РЕЗЕРВУАРИТ ПОСЛЕ ФОРМИРОВАНИЯ ТОНКОКИШЕЧНЫХ РЕЗЕРВУАРОВ У БОЛЬНЫХ ЯЗВЕННЫМ КОЛИТОМ (обзор литературы)

Куликов А.Э., Ачкасов С.И., Сушков О.И., Биннатли Ш.А.

ФГБУ «ГНЦК им.А.Н.Рыжих» Минздрава России, г. Москва, Россия
(Директор – чл.-корр. РАН, профессор Ю.А.Шелыгин)

Резервуарит является наиболее распространенным осложнением среди пациентов с тазовым тонкокишечным резервуаром (ТТР) и встречается почти у 50% больных хотя бы однажды в течение жизни. Тем не менее, можно констатировать, что острый резервуарит у большинства пациентов достаточно быстро и эффективно поддается лечению. Проблема подбора адекватной терапии для лечения хронических форм воспаления резервуара, составляющих почти 20% от всех резервуаритов, учитывая антибиотико-зависимость и антибиотико-резистентность, как факторов неблагоприятного прогноза в этой группе, является довольно актуальной. У многих больных лечение должно включать не только «индукционную» терапию, направленную на достижение ремиссии, но также и поддерживающую терапию. При неэффективности консервативного лечения и определении медикаментозной резистентности, следует исключить вторичные причины воспаления резервуара. По мере накопления опыта, анализа, понимания причин возникновения резервуарита с целью исключения неблагоприятных провоцирующих факторов, в дальнейшем можно ожидать снижение частоты резервуаритов у носителей ТТР. В то же время данная проблема далека от разрешения. Поэтому сохраняется необходимость в продолжении исследований в данном направлении.

[Ключевые слова: язвенный колит, тонкокишечный резервуар, резервуарит, лечение]

POUCHITIS AFTER ILEAL POUCH-ANAL ANASTOMOSIS FOR ULCERATIVE COLITIS (review)

Kulikov A.E., Achkasov S.I., Sushkov O.I., Binnatli Sh.A.
State Scientific Centre of Coloproctology, Moscow, Russia

Pouchitis is a most frequent complication in patients with ileal pouch, it occurs at least 50% of them once in a lifetime. However, pouchitis can be treated fast and effectively. Twenty per cent of patients with chronic pouchitis have unfavourable prognosis because of antibiotic resistance and antibiotic dependence. It is hard to choose an effective treatment in this group of patients, which should include induction and maintenance therapy. Ineffective conservative treatment indicates a necessity of detection of secondary causes of pouchitis. Currently, there is not enough experience and less understanding of the causes of pouchitis to decrease its incidence. Further studies are needed.

[Key words: ulcerative colitis, ileal pouch, pouchitis, treatment]

Адрес для переписки: Куликов Артур Эдуардович, ФГБУ «ГНЦК им. А.Н.Рыжих» Минздрава России, ул. Саляма Адиля, д. 2, Москва, 123423,
e-mail: Kulikov_A.E._MD@mail.ru

ВВЕДЕНИЕ

В какой-то момент своей жизни до 30% пациентов с язвенным колитом (ЯК) нуждаются в удалении толстой кишки. В большинстве случаев операций выбора является колпроктэктомия с формированием резервуарного илео-ректального/анального анастомоза [3,5,17,37]. Создание тазового тонкокишечного резервуара (ТТР) после удаления ободочной и прямой кишки – это единственный способ сохранения анальной дефекации [1]. И, несмотря на то, что ТТР достаточно эффективно справляется со своей задачей и позволяет иметь больным удовлетворительное качество жизни, у значительной части пациентов развивается резервуарит, под которым понимают воспаление слизистой тонкокишечного резервуара. Так, почти 50% носителей резервуара переносят хотя бы один эпизод острого резервуарита в течение 5 лет

с момента закрытия превентивной илеостомы [43], а у 17-21,5% оперированных развивается хроническое воспаление в слизистой резервуара [15,60].

Этиология и патогенез

Основываясь на этиологическом факторе, резервуариты подразделяют на две основные группы – идиопатические и вторичные. При идиопатическом резервуарите этиология и патогенез не ясны, в то время как при «вторичном» резервуарите существует четкая связь со специфическим возбудителем или патогенетическим фактором [35].

Немаловажная роль в развитии идиопатического резервуарита отводится стазу кишечного содержимого в ТТР [11]. Вторичные резервуариты составляют 30% случаев от всех резервуаритов и могут быть инфекционными, ишемическими, индуцированными приемом нестероидных противовоспалительных

средств (НПВС), коллагеновыми, аутоиммунными или проявлением болезни Крона [33,35,52].

Длительное нахождение кишечного содержимого в ТТР приводит к «морфологической трансформации» его слизистой, при которой развивается толстокишечная метаплазия. Метаплазия, в свою очередь, способствует увеличению количества бокаловидных клеток и синтеза имисульфамуцина. Сульфамуцин является благоприятной средой для жизнедеятельности сульфат-восстанавливающих бактерий, которые продуцируют сероводород, вызывающий апоптоз колоноцитов, которые появились вследствие толстокишечной метаплазии [11]. Более того, уменьшение количества этих бактерий после лечения антибиотиками с улучшением эндоскопической картины также указывает на их возможную роль в патогенезе резервуарита [36]. Таким образом, аномальный иммунный ответ слизистой оболочки на измененную микрофлору резервуара играет ключевую роль в развитии идиопатического резервуарита.

Состав микробиоты в терминальном отделе подвздошной кишки значительно отличается от толстокишечного [47], и при этом также имеются существенные различия между интрасветной и пристеночной микрофлорой [63]. Различия в структуре микросообществ, вероятно, связаны с рядом факторов, прежде всего, с различием субстратов для жизнедеятельности, а также уровнем оксигенации и взаимодействием «хозяин-микроорганизм». В частности, на пристеночную микробиоту могут влиять лекарственные препараты. Тесная связь пристеночной микрофлоры с эпителием тонкокишечного резервуара предполагает, что эти бактерии могут быть более важными в патогенезе воспалительных заболеваний кишечника (ВЗК), чем просветная микрофлора, поскольку они, как и выделяемые ими продукты, имеют прямой контакт с хозяином [14]. Более того, поскольку они живут в пристеночной слизи, их популяция более защищена и, следовательно, более постоянна [6]. Кроме того известно, что кишечная микробиота оказывает выраженное влияние на слизистую оболочку кишечника и связанную с ней лимфоидную ткань [44]. Микрофлора, которая колонизирует поверхность слизистой, обычно обладает полезными трофическими, иммуномодулирующими и противовоспалительными эффектами, ее дисбаланс может привести к повреждению слизистой оболочки вследствие продукции токсинов или запуска аномальных иммунных реакций [64]. Установлено, что в течение первого года после закрытия илеостомы качественный и количественный состав микробиоты тонкокишечного резервуара становится схож с толстокишечным [24]. Идеальным способом анализа микрофлоры ТТР является забор для исследования как интрасветного кишечного содержимого, так и пристеночной слизи. Фактически,

просветная микрофлора может дать грубое представление о всей микробиоте кишечника, тогда как изучение изменений в пристеночной флоре, непосредственно связанной с эпителием слизистой хозяина, наиболее вероятно, будет ключом к пониманию патогенеза резервуарита [6].

