu tych schorzeniach stanowi ona „**złoty standard**” leczenia operacyjnego.

2. Polipowatość rodzinna gruczolakowata

Rodzinna polipowatość jelita grubego (ang Familial Adenomatous Polyposis - FAP) to uwarunkowane genetycznie schorzenie charakteryzujące się występowaniem dużej ilości polipów gruczolakowatych w obrębie jelita grubego. Polipy mają budowę gruczolaków cewkowych, rzadziej kosmkowych a ich liczba waha się najczęściej pomiędzy 500 a 2500. Cechą charakterystyczną dla polipowatości (poza polipowatością młodzieńczą) jest nieuchronność powstania zmian o charakterze złośliwym a powstający nowotwór ma w 50% charakter wielogniskowy i pojawia się zazwyczaj, u osób nie poddanych profilaktycznej kolektomii, w trzeciej dekadzie życia. Schorzenie to należy do w miarę rzadkich patologii jelita grubego. Ilość pacjentów z FAP w populacji Unii Europejskiej nie przekracza, według najnowszych szacunków, 11,300 - 37,600 przypadków choroby (7).

Za występowanie polipów, podobnie jak innych zmian o lokalizacji pozaokrężniczej, odpowiedzialna jest mutacja w genie supresorowym *APC* (ang. Adenomatous Polyposis Coli), zlokalizowanym na chromosomie 5 w regionie q21. Związek mutacji genu *APC* z występowaniem rodzinnej polipowatości jelita opisano w 1991 roku (8,9). Produktem ekspresji genu *APC* jest białko APC złożone z 2843 aminokwasów o masie 300kDa, które w

komórkach śluzówki jelita grubego APC uczestniczy w kontroli proliferacji w ramach szlaku kontroli proliferacji *Wnt*. Kontrola ta zabezpiecza komórkę przed podziałem, jeśli nie jest ona do niego w pełni przygotowana. Utrata funkcjonalności tego systemu prowadzi do sytuacji, w której komórka nie przygotowana do podziału dzieli się, co jest przyczyną powstawania błędów w materiale genetycznym. Miejsce i rodzaj występujących mutacji jest losowy, ale podwyższone ryzyko u nosicieli mutacji powoduje powstanie nawet do kilku tysięcy pojedynczych polipów w jelicie grubym. U chorych obserwuje się różnice w ilości, jak i czasie wystąpienia polipów u poszczególnych chorych. W piśmiennictwie opisywane są prawidłowości, dotyczące korelacji przebiegu choroby i objawów pozajelitowych z położeniem mutacji w genie *APC* (10,11,12). Występowanie łagodnej formy choroby, charakteryzującej się występowaniem mniejszej liczby polipów, tzw. AFAP (AFAP-Atenuated Familial Adenomatous Polyposis), związane jest z mutacjami występującymi w 5' końcu genu między kodonami 1-163 i w części 3' między kodonami 1860 a 1987 (12). Mutacje występujące między kodonami 1250 i 1464 związane są z cięższym przebiegiem choroby i bardzo licznymi polipami (13). Występowanie mutacji we fragmencie genu między kodonami 1422 i 1578, związane z występowaniem objawów pozajelitowych, klasyfikowane jest jako zespół Gardnera (14,15). Mutacje w genie *APC* identyfikowane są w 50-80 % rodzin ze zdiagnozowanym FAP (16,17,18,19). Najczęściej występującą mutacją w genie *APC* jest delecja 5 par zasad w kodonie 1309 (3927-3931delAAAGA), której występowanie w Polsce określa się na 12 % rodzin (15).

Poza polipami w obrębie jelita grubego w zespołach polipowatości obserwuje się również szereg innych objawów klinicznych. Do najczęstszych należą przebarwienia siatkówki oraz zniekształcenia paznokci (20). Polipy gruczolakowate dwunastnicy i/lub żołądka obserwuje się u 20-100% chorych z FAP, gruczolaki żołądka opisywane są rzadziej, część autorów nie podaje ich obecności, część stwierdza je w 2-44% przypadków (21,22,23,24,25). Obecność gruczolaków w innych odcinkach przewodu pokarmowego, torbieli gruczołów łojowych w skórze, kostniaków (najczęściej żuchwy, łopatki i kości długich) i występowanie guzów tkanki łącznej charakterystyczne jest dla tzw. zespołu Gardnera, czyli polipowatości rodzinnej jelita grubego z obecnością objawów pozaokreślonych (26). Około 45% nowotworów tkanek włóknistych spotykanych w tym zespole stanowią desmoidy, guzy o charakterze niezłośliwym, często jednak naciekające sąsiednie narządy, w tym podstawę kręzki jelita cienkiego, dające duży odsetek wznowy i

trudne do radykalnego wyleczenia (27,28). Rzadziej obserwuje się zaburzenia budowy zębów i współwystępowanie raków dwunastnicy i tarczycy. Ryzyko rozwoju nowotworu jelita grubego jest analogiczne jak w przypadku chorych z FAP. W przypadku rozpoznania zespołu Gardnera stwierdza się mutacje między kodonami 1403 i 1578 (29). Kolejnym, znacznie rzadszym zespołem polipowatości jest zespół Peutz—Jeghersa, charakteryzujący się występowaniem licznych hamartomatycznych polipów błony śluzowej przewodu pokarmowego oraz obecnością melanozy błony śluzowej i skóry wokół warg, w jamie ustnej, na twarzy, w okolicy narządów płciowych oraz na dłoniach (7). W przeciwieństwie do klasycznych zespołów polipowatości polipy obserwuje się przede wszystkim w jelicie cienkim (100%), jelicie grubym (30%) i żołądku (25%) (7). Odsetek występowania raka jelita u chorych z polipowatością Peutz-Jeghersa jest zbliżony do odsetka zachorowań w populacji normalnej, przemiana ta występuje jednak już w drugiej i trzeciej dekadzie życia (30). Ryzyko zgonu z powodu choroby nowotworowej w przypadku polipowatości Peutz-Jeghersa znacznie zwiększa również podwyższona w stosunku do populacji zdrowej częstość występowania guzów złośliwych trzustki, sutka, płuc, jajnika i macicy (31). Najrzadziej występującym zespołem polipowatości jest zespół Turcota charakteryzujący się występowaniem, oprócz polipów gruczolakowatych, guzów centralnego układu nerwowego, najczęściej *medulloblastoma cereberallis* (32,33).

Rozpoznanie zespołów polipowatości możliwe jest na podstawie badania genetycznego i/lub badania klinicznego połączonego z wywiadem rodzinnym. Diagnostyka kliniczna polipowatości jelita grubego opiera się na badaniach endoskopowych przewodu pokarmowego, przede wszystkim jelita grubego (34). Podstawowym badaniem jest rektosigmoidoskopia (zalecana giętka rektosigmoidoskopia pozwalająca na ocenę większego odcinka jelita grubego w porównaniu z badaniem sztywnym przyrządem). W rodzinach obciążonych polipowatością rodzinną jest to badanie, które powinno się wykonywać raz w roku od 10 roku życia. Wciąż dyskutowany jest wiek rozpoczęcia badań. W Ośrodku autora przyjęto wczesne rozpoczęcie badań poczynając od wieku, w którym można współpracować z pacjentem tłumacząc mu przebieg i szczegóły badania tj. od wieku 10-12 lat. W przypadku niestwierdzenia polipów w badaniach endoskopowych do 45-50 roku życia sugeruje się odstępianie od sigmoidoskopii kontrolnych, chociaż granica wieku nie została jednoznacznie ustalona (35). W niektórych przypadkach uzasadniona jest pełna kolonoskopia, przede wszystkim u pacjentów powyżej 18 roku z rozpoznaną polipowatością, którzy z różnych

względów chcą odroczyć planowy zabieg profilaktycznej proktokolektomii, u chorych z dziedzicznym obciążeniem polipowatością z niewielką liczbą polipów (AFAP) (36). Jeśli wykonanie pełnej kolonoskopii nie jest możliwe technicznie u pacjenta powinien zostać wykonany wlew kontrastowy jelita grubego. Dodatkowo wykonywane są badania mające na celu weryfikację obecności zmian pozajelitowych. Badaniem zalecanym u wszystkich chorych z zespołami polipowatości powyżej 25 roku życia jest gastroduodenoskopia. Celem wczesnego wykrycia zmian o charakterze desmoidów w obrębie jamy brzusznej zaleca się kontrolne badanie USG brzucha raz w roku, z poszerzeniem diagnostyki o tomografię komputerową w przypadku niejednoznacznych wyników badania. Również USG tarczycy raz w roku jest przez wielu autorów sugerowane jako standardowe badanie kontrolne (dostępność, bezinwazyjność i niskie koszty badania vs. podwyższone ryzyko nowotworów tarczycy). Inne badania kontrolne powinny być ustalane indywidualnie na podstawie analizy przebiegu choroby w rodzinie (np. KT głowy w zespołach Turcota). Warto również wspomnieć o konieczności badania okulistycznego. Przebarwienia siatkówki są cechą współwystępującą z nowotworami jelita grubego na zasadzie asocjacji. Charakterystyczne dla zespołów polipowatości jest stwierdzenie więcej niż 4 ognisk przebarwień zlokalizowanych w obydwu gałkach ocznych. Przebarwienia obserwowane są w około 65% przypadków (37). Ich obecność jest pomocna diagnostycznie, zwłaszcza w rodzinach, gdzie nie udało się zlokalizować mutacji a analiza pośrednia nie pozwala na określenie grupy podwyższonego ryzyka (37).

Niezwykle cennym uzupełnieniem diagnostyki zespołów polipowatości są badania genetyczne mające na celu określenie i lokalizację mutacji w obrębie genu APC, Zastosowanie diagnostyki molekularnej pozwala wskazać osoby z grupy u których choroba wystąpi na długo przed wystąpieniem objawów klinicznych. W przypadku FAP poszukiwanie mutacji rozpoczyna się od osoby z klinicznie zdiagnozowaną chorobą. W związku z korelacją pomiędzy klinicznym przebiegiem choroby a lokalizacją mutacji bardzo ważne, celem optymalizacji badań molekularnych, jest wyraźne opisanie przebiegu choroby i występowania objawów pozajelitowych. Materiałem do badań jest DNA izolowany z komórek krwi obwodowej. Po zidentyfikowaniu mutacji w rodzinie bada się jej występowanie u osób z grupy ryzyka. Ponieważ wiek pojawienia się polipów i tempo ich wzrostu są zróżnicowane indywidualnie, pacjentom obarczonym ryzykiem, radzi się uczestnictwo w programie wczesnej detekcji, polegającym na opisanych powyżej badaniach endoskopowych, dzięki

czemu możliwa staje się odpowiednio wczesna kwalifikacja do profilaktycznego zabiegu operacyjnego i uniknięcie transformacji złośliwej.

Ze względu na uwarunkowany genetycznie charakter schorzenia nie ma w tej chwili możliwości leczenia przyczynowego. Leczenie chirurgiczne, jedyne skuteczne postępowanie w tej grupie chorych, ogranicza się do zabiegów mających na celu uniknięcie przemiany złośliwej. W przypadkach FAP uważa się, iż zabieg powinien być wykonany w jak najkrótszym czasie po stwierdzeniu zmian morfologicznych typowych dla tej jednostki tj. licznych polipów gruczolakowatych w jelicie grubym. Długotrwałe monitorowanie chorego celem odroczenia decyzji o zabiegu (często oczekiwane przez chorych) jest działaniem obciążonym dużym ryzykiem zbyt późnego rozpoznania ognisk raka. Nawet pobranie licznych wycinków w trakcie kolonoskopii nie daje gwarancji, iż nie przeoczono ogniska raka in situ, często nieodbiegającego makroskopowo od pozostałych polipów. Przemiana złośliwa w zespołach polipowatości możliwa jest już w wieku 12-14 lat.

Należy podkreślić, iż ryzyko wystąpienia nowotworu złośliwego u osób posiadających polipy jest stuprocentowe, co w pełni uzasadnia resekcję jelita grubego celem ratowania życia pacjenta.

Podstawowym zabiegiem operacyjnym w przypadku polipowatości rodzinnych pozostaje proktokolektomia odtwórcza z wytworzeniem zbiornika jelitowego i wyłonieniem czasowej ileostomii dwulufowej, wykonywana ze wskazań elektywnych. Za tego typu zabiegiem przemawia jego znaczna rozległość, pozwalająca na usunięcie niemal całego jelita grubego czyli tkanki mogącej być punktem wyjścia nowotworu złośliwego (38). Zwolennicy proktokolektomii podkreślają również, iż nowotwory złośliwe u już operowanych chorych powstają zdecydowanie częściej u chorych po kolektomiach i zespoleniach ileo-rektalnych. Punktem wyjścia jest pozostawiony odcinek odbytnicy (39). W ostatnich latach coraz częściej sugeruje się dopuszczalność kolektomii z zespoleniem ileo-rektalnym. Zabieg taki można rozważyć w przypadku, gdy w odbytnicy stwierdza się stosunkowo nieliczne polipy i chory akceptuje konieczność regularnie powtarzanych polipektomii endoskopowych. Zwolennicy tego rodzaju poglądu podkreślają jego mniejszą rozległość, zachowanie unerwienia odbytnicy i związany z tym większy komfort funkcjonowania (40). Obydwa rodzaje zabiegów (kolektomia i proktokolektomia) wykonywane są coraz częściej techniką laparoskopową. Poszukiwanie jak najmniej obciążających metod leczenia chirurgicznego oraz identyfikacja i lepsze poznanie zespołów polipowatości z mniejszą ilością polipów (AFAP) skłaniają

niektórych autorów do stosowania powtarzanych polipektomii endoskopowych w starannie wyselekcjonowanych grupach chorych. Metoda ta, niewątpliwie akceptowana przez pacjentów, nie może być jednak obecnie absolutnie stosowana standardowo, nie jest ona też metodą rekomendowaną w zaleceniach dotyczących chirurgicznego leczenia polipowatości (41).

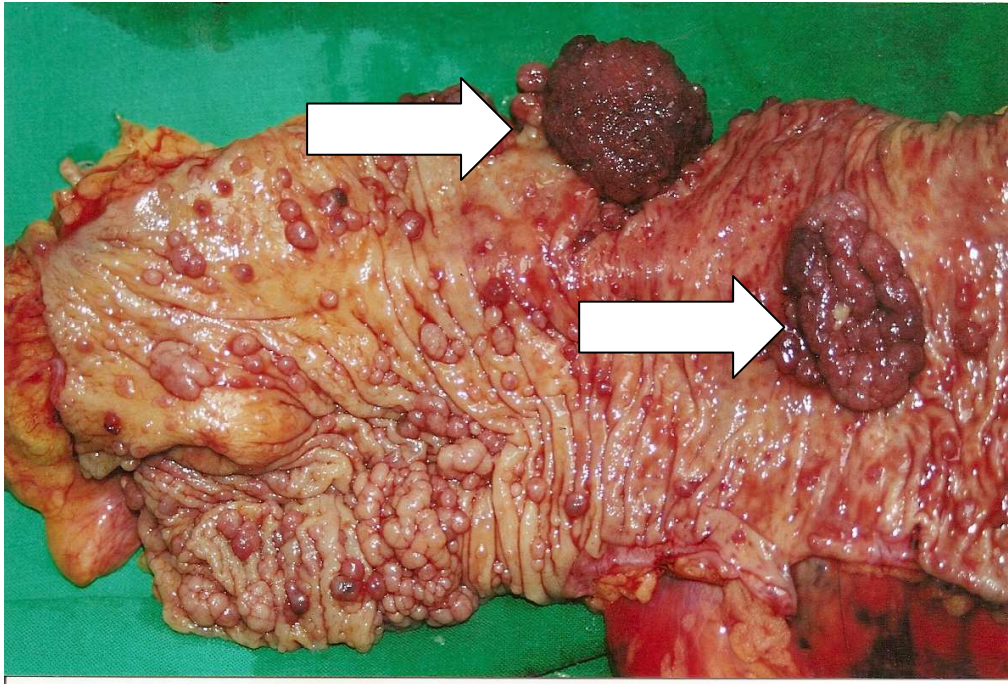


Fig. 6 Polipowatość jelita grubego (FAP) – jelito grube z licznymi polipami, dwa z nich z transformacją złośliwą (strzałki). Materiał własny.

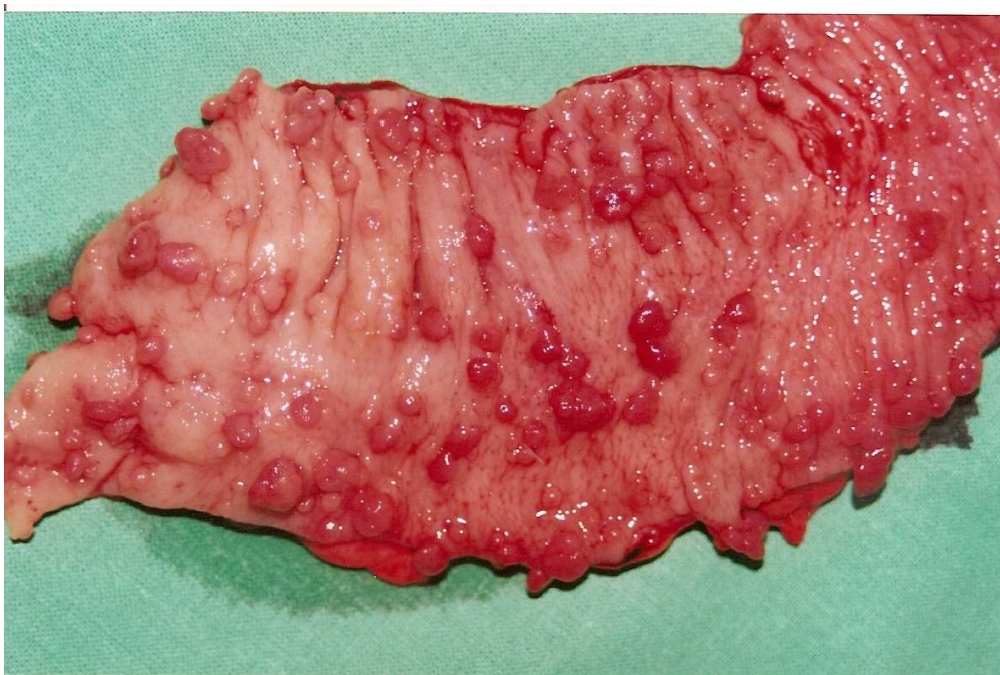


Fig 7. Polipowatość jelita grubego – postać z mniejszą liczbą polipów (AFAP). Materiał własny

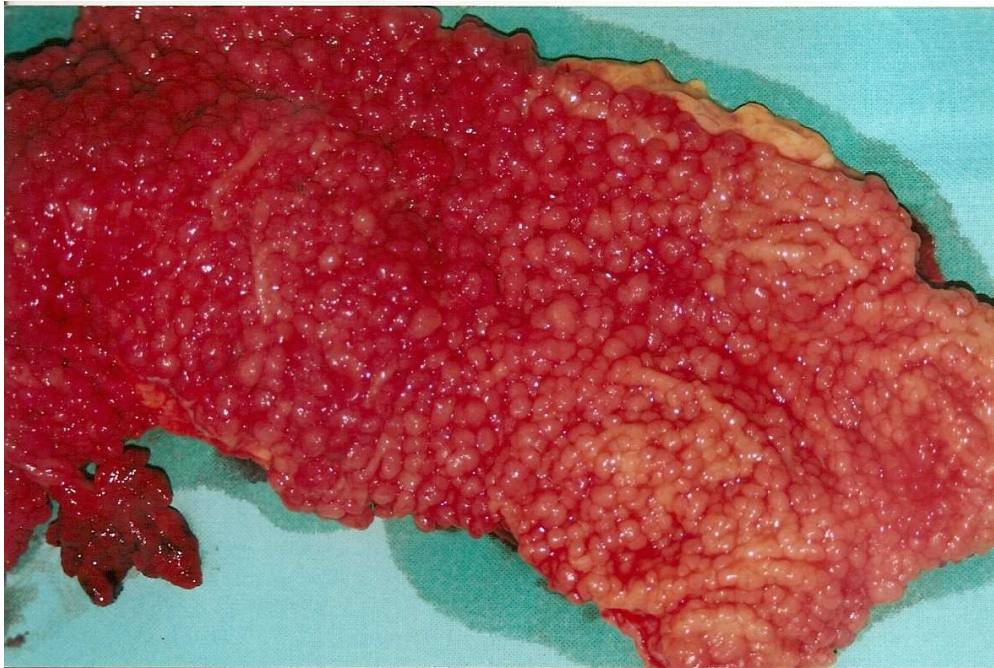


Fig. 8 Polipowatość jelita grubego (FAP) – postać klasyczna, w widocznym fragmencie jelita grubego setki polipów. Materiał własny.

Ze względu na konieczność wykonania licznych badań kontrolnych (diagnostycznych i pooperacyjnych) i rozległość koniecznego zabiegu operacyjnego opiekę nad chorymi z zespołami polipowatości powinny sprawować wyspecjalizowane ośrodki. Celem zwiększenia efektywności badań oraz precyzyjnego określenia grupy wysokiego ryzyka konieczna jest również stała współpraca z ośrodkiem genetycznym. Rejestr Polipowatości, obejmujący swym zasięgiem cały kraj, jest najlepszą i najbardziej efektywną metodą pozwalającą na skuteczną opiekę nad rodzinami z zespołami polipowatości. Rejestr taki działa od roku 1989, stworzony został przez Prof. P. Krokowicza w Katedrze i Klinice Chirurgii ogólnej, Gastroenterologicznej i Endokrynologicznej. Obecnie prowadzony jest przez dr hab. T. Banasiewicza. Ściśle współpracuje on z Instytutem Genetyki Człowieka PAN (prof. A. Pławski, Prof. J. Nowak, jak również z Centrum Genetyki Pomorskiego Uniwersytetu Medycznego (prof. J. Lubiński).

3. Wrzodzące zapalenie jelita grubego

Wrzodzące zapalenie jelita grubego (ang. colitis ulcerosa – CU) należy, wraz z chorobą Leśniowskiego-Crohna, do grupy tzw. nieswoistych zapaleń jelit (IBD - ang. Inflammatory Bowel Disease). Wrzodzące zapalenie jelita grubego dotyczy błony śluzowej całego jelita grubego, zmiany zaczynają się zwykle w obrębie odbytnicy i stopniowo szerzą się coraz wyżej, dochodząc aż do jelita cienkiego (nie zajmując go jednak). W chorobie Leśniowskiego-Crohna, która lokalizuje się głównie w końcowym odcinku jelita cienkiego, ale dotyczyć może każdego odcinka przewodu pokarmowego, obserwujemy ogniskowo występujące, zazwyczaj pojedyncze odcinkowe zwężenia, przetoki i ropnie. Schorzenia te stanowią coraz istotniejszy problem zdrowotny w krajach wysoko uprzemysłowionych, głównie ze względu na stały wzrost liczby zachorowań i występowanie u osób młodych, aktywnych zawodowo. Częstość występowania wrzodzącego zapalenia jelita grubego w Europie Zachodniej i Ameryce Północnej wynosi obecnie około 5-12 przypadków na 100 000 mieszkańców, choroba Leśniowskiego-Crohna występuje u 2-4 osób na 100 000 mieszkańców (6). Obydwie choroby występują z równą częstością u kobiet i mężczyzn. Ilość aktualnych zachorowań jest niemal dwukrotnie wyższa niż w latach 80, zgodnie z prognozami epidemiologicznymi należy liczyć się niestety z dalszym wzrostem liczby osób chorych na nieswoiste zapalenia jelit (6).

Nadal nieznana jest przyczyna powstawania zmian chorobowych w przebiegu nieswoistych zapaleń jelit. Decyduje o tym najprawdopodobniej szereg czynników, wśród nich czynniki dietetyczne (zmniejszenie ilości błonnika, toksyczne działanie substancji chemicznych, jak utrwalacze czy barwniki), czynniki środowiskowe (wzrost zanieczyszczenia środowiska, papierosy), działanie wolnych rodników, zakażenia bakteryjne bądź wirusowe (6). W ostatnich latach podkreśla się rolę czynników genetycznych (choć nadal nie udało się zlokalizować mutacji, czyli zmiany w obrębie DNA, odpowiedzialnej za powstanie choroby) i reakcje autoimmunologiczne (42). W materiale własnym stwierdzono również przypadki występowania CU u rodziców jak i dzieci, przypadki choroby Leśniowskiego-Crohna u dwojga rodzeństwa (siostry), jak również przypadki występowania u rodzeństwa (bracia) CU i FAP. Szczególnie intensywnie badane są zaburzenia w układzie immunologicznym, prowadzące do produkcji przeciwciał skierowanych przeciw własnym komórkom. Częstsze występowanie CU u bliźniąt jednojajowych i najbliższych krewnych osób chorych (43), oraz

duża zmienność populacyjna (44) występowania choroby to fakty potwierdzające genetycznie uwarunkowany charakter tego schorzenia. W latach 90-tych rozpoczęto zakrojone na szeroką skalę badania populacyjne mające na celu lokalizację mutacji odpowiedzialnych bezpośrednio za rozwój CU. Mimo licznych prób nie udało się do tej pory określić dokładnego położenia mutacji, wiadomo jedynie, że charakterystyczne, związane z częstszym wystąpieniem schorzenia sekwencje nukleotydowe stwierdzono na chromosomach 6 (IBD 3), 12 (IBD 2), 16 (IBD 1) oraz 14 (45,46). Sugerowana jest także obecność zmian w obrębie chromosomu 3 (47).

Występowanie CU jest związane z obecnością antygeny HLA-DR2, który stwierdza się również zdecydowanie częściej u osób z szeregiem schorzeń o podłożu autoimmunologicznym, takich jak: pierwotne twardniejące zapalenie dróg żółciowych, pyoderma gangrenosum, spondyloartropatia, atopie skórne, anemia hemolityczna związana z występowaniem auto-przeciwciał (48). W literaturze obecne są również doniesienia o częstszym występowaniu mutacji u chorych z CU w obrębie genu APC (związany z rozwojem polipowatości rodzinnej), oraz genów MLH 1 i MSH 6 (związane z dziedzicznym nie-polipowatościowym rakiem jelita grubego), co sugerować może częstsze występowanie tzw. nowotworów śródbrzuszných u osób chorych oraz członków ich rodzin (49). Analizując przebieg reakcji zapalnej błony śluzowej jelita grubego w przebiegu CU można zauważyć, iż komórki nabłonka błony śluzowej jelita, tworzące barierę jelitową, nie są jedynie "obiektem ataku" reakcji zapalnej, lecz same również aktywnie w niej uczestniczą. Czynniki endo - egzogenne mają zdolność do aktywacji szeregu receptorów błony śluzowej, jak TLRs (ang. Toll-Like Receptors - receptory Toll-podobne), NLRs (ang. NOD-Like Receptors - receptory NOD-podobne), RLRs (ang. RIG-like receptors - receptory RIG-podobne) czy lektyn typu C, co oznacza bezpośrednią aktywację reakcji zapalnej (50). Jej przebieg jest złożonym procesem indukowanym i regulowanym przez szereg cytokin. Do najważniejszych należą interleukiny IL-1, IL-6, TNF- α czy szereg chemokin i molekuł adhezji (51,52). IL-1, IL-6 i TNF- α są wydzielane przez aktywowane monocyty i makrofagi, posiadają zdolność stymulacji makrofagów jelitowych, neutrofilów, fibroblastów, komórek mięśni gładkich. Szczególną rolę odgrywa TNF- α , mający zdolność indukcji mikrouszkodzeń bariery jelitowej, indukcji apoptozy komórek nabłonka błony śluzowej i stymulacji szeregu chemokin, jak MMPs (ang. matrix metalloproteinases – metaloproteinaza macierzy), działającej bezpośrednio cytotoksycznie. TNF- α jest również czynnikiem stymulującym tworzenie

ziarniniaków zapalnych i w powiązaniu z IL-6 oraz IL-1 odpowiada za powstanie objawów klinicznych oraz stymulacji produkcji białek ostrej fazy w przebiegu wrzodziejącego zapalenia jelita grubego (53). Istotnym czynnikiem stymulującym rozwój zmian zapalnych jest również NF- κ B (ang. Nuclear Factor – κ B - czynnik jądrowy κ B), hamowanie jego aktywności jest jedną ze strategii zmniejszania aktywności zapalenia w chorobach zapalnych jelit. Czynnikiem stymulującym produkcję i wydzielanie NF- κ B mogą być IL-1, IL-6, TNF- α , jak również bezpośrednio bakterie czy wirusy (54). Opisane powyżej cytokiny prozapalne mogą wpływać nie tylko na powstawanie makroskopowych i mikroskopowych wykładników zapalenia, lecz także mieć związek z zaburzeniami funkcjonalnymi. Stwierdzono na przykład znamienne częstszy polimorfizm genów IL-6 i TNF- α u osób leczonych z powodu zespołu jelita drażliwego (55).

Ocena nasilenia zmian zapalnych stanowi jeden z istotnych elementów określenia stopnia zaawansowania CU, co ma istotny wpływ na decyzje dotyczące leczenia operacyjnego. Wśród innych czynników pomocnych w określeniu zaawansowania zmian w CU należą: rozległość zmian zapalnych, ich lokalizacja, obecność objawów pozajelitowych (56), oporność na steroidoterapię, nasilające się biegunki, obecność krwi w stolcu (57), obecność zmian makroskopowych jak zwężenia czy pseudopolipy, obciążenie rodzinne (58) czy wreszcie czas trwania choroby (59).

