

Uniwersytet Medyczny im. Piastów Śląskich we Wrocławiu
Wydział Lekarski

Martek Frączkowski

**Przebieg choroby Leśniowskiego- Crohna
w zależności od strategii terapeutycznej**

Rozprawa doktorska

Promotor: Prof. dr hab. Elżbieta Poniewierka

Pracę wykonano w Katedrze i Klinice Gastroenterologii i Hepatologii Uniwersytetu
Medycznego im. Piastów Śląskich we Wrocławiu

Kierownik jednostki: Prof. dr hab. Elżbieta Poniewierka

Wrocław 2022

Pragnę szczególnie podziękować Pani Profesor Elżbiecie Poniewierce za okazane wsparcie, życzliwość i nieustępliwość, dzięki czemu możliwe było powstanie niniejszej pracy.

SPIS TREŚCI

Wykaz Używanych Skrótów	5
1. WSTĘP	7
1.1. DEFINICJA CHOROBY LEŚNIEWSKIEGO- CROHNA	7
1.2. EPIDEMIOLOGIA	8
1.3. ETIOLOGIA I ETIOPATOGENEZA	8
1.3.1. Czynniki genetyczne	8
1.3.2. Mikrobiota jelitowa	10
1.3.3. Czynniki środowiskowe	12
1.3.3.1. Czynniki żywieniowe	13
1.3.3.2. Miejsce zamieszkania.....	14
1.3.3.3. Palenie papierosów.....	14
1.3.4. Czynniki immunologiczne.....	15
1.4. OBJAWY	17
1.5. PRZEBIEG NATURALNY CHOROBY	23
1.6. SKALE OCENY AKTYWNOŚCI CHOROBY	25
1.6.1. Skale oceny klinicznej aktywności choroby	25
1.6.1.1. Indeks Aktywności Choroby Leśniowskiego- Crohna- Crohn's Disease Activity Index (CDAI).....	25
1.6.1.2. Klasyfikacja wiedeńska.....	26
1.6.1.3. Klasyfikacja montrealaska	27
1.6.1.4. Wskaźnik Harveya- Bradshawa- Harvey- Bradshaw Index (HBI)	28
1.6.2. Skale oceny endoskopowej aktywności choroby	30
1.6.2.1. Endoskopowa Skala Nasilenia Choroby Leśniowskiego- Crohna- Crohn's Disease Endoscopic Index of Severity (CDEIS)	30
1.6.2.2. Prosta punktacja endoskopowej oceny choroby Leśniowskiego- Crohna- Simple Endoscopic Score for Crohn Disease (SES-CD).....	32
1.6.2.3. Skala Rutgeerts- Rutgeerts score.....	33
1.6.3. Histologiczna ocena aktywności choroby	34
1.6.3.1. System oceny dla choroby Leśniowskiego- Crohna- Scoring System for Crohn's Disease	34
1.6.4. Krytyczna ocena skal służących do oceny aktywności i przebiegu choroby Leśniowskiego- Crohna.....	35
1.7. DIAGNOSTYKA	36

1.8.	LECZENIE CHOROBY LEŚNIEWSKIEGO- CROHNA	40
1.8.1.	Leki przeciwzapalne	40
1.8.1.1.	Aminosalicylany	40
1.8.1.2.	Glikokortykosteroidy	43
1.8.2.	Leki immunosupresyjne	46
1.8.3.	Leki biologiczne	49
1.8.3.1.	Leki o małej masie cząsteczkowej	53
1.8.3.2.	Program lekowy Narodowego Funduszu Zdrowia (NFZ) leczenia pacjentów z chorobą Leśniowskiego- Crohna.....	54
1.8.4.	Antybiotyki.....	55
1.8.5.	Leczenie chirurgiczne.....	56
2.	CEL PRACY	56
3.	MATERIAŁY I METODY.....	58
4.	WYNIKI	59
5.	DYSKUSJA	85
6.	OGRANICZENIA PRACY	93
7.	WNIOSKI.....	93
8.	STRESZCZENIE	94
9.	SUMMARY	96
10.	PIŚMIENNICTWO.....	98
11.	WYKAZ TABEL I RYCIN	105

Wykaz używanych skrótów

5-ASA- kwas 5-aminosalicylowy

ASCA- przeciwciała przeciwko drożdżom *Saccharomyces cerevisiae*

BMI- Body Mass Index- wskaźnik masy ciała

CBir1- bakteryjny antygen flageliny

CD- choroba Leśniowskiego- Crohna

CDAI- Crohn's Disease Activity Index- Indeks aktywności choroby Leśniowskiego- Crohna

CDEIS- Crohn's Disease Endoscopic Index of Severity- Endoskopowa skala nasilenia choroby Leśniowskiego- Crohna

CRC- colorectal cancer- rak jelita grubego

CRP- białko C-reaktywne

CU- wrzodziejące zapalenie jelita grubego

DNA- kwas deoksyrybonukleinowy

ECCO- European Crohn's Colitis Organisation- Europejska Organizacja Choroby

Leśniowskiego- Crohna i Wrzodziejącego Zapalenia Jelita Grubego

ELISA- enzyme- linked immunosorbent assay- immunoenzymatyczny test fazy stałej

EMA- European Medicines Agency- Europejska Agencja Leków

FDA- Food and Drug Administration- (Amerykańska) Agencja Żywności i Leków

FODMAP- Fermentable Oligosaccharides, Disaccharides, Monosaccharides And Polyols- fermentujące oligo-, di- i monosacharydy oraz poliole

GKS- glikokortykosteroidy

HBI- Harvey- Bradshaw Index- wskaźnik Harveya- Bradshawa

HCT- hematokryt

ICOS- inducible T cell co-stimulator- indukowalny kostymulator komórek T

IFN- γ - interferon gamma

Ig- immunoglobulina

IL- interleukina

JAMA- Journal of American Medical Association- Dziennik Amerykańskiego Towarzystwa Medycznego

MC- mikroskopowe zapalenie jelita grubego

MCV- średnia objętość krwinki czerwonej

MMX- Multimatrix System Mesalamine- mesalazyna osadzona w wielomatrixowej strukturze powleczonej otoczką odporną na działanie kwaśnej treści

MR- rezonans magnetyczny
mRNA- matrycowy kwas rybonukleinowy
NFκB- jądrowy czynnik transkrypcyjny kappa B
NFZ- Narodowy Fundusz Zdrowia
NHS- National Health Service- (Brytyjska) Krajowa Służba Zdrowia
NLPZ- niesteroidowe leki przeciwzapalne
NS- not statistically significant- nieistotne statystycznie
NZJ- nieswoiste zapalenie jelit
pANCA- okołojądrowe przeciwciała przeciwko granulocytom
PCDAI- Pediatric Crohn's Disease Activity Index- Pediatriczny indeks aktywności choroby
Leśniowskiego- Crohna
PSC- stwardniające zapalenie dróg żółciowych
PTG-E- Polskie Towarzystwo Gastroenterologii
PUFA- wielonienasycone kwasy tłuszczowe
RBC- liczba krwinek czerwonych
S1P- fosforan sfingozyny 1
S1P1-5- fosforan sfingozyny 1 ulegający wiązaniu z pięcioma transbłonowymi receptorami
sprzężonymi z białkiem G
SCAD- segmentalne zapalenie jelita grubego związane z zapaleniem uchyłków
SCD- specjalna dieta węglowodanowa
SCFA- krótkołańcuchowe kwasy tłuszczowe
SES-CD- Simple Endoscopic Score for Crohn Disease- prosta ocena endoskopowa choroby
Leśniowskiego- Crohna.
SNP- pojedyncze polimorfizmy nukleotydów
TK- tomografia komputerowa
TNF- tumor necrosis factor- czynnik martwicy nowotworów
Treg- komórki T- regulatorowe
WCOG- World Congress of Gastroenterology- Światowy Kongres Gastroenterologii
WHO- World Health Organization- Światowa Organizacja Zdrowia

1. WSTĘP

Obserwowany w ostatnich dziesiątkach lat wzrost zachorowań na nieswoiste choroby zapalne jelit (NZJ) pociąga za sobą wzrost badań nad ciągle jeszcze niejasną etiopatogenezą tych chorób, ale przede wszystkim prowadzi do poszukiwania skutecznych metod ich leczenia. Wynika to z faktu, że na nieswoiste zapalenia jelit chorują głównie osoby młode, uczące się oraz w tzw. wieku produkcyjnym a objawy z nimi związane w istotny sposób obniżają jakość życia i niosą poważne skutki ekonomiczne (częste nawroty choroby, hospitalizacje, koszty leczenia, absencje w pracy, przerywanie nauki). Powyższe problemy w większym stopniu dotyczą choroby Leśniowskiego- Crohna (CD). Związek wzrostu zachorowań na NZJ ze zmianami środowiskowymi (uprzemysłowienie, żywność wysokoprzetworzona, zaburzenia flory jelitowej) jest niewątpliwym czego dowodzą prowadzone na szeroką skalę badania epidemiologiczne w tym zakresie.

Do grupy nieswoistych chorób zapalnych jelit zaliczamy:

- chorobę Leśniowskiego- Crohna,
- wrzodziejące zapalenie jelita grubego (CU),
- nieokreślone zapalenie jelit- występuje u 10% pacjentów z NZJ,
- mikroskopowe zapalenie jelita grubego (MC).

1.1. Definicja choroby Leśniowskiego- Crohna

Choroba Leśniowskiego- Crohna jest pełnościennym, głównie ziarniniakowym zapaleniem, mogącym dotyczyć każdej części przewodu pokarmowego, od jamy ustnej aż do odbytu. Charakterystyczne są odcinkowe zmiany zapalne, przedzielone makroskopowo zdrową błoną śluzową. Proces zapalny rozpoczyna się w błonie śluzowej przewodu pokarmowego i stopniowo obejmuje wszystkie warstwy jego ściany.

Schorzenie to po raz pierwszy zostało opisane przez Giovanniego Battistę Morgagniego w 1769 roku. Antoni Leśniowski (ze Szpitala im. Dzieciątka Jezus w Warszawie) w 1904 roku przedstawił dokładniejszy opis choroby prezentując przypadek odcinkowego zapalenia jelit z guzem zapalnym jelita krętego i towarzyszącą przetoką do wstępnicy [1]. W 1932 roku amerykańscy gastroenterolodzy Burrill Bernard Crohn, Leon Ginzburg i Gordon D. Oppenheimer na łamach „Journal of American Medical Association” (JAMA) opisali 14 przypadków chorób o podobnym przebiegu, leczonych w Mont Sinai Hospital w Nowym Jorku.

1.2. Epidemiologia

Choroba Leśniowskiego- Crohna występuje głównie w wysoko rozwiniętych krajach Europy Zachodniej i Ameryki Północnej, gdzie zapadalność wynosi 12- 20 przypadków na 100 tysięcy ludności na rok. W krajach azjatyckich i Bliskiego Wschodu liczba ta to ok. 5 przypadków na 100 tysięcy ludności na rok [2]. Chorują głównie osoby młode w wieku 15- 30 lat. Kolejny, mniejszy szczyt zachorowania, odnotowuje się w 7 dekadzie życia, co może wynikać z postępu w zakresie nowoczesnych badań diagnostycznych i większego do nich dostępu. Uważa się, że na CD częściej chorują kobiety niż mężczyźni w stosunku 1,3 : 1 [3]. Istnieją pewne zależności etniczne, na podstawie których stwierdza się częstsze występowanie choroby u Żydów aszkenazyjskich w porównaniu do reszty populacji, czy też u osób rasy kaukaskiej [4]. Podkreśla się też częstsze występowanie choroby w wyższych szerokościach geograficznych i w większych ośrodkach miejskich. Nadal rzadkie występowanie CD utrzymuje się w Afryce i Ameryce Południowej.

Badania epidemiologiczne ostatnich lat dowodzą, że wzrost częstości zachorowania jest najbardziej związany z czynnikami środowiskowymi takimi jak, np. przejście na tzw. zachodni styl życia, czy też zamieszkiwanie na terenach wysoko uprzemysłowionych. Dowiedziono, że ludzie mieszkający w gospodarstwach wiejskich mieli niższe ryzyko rozwoju NZJ. Ta zależność jest najsilniejsza u małych dzieci i młodzieży, a także u dzieci przebywających w środowisku wiejskim we wczesnym etapie życia [5].

1.3. Etiologia i etiopatogeneza

Do tej pory nie udało się ustalić pewnej przyczyny zachorowań ani mechanizmu uszkodzenia tkanek w chorobie Leśniowskiego- Crohna. Nadal uważa się, że etiologia choroby jest wieloczynnikowa i biorą w niej udział czynniki genetyczne, środowiskowe i immunologiczne.

1.3.1. Czynniki genetyczne

Badania sprzed kilkunastu lat dały nadzieję, że tą najważniejszą przyczyną NZJ będą uwarunkowania genetyczne. W założeniach opierano się na faktach rodzinnego występowania

nieswoistych chorób zapalnych jelit i dużym prawdopodobieństwem rozwoju choroby u bliźniaków jednojajowych (20- 50%) i dwujajowych (10%), a także większym ryzyku choroby w sytuacji, gdy chorują oboje rodzice.

Uwarunkowania genetyczne mają szczególne znaczenie w CD. Ryzyko rozwoju choroby u krewnych 1 stopnia jest 14- 15 razy większe w porównaniu do populacji ogólnej, a 1 na 5 osób chorujących ma również chorego członka rodziny.

W 2001 roku odkryto pierwszy gen podatności zachorowania na NZJ. Był to gen NOD2/CARD15 zlokalizowany na chromosomie 16q12 locus IBD1. Wykazano, że mutacja w zakresie tego genu jest związana ze wzrostem podatności na zachorowanie. Gen ten reguluje aktywację makrofagów w odpowiedzi na lipopolisacharydy bakteryjne. Jest to białko cytoplazmatyczne odpowiedzialne za rozpoznawanie bakteryjnego dipeptytu muramyłowego, składnika ściany bakterii Gram ujemnych i Gram dodatnich oraz aktywację jądrowego czynnika transkrypcyjnego kappa B (NFκB). Zawiera receptor rozpoznający, ekspresjonowany przez makrofagi, neutrofile i komórki Panetha. Jest to ważny element wrodzonego, adaptacyjnego układu immunologicznego.

Jeśli u człowieka wystąpi jeden allel zmutowanego genu, ryzyko zachorowania jest 4- krotnie podwyższone, natomiast 2 allele zmutowanego genu powodują 40- krotnie zwiększone ryzyko rozwinięcia się choroby [6]. Wykazano jednak, że mutacja w zakresie NOD2/CARD15 występuje zaledwie u 30% osób chorujących na CD.

Aktualnie znanych jest kilkadziesiąt genów mających wpływ na ryzyko NZJ. Biorą one udział w regulacji między innymi takich procesów jak:

- autofagocytoza,
- rozpoznawanie lipopolisacharydów,
- produkcja cytokin prozapalnych,
- zachowanie ciągłości i integralności nabłonka (bariery jelitowej),
- utlenianie kwasów tłuszczowych.

Dla przykładu gen IL23R bierze udział w różnicowaniu limfocytów Th-17, powodując zaburzenie produkcji cytokin istotnych w patogenezie CD. Limfocyty Th-17 wydzielają interleukinę (IL)-17, która jest podstawowym czynnikiem biorącym udział w procesie zapalnym w jelicie grubym co udowodniono na modelach zwierzęcych [7].

Aktualnie uważa się, że najważniejszą rolę w etiologii genetycznej odgrywają polimorfizmy genowe czyli występowanie w populacji różnych odmian danego genu, co prowadzi w konsekwencji do różnic w budowie i działaniu białka kodującego lub zmiany ekspresji białek. Zmienność liczby kopii danego genu lub zmiana ekspresji genu ma związek z chorobą.

Wykazano na przykład, że zmniejszona liczba kopii genu β -defensyny powoduje dwukrotny wzrost podatności na zachorowanie na CD. Uważa się, że prawdopodobieństwo rozwoju NZJ jest związane ze wzrostem liczby odziedziczonych polimorfizmów genetycznych i kopii genów. Polimorfizmy odpowiadają także za nasilenie aktywności choroby, wiek wystąpienia pierwszych objawów oraz mają związek z płcią chorego i przynależnością rasową.

1.3.2. Mikrobiota jelitowa

Wśród wielu koncepcji, które próbują odpowiedzieć na pytanie dotyczące etiopatogenezy CD najistotniejsze miejsce zajmują badania nad znaczeniem mikrobioty jelitowej.

Aktualne koncepcje głoszą, iż zmiany zapalne są skutkiem agresywnej odpowiedzi immunologicznej ze strony komórek T na określone składniki mikroflory jelitowej u osób genetycznie podatnych, a sama choroba jest inicjowana i reaktywowana przez czynniki środowiskowe.

Badania z zastosowaniem wysokospecjalistycznych narzędzi, takich jak technologia głębokiego sekwencjonowania, kompletne bazy referencyjne, internetowe platformy bioinformatyczne oraz techniki sekwencjonowania 16S rRNA, pozwoliły zrewolucjonizować badania mikrobiomu jelitowego. Wciąż jednak narzędzia te nie pozwalają na określenie szczepów poszczególnych gatunków, które prawdopodobnie pełnią wielokierunkowe funkcje. Dysbioza jest rozpatrywana jako przyczyna choroby, ale niewątpliwie zmiany zapalne i anatomiczne, ale także stosowane leki powodują istotne zaburzenia w składzie i działaniu mikrobiomu. Charakterystyczne zmiany w składzie jakościowym bakterii, obserwowane u pacjentów z NZJ, obejmują mniejszą ich różnorodność oraz ekspansję przypuszczalnie agresywnych szczepów takich jak *Proteobacteria*, *Fusobacterium species* i *Ruminococcus gnavus*. Jednocześnie obserwuje się spadek liczby szczepów spełniających funkcję ochronną takich jak *Lachnospiraceae*, *Bifidobacterium species*, *Roseburia* i *Sutterella* [8]. Zaburzenia składu flory bakteryjnej występują już we wczesnych stadiach choroby, jeszcze przed włączeniem ukierunkowanego leczenia. Wiele jednak badań potwierdza związek zaburzeń w zakresie mikrobiomu z wcześniejszym (przed rozpoznaniem choroby i pojawieniem się objawów) stosowaniem u pacjentów antybiotyków.

W przebiegu zapalenia błony śluzowej jelita ma miejsce redukcja liczby szczepów bakterii beztlenowych, takich jak *Clostridium IV* lub *XIV* [9]. Jednocześnie dochodzi do ekspansji tlenowych i fakultatywnych taksonów beztlenowych należących do rodzaju *Proteobacteria*,

takich jak *Enterobacteriaceae*. Proces ten odbywa się jako skutek zwiększonego stężenia tlenu w środowisku z jednoczesnym wzrostem przekrwienia i zwiększonej przepuszczalności naczyń i bariery śluzowej. W efekcie tych zaburzeń dochodzi do utraty fizjologicznej nabłonkowej wymiany Na^+ / H^+ . Konsekwencją tego są m.in. zaburzenia stężeń elektrolitów, co promuje beztlenowe oddychanie fakultatywnych beztlenowców. Na skutek procesu zapalnego zmienia się grubość śluzu i lepkość śluzówki. Stan ten sprzyja rozwojowi niektórych bakterii np. *Escherichia coli*. Uszkodzenie śluzówki z obecnością owrzodzeń ułatwia dostęp inwazyjnym szczepom aerobowym. Siedemnaście szczepów *Clostridium* ma działanie immunosupresyjne, hamując ostre i przewlekłe, wywołane eksperymentalnie, zapalenie jelita grubego. Szczepy te pobudzają komórki T-regulatorowe (Treg) za pośrednictwem interleukiny-10 (IL-10), indukowalnego kostymulatora komórek T (ICOS) i kwasu masłowego oraz aktywują epigenetyczny adapter metylacji kwasu deoksyrybonukleinowego (DNA) UHRF1 (Ubiquitin Like With PHD And Ring Finger Domains 1), który wpływa na różnicowanie i proliferację komórek Treg. Efekty te wymagają obecności pełnego przekroju receptorów komórek T, aby utrzymać zależną od komórek Treg tolerancję immunologiczną na mikroflorę jelitową. Liczba bakterii *Faecalibacterium prausnitzii* u pacjentów z CD jest mniejsza. Uważa się, że stan ten nasila ryzyko poresekcyjnego nawrotu choroby [10]. W badaniach eksperymentalnych wykazano, że gatunek ten lub jego supernatant tłumi zapalenie jelita grubego, a sam supernatant zmniejsza aktywację NF κ B i cytokin prozapalnych, jednocześnie stymulując produkcję IL-10. Zbadano także, że niektóre szczepy *Faecalibacterium prausnitzii* mają zdolność do stymulacji wydzielania IL-10 przez komórki dendrytyczne. Bakterie te, wydzielając cząsteczki przeciwzapalne o ciężarze 15 kD, hamują aktywację NF κ B zapobiegając rozwojowi zapalenia jelita grubego u myszy, a indukując produkcję ochronnych metabolitów, w tym kwasu salicylowego, hamują zapalenie jelita grubego. *Faecalibacterium prausnitzii* mogą aktywować podzbiór komórek Treg CD4CD8 $\alpha\alpha$, który wydziela IL-10. Podobnie działa otoczkowy polisacharyd *Bacteroides fragilis* wydzielany w pęcherzykach jej błony zewnętrznej, który aktywuje komórki Treg i zmniejsza nasilenie zapalenia jelita grubego u myszy poprzez sygnalizację TLR2. To ochronne działanie *Bacteroides fragilis* wymaga odpowiedniej autofagii za pośrednictwem białek ATG16L1 (Autophagy related 16 like 1) i NOD231 (Nucleotide-binding oligomerization domain 231). Współkolonizacja bakteriami *Enterococcus faecalis* i enteroinwazyjnym szczepem *Escherichia coli* gwałtownie przyspiesza i nasila eksperymentalne zapalenie jelita grubego, co wskazuje na wzajemne interakcje tych bakterii w procesie zapalenia.

Badania ostatnich lat wskazują na ważną rolę krótkołańcuchowych kwasów tłuszczowych (SCFA), które stymulują ochronę błony śluzowej i funkcje regulacyjne układu odpornościowego. Zmniejszony poziom SCFA w kale współistnieje z niższymi stężeniami komensalnych gatunków bakterii wytwarzających maślany, takich jak *Lachnospiraceae*, *Roseburia* i *Faecalibacterium prausnitzii* [11].

Zmieniony profil kwasów żółciowych w kale, np. wyższe stężenie sprzężonych i siarczanowanych kwasów żółciowych i mniejszy poziom wtórnych kwasów żółciowych, może być wykorzystany w diagnostyce oraz uściśleniu rozpoznania u pacjentów z NZJ. Pozwala on również tłumaczyć odmienny przebieg choroby a ich substytucja może być wykorzystywana w terapii. Wtórne kwasy żółciowe mają właściwości przeciwzapalne. Badania doświadczalne z kolei dowodzą, że bakteryjne uwalnianie siarczku z siarczanowanych kwasów żółciowych może wywoływać zapalenie jelita grubego u myszy.

1.3.3. Czynniki środowiskowe

Wiele badań wskazuje na związek zwiększonego ryzyka zachorowania na chorobę Leśniowskiego- Crohna z paleniem tytoniu, stosowaniem doustnej antykoncepcji, antybiotyków, regularnym przyjmowaniem niesteroidowych leków przeciwzapalnych (NLPZ) i życiem w środowisku miejskim.

Z drugiej strony mniejsze ryzyko wystąpienia choroby występuje, np. u ludzi mających kontakt ze zwierzętami domowymi i gospodarskimi, dzielących sypialnię z inną osobą, posiadających więcej niż dwoje rodzeństwa, spożywających duże ilości błonnika, owoce oraz wykazujących aktywność fizyczną [12]. Metaanaliza Cornisha i wsp. obejmująca 14 badań z udziałem łącznie 75815 osób, wykazała zwiększone ryzyko rozwoju CD u kobiet stosujących doustną antykoncepcję, ryzyko to jest wprost proporcjonalne do czasu jej stosowania. Stwierdzono również zwiększone ryzyko rozwoju CU, ale wpływ doustnej antykoncepcji był mniejszy [13]. W badaniu National Health Service (NHS) obejmującym 76795 pacjentów, wykazano zwiększone ryzyko rozwoju NZJ wśród osób, które stosowały niesteroidowe leki przeciwzapalne przez co najmniej 15 dni każdego miesiąca. Nie zaobserwowano jednak takiego związku u osób stosujących aspirynę [14].

Antybiotyki, wpływając na mikrobiom jelitowy, mogą modulować odpowiedź immunologiczną jelit, przez co ich stosowanie może być czynnikiem ryzyka rozwoju nieswoistych zapaleń jelit. W badaniu kliniczno- kontrolnym przeprowadzonym w Kanadzie stwierdzono pozytywny

związek między stosowaniem antybiotyków (2- 5 lat przed diagnozą) a rozwojem zarówno CD, jak i CU [15].

1.3.3.1. Czynniki żywieniowe

Wśród czynników środowiskowych zwraca się szczególną uwagę na żywienie. Żywnienie w CD jest często rozpatrywane jako potencjalny czynnik ryzyka choroby, ale również jako czynnik odpowiedzialny za zaostrzenie objawów. Bada się także wpływ składników pokarmowych na proces leczenia. Najczęściej podkreślany jest związek tzw. diety zachodniej na wzrost częstości zachorowania na nieswoiste zapalenie jelit.

Jedną z podstawowych diet wykluczających konkretne produkty pokarmowe jest specjalna dieta węglowodanowa (SCD). Zakłada ona odstawienie wszystkich złożonych węglowodanów, ziaren i rafinowanych cukrów, z wyjątkiem miodu i mleka. W prospektywnym badaniu jej skuteczności, do którego włączono 10 pacjentów uzyskano statystycznie istotne zmniejszenie wskaźnika Harveya- Bradshawa (z 3,3 do 0,6), wskaźnika aktywności CD u dzieci (z 21,1 do 7,8) i zmniejszenie cech endoskopowego nasilenia choroby w endoskopii kapsułkowej w skali Lewisa [16]. Inne eliminacyjne diety, w tym dieta bezglutenowa, dieta o niskiej zawartości fermentujących oligo-, di- i monosacharydów oraz polioli (FODMAP), a także dieta paleolityczna, nie były dobrze zbadane w NZJ. Sigall-Boneh i wsp. zaproponowali nową interwencję dietetyczną polegającą na połączeniu formuły polimerowej z dietą wykluczającą przetworzone mięso i inne pakowane towary, gluten, nabiał, tłuszcz zwierzęcy, pieczywo, konserwy i produkty zawierające emulgatory. Odpowiedź kliniczną (zdefiniowaną jako wskaźnik Harveya- Bradshawa ≤ 3 dla wszystkich pacjentów i wskaźnik aktywności CD $< 7,5$ u dzieci) obserwowano odpowiednio u 37 (78,7%) i 33 (70,2%) pacjentów po 6 tygodniach leczenia. Remisję zaobserwowano u 70% dzieci i 69% dorosłych [17].