Классификация

После установки диагноза «резервуарит», его можно дополнительно классифицировать [42]. Так, по активности процесса выделяется стадия ремиссии при отсутствии активного воспаления, умеренная активность при наличии клинической картины средней степени выраженности – стул 8-10 раз в сутки, тенезмы, недержание кишечного содержимого. Выделяют также выраженный активный резервуарит при частоте стула более 10 раз/сутки. Лечение его требует госпитализации, прежде всего, для борьбы с водно-электролитными нарушениями.

По длительности различают острый, продолжающийся менее 4 недель, и хронический резервуарит, текущий 4 и более недель. В свою очередь, хронический резервуарит в зависимости от частоты атак, может быть редко рецидивирующим, характеризующийся 1-2 острыми эпизодами в течение 1 года, часто рецидивирующим – отмечается 3 и более острых эпизода или повторное обострение в течение 1 месяца с момента прекращения антибиотикотерапии. У части больных диагностируется непрерывное течение резервуарита [28].

Наконец, учитывая ответ на консервативное лечение, выделяют антибиотико-чувствительный резервуарит, под которым понимают эпизод воспаления, регрессирующего в течение двухнедельного курса антибактериальной (АБ)-терапии. Антибиотико-зависимый резервуарит требует непрерывной антибактериальной терапии более 2 недель для поддержания ремиссии и характеризуется развитием рецидива в течение 1 месяца от окончания лечения. Также выделяют антибиотико-резистентный резервуарит, лечение которого обязательно должно включать назначение пероральных или местных препаратов 5-аминосалициловой кислоты, топических кортикостероидов. Альтернативой в этом случае может быть биологическая терапия [38].

Диагностика

Диагноз резервуарита основывается на клинических и эндоскопических данных, а также результатах гистологического исследования биоптатов слизистой резервуара [32]. Пациенты с резервуаритом предъявляют жалобы на усиленную перистальтику кишечника, боли в животе спастического характера, частый жидкий стул, тенезмы, недержание кишечного содержимого, общую слабость/недомогание, лихорадку и,

иногда, примесь крови к стулу. К эндоскопическим признакам резервуарита относятся отечность, зернистость, разрыхленность слизистой, потеря сосудистого рисунка, а также наличие язвенных дефектов в слизистой оболочке [41]. Гистологические критерии резервуарита включают признаки острого воспаления с инфильтрацией полиморфноядерными лейкоцитами, наличие крипт-абсцессов и изъязвление слизистой в сочетании с хронической воспалительной инфильтрацией. Однако, эти изменения не являются специфичными [32,58]. Так, морфологические изменения слизистой оболочки ТТР, характеризующиеся сглаживанием и уменьшением числа или полным исчезновением ворсинок, приводят к развитию villous атрофии (толстокишечной метаплазии), и, обычно развиваются в течение 12-18 месяцев с момента закрытия превентивной илеостомы и восстановления анальной дефекации у всех носителей ТТР [58, 59].

После установки диагноза выраженность воспалительного процесса можно количественно оценить с помощью индекса активности воспаления резервуара (ИАВР), который учитывает клиническую картину, эндоскопические данные и патогистологическое заключение. Балльная характеристика, исчисляемая в диапазоне от 0 до 18, чрезвычайно важна для оценки эффективности проводимой терапии.

Диагноз резервуарит устанавливается при сумме баллов больше или равной 7. Ремиссия определяется при суммарном ИАВР менее 3 баллов. Улучшение регистрируется при снижении ИАВР как минимум на 3 балла [41].

В исследовании Shen B. (2001) определение ИАВР проводилось для оценки степени воспаления резервуара у 46 пациентов. В 48% наблюдений был диагностирован резервуарит с индексом 7 и более. У больных с низким количеством баллов за клиническую составляющую индекса, но с высоким общим ИАВР, после 2 недель антибактериальной терапии общий индекс снизился минимум на 3 балла. Напротив, у 25% пациентов, у которых были клинические симптомы, но суммарное количество баллов не соответствовало критериям резервуарита, не было получено ответа на эмпирическую антибактериальную терапию [48]. Это состояние в группе пациентов с клиническими проявлениями, но без эндоскопической и гистологической верификации, было выделено авторами в отдельную нозологическую единицу – синдром раздраженного резервуара (СРР) [50]. Таким образом, при наличии клинической картины резервуарита и отсутствии явных признаков воспаления в резервуаре, необходимо выполнить исследование кишечного содержимого на фекальный лактоферрин или кальпротектин для проведения дифференциального диагноза между

резервуаритом и синдромом раздраженного резервуара [39].

Вторичный резервуарит

Учитывая наличие специфических возбудителей и ряда факторов, приводящих к развитию воспаления в ТТР, хотелось бы более детально остановиться на группе вторичных резервуаритов. К настоящему времени идентифицированы различные этиологические факторы развития резервуарита: *Cl.difficile* (клостридиальный резервуарит) [57], грибки рода *Candida* (кандидозный резервуарит) [66], цитомегаловирус (ЦМВ-резервуарит) [10], применение НПВС (НПВС-индуцированный резервуарит) [54], накопление коллагена в слизистой оболочке резервуара (коллагенозный резервуарит) [51], ишемия (ишемический резервуарит) [23], лучевое поражение (лучевой резервуарит), химиотерапия (связанный с химиотерапией резервуарит) и выключение резервуара из пассажа кишечного содержимого (диверсионный резервуарит) [13]. Примерно у 30% пациентов с хроническим антибиотикорезистентным резервуаритом можно четко идентифицировать вторичные причины [55]. Следует подчеркнуть, что у большинства больных с вторичным резервуаритом отмечается улучшение в виде клинической и /или эндоскопической ремиссии при устранении этиологических факторов [35].

Исследователями Scarpa M. и соавт. в 2011 году было обнаружено значительное увеличение числа колониеобразующих единиц (КОЕ) *Clostridiaceae* spp., связанных со слизистой оболочкой резервуара у пациентов с хроническим рецидивирующим резервуаритом по сравнению с больными без резервуарита. При многофакторном анализе логистической регрессии повышение числа КОЕ *Clostridiaceae* spp. было признано независимым предиктором хронического рецидивирующего резервуарита [ОШ: 14 (95% ДИ 0.887-224.021), $p=0,045$] [46]. Те же авторы в другом исследовании выявили, что пациенты с диагностированным резервуаритом имели значительно сниженный показатель КОЕ *Enterococcaceae* spp. Кроме *Enterobacteriaceae* spp. отмечено снижение числа КОЕ и *Streptococcaceae* spp. у пациентов с клиническим резервуаритом по сравнению с его отсутствием. Результаты исследований показывают, что увеличение числа КОЕ *Bacteroidaceae* spp. и *Clostridiaceae* spp. чаще ассоциируется с микроскопическим воспалением слизистой ТТР и поэтому может играть важную роль в развитии резервуарита. *Enterobacteriaceae* spp. и *Streptococcaceae* spp., напротив, участвуют в поддержании иммунологического гомеостаза в слизистой тонкокишечного резервуара, способствуя противовоспалительным процессам [45].

В настоящее время *Clostridium difficile* стала веду-

щей инфекционной причиной антибиотико-ассоциированной диареи в общей популяции [7]. С момента появления первого сообщения об этой бактерии, как причине развития антибиотико-ассоциированного псевдомембранозного колита в 1978 году [8], *Cl.difficile* существенно увеличивала свою распространенность и резистентность в Соединенных Штатах Америки, Канаде и странах Европы [22].