Objawy kliniczne wrzodziejącego zapalenia jelita grubego i choroby Leśniowskiego-Crohna są często bardzo podobne, zwłaszcza we wczesnym etapie, i manifestują się przede wszystkim krwistą biegunką z domieszką śluzu i ropy, niespecyficznymi bólami podbrzusza i stanami podgorączkowymi. Charakterystyczne jest okresowe nasilanie się i ustępowanie objawów. Z czasem jednak okresy remisji, czyli cofnięcia się zmian chorobowych, są coraz krótsze a nawroty przebiegają bardziej burzliwie. Często w przebiegu schorzeń zapalnych jelit (zwłaszcza CU) obserwujemy występowanie tak zwanych objawów pozajelitowych czyli schorzeń innych układów i narządów, takich jak pyodermia gangrenosum - zmiany zapalne skóry i tkanki podskórnej (o charakterze trudno gojących się, głębokich owrzodzeń), nawracające zapalenia stawów, zakrzepowe zapalenia żył, zwężenia w obrębie dróg żółciowych (mogące przebiegać z żółtaczką i prowadzić do ciężkich uszkodzeń wątroby), zapalenia siatkówki czy zapalenia błony naczyniowej gałki ocznej.

Różnice między wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego a chorobą Leśniowskiego-Crohna stają się zazwyczaj coraz wyraźniejsze w miarę trwania choroby. W przebiegu

wrzodziejącego zapalenia jelita grubego uwagę zwraca postępujące osłabienie i wyniszczenie chorego, narastająca niedokrwistość, nasilające się biegunki z coraz większą domieszką krwi, śluzu a nawet treści ropnej.

Pełne rozpoznanie obydwu jednostek możliwe jest dopiero po wykonaniu specjalistycznych badań, przede wszystkim endoskopii (rektoskopia, czyli oglądanie błony śluzowej odbytnicy i części esicy, wykonywana sztywnym przyrządem oraz kolonoskopia, czyli oglądanie błony śluzowej całego jelita grubego, wykonywana giętkim przyrządem), badań radiologicznych (pasaż górnego odcinka przewodu pokarmowego, wlew kontrastowy jelita grubego), badań immunologicznych (obecność określonych przeciwciał). Badaniem ostatecznie różnicującym obydwie schorzenia jest badanie mikroskopowe (histopatologiczne) wycinków błony śluzowej pobranych w trakcie endoskopii. Należy jednak podkreślić, iż w około 15% przypadków nie udaje się w sposób jednoznaczny zróżnicować tych schorzeń, rozpoznawane jest wtedy tzw. colitis indeterminans. Rozpoznanie takie stwarza duże problemy przy doborze odpowiedniego leczenia operacyjnego, jest ono bowiem odmienne w obydwu jednostkach chorobowych.

Zarówno wrzodziejące zapalenie jelita grubego jak i choroba Leśniowskiego-Crohna mogą wymagać interwencji chirurgicznej. W przypadku obydwóch schorzeń wskazania do zabiegu operacyjnego mogą mieć charakter nagły (konieczność operacji w ciągu kilku godzin) lub planowy. U chorych z wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego do wskazań nagłych należą ciężkie zaostrzenia zapalenia i tzw. postać piorunująca (colitis fulminans), ostre toksyczne rozszerzenie okrężnicy (toxic megacolon), masywne krwawienie i perforacja. We wszystkich tych sytuacjach ze względu na dużą progresję objawów klinicznych i ryzyko ciężkich powikłań konieczne jest wykonanie resekcji jelita grubego, najczęściej kolektomii sposobem Hartmanna z późniejszym wytworzeniem zbiornika (leczenie trzyetapowe). Zabieg planowy, wykonywany jest u chorych z wieloletnim przebiegiem choroby (ryzyko zmian nowotworowych), z ogniskami dysplazji w błonie śluzowej (na podłożu których dochodzi do rozwoju raka), źle znoszących lub słabo reagujących na leczenie zachowawcze oraz u dzieci i młodzieży ze spowodowaną chorobą opóźnieniem wzrostu i dojrzewania. Powszechnie zalecanym standardem jest proktokolektomią odtwórczą z czasową ileostomią pętlową (zabieg dwuetapowy) (4).

Wieloletni przebieg CU związany jest z podwyższonym ryzykiem nowotworzenia. Opinie dotyczące ryzyka rozwoju raka w przebiegu CU są bardzo zróżnicowane, począwszy od informacji o 60% ryzyka raka po 40 latach trwania choroby (60), skończywszy na oszacowaniu ryzyka jako zbliżonego do populacji normalnej (61). W olbrzymiej meta-analizie opartej na 116 badaniach stwierdzono, iż ryzyko raka jest zmienne i zależne od czasu trwania choroby, wynosi ono 2% po 10 latach, 8% po 20 latach i 18% po 30 latach, łączne ryzyko u statystycznego pacjenta wynosi 3,7% (62).

Obecność raka świadczy oczywiście o znacznym zaawansowaniu CU, skuteczna opieka medyczna powinna mieć na celu niedopuszczenie do wystąpienia zmian nowotworowych. W tym celu konieczne jest monitorowanie pacjentów i określanie stopnia zaawansowania choroby, mające wpływ na decyzje dotyczące ewentualnego leczenia operacyjnego. W określaniu nasilenia CU bierze się pod uwagę cały szereg czynników, jak zmiany mikro- i makroskopowe jelita grubego, rozległość zmian i ich lokalizację, objawy pozajelitowe, nasilenie zmian zapalnych i dysplastycznych, odpowiedź na farmakoterapię (56). Obecność dysplazji jest jednym z najistotniejszych czynników rokowniczych i decyzyjnych (63). Przykładem mogą być opinie o dopuszczalności operacji z pozostawieniem odbytnicy i wykonania zespolenia ileo-rektalnego w ściśle limitowanych i uzasadnionych przypadkach, np. u młodych kobiet, które nie mają jeszcze dzieci, gdzie podstawowym i koniecznym warunkiem takiego postępowania jest brak zmian dysplastycznych w pozostawionej odbytnicy (64). Należy jednak podkreślić dużą kontrowersyjność powyższych stwierdzeń i wciąż aktualny standard leczenia chirurgicznego polegający na resekcji całego jelita grubego.

Rozpoznanie dysplazji, zwłaszcza tzw. *flat dysplasia*, której nie towarzyszą widoczne makroskopowo zmiany w obrębie błony śluzowej jelita grubego jest jednak często trudne. O ile bowiem zmiany dysplastyczne w sporadycznym raku jelita grubego mają makroskopową najczęściej postać polipa, tak w CU niewiele różnią się od otaczającej błony śluzowej, która dodatkowo może być objęta szeregiem zmian makroskopowych, utrudniających identyfikację ognisk dysplazji (65). Mimo wszelkich zalet kolonoskopia pozostaje więc badaniem wciąż niewystarczającym dla precyzyjnej i pewnej diagnostyki dysplazji. Stąd też duże zainteresowanie badaniami molekularnymi, pozwalającymi na wczesne określenie ryzyka wystąpienia dysplazji i dalszych zmian nowotworowych (66).

4. Powikłania po proktokolektomii odtwórczej

Proktokolektomia odtwórcza z zespoleniem ileoanalnym i wytworzeniem zbiornika jelitowego jest zabiegiem dającym dobre wyniki czynnościowe i satysfakcjonującą jakość życia, obciążona jest jednak ryzykiem wystąpienia szeregu powikłań, zarówno wczesnych pooperacyjnych jak i odległych (67). Powikłania wczesne związane są przede wszystkim z techniką operacyjną i są to: krwawienie z linii zespolenia, nieuszczelnienie zespolenia, krwiak i ropień w obrębie otrzewnej, niedrożność, zaburzenia funkcji ileostomii czy zaburzenia oddawania moczu. Powikłania późne podzielić można na niespecyficzne i specyficzne dla proktokolektomii odtwórczej. Powikłania niespecyficzne charakterystyczne są dla wszystkich większych zabiegów chirurgicznych w obrębie miednicy, jak przednia niska resekcja odbytnicy, brzuszno-kroczoowa resekcja odbytnicy, kolektomia z zespoleniem ileo-rektalnym czy proktokolektomia odtwórcza. Do najczęstszych z nich należą zakażenia tkanek miękkich w obrębie miednicy, niedrożność jelita, impotencja, dysfunkcja aparatu zwieraczowego, dysfunkcja układu moczowego czy przetoki jelitowe (jelitowo-skórne, jelitowo-pochwowe, jelitowo-jelitowe, jelitowo-pęcherzowe). Do powikłań swoistych należeć będą zapalenia zbiornika jelitowego, zapalenia pozostawionego mankieta błony śluzowej odbytnicy (tzw. „*cuffitis*”), zapalenia lub zwężenie zespolenia odbytowo-zbiornikowego czy też pojawienie się zmian dysplastycznych w obrębie błony śluzowej zbiornika jelitowego.

Najczęstszym powikłaniem jest zapalenie błony śluzowej zbiornika jelitowego. Częstość jego występowania określa się na około 23-60% (68,69,70), przyjmuje się, że 50% pacjentów do roku po zamknięciu ileostomii odbarczającej będzie mieć co najmniej 1 epizod „*pouchitis*” (71). Znacznym problemem pozostaje duża rozbieżność danych literaturowych dotyczących „*pouchitis*”, od 2,9% do 77% w niektórych populacjach (72,73). Rozbieżności dotyczą również szeregu innych danych klinicznych. Według niektórych badań zapalenie zbiornika występuje częściej u mężczyzn (74), według innych u kobiet (75). Palenie papierosów bywa uważane za czynnik zwiększający ryzyko zapalenia zbiornika (74), nie mający wpływu na częstość występowania zapalenia czy nawet związany ze zmniejszeniem ryzyka zapalenia błony śluzowej zbiornika jelitowego (76,77). Wśród przyczyn tych rozbieżności wymienia się zazwyczaj różne kryteria rozpoznania, czasy obserwacji chorych, kwalifikację do badań, kryteria wykluczające, obecność w grupie badanej chorych z ostatecznym rozpoznaniem choroby Crohna (71). Do charakterystycznych, aczkolwiek nieswoistych, objawów klinicznych zapalenia zbiornika jelitowego należą bóle brzucha,

zwłaszcza przy wypróżnieniu, luźne stolce z domieszką śluzu i krwi, niemożność wstrzymania stolca, podwyższona ciepłota ciała oraz biegunka, która szybko doprowadzić może do ciężkiego odwodnienia (78). Zapalenia o ciężkim przebiegu, przewlekłe lub nieprawidłowo leczone doprowadzić mogą do wyniszczenia chorego. Wśród objawów ogólnych towarzyszących „*pouchitis*”, zwłaszcza u chorych operowanych z powodu wrzodziejącego zapalenia jelita grubego, wymienia się także zapalenie stawów oraz zmiany skórne (71). Powszechnie przyjmuje się, że zapalenie zbiornika jelitowego występuje częściej u chorych operowanych z powodu wrzodziejącego zapalenia jelita grubego niż polipowatości rodzinnych. Podawana w literaturze częstość występowania mieści się w bardzo szerokich granicach 5-70% a rozbieżność ta w dużej mierze wynika z przyjętych w danym ośrodku kryteriów rozpoznania zapalenia błony śluzowej zbiornika (71,78).

Etiologia zapalenia błony śluzowej zbiornika jelitowego nie jest nadal jednoznacznie wyjaśniona. Czynniki wywołujące zapalenie zbiornika możemy podzielić na pierwotne i wtórne (71). Najczęściej wymieniane czynniki pierwotne zapalenia to zastój treści jelitowej, zaburzony skład flory bakteryjnej (stosunek bakterii tlenowych do beztlenowych), zaburzenie metabolizmu kwasów żółciowych przez patogenną florę jelitową (z pierwotnych kwasów żółciowych powstają wtórne, nie wchłaniające się i uszkadzające błonę śluzową), spadek ilości krótkołańcuchowych kwasów tłuszczowych (np. masłowego), pełniących funkcje energetyczne, wolne rodniki i nadprodukcja tlenu azotu (wyzwalanie kaskady zapalnej) (79). Wielu zwolenników ma teoria, iż zapalenie błony śluzowej zbiornika ma podłoże autoimmunologiczne i jest niejako remanifestacją wrzodziejącego zapalenia jelita grubego. Potwierdzać ten fakt może znacznie częstsze występowanie zapaleń błony śluzowej jelita zbiornika jelitowego u chorych operowanych z powodu wrzodziejącego zapalenia jelita grubego, z drugiej jednak strony obecność tego typu zapaleń u chorych z zespołami polipowatości rodzinnych sugeruje bardziej złożone tło zmian zapalnych. Wśród czynników rozwoju zapalenia wymienia się również występowanie zmian zapalnych w końcowym odcinku jelita cienkiego, tworzącego zbiornik, przed wykonaniem zabiegu proktokolektomii odtwórczej. Zmiany takie, często na poziomie submikroskopowym, stwierdza się u kilkunastu procent chorych operowanych z powodu wrzodziejącego zapalenia jelita grubego (80). Czynniki wtórne – następstwa a niekiedy powikłania działań chirurgicznych. – to najczęściej niedokrwienie, długa ślepa pętla na końcu zbiornika, odczyn zapalny w otoczeniu zbiornika, pozostawiony długi mankiet zmienionej chorobowo błony śluzowej odbytnicy lub zwężenie

zespolenia powodujące zastój treści jelitowej w zbiorniku i możliwość nadmiernego namnażania patogennej flory jelitowej (74). Coraz częściej podkreślana teza o etiologii bakteryjnej zapaleń (68,70) potwierdzana jest empirycznie dużą skutecznością terapii antybiotykowej, najczęściej z użyciem metronidazolu i ciprofloksacyny (81).

Zapalenia pozostawionego fragmentu błony śluzowej odbytnicy (tzw „*cuffitis*” – ang cuff: mankiet) występuje u około 15% pacjentów poddanych proktokolektomii odtwórczej z powodu wrzodziejącego zapalenia jelita grubego (67,82). W pozostawionym fragmencie błony śluzowej dochodzi do dalszego postępowania zmian zapalnych wraz ze współwystępującymi objawami klinicznymi, jak krwawienie, biegunki, dolegliwości bólowe. Objawy te wymagają różnicowania z zapaleniem błony śluzowej zbiornika jelitowego. Rozstrzygający charakter ma badanie endoskopowe wraz z biopsją. Leczenie zachowawcze opiera się na podobnych zaleceniach jak leczenie zachowawcze w przebiegu wrzodziejącego zapalenia jelita grubego. U części chorych konieczny jest zabieg operacyjny i usunięcie pozostawionego fragmentu odbytnicy nad linią grzebieniastą, co może wiązać się również z koniecznością usunięcia zbiornika jelitowego.

Zwężenie zespolenia kanału odbytu ze zbiornikiem jelitowym jest stosunkowo rzadko występującym powikłaniem, obecnym u około 2% pacjentów (83). Wpływa ono w sposób niekorzystny na jakość życia chorych, może też stanowić istotny czynnik rozwoju zapalenia zbiornika jelitowego (84). W przypadku zwężenia zespolenia standardowym postępowaniem jest jego poszerzanie. Jest ono możliwe do wykonania w warunkach poradni w trakcie badania *per rectum*. W bardziej zaawansowanych przypadkach konieczne jest poszerzanie z użyciem balonów endoskopowych. Zaleca się używanie balonów z możliwością kontroli ciśnienia.

Znacznie rzadziej niż zmiany zapalne opisywane są zmiany dysplastyczne i złośliwe błony śluzowej zbiornika jelitowego. W grupie chorych poddanych proktokolektomii odtwórczej z powodu FAP zmiany dysplastyczne i nowotworowe występują częściej i związane są z molekularnym podłożem schorzenia uwarunkowanego genetycznie mutacją w obrębie genu APC. Częstość zmian dysplastycznych u chorych operowanych z powodu CU jest mniejsza, tu również widoczna jest duża rozbieżność prezentowanych wyników. W dużej metaanalizie 23 badań obejmujących 2040 pacjentów dane dotyczące częstości występowania dysplazji wahały się od 0 do 18,5%, a średnie ryzyko dysplazji oceniono na 1,1% (85).

Ogólnie ryzyko to określa się jako bardzo niskie, nawet przy długim, 15-20 lat okresie obserwacji (86,87). Sugeruje się, iż przewlekłe zmiany zapalne o dużym nasileniu, zwłaszcza przy współwystępującym zanikowym zapaleniu błony śluzowej „*chronic atrophic pouchitis*” jest istotnym czynnikiem rozwoju dysplazji i nowotworów (88,89). W grupie pacjentów z zapaleniem błony śluzowej typu C po 30 latach od zabiegu dysplazję rozpoznano w 9,1-27,3%, zależnie od oceniającego patologa (90).

Nie wszystkie badania potwierdzają jednak tą zależność. W grupie 42 chorych z przewlekłym zapaleniem zbiornika badanych średnio po 8,3 latach po zabiegu nie stwierdzono żadnego przypadku dysplazji, nawet, gdy ze względu na nasilenie zmian zapalnych trzeba było resektować zbiornik (90).

Mimo tak małego odsetka dysplazji obecne są doniesienia o transformacji złośliwej w obrębie zbiornika i „*anal transitional zone*” u chorych po proktokolektomii odtwórczej. Od roku 1990 opisano co najmniej 22 przypadki raka (38,88,91). Nowotwory te to w większości gruczolakoraki w obrębie nabłonka przejściowego, aczkolwiek obecne są również doniesienia o rakach w samym zbiorniku, najczęściej o charakterze gruczolakoraka, znacznie rzadziej przypadki raków płaskonabłonkowych (89,92). Zmiany złośliwe zbiornika i ATZ powstają, podobnie jak dysplazja, najczęściej na podłożu przewlekłych zmian zapalnych (93). Obecne są jednak przypadki raka bez wcześniejszego zapalenia zbiornika (94).

Celem wykrycia zmian dysplastycznych czy nowotworowych niezbędne jest badanie endoskopowe zbiornika wraz z biopsją (71). Szczególnie jest to istotne przy występowaniu przewlekłych zmian zapalnych zbiornika (78,93). Większość autorów zaleca endoskopię z biopsją również jako niezbędny element diagnostyki zapalenia błony śluzowej zbiornika jelitowego (69). Badanie histopatologiczne stanowi istotny element diagnostyki przewlekłego zapalenia zbiornika (95,96). Badanie to wykonuje się najczęściej giętkim sigmoidoskopem lub esofagogastroskopem (97).

Obecne są jednak głosy krytyczne, sugerujące wykonywanie tylko endoskopii bez biopsji jako równie skutecznej a bardziej efektywnej (cost-effective) czy nawet rozpoznawanie „*pouchitis*” tylko na podstawie objawów klinicznych i podatności na leczenie z użyciem metronidazolu lub ciprofloksacyny (98, 99).

W przypadku badań endoskopowych z biopsją kolejne problemy to ilość i miejsce pobrania wycinków. Do badań kontrolnych zazwyczaj pobiera się kilka wycinków, w ilości od 4 do 10 z proksymalnej, środkowej i dystalnej części zbiornika (87,100). W przypadku widocznej błony śluzowej typu odbytniczego również należy pobrać wycinki z tego odcinka (86). Dodatkowym wskazaniem są oczywiście miejsca zmienione zapalnie makroskopowo (97).

Osobnym zagadnieniem w przypadku chorych operowanych z powodu zespołów polipowatości rodzinnych pozostaje obecność desmoidów. Desmoidy czyli włókniakowatość naciekowa, są guzami o charakterze niezłośliwym. Jednakże specyficzny charakter wzrostu tych guzów, polegający na ścisłym przyleganiu do otaczających narządów oraz ich znacznemu uciskowi przez masę guza czyni z nich istotny problem kliniczny. Część z tych zmian ma charakter nieresekcyjny, leczenie polega przede wszystkim na stosowaniu niesterydowych leków przeciwzapalnych, cytostatyków bądź naświetlaniu (101). Obecność desmoidu nie stanowi bezpośredniego następstwa proktokolektomii odtwórczej i nie jest zazwyczaj zaliczana do jej powikłań. Jednakże część autorów wiąże uraz operacyjny i rozległą laparotomię ze zwiększonym ryzykiem powstawania desmoidów, przede wszystkim w ranie (102).

5. Ocena wyników leczenia operacyjnego

Przy ocenie efektu wykonanej proktokolektomii odtwórczej najistotniejszym parametrem docelowym jest jakość życia chorych po zabiegu operacyjnym, determinująca zazwyczaj osobiste, społeczne i zawodowe funkcjonowanie chorego. Jakość życia operowanych chorych jest najczęściej związana z obecnością powikłań, najczęściej zapalenia zbiornika, nie jest jednak prostą ich pochodną. Samopoczucie chorego przed zabiegiem, akceptacja konieczności leczenia operacyjnego, wsparcie rodziny i możliwość wykonywania pracy jak przed zabiegiem często wpływają na jego jakość życia po zabiegu operacyjnym w większym stopniu niż obiektywne wykładniki kliniczne funkcji zbiornika jelitowego. Istnieje szereg skal i modeli badania jakości życia. Najprostsze oparte są na podawanej przez chorych wartości liczbowej z wybranego przedziału, zazwyczaj 0 do 10, najlepiej opisujących jakość ich funkcjonowania. Bardziej rozbudowane skale, jak powszechnie stosowana SF-12 czy SF-36 składają się z całego szeregu znacznie bardziej szczegółowych pytań dotyczących podstawowych aspektów życia, suma kolejno uzyskanych punktu daje ostateczny wynik.

Wydaje się, z doświadczenia klinicznego, iż najbardziej przydatne są proste, łatwe dla chorego i szybkie do przeprowadzenia badanie jakości życia. Bez względu na przyjęty w danym ośrodku standard określenie aktualnego subiektywnego samopoczucia chorego powinno stanowić niezbędny element badania kontrolnego (71,74).

Istnieje również cały szereg badań dodatkowych, pozwalających na bardziej obiektywną i porównywalną ocenę funkcji i morfologii wytworzonego zbiornika jelitowego. Należą do nich przede wszystkim:

- badanie endoskopowe wraz z biopsją, pozwalające na rozpoznanie i określenie nasilenia zapalenia błony śluzowej zbiornika jelitowego. Istnieje kilka skal oceny zapalenia, jedną z najczęściej obecnie stosowanych jest zmodyfikowana skala PDAI / Pouchitis Disease Activity Index/, przedstawiona przez zespół Mayo Clinic w roku 1994 (103).

- manometria anorektalna jest badaniem czynnościowym, pozwalającym przede wszystkim na ocenę prawidłowości funkcjonowania aparatu zwieraczowego oraz określenie pojemności i podatności zbiornika jelitowego

- oznaczanie aktywności enzymów granulocytarnych w stolcu daje możliwość określenia zapalenia zbiornika w sposób obiektywny, nieinwazyjny i powtarzalny. Uzyskane wyniki ilościowe pozwalają także na monitorowanie skuteczności leczenia zapaleń zbiornika

- badania radiologiczne służą przede wszystkim ocenie drożności zbiornika jelitowego i zespolenia zbiornika z kanałem odbytu. Wykonuje się je standardowo przed zabiegiem odtworzenia ciągłości przewodu pokarmowego celem potwierdzenia prawidłowego pasażu przez wyłączony, dystalny odcinek jelita cienkiego.

Badania kontrolne zbiornika jelitowego u chorych po proktokolektomii odtwórczej stanowią stały element opieki pooperacyjnej w tej grupie chorych. Częstość tych badań, zakres oraz czas rozpoczęcia nie są jednoznacznie określone i zależą przede wszystkim od standardu przyjętego w danym ośrodku (69,71,96). Mimo, iż proktokolektomia odtwórcza u pacjentów z wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego i zespołami polipowatości rodzinnych wykonywana jest tak samo, to jednak odmiennosc etiologii i kliniki obydwu schorzeń wpływać może na znaczne różnice w przebiegu pooperacyjnym. Celem pracy jest określenie różnic w przebiegu pooperacyjnym pomiędzy chorymi operowanymi z powodu wrzodziejącego zapalenia jelita grubego i zespołami polipowatości.

III. Cele pracy:

Celem niniejszej pracy jest:

1. Określenie najczęstszych powikłań klinicznych u chorych po proktokolektomii odtwórczej z powodu wrzodziejącego zapalenia jelita grubego oraz po proktokolektomii odtwórczej z powodu polipowatości rodzinnej jelita grubego
2. Określenie różnic w przebiegu pooperacyjnym w badanych grupach chorych
3. Korelacja danych klinicznych z oceną nasilenia zapalenia zbiornika jelitowego
4. Określenie specyfiki postępowania pooperacyjnego u chorych z zapaleniem zbiornika jelitowego

IV. Materiał i metoda

Analizowano grupę 139 chorych po proktokolektomii odtwórczej wykonanej w latach 1985-2008. W grupie tej 88 chorych operowanych było z powodu wrzodziejącego zapalenia jelita grubego, 51 z powodu polipowatości rodzinnej. Chorzy poddani byli leczeniu operacyjnemu w Klinice Chirurgii Ogólnej, Gastroenterologicznej i Endokrynologicznej oraz Klinice Chirurgii Ogólnej i Kolorektalnej Uniwersytetu Medycznego im. K. Marcinkowskiego w Poznaniu. Do oceny wykorzystano dane kliniczne pochodzące z badań kontrolnych wykonywanych w latach 2004 -2008. Badania miały charakter retrospektywny i opierały się na analizie wyników przeprowadzonych badań kontrolnych w Poradniach Przyklinicznych.

Technika zabiegu

Pierwszych 27 pacjentów było operowanych techniką szwu ręcznego bez użycia staplera. Wiązało się to z wykonaniem mucosectomii. Kolejni pacjenci operowani byli techniką podwójnych staplerów z wytworzeniem zespolenia zbiornika z kanałem odbytu przy pomocy staplera okrężnego 28-34 mm, dobieranego indywidualnie. 97 pacjentów było operowanych ze wskazań planowych, w grupie tej wykonano 91 zabiegów dwuetapowych (proktokolektomia odtwórcza w pierwszym etapie, likwidacja stomii w drugim etapie) oraz 6 zabiegów trzyetapowych (kolektomia sposobem Hartmanna w pierwszym etapie, wytworzenie zbiornika z zespoleniem zbiornika z kanałem odbytu oraz czasowej ileostomii w drugim etapie oraz likwidacja stomii w trzecim etapie). 42 pacjentów operowanych było ze wskazań nagłych lub pilnych, w grupie tej wykonano 34 zabiegi trzyetapowe i 8 zabiegów dwuetapowych.

Badanie kliniczne:

Przyjętym standardem tych badań było coroczne badanie kliniczne wraz z badaniem endoskopowym zbiornika poszerzonym o wykonanie biopsji oraz ewentualnie innych badań zależnie od objawów zgłaszanych przez chorego. Badania endoskopowe wykonywane były w zdecydowanej większości ambulatoryjnie przy pomocy sztywnego rektosigmoidoskopu średnicy 8mm lub 15 mm, zależnie od szerokości zespolenia ocenianego w badaniu per rectum. W części przypadków do badania używanego giętkiego kolonoskopu. Celem pełnej oceny stopnia przebudowy błony oraz weryfikacji zmian zapalnych oznaczanych przy pomocy skali PDAI u chorych standardowo pobierano wycinki błony śluzowej. Zazwyczaj pobierano 2 wycinki – ze środkowej części zbiornika oraz okolicy zespolenia.

Badanie endoskopowe:

Przyjętym standardem od początku wykonywania zabiegów proktokolektomii odtwórczej było coroczne badanie kliniczne wraz z badaniem endoskopowym zbiornika poszerzonym o wykonanie biopsji oraz ewentualnie innych badań zależnie od objawów zgłaszanych przez chorego. Badania wykonywane były częściej, jeśli u chorego wystąpiły niepokojące objawy kliniczne (nasilone biegunki, krew, śluz w stolcu, zaburzenia defekacji). Badania endoskopowe wykonywane były w zdecydowanej większości ambulatoryjnie przy pomocy sztywnego rektosigmoidoskopu średnicy 8mm lub 15 mm, zależnie od szerokości zespolenia ocenianego w badaniu per rectum. W części przypadków do badania używanego giętkiego kolonoskopu. W uzasadnionych przypadkach (znaczne zmiany zapalne okolicy odbytu i kanału odbytu, znacznego stopnia zwężenie zespolenia, konieczność oceny przetok okołodbytnicznych) badanie było wykonywane w krótkim znieczuleniu ogólnym. Badania endoskopowe wykonywane były przez stały zespół 4 chirurgów z wieloletnim doświadczeniem w ocenie endoskopowej zbiorników jelitowych.

Lekarz wykonujący endoskopię wypełniał część ankiety dotyczącej skali PDAI endoskopowej oceny zapalenia zbiornika jelitowego, dokonywał również niezależnej, subiektywnej makroskopowej oceny zbiornika stwierdzając zapalenie błony śluzowej zbiornika jelitowego lub jego brak (ocena 1 lub 0).