W badaniu Ashwin i wsp. stwierdzono, że kobiety spożywające duże ilości błonnika pokarmowego miały mniejsze ryzyko rozwoju CD, ale nie CU, w porównaniu z kobietami przyjmującymi małe jego ilości. Ponadto zauważono, że określone źródła błonnika pokarmowego mają różne oddziaływanie. Spożycie błonnika z owoców i warzyw obniżało ryzyko rozwoju CD, natomiast spożycie błonnika z pełnego ziarna lub roślin strączkowych nie miało takiego wpływu [18].

Prawdopodobny mechanizm tego działania ochronnego polega na tym, że błonnik jest rozkładany przez bakterie jelitowe, w wyniku czego powstają krótkołańcuchowe kwasy

tłuszczowe, które hamują transkrypcję mediatorów prozapalnych. Ponadto żywność bogata w błonnik pokarmowy może również zawierać inne składniki, takie jak ligandy węglowodorów arylowych, które mogą łagodzić stan zapalny jelit. Błonnik pomaga również zachować integralność bariery nabłonkowej i zmniejsza translokację *Escherichia coli*. Wysokie spożycie n-6 wielonienasyconych kwasów tłuszczowych (PUFA) i niskie zużycie n-3 wiąże się ze zwiększonym ryzykiem CD [19].

1.3.3.2. Miejsce zamieszkania

Chociaż wyniki są dość zróżnicowane, niektóre badania wykazały, iż mieszkanie w mieście, wysoki status społeczny i spożywanie oczyszczonej wody pitnej wiążą się ze zwiększonym ryzykiem zachorowania na nieswoiste zapalenia jelit [20].

Duże badania kohortowe wykazały również zmniejszoną zapadalność na NZJ u osób z większą liczbą rodzeństwa i u tych, którzy żyli w gospodarstwie hodowlanym w dzieciństwie [21].

1.3.3.3. Palenie papierosów

Na podstawie dotychczasowych badań można stwierdzić, że palenie papierosów ma szkodliwy wpływ na przebieg choroby Leśniowskiego- Crohna.

Zaproponowano kilka mechanizmów wyjaśniających to działanie takich jak zaburzenia autofagii [22] czy też modyfikacje składu flory bakteryjnej jelit, powodującą zapalenie jelit [23].

Wykazano między innymi zwiększone ryzyko zaostrzeń, większą aktywność choroby, zwiększony odsetek hospitalizacji oraz wyższe ryzyko operacji i nawrotu pooperacyjnego u pacjentów będących palaczami, w porównaniu z osobami niepalącymi. Palenie papierosów ma również wpływ na przebieg, powodując większą penetrację choroby i częstszą obecność objawów pozajelitowych [24]. Odwrotne efekty związane z paleniem papierosów natomiast zaobserwowano u chorych na wrzodziejące zapalenie jelita grubego.

1.3.4. Czynniki immunologiczne

Wiele badań wykazuje immunologiczne tło nieswoistych zapaleń jelit.

We wrodzonej odpowiedzi immunologicznej pośredniczą różne typy komórek, w tym klasyczne komórki odpornościowe, takie jak neutrofile, monocyty, makrofagi i komórki dendrytyczne, a także komórki nieimmunologiczne: nabłonkowe, śródbłonkowe i mezenchymalne. Jednym z najwcześniejszych objawów zapalenia jelit jest naciek błony śluzowej przez neutrofile. Uważa się, że odgrywają one rolę w patogenezie NZJ na drodze różnych mechanizmów obejmujących upośledzenie funkcji bariery nabłonkowej, niszczenie tkanek przez uszkodzenie oksydacyjne i proteolityczne oraz promowanie stanu zapalnego poprzez uwalnianie wielu jego mediatorów [25]. Makrofagi dzielimy na aktywowane klasycznie (M1) i aktywowane alternatywnie (M2). U podstaw tego podziału leżą rodzaje produkowanych cytokin i aktywności prozapalnej w porównaniu z aktywnością immunoregulacyjną [26]. W zdrowej błonie śluzowej ludzkiego jelita makrofagi nie wytwarzają cytokin prozapalnych, ale zachowują aktywność fagocytarną i bakteriobójczą, *in vitro* - pełnią natomiast funkcję „zmiatacza”. U pacjentów z chorobą Leśniowskiego- Crohna obserwuje się makrofagi CD14+, które posiadają receptory makrofagów- CD14, CD33, CD68, jak i komórek dendrytycznych- CD205, CD209, które wytwarzają znaczne ilości cytokin prozapalnych- IL-6, IL-23 i czynnik martwicy nowotworów, czyli tumor necrosis factor (TNF) oraz przyczyniają się do produkcji interferonu gamma (IFN- γ) przez lokalne komórki jednojądrzaste [27].

Komórki dendrytyczne mogą być: szpikowe, plazmocytoidalne oraz rezydujące w tkankach i wywodzące się z monocytów. Ich podstawową funkcją jest monitorowanie otaczającego środowiska, pobieranie antygenów, a następnie indukowanie tolerancji lub wzbudzanie obronnej odpowiedzi prozapalnej. Śluzówkowe komórki dendrytyczne wykazują wyjątkowe właściwości, które umożliwiają im interakcję z limfocytami T i B, nabłonkiem jelitowym i zrębem przez co przyczyniają się do utrzymania homeostazy błony śluzowej lub wywoływania jej stanu zapalnego [28]. W chorobie Leśniowskiego- Crohna niski i niewykrywalny poziom matrycowego kwasu rybonukleinowego (mRNA) limfopoetyny zrębu grasicy ulega ekspresji w komórkach nabłonka jelit, co sugeruje niewłaściwe działanie komórek dendrytycznych mogące sprzyjać zapaleniu. W nieswoistych zapaleniach jelit, komórki dendrytyczne błony śluzowej powodują wzrost ekspresji receptorów TLR2 i TLR4, a w chorobie Leśniowskiego- Crohna obserwuje się również wyższe poziomy CD40, IL-12 i IL-6. Ponadto produkowany jest receptor chemokinowy CCR7, który wiąże CCL19, CCL21 i

chemokiny, co może przyczyniać się do przyciągania i zatrzymywania tych komórek w zmienionej zapalnie błonie śluzowej i promować zapalenie [29].

Pacjenci z chorobą Leśniowskiego- Crohna wytwarzają przeciwciała przeciwko różnym antygenom drobnoustrojowym, np. przeciwko *Saccharomyces cerevisiae*, bakteryjnemu antygenowi flageliny (CBir1) i białku błony zewnętrznej *E. coli*. Do chwili obecnej nie wykazano, aby któreś z przeciwciał opisanych w NZJ miało potencjał patogenny, ale badania humoralnej odpowiedzi immunologicznej wykazały, że im więcej przeciwciał przeciwbakteryjnych i im wyższe są ich miana, tym cięższy jest przebieg kliniczny choroby [30].

Limfocyty TH17 wytwarzają wiele cytokin o zróżnicowanym działaniu, w tym IL-21 i IL-22. IL-21 w tkance jelitowej, wpływa na sygnalizację TH1 i produkcję IFN- γ . Zwiększona ekspresja IL-22 w aktywnych zmianach w przebiegu choroby Leśniowskiego- Crohna może pełnić funkcje ochronne i przeciwzapalne, co udokumentowano na modelu mysim [31]. Nie wszystkie czynniki produkowane przez limfocyty TH17 sprzyjają zapaleniu jelit, ale mogą też działać ochronnie. Ludzkie komórki dendrytyczne, pobudzone bakteriami, promują wytwarzanie IL-17 oraz sprzyjają zapaleniu w celu wyeliminowania patogennych drobnoustrojów.

Błona śluzowa jelit zawiera także inne rodzaje komórek odpornościowych związanych z patogenezą nieswoistych chorób zapalnych jelit np. komórki NK i wrodzone komórki limfoidalne. Chociaż są one biologicznie odrębne, dzielą się z komórkami T i między sobą markerami fenotypowymi, funkcjami i produktami, takimi jak na przykład wytwarzanie IL-17A i IL-22 [32].

Udowodniono, iż wspólny szlak interleukiny 12 i 23 odgrywa kluczową rolę w indukcji stanu zapalnego. Zwłaszcza IL-23 promuje różnicowanie naiwnych komórek Th do Th17 z równoczesną produkcją zapalnych cytokin, takich jak IL-17 i IL-22. Natomiast IL-12 indukuje polaryzację Th1 i produkcję cytokin takich jak INF- γ i TNF. W oparciu o te dowody naukowe aktualnie rośnie zainteresowanie rolą IL-23 jako terapeutycznego celu w chorobie Leśniowskiego- Crohna poprzez blokowanie szlaków, w których pośredniczy ta cytokina.

Rodzina interleukiny 12 składa się z IL-12, IL-2, IL-35 i IL-27- czyli kluczowych mediatorów odpowiedzi zapalnej. IL-12 to heterodimeryczna cytokina składająca się z dwóch podjednostek (p40 i p35). Jest ona głównie wytwarzana przez aktywowane komórki fagocytarne (monocyty/makrofagi, neutrofile, komórki dendrytyczne) w odpowiedzi na stymulację bakteryjną, patogeny wewnątrzkomórkowe i zapalenie [33]. IL-12 pełni swoją funkcję biologiczną poprzez wiązanie do swojego receptora IL-12R- β 1 i IL-12R- β 2.

IL-23 składa się z podjednostki p40 (która jest wspólna z IL12) oraz podjednostki p19. IL-23 jest wytwarzana przez mieloidalne lub konwencjonalne komórki dendrytyczne i makrofagi w odpowiedzi na stymulację bakteryjną, sygnały endogenne lub aktywację limfocytów CD40 [34]. Wiązanie się IL-23 z receptorem IL-12R β 1 i IL-23R, powoduje specyficzną indukcję naiwnych komórek T CD4 do komórek Th17 z równoczesną aktywacją wielu prozapalnych cytokin, takich jak IL-17, IL-17F, TNF- α i IL-6 [35]. IL-23 uczestniczy także w aktywacji komórek CD8, komórek NK i $\gamma\delta$. Obecność stanu zapalnego w błonie śluzowej jelita wynika z patologicznej odpowiedzi immunologicznej Th1 na mikroflorę bakteryjną, która jest ściśle związana z ekspresją IL-12 i IL-23 [36].

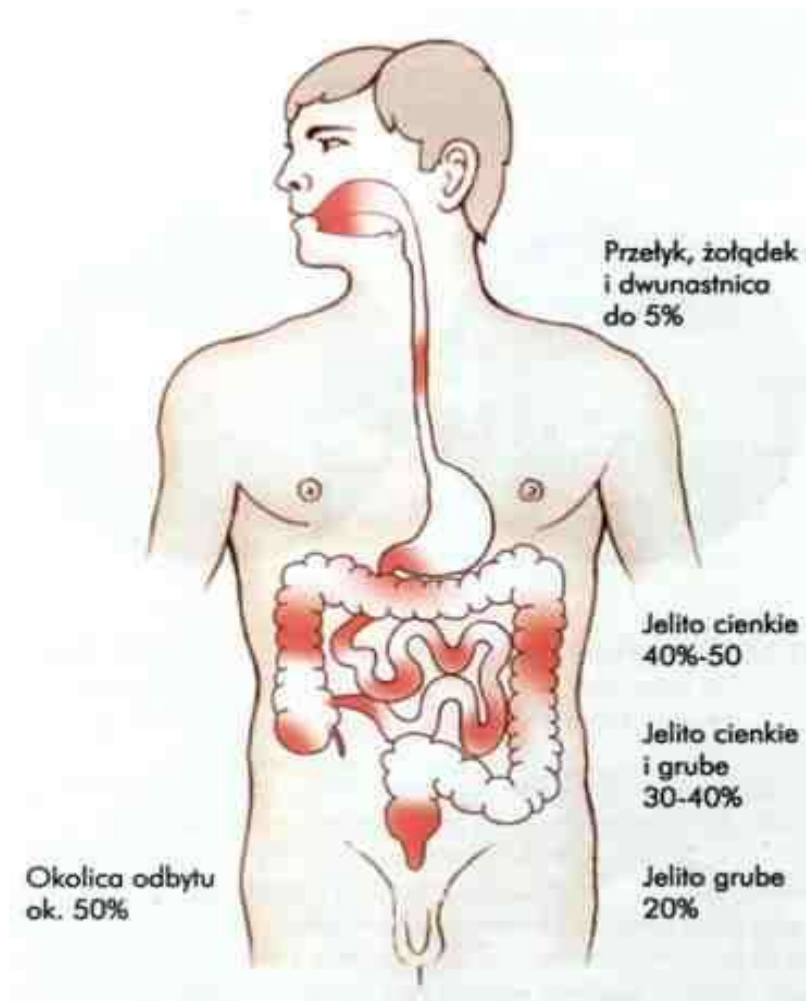
Jedną z ważniejszych cytokin biorących udział w kaskadzie procesu zapalnego w jelicie jest IL-1 β . Zarówno eksperymentalne zapalenie jelita grubego, jak i zaostrzenie zapalenia jelita grubego u chorych z NZJ jest związane ze wzrostem wydzielania IL-1 β na skutek działania różnych czynników genetycznych.

Szczególnie ważne jest odkrycie, że zwiększona aktywność inflamasomu NLRP3 wynikająca z utraty hamowania stanu zapalnego pod wpływem działania genu CARD8 może być przyczyną choroby Leśniowskiego-Crohna. Można ten mechanizm przełożyć na istotne implikacje lecznicze, które obejmują hamowanie IL-1 β [37].

Nadmierna aktywacja inflamasomu NLRP3 odgrywa ogromną rolę w patogenezie wielu chorób a selektywne hamowanie aktywności inflamasomu NLRP3, zamiast blokowania działania cytokin, znajdujących się niżej w szlaku sygnałowym, ma ogromny potencjał terapeutyczny.

1.4. Objawy

Średni czas trwania objawów przed ostateczną diagnozą i początkiem leczenia wynosi ok. 2–2 ½ roku. U części osób dotkniętych chorobą Leśniowskiego-Crohna lokalizacja zmian ogranicza się tylko do dystalnego odcinka jelita cienkiego (jelita krętego), a u innych pacjentów do jelita grubego. Jednak najczęstsza postać choroby to lokalizacja krętniczo-kątnicza.



Rycina 1. Lokalizacja choroby Leśniowskiego-Crohna

Źródło: Bartnik W., *Przewodnik po nieswoistych chorobach zapalnych jelit*, Ferring Pharmaceuticals, Warszawa 2002.

Objawy choroby Leśniowskiego-Crohna mogą być łagodne jak i ciężkie. Zwykle rozwijają się stopniowo, ale czasami pojawiają się nagle. W okresie remisji objawy przedmiotowe i podmiotowe nie występują lub są bardzo dyskretne. W fazie aktywnej choroby chorzy mogą zgłaszać zróżnicowane objawy takie jak: biegunka, gorączka, zmęczenie, ból brzucha najczęściej w prawym dole biodrowym, widoczną krew w stolcu (w zależności od lokalizacji), osłabiony apetyt, utratę masy ciała, ból w okolicy odbytu z powodu stanu zapalnego przetoki. Do rzadziej obserwowanych symptomów należą zapalenie skóry (rumień guzowaty, piodermia zgorzelinowa), oczu (episcleritis, keratoconjunctivitis, uveitis), stawów, zaburzenia funkcji wątroby lub dróg żółciowych, a u dzieci obserwuje się opóźniony wzrost i dojrzewanie [38]. Objawy są zależne od umiejscowienia zmian w przewodzie pokarmowym, ich rozległości oraz stopnia zaawansowania.

Najczęściej chorobą jest dotknięty dolny odcinek przewodu pokarmowego.

Przy zajęciu procesem zapalnym końcowego odcinka jelita krętego (40– 50% chorych)- początek jest zwykle skryty, rzadziej nagły, przypominający zapalenie wyrostka robaczkowego. Czasem pierwsze objawy to: niedokrwistość, gorączka, zgięciowy przykurcz w prawym stawie biodrowym wywołany ropniem zakątniczym. Często dominuje ból brzucha (u ok. 80%, zwykle w prawym dolnym kwadrancie brzucha, nasila się po posiłkach) i biegunka. Domieszka krwi w stolcu jest rzadko a u 1/3 chorych wyczuwalny jest guz w prawym dolnym kwadrancie jamy brzusznej. Rozległe zajęcie jelita cienkiego prowadzi do zespołu upośledzonego trawienia i wchłaniania wskutek toczącego się procesu zapalnego w ścianie jelita utrudniającego przyswojenie składników pokarmowych. Prowadzi to do biegunki tłuszczowej z towarzyszącą niedokrwistością, hipoproteinemią, awitaminozą (zwłaszcza B12) i zaburzeniami elektrolitowymi. Po pewnym czasie rozwija się niedożywienie i wyniszczenie, a u chorych z hipoalbuminemią pojawiają się obrzęki.

Przy zajęciu procesem zapalnym jelita grubego (u 20%)- objawy mogą przypominać wrzodziejące zapalenie jelita grubego. Najczęstszym i w połowie przypadków pierwszym objawem jest biegunka (rzadko z makroskopową domieszką krwi), często ból brzucha. Zajęcie procesem chorobowym końcowego odcinka jelita krętego i jelita grubego występuje u 30– 40% chorych a objawy stanowią kompilację symptomów jak w dwóch poprzednich lokalizacjach. Zmiany w okolicy odbytu- wyrośla skórne, owrzodzenia, szczeliny, ropnie i przetoki okołodbytowe występują u 50- 80% chorych z zajęciem jelita grubego i mogą być pierwszym objawem choroby.

U 0,5– 13% pacjentów z CD zmiany występują również w górnym odcinku przewodu pokarmowego (od jamy ustnej do jelita czczego). Biorąc pod uwagę radiologiczne techniki podwójnego kontrastu, wczesne objawy CD górnego odcinka przewodu pokarmowego można wykryć u 20– 40% pacjentów ze współistniejącym zapaleniem jelita krętego. Nawet przy prawidłowym obrazie endoskopowym i radiologicznym górnego odcinka przewodu pokarmowego u pacjentów z CD, w badaniach histopatologicznych wycinków z tych okolic można wykryć zmiany patologiczne.

Zajęcie jelita czczego występuje u 4– 10% pacjentów z zapaleniem dolnego odcinka przewodu pokarmowego. Natomiast, gdy choroba Leśniowskiego- Crohna dotyczy górnego odcinka przewodu pokarmowego, prawie zawsze współistnieje z CD jelita cienkiego lub jelita grubego. Pacjenci z chorobą Leśniowskiego- Crohna górnego odcinka przewodu pokarmowego częściej skarżą się na bóle kolkowe lub skurcze w zakresie jamy brzusznej, nudności i anoreksję [39].

W zakresie górnego odcinka przewodu pokarmowego można wyróżnić następujące lokalizacje choroby:

1. Jama ustna– choroba dotyczy głównie warg, błony śluzowej policzków oraz dziąseł i przybiera postać rozlanego obrzęku, owrzodzeń z lub bez współistniejącego zapalenia kącików ust oraz pęknięć warg w linii środkowej. Inne manifestacje choroby Leśniowskiego- Crohna w jamie ustnej to: zapalenie dziąseł i przede wszystkim aftowopodobne owrzodzenia- głębokie, linijne, otoczone hiperplastycznym brzegiem [40]. Częstość występowania ustnej postaci CD jest trudna do oceny- waha się od 0 do 9% z przewagą mężczyzn, co kontrastuje z większą częstością występowania CD u kobiet. Zmiany w jamie ustnej mogą wystąpić w dowolnym momencie w przebiegu choroby jelit. Mogą one także wyprzedzać objawy jelitowe o kilka lat [41].
2. Przełyk- zajęcie przełyku objawia się odynofagią, dysfagią, pieczeniem przełyku, bólem zamostkowym i wymiotami. Częstość tej lokalizacji waha się w przedziale 0,2–11%, u chorych dorosłych. Obraz endoskopowy przełyku w chorobie Leśniowskiego- Crohna nie jest specyficzny i obejmować może obrzęk śluzówki oraz pogrubiałe fałdy, nieregularne zaczerwienienia, kruchość śluzówki, drobne granulowanie lub też obraz „brukowanej” śluzówki. Ponadto obserwuje się aftowate, pełzające owrzodzenia lub też głębokie owrzodzenia i zwężenia [42].
3. Żołądek- choroba w tej lokalizacji może manifestować się bólem brzucha i wymiotami jak w chorobie wrzodowej żołądka czy zwężeniu odźwiernika. Morfologia zmian jest niezwykle trudna do odróżnienia od tych wywołanych przez inne czynniki uszkadzające, takie jak niesteroidowe leki przeciwzapalne, substancje chemiczne i niedokrwienie. Spotyka się powierzchowne i pasmowate zaczerwienienia błony śluzowej, guzkowaty wygląd śluzówki, nadżerki i pełzające lub układające się podłużnie linijne, głębokie owrzodzenia. Zaobserwowano, że najczęściej zmiany występują w dystalnej części żołądka, choć czasem spotyka się nadżerki i owrzodzenia w trzonie żołądka lub w zespoleniu żołądkowo- jelitowym, wykonanym na przykład z powodu niedrożności dwunastnicy lub odźwiernika [43].
4. Zmiany w dwunastnicy, obejmujące opuszkę i część zstępującą, spotykane są u 0,5–4% chorych na tę chorobę. Opiswane są rozmaite obrazy endoskopowe dwunastnicy, mogące przemawiać za CD- z jednej strony jest to niespecyficzne powierzchowne zapalenie z obrzękiem i zaczerwienieniem, wysiękiem i niewielkim guzkowatym zniekształceniem, a z drugiej strony uwidocznia się nadżerki z rąbkami zaczerwienienia

na niezmienionej błonie śluzowej lub płytce, podłużne, rzadziej owalne owrzodzenia, obecne jednocześnie w opuszce i części zstępującej dwunastnicy [44].

5. Zajęcie procesem zapalnym jelita czczego objawiać może się bólem brzucha, biegunką, spadkiem masy ciała, niedożywieniem, niedokrwistością. Badania wykazały, że zajęcie jelita czczego w CD wiąże się z wyższym ryzykiem zwężeń i przetok, operacji i nawrotów pooperacyjnych. Ponadto, zdiagnozowanie choroby w młodym wieku, obecność choroby okołodbytniczej, konieczność ogólnoustrojowej steroidoterapii, palenie tytoniu i wszelkie znaczące zmiany prowokujące zaburzenia immunologiczne są predyktorami agresywnej postaci choroby.

W opublikowanym w 2018 roku badaniu koreańskim zajęcie górnego odcinka przewodu pokarmowego było częstsze u pacjentów z zajęciem jelita czczego niż u pacjentów bez tej lokalizacji. Uważa się, że zmiany w zakresie górnego odcinka przewodu pokarmowego wymagają agresywnej interwencji medycznej i chirurgicznej [45].

W przebiegu choroby Leśniowskiego- Crohna dość często występują objawy pozajelitowe. Przyjmuje się, że ich częstość wynosi od 6 do 36%. Mogą one poprzedzać objawy CD, współwystępować z nią lub ujawnić się później. Dotyczą najczęściej stawów, skóry, błony naczyniowej oka, krwi i układu wątrobowo- żółciowego.

Zapalenie stawów występuje u 2- 20% osób chorujących na NZJ ze szczytem zachorowań między 25 a 44 rokiem życia. U kobiet dochodzi rzadziej do zapalenia stawów krzyżowo-biodrowych w porównaniu do mężczyzn, a zapalenie stawów kończyn dolnych i górnych występuje z taką samą częstością u obu płci.

Artropatia związana z NZJ klinicznie dzieli się na obwodową i osiową.

W postaci obwodowej objawy jak ból, obrzęk, ocieplenie skóry w okolicy stawu i ograniczenie ruchomości, dotyczą stawów kończyn dolnych oraz kończyn górnych.

Przy afekcji pięciu lub mniejszej liczby stawów objawy często pojawiają się nagle i ustępują przed upływem 10 tygodni- zapaleniu stawów towarzyszy wówczas zaostrenie zmian w przewodzie pokarmowym.

Z kolei podczas zapalenia więcej niż pięciu stawów objawy pojawiają się niezależnie od zaostrenia choroby jelit i trwają dłużej, zazwyczaj wiele miesięcy, a nawet lat.

W postaci osiowej dochodzi do zapalenia stawów krzyżowo- biodrowych oraz stawów kręgosłupa. Objawia się ona głównie bólem krzyża, który pojawia się często w nocy, zmniejsza się po rozruszaniu, a odpoczynek go nasila. W postaci zapalenia stawów, w której dochodzi do zajęcia procesem chorobowym kręgosłupa, istnieje związek z obecnością antygenu HLA-B27.

U niektórych pacjentów postaci obwodowa i osiowa mogą współwystępować.

Objawy skórne są różnorodne. Najczęściej stwierdza się rumień guzowaty i piodermię zgorzelinową [46].

Afekcja wątroby, dróg żółciowych i trzustki obejmuje pierwotne stwardniające zapalenie dróg żółciowych (PSC), kamicę żółciową, zakrzepicę żyły wrotnej, indukowane lekami zaburzenia funkcji wątroby i polekowe zapalenie trzustki.

Objawy oczne występują u 0,3– 5% wszystkich pacjentów z NZJ. U pacjentów z zapaleniem jelita grubego lub jelita krętego występują częściej niż u pacjentów z izolowaną chorobą jelita cienkiego. W celu wytłumaczenia tej zależności postuluje się reakcję nadwrażliwości kompleksu immunologicznego na antygen okrężnicy. Powikłania oczne często występują jednocześnie z innymi objawami pozajelitowymi, szczególnie obwodowym zapaleniem stawów. Najczęstszą oczną manifestacją choroby jest zapalenie nadtwardówkowe.

Kamica nerkowa, obturacyjna uropatia i przetoki do dróg moczowych są stosunkowo częste i występują u 6– 23% pacjentów z NZJ.

Stosunkowo często występują subkliniczne zaburzenia czynności płuc. Objawowa i klinicznie istotna choroba płuc występuje niezwykle rzadko. Odnotowano przewlekłe zapalenie oskrzeli, zwężenie podgłośniowe, rozstrzenie oskrzeli i zapalenie oskrzelików związane z NZJ. Rzadko, ale należy o tym pamiętać, że sulfasalazyna i mesalamina mogą wywoływać śródmiąższowe choroby płuc [47].

W tabeli nr 1 wyszczególniono częstość występowania objawów w przebiegu CD przeciwstawiając im objawy w przebiegu wrzodziejącego zapalenia jelita grubego.

Objawy	WZJG	ChLC
krwawienie	bardzo często	rzadko
ból brzucha	niezbyt nasilony	silny, często
wyczuwalny guz brzucha	bardzo rzadko	dość często
przetoki	bardzo rzadko	znacznie częściej
zajęcie odbytnicy	95%	50%
zmiany okołodbytowe	5–18%	50–80%
polipy rzekome	13–15%	rzadziej
<i>megacolon toxicum</i>	3–4%	rzadziej
wolna perforacja	2–3%	rzadziej
zwężenie jelita	rzadko	często
pANCA	~60%	~10%
ASCA	~10%	~60% ^a

^a Duża swoistość w rozpoznawaniu ChLC, jeśli są obecne zarówno w klasie IgA, jak i IgG.