Необходимо подчеркнуть, что у ряда пациентов с резервуаром *Cl. difficile* может присутствовать в ТТР, не вызывая клинических симптомов, и ситуация будет расцениваться, как бессимптомное носительство, либо быть причиной развития хронического антибиотико-резистентного резервуарита. В сообщении Shen B. (2008) были опубликованы результаты обследования 115 носителей ТТР, из которых в 21 (18,3%) наблюдении при анализе тонкокишечного содержимого был выявлен положительный результат на наличие токсинов А или В *Cl.difficile*. У 3 больных из этой группы был зафиксирован хронический антибиотико-резистентный резервуарит, однако, достигнута клиническая ремиссия и исчезновение токсина *Cl.difficile* из образцов кишечного содержимого после лечения рифаксимин или тинидазолом [57]. Традиционными препаратами, зарегистрированными в РФ, используемыми для элиминации *Cl.difficile*, являются ванкомицин, метронидазол, рифаксимин и тинидазол [2]. Однако, все чаще появляются сообщения о развитии резистентности *Cl.difficile* к метронидазолу и появлении клинических форм инфекции даже на фоне проводимого лечения [29,52,57]. Поэтому у пациентов с *Cl.difficile*-ассоциированным резервуаритом метронидазол не может считаться препаратом первой линии.

Пациенты с хроническим резервуаритом, длительно получавшие антибиотики, кортикостероиды или иммуносупрессивные препараты, должны быть скринированы на наличие возможной грибковой инфекции. У этой группы больных обычно имеется низкое бактериальное и высокое грибковое многообразие флоры, что подчеркивает важность подавления грибковой экосистемы в профилактике резервуарита [25]. Как правило, *Candida spp.* обнаруживается при биопсии из поверхностных эпителиальных слоев резервуара, являясь составной частью пристеночной флоры слизистой ТТР. Больные с кандидозным резервуаритом обычно благоприятно реагируют на пероральную противогрибковую терапию. Наиболее часто используется флуконазол и клотримазол [65]. Цитомегаловирусная (ЦМВ) инфекция также может вызвать хронический резервуарит, но при этом хорошо поддается лечению. Клиническая картина ЦМВ-ассоциированного резервуарита может имитировать идиопатический резервуарит и быть представлена болью в животе, учащением стула и недержанием

кишечного содержимого [33]. Признаки воспаления ТТР определяются при эндоскопическом исследовании [Febo Di и др., 1990]. Окончательный диагноз ЦМВ-ассоциированного резервуарита может быть установлен лишь при выявлении ЦМВ или его антигенов [35]. Отмечено, что у пациентов с подозрением на наличие ЦМВ инфекции, в диагностическом поиске оказались эффективны резервуароскопия с биопсией и последующим иммуногистохимическим исследованием, а также определение ДНК ЦМВ в крови с помощью ПЦР [10]. Эта группа пациентов, у которых была вирусемия ЦМВ или наличие ЦМВ в биоптатах, подвергалась лечению пероральными или внутривенными анти-ЦМВ-препаратами с положительным эффектом.

Было установлено, что гипоперфузия стенки ТТР связана с развитием воспаления в резервуаре и локальными септическими осложнениями. Так, диагноз ишемического резервуарита устанавливается на основании характерной эндоскопической картины: воспаления отводящего колена резервуара при полностью нормальном приводящем. При гистологическом исследовании у 80% пациентов с ишемическим резервуаритом в биоптатах были выявлены внеклеточно располагающиеся включения гемосидерина или гематоидиновые отложения. В исследовании P.Kienle (2001), проведенном на ограниченном числе пациентов с ишемическим резервуаритом, которые подвергались лечению аллопуринолом в дозировке 100 мг два раза в день, наблюдался клинический и эндоскопический ответ [23].

Лечение идиопатического резервуарита

Обычная противовоспалительная терапия не так эффективна в отношении идиопатического резервуарита, как для других форм воспалительных заболеваний кишечника, тогда как антибиотикотерапия более эффективна, и, поэтому стала основой лечения воспаления резервуара при неустановленном этиологическом факторе [38]. Многие пациенты с ТТР испытывают быстрое и значительное клиническое улучшение после начала антибиотикотерапии при остром появлении симптомов, даже до того, как было выполнено эндоскопическое исследование [26]. При первой атаке типичного резервуарита зачастую курс эмпирической антибактериальной терапии начинают без проведения эндоскопического исследования и морфологического подтверждения. Но если есть возможность прибегнуть к резервуароскопии и биопсии, предпочтительнее провести обследование перед началом терапии [62].

Терапия первой линии острого резервуарита

В качестве терапии первой линии для лечения острого резервуарита принято использовать метронидазол

и ципрофлоксацин. Эффект от применения метронидазола был оценен при проведении рандомизированного исследования Maddeni M. соавт. (1994), в которое было включено две группы пациентов с острым резервуаритом по 11 человек в каждой. В результате в группе больных, лечившихся метронидазолом в дозировке 1200 мг в сутки в течение 1 недели, была продемонстрирована общая частота ответа на терапию – 73%, по сравнению с 10% у больных, получавших плацебо ($p<0,05$) [27].

В исследовании Shen B. (2001) терапию ципрофлоксацином в дозе 1000 мг/сутки у больных с острым резервуаритом сравнили с терапией метронидазолом в дозировке 20 мг/кг в день. Лечение проводилось в течение 2 недель. Оба препарата значительно снизили ИАВР, при этом улучшались практически все категории индекса. Тем не менее, группа пациентов, получавших ципрофлоксацин, имела большее снижение среднего общего ИАВР с $10,1\pm 2,3$ до $3,3\pm 1,7$ ($p=0,0001$), чем в группе, принимавших метронидазол, где ИАВР снизился с $9,7\pm 2,3$ до $5,8\pm 1,7$ ($p=0,0002$) [49]. Эти результаты, а также частая непереносимость и потенциальное возникновение периферической нейропатии, вызванной метронидазолом, сделали ципрофлоксацин препаратом первой линии при остром резервуарите [62].

После двухнедельного курса антибиотикотерапии при остром резервуарите подавляющее большинство больных демонстрирует ремиссию заболевания, однако, почти у 20% пациентов воспаление в резервуаре приобретает хроническую форму, трансформируясь в антибиотико-зависимый или антибиотико-резистентный резервуарит [12].

Терапия второй линии острого резервуарита

У пациентов с острым резервуаритом и неэффективностью или невозможностью проведения антибиотикотерапии может потребоваться проведение так называемой терапии второй линии [62]. В исследовании Navaneethan U. и соавт. (2012) у 6 пациентов с первичным склерозирующим холангитом (ПСХ) благоприятные результаты лечения были показаны при пероральном приеме будесонида в дозировке 9 мг/день в течение 3 месяцев, затем в дозировке 3-6 мг/день в качестве поддерживающей терапии в течение последующих 9 месяцев. Ремиссии достигли все пациенты, при этом эндоскопический ИАВР снизился с 2,5 перед началом лечения до 0,7 баллов после лечения ($p=0,001$) [34]. В то же время для сравнительной оценки эффективности лечения микроклизмами будесонида в дозе 2 мг/100 мл в виде топической терапии и терапии метронидазолом в дозе 1000 мг/сутки A. Sambuelli и соавт. (2002) провел рандомизированное исследование у 26 больных. В группу больных с лечением будесонидом было

включено 12 пациентов, а в группу больных, где лечение проводилось метронидазолом – 14. Лечение в обеих группах продолжалось 6 недель, при этом статистически достоверных различий в снижении общего ИАВР не было выявлено ($p<0,01$). Таким образом, по мнению авторов, применение будесонида в виде микроклизм может быть альтернативной схемой лечения метронидазолом [40].