Celem pełnej oceny stopnia przebudowy błony oraz weryfikacji zmian zapalnych oznaczanych przy pomocy skali PDAI u chorych standardowo pobierano wycinki błony śluzowej. Zazwyczaj pobierano 2 wycinki – ze środkowej części zbiornika oraz okolicy zespolenia. Wycinki były również każdorazowo pobierane z widocznych zmian makroskopowych błony śluzowej zbiornika, zespolenia i kanału odbytu jak polipy, owrzodzenia, pogrubienia fałdów, odczyny zapalne itd. Ze względu na brak standardowo pobieranych wycinków oraz jednoznacznych protokołów klinicznych w pracy nie analizowano zmian w obrębie kanału odbytu (cuffitis, dysplazja, neo w kanale odbytu).

Łącznie w latach 2004-2009 wykonano 846 badań endoskopowych w obydwu ośrodkach w okresie od 2 do 19 lat po operacji odtwórczej. W badaniach wykonanych w obu ośrodkach nie stwierdzono istotnych powikłań, w 5 przypadkach po pobraniu wycinka stwierdzono niewielkie krwawienie, które ustało samoistnie (2 przypadki) lub wymagało koagulacji (3 przypadki). Żaden chory nie wymagał hospitalizacji.

Zapalenie zbiornika rozpoznawane było na podstawie skali PDAI, gdy u chorego stwierdzono co najmniej 7 punktów (99). Przewlekłe zapalenie rozpoznawano u pacjentów, u których w ciągu 12 kolejnych miesięcy stwierdzano co najmniej 3 epizody zapalenia, przy czym w trakcie co najmniej jednego było ono potwierdzone w badaniu endoskopowym wraz z biopsją. Kolejne epizody „*pouchitis*” rozpoznawane były na podstawie endoskopii z biopsją, endoskopii bez biopsji, aktywności enzymów granulocytarnych w stolcu lub objawów klinicznych. Badanie histopatologiczne było wykonywane każdorazowo przez dwóch specjalistów histopatologów – w ramach przyjętej standardowo procedury jeden z nich dokonywał oceny, drugi zatwierdzał wynik po ponownej ocenie wycinka. Każdorazowo wynik badania wycinka zawierał stopień zapalenia w skali Moskowitza oraz atrofii kosmków w skali Laumoniera. Badane wycinki błony śluzowej zbiornika oceniano również pod kątem wystąpienia zmian dysplastycznych lub nowotworów złośliwych

Każdorazowo oceniano również objawy kliniczne zgłaszane przez chorych: zwiększoną ilość stolcy w ciągu dnia i w nocy (dwukrotnie więcej niż normalnie), domieszkę krwi i/lub śluzu, dolegliwości bólowe jamy brzusznej oraz podwyższoną ciepłotę ciała $\geq 37,8^{\circ}\text{C}$. Oceniano również obecność zwężenia zespolenia, dysplazji, nowotworzenia, objawów pozajelitowych, ryzyko ponownego wyłonienia stomii, ryzyko usunięcia zbiornika. Opisane powyżej dane zgromadzone zostały w formie bazy danych arkusza Excell i poddane analizie statystycznej.

Analiza powikłań

Analizowano istotne klinicznie powikłania, wymagające interwencji chirurgicznej bądź w sposób istotny wpływający na obniżenie jakości życia u chorych. Zabiegi chirurgiczne wykonywane były w obydwu ośrodkach, z których pochodzili analizowani pacjenci. Ze względu na charakter pracy oceniano powikłania późne. Powikłania wczesne (okres okołoperacyjny) nie były analizowane. Oceniano:

- obecność zapalenia zbiornika jelitowego
- stopień atrofii błony śluzowej zbiornika jelitowego
- obecność dysplazji błony śluzowej zbiornika jelitowego
- obecność nowotworów złośliwych błony śluzowej zbiornika jelitowego.
- konieczność ponownego wyłonienia stomii (ileostomii pętłowej)

- konieczność usunięcia zbiornika jelitowego (resekcja brzuszno kroczoza wraz z usunięciem zwieraczy i wyłonieniem ileostomii końcowej)
- nietrzymanie stolca znacznego stopnia (stopień czwarty w skali I-IV, oznaczający stałe nietrzymanie wysiłkowe i spoczynkowe stolca i gazów), wymagające stałego noszenia wkładek higienicznych i znacznie obniżające jakość życia chorych
- obecność desmoidów (włókniakowatość naciekowa) w obrębie blizny po proktokolektomii odtwórczej. Desmoidy rozpoznawane były na podstawie USG, weryfikowane w badaniu KT i ostatecznie potwierdzone w badaniu histopatologicznym.

Rozpoznanie zapalenia zbiornika, atrofii kosmków, dysplazji i nowotworów złośliwych

Skala PDAI opiera się na łącznej ocenie cech klinicznych, endoskopowych i histologicznych (tzw. indeksu histologicznego Moskowitza).

Cechy kliniczne to: bóle brzucha, ilość stolcy ≥ 2 stolce/dzień, temperatura ciała $\geq 37,8^{\circ}\text{C}$, krwawienie. Oceniane cechy endoskopowe to krwawienie kontaktowe, wydzielina, obrzęk błony śluzowej, nadżerki, brak siatki naczyniowej, ziarnina. Każdej z tych cech przyporządkowany jest jeden punkt. W badaniu histologicznym w przypadku zapaleń ostrych ocenia się obecność nacieku zapalnego (mały-1 pkt, średni+ropnie w kryptach-2 pkt, ciężki+ropnie w kryptach – 3 pkt), obecność owrzodzeń (<25% pola widzenia - 1 pkt, 25-50% - 2 pkt, >50% - 3 pkt), w przypadku zapaleń przewlekłych oceniany jest naciek zapalny (mały - 1, średni –2, ciężki –3) oraz zanik kosmków (częściowy – 1, prawie całkowity –2, całkowity – 3). Ostateczna ocena opiera się na zsumowaniu wszystkich punktów, zapalenie rozpoznawano, gdy suma punktów była równa lub większa od 7. Skala PDAI przedstawiona została w tabeli poniżej.

Tabela 1 Skala oceny aktywności zapalnej w zbiorniku jelitowym – PDAI (Pouchitis Disease Activity Index) (103).

Kryteria	Liczba punktów
Kryteria kliniczne	0-6
Częstość oddawania stolca na dobę	
-jak zwykle	0
-1-2 stolców na dobę więcej niż przed zabiegiem	1
-3 lub więcej stolców na dobę	2
Krwawienie ze zbiornika	
-brak lub rzadko	0
-obecne codziennie	1
Nagłe parcie na stolec i/lub bóle brzucha	
- brak	0
-czasami	1
-często	2
Gorączka (temp > 37.8°C)	
-brak	0
-obecna	1
Kryteria endoskopowe	0-6
-obrzęk błony śluzowej zbiornika	1
-ziarnina	1
-krwawienie kontaktowe	1
-brak siatki nacyniowej	1
-wysięk / wydzielina	1
-owrzodzenia	1
Kryteria histologiczne (skala Moskowitz)	0-6

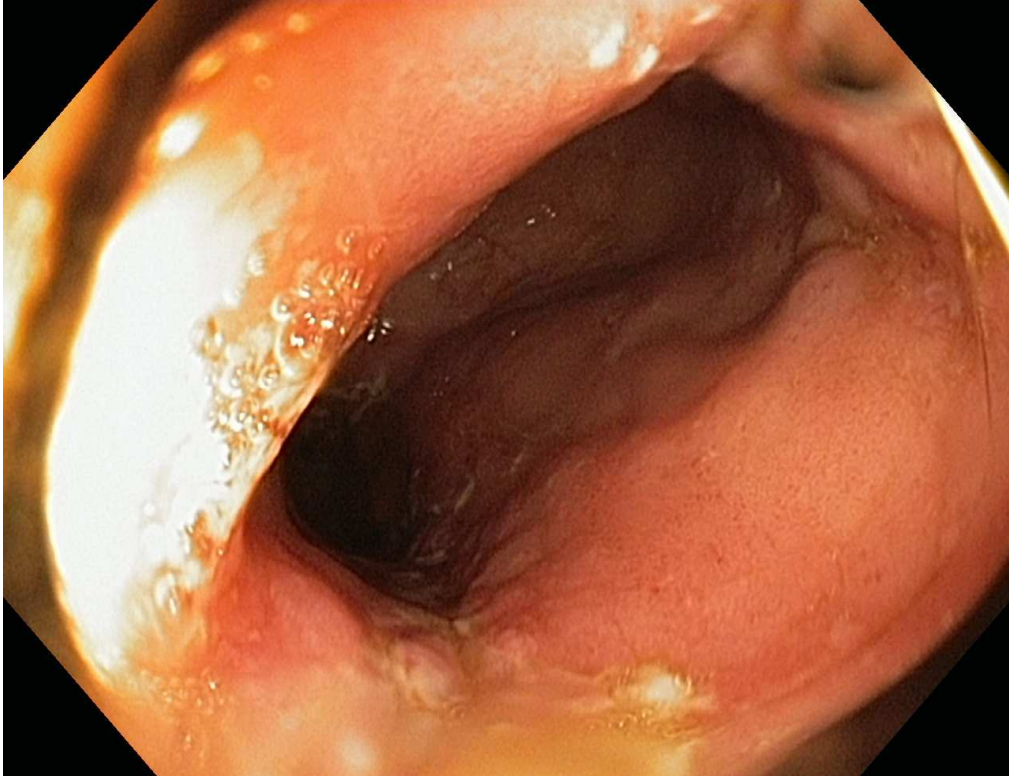


Fig. 9 Błona śluzowa zbiornika jelitowego, brak wykładników stanu zapalnego. (Materiał własny)

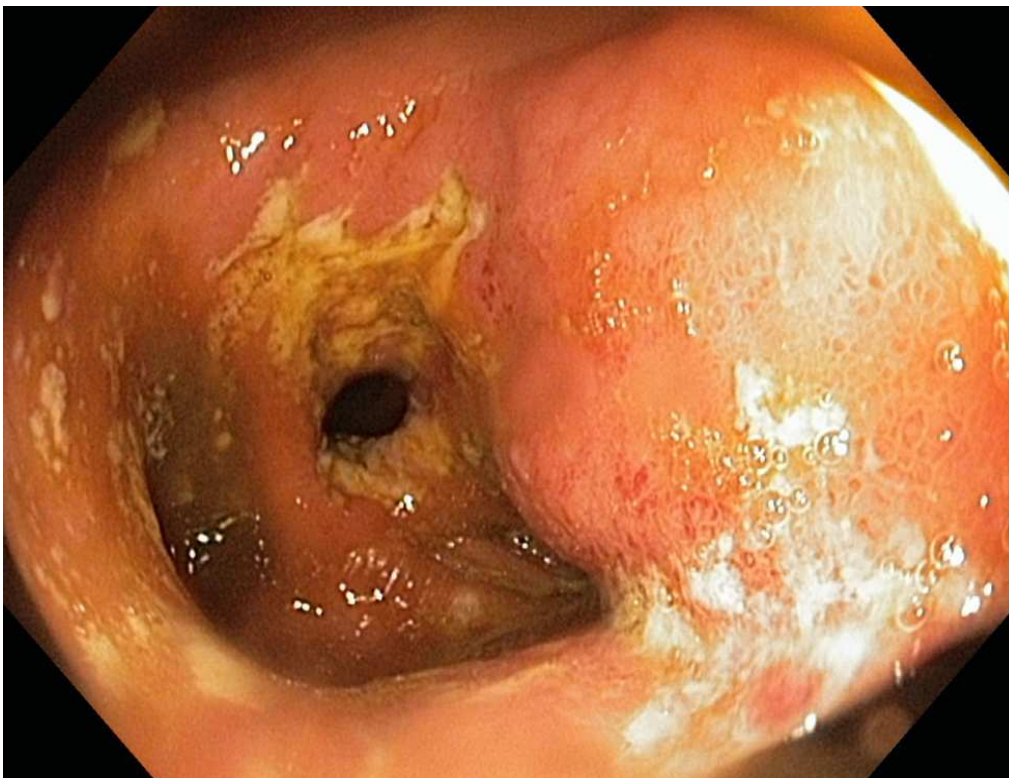


Fig. 10 Błona śluzowa zbionika jelitowego, widoczne wykładniki zapalenia: owrzodzenia, włóknik, wybroczyny, obrzęk. (Materiał własny)

Przewlekłe zapalenie rozpoznawano u pacjentów, u których w ciągu 12 kolejnych miesięcy stwierdzano co najmniej 3 epizody zapalenia, przy czym w trakcie co najmniej jednego było ono potwierdzone w badaniu endoskopowym wraz z biopsją. Kolejne epizody „*pouchitis*” rozpoznawane były na podstawie endoskopii z biopsją, endoskopii bez biopsji, aktywności enzymów granulocytarnych w stolcu lub objawów klinicznych. Badanie histopatologiczne było wykonywane każdorazowo przez dwóch specjalistów histopatologów – w ramach przyjętej standardowo procedury jeden z nich dokonywał oceny, drugi zatwierdzał wynik po ponownej ocenie wycinka. Każdorazowo wynik badania wycinka zawierał stopień zapalenia w skali Moskowitza oraz atrofii kosmków w skali Laumoniera.

Skala Laumoniera służyła ocenie przebudowy błony śluzowej jelita cienkiego w kierunku błony śluzowej jelita grubego. Skala ma charakter czteropunktowy, gdzie kolejne punkty oznaczają odpowiednio (V – długość kosmków, C głębokość krypt)

I°: wzrost ilości komórek śluzowych, normalna długość kosmków (550 μm); C/V < 0,27

II°: wzrost ilości komórek śluzowych, obniżenie wysokości kosmków (< 500 μm); C/V 0,2-1

III°: Wzrost ilości komórek śluzowych, dalsze obniżanie wysokości kosmków (150-200 μm); C/V 1-2; zmiany w obrębie jąder komórkowych, wakuolizacja komórek absorbcyjnych, naciek zapalny w obrębie blaszki właściwej błony śluzowej.

IV°: “kolonizacja” (wzrost ilości komórek śluzowych >45% populacji komórek błony śluzowej, znaczne skrócenie długości kosmków (< 200 μm); C/V >2; nasilony naciek zapalny w obrębie blaszki właściwej błony śluzowej.

Dysplazję rozpoznawano na podstawie standardowych badań histopatologicznych w ramach opisanego powyżej standardowego badania wykonywanego przez dwóch histopatologów. Dysplazja oceniana była w dwustopniowej skali jako dysplazja stopnia małego lub dysplazja stopnia dużego.



Fig. 11 Zbiornik jelitowy z licznymi polipami (stan po proktokolektomii odtwórczej z powodu FAP przed 12 laty). (Materiał własny)

Manometria anorektalna:

Manometria anorektalna wykonana została u wszystkich badanych chorych. Badanie wykonano w trybie ambulatoryjnym, zgodnie z obowiązującą procedurą chorzy nie byli przygotowywani do badania (bez lewatywy, czopków, środków przeczyszczających). Do badań użyto sondy przepływowej ośmiokanałowej zakończonej balonem. Pacjentów układano na kozetce w pozycji na lewym boku z podkurczonymi kolanami. Badania wykonywano po wypróżnieniu, bez specjalnego przygotowania chorych. Po wprowadzeniu sondy przez odbyt do odbytnicy odczekiwano 5 minut umożliwiając układowi zwieraczowemu adaptację do nowych warunków i przeprowadzano badanie. Dane rejestrowane były za pomocą systemu PC Polygraf HR służącemu do stacjonarnych badań górnego i dolnego odcinka przewodu pokarmowego. Analiza danych odbywała się przy użyciu oprogramowania Polygram firmy

Synectics Medical. Badano następujące parametry: - ciśnienie spoczynkowe w odbytnicy, - ciśnienie spoczynkowe w górnej części kanału odbytu, - ciśnienie spoczynkowe w dolnej części kanału odbytu, - maksymalne ciśnienie skurczowe w górnej części kanału odbytu, - maksymalne ciśnienie skurczowe w dolnej części kanału odbytu, - różnicę ciśnień między górną częścią kanału odbytu a odbytnicą podczas kaszlu, - różnicę ciśnień między dolną częścią kanału odbytu a odbytnicą podczas kaszlu, - obecność hamującego odruchu odbytniczo-odbytowego, - próg czucia (objętość progowa wywołująca pierwsze wrażenie czuciowe podczas wypełniania balonu), - próg parcia (objętość progowa wywołująca potrzebę oddania stolca podczas wypełniania balonu), - objętość maksymalną (maksymalna objętość balonu tolerowana przez pacjenta), - podatność odbytnicy (stosunek przyrostu objętości do przyrostu ciśnienia w odbytnicy, obliczana dla objętości maksymalnej)

Analiza statystyczna

Częstość występowania dysplazji, raka i niepowodzeń wykonanego zbiornika w różnym czasie po zabiegu przedstawiono w postaci tabel liczb bezwzględnych i procentów całkowitej liczebności badanych grup. Analizę jednoczynnikową częstości występowania poszczególnych powikłań po zabiegu porównywano testem dokładnym Fisher'a.

Analizę wieloczynnikową przeprowadzono metodą regresji logistycznej. Badano zależność między występowaniem zapalenia błony śluzowej zbiornika a występowaniem dysplazji małego i dużego stopnia i oszacowano iloraz szans występowania dysplazji u pacjentów z zapaleniem.

Estymację czasu pojawienia się dysplazji jako dodatkowego niekorzystnego czynnika u pacjentów z zapaleniem zbiornika. przeprowadzono metodą Kaplan'a-Meier'a.

Obliczenia statystyczne wykonano przy pomocy programu StatXact (Cytel Inc) oraz MedCalc (MedCalc Software).

V. Wyniki

1. Obecność powikłań klinicznych u chorych po proktokolektomii odtwórczej z powodu wrzodziejącego zapalenia jelita grubego i polipowatości rodzinnej

Istotne klinicznie powikłania stwierdzono u 45 chorych (32,4%), u części występowały równocześnie dwa lub więcej powikłania, jak na przykład obecność zapalenia i dysplazji czy obecność raka i konieczność chirurgicznego usunięcia zbiornika jelitowego.

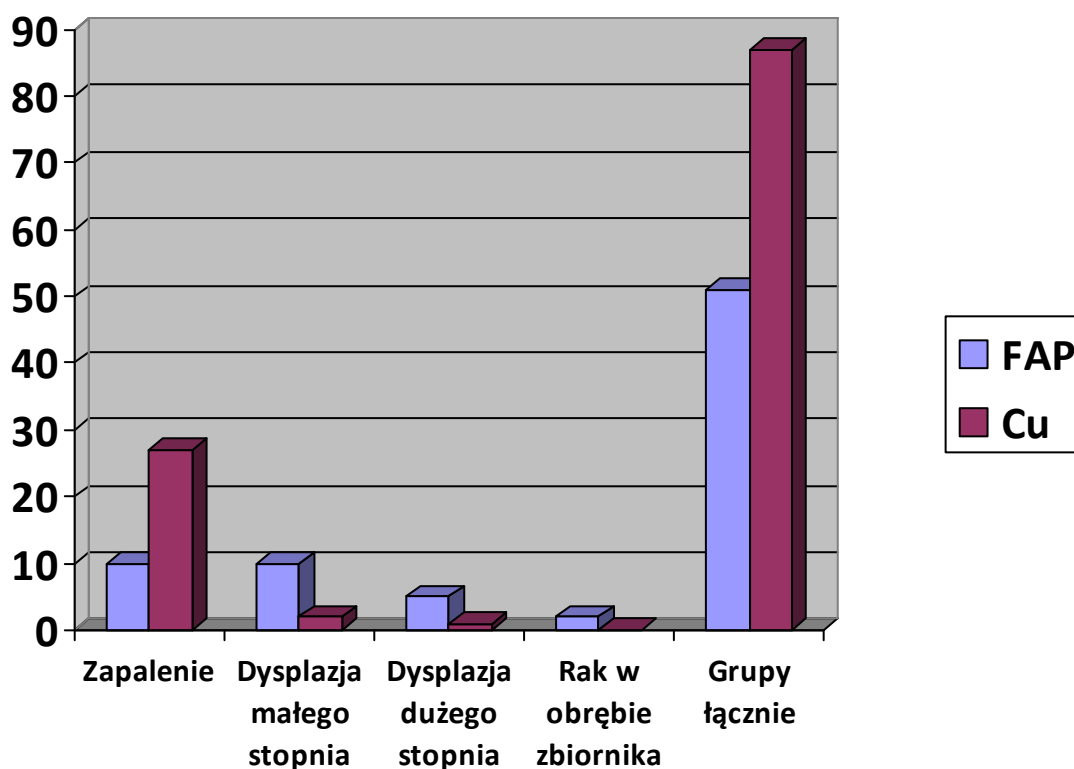
Wśród obserwowanych powikłań najczęściej stwierdzono występowanie zapalenia zbiornika jelitowego. Wystąpiło ono łącznie u 37 chorych (26,6%). Częściej stwierdzono je w grupie operowanych z powodu wrzodziejącego zapalenia zbiornika jelitowego, gdzie było obecne u 27 chorych (19,4%). U chorych operowanych z powodu polipowatości rodzinnych zapalenie obecne było u 10 osób (7,2%). Dysplazja małego stopnia, dysplazja dużego stopnia i nowotwór złośliwy wystąpiły łącznie u 20 chorych (14,4%), przy czym najczęściej rozpoznawano dysplazję małego stopnia (12 chorych (8,6%). Zmiany dysplastyczne i nowotworowe rozpoznawano najczęściej u chorych operowanych z powodu zespołów polipowatości – 17 pacjentów (12,2%). Różnice częstości występowania powikłań w badanych grupach przedstawiono w punkcie 2

Dane dotyczące częstości występowania zapalenia i dysplazji przedstawiono w tabeli 2 i wykresie 1

Tabela 2. Częstość zapalenia zbiornika jelitowego i dysplazji błony śluzowej zbiornika

	Zapalenie	Dysplazja małego stopnia	Dysplazja dużego stopnia	Rak w obrębie zbiornika	Chorzy łącznie
FAP	10	10	5	2	51
CU	27	2	1	0	88
Różnica statystycznie istotna	Nie p=0,2207	Tak p=0,0008	Tak p=0,0250	Nie p=0,1329 Mała liczba przypadków	

Wykres 1. Częstość zapalenia zbiornika jelitowego i dysplazji błony śluzowej zbiornika



Pozostałe z analizowanych powikłań wystąpiły rzadko, dotyczyły 8 chorych (5,8%). Interwencja chirurgiczna była konieczna u 7 chorych (5%). U dwóch chorych dokonano wycięcia desmoidu z rany. W kolejnych dwóch przypadkach konieczne było ponowne wyłonienie stomii (nasilone zmiany zapalne w obrębie zbiornika jelitowego z licznymi wodnisto-krwistymi stolcami). W trzech przypadkach konieczne było usunięcie zbiornika. W jednym przypadku u chorego operowanego z powodu wrzodziejącego zapalenia jelita grubego konieczne było usunięcie zbiornika ze względu na znacznego stopnia zmiany zapalne w obrębie zbiornika, kanału odbytu i okolicy około odbytniczej. U dwóch chorych operowanych z powodu polipowatości usunięcie zbiornika było konieczne ze względu na rozpoznanie nowotworu złośliwego w obrębie zbiornika jelitowego (gruczolakorak). U jednego z chorych, operowanego z powodu wrzodziejącego zapalenia zbiornika jelitowego, wystąpiło znacznego stopnia nietrzymanie stolca związane najprawdopodobniej z odczynem zapalnym w obrębie zbiornika jelitowego, zespolenia i kanału odbytu. Ze względu na brak skuteczności leczenia zachowawczego chory zakwalifikowany został do leczenia operacyjnego (wyłonienie ileostomii pętlowej). Chory nie wyraził jednak zgody na leczenie operacyjne. Powikłania przedstawiono w tabeli 3.

U dwóch chorych operowanych z powodu polipowatości rodzinnej stwierdzono obecność desmoidów w bliźnie po ranie. Desmoidy ze względu na wielkość i objawy uciskowe wymagały leczenia operacyjnego, w obydwu przypadkach zostały usunięte. Desmoidów nie zaobserwowano u chorych operowanych z powodu wrzodziejącego zapalenia jelita grubego. Nie stwierdzono różnic w częstości występowania powyższych powikłań pomiędzy chorymi operowanymi z powodu wrzodziejącego zapalenia jelita grubego a chorymi operowanymi z powodu polipowatości rodzinnych.

Tabela 3. Częstość ponownego wyłonienia ileostomii, usunięcia zbiornika jelitowego i nasilonego nietrzymania stolca

	Konieczność ponownego wyłonienia stomii	Konieczność usunięcia zbiornika jelitowego	Nietrzymanie stolca (IV)	Desmoid w ranie
FAP	1	2	0	2
CU	1	1	1	0
Zależność istotna statystycznie	Nie (mała liczba) p=0,2352	Nie (mała liczba) p=0,1191	Nie (mała liczba) p=0,1422	Nie (mała liczba) p=0,0935

2. Różnice w przebiegu pooperacyjnym w badanych grupach chorych

Wiek chorych

Zaobserwowano istotną różnicę dotyczącą wieku pomiędzy chorymi operowanymi z powodu wrzodziejącego zapalenia jelita grubego a chorymi operowanymi z powodu polipowatości rodzinnych. Średnia wieku w pierwszej grupie wynosiła 35,3 lat, w drugiej zaś 31,1 lat. Również odchylenie standardowe było istotnie większe w grupie operowanej z powodu wrzodziejącego zapalenia jelita grubego (11,01) niż z powodu polipowatości (8,62)

Dane dotyczące wieku chorych i korelacji w grupach przedstawia tabela 4, tabela 5 oraz wykres 2.

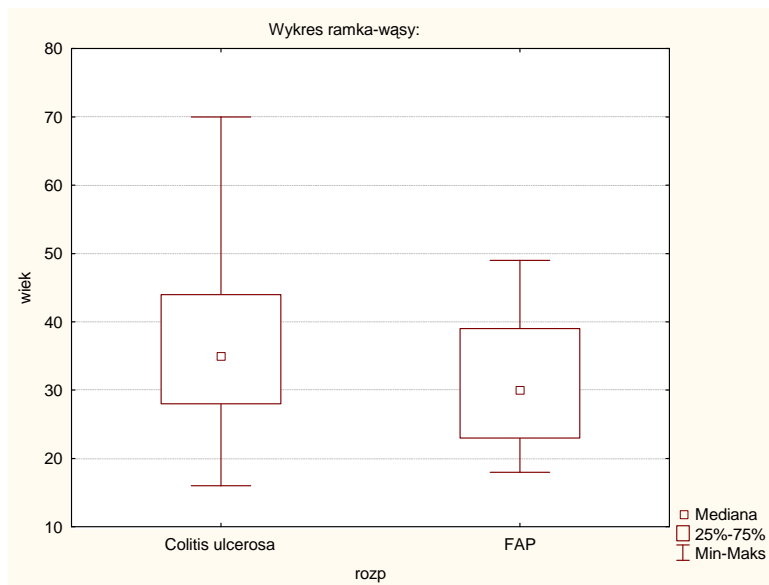
Tabela 4. Wiek chorych operowanych z powodu CU i FAP

Tabela przekrojów statystyk opisowych (dane kliniczne), minimalne n zmian=139								
Rozpoznanie	Wiek średnie	Wiek ważnych	Wiek odch stand	Wiek minimum	Wiek maksimum	Wiek Q25	Wiek mediana	Wiek Q75
CU	35,34483	88	11,01988	16,00	70,00	28,00	35,00	44,00
FAP	31,09804	51	8,62382	18,00	49,00	23,00	30,00	39,00
Ogółem chorych	33,77536	138	10,37334	16,00	70,00	26,00	32,00	42,00

Tabela 5. Różnice wieku chorych operowanych z powodu CU i FAP. Ze względu na brak zgodności z rozkładem normalnym zastosowano test Manna-Whitney'a $p=0,0317$ – operowani z powodu CU są istotnie statystycznie starsi od operowanych z powodu FAP.

Test U Manna-Whitneya (dane kliniczne) względem zmiennej rozpoznanie									
Zmienna	Suma rang CU	Suma rang FAP	U	Z	Poziom p	Z popr	Poziom p	N ważnych CU	N ważnych FAP
Wiek	6533,00	3058,00	1732,00	2,14595	0,03187	2,14792	0,03172	88	51

Wykres 2. Różnice wieku chorych operowanych z powodu CU i FAP.



Czas od zabiegu

W badanej grupie chorych stwierdzono również istotne różnice w czasie, jaki upłynął od zabiegu. Chorzy operowani z powodu wrzodziejącego zapalenia jelita grubego poddani byli badaniu po średnio 130 miesiącach od zabiegu, chorzy operowani z powodu polipowatości rodzinnej po 171,5 miesiącach (znamiennie istotna różnica, test U Manna-Whitneya; $p=0,000001$)

Obecność dysplazji

Analizując dane kliniczne w poddanych kontroli grupach stwierdzono znamiennie częstsze występowanie dysplazji małego i dużego stopnia. Występowały one częściej u chorych operowanych z powodu polipowatości rodzinnych niż u chorych operowanych z powodu wrzodziejącego zapalenia jelita grubego. Dysplazja małego stopnia wystąpiła u 19,6% chorych operowanych z powodu FAP oraz u 2,3% chorych operowanych z powodu CU (znamiennie istotna różnica, test dokładny Fishera; $p=0,0008$). Dysplazja dużego stopnia występowała znamiennie częściej u chorych operowanych z powodu FAP - 9,8%, niż z powodu cu - 1,1% (znamiennie istotna różnica, test dokładny Fishera; $p=0,0250$).