ASCA – przeciwciała przeciwko *Saccharomyces cerevisiae*, pANCA – przeciwciała przeciwko okołojądrowemu antygenowi granulocytów

Tabela 1. Różnice między wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego a chorobą Leśniowskiego- Crohna jelita grubego

Źródło: Gajewski P., *Interna Szczeklika 2020/21 Mały Podręcznik*, Kraków 2020, s. 618.

1.5. Przebieg naturalny choroby

Choroba Leśniowskiego- Crohna ma przebieg przewlekły, wieloletni, z naprzemiennymi okresami zaostrzeń i remisji. U części pacjentów objawy utrzymują się stale, prowadząc do znacznego pogorszenia jakości życia oraz konieczności operacji z powodu powikłań choroby. Dane mówią, że w ciągu 20 lat trwania choroby ok. 50% pacjentów przebędzie zabieg operacyjny, a nawroty choroby po operacji występują u ok. 70% chorych. Istnieją dowody na to, że pacjenci z łagodną chorobą jelita krętego odnoszą korzyści z wczesnej resekcji (najczęściej okolicy krętniczko- kątnicznej), choć nawracająca lub wielogniskowa postać choroby powinna być leczona za pomocą oszczędzających technik resekcyjnych. Endoskopowe poszerzanie zwężeń (do 4 cm długości) lub strikturoplastyka zmian krótszych niż 25 cm (w rzadkich przypadkach do 90 cm) są coraz bardziej bezpieczne i skuteczne. W przypadku lokalizacji okrężniczej zaleca się segmentową resekcję. Ropnie w jamie brzusznej należy w

miarę możliwości drenować przezskórnie. W przypadku przetok okołodobytnicznych wykazano, że najbardziej skuteczne w leczeniu złożonej choroby odbytu jest kombinacja farmakoterapii z setonowaniem, a następnie wykonanie fistulotomii. Pomimo postępu medycyny, przypadki odporne na leczenie, szczególnie z zapaleniem odbytnicy, często wymagają proktektomii [48]. Niedokrwistość jest najczęstszym pozajelitowym objawem nieswoistych chorób zapalnych jelit dotyczącym 1/3 pacjentów ogółem. Jest niezależną przyczyną obniżenia jakości życia i zdolności do pracy [49], a także częstym powodem hospitalizacji i przetoczeń krwi [50]. Do najczęstszych przyczyn niedokrwistości należą niedobór żelaza, stwierdzany u 49– 74% chorych i przewlekłe zapalenie dotyczące połowy pacjentów [51]. Rzadszymi przyczynami niedokrwistości są niedobór kwasu foliowego, witaminy B12, leki, choroba trzewna (czasem współistniejąca z CD), nowotwory przewodu pokarmowego, obfite miesiączki.

W chorobie Leśniowskiego- Crohna często występują zaburzenia wchłaniania z przewodu pokarmowego, które mogą być także spowodowane przebiegiem operacji resekcyjnej jelita. Rozległe zabiegi resekcyjne jelita mogą prowadzić do tzw. zespołu krótkiego jelita. W związku z powyższym może dojść do niedożywienia, niedoborów pokarmowych i biegunki. Odpowiednio dobrane leczenie żywieniowe jest bardzo istotną częścią profilaktyki i leczenia niedożywienia w CD.

Przyczyną obniżenia poziomu jakości życia chorego z CD jest częste występowanie problemów jelitowych, jak obecność uporczywych skurczowych bólów brzucha i luźnych stolców. Rubin i wsp. wykazali, że faza choroby, w jakiej jest pacjent, nie ma wpływu na poziom jakości życia chorego. Badani zarówno w okresie remisji, jak i zaostrzeniu cechują się obniżoną jakością życia [52].

Bernklev i wsp. przeanalizowali chorych, spośród których prawie wszyscy skarżyli się na częste występowanie symptomów jelitowych choroby. U tych pacjentów wystąpił problem z prawidłowym wykonywaniem czynności zarówno w domu, jak i w pracy, co wiązało się z gorszą jakością życia tych pacjentów [53].

Graff i wsp. w swoim badaniu odnotowali, iż problem obniżonej jakości snu i bycia zmęczonym występuje częściej u badanych chorych w zaostrzeniu choroby- 72- 82%, ale ma również istotny wpływ na jakość życia w czasie remisji- 47- 51% [54].

1.6. Skale oceny aktywności choroby

W ostatnich latach pojawiło się wiele narzędzi w postaci, np. kompleksowych skal numerycznych służących do oceny aktywności choroby. Sumaryczna ocena objawów klinicznych, zmian endoskopowych i histologicznych jest niezbędna zarówno na etapie stawiania rozpoznania, ale przede wszystkim monitorowania przebiegu choroby, odpowiedzi na leczenie, a także dla celów diagnostyki różnicowej.

Wyróżniamy skale oceny: klinicznej, endoskopowej i histologicznej.

1.6.1. Skale oceny klinicznej aktywności choroby

1.6.1.1. Indeks Aktywności Choroby Leśniowskiego- Crohna- Crohn's Disease Activity Index (CAI)

Skala ta uwzględnia nie tylko objawy subiektywne, jak: ból brzucha czy ogólne samopoczucie, ale także obiektywne, czyli: liczbę płynnych stolców, wartość hematokrytu (HCT), niedobór masy ciała. Przyjęto, że w trakcie zaostrzenia choroby wskaźnik CDAI wzrasta do wartości nie mniejszej niż 150 pkt, przy czym wzrost ten musi być nie mniejszy niż 70 pkt w stosunku do stanu wyjściowego. Na podstawie tej skali aktywność choroby dzieli się na łagodną (150- 220 pkt), umiarkowaną (221- 450 pkt) oraz ciężką (powyżej 450 pkt). W remisji wartość CDAI wynosi mniej niż 150 pkt. Pozytywna odpowiedź kliniczna na leczenie, np. biologiczne jest definiowana jako spadek CDAI o 100 pkt (wg wielu autorów o 70 pkt) w stosunku do wartości wyjściowej [55]. Istnieje też wersja pediatryczna tego wskaźnika- Pediatric Crohn's Disease Activity Index, czyli Pediatryczny Indeks Aktywności Choroby Leśniowskiego- Crohna (PCDAI).

Analizowane dane kliniczne	Punkty
Liczba luźnych stolców (suma odpowiedzi z 7 dni)	× 2 =
Ból brzucha w skali 0-3 (suma odpowiedzi z 7 dni)	× 5 =
Ogólne samopoczucie w skali 0-4 (suma odpowiedzi z 7 dni)	× 7 =
Obecność powikłań (1 pkt za każde z niżej wymienionych)*	× 20 =
Stosowanie leków przeciwbiegunkowych w ciągu ostatniego tygodnia (0 – nie, 1 – tak)	× 30 =
Guz w jamie brzusznej (0 – brak, 2 – wątpliwy, 5 – pewny)	× 10 =
Deficyt hematokrytu (47% u mężczyzn, 42% u kobiet)	× 6 =
Procentowy deficyt masy ciała (% poniżej masy należnej)	× 1 =
Wskaźnik aktywności choroby Leśniowskiego-Crohna	Suma pkt

- Powikłania:
 - ból stawów lub zapalenie stawów
 - zapalenie tęczówki lub naczyńówki oka
 - obecność rumienia guzowatego, piodermii zgorzelinowej lub owrzodzeń aftowych
 - obecność szczelin, przetok lub ropni odbytu
 - obecność innych przetok
 - temperatura >37,8°C w ciągu ostatniego tygodnia
- Wyniki: <150 pkt – remisja; 150-220 pkt – łagodne zaostrzenie; 220-300 pkt – umiarkowane zaostrzenie; >300 pkt – ciężkie zaostrzenie

Tabela 2. Indeks Aktywności Choroby Leśniowskiego- Crohna- Crohn's Disease Activity Index (CDAI)

Źródło: Best W.R., Becketl J.M., Singleton J.W., Kern F. Jr., *Development of a Crohn's disease activity index. National Cooperative Crohn's Disease Study. Gastroenterology*, 1976; 70:439-444.

1.6.1.2. Klasyfikacja wiedeńska

Klasyfikacja ta powstała w wyniku dyskusji i analizy konsensusów na Światowym Kongresie Gastroenterologii- World Congress of Gastroenterology (WCOG) w 1998 roku. Uwzględnia ona 3 parametry: wiek w momencie rozpoznania (cecha A), lokalizację zmian (cecha L) oraz postać kliniczną (cecha B). Badania wykazały, że u wielu chorych przebieg miejscowy choroby (postać kliniczna) podlega przejściu z B1 do B2 lub B3. Po 25- letnim

okresie obserwacji choroba u zdecydowanej większości chorych z postacią B1 w momencie rozpoznania przekształca się do postaci B2 lub B3 (od 25 do 33% co 5 lat). Wprawdzie wiek przy rozpoznaniu ma niewielką wartość prognostyczną w stosunku do późniejszego przebiegu klinicznego choroby, ale lokalizacja zmian makroskopowych może sugerować większą szansę wystąpienia postaci zwężającej bądź penetrującej. Lokalizacja wyłącznie w jelicie cienkim (L1) częściej wiąże się z postacią zwężającą (B2), podczas gdy umiejscowienie zmian wyłącznie w okrężnicy (L2) częściej powikłane jest postacią penetrującą (B3). Lokalizacja choroby wydaje się stabilną cechą. Chociaż w przebiegu choroby obserwujemy rozszerzanie się lub regresję zasięgu zmian makroskopowych, to dotyczy to zwykle tej samej lokalizacji wg klasyfikacji L. W 10-letniej obserwacji około 85% chorych wykazuje tę samą cechę L co przy rozpoznaniu. W innych przypadkach najczęstszą zmianą jest przesunięcie z L1 lub L2 do L3 [56].

Cechy fenotypowe	Klasyfikacja wiedeńska	
Wiek	A1	powyżej 40 lat
	A2	poniżej 40 lat
Lokalizacja	L1	końcowy odcinek jelita cienkiego
	L2	okrężnica
	L3	końcowy odcinek jelita krętego i początkowy okrężnicy
	L4*	górnym odcinek przewodu pokarmowego
Postać kliniczna	B1	postać zapalna (niepowikłana)
	B2	postać zwężająca
	B3	postać penetrująca
* Izolowana lokalizacja zmian chorobowych lub współistnieje z innymi lokalizacjami (L1-L3).		

Tabela 3. Klasyfikacja wiedeńska choroby Leśniowskiego- Crohna

Źródło: Gasche C., Scholmerich J., Brynskov J., D'Haens G., Hanauer S.B., Irvine E.J. i inni, *A simple classification of Crohn's disease: report of the Working Party for the World Congresses of Gastroenterology*, Wiedeń 1998. *Inflammatory Bowel Diseases* 2000; 6: 8-15.

1.6.1.3. Klasyfikacja montrealaska

Została ona po raz pierwszy zaprezentowana w 2005 roku podczas Światowego Kongresu Gastroenterologii w Montrealu. Stanowi rozszerzenie klasyfikacji wiedeńskiej. Cechy L i B pozostały niezmiennione. Cecha A została rozszerzona z 2 do 3 grup. Dodano również cechę p, która oznacza obecność powikłań okołodbytowych (perianal).

Wiek w momencie rozpoznania	A1	≤16 lat
	A2	16-40 lat
	A3	>40 lat
Lokalizacja zmian chorobowych	L1	Jelito kręte
	L2	Okreźnica
	L3	Jelito kręte i okreźnica
	L4*	Górny odcinek przewodu pokarmowego
Przebieg	B1	Bez zwężeń i przetok
	B2	Postać zwężająca
	B3	Postać przetokowa
	p**	Zmiany okołodbytowe

* L4 należy dodać do L1-L3 przy współistnieniu zmian w górnym i dolnym odcinku przewodu pokarmowego

** p należy dodać do B1-B3 przy współistnieniu zmian okołodbytowych

Tabela 4. Klasyfikacja montrealaska choroby Leśniowskiego- Crohna

Źródło: Silverberg M.S., Satsangi J., Ahmad T. i inni, *Toward an integrated clinical, molecular and serological classification of inflammatory bowel disease: report of a Working Party of the 2005 Montreal World Congress of Gastroenterology*. Canadian Journal of Gastroenterology, 2005;19(Suppl A): 5A-36A.

1.6.1.4. Wskaźnik Harveya- Bradshawa- Harvey- Bradshaw Index (HBI)

Skala ta została opracowana w 1980 roku jako uproszczona wersja CDAI w celu wspierania systematycznego gromadzenia danych klinicznych związanych z CD. Indeks uwzględnia pięć parametrów klinicznych, takich jak: ogólne samopoczucie, ból brzucha, obecność guza w jamie brzusznej, liczbę płynnych stolców i powikłania choroby (1 punkt za każde powikłanie)- dla każdego z tych parametrów przypisany jest określony wynik punktowy. Wynik <5 koreluje z remisją kliniczną.

Parametr	Punktacja
Ogólne samopoczucie	0 = dobre 1 = nieco obniżone 2 = obniżone 3 = znacznie obniżone 4 = złe
Ból brzucha	0 = brak 1 = lekki 2 = umiarkowany 3 = ciężki
Płynne stolce	Liczba płynnych stolców dziennie
Wyczuwalny opór w jamie brzusznej	0 = nie 1 = wątpliwy 2 = pewny 3 = z bolesnością uciskową
Powikłania	1 punkt za każde: szczelina odbytu, aktywna przetoka, ropień

Tabela 5. Wskaźnik Harveya- Bradshawa- Harvey- Bradshaw Index (HBI)

Źródło: Harvey R.F., Bradshaw J.M., A simple index of Crohn's disease activity, Lancet, 1980 Mar 8;1(8167):514.

1.6.2. Skale oceny endoskopowej aktywności choroby

1.6.2.1. Endoskopowa Skala Nasilenia Choroby Leśniowskiego- Crohna- Crohn's Disease Endoscopic Index of Severity (CDEIS)

CDEIS, czyli endoskopowa skala nasilenia choroby Leśniowskiego- Crohna- spośród wszystkich innych skal służących do endoskopowej oceny aktywności CD, powszechnie uznana jest za najlepszą. Jest złotym standardem diagnostycznym w ocenie endoskopowej nasilenia aktywności choroby. Została stworzona w 1989 roku przez grupę badawczą GETAID (Groupe d'Etude des Affections Thérapeutique Inflammatoires du tube Digestif) w celu zbadania korelacji między wynikami badań klinicznych, biologicznych i endoskopowych oraz skuteczności leczenia. Wynik CDEIS uwzględnia 4 parametry, każdy oceniany w 5 wcześniej zdefiniowanych segmentach (jelito kręte, wstępnica, poprzecznicznica, zstępnica, esica oraz odbytnica). Wynik można obliczyć nawet w przypadku niepełnego badania, ponieważ wyniki poszczególnych segmentów są dzielone przez liczbę zbadanych segmentów. Rozpiętość punktacji wynosi od 0 do 44 punktów. Wynik <3 punktów wskazuje na remisję, 3- 8- łagodną aktywność choroby w badaniu endoskopowym, przedział 9- 12- na umiarkowaną, a powyżej 12 na nasilony proces zapalny uwidoczniony podczas endoskopii. Niestety występuje słaba zależność między objawami klinicznymi a wynikiem tej skali.

	Jelito kręte		Wstępnicai kątnica		Poprzecznic		Zstępnicai esica		Odbytnica		Suma
Głębokie owrzodzenia (12 jeżeli obecne, 0 jeżeli nieobecne w segmencie)		+		+		+		+		=	Suma 1
Powierzchnowe owrzodzenia (6 jeżeli obecne, 0 jeżeli nieobecne w segmencie)		+		+		+		+		=	Suma 2
Powierzchnia zajęta przez chorobę (cm)		+		+		+		+		=	Suma 3
Powierzchnia zajęta przez owrzodzenia (cm)		+		+		+		+		=	Suma 4
Suma 1 + Suma 2 + Suma 3 + Suma 4										=	Suma A
Ilość segmentów całkowicie lub częściowo uwidoczonych (1-5)										=	n
Suma częściowa A/n										=	Suma B
Jeżeli zwężenie z owrzodzeniem jest obecne gdziekolwiek dodać 3										=	C
Jeżeli zwężenie bez owrzodzenia jest obecne gdziekolwiek dodać 3										=	D
Suma łączna B + C + D										=	CDEIS

Tabela 6. Endoskopowa skala nasilenia choroby Leśniowskiego- Crohna- Crohn's Disease Endoscopic Index of Severity (CDEIS)

Źródło: Mary J.Y., Modigliani R., *Development and validation of an endoscopic index of the severity for Crohn's disease: a prospective multicentre study*, Gut, 1989; 30 (7): 983-989.

1.6.2.2. Prosta punktacja endoskopowej oceny choroby Leśniowskiego- Crohna- Simple Endoscopic Score for Crohn Disease (SES-CD)

Przy użyciu tej skali ocenia się od 0 do 3 punktów następujące parametry: wielkość owrzodzeń błony śluzowej, zajęta przez nie powierzchnię, stopień zajęcia śluzówki przez chorobę podstawową oraz obecność zwężeń. Oceny dokonuje się w 5 określonych segmentach jak: jelito kręte, wstępnica, poprzecznicca, zstępnica i odbytnica. Wynik <3 punktów wskazuje na remisję, 3- 6- łagodną aktywność choroby w badaniu endoskopowym, przedział 7- 15- na umiarkowaną, a powyżej 15 na nasilony proces zapalny uwidoczony podczas endoskopii.

Skala ta została opracowana jako alternatywa dla CDEIS. Jest prostsza w użyciu i dlatego może być powszechnie stosowana. Podczas procesu walidacji zaobserwowano silną korelację między SES-CD i CDEIS ($r = 0,920$). Ponadto SES-CD koreluje z parametrami klinicznymi i poziomem białka C-reaktywnego (CRP) w surowicy.

	0	1	2	3
Obecność owrzodzeń	Brak	Aftowe owrzodzenia, 0,1- 0,5cm	Duże owrzodzenia, 0,5- 2,0 cm	Bardzo duże owrzodzenia, >2,0 cm
Zajęta powierzchnia z owrzodzeniami	Brak	<10%	10-30%	>30%
Zajęta chorobowo powierzchnia	Niezajęty segment	<50%	50-75%	>75%
Obecność zwężeń	Brak	Pojedyncze, możliwe do przejścia	Liczne, możliwe do przejścia	Brak możliwości przejścia

Tabela 7. Prosta endoskopowa skala do oceny choroby Leśniowskiego- Crohna- Simple Endoscopic Score for Crohn Disease (SES-CD)

Źródło: Daperno M., D'Haens G., Van Assche G., Baert F., Bulois P., Maunoury V., Sostegni R., Rocca R., Pera A., Gevers A., Mary J.Y., Colombel J.F., Rutgeerts P., *Development and validation of a new, simplified endoscopic activity score for Crohn's disease: the SES-CD*, *Gastrointestinal Endoscopy*, 2004; 60 (4): 505-512.

	Jelito kręte		Wstępnicai kątnica		Poprzecznicza		Zstępnicai esica		Odbytnica		Suma
Obecność owrzodzeń 0-3		+		+		+		+		+	
Zajęta powierzchnia z owrzodzeniami 0-3		+		+		+		+		+	
Zajęta chorobowo powierzchnia 0-3		+		+		+		+		+	
Obecność zwężeń 0-3		+		+		+		+		+	
Suma czynników										=	Suma
Ilość zajętych segmentów										=	n
Suma – 1,4 x n										=	SES-CD

Tabela 7A. Sposób obliczania punktacji prostej endoskopowej skali do oceny choroby Leśniowskiego-Crohna

Źródło: Daperno M., D'Haens G., Van Assche G., Baert F., Bulois P., Maunoury V., Sostegni R., Rocca R., Pera A., Gevers A., Mary J.Y., Colombel J.F., Rutgeerts P., *Development and validation of a new, simplified endoscopic activity score for Crohn's disease: the SES-CD*, *Gastrointestinal Endoscopy*, 2004; 60 (4): 505-512.

1.6.2.3. Skala Rutgeerts- Rutgeerts score

Jest to skala wyłącznie stosowana w celu oceny nawrotów pooperacyjnych na poziomie zespolenia krętniczno- biodrowego. Po resekcji leczniczej choroby Leśniowskiego- Crohna skumulowana częstość nawrotów objawowych po 3 latach wynosi około 50%. Wykazano, że w badaniu endoskopowym można wykryć cechy nawrotu endoskopowego nawet u 60- 70%

pacjentów po 6– 12 miesiącach. Stwierdzono również, że nasilenie nawrotu endoskopowego pozwala przewidzieć dalszy przebieg kliniczny. Jeśli nie wystąpi nawrót endoskopowy lub wystąpi jedynie łagodny (mniej niż pięć owrzodzeń aftowych) w ciągu pierwszego roku po resekcji, wskaźnik nawrotu objawów w ciągu 7 lat wynosi 9%. U wszystkich pacjentów z ciężkim nawrotem endoskopowym powrót objawów nastąpi w ciągu 4 lat. Wynik skali Rutgeerts koreluje z ryzykiem nawrotu objawów: ryzyko wystąpienia objawów choroby w ciągu 5 lat po pooperacyjnej kontroli endoskopowej u ok 6% pacjentów sklasyfikowanych jako i0 i i1 u 27% pacjentów sklasyfikowanych jako i2, u 63% dla pacjentów w stopniu i3 oraz u 100% dla pacjentów i4.

Stopień	Endoskopowe zmiany
i0	Brak zmian w dystalnym jelicie krętym
i1	≤ 5 aftowych owrzodzeń
i2	>5 zmian aftowych, z normalną błoną śluzową pomiędzy zmianami
i3	Głębokie aftowe zapalenie jelita krętego, z rozlegle zmienioną zapalnie błoną śluzową
i4	Rozległe zmiany zapalne, duże owrzodzenia, guzki (nodules) i/lub przewężenia

Tabela 8. Skala Rutgeerts- Rutgeerts score

Źródło: Rutgeerts P., Geboes K., Vantrappen G., Beyls J., Kerremans R., Hiele M., *Predictability of the postoperative course of Crohn's disease*, Gastroenterology, 1990; 99 (4): 956-963.

1.6.3. Histologiczna ocena aktywności choroby

1.6.3.1. System oceny dla choroby Leśniowskiego- Crohna- Scoring System for Crohn's Disease

Najdokładniejszą skalą używaną do oceny histologicznej w chorobie Leśniowskiego-Crohna jest Scoring System for Crohn's Disease. Wykorzystuje się ją do pomiaru aktywności choroby na podstawie wyników badań przeprowadzanych pod mikroskopem w wycinkach z biopsji jelita, które są pobierane podczas badania endoskopowego. Biopaty są poddane

specjalnej obróbce i oceniane pod mikroskopem przez patologa, który ocenia aktywność choroby za pomocą wskaźnika punktacji histologicznej.

Nie ma ujednoliconego systemu oceny histologicznej do estymacji aktywności choroby w NZJ, chociaż w przeszłości pojawiało się wiele propozycji. Histologiczna ocena aktywności choroby zwykle opiera się na kombinacji obrazu mikroskopowego w oparciu o obecność neutrofilów i cech uszkodzenia nabłonka.

Dzieje się tak dlatego, iż neutrofile można wiarygodnie rozpoznać i uwalniają one czynniki uszkodzające tkanki. Status aktywności innych komórek zapalnych, takich jak makrofagi czy limfocyty też nie jest bez znaczenia [57].

Histologic variable	Score
Epithelial damage	0-2
Architectural changes	0-2
Mononuclear infiltrate in LP	0-2
PMN infiltrate in LP	0-2
PMN infiltrate in epithelium	1-3
Erosion/ulcers	0-1
Granulomas	0-1
Proportion of biopsies affected	0-3

PMN – polymorphonuclear leukocytes

Tabela 9. System oceny dla choroby Leśniowskiego- Crohna- Scoring System for Crohn's Disease

Źródło: D'Haens G., Geboes K., Peeters M., i wsp., Early lesions caused by infusion of intestinal contents in excluded ileum in Crohn's disease, *Gastroenterology*, 1998; 114:262-267.

1.6.4. Krytyczna ocena skal służących do oceny aktywności i przebiegu choroby Leśniowskiego- Crohna

Podstawową wadą CDAI są subiektywne czynniki, które podlegają ocenie takie jak, np. samopoczucie chorego, które nie zawsze musi być związane z przebiegiem choroby. CDAI nie jest też dobrym narzędziem do oceny aktywności CD u pacjentów z zaawansowanymi przetokami oraz u chorych po operacji z pozostawieniem przetoki (ileo- lub kolostomią) [58]. Chociaż badanie endoskopowe pozostaje złotym standardem do rozpoznania i oceny aktywności CD, ma ono również wiele ograniczeń. Jest nim przede wszystkim zakres badania. Ileokolonoskopia bada tylko okrężnicę i kilka centymetrów końcowego odcinka jelita krętego.

Jeśli przygotowanie pacjenta jest nieodpowiednie nie ma też pełnej możliwości oceny śluzówki jelita. Alternatywą jest oczywiście enteroskopia, która jest jednak nadal dość rzadko stosowana. Procedury endoskopowe i powiązane z nimi badania histopatologiczne mogą oceniać tylko powierzchowną warstwę błony śluzowej jelit, z pominięciem zmian przezściennych i pozajelitowych choroby, co również stanowi istotne ograniczenie ich zastosowania do rozpoznania choroby i monitorowania jej przebiegu. Często zdarza się też że wykorzystywana w ocenie aktywności choroby skala nie koreluje ze stanem klinicznym pacjenta.

1.7. Diagnostyka

Zgodnie z wytycznymi Europejskiej Organizacji Choroby Leśniowskiego- Crohna i Wrzodziejącego Zapalenia Jelita Grubego- European Crohn's Colitis Organisation (ECCO) z 2018 roku, nie ma pojedynczego standardu diagnostycznego do rozpoznania choroby Leśniowskiego- Crohna. Jej rozpoznanie opiera się na kombinacji objawów klinicznych, wyników badań: biochemicznych, mikrobiologicznych stolca, endoskopowych, obrazowych i histologicznych.

W celu postawienia diagnozy choroby u każdego pacjenta powinno się wykonać badania biochemiczne z uwzględnieniem pełnej morfologii krwi, stężeń białek ostrej fazy [np. białko C-reaktywne, fibrynogen, ferrytyna, haptoglobina, prokalcytonina], poziomu elektrolitów, aktywności enzymów wątrobowych. Należy też zbadać kał pod kątem mikrobiologicznym, w tym w kierunku zakażenia *Clostridioides (Clostridium) difficile* [59].