Важность бактериальной флоры в патогенезе резервуарита привела исследователей к необходимости изучения влияния пробиотиков на изменение микрофлоры резервуара и включения их в программу лечения. В исследовании Gionchetti P. и соавт. (2007) было показано, что назначение 23 пациентам пробиотика VSL#3, содержащего восемь различных штаммов пробиотических бактерий, дважды в день в дозе $3,6\times 10^{12}$ КОЕ/сутки в течение 28 дней оказалось эффективным у 69% больных. При этом медианный показатель индекса активности воспаления резервуара до и после терапии составлял 10 (9-12) и 4 (2-11) балла, соответственно ($p<0,01$) [18].

Эффективность применения препаратов с 5-АСК изучалась в исследовании Belluzzi A. и соавт. (2010), в которое было включено 11 пациентов с острым резервуаритом, ИАВР у которых был более 7 баллов. Больные получали пероральные препараты 5-АСК в суммарной дозе 3000 мг ежедневно в течение 2 месяцев. При оценке ИАВР, у 8 (73%) из 11 пациентов улучшилось их клиническое состояние, а 7 (63%) из 11 находились в состоянии ремиссии в конце проводимого лечения. Через 8 недель от начала терапии ИАВР снизился с $11,2\pm 2,3$ до $6,6\pm 4,7$ баллов ($p<0,01$). Ни о каких побочных эффектах или токсичности при этом не сообщалось [9].

Лечение хронического рецидивирующего резервуарита

Для пациентов с рецидивирующим резервуаритом актуальным является назначение комбинированной антибиотикотерапии.

Так, в исследовании Abdelrazeq A. и соавт. (2005), в которое были включены 8 пациентов, комбинация рифаксимины в дозе 1000 мг/сутки и ципрофлоксацина в дозе 500 мг/сутки в течение 2 недель была эффективна в 87,5% случаев, при этом медианные значения ИАВР до и после лечения составили 12 (9-18) и 0 (0-15) баллов, соответственно ($p=0,018$) [4]. Еще в одном исследовании Mimura T. и соавт. (2002), в которое было включено 44 больных, сочетание метронидазола 1000 мг/сутки и ципрофлоксацина 1000 мг/сутки в течение 28 дней способствовало достижению ремиссии у 82% больных. Медиана индекса активности воспаления резервуара до и после терапии составляла 12 (8-17) и 3 (1-10) балла, соответственно ($p<0,0001$) [30].

Также была оценена комбинация ципрофлоксацина 1000 мг/сутки и тинидазола 15 мг/кг/сутки в течение 4 недель, эффективность которой в исследовании Shen B. и соавт. (2007), проведенном на 16 пациентах, была констатирована в 88% наблюдений [53].

Лечение антибиотико-зависимого резервуарита

Резервуариты, рецидивы которых развиваются, по крайней мере, 3 раза в год, несмотря на антибиотики, называются хроническими антибиотикозависимыми. Группа больных с этой патологией сразу же после купирования воспаления антибиотиками требует перевода на поддерживающую терапию. Учитывая необходимость длительного применения этой терапии, такие препараты должны иметь благоприятный профиль безопасности. Рифаксимин обладает низкой системной абсорбцией и низкой частотой побочных эффектов. В исследовании, проведенном Shen B. и соавт. (2008), среди пациентов, которым была назначена терапия рифаксимином в дозировке 200 мг/сутки после 2 недель эффективной антибактериальной терапии первой линии, 65% оставались в состоянии ремиссии в течение 3 месяцев, а 58% из них сохраняли ремиссию до 12 месяцев [56]. В свою очередь, Mimura T. и соавт. (2004) провел анализ эффективности пробиотика VSL # 3, включив в исследование 36 пациентов, где 20 пациентов были рандомизированы в группу с назначением VSL # 3, а 16 – в группу, получавших плацебо. В итоге, в группе больных, лечившихся VSL#3, в 85% наблюдений удалось сохранить ремиссию в течение 12 месяцев, в то время как среди пациентов, получавших плацебо, рецидив в течение 12 месяцев развился в 94% случаев ($p<0,0001$) [31].

Лечение антибиотико-резистентного резервуарита

Хронический антибиотико-резистентный резервуарит довольно тяжело поддается лечению. Прежде чем приступить к медикаментозной терапии в этой группе больных, необходимо исключить вторичные причины воспаления. При подтверждении идиопатического резервуарита, лечение таких пациентов должно основываться на применении иммунодепрессантов [12]. Именно эту группу больных включил в свое исследование Gionchetti P. и соавт. (2007), в котором 20 пациентов получали пероральный будесонид в дозе 9 мг/сутки в течение 8 недель. В результате ремиссия была зарегистрирована в 75% случаев, где медианный показатель индекса активности воспаления резервуара до и после терапии составлял, соответственно, 14 (9-16) и 3 (2-10) балла ($p<0,001$) [20]. Этот же коллектив авторов, но уже в 2014 году провел исследование эффективности другого глюкокортикостероида беклометазонадипропионата у 10 пациентов с антибиотико-резистентной формой

резервуарита. Была проведена оценка эффективности беклометазонадипропионата в дозе 10 мг/сутки в течение 8 недель, в результате которой выявлено, что в 80% наблюдений удалось достигнуть ремиссии, где медиана общего IABP до и после терапии составила 12 (8-14) и 3 (2-9) балла, соответственно ($p<0,001$) [19].

Данные о применении и эффективности препаратов биологической терапии, в том числе, ингибиторов фактора некроза опухоли (анти-ФНО), при лечении антибиотико-резистентного резервуарита являются достаточно редкими. В связи с этим, коллектив авторов во главе с Herfarth (2015) провел систематический обзор литературы, где были проанализированы результаты лечения 140 пациентов препаратом инфликсимаб. В итоге, через 10 недель от начала применения проводимая терапия оказалась эффективна в 88% наблюдений, а при оценке отдаленных результатов (52 недели) в состоянии ремиссии находилось 58% больных [21].

Еще одним способом лечения, учитывая патогенез резервуарита, является трансплантация кала. Stallmach A. и соавт. (2016) сообщили о результатах трансплантации кала донора в тонкую кишку пациента с антибиотико-резистентным резервуаритом на основании 5 наблюдений. В результате у 4 (80%) из 5 больных через 4 недели после процедуры отмечалась ремиссия, а у 3 (60%) из 5 она сохранялась на протяжении 3 месяцев [61].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Подводя итог, необходимо отметить, что резервуарит является наиболее распространенным осложнением среди пациентов с ТТР и встречается почти у 50% больных хотя бы однажды в течение жизни. Тем не менее, можно констатировать, что острый резервуарит у большинства пациентов достаточно быстро и эффективно поддается лечению. Проблема подбора адекватной терапии для лечения хронических форм воспаления резервуара, составляющих почти 20% от всех резервуаритов, учитывая антибиотико-зависимость и антибиотико-резистентность, как факторов неблагоприятного прогноза в этой группе, является довольно актуальной. У многих больных лечение должно включать не только «индукционную» терапию, направленную на достижение ремиссии, но также и поддерживающую терапию. При неэффективности консервативного лечения и определении медикаментозной резистентности, следует исключить вторичные причины воспаления резервуара. По мере накопления опыта, анализа, понимания причин возникновения резервуарита с целью исключения неблагоприятных провоцирующих факторов, в даль-

нейшем можно ожидать снижение частоты резервуаритов у носителей ТТР. В то же время данная проблема далека от разрешения. Информирование о

ней самих пациентов, врачей, участвующих в лечении этих больных, также может помочь в решении этой актуальной проблемы.