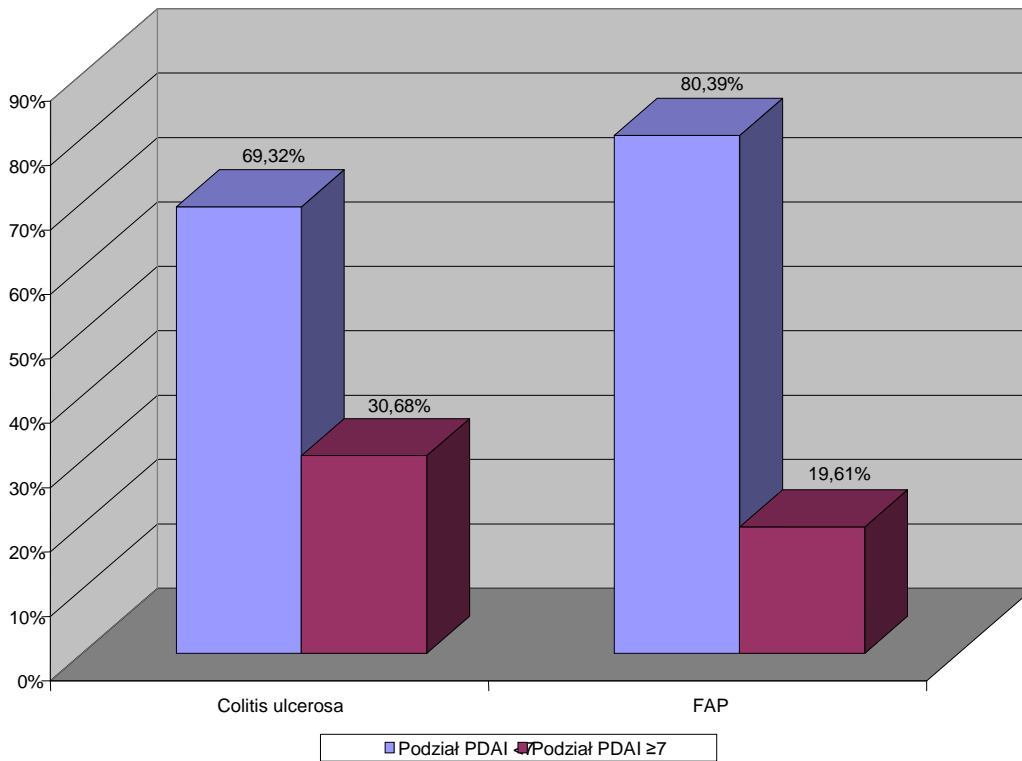
Nie stwierdzono zależności pomiędzy rozpoznaniem pierwotnym a występowaniem nowotworów złośliwych w obrębie zbiornika. Choć oba przypadki gruczolakoraka wystąpiły u chorych operowanych z powodu polipowatości rodzinnej, to zbyt mała liczba przypadków uniemożliwiła określenie statystycznie istotnej korelacji. Dane dotyczące występowania dysplazji małego stopnia, dysplazji dużego stopnia oraz nowotworów złośliwych przedstawiono w tabeli 2 i na wykresie 1.

Analizie poddano również czas wystąpienia dysplazji po zabiegu. Średni czas po zabiegu w grupie chorych po proktokolektomii był dłuższy u chorych z rozpozną dysplazją, gdzie wynosił 206 miesięcy. W grupie chorych bez dysplazji średni czas obserwacji wynosił 139 miesięcy (znamiennie istotna różnica, test U Manna-Whitney'a; $p=0,0002$). Analizując osobno oceniane grupy stwierdzono, iż zarówno w przypadku chorych operowanych z powodu wrzodziejącego zapalenia jelita grubego jak i polipowatości rodzinnej dysplazja rozpoznawana była u chorych z dłuższym czasem obserwacji pooperacyjnej. W przypadku chorych operowanych z powodu wrzodziejącego zapalenia jelita grubego średni czas od zabiegu dla pacjentów z dysplazją wynosił 139 miesięcy, bez dysplazji 130 (brak istotności statystycznej, test U Manna-Whitney'a; $p=0,1535$). W przypadku chorych z rozpoznaniem pierwotnym polipowatości rodzinnej średni czas od zabiegu dla grupy z dysplazją wynosił 219 miesięcy, bez dysplazji 159 miesięcy (znamiennie istotna różnica, test U Manna-Whitney'a; $p=0,0078$).

Zapalenie błony śluzowej zbiornika (pouchitis) w skali PDAI

Zapalenie błony śluzowej zbiornika jelitowego obecne było łącznie u 37 pacjentów (26,6%). Wśród chorych operowanych z powodu wrzodziejącego zapalenia jelita grubego zapalenie zbiornika dotyczyło 27 pacjentów (30,1%). U chorych operowanych z powodu polipowatości zapalenie zbiornika rozpoznano u 10 osób (19,6%). Dane dotyczące częstości zapalenia przedstawiono również w tabeli 2, wykresie 1 oraz wykresie 3. Częstość występowania zapalenia nie różniła się jednak sposób istotny statystycznie w ocenianych grupach (test χ^2 ; $p=0,2207$).

Wykres 3. Częstość występowania zapalenia zbiornika jelitowego u chorych operowanych z powodu wrzodziejącego zapalenia jelita grubego i polipowatości rodzinnej jelita grubego.



Analizie poddano również stopień nasilenia zapalenia zbiornika jelitowego w skali PDAI. W grupie chorych operowanych z powodu wrzodziejącego zapalenia jelita grubego PDAI wynosiło średnio 5,4 pkt, u chorych operowanych z powodu zespołów polipowatości średnie PDAI wynosiło 4,6 pkt. Różnica ta była statystycznie znamienne (test U Manna-Whitneya; $p=0,0368$). Dane dotyczące nasilenia zapalenia w skali PDAI i korelacji statystycznej w badanych grupach przedstawiono w tabeli 6, tabeli 7 oraz wykresie 4.

Tabela 6. Nasilenie zapalenia zbiornika w skali PDAI w grupie chorych operowanych w powodu FAP i CU.

Tabela przekrojów statystyk opisowych (dane_kliniczne(1)) N=139 (Zmienne zależne nie zawierają BD)							
rozp	PDAI total Średnie	PDAI total ważnych	PDAI total Minimum	PDAI total Maksimum	PDAI total Q25	PDAI total Mediana	PDAI total Q75
Colitis ulcerosa	5,409091	88	1,000000	10,000000	4,000000	5,000000	7,000000
FAP	4,647059	51	0,000000	10,000000	3,000000	4,000000	6,000000
Ogół grp.	5,129496	139	0,000000	10,000000	4,000000	5,000000	7,000000

Tabela 7. Korelacja statystyczna nasilenia zapalenia zbiornika w skali PDAI w grupie chorych operowanych w powodu FAP i CU.

Test U Manna-Whitneya (dane_kliniczne(1)) Względem zmiennej: rozp Zaznaczone wyniki są istotne z $p < ,05000$										
Zmienna	Sum.rang Colitis ulcerosa	Sum.rang FAP	U	Z	poziom p	Z popraw.	poziom p	N ważn. Colitis ulcerosa	N ważn. FAP	2*1str. dokł. p
PDAI total	6633,000	3097,000	1771,000	2,067099	0,038726	2,087732	0,036823	88	51	0,038632

Zapalenie zbiornika w ocenie mikroskopowej (skala Moskowitz'a)

Ocenię poddano stopień nasilenia zmian zapalnych błony śluzowej oceniany w badaniu histopatologicznym z zastosowaniem skali Moskowitz'a. W grupie chorych operowanych z powodu wrzodziejącego zapalenia jelita grubego średnie nasilenie zapalenia wynosiło 3,4 pkt, u chorych operowanych z powodu zespołów polipowatości średnie nasilenie zapalenia wynosiło 2,9 pkt. Różnica ta nie była statystycznie znamienne (test U Manna-Whitneya; $p=0,0651$), choć była na granicy istotności statystycznej. Dane dotyczące nasilenia zapalenia w ocenie mikroskopowej w skali Moskowitz'a przedstawiono w tabeli 8, tabeli 9 oraz wykresie 4.

Wykres 4. Nasilenie zapalenia zbiornika w skali PDAI w grupie chorych operowanych w powodu FAP i CU.

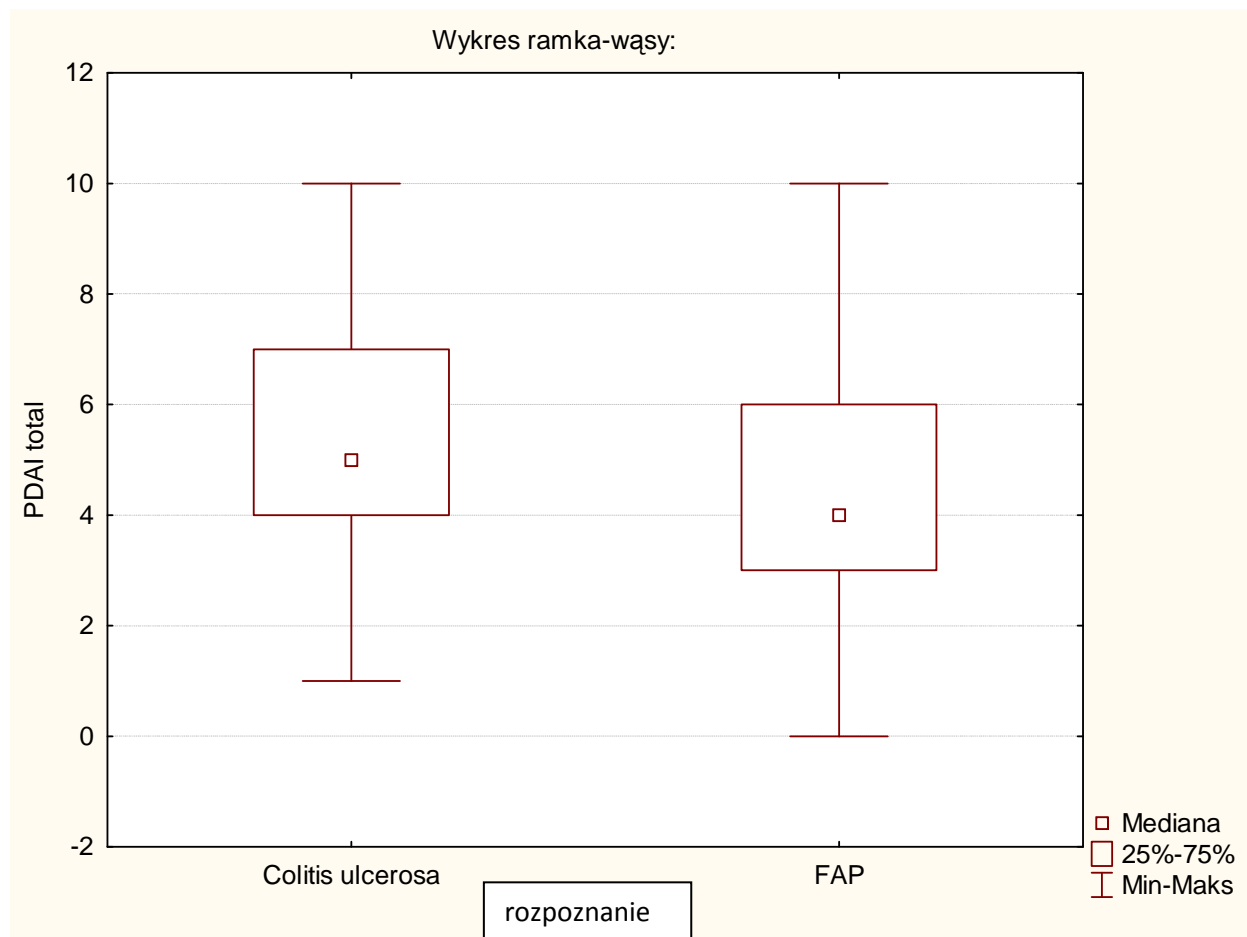


Tabela 8. Nasilenie zapalenia zbiornika w skali Moskowitz'a w grupie chorych operowanych w powodu FAP i CU

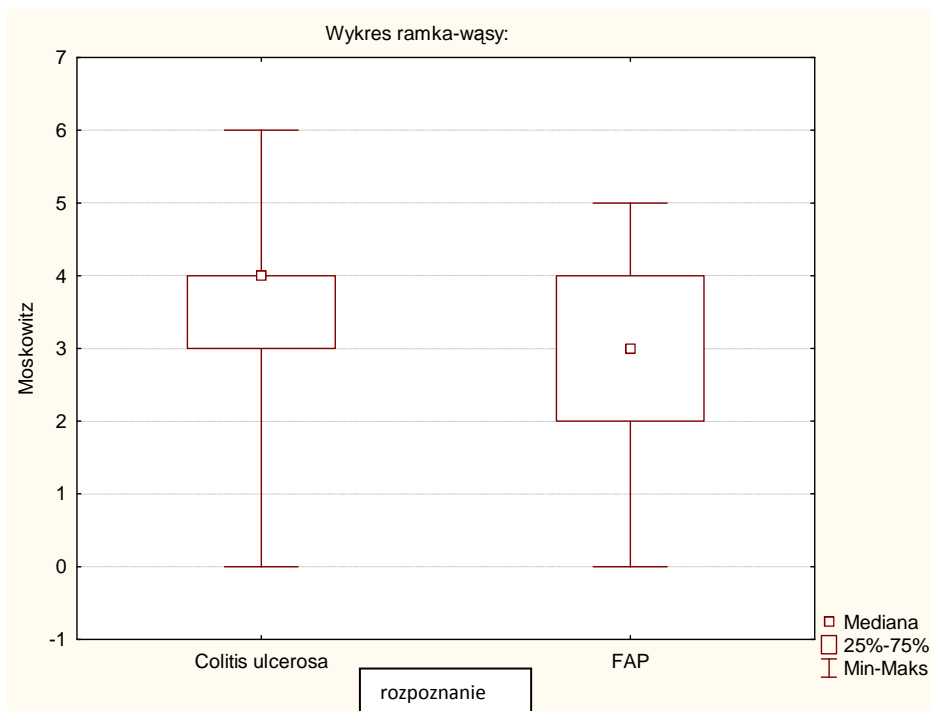
Tabela przekrojów statystyk opisowych (dane_kliniczne(1))
N=139 (Zmienne zależne nie zawierają BD)

rozp	Moskowitz Średnie	Moskowitz ważnych	Moskowitz Minimum	Moskowitz Maksimum	Moskowitz Q25	Moskowitz Mediana	Moskowitz Q75
Colitis ulcerosa	3,420455	88	0,00	6,000000	3,000000	4,000000	4,000000
FAP	2,980392	51	0,00	5,000000	2,000000	3,000000	4,000000
Ogół grp.	3,258993	139	0,00	6,000000	2,000000	4,000000	4,000000

Tabela 9. Korelacja statystyczna nasilenia zapalenia zbiornika w skali PDAI w grupie chorych operowanych w powodu FAP i CU.

Test U Manna-Whitneya (dane_kliniczne(1))										
Względem zmiennej: rozpoznanie										
Zaznaczone wyniki są istotne z p <,05000										
Zmienna	Sum.rang Colitis ulcerosa	Sum.rang FAP	U	Z	poziom p	Z popraw.	poziom p	N ważn. Colitis ulcerosa	N ważn. FAP	2*1str. dokł. p
Moskowitz	6568,000	3162,000	1836,000	1,783037	0,074581	1,844758	0,065074	88	51	0,074877

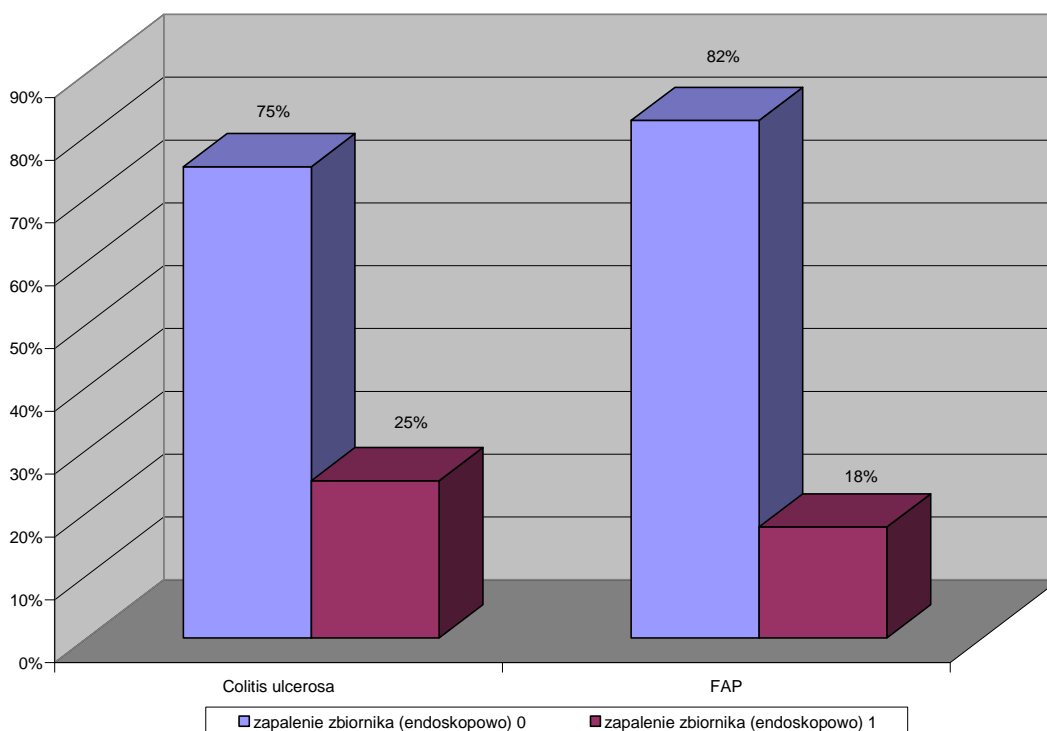
Wykres 5. Nasilenie zapalenia zbiornika w skali Moskowitz'a w grupie chorych operowanych w powodu FAP i CU



Zapalenie zbiornika w ocenie endoskopowej

Ocenie poddano również wykładniki endoskopowe zapalenia zbiornika w ocenie lekarza wykonującego badanie. Makroskopowe wykładniki zapalenia stwierdzono u 66 chorych operowanych z powodu CU (75%) i 42 chorych operowanych z powodu FAP (82%). Przy pomocy testu χ^2 ($p=0,4282$) nie wykazano statystycznej różnicy – endoskopowe wykładniki zapalenia występowały jednakowo często u chorych operowanych z powodu FAP i CU. Częstość zapalenia błony śluzowej zbiornika w ocenie endoskopowej przedstawiono na wykresie 6

Wykres 6. Częstość zapalenia błony śluzowej zbiornika w ocenie endoskopowej w grupie chorych operowanych w powodu FAP i CU



Histologiczne wykładniki adaptacji (kolonizacji) błony śluzowej zbiornika jelitowego w skali Laumoniera

Ocenie poddano stopień skrócenia kosmków jelitowych ocenianych w skali Laumonier'a. W grupie chorych operowanych z powodu wrzodziejącego zapalenia jelita grubego średni wynik w skali Laumonier'a wynosił 2,7, wśród operowanych z powodu polipowatości rodzinnych zanik kosmków był większy, średni wynik w skali Laumonier'a wynosił 3,1. Różnica ta była statystycznie istotna (test U Manna-Whitney'a; $p=0,0148$). Dane dotyczące zaniku kosmków w skali Laumonier'a przedstawiono w tabeli 10, tabeli 11 oraz wykresie 7.

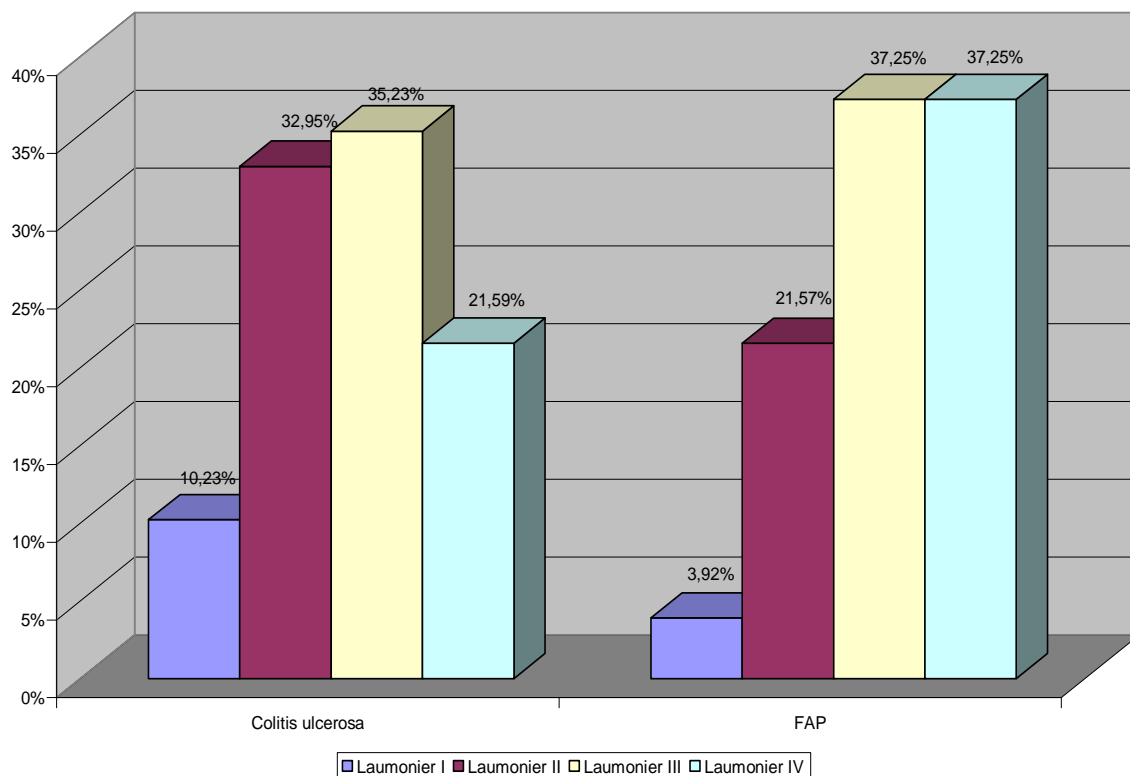
Tabela 10. Stopień zaniku kosmków jelitowych w skali Laumonier'a w grupie chorych operowanych w powodu FAP i CU

Tabela przekrojów statystyk opisowych (dane_kliniczne(1)) N=139 (Zmienne zależne nie zawierają BD)							
rozp	Laumonier Średnie	Laumonier ważnych	Laumonier Minimum	Laumonier Maksimum	Laumonier Q25	Laumonier Mediana	Laumonier Q75
Colitis ulcerosa	2,681818	88	1,000000	4,000000	2,000000	3,000000	3,000000
FAP	3,078431	51	1,000000	4,000000	2,000000	3,000000	4,000000
Ogół grp.	2,827338	139	1,000000	4,000000	2,000000	3,000000	4,000000

Tabela 11. Korelacja statystyczna zaniku kosmków jelitowych w skali Laumonier'a w grupie chorych operowanych w powodu FAP i CU

Test U Manna-Whitneya (dane_kliniczne(1)) Względem zmiennej: rozp Zaznaczone wyniki są istotne z $p < .05000$										
Zmienna	Sum.rang Colitis ulcerosa	Sum.rang FAP	U	Z	poziom p	Z popraw.	poziom p	N ważn. Colitis ulcerosa	N ważn. FAP	2*1str. dokł. p
Laumonier	5628,500	4101,500	1712,500	-2,32276	0,020193	-2,43659	0,014827	88	51	0,019830

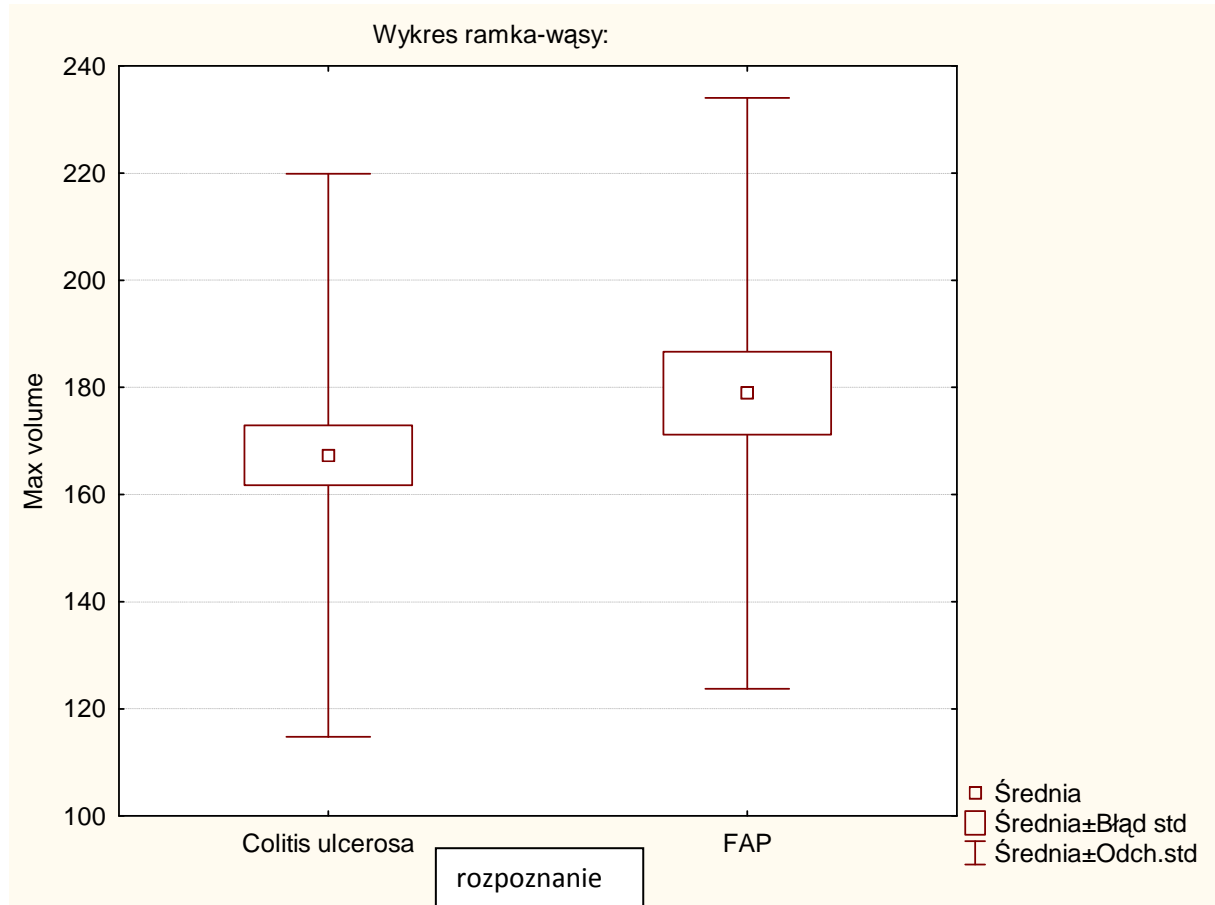
Wykres 7. Stopień zaniku kosmków jelitowych w skali Laumonier'a w grupie chorych operowanych w powodu FAP i CU



Ocena objętości zbiornika jelitowe (maksymalna tolerowana objętość)

W wykonanej manometrii anorektalnej analizie poddano maksymalną tolerowaną objętość zbiornika, mierzoną w mililitrach. Średnia wartość maksymalnej tolerowanej objętości u chorych operowanych z powodu wrzodziejącego zapalenia jelita grubego wynosiła 167 ml i była nieco niższa niż u chorych operowanych z powodu polipowatości rodzinnych – 179 ml. Analiza statystyczna (test t-Studenta dla zmiennych niezależnych; $p=0,2205$) nie wykazała jednak statystycznie istotnej różnicy maksymalnej objętości tolerowanej zbiornika jelitowego. Średnie wartości objętości przedstawiono na wykresie 8

Wykres 8. Średnie wartości maksymalnej tolerowanej objętości w grupach chorych operowanych w powodu FAP i CU

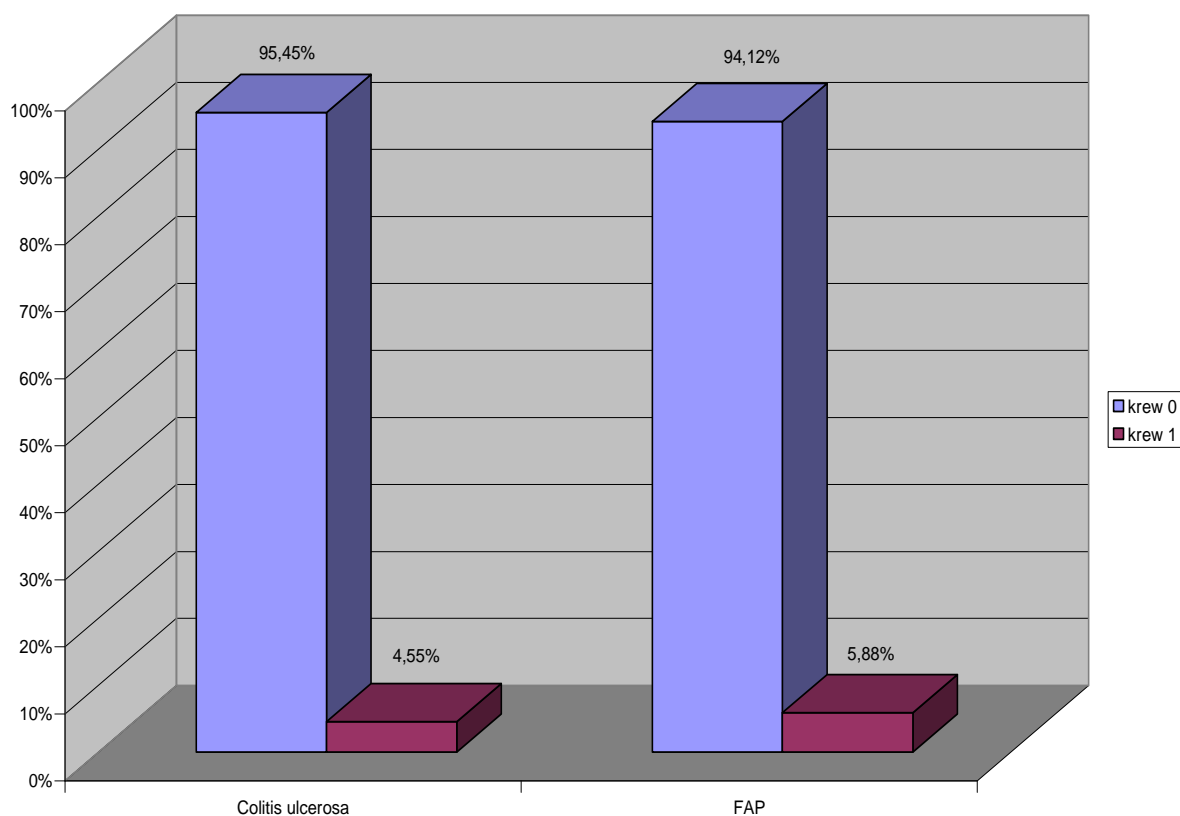


Objawy kliniczne

Analizowano najczęstsze objawy kliniczne występujące u operowanych chorych, stanowiące element skali PDAI. Ocenie poddano krwawienie z odbytu, obecność śluzu w stolcu, gorączkę, bóle podbrzusza i zwiększoną ilość stolcy.