W obrazie morfologicznym krwi można stwierdzić trombocytozę świadcząca o nasileniu stanu zapalnego, niedokrwistość o różnej etiologii i leukocytozę. Obecność wysokich wartości markerów stanu zapalnego (np. CRP, trombocytoza) wyraźnie koreluje z nasileniem objawów klinicznych. Jednak laboratoryjne markery stanu zapalenia mogą być w NZJ prawidłowe, a podwyższone wskaźniki zapalenia niestety nie pozwalają odróżnić NZJ od tła zakaźnego zapalenia okrężnicy. Stosunkowo nowymi markerami stanu zapalnego błony śluzowej jelit wykorzystywanymi w diagnostyce nieswoistych zapaleń jelita są stężenia kalprotektyny i laktoferyny w kale.

Kalprotektyna jest białkiem pochodzącym z neutrofilii, należącym do białek ostrej fazy. Badanie stężenia tego białka w kale ma praktyczne zastosowanie w diagnostyce różnicowej nieswoistych chorób zapalnych jelit i zaburzeń czynnościowych oraz monitorowaniu postępu zdiagnozowanej już NZJ. Badania wskazują, że spośród wielu kałowych markerów stanu

zapalnego z endoskopowym stopniem nasilenia stanu zapalnego najlepiej koreluje stężenie kalprotektyny. Zwiększenie stężenia kalprotektyny w kale w przebiegu NZJ wynika ze zwiększonej migracji komórek zapalnych do światła jelita.

Nie ma dokładnej wartości odcięcia stężenia kalprotektyny w kale, która odróżnia NZJ od czynnościowych chorób jelit. Dobrą dokładność diagnostyczną można uzyskać przy punkcie odcięcia 150 µg/g, jak wykazało prospektywne badanie obserwacyjne przeprowadzone przez Lozoya Angulo i wsp. [60]. Enzym ten nie pozwala rozróżnić NZJ od innych przyczyn zapalenia jelit- zwiększone jego stężenie w kale jest charakterystyczne dla chorób nowotworowych jelita grubego, chorób reumatycznych, zapalenia trzustki i zapalenia płuc.

Luźne stolce utrzymujące się przez ponad 6 tygodni zazwyczaj pozwalają odróżnić zapalenie jelita grubego związane z NZJ od większości przypadków biegunki zakaźnej. W trakcie diagnozowania należy zbadać próbki stolca, aby wykluczyć infekcje powszechnymi patogenami np. *Clostridioides (Clostridium) difficile*. Dodatkowe badania mikrobiologiczne powinny być ukierunkowane poprzez wywiad, uwzględniając podróże zagraniczne odbyte przez pacjenta.

Zgodnie z aktualnymi zaleceniami stężenie kalprotektyny w kale nie może zastąpić badań endoskopowych, ale pozwala ograniczyć ich liczbę w trakcie monitorowania przebiegu choroby.

U 40– 80% chorych na wrzodziejące zapalenie jelita grubego w surowicy występują okołojądrowe przeciwciała przeciwko granulocytom (pANCA), natomiast w chorobie Leśniowskiego- Crohna około 60% chorych posiada przeciwciała przeciwko drożdżom *Saccharomyces cerevisiae* (ASCA). Pomimo uzyskania dodatniego wyniku testu na przeciwciała pANCA, u większości chorych na CU i CD jego czułość i specyficzność nie wystarcza do rozpoznania schorzenia. Podobnie niepewne diagnostycznie jest znaczenie przeciwciał ASCA, stwierdzanych u osób z chorobą Leśniowskiego- Crohna oraz rzadziej, z wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego [61, 62]. Przeciwciała te są wykrywane metodą immunofluorescencji pośredniej i przy pomocy immunoenzymatycznego testu fazy stałej- enzyme- linked immunosorbent assay (ELISA). Przeciwciała przeciwko ASCA oceniane są w klasie immunoglobulin A i G. Zgodnie z aktualnym stanowiskiem ECCO testy te mogą służyć jedynie jako badania dodatkowe dla uzupełnienia diagnostyki, a nie potwierdzenia rozpoznania. Charakteryzują się dużą swoistością lecz małą czułością w NZJ i nie mają znaczenia w diagnostyce różnicowej tych chorób.

Wartość diagnostyczna antyglikanów i przeciwciał przeciwdrobnoustrojowych, takich jak anty-OmpC i anty-CBir1 jest niska [63]. Przeciwciała anty-CBir1, czyli przeciwko *Clostridium*

species są stwierdzane u około 50% pacjentów z CD. Z kolei przeciwciała anty-OmpC, czyli przeciwko *Escherichia coli* są związane z szybko postępującą CD.

Istnieje ponad 250 pojedynczych polimorfizmów nukleotydów (SNP) związanych z podatnością na zachorowanie na nieswoiste zapalenia jelit. Mimo tego, badania genetyczne dla typowych wariantów, nie pozwalają na rozpoznanie nieswoistego zapalenia jelit.

Można zapobiec ciężkim infekcjom podczas immunosupresji, jeśli pacjent jest odpowiednio wcześniej zaszczepiony. Przed szczepieniem należy wykonać diagnostykę serologiczną w kierunku WZW A, WZW B, odry i ospy wietrznej, zaleca się też badania w kierunku WZW C, EBV i HIV [64]. Warto też wykonać badanie przesiewowe w kierunku utajonej gruźlicy.

W celu wiarygodnego rozpoznania wrzodziejącego zapalenia jelita grubego i choroby Leśniowskiego- Crohna, należy wykonać ileokolonoskopię z pobraniem co najmniej dwóch wycinków z regionów objętych stanem zapalnym. Dodatkowe biopsje należy pobrać z regionów nieobjętych procesem zapalnym oraz z każdego odcinka okrężnicy. Najbardziej charakterystycznymi cechami endoskopowymi w CD są zmiany nieciągle, obecność zwężeń i przetok oraz zajęcie okolicy okołodbytniczej. Ze względu na zwiększone ryzyko perforacji jelita, pełna ileokolonoskopia nie jest zwykle zalecana w przypadku ostrego, ciężkiego zapalenia jelita grubego. Jednak w badaniu Terheggena i wsp. nie wykazano związku między wskaźnikiem powikłań endoskopowych a aktywnością choroby [65].

Zapalenie jelita grubego na tle infekcyjnym od nieswoistego zapalenia jelit różni się mikroskopowo zachowaną architekturą krypt i cechami charakterystycznymi dla procesu zapalnego, aczkolwiek w bardzo wczesnym NZJ architektura może zostać zachowana. W diagnostyce różnicowej należy uwzględnić też segmentalne zapalenie jelita grubego związane z zapaleniem uchyłków (SCAD) i niedokrwienne zapalenie jelita grubego [66].

Ziarniniaki obecne w architektonice krypt, w połączeniu z ogniskowym lub niejednorodnym przewlekłym zapaleniem, bądź obecnością mucyny w miejscach objętych aktywnym procesem zapalnym, są cechami histologicznymi CD. Obecność jednej cechy histologicznej nie jest uważana za diagnostyczną, choć nie są dostępne żadne dane dotyczące liczby parametrów, które musi spełniać wycinek histologiczny, pobrany podczas badania endoskopowego, przed postawieniem pewnej diagnozy CD.

U pacjentów z klinicznym podejrzeniem CD oraz z prawidłowym obrazem endoskopowym należy rozważyć endoskopię kapsułkową jelita cienkiego lub wykonanie przekrojowego badania obrazowego.

Pacjenci z objawami ze strony górnego odcinka przewodu pokarmowego mogą odnieść korzyść z badania endoskopowego tego odcinka. Kwestią dyskusyjną jest wykonywanie tego badania u

chorych bezobjawowych [67]. Można je wykonać, by ocenić całkowitą rozległość schorzenia, gdyż prawdopodobnie odsetek asymptomatycznych chorych z CD z zajęciem górnej części przewodu pokarmowego jest wyższy niż dotychczas sądzono. Badanie endoskopowe górnego odcinka przewodu pokarmowego jest konieczne u pacjentów z podejrzeniem współistniejącej choroby trzewnej.

Proktosigmoidoskopia lub ileokolonoskopia powinny być wykonywane rutynowo u wszystkich pacjentów z okołodbytniczą postacią CD w celu oceny rozległości choroby, nasilenia zapalenia wewnątrz światła jelita, obecności otworów wewnętrznych oraz wykluczenia powikłań, takich jak zwężenia i rak.

Samuel i wsp. badali chorych z CD, u których wykonano enterografię w tomografii komputerowej (TK) oraz ileokolonoskopię. Pośród chorych z prawidłowym wynikiem ileokolonoskopii, u 53,7% stwierdzono aktywne zmiany zapalne w jelicie cienkim w enterografii TK [68].

Tomografia komputerowa oraz rezonans magnetyczny (MR) są używane do oceny aktywności i zasięgu choroby w obrębie jelita cienkiego poprzez ewaluację grubości ściany i zwiększone wzmocnienie kontrastu dożylnego. Badania te wykazują podobną, wysoką czułość i swoistość w diagnostyce zmian w jelicie cienkim [69]. Badanie MR ze względu na brak promieniowania, powinno być preferowane zwłaszcza u młodych pacjentów. W wielośrodkowym badaniu przeprowadzonym w Wielkiej Brytanii z udziałem 284 nowozdiagnozowanych lub podejrzewanych pacjentów z chorobą Leśniowskiego- Crohna, wykazano większą czułość i swoistość MR w ocenie rozległości choroby jelita w porównaniu do badania ultrasonograficznego jelit (80% > 70%, 95% > 81%) [70].

Na podstawie przeglądu systematycznego oceniono, że efektywność diagnostyczna endoskopii kapsułkowej jest porównywalna do enterografii MR i USG jelit, z wyjątkiem proksymalnej części jelita cienkiego, gdzie wykazuje wyższość [71]. Oczywiście jeśli objawy kliniczne wskazują na obturacyjną lub zwężającą postać CD z zajęciem jelita cienkiego, należy zamiast endoskopii kapsułkowej wykonać przekrojowe badania obrazowe.

Wykluczając, na podstawie wywiadu chorobowego, stosowanie niesteroidowych leków przeciwzapalnych przez co najmniej 1 miesiąc przed badaniem endoskopią kapsułkową, stwierdzenie co najmniej trzech owrzodzeń jelita cienkiego sugeruje rozpoznanie CD [72].

U pacjentów z podejrzeniem CD wysuniętym na podstawie MR lub endoskopii kapsułkowej jelita cienkiego, przy prawidłowym wyniku klasycznej ileokolonoskopii, można wykonać enteroskopię, jeśli diagnoza wymaga potwierdzenia endoskopowego i histologicznego [73].

1.8. Leczenie choroby Leśniowskiego- Crohna

Dynamiczny wzrost liczby zachorowań na nieswoiste zapalenia jelit spowodował intensyfikację badań naukowych nie tylko dotyczących epidemiologii, etiopatogenezy i diagnostyki tych chorób, ale również nowych narzędzi terapeutycznych.

Wiele doświadczeń w leczeniu NZJ zaczerpnięto z reumatologii, mając na uwadze podobne patomechanizmy, głównie immunologiczne.

Aktualnie w leczeniu farmakologicznym choroby Leśniowskiego- Crohna stosujemy następujące grupy leków:

1. Leki przeciwzapalne:

- aminosalicylany (np. mesalazyna, sulfasalazyna),

- glikokortykosteroidy (GKS) (np. prednizon, prednizolon, hydrokortyzon).

2. Leki immunosupresyjne (np. azatiopryna, 6- merkaptopuryna, metotreksat).

3. Leki biologiczne (np. infliksymab, adalimumab, wedolizumab, ustekinumab).

4. Antybiotyki (np. cyprofloksacyna, metronidazol).

1.8.1. Leki przeciwzapalne

1.8.1.1. Aminosalicylany

Pierwszym skutecznym lekiem stosowanym w nieswoistych zapaleniach jelita grubego była sulfosalazyna. Przypadkowe obserwacje udowodniły, że lek ten stosowany u osób z bólami stawów powodował ustąpienie biegunki u pacjentów z CU.

Późniejsze badania wykazały, że za efekt ten odpowiedzialna jest aktywna substancja sulfosalazyny czyli kwas 5-aminosalicylowy (5-ASA, mesalazyna), podczas gdy sulfapyrydyna (związek z grupy sulfonamidów) odpowiada za wiele niepożądanych efektów wywołanych stosowaniem leku. Wydaje się, że mesalazyna działa na komórki nabłonka okrężnicy miejscowo przeciwzapalnie. U pacjentów z przewlekłą chorobą zapalną jelita produkcja metabolitów kwasu arachidonowego przez błonę śluzową, zarówno na drodze cyklooksygenazy, jak i lipooksygenazy, jest zwiększona i uważa się, że mesalazyna łagodzi stan zapalny poprzez blokowanie cyklooksygenazy i hamowanie produkcji prostaglandyny w okrężnicy. Mesalazyna hamuje też aktywność NFκB, a w konsekwencji produkcję kluczowych

prozapalnych cytokin. Jedynym głównym metabolitem mesalazyny jest kwas N-acetylo-5-aminosalicylowy, który jest farmakologicznie nieaktywny.

Eliminacja wchłoniętej mesalazyny ma miejsce w nerkach, po zmetabolizowaniu do kwasu N-acetylo-5-aminosalicylowego (acetylacja).

W cząsteczce sulfosalazyny, sulfapirydyna i 5-ASA są połączone wiązaniem dwuazowym. Wiązanie to umożliwia przedostanie się preparatu w formie niezmięnionej do okrężnicy. W jelicie grubym pod wpływem azoreduktaz bakteryjnych następuje rozerwanie tego wiązania, a w konsekwencji uwolnienie 5-ASA i sulfapirydyny. Preparatami o podobnej budowie zawierającymi wiązanie dwuazowe są olsalazyna i balsalazyd

Oprócz wiązania dwuazowego wprowadzono także inne sposoby na dostarczenie mesalazyny do jelita grubego. Powstały preparaty doustne o opóźnionym wchłanianiu, czyli rozpoczynającym się dopiero w dystalnym odcinku jelita krętego lub których uwalnianie jest przedłużone- zaczyna się w dwunastnicy i obejmuje całe jelito cienkie oraz okrężnicę. Mesalazyna w preparatach w formie tabletek o opóźnionym uwalnianiu jest otoczona półprzepuszczalną żywicą (Eudragit), której obecność powoduje, że uwalnianie leku jest zależne od pH [74]. Uwalnianie mesalazyny, wytwarzanej w formie tabletek dojelitowych, rozpoczyna się dopiero w końcowym odcinku jelita krętego i przynajmniej w teorii obejmuje całe jelito grube. Istnieje też preparat mesalazyny w tabletkach zawierający mikrogranulki powleczone etylocelulozą. Dzięki temu jej uwalnianie jest przedłużone i ciągłe, bo nie zależy od pH- rozpoczyna się w dwunastnicy, a kończy w odbytnicy [75].

Dostępne są preparaty 5-ASA, w których zmieniono formułę uwalniania substancji czynnej, na umożliwiającą jej stosowanie raz dziennie. Takimi preparatami są: Multimatrix System Mesalamine (MMX), czyli mesalazyna osadzona w wielomatrixowej strukturze powleczonej otoczką odporną na działanie kwaśnej treści oraz preparat mesalazyny w postaci granulatu. W preparacie MMX tabletkę otoczona jest polimerową otoczką- jej rozpuszczenie zależy od pH i następuje dopiero w dystalnej części jelita cienkiego. Substancją aktywną jest mesalazyna wbudowana w lipofilną macierz, która ulega dyspersji i nabiera właściwości hydrofilnych- dzięki temu pod wpływem treści jelitowej przekształca się w żel, z którego powoli i stopniowo na całej długości jelita jest uwalniana. Farmakologiczny profil granulowanych postaci mesalazyny podawanej w saşetkach umożliwia jej stosowanie raz na dobę.

Wg wytycznych ECCO z listopada 2019 nie zaleca się stosowania preparatów kwasu 5-acetylosalicylowego zarówno do indukcji remisji, jak i do podtrzymywania remisji choroby wywołanej uprzednio lekami.

Eksperti ECCO przeprowadzili metaanalizę siedmiu prac badawczych, w których porównano stosowanie doustnego 5-ASA lub sulfasalazyny z placebo u pacjentów z łagodną do umiarkowanej postacią choroby obejmującej jelito kręte, okolicę krętniczko- kątniczą i okrężnicę. Otrzymywana dawka mesalazyny wahała się od 1 do 3,2 g na dzień- nie stwierdzono istotnego wpływu na indukcję remisji klinicznej.

Z kolei połączona analiza trzech badań z podwójnie ślełą próbą, kontrolowanych placebo, dotyczących preparatu 5-ASA o powolnym uwalnianiu, wykazała zmniejszenie wskaźnika aktywności choroby Leśniowskiego- Crohna (CDAI) w przypadku stosowania mesalazyny w porównaniu z placebo. Jednak spadek o 18 punktów w skali CDAI nie był klinicznie istotny [76].

Zwiększone ryzyko rozwoju raka jelita grubego (CRC) w nieswoistych chorobach zapalnych jelit jest znanym od dawna faktem. Ryzyko zachorowania na raka jelita grubego w NZJ zależy od rozległości choroby, jej aktywności i czasu trwania, a także dodatkowych czynników współistniejących, jak np. dodatni wywiad rodzinny w kierunku CRC czy też współistnienie PSC. Mesalazynie przypisuje się znaczenie chemioprewencyjne w stosunku do raka jelita grubego w NZJ. Do molekularnych mechanizmów potencjalnego działania chemoprewencyjnego mesalazyny należą: wpływ na cykl komórkowy (zwiększenie stabilności genomu i zmniejszenie potencjalnej karcinogenezy), oddziaływanie na ścieżkę sygnałową TNF- α /TGF, modulacja ścieżki sygnałowej WNT/ β -katenina, działanie antybakteryjne, hamowanie cyklooksygenazy 2 i fosfolipazy D, a także działanie antyoksydacyjne [77].

W wytycznych Polskiego Towarzystwa Gastroenterologii (PTG-E) opublikowanych w 2010 roku eksperci byli zgodni, że stosowanie 2 g mesalazyny na dobę ma działanie chemoprewencyjne.

W badaniu opublikowanym w 2010 przeanalizowano dane 1594 pacjentów z nieswoistymi chorobami zapalnymi jelit, wśród których zidentyfikowano 30 pacjentów z CRC. Wykazano, że mesalazyna w dawce większej lub równej 4,5 g zmniejszała ryzyko CRC o 94,6%; istotnie zmniejszała także to ryzyko kwas foliowy (89%) [78].

W metaanalizie z 2017 łącznie przeanalizowano 15460 pacjentów w celu zbadania zarówno ryzyka CRC, jak i chemoprewencyjnego wpływu mesalazyny. Udowodniono ewidentny chemoprewencyjny efekt mesalazyny, zmniejszający ryzyko CRC, natomiast nie zaobserwowano ewidentnego jej wpływu na rozwój dysplazji w jelicie. Efekt był widoczny zarówno we wrzodziejącym zapaleniu jelita grubego, jak i chorobie Leśniowskiego- Crohna dotyczącej jelita grubego, ale był zdecydowanie wyraźniejszy u chorych z CU. Według

autorów dawka mesalazyny większa niż 1,2 g na dobę skutecznie zapobiega CRC w tej grupie chorych [79].

Eksperti ECCO, jak i wielu innych praktyków nie zalecają mesalazyny w CD- wyjątkiem wydaje się jedynie lokalizacja zmian w obrębie jelita grubego, ponieważ wiele badań wskazuje na korzystne działanie chemoprewencyjne w tym przypadku [80].

1.8.1.2. Glikokortykosteroidy

Wieloletnie obserwacje i badania nad komórkami zapalnymi pozyskiwanymi z materiałów histopatologicznych wycinków z jelit oraz częste współwystępowanie objawów pozajelitowych o podłożu immunologicznym, doprowadziły w konsekwencji do zastosowania w leczeniu NZJ kortykosteroidów.

Pierwsze randomizowane, kontrolowane badanie dotyczące działania hydrokortyzonu w CU dowiodło, że lek ten jest niezwykle skuteczny zwłaszcza w leczeniu ciężkiej postaci wrzodziejącego zapalenia jelita grubego, które wcześniej wiązało się ze znaczną śmiertelnością. Dowody z kohortowych badań populacyjnych sugerują, że chociaż mniej niż połowa pacjentów z nieswoistym zapaleniem jelit wymaga leczenia tymi lekami, zapotrzebowanie na kortykosteroidy wiąże się z gorszym rokowaniem, w tym zwiększonym ryzykiem operacji i niepełnosprawnością.

Do glikokortykosteroidów należą, np. prednizon, prednizolon, metyloprednizolon, hydrokortyzon, budezonid.

Prednizon jest syntetyczną pochodną kortyzonu, wykazującą działanie przeciwzapalne, przeciwalergiczne dłuższe i ok. 3,5 razy silniejsze niż kortyzon a słabsze działanie mineralotropowe. Powoduje on spadek ilości leukocytów i ich adhezji do śródbłonka naczyń w ognisku zapalnym, hamuje proces fagocytozy i rozpad lizosomów, zmniejsza liczbę limfocytów, eozynofili, monocytów, blokuje zależne od immunoglobuliny (Ig) E wydzielanie histaminy i leukotrienów. Hamuje syntezę i uwalnianie cytokin: interferonu γ , interleukin IL-1, IL-2, IL-3, IL-6, TNF- α , GM-CSF. Hamując aktywność fosfolipazy A2 poprzez lipokortynę, nie dopuszcza do uwalniania kwasu arachidonowego, a w konsekwencji do syntezy mediatorów zapalenia (leukotrienów i prostaglandyn). Hamuje przepuszczalność naczyń kapilarnych, zmniejsza obrzęk. Jest metabolizowany w wątrobie i wydalany przez przewód pokarmowy. Przez nerki wydalany jest w 1- 5% a 10- 20% jako prednizolon.

Prednizolon jest także syntetyczną pochodną kortyzonu. Wykazuje działanie przeciwzapalne, immunosupresyjne, mineralokortykoidowe i hamuje reakcje alergiczne. Mechanizm działania jest taki sam jak prednizonu. Dostępność biologiczna po podaniu doustnym wynosi 70- 95%. Jest metabolizowany w wątrobie i wydalany z żółcią oraz moczem w 17- 35%. Trimetylooctan prednizonu jest pochodną wyłącznie do stosowania miejscowego, dobrze przenika do skóry właściwej i prawie się nie wchłania do krążenia ogólnego. Wodorobursztynian prednizonu-pochodna rozpuszczalna w wodzie przeznaczona jest do stosowania pozajelitowego.

Metyloprednizolon w porównaniu z prednizolonem wykazuje silniejsze działanie przeciwzapalne, natomiast w mniejszym stopniu wpływa na zatrzymanie sodu i wody w organizmie. Mechanizm działania jest podobny jak wspomnianych poprzednio GKS. Działa głównie wewnątrzkomórkowo- na poziomie DNA, modyfikuje syntezę niektórych enzymów i dlatego szczyt działania farmakologicznego występuje z opóźnieniem w stosunku do szczytowych stężeń we krwi.

Hydrokortyzon jest głównym kortykosteroidem kory nadnerczy otrzymywanym syntetycznie. W stężeniu fizjologicznym zapewnia równowagę metaboliczną gospodarki białkowo-węglowodanowej, zwiększa wytwarzanie glikogenu i rozpad białek w wątrobie, a także powoduje mobilizację tłuszczów i zwiększenie stężenia wolnych kwasów tłuszczowych w osoczu. Wykazuje niewielką aktywność mineralokortykosteroidową. W większych stężeniach wykazuje działanie przeciwzapalne, przeciwalergiczne i przeciwświądowe. Wpływa objawowo na rozwój zapalenia, nie działając na przyczynę, w podobnym mechanizmie jak wyżej wspomniane GKS. Wchłania się dobrze z przewodu pokarmowego, w ponad 90% wiąże się z białkami osocza, wydalany jest głównie z moczem.

Budezonid jest syntetycznym glikokortykosteroidem niehalogenowym o bardzo silnym miejscowym działaniu przeciwalergicznym i przeciwzapalnym. Wpływa objawowo na rozwój zapalenia, nie działając na przyczynę w mechanizmach uprzednio wspomnianych pozostałych GKS. Jest mieszaniną dwóch diastereoizomerów: 22R i 22S. Epimer 22R charakteryzuje się 2–3-krotnie silniejszym działaniem przeciwzapalnym.

Po podaniu doustnym dostępność biologiczna wynosi 9- 12%. W 85- 90% wiąże się z białkami osocza. W 90% ulega biotransformacji w wątrobie z udziałem izoenzymu CYP3A4 cytochromu P-450 do metabolitów o małej aktywności. Aktywność głównych metabolitów, tj. 6- β -hydroksybudezonidu i 16- α -hydroksyprednizonu wynosi <1% aktywności związku macierzystego. Jest wydalany w postaci metabolitów głównie przez nerki.

Przyjmuje się, że 5 mg prednizonu lub prednizolonu wykazuje działanie przeciwzapalne równoważne 4 mg metyloprednizolonu lub triamcynolonu, 0,75 mg deksametazonu, 0,6 mg betametazonu lub 20 mg hydrokortyzonu.

Wg najnowszych wytycznych ECCO, zaleca się stosowanie budezonidu celem indukcji remisji klinicznej u pacjentów z postacią łagodną lub umiarkowaną choroby Leśniowskiego- Crohna, ograniczonej do jelita krętego lub/i wstępniczy.

W 3 randomizowanych badaniach kontrolnych, ocenionych przez Cochrane, porównano budezonid w dawce 9 mg/dobę z placebo. Steryd ten wykazał wyższość nad placebo w indukowaniu klinicznej odpowiedzi i remisji u pacjentów z łagodną postacią CD w jelicie cienkim i/lub wstępniczy.

W porównaniu do klasycznych steroidów, które są zwykle związane z wieloma ogólnoustrojowymi skutkami ubocznymi, budezonid wykazywał wysoką miejscową aktywność przeciwzapalną oraz niską ogólnoustrojową absorpcję i biodostępność, a zatem miał lepszy profil bezpieczeństwa.

Wytyczne ECCO sugerują też stosowanie, u pacjentów z czynną chorobą Leśniowskiego- Crohna o nasileniu od umiarkowanego do ciężkiego, ogólnoustrojowych kortykosteroidów do indukcji odpowiedzi klinicznej i remisji.

W dwóch randomizowanych badaniach kontrolnych oceniono skuteczność ogólnoustrojowych kortykosteroidów (prednizolon lub metyloprednizolon) w porównaniu z placebo w leczeniu choroby Leśniowskiego- Crohna o nasileniu od umiarkowanej do ciężkiej. Pacjenci otrzymywali metyloprednizolon w dawce 48 mg na dobę, które stopniowo były redukowane do dawki 12 mg [81]. Z kolei dawki prednizolonu wynosiły od 0,50 do 0,75 mg/kg przy maksymalnej dawce dobowej 60 mg- dawki zmniejszano o 5 mg tygodniowo w okresie od 8 do 12 tygodni. Odpowiedź kliniczna była częstsza u pacjentów otrzymujących metyloprednizolon w porównaniu z placebo (93,6% vs 53%). Stwierdzono, że kortykosteroidy są dwukrotnie bardziej skuteczne w wywoływaniu remisji klinicznej niż placebo w dwóch badaniach z udziałem 267 pacjentów [82].