ЛИТЕРАТУРА

1. Кашников, В.Н. Осложнения тонкокишечных резервуаров и их влияние на функциональные результаты и качество жизни больных, оперированных по поводу язвенного колита (обзор литературы). / В.Н.Кашников, С.И.Ачкасов, О.И.Сушков и соавт. // Колопроктология. – 2015. – №3 (53). – с. 84–91.
2. Сафин, А.Л. Факторы риска развития диареи, ассоциированной с *Clostridium difficile*, у колопроктологических больных (обзор литературы). / А.Л.Сафин, С.И.Ачкасов, М.А.Сухина и соавт. // Колопроктология. – 2017. – №1 (59). – с. 59–67.
3. Шелыгин, Ю.А. Единый лапароскопический доступ при многоэтапном хирургическом лечении пациента с язвенным колитом. / Ю.А.Шелыгин, С.И.Ачкасов, В.Н.Кашников и соавт.// Колопроктология. – 2013. – №3 (45) с. 30–34.
4. Abdelrazeq, A.S. Rifaximin-ciprofloxacin combination therapy is effective in chronic active refractory pouchitis. / A.S.Abdelrazeq et al. // Colorectal disease: the official journal of the Association of Coloproctology of Great Britain and Ireland. – 2005. – №2 (7). – p. 182–6.
5. Andersson, P. Surgery in ulcerative colitis: indication and timing. / P.Andersson, J.D.Söderholm // Digestive diseases (Basel, Switzerland). – 2009. – №3 (27). – p. 335–40.
6. Angriman, I. Relationship between pouch microbiota and pouchitis following restorative proctocolectomy for ulcerative colitis / I.Angriman, M.Scarpa, I.Castagliuolo // World Journal of Gastroenterology. – 2014. – №29 (20). – p. 9665.
7. Asha, N.J. Comparative Analysis of Prevalence, Risk Factors, and Molecular Epidemiology of Antibiotic-Associated Diarrhea Due to *Clostridium difficile*, *Clostridium perfringens*, and *Staphylococcus aureus* / N.J.Asha, D.Tompkins, M.H.Wilcox // Journal of Clinical Microbiology. – 2006. – №8 (44). – p. 2785–2791.
8. Bartlett, J.G. Antibiotic-Associated Pseudomembranous Colitis Due to Toxin-Producing *Clostridia* / J.G.Bartlett et al. // New England Journal of Medicine. – 1978. – №10 (298). – p. 531–534.
9. Belluzzi, A. Pilot study: the use of sulfasalazine for the treatment of acute pouchitis. / A.Belluzzi et al. // Alimentary pharmacology & therapeutics. – 2010. – №2 (31). – p. 28–32.
10. Casadesus, D. Possible role of human cytomegalovirus in pouchitis after proctocolectomy with ileal pouch-anal anastomosis in patients with ulcerative colitis. / D.Casadesus et al. // World journal of gastroenterology. – 2007. – №7 (13). – p. 1085–9.
11. Coffey, J.C. Pathogenesis of and unifying hypothesis for idiopathic pouchitis. / J.C.Coffey et al. // The American journal of gastroenterology. – 2009. – №4 (104). – p. 1013–23.
12. Dalal, R.L. Management of Pouchitis and Other Common Complications of the Pouch / R.L.Dalal, B.Shen, D.A.Schwartz // Inflammatory Bowel Diseases. – 2018. – №5 (24). – p. 989–996.
13. Das, P. Assessment of the mucosa of the indefinitely diverted ileo-anal pouch / P.Das et al. // Colorectal Disease. – 2008. – №5 (10). – p. 512–517.
14. Eckburg, P.B. Diversity of the Human Intestinal Microbial Flora / P.B.Eckburg et al. // Science. – 2005. – №5728 (308). – p. 1635–1638.
15. Fazio, V.W. Ileal pouch anal anastomosis: analysis of outcome and quality of life in 3707 patients. / V.W.Fazio et al. // Annals of surgery. – 2013. – №4 (257). – p. 679–85.
16. Febo, G.Di. Endoscopic assessment of acute inflammation of the ileal reservoir after restorative ileo-anal anastomosis. / G. Di.Febo et al. // Gastrointestinal endoscopy. – №1 (36). – p. 6–9.
17. Feuerstein, J.D. Ulcerative colitis: epidemiology, diagnosis, and management. / J.D.Feuerstein, A.S.Cheifetz // Mayo Clinic proceedings. – 2014. – №11 (89). – p. 1553–63.
18. Gionchetti, P. High-dose probiotics for the treatment of active pouchitis. / P.Gionchetti et al. // Diseases of the colon and rectum. – 2007. – №12 (50). – p. 2075–82; discussion 2082–4.
19. Gionchetti, P. Oral beclomethasone dipropionate in chronic refractory pouchitis. / P.Gionchetti et al. // Journal of Crohn's & colitis. – 2014. – №7 (8). – p. 649–53.
20. Gionchetti, P. Oral budesonide in the treatment of chronic refractory pouchitis / P.Gionchetti et al. // Alimentary Pharmacology & Therapeutics. – 2007. – №10 (25). – p. 1231–1236.
21. Herfarth, H.H. Use of Biologics in Pouchitis: A Systematic Review. / H.H.Herfarth, M.D.Long, K.L.Isaacs // Journal of clinical gastroenterology. – 2015. – №8 (49). – p. 647–54.
22. Kazakova, S.V. A Hospital Outbreak of Diarrhea Due to an Emerging Epidemic Strain of *Clostridium difficile* / S.V.Kazakova et al. // Archives of Internal

Medicine. – 2006. – №22 (166). – p. 2518.

23. Kienle, P. Association of decreased perfusion of the ileoanal pouch mucosa with early postoperative pouchitis and local septic complications. / P.Kienle et al. // Archives of surgery (Chicago, Ill.: 1960). 2001. – №10 (136). – p. 1124–30.

24. Kohyama, A. Bacterial population moves toward a colon-like community in the pouch after total proctocolectomy / A.Kohyama et al. // Surgery. – 2009. – №4 (145). – p. 435–447.

25. Kuhbacher, T. Bacterial and fungal microbiota in relation to probiotic therapy (VSL#3) in pouchitis / T.Kuhbacher et al. // Gut. – 2006. – №6 (55). – p. 833–841.

26. Madden, M.V. Inflammation in ileal reservoirs: «pouchitis». / M.V.Madden, M.J.Farthing, R.J.Nicholls // Gut. – 1990. – №3 (31). – p. 247–9.

27. Madden, M.V. Double-blind crossover trial of metronidazole versus placebo in chronic unremitting pouchitis. / M.V.Madden, A.S.McIntyre, R.J.Nicholls // Digestive diseases and sciences. – 1994. – №6 (39). – p. 1193–6.