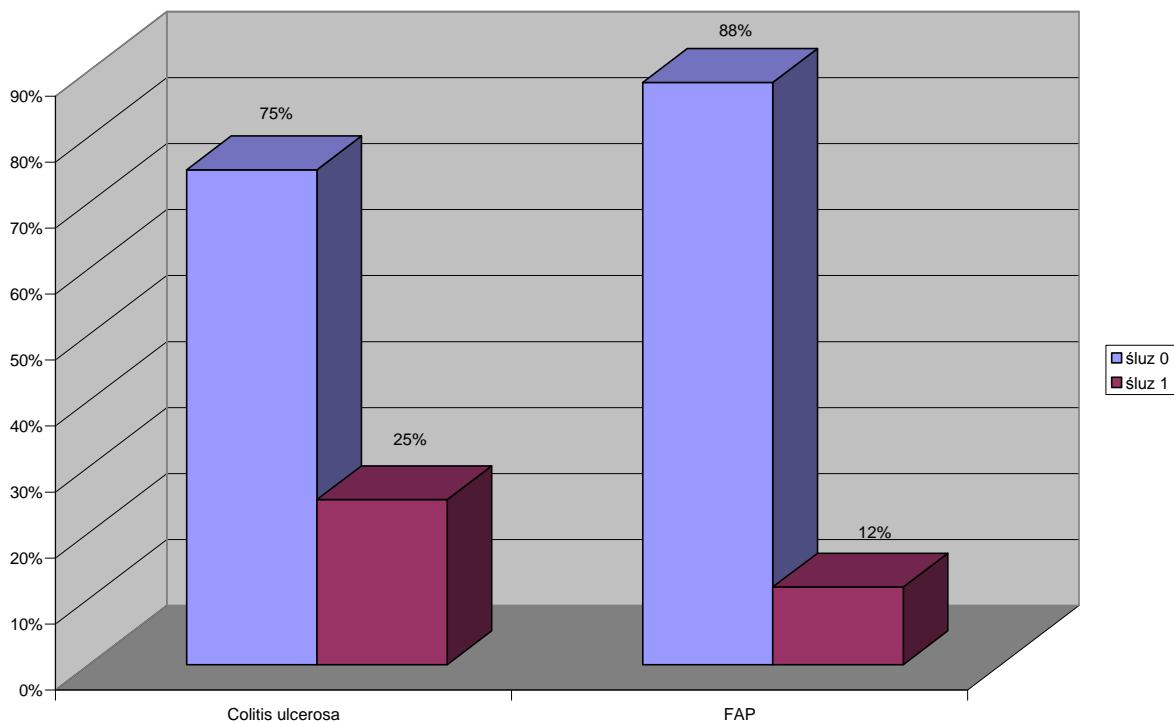
Krwawienie z odbytu obecne było u 5 pacjentów operowanych z powodu wrzodziejącego zapalenia jelita grubego (4,55%) oraz u 3 chorych operowanych z powodu polipowatości (5,55%). Nie stwierdzono znamiennej statystycznie różnicy między badanymi grupami (test dokładny Fishera; $p=0,7072$). Dane dotyczące krwawienia z odbytu w poszczególnych grupach uwidoczniono na wykresie 9.

Wykres 9. Częstość krwawienia z odbytu w grupach chorych operowanych w powodu FAP i CU



Obecność śluzu w stolcu stwierdzono u 21 pacjentów operowanych z powodu wrzodziejącego zapalenia jelita grubego (25%) oraz u 6 chorych operowanych z powodu polipowatości (12%). Nie stwierdzono znamiennej statystycznie różnicy między badanymi grupami (test dokładny Fishera; $p=0,0792$). Dane dotyczące obecności śluzu w stolcu w poszczególnych grupach uwidoczniło na wykresie 10.

Wykres 10. Obecność śluzu w stolcu w grupach chorych operowanych w powodu FAP i CU



Podwyższoną temperaturę ciała (powyżej $37,5^{\circ}\text{C}$) stwierdzono u 22 pacjentów operowanych z powodu wrzodziejącego zapalenia jelita grubego (26,1%) oraz u 9 chorych operowanych z powodu polipowatości (17,6%). Nie stwierdzono znamiennej statystycznie różnicy między badanymi grupami (test dokładny Fishera; $p=0,1748$).

Ból podbrzusza obecny był u 12 pacjentów operowanych z powodu wrzodziejącego zapalenia jelita grubego (13,6%) oraz u 7 chorych operowanych z powodu polipowatości (13,7%). Nie stwierdzono znamiennej statystycznie różnicy między badanymi grupami (test dokładny Fishera; $p=0,5888$).

Zwiększona częstość oddawania stolca występowała u 32 chorych operowanych z powodu wrzodziejącego zapalenia jelita grubego (36,4%) oraz u 14 chorych operowanych z powodu polipowatości (27,5%). Nie stwierdzono znamiennej statystycznie różnicy między badanymi grupami (test dokładny Fishera; $p=0,9718$).

3.Objawy kliniczne i nasilenie zapalenia zbiornika w grupach chorych operowanych z powodu wrzodziejącego zapalenia jelita grubego i polipowatości rodzinnych

Chorzy operowani z powodu wrzodziejącego zapalenia jelita grubego

Analizie poddano korelację pomiędzy obecnością lub brakiem zapalenia zbiornika jelitowego a objawami klinicznymi. Stwierdzono istotne statystycznie różnice pomiędzy wszystkimi ocenianymi objawami klinicznymi pomiędzy grupą bez zapalenia zbiornika a grupą z zapaleniem zbiornika. Krew w stolcu, śluz w stolcu, bóle podbrzusza, podwyższona temperatura ciała oraz częstsze wypróżnienia występowały znamienne częściej u chorych z zapaleniem zbiornika niż u chorych bez zapalenia. Powyższe korelacje przedstawia tabela 12.

Tabela 12. Objawy kliniczne u chorych operowanych z powodu wrzodziejącego zapalenia jelita grubego w grupie z zapaleniem i bez zapalenia

	Krew w stolcu	Śluz w stolcu	Bóle podbrzusza	Temp >37,5°C	Częstsze wypróżnienia
PDAI ≥ 7	13 14,8%	49 55,6%	29 33,3%	49 55,6%	28 32%
PDAI <7	0 0%	10 11,5%	4 4,9%	12 13,1%	5 5,7%
<i>P</i> <i>(test U</i> <i>Manna –</i> <i>Whitneya)</i>	0,0075	0,0003	0,0009	0,00009	0,0008

Analizowano również cechy mikroskopowe (zapalenie, skrócenie kosmków), endoskopowo oraz manometryczne. Stwierdzono, iż chorzy z zapaleniem rozpoznany na podstawie skali PDAI mieli częstsze wykładniki endoskopowe zapalenia zbiornika, większe nasilenie zmian zapalnych w badaniu histopatologicznym oraz mniejszą pojemność zbiornika jelitowego. Różnice te były istotne statystycznie. Nie stwierdzono różnicy w zaniku kosmków jelitowych ocenianym w klasyfikacji Laumonier'a pomiędzy chorymi z zapaleniem zbiornika jelitowego a chorymi bez zapalenia zbiornika. Powyższe zależności przedstawiono w tabeli 13.

Tabela 13. Objawy kliniczne u chorych operowanych z powodu wrzodziejącego zapalenia jelita grubego w grupie z zapaleniem i bez zapalenia

	Zapalenie endoskopowo	Zapalenia w skali Moskowitza (pkt)	Zanik kosmków w klasyfikacji Laumonier'a (pkt)	Maksymalna tolerowana objętość zbiornika (ml)
PDAI \geq 7	55 63%	4,18	2,6	126
PDAI <7	7 8,2%	3,4	2,7	186
<i>p</i> (test U Manna – Whitneya)	0,0001	0,000003	0,7723	0,0013

Chorzy operowani z powodu polipowatości rodzinnej jelita grubego

Analizie poddano korelację pomiędzy obecnością lub brakiem zapalenia zbiornika jelitowego a objawami klinicznymi. Krew w stolcu, śluz w stolcu, bóle podbrzusza oraz częstsze wypróżnienia występowały znamienne częściej u chorych z zapaleniem zbiornika niż u chorych bez zapalenia. Nie stwierdzono znamiennej statystycznie różnicy pomiędzy podwyższoną temperaturą ciała a obecnością lub brakiem zapalenia. Powyższe korelacje przedstawia tabela 14.

Tabela 14. Objawy kliniczne u chorych operowanych z powodu polipowatości rodzinnych w grupie z zapaleniem i bez zapalenia

	Krew w stolcu	Śluz w stolcu	Bóle podbrzusza	Temp >37,5°C	Częstsze Wypróżnienia
PDAI ≥ 7	15 30%	20 40%	25 50%	15 30%	22 44%
PDAI <7	0 0%	3 5,9%	3 5,9%	7 14%	5 10%
<i>p</i> <i>(test U</i> <i>Manna –</i> <i>Whitneya)</i>	0,0058	0,0102	0,0019	0,3534	0,0893

Analizowano również cechy mikroskopowe (zapalenie, skrócenie kosmków), endoskopowo oraz manometryczne. Stwierdzono, iż chorzy z zapaleniem rozpoznany na podstawie skali PDAI mieli częstsze wykładniki endoskopowe zapalenia zbiornika, większe nasilenie zmian zapalnych w badaniu histopatologicznym oraz mniejszą pojemność zbiornika jelitowego. Różnice te były istotne statystycznie. Nie stwierdzono różnicy w zaniku kosmków jelitowych ocenianym w klasyfikacji Laumonier'a pomiędzy chorymi z zapaleniem zbiornika

jelitowego a chorymi bez zapalenia zbiornika. Powyższe zależności przedstawiono w tabeli 15.

Tabela 15. Objawy kliniczne u chorych operowanych z powodu polipowatości rodzinnych zbiornika jelitowego w grupie z zapaleniem i bez zapalenia

	Zapalenie endoskopowo	Zapalenia w skali Moskowitza (pkt)	Zanik kosmków w klasyfikacji Laumonier'a (pkt)	Maksymalna tolerowana objętość zbiornika (ml)
PDAI \geq 7	30 60%	4,4	3,2	130
PDAI <7	4 8%	2,6	3	179
<i>p</i> (test U Manna – Whitneya)	0,0007	0,0002	0,7624	0,0013

Obecność i nasilenie zapalenia zbiornika a obecność dysplazji

Analizowano zależność między obecnością zapalenia rozpoznawanego oraz jego nasileniem (mierzonym jako ilość punktów w skali PDAI) między zapaleniem a obecnością dysplazji małego stopnia, dużego stopnia i nowotworem złośliwym. Ze względu na niewielką ilość przypadków dysplazji i nowotworów złośliwych grupę tą analizowano łącznie. W przypadku chorych operowanych z powodu CU stwierdzono istotną statystycznie zależność pomiędzy występowaniem zapalenia zbiornika a obecnością dysplazji, występowała ona znamienne częściej u chorych z zapaleniem zbiornika (test U-Manna Whitneya; $p=0,00713$). Ze względu na niewielką liczbę pacjentów z dysplazją nie ustalono korelacji pomiędzy nasileniem zapalenia a obecnością dysplazji i nowotworów złośliwych. W przypadku chorych operowanych z powodu FAP nie stwierdzono zależności pomiędzy obecnością lub

brakiem zapalenia i wystąpieniem dysplazji lub nowotworów złośliwych (test U-Manna Whitneya; $p=0,7728$). Powyższe zależności przedstawiono w tabeli 16.

Tabela 16. Korelacja obecności zapalenia i dysplazji/nowotworu złośliwego w grupach chorych operowanych z powodu CU i FAP

	CU i zapalenie	CU i brak zapalenia	FAP i zapalenie	FAP i brak zapalenia
Ilość pacjentów	27	61	10	41
Ilość pacjentów z dysplazją/nowotworem złośliwym	3	0	3	9
<i>p</i> (test U Manna-Whitney'a)	0,00713 (istnieje zależność pomiędzy zapaleniem a dysplazją)		0,7728 (brak zależności pomiędzy zapaleniem a dysplazją)	

VI. Dyskusja

1. Obecność powikłań klinicznych u chorych po proktokolektomii odtwórczej z powodu wrzodziejącego zapalenia jelita grubego i polipowatości rodzinnej

Łącznie analizowane powikłania stwierdzono u 45 chorych (32,3%). U 17 (12,2%) chorych stwierdzono równoczesne występowanie dwóch lub więcej powikłań. Wśród analizowanych powikłań najczęściej występowało zapalenie zbiornika i zmiany dysplastyczne. Inne powikłania, w tym wymagające interwencji chirurgicznej, stwierdzono znacznie rzadziej, łącznie obecne były one u 8 chorych (5,8%).

Zapalenie zbiornika obecne było u 37 (26,6%) pacjentów, częściej wśród chorych operowanych z powodu wrzodziejącego zapalenia jelita grubego (27 pacjentów), rzadziej u chorych leczonych operacyjnie z powodu zespołów polipowatości (10 pacjentów). W literaturze zapalenie zbiornika jelitowego zgodnie wymieniane jest jako najczęstsze powikłanie po proktokolektomii odtwórczej. Częstość jego występowania określa się na około 23-60% (68,69,70). Duża metaanaliza badań dotyczących chorych po proktokolektomii odtwórczej pozwala na stwierdzenie, iż średnio 50% pacjentów do roku po zamknięciu ileostomii odbarczającej będzie mieć co najmniej 1 epizod „*pouchitis*” (71). Obserwowana w niniejszej pracy częstość występowania zapalenia zbiornika jelitowego jest, w porównaniu z innymi opracowaniami, stosunkowo niska. Wydaje się, iż wpływ na to może mieć stosowane w obydwu ośrodkach, skąd pochodzi analizowany materiał profilaktyka zapaleń błony śluzowej jelita. Na etapie wczesnym (2-4 doba po zabiegu proktokolektomii odtwórczej) zbiorniki jelitowe płukane są 0,9% roztworem soli fizjologicznej oraz Metronidazolem. Postępowanie takie zmniejsza objętość zalegającej treści, mogącej działać drażniąco na błonę śluzową zbiornika oraz sprzyjać namnażaniu patogennej flory jelitowej. Stosowanie Metronidazolu wydaje się być czynnikiem znacznie redukującym rozwój patogennej flory jelitowej, mogącej stanowić jeden z czynników predysponujących do rozwoju zapalenia zbiornika (104,105). Należy jednak podkreślić, iż nadmierny rozwój flory patogennej, w tym przerost bakteryjny w obrębie jelita cienkiego i zbiornika są wciąż dyskusyjnym i niejednoznacznym czynnikiem etiologicznym zapalenia zbiornika. W badaniach na grupie chorych po proktokolektomii odtwórczej, w skład której wchodził między innymi analizowani w niniejszej pracy pacjenci, nie stwierdzono korelacji pomiędzy obecnością zapalenia a przerostem bakteryjnym (106).

W obydwu ośrodkach, gdzie leczeni są pacjenci poddani analizie, stosuje się również standardowo probiotyki u chorych po proktokolektomii odtwórczej. Liczne badania udowodniły skuteczność kuracji probiotykowej w leczeniu różnego rodzaju chorób przewodu pokarmowego. Należą do nich zarówno nieswoiste choroby zapalne jelit jak i zapalenia zbiorników jelitowych (105). Na podstawie doświadczeń własnych wydaje się, iż probiotyki nie wpływają w sposób istotny na ustępowanie ostrych i nasilonych zmian zapalnych (107). Mogą one natomiast stanowić istotny element profilaktyki zapaleń zbiornika, zwłaszcza u chorych z przewlekłymi zapaleniami (108). Wśród czynników mogących skutecznie zmniejszać ryzyko zapalenia zbiornika jelitowego wymienić należy kwas masłowy. Ten modulujący reakcję zapalną związek jest w chwili obecnej w trakcie badań dotyczących jego roli u chorych po proktokolektomii odtwórczej (109).

Zapalenie zbiornika może być czynnikiem wpływającym w sposób bardzo istotny na jakość życia chorych po proktokolektomii odtwórczej (110). Liczne, często wodniste, stolce czy dolegliwości bólowe jamy brzusznej mogą w znaczny sposób ograniczać aktywność fizyczną i społeczną chorego. Dlatego też profilaktyka zapalenia zbiornika, jak i odpowiednie leczenie zapalenia stanowiąc powinny istotny element opieki nad operowanymi chorymi.

Kolejnym co do częstości powikłaniem była obecność zmian dysplastycznych i nowotworów złośliwych. Ze względu na niewielką częstość dysplazji dużego stopnia (6 przypadków) oraz gruczolakoraków (2 pacjentów) zmiany o charakterze dysplazji małego stopnia, dużego stopnia i raka traktowano łącznie. Założenie takie wydaje się być w pełni uzasadnione biologią i dynamiką kliniczną zmian dysplastycznych w obrębie przewodu pokarmowego (111). Tor mutacyjny i kumulacja mutacji prowadzą początkowo do powstania zmian o charakterze dysplazji małego stopnia. Wraz z upływem czasu dochodzi do rozwoju dysplazji dużego stopnia. Dysplazja dużego stopnia, jeśli nie dojdzie do jej chirurgicznego usunięcia, prowadzi nieuchronnie do rozwoju raka. Dlatego też wydaje się, iż dysplazja małego stopnia, dysplazja dużego stopnia i rak to jedno i to samo zjawisko, z tym, że obserwowane w różnym czasie. Zmiany te są szczególnie dobrze poznane w przypadku błony śluzowej jelita grubego. Procesy adaptacyjne w obrębie błony śluzowej zbiornika jelitowego upodabniają ją w znacznym stopniu do błony śluzowej jelita grubego i pozwalają na porównanie procesów w niej zachodzących do zmian w obrębie jelita grubego (112).

Zmiany dysplastyczne i raki stwierdzono łącznie u 20 pacjentów (14,8%), przy czym w przypadku chorych operowanych z powodu zespołów polipowatości rozpoznano je u 17 osób (12,2%). U chorych operowanych z powodu wrzodziejącego zapalenia jelita grubego rozpoznano je u 3 pacjentów (2,6%). Zmiany dysplastyczne i złośliwe występują przede wszystkim u chorych poddanych proktokolektomii odtwórczej z powodu zespołów polipowatości. Częstość i dynamika czasowa powstawania dysplazji w obrębie zbiornika jelitowego jest wciąż dyskutowana. Rozbieżność publikowanych wyników jest duża, waha się między 8 a 74% pacjentów poddanych proktokolektomii z powodu FAP (113,114). Niewątpliwie najistotniejszym czynnikiem występowania zmian dysplastycznych pozostaje czas, jaki upłynął od zabiegu operacyjnego. Ocenę rozwoju gruczolaków oszacowano w okresie 5, 10 i 15 lat na odpowiednio 7%, 35%, i 75% (115). W przypadku chorych operowanych z powodu wrzodziejącego zapalenia jelita grubego zmiany dysplastyczne występują znacznie rzadziej. Zróżnicowaną częstość ich powstawania określa się na 0% do 18,5%, a średnie ryzyko dysplazji oceniono na 1,1% (85). Czynnikiem predysponującym do wystąpienia dysplazji jest przede wszystkim przewlekłe zapalenie zbiornika o dużym nasileniu, gdzie ryzyko dysplazji może wzrastać do 9,1% - 27,3%, zależnie od oceniającego patologa (87). We wszystkich przypadkach stwierdzenia dysplazji w obrębie błony śluzowej zbiornika jelitowego u chorych operowanych z powodu wrzodziejącego zapalenia jelita grubego stwierdzono również obecność zapalenia zbiornika.

Obserwowane zmiany dysplastyczne i złośliwe miały w zdecydowanej większości makroskopowy charakter rozrostów polipowatych w obrębie zbiornika jelitowego. Zmiany dysplastyczne, zwłaszcza wczesne ich etapy, nie powodują zazwyczaj istotnych dolegliwości klinicznych. Dopiero po odległym, kilkuletnim czasie dochodzić może do transformacji złośliwej. Rozwijający się nowotwór złośliwy może dawać szereg objawów klinicznych, jak na przykład krwawienia czy zaburzenia defekacji i wymaga radykalnego leczenia chirurgicznego. Leczenie radykalne, jeśli ze względu na zaawansowanie zmiany jest możliwe, prowadzi zazwyczaj do usunięcia zbiornika wraz ze zwieraczami i wyłonienia ileostomii końcowej. Badania kontrolne w grupie chorych po proktokolektomii odtwórczej mają na celu wczesne wykrycie zmian dysplastycznych i ich miejscowe usunięcie lub zniszczenie. Najczęściej wykonuje się w tym celu polipektomię endoskopową lub koagulację argonem. Niezwykle ważnym elementem opieki nad chorymi ze zbiornikami jelitowymi jest regularna

kontrola endoskopowa. Stanowi ona, wraz z polipektomią, najlepszą metodę zapobiegania powstawania zmian złośliwych w obrębie zbiornika jelitowego (116).

Wśród pozostałych powikłań analizowano konieczność usunięcia zbiornika jelitowego, wyłonienia ileostomii pętlowej powyżej zbiornika, znaczne nietrzymanie stolca i obecność desmoidów. Powikłania te stwierdzono łącznie tylko u 8 pacjentów (5,8%). Wśród nich 2 powikłania (1,4%) – obecność desmoidów - nie były związane w sposób bezpośredni z wytworzonym zbiornikiem. Ze względu na ich obecność w ranie można jednak przyjąć, iż przyczyną ich powstania była rozległa laparotomia, konieczna celem wykonania proktokolektomii odtwórczej. Desmoidy związane są z mutacją w obrębie genu *APC*. Stanowią więc jeden z genetycznie uwarunkowanych objawów pozaokrężniczych polipowatości jelita grubego (101). Ponieważ resekcja chirurgiczna pozostaje najlepszą formą leczenia tych zmian, decydujące dla skutecznego leczenia pozostaje wczesne rozpoznanie desmoidu. Wśród standardowo wykonywanych badań kontrolnych u chorych z zespołami polipowatości powinno znaleźć się USG jamy brzusznej (117). W przypadku wątpliwości badanie to powinno być uzupełniono o KT jamy brzusznej.

Pozostałe powikłania związane były bezpośrednio z wytworzonym zbiornikiem jelitowym. U trzech chorych (2,1%) wystąpiło nasilone zapalenie błony śluzowej zbiornika jelitowego, w którym zastosowane leczenie farmakologiczne nie przyniosło poprawy. Postępowanie w przypadku nawracających, opornych na leczenie farmakologiczne zapaleń błony śluzowej zbiorników jelitowych pozostaje trudnym problemem klinicznym (118). W leczeniu zapaleń stosuje się standardowo antybiotyki, szczególnie ciprofloksacynę i metronidazol (118). Uzasadnione jest również stosowanie sulfosalazyny i mesalazyny, szczególnie u chorych operowanych z powodu wrzodziejącego zapalenia jelita grubego (119). Preparaty z tej grupy, podobnie jak Metronidazol, podawać można zarówno doustnie jak i doodbytniczo. W przypadkach opornych możliwe jest włączenie sterydów lub azatiopryny (120). W leczeniu powinny być również stosowane probiotyki i indywidualnie określone zalecenia dietetyczne (79). Mimo tak szerokich możliwości farmakologicznych w zapaleniu zbiornika jelitowego, podobnie jak w nieswoistym zapaleniu jelit, może nie dochodzić do poprawy klinicznej. Jeśli zapaleniu towarzyszą nasilające się objawy ogólnoustrojowe, postępujące wyniszczenie i anemia konieczne staje się leczenie operacyjne. W przypadku, gdy nie doszło jeszcze do nieodwracalnych zmian zapalnych i wytwórczych w obrębie kanału odbytu i zwieraczy możliwe jest czasowe wyłonienie ileostomii pętlowej. Czasowe

wyłączenie zbiornika jelitowego z pasażu wpływa istotnie na ustępowanie zmian zapalnych. Działanie takie szybko i skutecznie ogranicza utratę płynów i krwawienie ze zmienionej zapalnie błony śluzowej zbiornika jelitowego (69). Czasowa ileostomia pętlowa wyłoniona została u dwóch chorych (1,4%) z nasilonym zapaleniem zbiornika jelitowego. Jeden chory (0,7%) poddany był proktokolektomii odtwórczej z powodu wrzodziejącego zapalenia zbiornika jelitowego, drugi z powodu polipowatość rodzinnej (0,7%). Po wyłonieniu ileostomii pętlowej doszło do szybkiej poprawy stanu klinicznego chorych i stopniowego ustępowania zmian zapalnych błony śluzowej zbiornika, chorzy ci pozostają pod kontrolą i oczekują na decyzję o odtworzeniu ciągłości przewodu pokarmowego.

W jednym przypadku (0,7%) u chorego operowanego z powodu wrzodziejącego zapalenia jelita grubego konieczny był zabieg usunięcia zbiornika jelitowego wraz ze zwieraczami ze względu na znaczny stopień zmiany zapalne w obrębie zbiornika, kanału odbytu i okolicy okołodbytniczej. Zmiany doprowadziły do całkowitego zwłóknienia zwieraczy i ich pełnej niewydolności. Pomimo wyłonienia czasowej ileostomii okołodbytnicze zmiany zapalne ulegały nasileniu. W różnicowaniu klinicznym brano pod uwagę chorobę Leśniowskiego – Crohna. Nie stwierdzono jednak jej wykładników w badaniu histologicznym. Ze względu na duże dolegliwości związane ze zmianami zapalnymi okolicy odbytu i nieodwracalne zmiany w obrębie aparatu zwieraczowego podjęto decyzję o ostatecznym usunięciu zbiornika jelitowego wraz ze zwieraczami.

W dwóch przypadkach (1,4%) u chorych operowanych z powodu polipowatości rodzinnej stwierdzono obecność nowotworu złośliwego. Zmiany takie rozpoznano u chorych, u których doszło do długiej przerwy w badaniach kontrolnych (9 i 14 lat). Przerwa ta wynikała z braku dolegliwości u chorych i ich dobrego samopoczucia. Z drugiej strony chorzy nie byli w pełni świadomi konieczności badań kontrolnych i ryzyka nowotworzenia w obrębie zbiornika. Tłumaczyć może to fakt, iż chorzy poddani byli zabiegom operacyjnym wiele lat temu, gdy wiedza na temat postępującej dysplazji i raków w zbiorniku była znacznie mniejsza. W pierwszych latach wytwarzania zbiorników jelitowych wydawało się, iż zabieg ten zabezpiecza całkowicie chorych przed wystąpieniem raków dolnego odcinka przewodu pokarmowego. W chwili obecnej w literaturze obecnych jest już około 100 opisanych przypadków nowotworów złośliwych w obrębie zbiornika jelitowego u chorych poddanych proktokolektomii odtwórczej z powodu zespołów polipowatości (91). Podkreśla się przy tym ich częstsze występowania u chorych nie biorących regularnie udziału w badaniach

kontrolnych (121). W obydwu przypadkach wykonano radykalną amputację zbiornika wraz ze zwieraczami. Jedna chora, pomimo zastosowania leczenia uzupełniającego zmarła 3 lata po usunięciu zbiornika, drugi chory znajduje się w obserwacji (13 miesięcy od usunięcia zbiornika, radiochemioterapia uzupełniająca). Obydwa przypadki w pełni podkreślają konieczność badań kontrolnych, ale również wyjaśnienia chorym przyczyn tej konieczności.