Główną różnicą między prednizonem a metyloprednizolonem jest to, że metyloprednizolon jest również dostępny w postaci do wstrzyknięć, co sprawia, że jest przydatny jeśli proces zapalny ma ciężki przebieg i wymaga szybkiego działania. Postać do wstrzykiwań umożliwia szybkie podawanie większych dawek.

Metyloprednizolon jest nieco silniejszy od prednizonu, dlatego stosuje się mniejszą dawkę (4 mg metyloprednizolonu odpowiada około 5 mg prednizonu). Ponadto prednizon jest również

dostępny w postaci doustnej w stanie płynnym, stąd jest bardziej przystępny dla dzieci niż doustny metyloprednizolon.

U około 20- 45% chorych występuje steroidooporność lub steroidozależność. Steroidooporność oznacza brak odpowiedzi na czterotygodniowe leczenie prednizonem (lub jego równoważnikiem). Steroidozależność to brak możliwości odstawienia prednizonu (lub równoważnika) albo obniżenia dawki poniżej 10 mg na dobę bez nawrotu objawów lub zaostrzenie występujące w ciągu 3 miesięcy od zakończenia leczenia.

1.8.2. Leki immunosupresyjne

Podobnie jak w chorobach reumatoidalnych w leczeniu NZJ znalazły zastosowanie klasyczne leki immunosupresyjne czyli pochodne tiopuryn i metotreksat.

Pierwsze badania z zastosowaniem tiopuryn w chorobie Leśniowskiego- Crohna nie przyniosły zadowalających wyników. Przełomem było ustalenie właściwej dawki oraz czasu trwania leczenia. Po publikacji badania Presenta i wsp. 6-merkaptopuryna i azatiopryna ugruntowały swoje miejsce jako podstawowe leki dla pacjentów opornych na steroidy lub steroidozależnych. Leki te są też skuteczne w przetokowej postaci choroby Leśniowskiego- Crohna. Z kolei metotreksat wykazuje skuteczność w steroidozależnej chorobie Leśniowskiego- Crohna- zarówno krótkoterminowo, aby wywołać remisję wolną od steroidów, jak i długoterminowo, dla jej podtrzymania.

Azatiopryna jest prolekiem 6-merkaptopuryny, po raz pierwszy zsyntetyzowanej w 1956 roku w celu uzyskania pochodnej 6-merkaptopuryny o lepszym indeksie terapeutycznym.

Azatiopryna jest lekiem immunosupresyjnym, którego działanie poprzez modulację Rac1 wywołuje apoptozę limfocytów T, a także inne nieznane efekty immunosupresyjne. Rac1 to małe (~ 21kDa) sygnalizacyjne białko G, należące do podrodziny Rac rodziny Rho GTPaz. Jest plejotropowym regulatorem wielu procesów komórkowych, w tym cyklu komórkowego, adhezji komórkowej, ruchliwości (poprzez sieć aktynową) i różnicowania nabłonka.

Azatiopryna, prawdopodobnie poprzez alkilację, blokuje grupy sulfhydrylowe, dzięki uwalnianiu 6-merkaptopuryny działa jak antymetabolit dla zasad purynowych. Prowadzi do zaburzenia syntezy DNA poprzez wbudowanie do łańcucha DNA tioanalogów puryn, a w konsekwencji hamuje biosyntezę kwasów nukleinowych i zapobiega proliferacji komórek uczestniczących w odpowiedzi immunologicznej. Po podaniu doustnym wchłania się w 27– 80%. Średnia dostępność biologiczna jest o ok. 26% mniejsza po podaniu leku z pokarmem lub

mlekiem w porównaniu do podania na czczo. Ponadto, azatiopryna ulega rozkładowi pod wpływem oksydazy ksantynowej w mleku. Ulega ona biotransformacji w wątrobie i nerkach, jest szybko rozkładana w ustroju do 6-merkaptopuryny i metylonitroimidazolu. 6-merkaptopuryna łatwo przenika do komórek, gdzie ulega przemianie do tioanalogów purynowych, jednak szybkość tej przemiany jest osobniczo zmienna. Dalej ulega przemianie do nieczynnego metabolitu- kwasu tiomoczowego, który jest wydalany z moczem. W moczu stwierdzono też w mniejszej ilości obecność innego metabolitu- 1-metylo-4-nitro-5-tioimidazolu. Metabolizm 6-merkaptopuryny zachodzi z udziałem wielu enzymów, są to m.in.: S-metylotransferaza tiopurynowa, oksydaza ksantynowa, dehydrogenaza monofosforanu inozyny, fosforybozylotransferaza hipoksantynowo-guaninowa, natomiast azatiopryna może być przekształcana w aktywną pochodną przez oksydazę aldehydową. Polimorfizmy w genach kodujących różne układy enzymów biorące udział w metabolizmie azatiopryny mogą świadczyć o zwiększonym ryzyku wystąpienia działań niepożądanych podczas leczenia azatiopryną. Brak jest danych dotyczących klirensu nerkowego oraz biologicznego okresu półtrwania azatiopryny; czas połowicznego rozpadu 6-merkaptopuryny wynosi 0,9 godziny. Azatiopryna jest wydalana w ok. 12% z kałem w postaci niezmienionej, natomiast dalsze 20-50% jest usuwane przez nerki w postaci niezmienionej i metabolitów. Może być też częściowo usuwana podczas dializy.

Działanie supresyjne azatiopryny ujawnia się dopiero po kilku tygodniach lub miesiącach leczenia, ma długi czas działania i wąski indeks terapeutyczny.

Wytyczne ECCO nie zalecają stosowania tiopuryn w monoterapii w celu wywołania remisji w postaci umiarkowanej i ciężkiej choroby Leśniowskiego- Crohna. W pięciu badaniach oceniano użycie tiopuryny do indukcji remisji klinicznej (12- 17 tyg) w porównaniu z placebo (przy użyciu CDAI lub wskaźnika Harveya- Bradshawa)- łącznie przeanalizowano 380 pacjentów. W 4 badaniach aktywną substancją była azatiopryna a w pozostałych merkaptopuryna. Analiza zbiorcza nie wykazała różnic w indukcji remisji między tiopurynami a placebo [83]. Zaleca się tiopuryny w utrzymaniu remisji u pacjentów steroidozależnych. Natomiast nie rekomenduje się wprowadzenia tych preparatów do utrzymania remisji u pacjentów z niedawno rozpoznaną chorobą CD.

ECCO aprobuje kontynuację leczenia tiopurynami u pacjentów z CD z długotrwałą remisją wskutek ich stosowania, gdyż zaprzestanie ich przyjmowania zwiększa ryzyko nawrotu choroby. Nie należy stosować w monoterapii tiopuryn celem wyleczenia przetok u pacjentów z CD z komplesem przetok okołoodbytniczych.

Metotreksat jest pochodną kwasu foliowego, która hamuje kilka enzymów odpowiedzialnych za syntezę nukleotydów. To hamowanie prowadzi do inhibicji stanu zapalnego, a także do zapobiegania podziałom komórkowym. Lek ten ma długi czas działania, wąski indeks terapeutyczny i jest podawany pacjentom na ogół raz w tygodniu. Wnikając do tkanek jest przekształcany w poliglutaminian metotreksatu przez folylpoliglutaminian. Mechanizm działania metotreksatu wynika z hamowania enzymów odpowiedzialnych za syntezę nukleotydów, w tym reduktazy dihydrofolianu, syntazy tymidylanowej, transformylazy rybonukleotydowej aminoimidazolu kaboksamidu i amidofosforybozylotransferazy. Do działań niepożądanych metotreksatu należą, np: zaczerwienienie skóry, świąd, pokrzywka, nadwrażliwość na światło, odbarwienia skóry, łysienie, wylewy podskórne, teleangiektazje, trądzik, czyrakowatość, utrata włosów, mielotoksyczność (m.in. leukopenia, małopłytkowość, niedokrwistość, hipogammaglobulinemia, krwawienia, posocznica), bóle brzucha, nudności, wymioty, biegunka, owrzodzenia przewodu pokarmowego, hepatotoksyczność, nefrotoksyczność, zaburzenia jajczkowania i spermatogenezy, niepłodność, poronienia, uszkodzenia płodu, śródmiąższowe zapalenie płuc, cukrzyca, osteoporoza, zaburzenia widzenia, afazja. Lek może działać teratogenicznie i powodować śmierć płodu (przed rozpoczęciem leczenia należy wykluczyć ciążę). W trakcie leczenia i 12 tygodni po jego zakończeniu należy stosować skuteczne metody antykoncepcji. Ponieważ przenika do pokarmu kobiecego, nie należy karmić piersią w trakcie jego stosowania.

Eksperti ECCO odnaleźli tylko jedno randomizowane badanie kontrolowane placebo z zastosowaniem metotreksatu spełniające założone kryteria. W tym badaniu 55141 steroidozależnych pacjentów z aktywną CD przydzielono losowo do grupy otrzymującej domięśniowo lek w dawce 25 mg na tydzień lub placebo przez 16 tygodni, z jednoczesną dobową dawką prednizolonu (20 mg początkowo), którą zmniejszano w okresie 3 miesięcy. Po 16 tygodniach znacznie większy odsetek pacjentów leczonych metotretksatem osiągnął remisję kliniczną w porównaniu do placebo [84].

Grupa ekspercka nie osiągnęła porozumienia w kwestii dotyczącej stosowania metotreksatu w wywoływaniu remisji CD, dlatego nie udzielono żadnych rekomendacji. Mimo wszystko można uznać metotreksat jako opcję dla pacjentów uzależnionych od steroidów z chorobą o stopniu nasilenia od umiarkowanego do ciężkiego, gdy nie można zastosować alternatywnych opcji. Rekomenduje się leczenie parenteralne metotretksatem, by podtrzymać remisję u pacjentów steroidozależnych z CD.

Monitorowanie skuteczności leczenia azatiopryną i 6-merkaptopuryną oparte jest obecnie na pomiarze stężenia 6-tioguaniny (aktywnego metabolitu 6-merkaptopuryny) we krwi.

Wykazano, że stężenia przekraczające 235 pmol/8×10⁸ komórek korelują z dobrą odpowiedzią na leczenie 6–merkaptopuryną, natomiast stężenie równe 260 pmol/8×10⁸ komórek uznawane jest za górną granicę stężenia terapeutycznego. Pomiar stężeń metabolitów jest szczególnie przydatny w przypadku chorych, którzy nie odpowiadają na leczenie, gdyż na ich podstawie można ustalić przyczynę braku odpowiedzi. Natomiast w leczeniu chorych, którzy przyjmują 6–merkaptopurynę lub azatioprynę w celu podtrzymania remisji, pomiar stężenia 6–tioguaniny we krwi i utrzymanie go w zakresie terapeutycznym zwiększa szansę na długotrwałą remisję choroby. Oprócz monitorowania stężenia metabolitów, można dokonywać pomiarów stężenia metylotransferazy tiopurynowej, szczególnie w przypadku chorych kwalifikowanych do podawania dużych dawek 6–merkaptopuryny lub azatiopryny doustnie lub dożylnie. U 11% populacji stwierdza się mniejszą aktywność enzymu, a zatem w przypadku takich osób dawki omawianych leków powinny być mniejsze niż zalecane standardowo.

1.8.3. Leki biologiczne

Jest to grupa leków ściśle związana z cząsteczkami biologicznie czynnymi naturalnie występującymi w organizmie człowieka, działającymi przez wpływ na mechanizmy przez nie mediowane. Mogą naśladować funkcje prawidłowych białek ludzkich, wpływać na interakcje między różnymi biologicznie czynnymi cząsteczkami oraz na receptory komórkowe. Są wytwarzane metodami biotechnologicznymi z wykorzystaniem inżynierii genetycznej. Do głównych grup zaliczamy przeciwciała monoklonalne (sufiks -mab), białka fuzyjne (sufiks -cept) oraz rekombinowane białka ludzkie (prefiks rh- lub rhu-).

Dotychczas stosowane w terapii choroby Leśniowskiego- Crohna leki biologiczne to:

- przeciwciała anty TNF- α (infliksimab, adalimumab),
- leki wiążące integryny leukocytowe (wedolizumab),
- przeciwciała wiążące interleukiny IL-23 i IL-12 (ustekinumab).

Infliksymab jest inhibitorem czynnika martwicy nowotworów (TNF- α) i chimerycznym przeciwciałem monoklonalnym IgG1 składającym się z ludzkich (75%) i mysich regionów (25%). Jest wytwarzany przez rekombinowaną linię komórkową hodowaną przez ciągłą perfuzję.

Czynnik martwicy nowotworów alfa (TNF- α) jest podstawową cytokiną prozapalną zaangażowaną w mechanizmy, które mają miejsce we wszelkiego typu zapaleniach. Jej nadaktywność i wzmocnione szlaki sygnałowe można zaobserwować w wielu chorobach

zapalnych, gdzie aktywuje kolejne kaskady prozapalne. Wiążąc się zarówno z rozpuszczalną podjednostką, jak i związanym z błoną prekurorem TNF- α . Infliksymab zakłóca interakcję TNF- α z jego receptorami, a także może powodować lizę komórek wytwarzających TNF- α . Infliximab został po raz pierwszy zatwierdzony przez Food and Drug Administration (FDA) w 1998 roku pod nazwą handlową Remicade jako lek podawany drogą dożylną.

Adalimumab jest to rekombinowane ludzkie przeciwciało monoklonalne stworzone w wyniku ekspresji w komórkach jajnika chomika chińskiego. Wiąże się ono swoiście z ludzkim czynnikiem martwicy nowotworów, hamując jego aktywność przez blokowanie wiązania z receptorami TNF p55 i p75 na powierzchni komórki. Lek ten wpływa także na odpowiedź biologiczną związaną z TNF alfa, taką jak np. zmiany stężenia cząsteczek adhezji międzykomórkowej, które odpowiadają za migrację leukocytów (ELAM-1, VCAM-1 i ICAM-1). Po leczeniu adalimumabem obserwowano spadek aktywności białka C-reaktywnego między innymi u pacjentów z chorobą Leśniowskiego- Crohna i wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego. U pacjentów z CD wykazano także spadek ekspresji czynników zapalenia w błonie śluzowej jelit oraz gojenie zmian śluzówkowych stwierdzanych w badaniu endoskopowym.

Związek między właściwościami farmakodynamicznymi a mechanizmami, za pomocą których adalimumab osiąga swoje działanie kliniczne, nie jest w pełni znany. Ponadto adalimumab zmienia odpowiedzi biologiczne, które są indukowane/regulowane przez TNF, w tym zmiany poziomów cząsteczek adhezyjnych odpowiedzialnych za migrację leukocytów podczas zapalenia (ELAM-1, VCAM-1 i ICAM-1 z IC50 1-2 X 10⁻¹⁰ mln).

Migracja limfocytów z naczyń odbywa się w kilku etapach. Są to kolejno: toczenie się, aktywacja, ścisła adhezja i diapedeza (transmigracja). W etapie zwanym ścisłą adhezją ważną rolę odgrywają integryny. Są heterodimerami zbudowanymi z dwóch podjednostek: α i β . Nazwa integryn pochodzi stąd, że „integrują” one ze sobą białka cytoszkieletu i macierzy pozakomórkowej. Dotychczas wykazano, że spośród wszystkich integryn, tylko pięć bierze udział w ścisłej adhezji leukocytów do komórek śródbłonna, są to: α L β 2, α M β 2, α X β 2, α 4 β 1 oraz α 4 β 7. Wiążą się one z cząsteczkami Ig-podobnymi komórek śródbłonna zapewniając ścisłą adhezję umożliwiającą przejście do kolejnego etapu, którym jest diapedeza. U pacjentów z NZJ udowodniono zwiększoną zdolność adhezyjną integryny α 4 obecnej na limfocytach śródbłonna naczyń jelitowych, co sprzyja zwiększonemu napływowi limfocytów do objętych procesem zapalnym tkanek i dalszej progresji zapalenia. Przeciwdziałanie tym zjawiskom to podstawy wykorzystania leków antyintegrynowych. Lekami antyintegrynowymi są: natalizumab, wedolizumab, etrolizumab (rhuMAb β 7) i PF-00547659. W chwili obecnej

jedynie wedolizumab ma zastosowanie w Polsce w leczeniu NZJ w ramach programów lekowych.

Wedolizumab jest humanizowanym przeciwciałem monoklonalnym G1 skierowanym przeciw integralności $\alpha 4\beta 7$ leukocytów. Selektynie hamuje szerzenie się procesu zapalnego w przewodzie pokarmowym bez hamowania odpowiedzi immunologicznej w innych rejonach ciała. Badanie GEMINI-2 wskazuje na wyższość wedolizumabu nad placebo zarówno w indukowaniu jak i utrzymaniu remisji klinicznej u pacjentów z chorobą Leśniowskiego-Crohna, aczkolwiek wyniki te nie były tak zadowalające jak w badaniu GEMINI-1 przeprowadzonym u chorych z wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego.

W patogenezie choroby Leśniowskiego-Crohna istotną rolę odgrywają interleukina 12 i interleukina 23, związana z promocją IL-17 i IFN- γ , przyczyniając się do rozwoju stanu zapalnego w ścianie jelita poprzez zmniejszenie poziomu apoptozy komórek błony śluzowej. Leki działające przeciw tym cytokinom to ustekinumab, secukinumab, BI-655066, risankizumab, brazikumab i PF-04236921. W Polsce w ramach refundowanego programu lekowego dostępny jest ustekinumab, będący ludzką monoklonalną immunoglobuliną G1, skierowaną przeciwko cytokinom IL-12 i IL-23. Działa on poprzez blokowanie podjednostki p40 obecnej w obu tych cytokinach. Uzyskano obiecujące wyniki w 3 fazie takich badań klinicznych jak UNITI-1, UNITI-2, IM-UNITI. Ustekinumab może być alternatywnym lekiem dla pacjentów, u których z różnych przyczyn występuje niepełna odpowiedź lub jej brak na leki anty-TNF lub są przeciwwskazania do ich stosowania. We wrześniu 2016 ustekinumab został zaakceptowany przez FDA do leczenia CD u pacjentów opornych na konwencjonalną terapię lub leki anty-TNF, a w listopadzie 2016 został zaakceptowany przez Europejską Agencję Leków- European Medicines Agency (EMA).

Wytyczne ECCO rekomendują wykorzystanie inhibitorów TNF (infliksimumab, adalimumab i certolizumab pegol) do indukcji remisji u pacjentów z postacią umiarkowaną lub ciężką CD, którzy nie odpowiedzieli na konwencjonalne leczenie. Nie zaleca się stosowania łącznie adalimumabu i tiopuryn, gdyż nie wykazano, czy pacjent odniesie większą korzyść, aniżeli stosując jedynie adalimumab. Sugeruje się kombinacyjną terapię z tiopurynami i infliksimumabem, gdy się rozpoczyna leczenie infliksimumabem indukujące remisję w grupie pacjentów z umiarkowaną lub ciężką CD, wykazujących uprzednio niewystarczającą odpowiedź na konwencjonalne leczenie. Silnie rekomenduje się wykorzystanie ustekinumabu lub wedolizumabu do indukcji remisji u pacjentów z umiarkowaną lub ciężką CD z niedostateczną wcześniej odpowiedzią na typowe leczenie i/lub terapię anty-TNF. U osób, u których osiągnięto remisję kliniczną z użyciem leków anty-TNF. Powinno się je stosować także

w podtrzymaniu remisji. Podobne zalecenie dotyczy ustekinumabu, a także wedolizumabu w przypadku pacjentów z umiarkowaną lub ciężką CD. Obecnie z powodu niewystarczających dowodów klinicznych, eksperci nie zalecają monitorowania stężenia leków anti-TNF, bądź skierowanych przeciwko nim przeciwciał u pacjentów z CD, którzy utracili odpowiedź na leczenie czynnikami anti-TNF. U chorych, u których osiągnięto długotrwałą remisję, stosując w leczeniu tiopuryny i infliksimab lub adalimumabu, proponuje się dalsze leczenie podtrzymujące remisję przy użyciu samego infliksimabu lub adalimumabu. Aktualnie nie ma wystarczających dowodów, aby zalecić kontynuację lub odstawienie terapii anti-TNF u chorych na chorobę Leśniowskiego- Crohna po osiągnięciu długotrwałej remisji- decyzja o kontynuacji terapii anti-TNF powinna być zindywidualizowana a jej potencjalne konsekwencje należy zawsze omawiać z pacjentem. Jeśli chodzi o postać CD z kompleksem przetok okołodbytnicznych, rekomenduje się w leczeniu infliksimab- zarówno do indukcji, jak i podtrzymania remisji; sugeruje się też zastosowanie adalimumabu w tej sytuacji klinicznej. Z powodu braku dowodów na skuteczność, nie zaleca się tu ustekinumabu lub wedolizumabu. Nie należy dodawać immunomodulatorów do leków anti-TNF w leczeniu przetok.

Leki biopodobne (biosymilary, leki bionastępcze, produkty biologiczne) powstały po wygaśnięciu praw patentowych leków oryginalnych. Są biologicznie podobne do zarejestrowanego już leku biologicznego. To leki o zbliżonej jakości, bezpieczeństwie stosowania i skuteczności do już zatwierdzonych preparatów referencyjnych. Są produkowane przy użyciu tych samych standardów jakości jak w przypadku nowoczesnych leków biologicznych, muszą spełnić rygorystyczne warunki, typowe dla oryginalnych preparatów referencyjnych.

By zarejestrować taki lek Światowa Organizacja Zdrowia- World Health Organization (WHO) i EMA wymagają: dokładnej dokumentacji procesu produkcyjnego, zbierania danych dotyczących stabilności preparatu, badań przedklinicznych porównujących preparat z lekiem oryginalnym (oceniające cechy fizykochemiczne i biologiczne substancji czynnej), co najmniej 1 badania przedklinicznego toksykologicznego z użyciem dawki wielokrotnej na zwierzętach, badań oceniających farmakokinetykę i farmakodynamikę produktu, badania klinicznego typu „head to head” z użyciem pojedynczej dawki preparatu w porównaniu z lekiem oryginalnym, badania immunogenności u ludzi oraz przedstawienia długofalowego planu nadzoru bezpieczeństwa farmakoterapii, który jest ściśle monitorowany.

Leki te są znacznie tańsze niż ich pierwowzory. Związane z tym oszczędności dla systemu zdrowia były olbrzymie, ponieważ cena adalimumabu spadła do 20% pierwotnej ceny, a cena infliksymabu o 50%. Dzięki temu możliwe jest przekierowanie zaoszczędzonych środków na

zakup leków biologicznych o innym mechanizmie działania, a także szerszy dostęp do tych leków dla większej liczby pacjentów. Leki biopodobne nie są lekami generycznymi (lek generyczny to lek, który zawiera dokładnie tę samą cząsteczkę co istniejący lek niebiologiczny), gdyż w odróżnieniu od leków niebiologicznych (chemicznych) dokładne powielanie leków biologicznych nie jest możliwe. W Polsce są dostępne leki biopodobne z grupy anty TNF-alfa.

1.8.3.1. Leki o małej masie cząsteczkowej

Leki o małej masie cząsteczkowej są kolejną grupą leków, które znajdują zastosowanie w leczeniu choroby Leśniowskiego- Crohna. Jednym z nich jest tofacitinib- inhibitor kinaz JAK. Kinazy JAK są rodziną kinaz tyrozynowych posiadających dwie domeny białkowe, biorące udział w wewnątrzkomórkowej transdukcji sygnału w szlaku JAK-STAT. Tofacitinib jest doustnym lekiem hamującym JAK-1 i JAK-3, co prowadzi do inhibicji szerokiej gamy cytokin jak: IL-2, IL-3, IL-4, IL-5, IL-6, IL-12, IL-15, IL-21 i interferonu- γ . Mimo, że ostatecznie nie uzyskano istotnej klinicznie korzyści w badaniach 2 fazy z jego zastosowaniem, trwają badania nad innymi inhibitorami JAK-1, takimi jak: filgotinib czy upadacitinib.

Fosforan sfingozyny 1 (S1P) jest krążącym fosfolipidem, który ulega wiązaniu z pięcioma transbłonowymi receptorami sprzężonymi z białkiem G (S1P1-5). Reguluje on w ten sposób odpowiedź zapalną, hamując migrację leukocytów i przepuszczalność śródbłonna. Zaobserwowano zwiększone stężenie S1P w miejscach toczącego się procesu zapalnego, stąd pojawiła się koncepcja, by zahamować odpowiedź zapalną poprzez pobudzenie receptora S1P1-5. Do grupy leków o tym mechanizmie działania zaliczamy amiselimod i ozanimod.

Mongersen (GED 0301) jest swoistym antysensownym oligonukleotydem skierowanym przeciwko mRNA SMAD7, co powoduje zahamowanie jego aktywności i wytwarzania. Wówczas nie dochodzi do zahamowania kompleksu SMAD 2/3, aktywowanego przez przezbłonowy białkowy kompleks składający się z receptora typu I i II, poprzez który działa TGF- β 1, tj. cytokina o właściwościach przeciwzapalnych. W wieloośrodkowym badaniu drugiej fazy przeprowadzonym u 166 pacjentów z aktywną postacią choroby Leśniowskiego- Crohna uzyskano remisję kliniczną po 15 tygodniach stosowania mongersenu u 12% chorych przyjmujących 10 mg, u 55% otrzymujących 40 mg oraz 65% podając 160 mg leku w porównaniu do placebo (10% remisji). Trwają badania 3 fazy nad tym lekiem.

1.8.3.2. Program lekowy Narodowego Funduszu Zdrowia (NFZ) leczenia pacjentów z chorobą Leśniowskiego- Crohna

W Polsce od wielu lat funkcjonuje program leczenia biologicznego pacjentów z NZJ refundowany przez NFZ. Był on wielokrotnie modyfikowany a od stycznia 2022 leczenie w ramach programów lekowych zostało pozbawione ograniczeń czasowych.

Do leczenia infliksymabem/adalimumabem, wedolizumabem lub ustekinumabem kwalifikowani są pacjenci:

1. w wieku od 6 lat w przypadku terapii infliksymabem lub adalimumabem,
2. albo w wieku od 18 lat w przypadku terapii ustekinumabem lub wedolizumabem,
3. oraz z ciężką, czynną postacią choroby Leśniowskiego- Crohna (wynik w skali PCDAI większy lub równy 51 punktów w przypadku pacjentów od 6 lat do momentu ukończenia 18 roku życia albo wynik w skali CDAI powyżej 300 punktów u dorosłych od momentu ukończenia 18 roku życia) przy braku odpowiedzi na leczenie glikokortykosteroidami, lub lekami immunosupresyjnymi, lub innymi inhibitorami TNF alfa, lub przy występowaniu przeciwwskazań lub objawów nietolerancji takiego leczenia.