28. Mahadevan, U. Diagnosis and management of pouchitis. / U.Mahadevan, W.J.Sandborn // Gastroenterology. – 2003. – №6 (124). – p. 1636–50.

29. Mann, S.D. Clostridium difficile infection--an unusual cause of refractory pouchitis: report of a case. / S.D.Mann et al. // Diseases of the colon and rectum. – 2003. – №2 (46). – p. 267–70.

30. Mimura, T. Four-week open-label trial of metronidazole and ciprofloxacin for the treatment of recurrent or refractory pouchitis. / T.Mimura et al. // Alimentary pharmacology & therapeutics. – 2002. – №5 (16). – p. 909–17.

31. Mimura, T. Once daily high dose probiotic therapy (VSL#3) for maintaining remission in recurrent or refractory pouchitis. / T.Mimura et al. // Gut. – 2004. – №1 (53). – p. 108–14.

32. Moskowitz, R.L. An assessment of inflammation in the reservoir after restorative proctocolectomy with ileoanal ileal reservoir. / R.L.Moskowitz, N.A.Shepherd, R.J.Nicholls // International journal of colorectal disease. – 1986. – №3 (1). – p. 167–74.

33. Muñoz-Juarez, M. Misdiagnosis of specific cytomegalovirus infection of the ileoanal pouch as refractory idiopathic chronic pouchitis: report of two cases. / M.Muñoz-Juarez et al. // Diseases of the colon and rectum. – 1999. – №1 (42). – p. 117–20.

34. Navaneethan, U. Impact of budesonide on liver function tests and gut inflammation in patients with primary sclerosing cholangitis and ileal pouch anal anastomosis. / U.Navaneethan et al. // Journal of Crohn's & colitis. – 2012. – №5 (6). – p. 536–42.

35. Navaneethan, U. Secondary Pouchitis: Those With Identifiable Etiopathogenetic or Triggering Factors /

U.Navaneethan, B.Shen // The American Journal of Gastroenterology. – 2010. – №1 (105). – p. 51–64.

36. Ohge, H. et al. Association Between Fecal Hydrogen Sulfide Production and Pouchitis / H.Ohge et al. // Diseases of the Colon & Rectum. – 2005. – №3 (48). – p. 469–475.

37. Onaitis, M.W. Ileal pouch-anal anastomosis for ulcerative colitis and familial adenomatous polyposis: historical development and current status. / M.W.Onaitis, C.Mantyh // Annals of surgery. – 2003. – №6 Suppl (238). – p. S42–8.

38. Pardi, D.S. Clinical guidelines for the management of pouchitis / D.S.Pardi et al. // Inflammatory Bowel Diseases. – 2009. – №9 (15). – p. 1424–1431.

39. Parsi, M.A. Fecal lactoferrin for diagnosis of symptomatic patients with ileal pouch-anal anastomosis / M.A.Parsi et al. // Gastroenterology. – 2004. – №5 (126). – p. 1280–1286.

40. Sambuelli, A. Budesonide enema in pouchitis--a double-blind, double-dummy, controlled trial. / A.Sambuelli et al. // Alimentary pharmacology & therapeutics. – 2002. – №1 (16). – p. 27–34.

41. Sandborn, W.J. Pouchitis after ileal pouch-anal anastomosis: a Pouchitis Disease Activity Index. / W.J.Sandborn et al. // Mayo Clinic proceedings. – 1994. – №(69). – p. 409–15.

42. Sandborn, W.J. Pouchitis following ileal pouch-anal anastomosis: definition, pathogenesis, and treatment. / W.J.Sandborn // Gastroenterology. – 1994. – №6 (107). – p. 1856–60.

43. Sandborn, W.J. Clinical management of pouchitis. / W.J.Sandborn, D.S.Pardi // Gastroenterology. – 2004. – №6 (127). – p. 1809–14.

44. Sartor, R.B. Microbial Influences in Inflammatory Bowel Diseases / R.B.Sartor // Gastroenterology. – 2008. – №2 (134). – p. 577–594.

45. Scarpa, M. et al. Relationship between mucosa-associated microbiota and inflammatory parameters in the ileal pouch after restorative proctocolectomy for ulcerative colitis / M.Scarpa et al. // Surgery. – 2011. – №1 (150). – p. 56–67.

46. Scarpa, M. TLR2 and TLR4 Up-regulation and Colonization of the Ileal Mucosa by Clostridiaceae spp. in Chronic/Relapsing Pouchitis / M.Scarpa et al. // Journal of Surgical Research. – 2011. – №2 (169). – p. e145–e154.

47. Sekirov, I. Gut Microbiota in Health and Disease / I.Sekirov et al. // Physiological Reviews. – 2010. – №3 (90). – p. 859–904.

48. Shen, B. Endoscopic and histologic evaluation together with symptom assessment are required to diagnose pouchitis. / B.Shen et al. // Gastroenterology. – 2001. – №2 (121). – p. 261–7.

49. Shen, B. A randomized clinical trial of ciprofloxacin and metronidazole to treat acute pouchitis. / B.Shen

- et al. // Inflammatory bowel diseases. – 2001. – №4 (7). – p. 301–5.
50. Shen, B. Irritable pouch syndrome: a new category of diagnosis for symptomatic patients with ileal pouch-anal anastomosis. / B.Shen et al. // The American journal of gastroenterology. – 2002. – №4 (97). – p. 972–7.
51. Shen, B. Collagenous pouchitis / B.Shen et al. // Digestive and Liver Disease. – 2006. – №9 (38). – p. 704–709.
52. Shen, B. Clostridium Difficile-Associated Pouchitis / B.Shen et al. // Digestive Diseases and Sciences. – 2006. – №12 (51). – p. 2361–2364.
53. Shen, B. Combined Ciprofloxacin and Tinidazole Therapy in the Treatment of Chronic Refractory Pouchitis / B.Shen et al. // Diseases of the Colon & Rectum. – 2007. – №4 (50). – p. 498–508.
54. Shen, B. Effect of Withdrawal of Nonsteroidal Anti-Inflammatory Drug Use on Ileal Pouch Disorders / B.Shen et al. // Digestive Diseases and Sciences. – 2007. – №12 (52). – p. 3321–3328.
55. Shen, B. A Proposed Classification of Ileal Pouch Disorders and Associated Complications After Restorative Proctocolectomy / B.Shen et al. // Clinical Gastroenterology and Hepatology. – 2008. – №2 (6). – p. 145–158.
56. Shen, B. Rifaximin for maintenance therapy in antibiotic-dependent pouchitis / B.Shen et al. // BMC Gastroenterology. – 2008. – №1 (8). – p. 26.
57. Shen, B. Clostridium difficile Infection in Patients With Ileal Pouch–Anal Anastomosis / B.Shen et al. // Clinical Gastroenterology and Hepatology. – 2008. – №7 (6). – p. 72–788.
58. Shepherd, N.A. Restorative proctocolectomy with ileal reservoir: pathological and histochemical study of mucosal biopsy specimens. / N.A.Shepherd et al. // Journal of clinical pathology. – 1987. – №6 (40). – p. 601–7.
59. Shepherd, N.A. Distribution of mucosal pathology and an assessment of colonic phenotypic change in the pelvic ileal reservoir. / N.A.Shepherd et al. // Gut. – 1993. – №1 (34). – p. 101–5.
60. Stahlberg, D. Pouchitis following pelvic pouch operation for ulcerative colitis. Incidence, cumulative risk, and risk factors. / D.Stahlberg et al. // Diseases of the colon and rectum. – 1996. – №9 (39). – p. 1012–8.
61. Stallmach, A. Fecal Microbiota Transfer in Patients With Chronic Antibiotic-Refractory Pouchitis. / A.Stallmach et al. // The American journal of gastroenterology. – 2016. – №3 (111). – p. 441–3.
62. Steinhart, A.H. Pouchitis: a practical guide / A.H.Steinhart, O.Ben-Bassat // Frontline Gastroenterology. – 2013. – №3 (4). – p. 198–204.
63. Swidsinski, A. Spatial organization of bacterial flora in normal and inflamed intestine: a fluorescence in situ hybridization study in mice. / A.Swidsinski et al. // World journal of gastroenterology. – 2005. – №8 (11). – p. 1131–40.
64. Tamboli, C.P. Dysbiosis as a prerequisite for IBD. / C.P.Tamboli et al. // Gut. – 2004. – №7 (53). – p. 1057.
65. Thapa, D. Clotrimazole Ameliorates Intestinal Inflammation and Abnormal Angiogenesis by Inhibiting Interleukin-8 Expression through a Nuclear Factor – B-Dependent Manner / D.Thapa et al. // Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics. – 2008. – №2 (327). – p. 353–364.
66. Zwolinska-Wcislo, M. Effect of Candida colonization on human ulcerative colitis and the healing of inflammatory changes of the colon in the experimental model of colitis ulcerosa. / M.Zwolinska-Wcislo et al. // Journal of physiology and pharmacology: an official journal of the Polish Physiological Society. – 2009. – №1 (60). – p. 107–18.