Nietrzymanie stolca po proktokolektomii odtwórczej związane jest, podobnie jak przy przedniej niskiej resekcji odbytnicy, z wysokością linii cięcia. Gdy przebiega ona, jak przy proktokolektomii odtwórczej, tuż powyżej linii zębatej, w trakcie preparowania dochodzić może od uszkodzenia unerwienia zwieraczy. Zaburzenie trzymania stolca u chorych po proktokolektomii dotyczyć mogą około 25% pacjentów (122). Częstość ich występowania wzrasta wraz z wiekiem, zazwyczaj mają jednak charakter epizodyczny i nie wpływają znacząco na obniżenie jakości życia (122,123). Nasilone nietrzymanie stolca (stopień IV pełne nietrzymanie gazów i stolca) jest jednak bardzo rzadko przyczyną ponownego wyłonienia ileostomii czy też usunięcia zbiornika jelitowego (123,124). W analizowanym materiale tylko u jednego chorego (0,7%), operowanego z powodu wrzodziejącego zapalenia jelita grubego, doszło do całkowitego nietrzymania stolca. Mimo istniejących wskazań do wyłonienia ileostomii chory nie wyraził zgody na zabieg operacyjny. Ilość i konsystencję wypróżnień pacjent reguluje dietą, stosuje na stałe wkładki higieniczne i określa jakość życia jako dostateczną.

Ogólna częstość obserwowanych powikłań wymagających wyłonienia ileostomii lub usunięcia zbiornika była niska, konieczność taka wystąpiła u 5 chorych (3,5%). W literaturze częstość wymienionych powyżej procedur chirurgicznych dochodzi do 10%, przy czym ryzyko wyłonienia ileostomii pętlowej lub usunięcia zbiornika jelitowego wzrasta wraz z upływem czasu po zabiegu (125,126). Należy więc zauważyć, iż badana grupa pacjentów charakteryzuje się relatywnie niskim odsetkiem powikłań wymagających interwencji chirurgicznej.

Należy podkreślić fakt, iż w przedstawianym materiale nie było ani jednego przypadku przetoki zbiornika do pochwy. Wydaje się, że jest to skutkiem bardzo uważnego preparowania i oddzielania odbytu od pochwy, jak również wykonania zespolenia zbiornika ze zwieraczami pod kontrolą wzroku. „Uszczypnięcie” staplerem pochwy podczas wykonania zespolenia zawsze jest powodem wystąpienia przetoki zbiornikowo-pochwowej.

W literaturze opisuje się 5-10% takich powikłań. Skrajnym przypadkiem jest sytuacja, gdy w Ośrodku autora wykonano operację naprawczą u młodej kobiety przekazanej z innego ośrodka, u której wykonano omyłkowo zespolenie zbiornika z tylnym sklepieniem pochwy. Objawy kliniczne były niewielkie ze względu na odbarczającą ileostomię (wyciek śluzu z pochwy).

2. Różnice przebiegu pooperacyjnego w badanych grupach chorych

Analizując uzyskane wyniki można stwierdzić, iż w obydwu badanych grupach występują dwa rodzaje powikłań i problemów klinicznych. Jeden z nich to powikłania o charakterze ogólnym, dotyczącym zarówno grupy operowanej z powodu wrzodziejącego zapalenia jelita grubego jak i polipowatości rodzinnych. Drugi rodzaj to powikłania i następstwa zabiegu specyficzne, charakterystyczne dla danej grupy chorych i związane z rozpoznaniem pierwotnym.

Stwierdzono statystycznie znamiennej różnicę dotyczącą wieku operowanych chorych. Średnia wieku chorych operowanych z powodu wrzodziejącego zapalenia jelita grubego wynosiła 35,3 lat, u chorych operowanych z powodu polipowatości rodzinnych 31,1 lat. Różnica ta związana jest z mechanizmem zmian chorobowych w obydwu schorzeniach i dynamiką ich rozwoju. Wrzodziejące zapalenie jelita grubego jest schorzeniem występującym nieco później, średnia wieku pacjentów wynosi około 45 lat (127). Polipowatość jelita grubego jest schorzeniem uwarunkowanym genetycznie. Jest więc to choroba wrodzona, której manifestacja makroskopowa (polipy) pojawia się w wieku kilkunastu lat. U połowy pacjentów polipy obecne są już w wieku 15 lat, w wieku 35 lat stwierdza się je już u 95% chorych (7). Należy podkreślić, iż wśród operowanych przez nas chorych zdecydowaną większość stanowią bezobjawowi nosiciele mutacji z potwierdzonymi endoskopowo polipami gruczolakowatymi. Powoduje to znaczące obniżenie wieku operowanych chorych. Proktokolektomie profilaktyczne wykonywane są zazwyczaj w wieku około 18 lat. Wydaje się, iż różnica ta może wpływać na częstość występowania powikłań po proktokolektomii odtwórczej. Część z nich, jak np. nietrzymanie stolca, wzrasta bezpośrednio wraz z wiekiem operowanych chorych (123). Pozostałe, jak na przykład zapalenie zbiornika, związane są z aspektami ogólnoustrojowymi jak odpowiedź immunologiczna, sprawność procesów gojenia czy obecność innych, ogólnoustrojowych chorób. Osoby młodsze, w lepszej kondycji ogólnej,

bez obciążeń, narażone będą w mniejszym stopniu na występowanie powikłań. Należy również pamiętać, o czym wspomniano powyżej, że większość chorych operowanych z powodu zespołów polipowatości operowana jest we wczesnym stadium choroby, bez istotnych objawów czy współwystępujących schorzeń. Sytuacja w przypadku wrzodziejącego zapalenia jelita grubego jest odmienna. Chorzy zazwyczaj operowani są ze względu na nasilone objawy kliniczne a ich stan ogólny jest znacznie gorszy.

Również czas zgłaszania się chorych do badań kontrolnych różnił się w sposób istotny. Średni czas pomiędzy operacją a kontrolą w analizowanym materiale wyniósł dla chorych operowanych z powodu wrzodziejącego zapalenia jelita grubego 130 miesięcy, dla chorych operowanych z powodu polipowatości 171,5 miesiąca. Wszyscy chorzy poddani proktokolektomii informowani byli o konieczności badań kontrolnych powtarzanych co roku. Jednakże rzeczywista częstość kontroli zależna była przede wszystkim od dolegliwości, jakie występowały u chorych. U chorych z wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego zmiany zapalne występowały nieco częściej niż u chorych operowanych z powodu polipowatości rodzinnych. W pierwszej grupie stwierdzono je u 30,7%, w drugiej w 19,6%. Nie były to jednakże różnice statystycznie istotne. Znaczące różnice dotyczyły natomiast nasilenia zapalenia określanego w skali PDAI. W przypadku chorych operowanych z powodu wrzodziejącego zapalenia jelita grubego średnie PDAI wynosiło 5,4 pkt, u chorych operowanych z powodu polipowatości 4,6 pkt. Różnica ta była statystycznie znamienne i świadczy o tym, iż w grupie chorych operowanych z powodu wrzodziejącego zapalenia jelita grubego nasilenie zmian zapalnych zbiornika było większe, co wynikać może z bardziej nasilonych dolegliwości i tłumaczy częstsze zgłaszanie się chorych do badań kontrolnych.

Ciekawym i z pewnością dyskusyjnym zagadnieniem pozostaje przedstawiony powyżej brak statystycznie istotnych różnic dotyczących częstości występowania zapalenia pomiędzy chorymi operowanymi z powodu wrzodziejącego zapalenia jelita grubego a chorymi operowanymi z powodu polipowatości jelita grubego. W zdecydowanej większości prac dominuje pogląd, iż zapalenie zbiornika jelitowego występuje znamienne częściej u chorych operowanych z powodu wrzodziejącego zapalenia jelita grubego (71). Obecne są jednak również doniesienia, iż częstość występowania zmian zapalnych zbiornika może być zbliżona w obydwu grupach (79). Relatywnie wysoki odsetek częstości występowania pouchitis w grupie chorych operowanych z powodu zespołów polipowatości wynikać może z charakteru badań. Dotyczyły one bowiem grupy wszystkich chorych zgłaszających się do

Poradni Przyklinicznych. Wiadomo, iż w przypadku wystąpienia epizodu zapalenia zbiornika jelitowego chorzy zgłaszali się szybciej, również chorzy z przewlekłym zapaleniem zgłaszali się do kontroli częściej, co zwiększało prawdopodobieństwo rozpoznania „*pouchitis*”. W analizie objawów klinicznych (ból podbrzusza, biegunki, domieszka śluzu, podwyższona temperatura ciała) również nie stwierdzono statystycznie znamiennych różnic pomiędzy chorymi operowanymi z powodu wrzodziejącego zapalenia jelita grubego a chorymi operowanymi z powodu zespołów polipowatości. Analizując stwierdzony odsetek występowania zapaleń zbiornika należy również pamiętać o specyfice grupy chorych z polipowatością poddanych profilaktycznej proktokolektomii, często w okresie przedobjawowym. Chorzy ci przed leczeniem operacyjnym swoje samopoczucie określali jako bardzo dobre lub dobre. Po wykonanym zabiegu operacyjnym i odtworzeniu ciągłości przewodu znacznie krytyczniej podchodzili do swego stanu zdrowia, bacznie postrzegając i zapamiętując wszelkie nieprawidłowości, takie jak dolegliwości bólowe brzucha, biegunka, krwawienie czy wzrost ciepłoty ciała. Przekłada się to bezpośrednio na zgłaszanie większej liczby subiektywnych objawów zapalenia i bezpośrednio z tym związana większą liczbę punktów w skali PDAI. Kolejną potencjalną przyczyną rozpoznania wysokiego odsetka zmian zapalnych zbiornika u chorych poddanych proktokolektomii z powodu polipowatości jest specyfika socjalno-bytowa. Znaczna część tych chorych to osoby bezrobotne lub osoby, które wskutek konieczności leczenia operacyjnego utraciły pracę. Często jedynym źródłem utrzymania pozostają dla nich wszelkiego rodzaju świadczenia socjalne. Zgłaszanie szeregu trudnych do weryfikacji, subiektywnych dolegliwości powoduje z jednej strony uzyskanie przez nich korzystnych zaświadczeń zdrowotnych, potwierdzających obecność ciężkiego schorzenia. Z drugiej jednak strony każdy z podanych objawów zwiększa punktację PDAI, przy czym przy ilości punktowej nie mniejszej niż 7 należy rozpoznać zapalenie zbiornika jelitowego.

Brak zamiennych statystycznie różnic częstości występowania zapalenia zbiornika w analizowanych grupach nie może być jednak tłumaczony tylko subiektywnymi objawami zgłaszanymi przez chorych. Również analizując makroskopową ocenę zapalenia zbiornika w badaniu endoskopowym nie stwierdzono znamiennych różnic. W badaniu endoskopowym wykładniki zapalenia stwierdzono u 66 chorych operowanych z powodu CU (75%) i 42 chorych operowanych z powodu FAP (82%). Opierano się na subiektywnej ocenie lekarza badającego, gdzie lekarz rozpoznawał zapalenie lub stwierdzał jego brak. Poza tym wypełniany był formularz PDAI analizujący poszczególne wykładniki zapalenia na podstawie

oceny endoskopowej. Ta subiektywna ocena zapalenia jest oczywiście relatywnie mało dokładna i powtarzalna. Często jednak stanowi niezwykle istotny element badania i wpływa na kompleksowe ostateczne rozpoznanie zapalenia przez lekarza wykonującego badanie. Poza tym ten sposób oceny zapalenia jest standardowo przyjęty w diagnostycznej endoskopii górnego odcinka przewodu pokarmowego (126). Wydaje się jednak, porównując uzyskane wyniki, ocenę w skali PDAI i objawy kliniczne, iż często dochodzi do zbyt częstego rozpoznania zapalenia w subiektywnej ocenie endoskopowej. Należy więc dążyć do eliminacji tej metody i opierać się na kompleksowej analizie objawów klinicznych, oceny endoskopowej i oceny histologicznej.

Histologiczna ocena nasilenia zapalenia, oparta o skalę Moskowitz'a, okazała się być również zbliżona w obydwu badanych grupach. Nie stwierdzono znamienych statystycznie różnic pomiędzy chorymi operowanymi z powodu wrzodziejącego zapalenia jelita grubego i polipowatości jelita grubego. Statystycznie istotne różnice pomiędzy grupami wystąpiły natomiast w przypadku zaniku kosmków jelitowych w skali Laumonier'a. Zanik ten był bardziej nasilony w grupie chorych z pierwotnym rozpoznaniem polipowatości rodzinnej (średnio 3,1) niż w grupie z wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego (średnio 2,7). Zanik kosmków jelitowych jest jednym z procesów adaptacyjnych – błona śluzowa jelita cienkiego upodabnia się do błony śluzowej jelita grubego i częściowo przejmuje jej funkcje (112). Fakt bardziej nasilonego zaniku kosmków może tłumaczyć średnie mniejsze nasilenie procesów zapalnych w skali PDAI wśród chorych operowanych z powodu polipowatości rodzinnej.

Kolejnym analizowanym aspektem była maksymalna tolerowana objętość zbiornika jelitowego w obydwu ocenianych grupach. Parametr ten świadczy o podatności ściany zbiornika na rozciąganie. Stanowi więc on pośrednio ocenę „usztynienia” ściany zbiornika, którego powodem mogą być zmiany zapalne, zwłaszcza przewlekłe (129). Z drugiej strony wysoka maksymalna tolerowana objętość pozwala na gromadzenie większej ilości stolca. Powoduje to jego rzadsze oddawanie, zmniejsza więc ilość wypróżnień poprawiając komfort życia pacjenta po proktokolektomii (130). Średnia maksymalna tolerowana objętość u chorych operowanych z powodu wrzodziejącego zapalenia jelita grubego wynosiła 167 ml i była nieco niższa niż u chorych operowanych z powodu polipowatości rodzinnych – 179 ml. Analiza statystyczna nie wykazała jednak statystycznie istotnej różnicy maksymalnej objętości tolerowanej zbiornika jelitowego.

Parametrem, w którym stwierdzono najbardziej istotne różnice między operowanymi grupami była obecność dysplazji, zarówno małego jak i dużego stopnia. Dysplazja małego stopnia wystąpiła u 19,6% chorych operowanych z powodu FAP oraz u 2,3% chorych operowanych z powodu CU. Dysplazja dużego stopnia występowała u chorych operowanych z powodu FAP w 9,8%, u chorych operowanych z powodu CU - 1,1%. W obydwu przypadkach stwierdzono istotną statystycznie zależność pomiędzy grupami. Powyższe spostrzeżenia są zgodne z obserwacjami innych autorów (90). Dysplazja u chorych operowanych z powodu zespołów polipowatości występuje najczęściej w makroskopowej formie polipów (Fig. 11, Materiał i Metoda). Regularne kontrole endoskopowe połączone z polipektomią stanowią najlepszą formę ochrony przed transformacją złośliwą tych zmian. Należy jednak podkreślić, iż zmiany te pojawiają się najczęściej dopiero po kilku czy nawet kilkunastu latach po zabiegu. W przypadku chorych z rozpoznaniem pierwotnym polipowatości rodzinnej średni czas od zabiegu dla grupy z dysplazją wynosił 159 miesięcy, bez dysplazji 219 miesięcy, różnica ta była istotna statystycznie. Duża częstość zmian o charakterze polipów w obrębie zbiornika wydaje się być związana z mutacją w obrębie genu APC, warunkującą zespoły polipowatości (131). Zachodzące procesy adaptacyjne, upodabniające błonę śluzową zbiornika do błony śluzowej jelita grubego z jednej strony wpływają korzystnie na jakość życia operowanych chorych. Z drugiej jednak strony stopniowo zwiększają ryzyko występowania dysplazji a w konsekwencji raka w obrębie zbiornika. Należy podkreślić, iż obydwa rozpoznane ogniska raka w obrębie zbiornika wystąpiły u chorych operowanych z powodu polipowatości. Nie stwierdzono co prawda statystycznie znamiennej różnicy między badanymi grupami, ale wynikało to z niewielkiej liczby stwierdzonych nowotworów złośliwych.

Znacznie rzadziej dysplazję w obrębie zbiornika rozpoznawano u chorych operowanych z powodu wrzodziejącego zapalenia jelita grubego. Dysplazję małego stopnia rozpoznano u 2 chorych (2,2%), dysplazję dużego stopnia u 1 chorego (1,1%). Nie stwierdzono w tej grupie chorych, w przeciwieństwie do chorych operowanych z powodu polipowatości, zależności między upływem czasu a obecnością dysplazji. U chorych z dysplazją średni czas od zabiegu wynosił 139 miesięcy, bez dysplazji 130 miesięcy i różnica ta nie była istotna statystycznie. Obserwowano natomiast korelację pomiędzy obecnością dysplazji a obecnością zapalenia, wszystkie przypadki dysplazji rozpoznano u chorych z przewlekłym procesem zapalnym, u których PDAI wynosiło średnio 9 pkt. Obserwacje te

potwierdzają spostrzeżenia innych autorów, którzy podkreślają rolę przewlekłego zapalenia, zwłaszcza o dużym nasileniu, jako czynnika ryzyka rozwoju dysplazji (132).

Podsumowując porównanie badanych parametrów w obydwu grupach po proktokolektomii odtwórczej należy zauważyć, iż przebieg kliniczny tych chorych i ich podstawowe dolegliwości są bardzo zbliżone. Podobnie jest z oceną makroskopową i mikroskopową zapalenia błony śluzowej zbiornika oraz jego maksymalną tolerowaną objętością. Wśród głównych różnic należy wymienić większe nasilenie zmian zapalnych u chorych z wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego co może, w pojedynczych przypadkach stanowić czynnik ryzyka rozwoju dysplazji. W grupie pacjentów operowanych z powodu polipowatości podstawowym problemem wydaje się być rosnące wraz z wiekiem ryzyko pojawiania się zmian dysplastycznych w obrębie zbiornika.

3.Korelacja danych klinicznych z oceną nasilenia zapalenia zbiornika

Jednym z istotnych zagadnień dotyczących opieki nad chorymi z zespołami polipowatości pozostaje rozpoznanie zapalenia błony śluzowej zbiornika jelitowego. Jednoznaczne i obiektywne rozpoznanie zapalenia zbiornika i określenie jego nasilenia jest niezwykle istotne dla monitorowania przebiegu leczenia i śledzenia jego dynamiki. Posługiwanie się standardowym, powszechnie przyjętym systemem rozpoznania i określenia zapalenia pozwala też na porównywanie wyników leczenia, prowadzenie prac badawczych i oceny nowych sposobów leczenia tych zapaleń. W piśmiennictwie znaleźć można informacje o kilku propozycjach skal oceny zapalenia zbiornika (133). Wśród najczęściej wymienianych obecne są: triada zapalenia („*pouchitis triad*”) opracowana w szpitalu św. Marka, Pouchitis Disease Activity Index - PDAI przedstawiona przez zespół kliniki Mayo oraz opracowana w Heidelbergu Heidelberg Pouchitis Activity Score – PAS (78,103,134). W chwili obecnej zdecydowanie najczęściej używana jest skala PDAI (135). Stanowi ona standard oceny zapalenia, do którego odnosi się większość publikacji. Skala ta przedstawiona została dokładnie w opisie metodyki badań, stosowana jest od wielu lat w obydwu Klinikach, z których pochodzi prezentowany materiał. Analizując zebrany materiał przeprowadzono korelację najistotniejszych objawów klinicznych, wykładników endoskopowych i mikroskopowych zapalenia z rozpoznaniem zapalenia na podstawie skali PDAI. W ocenie stwierdzono, iż zarówno u chorych operowanych z powodu wrzodziejącego zapalenia jelita

grubego jak i polipowatości rodzinnej stwierdzono istotne korelacje między wystąpieniem zapalenia a objawami klinicznymi: krew w stolcu, śluz w stolcu, bóle podbrzusza, podwyższona temperatura ciała oraz częstsze wypróżnienia. Powyższe objawy występowały znamienne częściej u chorych z zapaleniem zbiornika niż u chorych bez zapalenia. Jedynie u chorych z polipowatością nie stwierdzono zależności pomiędzy podwyższoną temperaturą ciała a obecnością zapalenia. Tłumaczyć może to fakt, iż przebieg kliniczny zapalenia u chorych operowanych z powodu polipowatości jest znamienne łagodniejszy niż u chorych operowanych z powodu wrzodziejącego zapalenia jelita grubego. Zazwyczaj chory, u którego występują jedynie umiarkowane objawy kliniczne nie koncentruje się na nich i nie bada regularnie temperatury ciała. Niewielki jej wzrost może pozostać więc niezauważony a w konsekwencji zgłoszony przez chorego jako brak podwyższonej temperatury.

Również pozostałe analizowane parametry korelowały w sposób istotny z obecnością zapalenia ocenianego w skali PDAI. Chorzy z sumą punktów nie mniejszą niż 7, czyli zapaleniem zbiornika, mieli częstsze wykładniki endoskopowe zapalenia zbiornika, większe nasilenie zmian zapalnych w badaniu histopatologicznym oraz mniejszą pojemność zbiornika jelitowego. Wszystkie te różnice były istotne statystycznie. Parametrem, który nie korelował z zapaleniem rozpoznany na podstawie skali PDAI był zanik kosmków w klasyfikacji Laumonier'a. Brak korelacji obecny był w obydwu analizowanych grupach. Jak już jednak wspomniano zanik kosmków jest złożonym procesem morfologicznym, który związany jest zarówno z adaptacją zbiornika jak i jego odczynem zapalnym (112). Samo zapalenie nie jest więc kluczowe dla zaniku kosmków, jak wykazano w innych publikacjach bardzo istotnym parametrem dla zaniku kosmków jest czas, jaki upłynął od zabiegu (136).

Analizując oceniane parametry ciekawy wydaje się relatywnie wysoki odsetek endoskopowo rozpoznawanego zapalenia na podstawie subiektywnej opinii lekarza wykonującego badanie. Łącznie zapalenie na podstawie endoskopii rozpoznano u 106 chorych (76,2%), co jest bardzo wysokim odsetkiem, nieadekwatnym do rzeczywistej częstości występowania zapalenia. Ta nadinterpretacja wynikać może między innymi ze sposobów przygotowania chorego do badania. W przypadku zastosowania fabrycznie gotowych preparatów czyszczących, dedykowanych do przygotowania do rektoskopii (Rectanal, Enema) dojść może do podrażnienia wrażliwej błony śluzowej jelita cienkiego. Prowadzić to może do powstawania krótkotrwałego powierzchownego odczynu zapalnego, sugerującego faktyczne zapalenie błony śluzowej zbiornika jelitowego. Endoskopowy obraz zapalenia można też tłumaczyć znanym powszechnie procesem przebudowy błony śluzowej

zbiornika w kierunku błony śluzowej o cechach jelita grubego („colonisatio”). Proces przebudowy błony śluzowej jest praktycznie nie do odróżnienia od obrazu zapalenia błony śluzowej.

4.Określenie specyfiki postępowania pooperacyjnego u chorych z zapaleniem zbiornika jelitowego

Do najważniejszych powikłań występujących po proktokolektomii odtwórczej należy zapalenie zbiornika – fakt ten nie budzi wątpliwości w piśmiennictwie, znajduje też pełne potwierdzenie w przeprowadzonych badaniach. Obecność lub brak zapalenia jest czynnikiem decydującym o jakości życia operowanych chorych, subiektywnej ocenie ich stanu zdrowia i obiektywnej możliwości powrotu do aktywności zawodowej i społecznej. Ryzyko wystąpienia zapalenia zbiornika jest relatywnie wysokie i wynosi 23-60% (68,69,70). Nie ma w chwili obecnej możliwości precyzyjnego prognozowania wystąpienia zapalenia zbiornika i określenia indywidualnego ryzyka jego wystąpienia. Zapalenie takie może więc potencjalnie wystąpić u każdego chorego. W związku z tym przygotowując chorego do zabiegu proktokolektomii odtwórczej należy poinformować go o takiej możliwości i krótko wyjaśnić jej przyczyny i postępowanie. W praktyce klinicznej obserwujemy, iż reakcja pacjenta na wystąpienie zapalenia zbiornika zależy w dużej mierze od jego wiedzy na ten temat i świadomości, iż fakt taki może się zdarzyć. Szczególnie silne mogą być reakcje lękowe u pacjentów operowanych z powodu nasilenia objawów klinicznych wrzodziejącego zapalenia jelita grubego. Chorzy ci, u których wystąpić mogą wodniste biegunki z krwią i bóle brzucha, traktują je niekiedy jako nawrót choroby i pełne niepowodzenie leczenia operacyjnego.

Powyższe działania nie wpływają oczywiście na częstość wystąpienia zapalenia, powodują jednak, iż jego wystąpienie nie jest tak stresujące dla chorych. Istnieją jednak metody pozwalające na zmniejszenie odsetka wystąpienia zapalenia zbiornika. Z pewnością należy do nich wczesne płukanie zbiornika jelitowego roztworem soli fizjologicznej i metronidazolem. W trakcie płukania, jak i badań kontrolnych, zespolenie odbytowo-zbiornikowe badane jest palcem. W przypadku zwężenia zespolenia dokonywane jest jego poszerzenie, zazwyczaj w formie dylatacji palcem. Zwężenie zespolenia może być czynnikiem zwiększającym ryzyko zapalenia zbiornika (84). Poszerzanie zespolenia wydaje się więc być efektywnym działaniem zmniejszającym częstość wystąpienia zapaleń zbiornika.

Istnieją również możliwości prewencji farmakologicznej. Jak wspomniano już powyżej, rolę taką pełnić mogą duże dawki probiotyków oraz sole kwasu masłowego (108,109). Od kilku miesięcy dostępny jest na rynku i zarejestrowany preparat kwasu masłowego pod nazwą Debutir. Działanie jego nie jest w pełni jeszcze sprawdzone, ale wiąże się z nim duże nadzieje. Wydaje się, iż także niektóre zalecenia dietetyczne mogą w istotny sposób zmniejszać ryzyko zapalenia zbiornika (137). Wśród produktów zalecanych wymienia się przede wszystkim ryż oraz banany, do niezalecanych należą potrawy wzdymające (groch, kapusta), mocno smażone i ostre przyprawy (138)

Mimo przedstawionych powyżej zaleceń należy zawsze liczyć się z obecnością zapalenia. Wyniki powyższych badań wydają się wskazywać, iż zapalenie zbiornika występuje nieco częściej w grupie chorych operowanych z powodu wrzodziejącego zapalenia jelita grubego, aczkolwiek różnica ta nie jest istotna. Nasilenie zapalenia zbiornika jest natomiast istotnie większe w grupie chorych operowanych z powodu wrzodziejącego zapalenia jelita grubego. Dlatego też wydaje się, iż w grupie tej leczenie zapalenia powinno być bardziej intensywne, należy rozważyć wczesne włączenie antybiotyków. Do standardowo zalecanych w leczeniu zapalenia zbiornika jelitowego należy ciprofloksacyna (139). Zazwyczaj stosuje się również metronidazol (81). Zalecaną alternatywą dla metronidazolu może być rifaximina (Xifaxan) (140). W przypadku leczenia zmian zapalnych zbiornika jelitowego o dużym nasileniu w przypadku pacjentów operowanych z powodu wrzodziejącego zapalenia jelita grubego należy rozważyć również steroidoterapię oraz włączenie azatiopryny (120). Również leczenie biologiczne przy użyciu infliximabu – czynnika neutralizującego działanie TNF- α – stosowane jest w niektórych przypadkach zapalenia zbiornika jelitowego. Zazwyczaj jednak ma to miejsce u chorych, u których po wykonaniu proktokolektomii odtwórczej, rozpoznano w ostatecznym badaniu histologicznym chorobę Leśniowskiego-Crohna (141).

Kilka lat temu pojawiły się interesujące informacje dotyczące możliwości leczenia stanów zapalnych jelit przy użyciu jaj włosogłówki świńskiej (*Trichuris suis*) (142). Nicień ten, w przeciwieństwie do włosogłówki ludzkiej, jest całkowicie nieszkodliwy dla człowieka, jego pasaż przez przewód pokarmowy wydaje się stymulować reakcję immunologiczną i zmniejszać odczyn zapalny (143). Istniały też przesłanki sugerujące potencjalną skuteczność tej formy terapii w leczeniu zapaleń zbiorników jelitowych. Mimo jednak optymistycznych początkowych doniesień, do chwili obecnej nie pojawiły się opracowania randomizowanych

badan klinicznych. Preparat ten jest dostepny w internetowych systemach sprzedazy, brak jest jednak ostatecznych informacji na temat jego skutecznosci.