W przypadku leczenia infliksimabem/adalimumabem wymóg dotyczący ciężkości schorzenia nie musi zostać spełniony jeśli u chorych występuje postać z wytworzeniem przetok okołoodbytowych, którzy nie odpowiedzieli na leczenie podstawowe, tj: antybiotyki, leki immunosupresyjne, leczenie chirurgiczne- niezależnie od nasilenia choroby.

Pacjenci kwalifikowani do leczenia ustekinumabem muszą także mieć udokumentowany brak odpowiedzi na terapię co najmniej jednym inhibitorem TNF-alfa lub mieć przeciwwskazania, lub objawy nietolerancji takiego leczenia.

Po podaniu ostatniej dawki w terapii indukcyjnej należy dokonać oceny odpowiedzi na leczenie przy użyciu skali PCDAI albo CDAI. Świadczeniobiorcy z odpowiedzią kliniczną przechodzą do leczenia podtrzymującego. Odpowiedź kliniczna definiowana jest jako zmniejszenie wskaźnika CDAI o co najmniej 70 punktów oraz o co najmniej 25% względem wartości początkowej albo zmniejszenie wskaźnika PCDAI o co najmniej 12,5 punktów względem wartości początkowej oraz PCDAI \leq 30 punktów.

W celu optymalizacji leczenia biologicznego oraz oceny ryzyka wtórnej utraty skuteczności leczenia, można wykonać oznaczenie poziomu leku biologicznego przed kolejną dawką oraz stężenia przeciwciał przeciwko lekowi, jednak nie częściej niż dwa razy w roku.

Dodatkowo można wykonać oznaczanie kalprotektyny w kale, jednak nie częściej niż dwa razy do roku w trakcie trwania leczenia. Ponadto można wykonać ileokolonoskopię i/lub badanie techniką rezonansu magnetycznego ramach monitorowania skuteczności leczenia. Badanie wykonywane nie częściej niż raz do roku w trakcie wszystkich lat leczenia [85].

1.8.4. Antybiotyki

Cassandra M. Townsend i wsp. przeanalizowali różne rodzaje antybiotyków stosowanych w leczeniu choroby Leśniowskiego- Crohna w celu oceny ich efektywności i bezpieczeństwa. Dowody działania o jakości umiarkowanej do wysokiej sugerują, że wszelkie korzyści ze stosowania antybiotyków w aktywnej CD są prawdopodobnie niewielkie i mogą nie mieć znaczenia klinicznego. Dowody wysokiej jakości wskazują, że nie ma zwiększonego ryzyka wystąpienia działań niepożądanych w przypadku antybiotyków w porównaniu z placebo. Wpływ antybiotyków na ryzyko wystąpienia poważnych zdarzeń niepożądanych oraz utrzymanie remisji choroby w czasie ich stosowania jest niepewne. Nie można wyciągnąć żadnych ostatecznych wniosków dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa antybiotyków w leczeniu i utrzymaniu remisji CD. Potrzebne są w tym kierunku dalsze badania.

Eksperti ECCO w wielu badaniach oceniali skuteczność leczenia antybiotykami w CD. Metronidazol, cyprofloksacyna i leki przeciwprątkowe były szeroko badane- żaden lek nie wykazał skuteczności w wywołaniu remisji klinicznej lub wygojenia śluzówki w porównaniu z placebo. Ponadto skutki uboczne ograniczają stosowanie tych terapii. To sprawiło, że nie sformułowano zaleceń dotyczących antybiotyków w leczeniu CD, chociaż nadal są one wskazane w leczeniu postaci septycznej. Nie zaleca się też używania w monoterapii antybiotyków do leczenia przetok w CD z kompleksem przetok okołodbytnicznych. Badacze dotarli tylko do jednego randomizowanego badania kontrolowanego, w którym porównywano placebo z antybiotykami w leczeniu przetok okołodbytnicznych. Remisję w 10 tygodniu obserwowano u 1 na 8 (12,5%) pacjentów otrzymujących placebo w porównaniu z 3 spośród 17 (17,6%) pacjentów leczonych antybiotykami [86]. Całkowite wyleczenie zaobserwowano u 3 z 10 (30%) pacjentów leczonych cyprofloksacyną, żaden z 8 pacjentów leczonych metronidazolem nie został wyleczony. Niekontrolowane dane lub dane z badań nad terapią skojarzoną z lekami anti-TNF sugerują, że cyprofloksacyna może poprawić krótkoterminową skuteczność anti-TNF, ale to połączenie nie wpływa na długoterminowe wskaźniki gojenia.

Mimo braku dowodów potwierdzających ich rolę w monoterapii w zamykaniu przetok odbytniczych, antybiotyki pozostają wskazane w leczeniu zakażeń okołoodbytniczych.

1.8.5. Leczenie chirurgiczne

Warto podkreślić, że o ile zabieg proktokolektomii odtwórczej we wrzodziejącym zapaleniu jelita grubego jest zabiegiem leczniczym, o tyle zabiegi chirurgiczne w chorobie Leśniowskiego- Crohna należy wykonywać po uściśleniu wskazań, gdyż mają one jedynie znaczenie wspomagające leczenie. Większość pacjentów z CD ostatecznie będzie wymagała interwencji chirurgicznej, a co najmniej jedna trzecia pacjentów będzie wymagać wielu operacji. Profil pacjentów z CD wymagających interwencji chirurgicznej zmienił się na przestrzeni dziesięcioleci wraz z wprowadzeniem terapii lekami immunomodulującymi i biologicznymi. Najczęstszym wskazaniem do zabiegu chirurgicznego jest niedrożność przewodu pokarmowego, a następnie ropnie i przetoki. Ryzyko krwawienia z przewodu pokarmowego w CD jest wysokie, ale prawdopodobieństwo konieczności operacji z powodu krwawienia jest niskie. Większość poważnych epizodów krwawienia z przewodu pokarmowego ustępuje samoistnie, chociaż ryzyko ponownego krwawienia jest nadal wysokie.

Ryzyko raka jelita grubego związanego z CD jest niskie. Aktualne wytyczne chirurgiczne zalecają całkowitą proktokolektomię w przypadku raka jelita grubego związanego z CD, jednak rozsądną opcją może być subtotalna lub odcinkowa kolektomia z następowym nadzorem endoskopowym. Około 20- 40% pacjentów z CD będzie wymagało operacji w lokalizacji okołoodbytniczej w ciągu swojego życia.

2. CEL PRACY

Etiopatogeneza nieswoistych chorób zapalnych jelit, jest wieloczynnikowa i w dalszym ciągu niejednoznaczna. Aktualnie zakłada się, że do rozwoju NZJ prowadzi nieprawidłowa reakcja układu immunologicznego na mikrobiotę jelitową u osób predysponowanych genetycznie w obecności nie do końca poznanych czynników środowiskowych.

Wskaźniki zachorowalności na nieswoiste choroby zapalne jelit na całym świecie rosną, również w krajach, w których dotychczas choroby te były uważane za rzadkie. Dotychczas szczyt zachorowań przypadał na drugą i trzecią dekadę życia, ale ostatnio obserwuje się wzrost

zachorowalności także wśród dzieci i osób starszych. W Polsce nie dysponujemy dokładnymi danymi epidemiologicznymi, jednakże szacunkowo przyjmuje się, że choruje około 200- 250 tysięcy osób.

Uważa się, że skuteczność terapii w nieswoistych chorobach zapalnych jelit nie przekracza 50%. Z uwagi na niejasną etiopatogenezę stosowane leczenie nie ma charakteru przyczynowego. W leczeniu stosowane są leki o działaniu przeciwzapalnym (pochodne kwasu 5-aminosalicylowego, glikokortykosteroidy), immunosupresyjnym (m.in. azatiopryna) oraz leki biologiczne (głównie blokery TNF-alfa). Istotny odsetek pacjentów wymaga leczenia operacyjnego, a wielu chorych operowanych jest więcej niż jeden raz w ciągu życia.

Wszystko to powoduje, że jakość życia pacjentów z tymi chorobami jest dość niska.

Merytoryczną przesłanką do podjęcia poniżej zaprezentowanego badania była analiza różnych strategii terapeutycznych stosowanych w chorobie Leśniowskiego- Crohna, w celu wskazania optymalnego schematu leczenia, który umożliwiłby uzyskanie maksymalnie długiej remisji choroby a jednocześnie zwiększył jakość życia osób chorujących.

Celem pracy była ocena zależności między zastosowanym leczeniem choroby Leśniowskiego- Crohna a jej historią naturalną czyli przebiegiem, aktywnością i występowaniem powikłań w zależności od sposobu zastosowanego leczenia.

Pod uwagę wzięto następujące parametry:

- liczbę pacjentów oraz ich cechy indywidualne jak: płeć, wiek, wzrost, waga i wskaźnik masy ciała- Body Mass Index (BMI),
- wskaźnik aktywności choroby Leśniowskiego- Crohna- CDAI,
- liczbę hospitalizacji planowych,
- ilość hospitalizacji związanych z zaostrzeniem choroby (z uwzględnieniem tych, które miały miejsce przed pierwszym cyklem leczenia biologicznego, jak i po nim),
- liczbę cykli sterydoterapii (z podziałem na te, które były przed pierwszym cyklem leczenia biologicznego, jak i później),
- całkowitą liczbę zabiegów operacyjnych z podziałem na duże (przez co należy rozumieć resekcje odcinkowe jelita grubego, jelita cienkiego i zabiegi omijające) oraz małe zabiegi chirurgiczne (tutaj zdefiniowane jako: drenaż ropni, usunięcie szczelin odbytniczych, przetok jelitowych) z uwzględnieniem tych, które miały miejsce przed pierwszym cyklem leczenia biologicznego oraz po nim,
- lokalizację choroby w przewodzie pokarmowym,
- czas trwania choroby,

- okres jaki minął od rozpoznania choroby do podania pierwszego cyklu leczenia biologicznego,
- liczbę cykli leczenia biologicznego (z wyróżnieniem poszczególnych preparatów oraz ocenę skutków niepożądanych po nich),
- stosowanie leków immunosupresyjnych (z określeniem czasu jaki minął od rozpoznania choroby do włączenia leku oraz skutków ubocznych),
- liczbę potomstwa,
- palenie papierosów,
- obecność powikłań pozajelitowych, jak zmiany skórne i zajęcie stawów,
- podstawowe wskaźniki laboratoryjne, tj: poziom hemoglobiny, wartość hematokrytu, średnią objętość krwinki czerwonej (MCV), stężenie cholesterolu całkowitego, poziom białka całkowitego i albuminy,
- sterydozależność, sterydooporność, nietolerancja sterydów,
- inne przebyte operacje (np. cholecystektomia, histerektomia),
- obecność pierwotnego stwardniającego zapalenia dróg żółciowych.

Na przeprowadzenie badania uzyskano pozytywną opinię Komisji Bioetycznej przy Uniwersytecie Medycznym we Wrocławiu o nr KB– 361/2018, którą wydano w dniu 28.06.2018r.

3. MATERIAŁY I METODY

Badanie polegało na retrospektywnej analizie historii chorób pacjentów z chorobą Leśniowskiego- Crohna hospitalizowanych w Klinice Gastroenterologii i Hepatologii Uniwersyteckiego Szpitala Klinicznego we Wrocławiu w latach 2013- 2021. Badaniem objęto 75 pacjentów, których podzielono na 3 grupy ze względu na stosowane leczenie. Do pierwszej grupy, leczonej wyłącznie pochodnymi kwasu 5-aminosalicylowego, zakwalifikowano 20 pacjentów. W drugiej grupie, liczącej 26 chorych, stosowano w terapii pochodne kwasu 5-aminosalicylowego i leki immunosupresyjne. Do trzeciej grupy zakwalifikowano 29 pacjentów- były to osoby, u których zastosowano leczenie biologiczne.

Informacje medyczne uzyskane o pacjentach zebrano w formie tabeli w arkuszu kalkulacyjnym Excel firmy Microsoft.

Uzyskane dane poddano analizie statystycznej przy użyciu programu STATISTICA firmy StatSoft.

Do porównywania średnich wartości zmiennych ilościowych w dwóch grupach zastosowano test t-Studenta dla prób niepowiązanych. Ten sam test został użyty przy badaniu zależności pomiędzy zmienną zero-jedynkową a ilościową.

Do wykazania zależności pomiędzy zmienną zero-jedynkową a zmienną rangowaną użyto testu Manna-Whitneya.

Przy porównywaniu rozkładów dwóch zmiennych jakościowych, skategoryzowanych użyto testu zgodności χ^2 (chi-kwadrat). Tego samego testu użyto do wykazania współzależności dwóch zmiennych zero-jedynkowych.

Dla określenia wzajemnych korelacji pomiędzy dwiema zmiennymi ilościowymi zastosowano współczynnik korelacji R Pearsona, natomiast do zbadania korelacji pomiędzy zmienną ilościową a zmienną rangowaną użyto współczynnika korelacji rang Spearmana.

Dla wszystkich analiz przyjęto, jako poziom istotności, wartość p równą 0,05.

4. WYNIKI

Badaniem retrospektywnym objęto 75 pacjentów z chorobą Leśniowskiego- Crohna, których podzielono na 3 grupy uwzględniając stosowane leczenie. Do pierwszej grupy, leczonej pochodnymi kwasu 5-aminosalicylowego, zakwalifikowano 20 pacjentów. W drugiej grupie, liczącej 26 chorych, stosowano w terapii pochodne kwasu 5-aminosalicylowego i leki immunosupresyjne. Do trzeciej grupy przydzielono 29 pacjentów- były to osoby, u których zastosowano leczenie biologiczne. Charakterystykę pacjentów w poszczególnych grupach oraz ich dane antropometryczne przedstawiono w tabelach nr 10, 11 i 12.

Pacjenci leczeni pochodnymi kwasu 5-aminosalicylowego	
Łączna liczba pacjentów	20
Liczba kobiet	10
Liczba mężczyzn	10
Średnia wieku	43,6
Średnia wzrostu	1,73 [m]
Średnia wagi	76,1 [kg]
Średnia BMI	25,2 [kg/m ²]

Tabela 10. Charakterystyka pacjentów Grupy I.

W grupie I stosunek kobiet do mężczyzn był równy - po 10 osób każdej płci. Średnia wieku pacjentów wynosiła 43,6 lat. Średnia wzrostu- 1,73 m, średnia masa ciała- 76,1 kg, a BMI- 25,2 kg/m².

Pacjenci leczeni pochodnymi kwasu 5-aminosalicylowego i azatiopryną	
Łączna liczba pacjentów	26
Liczba kobiet	9
Liczba mężczyzn	17
Średnia wieku	39,1
Średnia wzrostu	1,77 [m]
Średnia wagi	75,5 [kg]
Średnia BMI	24,2 [kg/m ²]

Tabela 11. Charakterystyka pacjentów Grupy II.

W grupie II przewagę liczebną stanowili mężczyźni- 17 osób, kobiet było 9. Średnia wieku pacjentów wynosiła 39,1 lat, średnia wzrostu- 1,77 m, średnia masa ciała- 75,5 kg, a BMI wynosiło 24,2 kg/m².

Pacjenci leczeni lekami biologicznymi	
Łączna liczba pacjentów	29
Liczba kobiet	11
Liczba mężczyzn	18
Średnia wieku	34,7
Średnia wzrostu	1,73 [m]
Średnia wagi	67,8 [kg]
Średnia BMI	22,4 [kg/m ²]

Tabela 12. Charakterystyka pacjentów Grupy III.

Grupa III charakteryzowała się przewagą liczebną mężczyzn w stosunku do kobiet (odpowiednio 18/11), średnia masa ciała wynosiła 67,8 kg, a BMI 22,4 kg/m².

Porównano wiek, wzrost, masę ciała i BMI pacjentów w poszczególnych grupach. Wyniki tej analizy przedstawiono w tabeli nr 13.

Średnia	Grupa I	Grupa II	Grupa III	Istotność statystyczna
Wiek	43,6	39,1	34,7	I vs III 0,02
Wzrost	1,73	1,77	1,73	
Waga	76,1	75,5	67,8	
BMI	25,2	24,2	22,4	

Tabela 13. Zbiorcze zestawienie charakterystyki pacjentów z poszczególnych grup z uwzględnieniem istotności statystycznej.

Wykazano, że średnia wieku pacjentów leczonych pochodnymi kwasu 5-aminosalicylowego różniła się istotnie statystycznie od średniej wieku pacjentów leczonych lekami biologicznymi (43,6 vs 34,7 lat). Analiza pozostałych parametrów nie wykazała różnic istotnych statystycznie. Zwraca jednak uwagę niższy średni wskaźnik masy ciała oraz mniejsza masa ciała w grupie pacjentów, u których zastosowano leczenie biologiczne.

Analizie poddano średnią liczbę hospitalizacji planowych, średnią liczbę hospitalizacji z powodu zaostrzenia choroby, a także średnią liczbę cykli steroidoterapii w poszczególnych grupach pacjentów. Wyniki tej analizy przedstawiono w tabeli nr 14.

	Grupa I	Grupa II	Grupa III	Analiza wariacji	Istotność różnic poszczególnych par
Średnia liczba hospitalizacji planowych	5,1	5	17,9	p<0,0001	I – II: NS I – III: p=0,00002 II – III: p=0,000004
Średnia liczba hospitalizacji z powodu zaostrzenia choroby	1,1	1,92	2,14	NS	I – II: NS I – III: NS II – III: NS
Średnia liczba cykli steroidoterapii	0,65	1,58	2,1	p=0,003	I – II: p=0,019 I – III: p=0,001 II – III: NS

Tabela 14. Analiza średniej liczby hospitalizacji planowych, średniej liczby hospitalizacji z powodu zaostrzenia choroby i średniej liczby cykli steroidoterapii.

W grupie I średnia liczba hospitalizacji planowych wynosiła 5,1, w grupie II- 5, a w trzeciej- 17,9. Średnia liczba hospitalizacji związanych z zaostrzeniem choroby w grupie I wynosiła 1,1, w grupie II- 1,92, a w trzeciej- 2,14. Uśredniona liczba cykli steroidoterapii w grupie I stanowiła 0,65, w grupie II- 1,58, a w trzeciej- 2,1.

Analiza wariacji wykonana metodą Kruskala- Wallisa wykazała zróżnicowanie statystyczne średnich liczb hospitalizacji planowych ($p < 0,0001$) oraz średnich liczb cykli steroidoterapii ($p = 0,003$), natomiast nie wykazała zróżnicowania średnich liczb hospitalizacji z powodu zaostrzenia choroby (NS- not statistically significant- nieistotne statystycznie).

Dla stwierdzenia, między którymi konkretnie grupami występują różnice istotne statystycznie, wykonano wielokrotne porównania średnich za pomocą testów Manna-Whitneya. Analiza ta wykazała:

- dla średniej liczby hospitalizacji planowych różnice statystycznie istotne występują pomiędzy grupą I a III ($p = 0,00002$) oraz pomiędzy grupą II a III ($p = 0,000004$),
- dla średniej liczby cykli steroidoterapii różnice statystycznie istotne występują pomiędzy grupą I a II ($p = 0,019$) oraz pomiędzy grupą I a III ($p = 0,001$).

Zbadano także częstość hospitalizacji u poszczególnych osób w grupach. Wyniki tej analizy przedstawiono w tabeli nr 15.

Liczba hospitalizacji planowych	Grupa I	Grupa II	Grupa III
	Liczba/procent pacjentów		
2	1 5%	3 12%	0
3	6 30%	6 23%	0
4	5 25%	3 12%	1 4%
5	3 15%	7 27%	1 4%
6	0	0	2 7%
7	1 5%	3 12%	1 4%
8	0	1 4%	1 4%
9	2 10%	1 4%	0
10	1 5%	1 4%	1 4%
11	0	1 4%	1 4%
12	1 5%	0	0
13	0	0	2 7%
14	0	0	1 4%
15	0	0	1 4%

16	0	0	4 15%
19	0	0	1 4%
21	0	0	1 4%
23	0	0	1 4%
24	0	0	1 4%
25	0	0	1 4%
32	0	0	1 4%
35	0	0	2 7%
40	0	0	1 4%
41	0	0	1 4%
48	0	0	1 4%

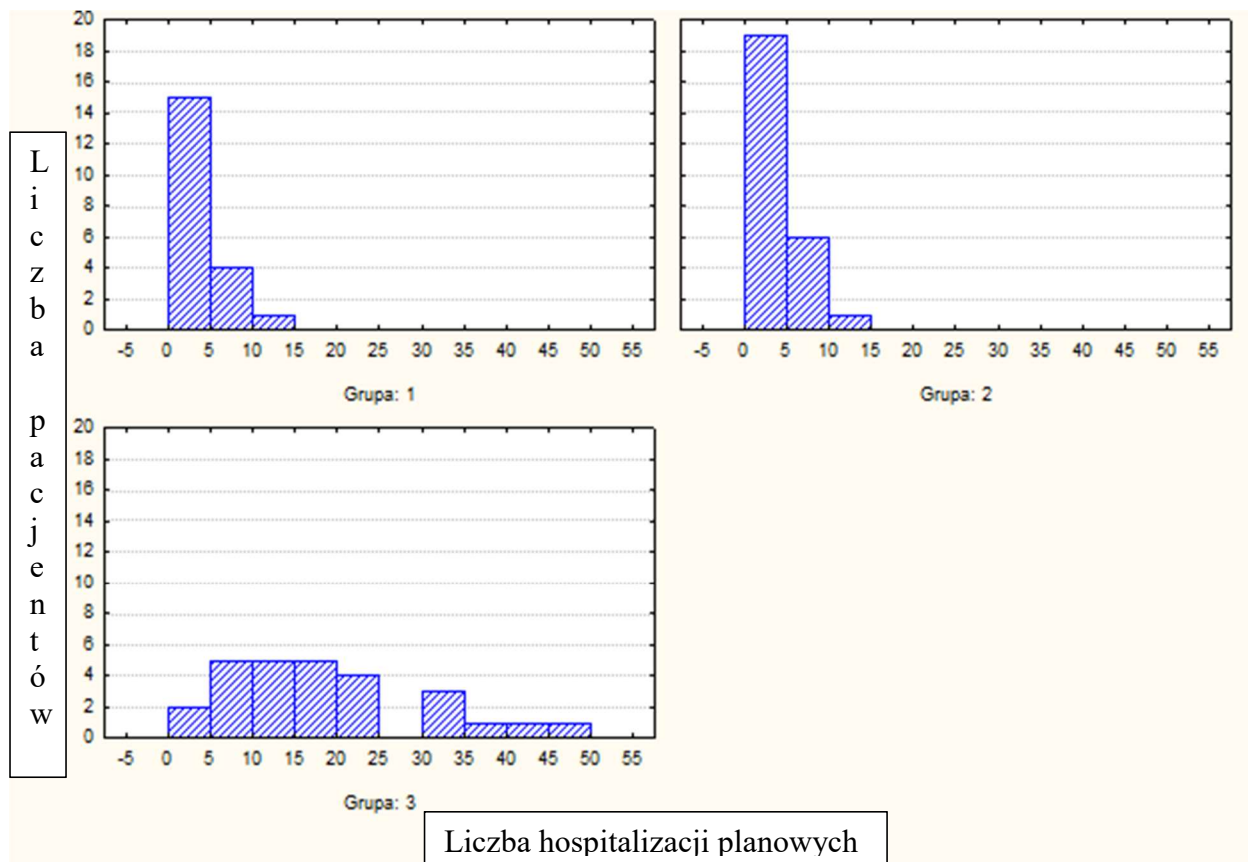
Tabela 15. Częstość hospitalizacji planowych u poszczególnych osób w trzech grupach.

Wykazano, że w grupie I 30% (6) pacjentów było hospitalizowanych trzykrotnie w okresie poddanym obserwacji. Najczęściej, bo 12 razy, był hospitalizowany jeden pacjent (5%).

W grupie II najczęściej hospitalizacja planowa odbyła się pięciokrotnie (7 pacjentów, 27%); największą liczbę pobytów planowych (11) odnotowano u jednego chorego (4%).

W grupie III najczęściej hospitalizacja planowa miała miejsce szesnastokrotnie (4 pacjentów, 15%); największą liczbę hospitalizacji planowych (48) zarejestrowano u jednego chorego (4%). Minimalna liczba pobytów planowych u pacjentów z grupy III wynosiła 4 (u 1 chorego, 4%)- w odróżnieniu do grup I i II, gdzie ta wartość stanowiła 2 (odpowiednio: u 1 chorego/5% oraz u 3 chorych/12%).

Powyższe dane w formie skategoryzowanej przedstawiono w postaci histogramów na rycinie nr 2.



Rycina 2. Skategoryzowany histogram przedstawiający rozkład liczby hospitalizacji planowych w poszczególnych grupach pacjentów.

Stwierdzono statystycznie istotną różnicę w rozkładzie liczby hospitalizacji planowych w grupach I i II w porównaniu do grupy III. Jak wynika z histogramów, w grupie III liczba pobyków planowych kształtowała się w sposób bardziej równomierny, aniżeli w dwóch pozostałych grupach.

Podobne obserwacje odnotowano także w odniesieniu do liczby hospitalizacji z powodu zaostrzenia choroby. Przedstawiono te dane w tabeli nr 16.

Liczba hospitalizacji z powodu zaostrzenia choroby	Grupa I	Grupa II	Grupa III
	Liczba/procent pacjentów		
0	9 45%	8 31%	7 24%
1	5 25%	4 15%	7 24%
2	3 15%	5 19%	6 21%
3	1 5%	3 12%	4 14%
4	2 10%	3 12%	1 3%
5	0	3 12%	0
6	0	0	2 7%
7	0	0	1 3%
8	0	0	1 3%

Tabela 16. Liczba hospitalizacji z powodu zaostrzenia choroby u pacjentów w badanych grupach.