REFERENCES

1. Achkasov SI, Kashnikov VN, Sushkov OI, Gusev AV. Ileal pouch complications and impact of them on functional outcomes and quality of life in patients with ulcerative colitis (literature review). *Koloproktologia*. 2015, no. 3 (53), p. 84–91. (in Russ.)
2. Safin AL, Achkasov SI, Sukhina MA, Sushkov OI. Risk factors for diarrhea associated with Clostridium difficile, in coloproctological patients (review). *Koloproktologia*. 2017, no. 1 (59), p. 59–67. (in Russ.)
3. Shelygin Y.A., Achkasov S.I., Kashnikov V.N., Sushkov O.I., Vardanyan A.V. Single-incision laparoscopic surgery for two stage treatment of ulcerative colitis. *Koloproktologia*. 2013. no. 3 (45). p. 30–34. (in Russ.)
4. Abdelrazeq AS. et al. Rifaximin-ciprofloxacin combination therapy is effective in chronic active refractory pouchitis. Colorectal disease: the official journal of the Association of Coloproctology of Great Britain and Ireland. 2005;2(7):182–6.
5. Andersson P, Söderholm JD. Surgery in ulcerative colitis: indication and timing. *Digestive diseases (Basel, Switzerland)*. 2009;3(27):335–40.
6. Angriman I, Scarpa M, Castagliuolo I. Relationship between pouch microbiota and pouchitis following restorative proctocolectomy for ulcerative colitis. *World Journal of Gastroenterology*. 2014;29(20):9665.
7. Asha NJ, Tompkins D, Wilcox MH. Comparative Analysis of Prevalence, Risk Factors, and Molecular Epidemiology of Antibiotic-Associated Diarrhea Due to Clostridium difficile, Clostridium perfringens, and Staphylococcus aureus. *Journal of Clinical Microbiology*.

2006;8(44):2785-2791.

8. Bartlett JG. et al. Antibiotic-Associated Pseudomembranous Colitis Due to Toxin-Producing Clostridia. *New England Journal of Medicine*. 1978;10(298):531-534.

9. Belluzzi A. et al. Pilot study: the use of sulfasalazine for the treatment of acute pouchitis. *Alimentary pharmacology & therapeutics*. 2010;2(31):228-32.

10. Casadesus D. et al. Possible role of human cytomegalovirus in pouchitis after proctocolectomy with ileal pouch-anal anastomosis in patients with ulcerative colitis. *World journal of gastroenterology*. 2007;7(13):1085-9.

11. Coffey JC. et al. Pathogenesis of and unifying hypothesis for idiopathic pouchitis. *The American journal of gastroenterology*. 2009;4(104):1013-23.

12. Dalal RL, Shen B, Schwartz DA. Management of Pouchitis and Other Common Complications of the Pouch. *Inflammatory Bowel Diseases*. 2018;5(24):989-996.

13. Das P. et al. Assessment of the mucosa of the indefinitely diverted ileo-anal pouch. *Colorectal Disease*. 2008;5(10):512-517.

14. Eckburg PB. et al. Diversity of the Human Intestinal Microbial Flora. *Science*. 2005;5728(308):1635-1638.

15. Fazio VW. et al. Ileal pouch anal anastomosis: analysis of outcome and quality of life in 3707 patients. *Annals of surgery*. 2013;4(257):679-85.

16. Febo G. Di et al. Endoscopic assessment of acute inflammation of the ileal reservoir after restorative ileo-anal anastomosis. *Gastrointestinal endoscopy*. 1(36):6-9.

17. Feuerstein JD, Cheifetz AS. Ulcerative colitis: epidemiology, diagnosis, and management. *Mayo Clinic proceedings*. 2014;11(89):1553-63.

18. Gionchetti P. et al. High-dose probiotics for the treatment of active pouchitis. *Diseases of the colon and rectum*. 2007;12(50):2075-82; discussion 2082-4.

19. Gionchetti P. et al. Oral beclomethasone dipropionate in chronic refractory pouchitis. *Journal of Crohn's & colitis*. 2014;7(8):649-53.

20. Gionchetti P. et al. Oral budesonide in the treatment of chronic refractory pouchitis. *Alimentary Pharmacology & Therapeutics*. 2007;10(25):1231-1236.

21. Herfarth HH, Long MD, Isaacs KL. Use of Biologics in Pouchitis: A Systematic Review. *Journal of clinical gastroenterology*. 2015;8(49):647-54.

22. Kazakova SV. et al. A Hospital Outbreak of Diarrhea Due to an Emerging Epidemic Strain of Clostridium difficile. *Archives of Internal Medicine*. 2006;22(166):2518.

23. Kienle P. et al. Association of decreased perfusion of the ileoanal pouch mucosa with early postoperative pouchitis and local septic complications. *Archives of surgery* (Chicago, Ill.: 1960). 2001;10(136):1124-30.

24. Kohyama A. et al. Bacterial population moves

toward a colon-like community in the pouch after total proctocolectomy. *Surgery*. 2009; 4(145):435-447.

25. Kuhbacher T. et al. Bacterial and fungal microbiota in relation to probiotic therapy (VSL#3) in pouchitis. *Gut*. 2006;6(55):833-841.

26. Madden MV, Farthing MJ, Nicholls RJ. Inflammation in ileal reservoirs: «pouchitis». *Gut*. 1990;3(31):247-9.

27. Madden MV, McIntyre AS, Nicholls RJ. Double-blind crossover trial of metronidazole versus placebo in chronic unremitting pouchitis. *Digestive diseases and sciences*. 1994;6(39):1193-6.