Skuteczne leczenie zapalen zbiornika jelitowego stanowi bardzo wazny element opieki pooperacyjnej nad chorymi poddany mi proktokolektomii odtworczej. Zarowno w przypadku chorych operowanych z powodu wrzodziejacego zapalenia jelita grubego jak i polipowatosci rodzinnej potencjalne zapalenie jest glownym czynnikiem obnizajacym jako sc zycia. W przypadku chorych z pierwotnym rozpoznaniem wrzodziejacego zapalenia jelita grubego nasilone przewlek le zapalenie jest rowniez glownym czynnikiem determinujacym koniecznos c wy lonienia petlowej ileostomii czy nawet usuniecia zbiornika. Przewlek le zapalenie zwieksza rowniez ryzyko dysplazji. W przypadku chorych operowanych z powodu polipowatosci rodzinnej zapalenie ma zazwyczaj lagodny przebieg kliniczny. Glownym problemem w tej grupie chorych jest mozliwosc pojawienia sie polipow gruczolakowatych i ich transformacji zlosliwej. Poniewaz wiec badania kontrolne w obydwu grupach chorych ukierunkowane sa na rozpoznanie innych patologii, sposob ich wykonania moze byc odmienny. W przypadku chorych operowanych z powodu wrzodziejacego zapalenia jelita grubego oceniany jest przede wszystkim odczyn zapalny blony sluzowej, dlatego tez badanie sztywnym rektosigmoidoskopem wydaje sie byc wystarczajace. W przypadku chorych operowanych z powodu zespolow polipowatosci badanie kontrolne ma na celu przede wszystkim wykrycie polipow w jak najwczesniejszym stadium ich rozwoju. Badanie powinno wiec polegac na dokladnej ocenie calego zbiornika i byc wykonywane przy pomocy gi etkiego sigmoidoskopu.

Celem skutecznej diagnostyki i terapii konieczna jest kazdorazowo obiektywna ocena stanu zapalenia z uzyciem parametr ow klinicznych, endoskopowych i mikroskopowych. Wydaje sie, zarowno na podstawie danych z pi smiennictwa jak i wynikow powyzszych badan, ze skala PDAI moze byc z powodzeniem stosowana w praktyce klinicznej. Dla prawidlowej oceny stanu zapalenia niezbedne jest do swiadczenie lekarzy wykonujacych badanie, szczegolnie w zakresie oceny endoskopowej. Dlatego tez badania kontrolne u chorych poddanych proktokolektomii powinny byc wykonywane, podobnie jak sam zabieg, w wyspecjalizowanych o srodkach.

W niniejszej rozprawie przedstawiono i omowiono wiele waznych powiklan, ktore moga wystapic po chirurgicznym leczeniu chorych z wytworzeniem zbiornikow jelitowych,

tzw. proktokolektomiach odtwórczych. Pomimo tych niedogodności i możliwości powikłań proktokolektomia odtwórcza jest standardem w leczeniu chorych z wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego oraz zespołami polipowatości jelita grubego, jak dotychczas nie ma innej alternatywy.

VII. Wnioski

1. Do najczęstszych powikłań proktokolektomii odtwórczej należały zapalenia błony śluzowej zbiornika oraz obecność dysplazji. Pozostałe powikłania, w tym konieczność ponownego wyłonienia ileostomii lub usunięcia zbiornika, występowały bardzo rzadko i były najczęściej następstwem przewlekłego zapalenia zbiornika. Ogólny odsetek powikłań w analizowanym materiale był, w porównaniu z piśmiennictwem, niski. Wynikać to może z wcześniej stosowanej profilaktyki zapaleń zbiornika jelitowego.

2. Średnia wieku chorych operowanych z powodu polipowatości jelita grubego była niższa niż operowanych z powodu wrzodziejącego zapalenia jelita grubego (istotnie statystycznie). U chorych operowanych z powodu wrzodziejącego zapalenia jelita grubego dochodziło do częstszego występowania zapalenia zbiornika (brak istotności statystycznej) i występowania większego nasilenia zmian zapalnych (istotnie statystycznie). U chorych operowanych z powodu polipowatości jelita grubego dochodziło znamienne częściej do występowania zmian dysplastycznych o małym i dużym nasileniu (istotnie statystycznie) oraz raków (brak istotności statystycznej). Stopień zaniku kosmków jelitowych był znamienne wyższy w grupie chorych operowanych z powodu polipowatości. Objawy kliniczne były zbliżone w obydwu grupach chorych.

3. Analizowane objawy kliniczne korelowały z oceną stopnia zapalenia w skali PDAI, co potwierdzać może jej użyteczność kliniczną. Maksymalna tolerowana objętość zbiornika może stanowić parametr diagnostyczny w rozpoznaniu zapalenia zbiornika. Maksymalna tolerowana objętość była znamienne niższa w przypadku rozpoznania zapalenia.

4. Zarówno chorzy operowani z powodu wrzodziejącego zapalenia jelita grubego jak i polipowatości rodzinnych wymagają regularnych badań kontrolnych. W przypadku chorych operowanych z powodu wrzodziejącego zapalenia jelita grubego istotne jest wczesne rozpoznanie zapalenia zbiornika i jego leczenie. Badanie może być wykonane z użyciem sztywnego rektosigmoidoskopu i obejmować pobranie wycinka błony śluzowej celem oceny stopnia zapalenia. Chorzy operowani z powodu polipowatości rodzinnej powinni być poddani badaniu przy użyciu giętkiego sigmoidoskopu. Szczególną uwagę należy zwrócić na obecność polipów i dążyć do ich wczesnego usunięcia. Opieka nad chorymi po proktokolektomii odtwórczej i badania kontrolne powinny być wykonywane w wyspecjalizowanych ośrodkach.

VIII. Streszczenie

Proktokolektomia odtwórcza to zabieg usunięcia jelita grubego wraz z odbytnicą, pozostawieniem aparatu zwieraczowego i wytworzeniem zbiornika jelitowego z końcowego odcinka jelita krętego. Proktokolektomia odtwórcza jest postępowaniem z wyboru w przypadku zespołów polipowatości rodzinnych i wrzodziejącego zapalenia jelita grubego. W obydwu tych schorzeniach stanowi ona „złoty standard” leczenia operacyjnego. Schorzenia pierwotne, stanowiące wskazanie do proktokolektomii odtwórczej różnią się między sobą podłożem i przebiegiem klinicznym. Celem pracy była ocena przebiegu pooperacyjnego w grupach chorych operowanych z powodu wrzodziejącego zapalenia jelita grubego i polipowatości rodzinnej.

Badaniom poddano grupę 139 chorych po proktokolektomii odtwórczej wykonanej w latach 1985-2008. W grupie tej 88 chorych operowanych było z powodu wrzodziejącego zapalenia jelita grubego, 51 z powodu polipowatości rodzinnej. Chorzy poddani byli leczeniu operacyjnemu w Klinice Chirurgii Ogólnej, Gastroenterologicznej i Endokrynologicznej oraz Klinice Chirurgii Ogólnej i Kolorektalnej Uniwersytetu Medycznego im. K. Marcinkowskiego w Poznaniu. Do oceny wykorzystano dane kliniczne pochodzące z badań kontrolnych wykonywanych w latach 2004 -2008. Badania miały charakter retrospektywny i opierały się na analizie wyników przeprowadzonych badań kontrolnych w Poradniach Przyklinicznych. Celem pracy było:

1. Określenie najczęstszych powikłań klinicznych u chorych po proktokolektomii odtwórczej z powodu wrzodziejącego zapalenia jelita grubego oraz po proktokolektomii odtwórczej z powodu polipowatości rodzinnej jelita grubego
2. Określenie różnic w przebiegu pooperacyjnym w badanych grupach chorych
3. Korelacja danych klinicznych z oceną nasilenia zapalenia zbiornika jelitowego
4. Określenie specyfiki postępowania pooperacyjnego u chorych z zapaleniem zbiornika jelitowego

Oceniano następujące parametry kliniczne, endoskopowe i histopatologiczne:

- obecność zapalenia zbiornika jelitowego
- stopień atrofii błony śluzowej zbiornika jelitowego

- obecność dysplazji błony śluzowej zbiornika jelitowego
- obecność nowotworów złośliwych błony śluzowej zbiornika jelitowego.
- konieczność ponownego wyłonienia stomii (ileostomii pętlowej)
- konieczność usunięcia zbiornika jelitowego
- nietrzymanie stolca znacznego stopnia
- obecność desmoidów (włókniakowatość naciekowa)

Istotne klinicznie powikłania stwierdzono u 45 chorych (32,4%), u części występowały równocześnie dwa lub więcej powikłania, jak na przykład obecność zapalenia i dysplazji czy obecność raka i konieczność chirurgicznego usunięcia zbiornika jelitowego.

Wśród obserwowanych powikłań najczęściej stwierdzono występowanie zapalenia zbiornika jelitowego. Wystąpiło ono łącznie u 37 chorych (26,6%). Częściej stwierdzono je w grupie operowanych z powodu wrzodziejącego zapalenia zbiornika jelitowego, gdzie było obecne u 27 chorych (19,4%). U chorych operowanych z powodu polipowatości rodzinnych zapalenie obecne było u 10 osób (7,2%). Dysplazja małego stopnia, dysplazja dużego stopnia i nowotwór złośliwy wystąpiły łącznie u 20 chorych (14,4%), przy czym najczęściej rozpoznawano dysplazję małego stopnia (12 chorych (8,6%). Zmiany dysplastyczne i nowotworowe rozpoznawano najczęściej u chorych operowanych z powodu zespołów polipowatości – 17 pacjentów (12,2%). Pozostałe z analizowanych powikłań wystąpiły rzadko, dotyczyły 8 chorych (5,8%). Interwencja chirurgiczna była konieczna u 7 chorych (5%). U dwóch chorych dokonano wycięcia desmoidu z blizny. W kolejnych dwóch przypadkach konieczne było ponowne wyłonienie stomii (nasilone zmiany zapalne w obrębie zbiornika jelitowego z licznymi wodnisto-krwistymi stolcami). W trzech przypadkach konieczne było usunięcie zbiornika. U jednego chorego stwierdzono znacznego stopnia nietrzymanie stolca.

Przebieg kliniczny w grupach chorych operowanych z powodu wrzodziejącego zapalenia jelita grubego i polipowatości rodzinnej był zbliżony. Podobnie wyglądały parametry oceny makroskopowej i mikroskopowej zapalenia błony śluzowej zbiornika oraz jego maksymalna tolerowana objętość. Wśród głównych różnic pomiędzy grupami należy wymienić większe nasilenie zmian zapalnych u chorych z wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego co może, w

pojedynczych przypadkach stanowić czynnik ryzyka rozwoju dysplazji. W grupie pacjentów operowanych z powodu polipowatości podstawowym problemem wydaje się być rosnące wraz z wiekiem ryzyko pojawiania się polipów z dysplazją w obrębie zbiornika.

W ocenie analizowanych objawów klinicznych stwierdzono, iż zarówno u chorych operowanych z powodu wrzodziejącego zapalenia jelita grubego jak i polipowatości rodzinnej stwierdzono istotne korelacje między wystąpieniem zapalenia a ocenianymi objawami: krew w stolcu, śluz w stolcu, bóle podbrzusza, podwyższona temperatura ciała oraz częstsze wypróżnienia.

Na podstawie przeprowadzonych badań sformułowano następujące wnioski:

1. Do najczęstszych powikłań proktokolektomii odtwórczej należały zapalenia błony śluzowej zbiornika oraz obecność dysplazji. Pozostałe powikłania, w tym konieczność ponownego wyłonienia ileostomii lub usunięcia zbiornika, występowały bardzo rzadko i były najczęściej następstwem przewlekłego zapalenia zbiornika. Ogólny odsetek powikłań w analizowanym materiale był, w porównaniu z piśmiennictwem, niski. Wynikać to może z wcześniej stosowanej profilaktyki zapaleń zbiornika jelitowego.

2. Średnia wieku chorych operowanych z powodu polipowatości jelita grubego była niższa niż operowanych z powodu wrzodziejącego zapalenia jelita grubego (istotnie statystycznie). U chorych operowanych z powodu wrzodziejącego zapalenia jelita grubego dochodziło do częstszego występowania zapalenia zbiornika (brak istotności statystycznej) i występowania większego nasilenia zmian zapalnych (istotnie statystycznie). U chorych operowanych z powodu polipowatości jelita grubego dochodziło znamienne częściej do występowania zmian dysplastycznych o małym i dużym nasileniu (istotnie statystycznie) oraz raków (brak istotności statystycznej). Stopień zaniku kosmków jelitowych był znamienne wyższy w grupie chorych operowanych z powodu polipowatości. Objawy kliniczne były zbliżone w obydwu grupach chorych.

3. Analizowane objawy kliniczne korelowały z oceną stopnia zapalenia w skali PDAI, co potwierdzać może jej użyteczność kliniczną. Maksymalna tolerowana objętość zbiornika może stanowić parametr diagnostyczny w rozpoznaniu zapalenia zbiornika. Jej obniżenie korelowało z obecnością zapalenia, wartość maksymalnej tolerowanej objętości była znamienne niższa w przypadku rozpoznania zapalenia.

4. Zarówno chorzy operowani z powodu wrzodziejącego zapalenia jelita grubego jak i polipowatości rodzinnych wymagają regularnych badań kontrolnych. W przypadku chorych operowanych z powodu wrzodziejącego zapalenia jelita grubego istotne jest wczesne rozpoznanie zapalenia zbiornika i jego leczenie. Badanie może być wykonane z użyciem sztywnego rektosigmoidoskopu i obejmować pobranie wycinka błony śluzowej celem oceny stopnia zapalenia. Chorzy operowani z powodu polipowatości rodzinnej powinni być poddani badaniu przy użyciu giętkiego sigmoidoskopu. Szczególną uwagę należy zwrócić na obecność polipów i dążyć do ich wczesnego usunięcia. Opieka nad chorymi po proktokolektomii odtwórczej i badania kontrolne powinny być wykonywane w wyspecjalizowanych ośrodkach.

IX. Abstract

The restorative proctocolectomy is the procedure of the resection of the large bowel and rectum with preservation of the sphincters and creation of the intestinal pouch from the distal part of the small bowel. The procedure is mostly performed in familial adenomatous polyposis coli and the ulcerative colitis as a “golden standard” of the surgical treatment. The both diseases have a different etiology and the clinical course. The aim of the study was the comparison of the results of the restorative proctocolectomy in patients operated due to familial adenomatous polyposis coli and the ulcerative colitis.

The group of the 139 patients after restorative proctocolectomy performed in 1985-2008 was investigated. 88 patients were operated due to ulcerative colitis and 51 due to familial polyposis syndromes. The patients were operated in Department of the General, Gastroenterological and Endocrinological Surgery and the Department of the General and Colorectal Surgery Karol Marcinkowski University School of the Medical Sciences. The data from control investigation in the out-patient clinic in years 2004-2008 were used for the study.

The aim of the study were:

1. Description of the most common complications in patients after restorative proctocolectomy due to familial adenomatous syndroms and ulcerative colitis.
2. Detection of the differences in the postoperative follow-up in both groups.
3. Correlation between clinical course and the intensity of the pouch inflammation (pouchitis).
4. The description of the rules of the postoperative follow-up in patients with pouchitis.

The clinical, endoscopical and histopatological parameters were taken under consideration:

- occurrence of the pouchitis
- the grade of the atrophy of the intestinal pouch mucosa
- occurrence of the dysplasia of the intestinal pouch mucosa
- occurrence of the neoplasia of the intestinal pouch mucosa
- creation of the re-stoma (loop ileostomy)

- amputation of the intestinal pouch with sphincters
- the advanced fecal incontinence
- occurrence of the desmoids

The significant clinical complications occurred at the 45 patients (32,4%), at the same patients two or more complications at the same time, as for example pouchitis and inflammation or neoplasia and pouch amputation, were observed.

In group with the complications pouchitis was most common one, occurred in 37 patients (26,6%). Pouchitis was more frequently in patients operated due to ulcerative colitis (27 patients - 19,4%). In patients operated due to familial adenomatous polyposis pouchitis was recognized at the 10 persons (7,2%). Low grade, high grade dysplasia and neoplasia were detected in 20 patients (14,4%), the most common was low grade dysplasia (12 patients - 8,6%). The dysplastic and neoplastic changes were observed most common in patients operated due to familial adenomatous polyposis (17 patients - 12,2%). The others from analyzed complications were observed rarely, totally in 8 patients (5,8%). Surgical procedures were necessary in seven patients (5%). In two cases the resections of the desmoids from postoperative scare were done. In next two cases the re-stoma formation was necessary due to intensive pouchitis with diarrhea. In three cases the resection of the pouch with sphincters was necessary. In one case the advanced fecal incontinence was occurred.

Clinical course at the patients operated due to colitis ulcerosa and familial adenomatous polyposis was similar, the same as the macroscopically and microscopically signs of the pouchitis and maximum tolerable volume of the pouch. The main differences were more intensive severity of the pouchitis, what can be in some cases the risk factor for dysplasia development. In patients operated due to familial adenomatous polyposis the main problem is the risk of the dysplastic polyps in pouch. The risk is increasing during the time after surgery.

In both groups of patients significant correlation between pouchitis and the clinical symptoms was observed. The main clinical symptoms were: blood in stool, mucous in stool, abdominal pain, high temperature of the patients and more common defecations.

Based on the performed study the conclusions were obtained:

1. The most common complications of the restorative proctocolectomy were pouchitis and the dysplasia. Other complications , as the re-stoma, amputation of the pouch were rare and mostly occurred due to chronic pouchitis. The general number of complications in analyzed groups was low, in comparison with the literature data. It can be explain by the early prophylactic of the pouchitis.
2. The median age of the patients operated due to familial adenomatous polyposis was significantly lower than the median age of the patients operated due to ulcerative colitis. The pouchitis was more common (without statistic significance) and more severe (statistic significance) in patients operated due to ulcerative colitis. At the patients operated due to familial adenomatous polyposis the low grade and high grade dysplasia were more common (statistic significance) and cancer was more common (without statistic significance). The intestinal atrophy was significantly more advanced in patients operated due to familial adenomatous polyposis. The clinical symptoms were similar in both groups.
3. The analyzed clinical symptoms correlated with the pouchitis severity score (PDAI), what confirm the usefulness of this score. The maximum tolerable volume can be the important clinical predictor in the pouchitis recognition. The decreases of the maximum tolerable volume correlated with the occurrence of the pouchitis.
4. Both the patients operated due to ulcerative colitis and familial adenomatous polyposis need to be regularly followed-up. In patients operated due to ulcerative colitis the most import is early recognition of the pouchitis and his treatment. The rigid rectosigmoidoscope can be used and biopsy is necessary for description of the severity of pouchitis. Patients operated due to familial adenomatous polyposis need to be investigated with flexible sigmoidoscope. The early detection of the polyps and polypectomy is crucial. The postoperative follow-up need be done in specialized and experienced centers.

X. Spis ilustracji, tabel i wykresów

Fig. 1 Autorzy pierwszej proktokolektomii odtwórczej z mukosektomią i wytworzeniem zbiornika jelitowego typu S, chirurdzy brytyjscy Alan Parks oraz John Nicholls.

Fig. 2 Typy zbiorników jelitowych (S, J, W, H)

Fig. 3 Chirurg japoński J. Utsunomiya, autor koncepcji wytworzenia zbiornika J u chorych poddanych proktokolektomii odtwórczej.

Fig. 4 Zbiornik „J” z ręczną mukosektomią wg Utsunomiya’i

Fig. 5 Materiały Jubileuszowego Zjazdu Towarzystwa Chirurgów Polskich wraz z prezentacją wyników 24 proktokolektomii odtwórczych wykonanych w Klinice Chirurgii Ogólnej i Gastroenterologicznej Akademii Medycznej w Poznaniu

Fig. 6 Polipowatość jelita grubego (FAP) – jelito grube z licznymi polipami, dwa z nich z transformacją złośliwą (strzałki). (Materiał własny)

Fig 7. Polipowatość jelita grubego – postać z mniejszą liczbą polipów (AFAP). (Materiał własny)

Fig. 8 Polipowatość jelita grubego (FAP) – postać klasyczna, w widocznym fragmencie jelita grubego setki polipów. (Materiał własny)

Fig. 9 Błona śluzowa zbiornika jelitowego, brak wykładników stanu zapalnego. (Materiał własny)

Fig. 10 Błona śluzowa zbionika jelitowego, widoczne wykładniki zapalenia: owrzodzenia, włóknik, wybroczyny, obrzęk. (Materiał własny)

Fig. 11 Zbiornik jelitowy z licznymi polipami (stan po proktokolektomii odtwórczej z powodu FAP przed 12 laty). (Materiał własny)

Tabela 1. Skala oceny aktywności zapalnej w zbiorniku jelitowym – PDAI (Pouchitis Disease Activity Index) (99).

Tabela 2. Częstość zapalenia zbiornika jelitowego i dysplazji błony śluzowej zbiornika

Tabela 3. Częstość ponownego wyłonienia ileostomii, usunięcia zbiornika jelitowego i nasilonego nietrzymania stolca

Tabela 4. Wiek chorych operowanych z powodu CU i FAP

Tabela 5. Różnice wieku chorych operowanych z powodu CU i FAP. Ze względu na brak zgodności z rozkładem normalnym zastosowano test Manna-Whitney'a $p=0,0317$ – operowani na Cu są istotnie starsi od FAP.

Tabela 6. Nasilenie zapalenia zbiornika w skali PDAI w grupie chorych operowanych w powodu FAP i CU.

Tabela 7. Korelacja statystyczna nasilenia zapalenia zbiornika w skali PDAI w grupie chorych operowanych w powodu FAP i CU.

Tabela 8. Nasilenie zapalenia zbiornika w skali Mozkowitz'a w grupie chorych operowanych w powodu FAP i CU

Tabela 9. Korelacja statystyczna nasilenia zapalenia zbiornika w skali PDAI w grupie chorych operowanych w powodu FAP i CU.

Tabela 10. Stopień zaniku kosmków jelitowych w skali Laumonier'a w grupie chorych operowanych w powodu FAP i CU

Tabela 11. Korelacja statystyczna zaniku kosmków jelitowych w skali Laumonier'a w grupie chorych operowanych w powodu FAP i CU

Tabela 12. Objawy kliniczne u chorych operowanych z powodu wrzodziejącego zapalenia jelita grubego w grupie z zapaleniem i bez zapalenia

Tabela 13. Objawy kliniczne u chorych operowanych z powodu wrzodziejącego zapalenia jelita grubego w grupie z zapaleniem i bez zapalenia

Tabela 14. Objawy kliniczne u chorych operowanych z powodu polipowatości rodzinnych w grupie z zapaleniem i bez zapalenia

Tabela 15. Objawy kliniczne u chorych operowanych z powodu polipowatości rodzinnych zbiornika jelitowego w grupie z zapaleniem i bez zapalenia

Tabela 16. Korelacja obecności zapalenia i dysplazji/nowotworu złośliwego w grupach chorych operowanych z powodu CU i FAP

Wykres 1. Częstość zapalenia zbiornika jelitowego i dysplazji błony śluzowej zbiornika

Wykres 2. Różnice wieku chorych operowanych z powodu CU i FAP.

Wykres 3. Częstość występowania zapalenia zbiornika jelitowego u chorych operowanych z powodu wrzodziejącego zapalenia jelita grubego i polipowatości rodzinnej jelita grubego.

Wykres 4. Nasilenie zapalenia zbiornika w skali PDAI w grupie chorych operowanych w powodu FAP i CU.

Wykres 5. Nasilenie zapalenia zbiornika w skali Mozkowitz'a w grupie chorych operowanych w powodu FAP i CU

Wykres 6. Częstość zapalenia błony śluzowej zbiornika w ocenie endoskopowej w grupie chorych operowanych w powodu FAP i CU

Wykres 7. Stopień zaniku kosmków jelitowych w skali Laumonier'a w grupie chorych operowanych w powodu FAP i CU

Wykres 8. Średnie wartości maksymalnej tolerowanej objętości w grupach chorych operowanych w powodu FAP i CU

XI. Piśmiennictwo

1. Remzi FH, Fazio VW, Gorgun E, Ooi BS, Hammel J, Preen M, Church JM, Madbouly K, Lavery IC.: The outcome after restorative proctocolectomy with or without defunctioning ileostomy. *Dis Colon Rectum*. 2006 Apr;49(4):470-7.
2. Larson DW, Cima RR, Dozois EJ, Davies M, Piotrowicz K, Barnes SA, Wolff B, Pemberton J.: Safety, feasibility, and short-term outcomes of laparoscopic ileal-pouch-anal anastomosis: a single institutional case-matched experience. *Ann Surg*. 2006 May;243(5):667-70
3. Jubileuszowy Zjazd Towarzystwa Chirurgów Polskich Kraków 1989. Streszczenia t.1. Wydawnictwo Uniwersytetu Krakowskiego, Kraków 1989
4. Krokowicz P.: Zbiorniki jelitowe w chirurgicznym leczeniu chorób jelita grubego. Rozprawa habilitacyjna. Poznań 1996
5. Kmiot WA, Keighley MR.: Totally stapled abdominal restorative proctocolectomy. *Br J Surg*. 1989; 76(9): 961-4
6. Krokowicz P, Banasiewicz T: Rola leczenia chirurgicznego w przebiegu choroby Leśniowskiego-Crohna. W: Choroba Leśniowskiego-Crohna – 100 lat diagnostyki i terapii. Pod redakcją Grażyny Rydzewskiej i Ewy Małeckiej-Panas. TERMEDIA Wydawnictwa Medyczne, Poznań 2008., ISBN 978-83-89825-53-7.
7. Half E, Bercovich D, Rozen P.: Familial adenomatous polyposis. *Orphanet J Rare Dis*. 2009 Oct 12;4:22.
8. Groden, J., et al., Identification and characterization of the familial adenomatous polyposis coli gene. *Cell*, 1991. 66(3): p. 589-600.
9. Kinzler, K.W., et al., Identification of a gene located at chromosome 5q21 that is mutated in colorectal cancers. *Science*, 1991. 251(4999): p. 1366-70.
10. Ruiz-Ponte, C., et al., Mutation analysis of the adenomatous polyposis coli (APC) gene in northwest Spanish patients with familial adenomatous polyposis (FAP) and sporadic colorectal cancer. *Hum Mutat*, 2001. 18(4): p. 355.
11. Varesco, L., et al., Identification of APC gene mutations in Italian adenomatous polyposis coli patients by PCR-SSCP analysis. *Am J Hum Genet*, 1993. 52(2): p. 280-5.

- 12.Schnitzler, M., et al., Frequency of codon 1061 and codon 1309 APC mutations in Australian familial adenomatous polyposis patients. *Hum Mutat*, 1998. Suppl 1: p. S56-7.
- 13.Nagase, H., et al., Correlation between the location of germ-line mutations in the APC gene and the number of colorectal polyps in familial adenomatous polyposis patients. *Cancer Res*, 1992. 52(14): p. 4055-7.
- 14.Caspari, R., et al., Familial adenomatous polyposis: desmoid tumours and lack of ophthalmic lesions (CHRPE) associated with APC mutations beyond codon 1444. *Hum Mol Genet*, 1995. 4(3): p. 337-40.
- 15.Plawski, A., et al., Novel germline mutations in the adenomatous polyposis coli gene in Polish families with familial adenomatous polyposis. *J Med Genet*, 2004. 41(1): p. e11.
- 16.Nagase, H. and Y. Nakamura, Mutations of the APC (adenomatous polyposis coli) gene. *Hum Mutat*, 1993. 2(6): p. 425-34.
- 17.Nagase, H., et al., Screening for germ-line mutations in familial adenomatous polyposis patients: 61 new patients and a summary of 150 unrelated patients. *Hum Mutat*, 1992. 1(6): p. 467-73.
- 18.van der Luijt, R.B., et al., Molecular analysis of the APC gene in 105 Dutch kindreds with familial adenomatous polyposis: 67 germline mutations identified by DGGE, PTT, and southern analysis. *Hum Mutat*, 1997. 9(1): p. 7-16.
- 19.Friedl, W., et al., Can APC mutation analysis contribute to therapeutic decisions in familial adenomatous polyposis? Experience from 680 FAP families. *Gut*, 2001. 48(4): p. 515-21.
- 20.Blaire NP, Trempe CL. Hypertrophy of the retinal epithelium associated with Gardner's syndrome. *Am. J. Ophthalmology* 1980, 90: 661-665
- 21.Iida M, Aoyagi K, Fujimura Y, Matsumoto T, Hizawa K, Nakamura S. Nonpolypoid adenomas of the duodenum in patients with familial adenomatous polyposis (Gardner's syndrome). *Gastrointest Endosc* 1996; 44: 305-8.
- 22.Seow-Choen F, Ho JM, Wong J, Goh HS. Gross and histological abnormalities of the foregut in familial adenomatous polyposis: a study from a South East Asian Registry. *Int J Colorectal Dis* 1992, 35: 1170-3.