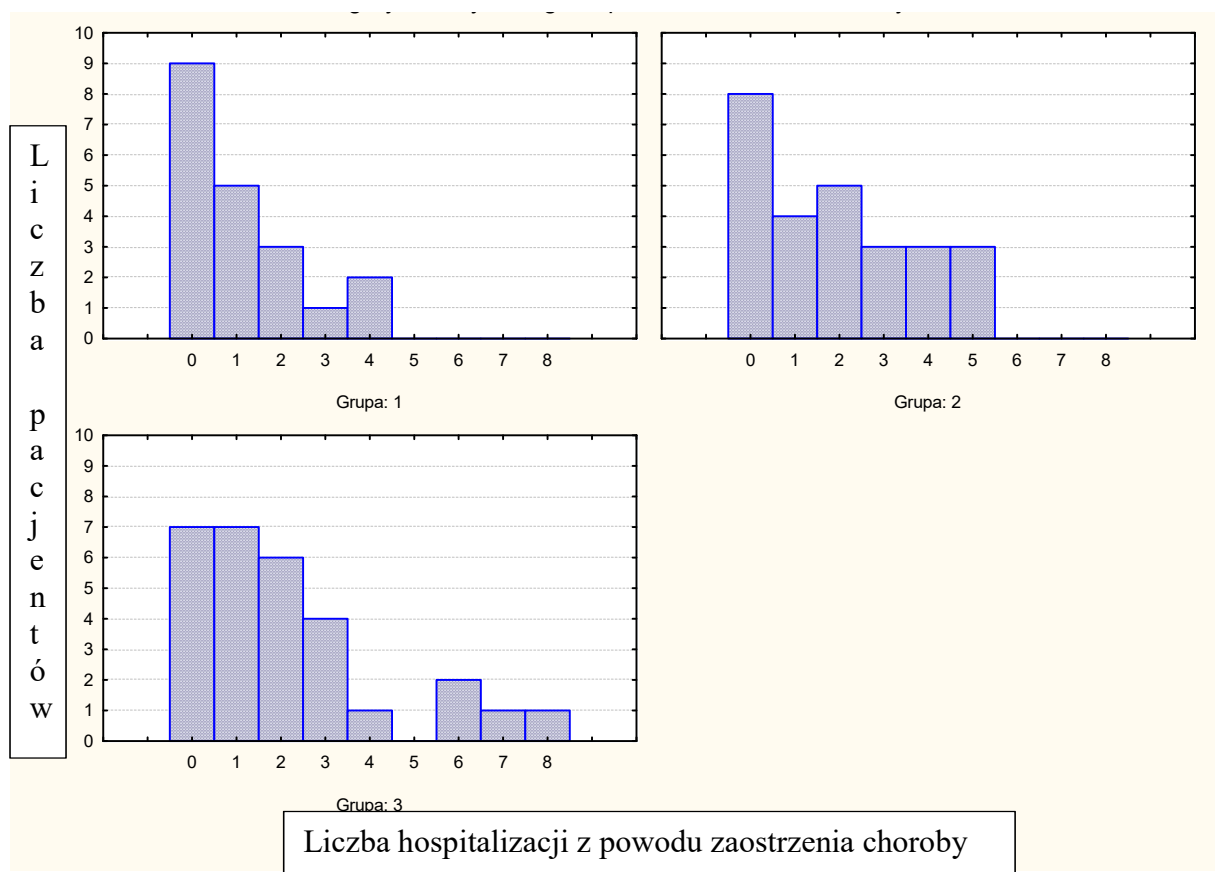
We wszystkich analizowanych grupach pacjentów, największy odsetek stanowili chorzy, którzy nie wymagali pobytu w szpitalu z powodu zaostrzenia choroby (grupa I- 9 pacjentów, 45%; grupa II- 8 pacjentów, 31%; grupa III- 7 pacjentów, 24%).

W III grupie 7 chorych (24%) było jeden raz hospitalizowanych z powodu zaostrzenia choroby, co było tutaj najczęstszą wartością, pomijawszy wartość „0” jako liczbę hospitalizacji.

W I grupie najczęściej hospitalizowani z powodu pogorszenia choroby (4 razy) było 2 pacjentów (10%). W grupie II największą liczbę hospitalizacji z powodu zaostrzenia choroby

(5) odnotowano u 3 chorych (12%). Jeden chory (3%) z grupy III był hospitalizowany 8 razy- co było najczęstszą wartością.

Powyższe dane w formie skategoryzowanej przedstawiono w postaci histogramów na rycinie nr 3.



Rycina 3. Skategoryzowany histogram przedstawiający rozkład liczby hospitalizacji z powodu zaostrzenia choroby w badanych grupach pacjentów.

Nie stwierdzono różnicy statystycznie istotnej w rozkładach liczby hospitalizacji z powodu zaostrzenia choroby u pacjentów w 3 badanych grupach.

Kolejnej analizie poddano liczbę cykli steroidoterapii u poszczególnych pacjentów w 3 badanych grupach (Tabela nr 17).

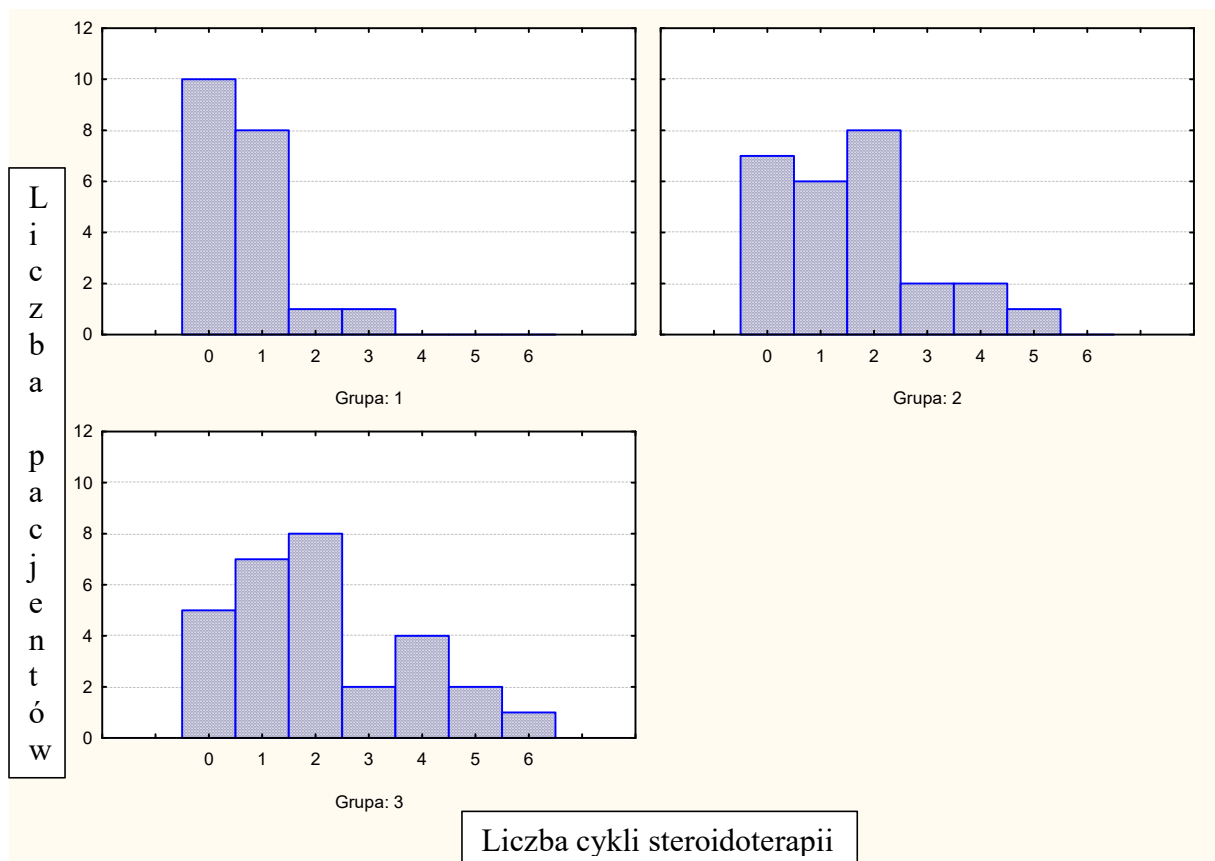
Liczba cykli steroidoterapii	Grupa I	Grupa II	Grupa III
0	10 50%	7 27%	5 17%
1	8 40%	6 23%	7 24%
2	1 5%	8 31%	8 28%
3	1 5%	2 8%	2 7%
4	0	2 8%	4 14%
5	0	1 4%	2 7%
6	0	0	1 3%

Tabela 17. Liczba cykli steroidoterapii u poszczególnych pacjentów w 3 badanych grupach.

W grupie I liczebną większość stanowili pacjenci, którzy nie wymagali stosowania steroidów (10 pacjentów, 50%). W tej grupie- najwięcej, tj. 3 cykle leczenia steroidami otrzymał 1 pacjent.

W grupie II i III najczęściej, czyli dwukrotnie, cykl leczenia steroidami w obserwowanym okresie choroby przeżyło 8 pacjentów (kolejno 31% i 28%). W grupie II największą liczbę steroidoterapii (5 cykli) odnotowano u 1 pacjenta. Z kolei w grupie III największą ilość steroidoterapii, tj. 6 cykli, również zaobserwowano u 1 pacjenta.

Powyższą analizę przedstawiono w postaci histogramów na rycinie nr 4.



Rycina 4. Skategoryzowany histogram przedstawiający rozkład liczby cykli steroidoterapii w poszczególnych grupach pacjentów.

Nie wykazano różnicy statystycznie istotnej w rozkładach liczby cykli steroidoterapii w poszczególnych grupach pacjentów.

Kolejna analiza dotyczyła liczby zabiegów operacyjnych, którym poddawani byli pacjenci w okresie objętym obserwacją. Analizowano wszystkie zabiegi wraz z podziałem na duże zabiegi operacyjne (resekcyjne) i drobne zabiegi- najczęściej związane z obecnością przetok i ropni okołoodbytniczych. Przeprowadzoną analizę zilustrowano w tabeli nr 18.

	Grupa I	Grupa II	Grupa III	Analiza wariacji
Średnia liczba wszystkich zabiegów operacyjnych	2,1	2	1,93	NS
Średnia liczba dużych zabiegów operacyjnych	1,45	1,38	1,24	NS
Średnia liczba małych zabiegów operacyjnych	0,65	0,62	0,69	NS

Tabela 18. Analiza zabiegów operacyjnych, którym poddani byli pacjenci w obserwowanych grupach.

Średnio najwięcej zabiegów operacyjnych dotyczyło pacjentów grupy I (2,1), a najmniej przeprowadzanych było u chorych z grupy III (1,93). Analogiczna sytuacja miała miejsce w odniesieniu do średniej liczby dużych zabiegów operacyjnych (1,45 vs 1,24). Natomiast średnio najwięcej małych zabiegów operacyjnych przeprowadzono wśród pacjentów z grupy III (0,69), a najmniej pośród chorych grupy II (0,62).

Analiza wariacji wykonana metodą Kruskala- Wallisa nie wykazała istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami w żadnym z omawianych wyżej parametrów.

Przeprowadzono szczegółową analizę dotyczącą wykonanych dużych i małych zabiegów operacyjnych u poszczególnych pacjentów w badanych grupach. Szczegóły analizy przedstawiono w tabelach nr 19 i 20.

Liczba dużych zabiegów operacyjnych	Grupa I	Grupa II	Grupa III
0	8 40%	5 19%	15 52%
1	5 25%	12 46%	4 14%
2	2 10%	6 23%	4 14%
3	1 5%	2 8%	2 7%
4	3 15%	0	2 7%
5	1 5%	0	2 7%
6	0	1 4%	0

Tabela 19. Średnia liczba dużych zabiegów operacyjnych u pacjentów w badanych grupach.

Analiza wykazała, że w grupie I 40% badanych (8 osób) nie było poddanych żadnemu dużemu zabiegowi operacyjnemu. Podobnie było u chorych z grupy III (15 chorych, 52%). W grupie II większość chorych przebyła 1 duży zabieg operacyjny (12 pacjentów, 46%)- pacjenci nie poddani żadnej dużej ingerencji chirurgicznej stanowili 19% (5 pacjentów).

Liczba małych zabiegów operacyjnych	Grupa I	Grupa II	Grupa III
0	13 65%	15 58%	17 59%
1	2 10%	9 35%	7 24%
2	4 20%	0	3 10%
3	1 5%	1 4%	1 3%
4	0	1 4%	1 3%

Tabela 20. Liczba małych zabiegów operacyjnych u pacjentów w badanych grupach.

Wykazano, że większość pacjentów z wszystkich trzech grup, nie było poddawanych żadnemu małemu zabiegowi operacyjnemu (odpowiednio w kolejnych grupach: 13 chorych/65%, 15 chorych/58%, 17 chorych/59%).

Grupa	Liczba pacjentów	Średnia wartość CDAI	Odchylenia standardowe
I	3	51,7	53,5
II	2	137,5	81,3
III	17	149,3	137,3

Tabela 21. Wartości CDAI w poszczególnych grupach pacjentów.

Analiza wariancji wykonana testem Kruskala- Wallisa nie wykazała różnic średnich wartości parametru CDAI w poszczególnych grupach. Wynika to głównie z bardzo małej liczebności grupy 1 (N=3) i 2 (N=2).

Kolejna analiza dotyczyła lokalizacji zmian chorobowych w przewodzie pokarmowym- przedstawiono ją w tabeli nr 22.

Lokalizacja zmian chorobowych w przewodzie pokarmowym	Grupa I	Grupa II	Grupa III
jelito grube	8 40%	5 19%	6 21%
jelito cienkie	2 10%	3 11%	3 10%
jelito cienkie i jelito grube	10 50%	16 62%	18 62%
dodatkowo zajęty górny odcinek przewodu pokarmowego	0	2 8%	2 7%

Tabela 22. Lokalizacja zmian chorobowych w przewodzie pokarmowym w badanych grupach chorych.

Najczęstszą lokalizacją choroby we wszystkich badanych grupach była jednoczesna lokalizacja w jelicie cienkim i grubym (odpowiednio w kolejnych grupach: 10 chorych/50%, 16 chorych/62%, 18 chorych/62%). W drugiej kolejności choroba lokalizowała się w jelicie grubym- stanowiło ono miejsce choroby u: 8 chorych z pierwszej grupy (40%), 5 chorych z drugiej grupy (19%) i 6 chorych z trzeciej (21%). Rzadziej choroba sytuowała się w jelicie cienkim- zajęcie tego odcinka stwierdzono u 2 chorych z grupy pierwszej (10%), u 3 chorych z drugiej (11%) oraz także u 3 chorych z trzeciej (10%). Dodatkowo zajęcie górnego odcinka przewodu pokarmowego odnotowano u dwóch chorych z grupy II i III.

Analiza statystyczna wykonana przy użyciu testu χ^2 (chi-kwadrat) wykazała brak różnicowania lokalizacji zmian w poszczególnych grupach chorych. Innymi słowy, rozkład zmian we wszystkich grupach był statystycznie taki sam.

Analizie poddano także wskaźniki prokreacyjne u obserwowanych pacjentów. Oparto się na najprostszej informacji jaką jest liczba dzieci podana przez pacjentów w wywiadzie. Wyniki przedstawiono w tabeli nr 23.

Liczba potomstwa	Grupa I	Grupa II	Grupa III
1	0	3 11%	3 10%
2	2 10%	3 11%	3 10%
3	1 5%	2 8%	0

Tabela 23. Analiza dzietności pacjentów w trzech grupach badanych.

Stwierdzono, że w grupie I 2 pacjentów miało dwójkę potomstwa, a 1 osoba posiadała trójkę dzieci. W grupie II trzech pacjentów posiadało po jednym dziecku, i tyłu samo miało dwójkę dzieci; dwóch chorych miało troje dzieci. Natomiast w grupie III trzech chorych posiadało jedno dziecko, tyłu samo pacjentów- dwoje dzieci.

Również i w tym wypadku analiza testem χ^2 nie wykazała zależności liczby posiadanych dzieci od sposobu leczenia.

Kolejnej ocenie poddano liczbę palaczy tytoniu w poszczególnych grupach. Wyniki przedstawiono w tabeli nr 24.

	Grupa I	Grupa II	Grupa III
Palenie papierosów	9 45%	10 38%	6 21%

Tabela 24. Liczba palaczy tytoniu w badanych grupach pacjentów.

W grupie I było 9 palaczy tytoniu (45%), w grupie II- 10 (38%), a w grupie III- 6 (21%).

Analiza χ^2 nie wykazała zależności palenia papierosów od sposobu leczenia.

Kolejne analizy dotyczyły objawów chorobowych i wybranych badań laboratoryjnych.

Analizę dotyczącą występowania zmian skórnych i w zakresie układu kostno- stawowego umieszczono w tabeli nr 25.

Powikłania pozajelitowe	Grupa I	Grupa II	Grupa III
ból stawów	3 15%	8 31%	11 38%
zmiany skórne	0	2 8%	6 21%

Tabela 25. Powikłania pozajelitowe w badanych grupach pacjentów.

U pacjentów z chorobą Leśniowskiego- Crohna we wszystkich trzech grupach ból stawów był częstszym powikłaniem niż obecność zmian skórnych (grupa I: 15% vs 0%, grupa II: 31% vs 8%, grupa III: 38% vs 21%).

Analiza χ^2 nie wykazała zależności liczby i rodzaju powikłań pozajelitowych w badanych grupach pacjentów.

Oceniono także średnie wartości podstawowych wskaźników laboratoryjnych w badanych grupach pacjentów cierpiących na chorobę Leśniowskiego- Crohna. Analizowano wskaźniki takie jak: wybrane wartości morfotyczne krwi, poziom cholesterolu całkowitego w surowicy, białka całkowitego i albuminy w surowicy. Wyniki tej analizy przedstawiono w tabelach nr 26, 27 i 28.

Pacjenci leczenia mesalazyną	
Hemoglobina	14,3 [g/dl]
HCT	42,5 [%]
MCV	87,7 [fl]
Cholesterol całkowity	190,9 [mg/dl]
Białko całkowite	7,2 [g/dl]
Albumina	4,5 [g/dl]

Tabela 26. Średnie wartości wybranych parametrów biochemicznych i morfologicznych krwi w grupie leczonej mesalazyną.

W tej grupie pacjentów średni poziom hemoglobiny wynosił 14,3 g/dl, a wartość hematokrytu 42,5%. Średnia objętość krwinki czerwonej to 87,7 fl, a średnie stężenia cholesterolu całkowitego, białka całkowitego i albuminy stanowiły kolejno: 190,9 mg/dl, 7,2 g/dl, 4,5 g/dl.

Pacjenci leczenia mesalazyną i azatiopryną	
Hemoglobina	13,9 [g/dl]
HCT	41,3 [%]
MCV	89,4 [fl]
Cholesterol całkowity	166,3 [mg/dl]
Białko całkowite	7,2 [g/dl]
Albumina	4,2 [g/dl]

Tabela 27. Średnie wartości wybranych parametrów biochemicznych i morfologii krwi w grupie pacjentów leczonych mesalazyną i azatiopryną.

W II grupie pacjentów średni poziom hemoglobiny wynosił 13,9 g/dl, a hematokrytu- 41,3%. Średnia objętość krwinki czerwonej to 89,4 fl. Średnie stężenia cholesterolu całkowitego, białka całkowitego i albuminy wynosiły kolejno: 166,3 mg/dl, 7,2 g/dl i 4,2 g/dl.

Pacjenci leczenia lekami biologicznymi	
Hemoglobina	13 [g/dl]
HCT	39,9 [%]
MCV	84,8 [fl]
Cholesterol całkowity	164,3 [mg/dl]
Białko całkowite	7 [g/dl]
Albumina	3,8 [g/dl]

Tabela 28. Średnie wartości wybranych parametrów biochemicznych i morfologii krwi w grupie pacjentów leczonych lekami biologicznymi.

W III grupie pacjentów średni poziom hemoglobiny wynosił 13 g/dl, a hematokrytu- 39,9%. Średnia objętość krwinki czerwonej- 84,8 fl. Odnotowano średnie stężenia cholesterolu całkowitego, białka całkowitego i albuminy wynoszące kolejno: 164,3 mg/dl, 7 g/dl i 3,8 g/dl.

Wykonano analizę statystyczną, w której porównano oceniane wartości wskaźników laboratoryjnych między badanymi grupami. Jej wyniki przedstawiono w tabeli nr 29.

	Grupa I	Grupa II	Grupa III	Istotność statystyczna
Hemoglobina [g/dl]	14,3	13,9	13,0	I vs III 0,02
HCT [%]	42,5	41,3	39,9	
MCV [fl]	87,7	89,4	84,8	II vs III 0,02
Cholesterol całkowity [mg/dl]	190,9	166,3	164,3	
Białko całkowite [g/dl]	7,2	7,2	7,0	
Albumina [g/dl]	4,5	4,2	3,8	I vs III 0,02

Tabela 29. Średnie wartości wybranych parametrów biochemicznych i morfologii krwi pacjentów z badanych grup.

Średnia wartość poziomu hemoglobiny pacjentów leczonych wyłącznie mesalazyną była istotnie statystycznie wyższa od wartości poziomu hemoglobiny u pacjentów leczonych biologicznie (14,3 vs 13 g/dl, $p=0,02$).

Średnia wartość MCV u pacjentów leczonych mesalazyną i azatiopryną była istotnie statystycznie wyższa w porównaniu do średniej wartości tego parametru u pacjentów leczonych biologicznie (89,4 vs 84,8 fl, $p=0,02$).

Średnie stężenie albuminy w osoczu u pacjentów leczonych mesalazyną było istotnie statystycznie wyższe od wartości określonej dla pacjentów leczonych biologicznie (4,5 vs 3,8 g/dl, $p=0,02$).

Zbadano korelacje pomiędzy poszczególnymi zmiennymi wykorzystanymi do analiz. Korelacje pomiędzy dwiema zmiennymi ciągłymi (tzn. mogącymi przyjmować dowolne wartości) określano za pomocą współczynnika korelacji R Pearsona. Natomiast korelacje pomiędzy zmiennymi, z których choć jedna występuje na skali porządkowej (tj. mogąca przyjmować tylko określone wartości, ale dające się uporządkować od najmniejszej do największej) obliczano za pomocą tzw. współczynnika korelacji rang Spearmana.

Korelacje, a właściwie zależności, pomiędzy dwiema zmiennymi jakościowymi (w tym zero-jedynkowymi) identyfikowano za pomocą testu χ^2 (chi-kwadrat).

Wyrazem liczbowym korelacji jest współczynnik korelacji (r lub R), zawierający się w przedziale [-1; 1].

- korelacja dodatnia (wartość współczynnika korelacji od 0 do 1)- informuje, że wzrostowi wartości jednej cechy towarzyszy wzrost średnich wartości drugiej cechy.
- korelacja ujemna (wartość współczynnika korelacji od -1 do 0)- informuje, że wzrostowi wartości jednej cechy towarzyszy spadek średnich wartości drugiej cechy.

Siłę związków korelacyjnych można podzielić na:

- poniżej 0,2 - korelacja słaba (praktycznie brak związku)
- 0,2 – 0,4 - korelacja niska (zależność wyraźna)
- 0,4 – 0,6 - korelacja umiarkowana (zależność istotna)
- 0,6 – 0,8 - korelacja wysoka (zależność znaczna)
- 0,8 – 0,9 - korelacja bardzo wysoka (zależność bardzo duża)
- 0,9 – 1,0 - zależność praktycznie pełna.

W tabeli nr 30 zilustrowano korelacje za pomocą współczynnika korelacji R Pearsona w obrębie trzeciej grupy pacjentów pomiędzy wybranymi zmiennymi ilościowymi takimi jak: wiek, wzrost, waga, BMI, poziom hemoglobiny, HCT, MCV, stężenie cholesterolu całkowitego, białka całkowitego i albuminy.

Zmienne ilościowe	Wiek	Wzrost	Waga	BMI	Hemoglobina	HCT	MCV	Cholesterol całkowity	Białko całkowite
Wiek									
Wzrost	NS								
Waga	NS	0,418 p=0,042							
BMI	NS	NS	0,913 p<0,001						
Hemoglobina	-0,499 p=0,013	NS	NS	NS					
HCT	NS	NS	NS	NS	0,956 p<0,001				
MCV	NS	NS	NS	NS	NS	NS			
Cholesterol całkowity	NS	NS	0,405 p=0,049	0,471 p=0,020	0,473 p=0,019	0,446 p=0,029	NS		
Białko całkowite	NS	0,413 p=0,045	0,525 p=0,008	0,420 p=0,041	NS	0,477 p=0,019	NS	0,461 p=0,023	
Albumina	NS	NS	NS	NS	0,683 p<0,001	0,634 p=0,001	NS	0,740 p<0,001	0,562 p=0,004

Tabela 30. Korelacje pomiędzy wybranymi zmiennymi ilościowymi, jak: wiek, wzrost, waga, BMI, poziom hemoglobiny, hematokrytu, MCV, stężenie cholesterolu całkowitego, białka całkowitego i albuminy (współczynniki korelacji R Pearsona) w trzeciej grupie pacjentów.

Pełną dodatnią korelację wykazano między poziomem hemoglobiny a wartością hematokrytu oraz masą ciała a BMI-> wraz ze wzrostem poziomu hemoglobiny wzrasta hematokryt, a wraz ze wzrostem masy ciała rośnie BMI.

Wysoką dodatnią korelację wykazywał związek stężenia albuminy z: poziomem hemoglobiny, wartością hematokrytu i cholesterolu całkowitego-> wraz ze wzrostem stężenia albuminy rósł poziom hemoglobiny, hematokrytu i cholesterolu całkowitego.

Wykazano istotną dodatnią zależność między stężeniem cholesterolu całkowitego a: wagą ciała, wskaźnikiem masy ciała, poziomem hemoglobiny i wartością hematokrytu-> wraz ze wzrostem stężenia cholesterolu całkowitego wzrastała waga ciała, wskaźnik masy ciała, poziom hemoglobiny i hematokrytu.

Dodatnią umiarkowaną korelację uzyskano także między stężeniem białka całkowitego a: wzrostem, masą ciała, BMI, poziomem hematokrytu i stężeniem cholesterolu całkowitego oraz między stężeniem albuminy i białka całkowitego-> wraz ze wzrostem stężenia białka całkowitego wzrastał wzrost, masa ciała, BMI, poziom hematokrytu i stężenie cholesterolu całkowitego; wraz ze wzrostem stężenia albuminy rosło stężenie białka całkowitego.

Umiarkowaną korelację ujemną odnotowano między wiekiem pacjenta a poziomem hemoglobiny -> im wyższy wiek pacjenta tym niższy poziom hemoglobiny.

Wyliczono także współczynniki korelacji rang Spearmana w obrębie trzeciej grupy pacjentów między zmiennymi ilościowymi, takimi jak: wzrost, waga, BMI, poziom hemoglobiny, HCT, MCV, stężenie cholesterolu całkowitego, białka całkowitego i albuminy a zmiennymi rangowanymi, jak: liczba dużych i małych zabiegów operacyjnych, ilość zabiegów chirurgicznych przed włączeniem leczenia biologicznego oraz po pierwszym cyklu leczenia biologicznego oraz współczynnik aktywności choroby- CDAI.

Uzyskane wyniki przedstawiono w tabeli nr 31.

Zmienne ilościowe Zmienne rangowane	Wzrost	Waga	BMI	Hemoglobina	HCT	MCV	Cholesterol całkowity	Białko całkowite	Albumina
Liczba dużych zabiegów	NS	NS	NS	-0,235	-0,250	NS	-0,330	NS	NS
Liczba małych zabiegów	NS	NS	NS	NS	NS	NS	-0,297	NS	NS
Zabiegi przed pierwszym cyklem leczenia biologicznego	-0,387	NS	NS	-0,392	-0,494	NS	NS	NS	NS
Zabiegi po pierwszym cyklu leczenia biologicznego	NS	NS	NS	-0,419	-0,422	-0,464	-0,514	NS	NS
CDAI	NS	NS	NS	-0,616	-0,556	NS	-0,607	NS	-0,868

Tabela 31. Korelacje pomiędzy zmiennymi ilościowymi, jak: wzrost, waga, BMI, poziom hemoglobiny, hematokrytu, MCV, stężenie cholesterolu całkowitego, białka całkowitego i albuminy a zmiennymi rangowanymi, jak: liczba dużych i małych zabiegów operacyjnych, ilość zabiegów chirurgicznych przed włączeniem leczenia biologicznego oraz po pierwszym cyklu leczenia biologicznego oraz CDAI (współczynniki korelacji rang Spearmana) w trzeciej grupie pacjentów.