28. Mahadevan U, Sandborn WJ. Diagnosis and management of pouchitis. *Gastroenterology*. 2003;6(124):1636-50.

29. Mann SD. et al. Clostridium difficile infection--an unusual cause of refractory pouchitis: report of a case. *Diseases of the colon and rectum*. 2003;2(46):267-70.

30. Mimura T. et al. Four-week open-label trial of metronidazole and ciprofloxacin for the treatment of recurrent or refractory pouchitis. *Alimentary pharmacology & therapeutics*. 2002;5(16):909-17.

31. Mimura T. et al. Once daily high dose probiotic therapy (VSL#3) for maintaining remission in recurrent or refractory pouchitis. *Gut*. 2004;1(53):108-14.

32. Moskowitz RL, Shepherd NA, Nicholls RJ. An assessment of inflammation in the reservoir after restorative proctocolectomy with ileoanal ileal reservoir. *International journal of colorectal disease*. 1986;3(1):167-74.

33. Muñoz-Juarez M. et al. Misdiagnosis of specific cytomegalovirus infection of the ileoanal pouch as refractory idiopathic chronic pouchitis: report of two cases. *Diseases of the colon and rectum*. 1999;1(42):117-20.

34. Navaneethan U. et al. Impact of budesonide on liver function tests and gut inflammation in patients with primary sclerosing cholangitis and ileal pouch anal anastomosis. *Journal of Crohn's & colitis*. 2012;5(6):536-42.

35. Navaneethan U, Shen B. Secondary Pouchitis: Those With Identifiable Etiopathogenetic or Triggering Factors. *The American Journal of Gastroenterology*. 2010;1(105):51-64.

36. Ohge H. et al. Association Between Fecal Hydrogen Sulfide Production and Pouchitis. *Diseases of the Colon & Rectum*. 2005;3(48):469-475.

37. Onaitis MW, Mantyh C. Ileal pouch-anal anastomosis for ulcerative colitis and familial adenomatous polyposis: historical development and current status. *Annals of surgery*. 2003;6 Suppl (238):S42-8.

38. Pardi DS. et al. Clinical guidelines for the management of pouchitis. *Inflammatory Bowel Diseases*. 2009;9(15):1424-1431.

39. Parsi MA. et al. Fecal lactoferrin for diagnosis of symptomatic patients with ileal pouch-anal

- anastomosis. *Gastroenterology*. 2004;5(126):1280-1286.
40. Sambuelli A. et al. Budesonide enema in pouchitis--a double-blind, double-dummy, controlled trial. *Alimentary pharmacology & therapeutics*. 2002;1(16):27-34.
41. Sandborn WJ. et al. Pouchitis after ileal pouch-anal anastomosis: a Pouchitis Disease Activity Index. *Mayo Clinic proceedings*. 1994;5(69):409-15.
42. Sandborn WJ. Pouchitis following ileal pouch-anal anastomosis: definition, pathogenesis, and treatment. *Gastroenterology*. 1994;6(107):1856-60.
43. Sandborn WJ., Pardi DS. Clinical management of pouchitis. *Gastroenterology*. 2004;6(127):1809-14.
44. Sartor RB. Microbial Influences in Inflammatory Bowel Diseases. *Gastroenterology*. 2008;2(134):577-594.
45. Scarpa M. et al. Relationship between mucosa-associated microbiota and inflammatory parameters in the ileal pouch after restorative proctocolectomy for ulcerative colitis. *Surgery*. 2011;1(150):56-67.
46. Scarpa M. et al. TLR2 and TLR4 Up-regulation and Colonization of the Ileal Mucosa by Clostridiaceae spp. in Chronic/Relapsing Pouchitis. *Journal of Surgical Research*. 2011;2. (169). C. e145-e154.
47. Sekirov I. et al. Gut Microbiota in Health and Disease. *Physiological Reviews*. 2010;3(90):859-904.
48. Shen B. et al. Endoscopic and histologic evaluation together with symptom assessment are required to diagnose pouchitis. *Gastroenterology*. 2001;2(121):261-7.
49. Shen B. et al. A randomized clinical trial of ciprofloxacin and metronidazole to treat acute pouchitis. *Inflammatory bowel diseases*. 2001;4(7):301-5.
50. Shen B. et al. Irritable pouch syndrome: a new category of diagnosis for symptomatic patients with ileal pouch-anal anastomosis. *The American journal of gastroenterology*. 2002;4(97):972-7.
51. Shen B. et al. Collagenous pouchitis. *Digestive and Liver Disease*. 2006;9(38):704-709.
52. Shen B. et al. Clostridium Difficile-Associated Pouchitis. *Digestive Diseases and Sciences*. 2006;12(51):2361-2364.
53. Shen B. et al. Combined Ciprofloxacin and Tinidazole Therapy in the Treatment of Chronic Refractory Pouchitis. *Diseases of the Colon & Rectum*. 2007;4(50):498-508.
54. Shen B. et al. Effect of Withdrawal of Nonsteroidal Anti-Inflammatory Drug Use on Ileal Pouch Disorders. *Digestive Diseases and Sciences*. 2007;12(52):3321-3328.
55. Shen B. et al. A Proposed Classification of Ileal Pouch Disorders and Associated Complications After Restorative Proctocolectomy. *Clinical Gastroenterology and Hepatology*. 2008;2(6):145-158.
56. Shen B. et al. Rifaximin for maintenance therapy in antibiotic-dependent pouchitis. *BMC Gastroenterology*. 2008;1(8):26.
57. Shen B. et al. Clostridium difficile Infection in Patients With Ileal Pouch-Anal Anastomosis. *Clinical Gastroenterology and Hepatology*. 2008;7(6):782-788.
58. Shepherd N.A. et al. Restorative proctocolectomy with ileal reservoir: pathological and histochemical study of mucosal biopsy specimens. *Journal of clinical pathology*. 1987;6(40):601-7.
59. Shepherd N.A. et al. Distribution of mucosal pathology and an assessment of colonic phenotypic change in the pelvic ileal reservoir. *Gut*. 1993;1(34):101-5.
60. Stahlberg D. et al. Pouchitis following pelvic pouch operation for ulcerative colitis. Incidence, cumulative risk, and risk factors. *Diseases of the colon and rectum*. 1996;9(39):1012-8.
61. Stallmach A. et al. Fecal Microbiota Transfer in Patients With Chronic Antibiotic-Refractory Pouchitis. *The American journal of gastroenterology*. 2016;3(111):441-3.
62. Steinhart AH, Ben-Bassat O. Pouchitis: a practical guide. *Frontline Gastroenterology*. 2013;3(4):198-204.
63. Swidsinski A. et al. Spatial organization of bacterial flora in normal and inflamed intestine: a fluorescence in situ hybridization study in mice. *World journal of gastroenterology*. 2005;8(11):1131-40.
64. Tamboli C.P. et al. Dysbiosis as a prerequisite for IBD. *Gut*. 2004;7(53):1057.
65. Thapa D. et al. Clotrimazole Ameliorates Intestinal Inflammation and Abnormal Angiogenesis by Inhibiting Interleukin-8 Expression through a Nuclear Factor- B-Dependent Manner. *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*. 2008;2(327):353-364.
66. Zwolinska-Wcislo M. et al. Effect of Candida colonization on human ulcerative colitis and the healing of inflammatory changes of the colon in the experimental model of colitis ulcerosa. *Journal of physiology and pharmacology: an official journal of the Polish Physiological Society*. 2009;1(60):107-18.