23. Yao T, Iida M, Ohsato K, Watanabe H, Omae T. Duodenal lesions in familial polyposis of the colon. *Gastroenterology* 1977; 73: 1086-92
24. Kurtz RC, Sternberg SS, Miller HH, Decosse JJ. Upper gastrointestinal neoplasia in familial polyposis. *Dig Dis Sci* 1987; 32: 459-65
25. Ranzi T, Castagnone D, Velio P, Bianchi P, Polli EE. Gastric and duodenal polyps in familial polyposis coli. *Gut* 1981; 22: 362-7
26. Sarre RG, Frost AG, Jagelman DG, Petras RE, Sivak MV, McGannon E. Gastric and duodenal polyps in familial adenomatous polyposis: a prospective study of the nature and prevalence of upper gastrointestinal polyps. *Gut* 1987; 28: 306-14.
27. Kinzbrunner B, Ritter S, Domingo J, Rosenthal J. Remission of Rapidly Growing Desmoid Tumors After Tamoxifen therapy. *Cancer*, 1983, 15: 2201-04
28. Ferenc T, Sygut J, Kopczynski J, Mayer M, Latos-Bielenska A, Dziki A, Kulig A.: Aggressive fibromatosis (desmoid tumors): definition, occurrence, pathology, diagnostic problems, clinical behavior, genetic background. *Pol J Pathol*. 2006;57(1):5-15
29. Davies DR, Armstrong JG, Thakker N. Severe Gardner syndrome in families with mutations restricted to a specific region of the APC gene. *Am. J. Hum. Genet.* 1995, 57: 1151-1158
30. Salwa-Żurawska W. Aspekty kliniczno-morfologiczne polipów jelita grubego. *Gastroenterol Pol* 1997; 4: 201-204.
31. Spigelman AD. Cancer and the Peutz-Jeghers syndrome. *Gut* 1989, 30: 1588-1593
32. Krokowicz P. The Turcot syndrome. *Acta Chir Scand* 1979; 145: 113-115.
33. Lynch HT, Lynch JF. Genetics of colonic cancer. *Digestion* 1998; 59: 481-492
34. Krokowicz P., Banasiewicz T.: Mnoga polipowatość rodzinna. *Nowa Medycyna*, 2000, VII, 103, 9-14
35. Krokowicz P., Banasiewicz T., Paszkowski J.: Zespoły polipowatości jelita grubego. *Służba Zdrowia* 1999, 67-68: 24-25.

- 36.Krokowicz P, Banasiewicz T, Paszkowski J, Pławski A, Lipiński D, Słomski R, Drews M: Diagnostyka przedobjawowa u chorych z polipowatością gruczolakowatą jelita grubego (FAP). *Polski Przegląd Chirurgiczny*, 2005; 9
- 37.Cymerys E, Pecold K, Paszkowski J, Banasiewicz T, Krokowicz P: Retinal changes in patients with familial adenomatous polyposis. *Klin Oczna*. 2006;108(1-3):70-2
- 38.Hassan I,Chua HK,Wolff BG,Donnelly SF,Dozois RR,Larson DR,Schleck CD,Nelson H.: Quality of life after ileal pouch-anal anastomosis and ileorectal anastomosis in patients with familial adenomatous polyposis.*Dis Colon Rectum*. 2005 Nov;48(11):2032-7
- 39.Aziz O,Athanasίου T,Fazio VW,Nicholls RJ,Darzi AW,Church J,Phillips RK,Tekkis PP.: Meta-analysis of observational studies of ileorectal versus ileal pouch-anal anastomosis for familial adenomatous polyposis.*Br J Surg*. 2006 Apr;93(4):407-17
- 40.Galiatsatos P, Foulkes WD.Familial adenomatous polyposis.*Am J Gastroenterol*. 2006 Feb;101(2):385-98
- 41.Kadmon M.: Preventive surgery for familial adenomatous polyposis coli. *Chirurg*. 2005 Dec;76(12):1125-34
- 42.Banasiewicz T, Krokowicz Ł, Borejsza-Wysocki M, Jażdżewska A, Krokowicz P, Drews M: Rodzinne występowanie chorób zapalnych jelita grubego oraz nowotworów złośliwych jamy brzusznej u chorych z wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego. *Polski Przegląd Chirurgiczny*, 2005; 10
43. Pena AS, Crusius JBA, Oudkerk Pool M et al.: Genetics and epidemiology may contribute to understanding the pathogenesis of IBD – a new approach is now indicated. *Can J Gastroenterol* 1993; 7: 71-75.
- 44.Yang H, Rotter JI: Genetics of inflammatory bowel disease. W: Targan S, Shanahan F: *Inflammatory bowel diseases: from bench to bedside*. Baltimore, Williams & Wilkins 1994: 32-64.
- 45.Dechairo B, Dimon C, van Heel D, Mackay I, Edwards M, Scambler P, Jewell D, Cardon L, Lench N, Carey A.: Replication and extension studies of inflammatory bowel disease susceptibility regions confirm linkage to chromosome 6p (IBD3). *Eur J Hum Genet* 2001 ;9: 627-33.

- 46.Satsangi J: Genetics of inflammatory bowel disease: from bench to bedside? *Acta Odontol Scand* 2001 ;59:187-92.
- 47.Paavola P, Helio T, Kiuru M, Halme L, Turunen U, Terwilliger J, Karvonen AL, Julkunen R, Niemela S, Nurmi H, Farkkila M, Kontula K. Genetic analysis in Finnish families with inflammatory bowel disease supports linkage to chromosome 3p21. *Eur J Hum Genet* 2001; 9: 328-34
- 48.Sugimura K, Asakura H, Mizuki N: Analysis of genes within HLA region affecting susceptibility to ulcerative colitis. *Hum Immunol* 1993; 36: 112-18
- 49.Cooper HS, Everley L, Chang WC, Pfeiffer G, Lee B, Murthy S, Clapper ML. The role of mutant *apc* in the development of dysplasia and cancer in the mouse model of dextran sulfate sodium-induced colitis. *Gastroenterology* 2001;121:1407-16.
- 50.Gribar SC, Richardson WM, Sodhi CP, Hackam DJ: No longer an innocent bystander: epithelial toll-like receptor signaling in the development of mucosal inflammation. *Mol Med.* 2008; 14(9-10): 645-59.
- 51.Sandborn WJ, Yednock TA: Novel approaches to treating inflammatory bowel disease: targeting alpha-4 integrin. *Am. J. Gastroenterol* 2003; 98: 2372–2382.
- 52.Kurtovic J, Segal I: Recent advances in biological therapy for inflammatory bowel disease. *Trop. Gastroenterol.* 2004; 25: 9–14.
- 53.Bosani M, Ardizzone S, Porro GB. Biologic targeting in the treatment of inflammatory bowel diseases. *Biologics.* 2009;3:77-97.
- 54.Dijkstra G, Moshagen H, Jansen PL: Blockade of NF-kappaB activation and donation of nitric oxide: new treatment options in inflammatory bowel disease. *Scand. J. Gastroenterol.* 2002; 236 (Suppl): 37–41
- 55.Barkhordari E, Rezaei N, Ansaripour B, Larki P, Alighardashi M, Ahmadi-Ashtiani HR, Mahmoudi M, Keramati MR, Habibollahi P, Bashashati M, Ebrahimi-Daryani N, Amirzargar AA.: Proinflammatory Cytokine Gene Polymorphisms in Irritable Bowel Syndrome. *J Clin Immunol.* 2009 w druku
- 56.Vucelic B. Inflammatory bowel diseases: controversies in the use of diagnostic procedures. *Dig Dis.* 2009;27(3): 269-77.

57. Seo M, Okada M, Yao T, et al. Evaluation of the clinical course of acute attacks in patients with ulcerative colitis through the use of an activity index. *J Gastroenterol* 2002;37:29–34.
58. Ahmadi A, Polyak S, Draganov PV. Colorectal cancer surveillance in inflammatory bowel disease: The search continues. *World J Gastroenterol* 2009 January 7; 15(1): 61-66
59. Vermeire S, Van Assche G, Rutgeerts P. C-reactive protein as a marker for inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis* 2004;10:661–5.
60. Devroede GJ, Taylor WF, Sauer WG, Jackman RJ, Stickler GB. Cancer risk and life expectancy of children with ulcerative colitis. *N Engl J Med.* 1971;285:17–21.
61. Winther KV, Jess T, Langholz E, Munkholm P, Binder V. Long-term risk of cancer in ulcerative colitis: a population-based cohort study from Copenhagen County. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2004;2:1088–1095.
62. Eaden JA, Abrams KR, Mayberry JF. The risk of colorectal cancer in ulcerative colitis: a meta-analysis. *Gut.* 2001;48:526–535.
63. Odze RD. Pathology of dysplasia and cancer in inflammatory bowel disease. *Gastroenterol Clin North Am.* 2006; 35(3): 533-52.
64. Andersson P, Söderholm JD. Surgery in ulcerative colitis: indication and timing. *Dig Dis.* 2009;27(3):335-40.
65. Zisman TL, Rubin DT.: Colorectal cancer and dysplasia in inflammatory bowel disease. *World J Gastroenterol.* 2008; 14(17):2662-9.
66. Chambers WM, Warren BF, Jewell DP, Mortensen NJ.: Cancer surveillance in ulcerative colitis. *Br J Surg.* 2005; 92(8):928-36.
67. McGuire BB, Brannigan AE, O'Connell PR.. Ileal pouch-anal anastomosis. *Br J Surg.* 2007; 94(7): 812-23.
68. Hoda KM, Collins JF, Knigge KL, Deveney KE: Predictors of Pouchitis after Ileal Pouch-Anal Anastomosis: A Retrospective Review. *Dis Colon Rectum* 2008; 51: 554–560
69. Pardi DS, D'Haens G, Shen B, Campbell S, Gionchetti P. Clinical guidelines for the management of pouchitis. *Inflamm Bowel Dis.* 2009; 15(9): 1424-31.
70. Coffey JC, Rowan F, Burke J, Dochery NG, Kirwan WO, O'Connell PR.: Pathogenesis of and unifying hypothesis for idiopathic pouchitis. *Am J Gastroenterol.* 2009; 104(4):1013-23.

71. Yu ED, Shao Z, Shen B.: Pouchitis. *World J Gastroenterol.* 2007; 13(42): 5598-604.
72. Leal RF, Ayrisono Mde L; Coy CS, Fagundes JJ, Goes JR: Short-term and long-term postoperative complications after ileal pouch-anal anastomosis in familial adenomatous polyposis. *Arq Gastroenterol* 2008; 45(2): 106-10.
73. Norwood MG, Mann CD, West K, Miller AS, Hemingway D.: Restorative proctocolectomy. Does ethnicity affect outcome? *Colorectal Dis.* 2008 Oct 25 (w druku)
74. Fleshner P, Ippoliti A, Dubinsky M, Ognibene S, Vasiliauskas E, Chelly M, Mei L, Papadakis KA, Landers C, Targan S.: A prospective multivariate analysis of clinical factors associated with pouchitis after ileal pouch-anal anastomosis. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2007 Aug;5(8):952-8; quiz 887. Epub 2007 Jun 4.
75. Simchuk EJ, Thirlby RC.: Risk factors and true incidence of pouchitis in patients after ileal pouch-anal anastomoses. *World J Surg.* 2000 Jul;24(7):851-6.
76. Joelsson M, Benoni C, Oresland T.: Does smoking influence the risk of pouchitis following ileal pouch anal anastomosis for ulcerative colitis? *Scand J Gastroenterol.* 2006 Aug;41(8):929-33.
77. Bach SP, Mortensen NJ.: Ileal pouch surgery for ulcerative colitis. *World J Gastroenterol.* 2007 Jun 28;13(24):3288-300. Review.
78. Heuschen UA, Autschbach F, Allemeyer EH, Zollinger AM, Heuschen G, Uehlein T, Herfarth C, Stern J.: Long-term follow-up after ileoanal pouch procedure: algorithm for diagnosis, classification, and management of pouchitis. *Dis Colon Rectum* 2001 Apr;44(4):487-99
79. Banasiewicz T, Walkowiak J, Marciniak R, Krokowicz P, Lisowska A, Grzymisławski M, Drews M.: Nasilenie procesu zapalnego błony śluzowej zbiorników jelitowych u chorych z proktokolektomią odtwórczą. *Proktologia* 2007, 8 (3-4): 159-166
80. Majewski P., Marciniak R., Banasiewicz T., Biczysko M., Drews M.: The changes of the small bowel mucosa ultrastructure at the patients with colitis ulcerosa. *Gastroenterol. Pol.* 1997, 4(5): 465-468
81. Rubin DT, Kornbluth A.: Role of antibiotics in the management of inflammatory bowel disease: a review. *Rev Gastroenterol Disord.* 2005;5 Suppl 3:S10-5. Review
82. Thompson-Fawcett MW, Mortensen NJ, Warren BF: "Cuffitis" and inflammatory changes in the columnar cuff, anal transitional zone, and ileal reservoir after stapled pouch-anal anastomosis; *Dis Colon Rectum.* 1999 Mar;42(3):348-55.

83. Kirat HT, Kiran RP, Lian L, Remzi FH, Fazio VW.: Influence of stapler size used at ileal pouch-anal anastomosis on anastomotic leak, stricture, long-term functional outcomes, and quality of life. *Am J Surg.* 2010 Jul;200(1):68-72.
84. Banasiewicz T, Marciniak R, Kaczmarek E, Meissner W, Krokowicz P, Paszkowski J, Walkowiak J, Majewski P, Marszałek A, Drews M.: The diameter of the ileal J-pouch-anal anastomosis as an important risk factor of pouchitis – clinical observations. *Med Sci Monit* 2011, vol 17(2): 91-96
85. Scarpa M, van Koperen PJ, Ubbink DT, Hommes, F.J.W. ten Kate and W.A. Bemelman: Systematic review of dysplasia after restorative proctocolectomy for ulcerative colitis; *British Journal of Surgery* 2007; 94: 534-545.
86. Thompson-Fawcett MW, Marcus V, Redston M, Cohen Z, McLeod RS.: Risk of dysplasia in long-term ileal pouches and pouches with chronic pouchitis. *Gastroenterology* 2001 Aug;121(2):275-81
87. Nilubol N, Scherl E, Bub DS, Gorfine SR, Marion J, Harris MT, Kornbluth A, Lichtiger S, Rubin P, George J, Chapman M, Harpaz N, Present D, Bauer JJ.: Mucosal dysplasia in ileal pelvic pouches after restorative proctocolectomy. *Dis Colon Rectum.* 2007;50(6):825-31.
88. Naik VS, Patil SB, Scholefield J, Kaye PV, James PD, Ilyas M, Zaitoun AM.: Adenocarcinoma arising in a background of chronic atrophic pouchitis in an ileoanal pouch for ulcerative colitis. *Histopathology.* 2008 Sep;53(3):354-8.
89. Knupper N, Straub E, Terpe HJ, Vestweber KH.: Adenocarcinoma of the ileoanal pouch for ulcerative colitis--a complication of severe chronic atrophic pouchitis? *Int J Colorectal Dis.* 2006; 21(5): 478-82.
90. Vento P, Lepistö A, Kärkkäinen P, Ristimäki A, Haglund C, Järvinen HJ. RISK OF CANCER IN PATIENTS WITH CHRONIC POUCHITIS AFTER RESTORATIVE PROCTOCOLECTOMY FOR ULCERATIVE COLITIS. *Colorectal Dis.* 2009 Oct 13. (Epub ahead of print).
91. Laureti S, Ugolini F, D'Errico A, Rago S, Poggioli G. Adenocarcinoma below ileoanal anastomosis for ulcerative colitis: report of a case and review of the literature. *Dis Colon Rectum* 2002; 45: 418-21.
92. Macdonald E, Gee C, Kerr K, Denison A, Keenan R, Binnie N.: Squamous Cell Carcinoma of an Ileo-anal Pouch in a patient with Ulcerative Colitis. *Colorectal Dis.* 2009 Nov 10 (w druku)

93. Negi SS, Chaudhary A, Gondal R. Carcinoma of Pelvic Pouch following Restorative Proctocolectomy: Report of a Case and Review of the Literature. *Dig Surg* 2003; 20: 63-5.
94. Koh PK, Doumit J, Downs-Kelly E, Bronner MP, Salimi R, Fazio VW, Vogel JD.: Ileo-anal j -pouch cancer: an unusual case in an unusual location. *Tech Coloproctol.* 2008; 12(4): 341-5.
95. Achkar JP, Al Haddad M, Lashner B, et al. Differentiating risk factors for acute and chronic pouchitis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2005;3:60–66.
96. Turina M, Pennington CJ, Kimberling J, Stromberg AJ, Petras RE, Galandiuk S Chronic Pouchitis After Ileal Pouch–Anal Anastomosis for Ulcerative Colitis: Effect on Quality of Life. *Journal of Gastrointestinal Surgery* 2006, 10 (4); 600-606
97. Shen B, Achkar JP, Lashner BA, Ormsby AH, Remzi FH, Bevins CL, Brzezinski A, Petras RE, Fazio VW.: Endoscopic and histologic evaluation together with symptom assessment are required to diagnose pouchitis. *Gastroenterology.* 2001; 121(2): 261-7.
98. Shen B, Shermock KM, Fazio VW, Achkar JP, Brzezinski A, Bevins CL, Bambrick ML, Remzi FH, Lashner BA.: A cost-effectiveness analysis of diagnostic strategies for symptomatic patients with ileal pouch-anal anastomosis. *Am J Gastroenterol.* 2003;98(11):2460-7.
99. Hahnloser D, Pemberton JH, Wolff BG, Larson DR, Crownhart BS, Dozois RR.: Results at up to 20 years after ileal pouch-anal anastomosis for chronic ulcerative colitis. *Br J Surg.* 2007; 94(3): 333-40.
100. Sarigol S, Wyllie R, Gramlich T, Alexander F, Fazio V, Kay M, Mahajan L.: Incidence of dysplasia in pelvic pouches in pediatric patients after ileal pouch-anal anastomosis for ulcerative colitis. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 1999 Apr;28(4):429-34.
101. Drews M., Wierzbicki T., Paszkowski J., Banasiewicz T., Krokowicz P.: Włókniakowatość naciekowa (fibroma desmoides) w materiale III Katedry i Kliniki Chirurgii AM w Poznaniu. *Współczesna Onkologia* 1999; 2(11): 57-60.
102. Clark SK, Smith TG, Katz DE, Reznick RH, Phillips RK.: Identification and progression of a desmoid precursor lesion in patients with familial adenomatous polyposis. *Br J Surg.* 1998 Jul;85(7):970-3.
103. Sandborn WJ, Tremaine WJ, Batts KP, Pemberton JH, Phillips SF. Pouchitis after ileal pouch-anal anastomosis: a pouchitis disease activity index. *Mayo Clin Proc* 1994; 69:409–15.

- 104.Holubar SD, Cima RR, Sandborn WJ, Pardi DS.. Treatment and prevention of pouchitis after ileal pouch-anal anastomosis for chronic ulcerative colitis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2010 Jun 16;(6):CD001176. Review.
- 105.Turroni S, Vitali B, Candela M, Gionchetti P, Rizzello F, Campieri M, Brigidi P.: Antibiotics and probiotics in chronic pouchitis: a comparative proteomic approach. *World J Gastroenterol*. 2010 Jan 7;16(1):30-41.
- 106.Lisowska A, Banasiewicz T, Marciniak R, Drews M, Majewski P, Herzig K-H, Walkowiak J: Chronic pouchitis is not related to small intestine bacterial overgrowth. *IBD* 2008
- 107.Grochowalski M, Banasiewicz T, Marciniak R, Krokowicz P, Majewski P, Szabłoński W, Kaczmarek E, Drews M: Probiotics in the prophylaxis of pouchitis - preliminary report. *Proktologia* 2006 T. 7 nr 1 s. 52-60
- 108.Banasiewicz T, Grochowalski M, Marciniak R, Krokowicz P, Majewski P, Paszkowski J, Kaczmarek E, Drews M: Wpływ probiotyków na zmiany zapalne błony śluzowej zbiorników jelitowych. *Nowiny Lekarskie* 2007; 3(76): 209-214.
- 109.Banasiewicz T, Borycka-Kiciak K, Kiciak A, Kotunia A, Pietrzak P, Zabielski R, Krokowicz P: Kwas masłowy w zapaleniach jelit. *Przegląd Gastroenterologiczny* 2010; 5 (5): 251–257
- 110.Scarpa M, Mescoli C, Rugge M, D'Inca R, Ruffolo C, Polese L, D'Amico DF, Sturniolo GC, Angriman I.: Restorative proctocolectomy for inflammatory bowel disease: the Padova prognostic score for colitis in predicting long-term outcome and quality of life. *Int J Colorectal Dis*. 2009 Sep;24(9):1049-57. Epub 2009 Apr 22.
- 111.Ullman T, Odze R, Farraye FA.: Diagnosis and management of dysplasia in patients with ulcerative colitis and Crohn's disease of the colon. *Inflamm Bowel Dis*. 2009 Apr;15(4):630-8. Review.
112. Majewski P., Marciniak R., Banasiewicz T, Biczysko M., Krokowicz P., Drews M.: Ultrastructural changes in the small intestinal epithelium after total resection of the colon. *Pol. J. Patol* 1996, 47,3: 105-114.
- 113.Moussata D, Nancey S, Lapalus MG, Prost B, Chavaillon A, Bernard G, Ponchon T, Saurin JC.: Frequency and severity of ileal adenomas in familial adenomatous polyposis after colectomy. *Endoscopy*. 2008 Feb;40(2):120-5.

- 114.Kartheuser A, Stangherlin P, Brandt D, Remue C, Sempoux C.: Restorative proctocolectomy and ileal pouch-anal anastomosis for familial adenomatous polyposis revisited. *Fam Cancer*. 2006;5(3):241-60; discussion 261-2.
- 115.Parc YR, Olschwang S, Desaint B, Schmitt G, Parc RG, Tiret E. Familial adenomatous polyposis: Prevalence of adenomas in the ileal pouch after restorative proctocolectomy. *Ann Surg*. 2001;233:360–364. doi: 10.1097/00000658-200103000-00009. (PubMed)
- 116.Trovato C, Sonzogni A, Fiori G, Ravizza D, Tamayo D, Botti F, Carrara A, Zefelippo A, Contessini-Avesani E, Crosta C.: Confocal laser endomicroscopy for the detection of mucosal changes in ileal pouch after restorative proctocolectomy. *Dig Liver Dis*. 2009 Aug;41(8):578-85. Epub 2008 Nov 13.
- 117.Drewnowski M, Banasiewicz T, Krokowicz P, Pławski A, Paszkowski J: Zespoły polipowatości rodzinnych jelita grubego. *Współczesna Onkologia*, 2006, 8(75): 395-400.
- 118.Navaneethan U, Shen B.: Pros and cons of antibiotic therapy for pouchitis. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol*. 2009 Oct;3(5):547-59. Review.
- 119.Belluzzi A, Serrani M, Roda G, Bianchi ML, Castellani L, Grazia M, Rosati G, Ugolini G, Roda E.: Pilot study: the use of sulfasalazine for the treatment of acute pouchitis. *Aliment Pharmacol Ther*. 2010 Jan 15;31(2):228-32. Epub 2009 Oct 10.
- 120.Gionchetti P, Rizzello F, Poggioli G, Pierangeli F, Laureti S, Morselli C, Tambasco R, Calabrese C, Campieri M.: Oral budesonide in the treatment of chronic refractory pouchitis. *Aliment Pharmacol Ther*. 2007 May 15;25(10):1231-6.
- 121.Cordero Fernández C, Pizarro Moreno A, Garzón Benavides M, García-Lozano R, Belda Laguna O, Sobrino S, Bozada JM, Zulueta Dorado T.: Follow-up after surgical treatment of patients with familial adenomatous polyposis: results in a southern Spanish population. *Rev Esp Enferm Dig*. 2007 Aug;99(8):440-5.
- 122.Wuthrich P, Gervaz P, Ambrosetti P, Soravia C, Morel P.: Functional outcome and quality of life after restorative proctocolectomy and ileo-anal pouch anastomosis. *Swiss Med Wkly*. 2009 Apr 4;139(13-14):193-7.
- 123.Wibmer AG, Kroesen AJ, Gröne J, Slavova N, Weinhold A, Buhr HJ, Ritz JP.: Predictors of permanent ileostomy after restorative proctocolectomy. *Br J Surg*. 2010 Oct;97(10):1561-6.
- 124.van Laarhoven CJ, Andriess GI, Schipper ME, Akkermans LM, van Vroonhoven TJ, Gooszen HG.: Ileoneorectal anastomosis: early clinical results of a restorative procedure for

ulcerative colitis and familial adenomatous polyposis without formation of an ileoanal pouch. *Ann Surg.* 1999 Dec;230(6):750-7; discussion 757-8.

125.Wasmuth HH, Tranø G, Endreseth B, Rydning A, Wibe A, Myrvold HE.: Long-term surgical load in patients with ileal pouch-anal anastomosis. *Colorectal Dis.* 2009 Sep;11(7):711-8.

126.Leowardi C, Hinz U, Tariverdian M, Kienle P, Herfarth C, Ulrich A, Kadmon M.: Long-term outcome 10 years or more after restorative proctocolectomy and ileal pouch-anal anastomosis in patients with ulcerative colitis. *Langenbecks Arch Surg.* 2010 Jan;395(1):49-56. Epub 2009 Mar 12.

127.Thukkani N, Williams JL, Sonnenberg A.: Epidemiologic characteristics of patients with inflammatory bowel disease undergoing colonoscopy.: *Inflamm Bowel Dis.* 2010 Oct 25. (Epub ahead of print)

128.Bytzer P.: Information bias in endoscopic assessment. *Am J Gastroenterol.* 2007 Aug;102(8):1585-7.

129.Joo JS, Latulippe JF, Alabaz O, Weiss EG, Nogueras JJ, Wexner SD.: Long-term functional evaluation of straight coloanal anastomosis and colonic J-pouch: is the functional superiority of colonic J-pouch sustained? *Dis Colon Rectum.* 1998 Jun;41(6):740-6.

130.Bengtsson J, Börjesson L, Lundstam U, Oresland T.: Long-term function and manovolumetric characteristics after ileal pouch-anal anastomosis for ulcerative colitis. *Br J Surg.* 2007 Mar;94(3):327-32.

131.Ławski A, Lubiński J, Banasiewicz T, Paszkowski J, Lipiński D, Strebalska A, Kurzawski G, Byrski T, Zajączek S, Hodorowicz-Zaniewska D, Gach T, Brożek I, Nowakowska D, Czkwaniac E, Krokowicz P, Drews M, Zeyland J, Juzwa W, Słomski R: Novel germline mutations in the adenomatous polyposis coli gene in Polish families with familial adenomatous polyposis. *J Med Genet.* 2004; 41(1): e11

132.Veress B, Reinholt FP, Lindquist K, Löfberg R, Liljeqvist L: Long-term histomorphological surveillance of the pelvic ileal pouch: dysplasia develops in a subgroup of patients. *Gastroenterology.* 1995 Oct;109(4):1090-7

133.Marciniak R., Majewski P., Drews M., Krokowicz P., Lange M., Banasiewicz T., Janicka-Jedyńska M., Malinger S.: Endoscopical and histological aspects of inflammatory changes in J-pouch mucosa. *Pol.J.Pathol.*, 2000, 51, 1, 25-30

134. Heuschen U.A., Allemeyer E.H., Hinz U., Autschbach F., Uehlein T., Herfarth C., Heuschen G.: Diagnosing Pouchitis. Comparative validation of two scoring systems in routine follow-up. *Dis.Colon Rectum* 2002,45,776-788.
- 135.Marciniak R, Majewski P, Banasiewicz T, Krokowicz D, Drews M, Janicka-Jedyńska M, Marciniak P: Diagnostic difficulties in pouchitis – experience from a single institution. *Pol J Pathol* 2004: 55 (2): 65-70
- 136.Stallmach A, Moser C, Hero-Gross R, Müller-Molaian I, Ecker KW, Feifel G, Zeitz M.: Pattern of mucosal adaptation in acute and chronic pouchitis. *Dis Colon Rectum*. 1999 Oct;42(10):1311-7.
- 137.Ballesteros Pomar MD, Vidal Casariego A, Calleja Fernández A, López Gómez JJ, Urioste Fondo A, Cano Rodríguez I: Impact of nutritional treatment in the evolution of inflammatory bowel disease. *Nutr Hosp*. 2010 Mar-Apr;25(2):181-92.
- 138.Buckman SA, Heise CP.: Nutrition considerations surrounding restorative proctocolectomy. *Nutr Clin Pract*. 2010 Jun;25(3):250-6.
- 139.Holubar SD, Cima RR, Sandborn WJ, Pardi DS.: Treatment and prevention of pouchitis after ileal pouch-anal anastomosis for chronic ulcerative colitis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2010 Jun 16;(6):CD001176. Review.
- 140.Shen B, Remzi FH, Lopez AR, Queener E.: Rifaximin for maintenance therapy in antibiotic-dependent pouchitis. *BMC Gastroenterol*. 2008 Jun 23;8:26.
- 141.Ferrante M, D'Haens G, Dewit O, Baert F, Holvoet J, Geboes K, De Hertogh G, Van Assche G, Vermeire S, Rutgeerts P; Belgian IBD Research Group.: Efficacy of infliximab in refractory pouchitis and Crohn's disease-related complications of the pouch: a Belgian case series. *Inflamm Bowel Dis*. 2010 Feb;16(2):243-9.
- 142.Guarner F.: Prebiotics, probiotics and helminths: the 'natural' solution? *Dig Dis*. 2009;27(3):412-7. Epub 2009 Sep 24. Review.
143. Elliott DE, Summers RW, Weinstock JV.: Helminths and the modulation of mucosal inflammation. *Curr Opin Gastroenterol*. 2005 Jan;21(1):51-8. Review.