Bardzo wysoką ujemną korelację zaobserwowano między wartością CDAI a stężeniem albuminy w osoczu-> im większa wartość CDAI tym niższe stężenie albuminy w osoczu.

Znaczną ujemną zależność wykazano między CDAI a stężeniem cholesterolu całkowitego i poziomem hemoglobiny-> im większa wartość CDAI tym niższy poziom cholesterolu całkowitego i hemoglobiny. Między CDAI a poziomem hematokrytu istnieje istotna ujemna zależność-> im większe CDAI tym niższy hematokryt.

Siłę związków korelacyjnych wyliczono w grupie III także między takim wskaźnikami, jak: liczba cykli leczenia biologicznego, liczba zaostrzeń choroby, liczba zaostrzeń choroby przed włączeniem leczenia biologicznego oraz po nim, liczba cykli steroidoterapii, liczba cykli steroidoterapii przed pierwszym cyklem leczenia biologicznego jak i po nim.

Wyniki przedstawiono w tabeli nr 32.

Zmienne rangowane	Liczba cykli leczenia biologicznego	Liczba zaostrzeń choroby	Liczba zaostrzeń choroby przed pierwszym cyklem leczenia biologicznego
Liczba zaostrzeń choroby	NS		
Liczba zaostrzeń choroby przed pierwszym cyklem leczenia biologicznego	NS	0,799	
Liczba zaostrzeń choroby po pierwszym cyklu leczenia biologicznego	0,419	0,594	NS
Liczba cykli steroidoterapii	NS	0,534	0,438
Liczba cykli steroidoterapii przed pierwszym cyklem leczenia biologicznego	NS	NS	0,396
Liczba cykli steroidoterapii po pierwszym cyklu leczenia biologicznego	0,378	NS	NS

Tabela 32. Korelacje pomiędzy zmiennymi rangowanymi, jak: liczba cykli leczenia biologicznego, liczba zaostrzeń choroby, liczba zaostrzeń choroby przed włączeniem leczenia biologicznego oraz po nim, liczba cykli steroidoterapii, liczba cykli steroidoterapii przed pierwszym cyklem leczenia biologicznego jak i po nim (współczynniki korelacji rang Spearmana).

Wykazano wysoką dodatnią korelację między liczbą zaostrzeń choroby a liczbą zaostrzeń przed podaniem pierwszego cyklu leczenia biologicznego-> im więcej zaostrzeń choroby tym większa liczba zaostrzeń przed podaniem pierwszego cyklu leczenia biologicznego.

Natomiast korelacja liczby zaostrzeń choroby z liczbą zaostrzeń choroby po pierwszym cyklu leczenia biologicznego, jest dodatnia umiarkowana-> im większa liczba zaostrzeń choroby tym większa liczba zaostrzeń choroby po pierwszym cyklu leczenia biologicznego.

W grupie III wyliczono także współczynniki korelacji rang Spearmana między następującymi zmiennymi: liczba zaostrzeń choroby po pierwszym cyklu leczenia biologicznego, liczba cykli steroidoterapii, liczba cykli steroidoterapii przed włączeniem leczenia biologicznego oraz liczba cykli steroidoterapii po pierwszym cyklu leczenia biologicznego.

Wyniki zebrano w tabeli nr 33.

Zmienne rangowane	Liczba zaostrzeń choroby po pierwszym cyklu leczenia biologicznego	Liczba cykli steroidoterapii	Liczba cykli steroidoterapii przed pierwszym cyklem leczenia biologicznego
Liczba cykli steroidoterapii	NS		
Liczba cykli steroidoterapii przed pierwszym cyklem leczenia biologicznego	NS	0,737	
Liczba cykli steroidoterapii po pierwszym cyklu leczenia biologicznego	0,557	0,396	NS

Tabela 33. Korelacje pomiędzy zmiennymi rangowanymi, jak: liczba zaostrzeń choroby po pierwszym cyklu leczenia biologicznego, liczba cykli steroidoterapii, liczba cykli steroidoterapii przed włączeniem leczenia biologicznego oraz liczba cykli steroidoterapii po pierwszym cyklu leczenia biologicznego (współczynniki korelacji rang Spearmana).

Wykazano wysoką dodatnią korelację między liczbą cykli steroidoterapii a liczbą cykli steroidoterapii przed podaniem pierwszej dawki leku biologicznego-> im więcej cykli steroidoterapii tym większa ilość cykli steroidoterapii przed podaniem pierwszej dawki leku biologicznego.

Porównanie liczby cykli steroidoterapii do liczby cykli steroidoterapii po podaniu pierwszej dawki leku biologicznego, wykazało niską dodatnią korelację-> im większa liczba cykli steroidoterapii tym więcej cykli steroidoterapii po podaniu pierwszej dawki leku biologicznego.

Ostatnią analizą statystyczną było porównanie wybranych parametrów zero- jedynkowych, jak: nietolerancja anty-TNF, obecność powikłań po azatioprynie, stosowanie metotreksatu, obecność steroidozależności, steroidooporności, stan po cholecystektomii, rozpoznanie PSC, lokalizacja zmian chorobowych w jelicie grubym lub cienkim oraz jednoczesna lokalizacja w tych odcinkach przewodu pokarmowego.

Wyniki zaprezentowano w tabeli nr 34.

Zmienne zero- jedynkowe	Nietolerancja anty-TNF	Obecność powikłań po azatioprynie	Stosowanie metotreksatu	Steroido- zależność	Steroido- oporność
Nietolerancja anty-TNF					
Steroidozależność	NS	NS	NS		
Steroidooporność	NS	NS	NS	NS	
Stan po cholecystektomii	NS	NS	NS	NS	NS
PSC w wywiadzie	NS	NS	NS	NS	NS
Lokalizacja zmian chorobowych w jelicie grubym	NS	NS	NS	NS	NS
Lokalizacja zmian chorobowych w jelicie cienkim	NS	NS	NS	NS	0,003
Lokalizacja zmian chorobowych w jelicie cienkim i grubym	NS	NS	NS	NS	NS

Tabela 34. Wzajemne zależności pomiędzy zmiennymi zero-jedynkowymi, jak: nietolerancja anty-TNF, obecność powikłań po azatioprynie, stosowanie metotreksatu, steroidozależność, steroidooporność, stan po cholecystektomii, PSC w wywiadzie, lokalizacja zmian chorobowych w jelicie grubym, lokalizacja zmian chorobowych w jelicie cienkim oraz lokalizacja zmian chorobowych w jelicie cienkim i grubym (sprawdzone testem chi-kwadrat).

Zależność istotną statystycznie odnotowano między obecnością steroidooporności a lokalizacją zmian chorobowych w jelicie cienkim.

5. DYSKUSJA

Wzrost częstości zachorowania na nieswoiste choroby zapalne jelit spowodował zwiększoną ilość badań naukowych, szczególnie tych, które dotyczą zmiany historii naturalnej tych chorób pod wpływem nowoczesnego leczenia. Choroba Leśniowskiego- Crohna, której przebieg jest powolny a zaostrzenia mniej agresywne (z wyjątkiem powikłań bakteryjnych i ostrych zwężeń prowadzących do niedrożności) w konsekwencji powoduje objawy w sposób istotny wpływające na jakość życia. Są one związane z zaburzeniami wchłaniania jelitowego powodującymi niedożywienie, stale utrzymującym się przewlekłym stanem zapalnym, przewlekłą niedokrwistością, koniecznością wielu interwencji chirurgicznych.

Na przestrzeni lat obserwujemy też zmienione podejście do sposobu leczenia, dzięki badaniom nad lekami zarówno tymi już dawno stosowanymi, jak i nowoczesnymi lekami biologicznymi. Stało się tak niewątpliwie z powodu poszerzenia wiedzy dotyczącej etiopatogenezy choroby szczególnie w zakresie czynników środowiskowych i immunologicznych wśród których najczęściej wymienia się rolę bakterii jelitowych, a także markerów reakcji zapalnej.

Lekami, które niewątpliwie zmieniły przebieg NZJ a w szczególności choroby Leśniowskiego- Crohna są leki immunosupresyjne. Dzięki ich szerokiemu zastosowaniu, wielu pacjentów uzyskało wieloletnią a nawet trwałą remisję choroby. Pozwoliły także uwolnić część pacjentów od przewlekłych objawów ubocznych po długotrwałym stosowaniu steroidów kory nadnerczy. Dość rewolucyjnymi badaniami z ostatnich lat były te, które wykazały, że powszechnie stosowana w chorobie Leśniowskiego- Crohna, mesalazyna ma w tej chorobie działanie porównywalne do placebo [87]. Postępowaniem, które dla wielu z nas lekarzy jest nadal zaskakujące to możliwość, by w uzasadnionych przypadkach remisji choroby, pozostawić pacjenta bez leczenia farmakologicznego [88].

Prezentowana praca to retrospektywna analiza zależności między zastosowanym leczeniem choroby Leśniowskiego- Crohna a jej historią naturalną, czyli przebiegiem, aktywnością i występowaniem ewentualnych powikłań.

Badanie polegało na analizie danych z wywiadu, wybranych wyników badań laboratoryjnych, endoskopowych i obrazowych pacjentów z chorobą Leśniowskiego- Crohna hospitalizowanych

w Klinice Gastroenterologii i Hepatologii Uniwersyteckiego Szpitala Klinicznego we Wrocławiu w latach 2013- 2021. Badaniem objęto 75 pacjentów, których podzielono na 3 grupy ze względu na stosowane leczenie. Wykazano, że pacjenci z grupy II czyli osoby poddane leczeniu biologicznemu byli najmłodsi, a także cechowali się najniższą średnią masą ciała i co za tym idzie, BMI. Dong J. i wsp. w przeglądzie systematycznym z metaanalizą ocenili związek BMI z NZJ. Wykazano, że do pewnego stopnia terapia medyczna, w tym kortykosteroidy, azatiopryna, mesalazyna i antagoniści TNF-alfa, mogą poprawić wartość BMI pacjentów z CD. BMI pacjentów z CD pozostających bez żadnego leczenia był znacznie niższy niż osób z grupy kontrolnej bez NZJ, natomiast przy zastosowanym leczeniu różnica nie była istotna. BMI leczonych pacjentów z CD był znacznie wyższy w porównaniu z nieleczonymi pacjentami ($p=0,004$). Chorzy z niższym BMI zarówno w fazie aktywnej, jak i w fazie remisji, ciężiej przechodzili chorobę niż grupa kontrolna [89]. W prezentowanej pracy wykazano, że wiek pacjentów poddanych leczeniu biologicznego był istotnie statystycznie niższy niż wiek pacjentów leczonych mesalazyną. Nie wykazano różnic istotnych statystycznie w zakresie BMI, ale zaobserwowano, że pacjenci leczeni lekami biologicznymi mieli niższe BMI. Flores A. i wsp., w swojej pracy zwrócili uwagę, że pacjenci z NZJ i z niskim BMI częściej byli kwalifikowani do leczenia anty-TNF, częściej przechodzili zabiegi operacyjne oraz częściej byli hospitalizowani w przeciwieństwie do chorych z wysokim BMI [90]. Obserwacje własne nie potwierdziły takiej zależności, ale komentując wynik własnej analizy można przypuszczać, że osoby z III grupy cechował najcięższy przewlekły przebieg choroby z towarzyszącym niedożywieniem. Jest to zgodne z założeniami programu lekowego finansowanego przez NFZ, który wymusza konieczność spełnienia odpowiednich wymogów dotyczących aktywności choroby w ramach zasady step-up. Jest to obecnie dyskutowane a w wielu krajach leczenie biologiczne jest włączane zanim choroba rozwinię poważne powikłania takie jak np. zaburzenia wchłaniania.

O przebiegu choroby w badanych grupach może również świadczyć częstość hospitalizacji. Mao E. J. i wsp. porównali skuteczność dostępnych terapii nieswoistych zapaleń jelit, w redukcji liczby hospitalizacji i operacji chirurgicznych. Praca miała charakter przeglądu systematycznego randomizowanych badań kontrolnych z wykorzystaniem meta- analizy. W części analizy dotyczącej częstości hospitalizacji w chorobie Leśniowskiego- Crohna, wykorzystano cztery badania (2 prace, gdzie stosowano w leczeniu infliksimab, 1 praca z podawaniem adalimumabu oraz 1 z zastosowaniem azatiopryny). Łącznie w badaniach wzięło udział 1109 pacjentów otrzymujących aktywne leczenie oraz 655 przyjmujących placebo. Łączny odsetek hospitalizacji z zastosowaniem placebo, azatiopryny i leków biologicznych

anty-TNF wyniósł odpowiednio 0,21 (95% CI 0,18- 0,24), 0,16 (0,06- 0,27) i 0,12 (95% CI 0,10- 0,14). W metaanalizie efektów losowych stosowanie leków biologicznych anty-TNF wiązało się z istotnym spadkiem liczby hospitalizacji (OR 0,47, 95% CI 0,36- 0,61) bez statystycznej heterogeniczności między badaniami ($i^2 = 0$, $p = 0,54$). Statystycznie istotne redukcje odnotowano zarówno dla infliksymabu (OR 0,45, 95% CI 0,32- 0,63) jak i adalimumabu (OR 0,50, 95% CI 0,32- 0,79)- natomiast istotnej korzyści nie odnotowano dla azatiopryny (OR 1,82, 95% CI 0,59- 5,56). Nie stwierdzono różnic między infliksymabem i adalimumabem w ograniczeniu częstości hospitalizacji (OR 1,14, 95% CrI 0,44- 3,18). Jednak stosowanie azatiopryny było związane ze statystycznie istotnie większym odsetkiem hospitalizacji niż infliksymab (OR 5,34, 95% CrI 1,32- 24,85) lub adalimumab (OR 4,66, 95% CrI 1,01- 24,38) [91]. W badaniu własnym w oparciu o analizę statystyczną nie wykazano istotnych różnic w zakresie częstości hospitalizacji, ale w analizie odsetkowej osoby z grupy III były częściej hospitalizowane. Tendencja ta została wyraźnie zaznaczona w przypadku hospitalizacji z powodu zaostrzenia choroby (np. w celu modyfikacji lub intensyfikacji leczenia). Z analizy wyłączono oczywiście pobyty w szpitalu w celu podania leku biologicznego.

W grupie III rozkład liczby pobytów planowych u poszczególnych chorych kształtował się w sposób bardziej równomierny, w przeciwieństwie do dwóch pozostałych grup. Przyczyny tego zjawiska mogą być zróżnicowane. Jedną z nich może być cięższy przebieg choroby, inną, wynikającą z tej pierwszej- konieczność przeprowadzenia badań, niemożliwych do wykonania w warunkach ambulatoryjnych. Natomiast nie stwierdzono różnic statystycznych w rozkładzie liczby hospitalizacji z powodu zaostrzenia choroby we wszystkich obserwowanych grupach. Analiza odsetkowa wykazała jednak, że 2/3 pacjentów z grupy III wymagało hospitalizacji z powodu zaostrzeń choroby. Jeden z pacjentów w tej grupie odbył aż 8 hospitalizacji. W pozostałych grupach dotyczyło to połowy lub nieco ponad połowy pacjentów.

Kolejna analiza związana z przebiegiem choroby dotyczyła liczby zabiegów operacyjnych podzielonych na zabiegi małe (np. miejscowe leczenie przetok) oraz duże- np. resekcyjne. Nie stwierdzono istotności statystycznej analizując te dane zarówno w zakresie małych i dużych zabiegów chirurgicznych. Połowa pacjentów z grupy III nie przebyła żadnego dużego zabiegu. W grupie I dotyczyło to 40% osób, a w grupie II jedynie 19%. Można więc przyjąć za słuszne założenie, że leczenie immunosupresyjne, o ile wykazuje działanie, jest pod tym względem najmniej skuteczne. Wykazano, że większość pacjentów z wszystkich grup, nie była poddawana żadnemu małemu zabiegowi operacyjnemu (kolejno: 65%, 58%, 59%). Nieco odmienne wyniki podobnej analizy uzyskali inni autorzy. We wspomnianej już wcześniej

publikacji Mao E. J. oceniono częstość wykonywanych zabiegów operacyjnych w zależności od stosowanej terapii zachowawczej. Do analizy wybrano 5 prac (2 publikacje, gdzie stosowano w leczeniu infliksimab oraz po 1, w której zastosowane było leczenie kolejno: adalimumabem, wedolizumabem oraz azatiopryną). Do dalszej weryfikacji zakwalifikowano 1236 pacjentów otrzymujących aktywne leczenie i 713 przyjmujących placebo. Łączny odsetek pacjentów poddawanych operacji z użyciem placebo, azatiopryny, anty-TNF i wedolizumabu wyniósł odpowiednio: 0,06, 0,01, 0,01 i 0,05. Terapia lekami anty-TNF wiązała się z istotnym zmniejszeniem prawdopodobieństwa operacji (OR 0,26, 95% CI 0,14- 0,48). Podobny wynik uzyskano dla infliksymabu (OR 0,26, 95% CI 0,12- 0,62) oraz adalimumabu (OR 0,15, 95% CI 0,04- 0,54). Nie odnotowano spadku prawdopodobieństwa operacji u chorych leczonych azatiopryną (OR 0,93, 95% CI 0,06- 15,11) lub wedolizumabem (OR 0,43, 95% CI 0,13- 1,40) [91].

W pracy Sobolewskiej- Włodarczyk A. i wsp. za cel przyjęto ocenę częstości wykonywania resekcji jelitowych podczas leczenia biologicznego pacjentów z chorobą Leśniowskiego- Crohna oraz identyfikację czynników mogących do tego doprowadzać. Badanie to miało charakter retrospektywny. Przeanalizowano historie 68 pacjentów (35 mężczyzn i 33 kobiet, średnia wieku 33,5 lat, wiek 19- 59) leczonych anty-TNF w Oddziale Gastroenterologii Uniwersytetu Medycznego w Łodzi w latach 2008- 2015. Pacjentów podzielono na dwie grupy. Do pierwszej z nich trafili pacjenci, którzy odpowiedzieli na leczenie biologiczne i utrzymywali długotrwałą remisję choroby- odnotowano u nich spadek CDAI $\geq 25\%$ i ≥ 70 punktów oraz CDAI < 150 w porównaniu do wartości wyjściowych. Do drugiej grupy przydzielono pacjentów, u których nie powiodła się indukcja i utrzymanie remisji choroby. Brak odpowiedzi na leczenie określono jako wzrost CDAI $\geq 35\%$ i ≥ 70 punktów oraz CDAI ≥ 175 podczas 2 kolejnych wizyt. U tych pacjentów zakończono terapię biologiczną i przeprowadzano operację. Stwierdzono, że 10 (14,7%) pacjentów utraciło pozytywną odpowiedź na leczenie i przeszło resekcję jelita, a 58 (85,3%) wykazało znaczną odpowiedź kliniczną na leczenie bez konieczności interwencji chirurgicznej [92].

W pracy własnej wykazano, że w grupie leczonej biologicznie, średnio przypadało najwięcej cykli steroidoterapii w przeliczeniu na jednego pacjenta. Różnice istotne statystycznie dotyczące liczby cykli steroidoterapii wykazano między grupą leczoną wyłącznie mesalazyną a grupą leczoną azatiopryną ($p= 0,019$) oraz między grupą leczoną mesalazyną a grupą osób leczonych biologicznie ($p= 0,001$). Analizując rozkład liczby cykli steroidoterapii w poszczególnych grupach chorych poddanych obserwacji, wykazano, że 83% osób z grupy III wymagało steroidoterapii z czego jeden pacjent aż 6- krotnie. W pozostałych grupach były to

mniejsze wartości odsetkowe. Nie były to także różnice istotne statystycznie. Te dane wskazują na to, że eskalacja choroby pod postacią rosnącej liczby jej zaostrzeń, wymuszała jednocześnie progresję w sposobie leczenia od zastosowania preparatów kwasu 5-aminosalicylowego, poprzez azatioprynę do leków biologicznych.

Ciekawym spostrzeżeniem udokumentowanym w pracy, był związek między steroidoopornością a lokalizacją zmian chorobowych w jelicie cienkim. Gelbmann C. M. i wsp. wykazali związek steroidooporności z lokalizacją okołoodbytniczą choroby Leśniowskiego-Crohna. Ponadto stwierdzili związek steroidooporności z wysokim początkowym wskaźnikiem CDAI i wcześniejszymi zabiegami operacyjnymi w zakresie jelita [93]. Chow D. K. L i wsp. udowodnili, że predyktorem steroidooporności u pacjentów CD jest postać choroby przebiegająca ze zwężeniami [94].

Wbrew oczekiwaniom, w pracy nie odnotowano spadku liczby zaostrzeń choroby po włączeniu leczenia biologicznego w stosunku do całkowitej liczby zaostrzeń ani też spadku liczby cykli steroidoterapii po podaniu pierwszej dawki leku biologicznego do sumarycznej liczby cykli steroidoterapii.

Przeanalizowano dane dotyczące lokalizacji choroby nie znajdując różnic istotnych statystycznie w badanych grupach pacjentów w zależności od sposobu leczenia. Najczęstszą lokalizacją choroby we wszystkich badanych grupach było jednoczesne zajęcie jelita cienkiego i grubego (odpowiednio w kolejnych grupach: 10 chorych/50%, 16 chorych/62%, 18 chorych/62%). W drugiej kolejności choroba obejmowała jelito grube- stanowiło ono miejsce choroby u: 8 pacjentów z pierwszej grupy (40%), 5 z drugiej grupy (19%) i 6 z trzeciej (21%). Rzadziej choroba sytuowała się w jelicie cienkim- zajęcie tego odcinka stwierdzono u 2 chorych z grupy pierwszej (10%), u 3 z drugiej (11%) oraz także u 3 z trzeciej grupy (10%). Dodatkowo objęcie procesem chorobowym górnego odcinka przewodu pokarmowego odnotowano u dwóch chorych z grupy II i III. Banasik J. i wsp. badali związek lokalizacji zmian chorobowych w przewodzie pokarmowym z przebiegiem choroby Leśniowskiego-Crohna. Porównano chorych z zajęciem jelita grubego (L2 w klasyfikacji montrealskiej) z pacjentami, u których choroba była zlokalizowana w jelicie cienkim (L1 w klasyfikacji montrealskiej) oraz jednocześnie w jelicie cienkim i grubym (L3 w klasyfikacji montrealskiej). Badanie miało charakter retrospektywny, objęło ono 305 pacjentów, 171 kobiet (56%) i 134 mężczyzn (44%). Analiza wieku pacjentów w momencie rozpoznania choroby wykazała, że pacjenci z zajęciem jelita grubego byli starsi od chorych, u których choroba lokalizowała się w jelicie cienkim i okrężnicy (37.25 ± 15.98 lat vs 31.14 ± 13.2 lat, $p < 0,001$). Wykazano też, że u chorych z lokalizacją choroby w okrężnicy istotnie mniej prawdopodobne jest wystąpienie powikłań w

postaci zwężeń (L2- 21% vs L1 i L3- 79%, $p < 0,01$). Nie potwierdzono tej zależności w przypadku ropni czy przetok. U tych pacjentów również rzadziej były przeprowadzane operacje w porównaniu do chorych, u których zmiany chorobowe obejmowały jednocześnie jelito cienkie, jak i okrężnicę (L2- 27% vs L1 i L3- 73%, $p < 0,05$).

Zbadano także zależność między lokalizacją choroby a częstością przeprowadzania appendektomii przed rozpoznaniem choroby zasadniczej. Chorzy z manifestacją choroby w jelicie grubym rzadziej byli poddawani temu zabiegowi w zestawieniu z pozostałymi chorymi (L1 i L3- 81% vs L2- 19%, $p < 0,05$). Nie uzyskano też istotności statystycznej między lokalizacją choroby a przebiegiem terapii azatiopryną (L2- 32%, L1 i L3- 68%) i leczeniem biologicznym anty-TNF (L2- 33% vs L1 i L3- 67%). Nie wykazano różnic statystycznych w lokalizacji choroby u palaczy tytoniu (L2- 27% vs L1 i L3- 73%) [95].

W cytowanym badaniu nie stwierdzono częstszego występowania objawów pozajelitowych, takich jak, np. artropatia obwodowa czy zmiany skórne, w przypadkach z wyłącznym zajęciem okrężnicy (L2- 41% vs L1 i L3- 59%). W dokonanej analizie własnej nie potwierdzono zależności dotyczącej częstości i rodzaju powikłań pozajelitowych w obserwowanych grupach pacjentów. Tak jak można było przewidzieć we wszystkich trzech grupach wykazano częstsze występowanie powikłań związanych z układem kostno-stawowym. Powikłania kostno-stawowe i inne powikłania pozajelitowe (np. zmiany skórne) były związane z nasileniem objawów choroby.

W pracy, w celu wykazania różnic w zakresie średnich wartości wskaźnika aktywności choroby CDAI, zastosowano analizę wariancji testem Kruskala- Wallisa. Nie wykazała ona różnic w zakresie średnich wartości parametrów CDAI, co mogło wynikać ze zbyt małych grup obserwowanych pacjentów. Można też wysunąć przypuszczenie, że pomimo różnych metod leczenia objawy chorobowe były u wszystkich dobrze kontrolowane.

Następne analizy dotyczyły wybranych wskaźników laboratoryjnych. Badaniom poddano wartości morfotyczne krwi: poziom hemoglobiny, średniej objętości krwinki, MCV, HCT oraz poziom białka i albuminy w surowicy.

Średnia wartość poziomu hemoglobiny była istotnie statystycznie wyższa u pacjentów leczonych wyłącznie mesalazyną w porównaniu do pacjentów poddanych terapii biologicznej (14,3 vs 13 g/dl, $p = 0,02$). Podobną zależność wykazano oceniając średnie stężenie albuminy w osoczu (4,5 vs 3,8 g/dl, $p = 0,02$). Średnia wartość MCV u pacjentów leczonych mesalazyną i azatiopryną była istotnie statystycznie wyższa w porównaniu do chorych leczonych lekami biologicznymi (89,4 vs 84,8 fl, $p = 0,02$). Zaobserwowano także, że średnie wartości

hemoglobiny, hematokrytu, cholesterolu całkowitego i albuminy w surowicy malały u pacjentów wraz z nasileniem procesu chorobowego.

Wykorzystując test korelacji R Pearsona w grupie III zaobserwowano, że:

- im większe było stężenie albuminy tym wyższy był poziom hemoglobiny, hematokrytu, białka całkowitego i cholesterolu całkowitego w surowicy krwi,

- im większe było stężenie cholesterolu całkowitego tym większa była masa ciała, wskaźnik masy ciała, poziom hemoglobiny i hematokrytu.

Większe stężenie białka całkowitego dodatkowo korelowało ze wzrostem, masą ciała, BMI, wartością hematokrytu i stężeniem cholesterolu całkowitego.

Istotną obserwacją była ujemna korelacja CDAI ze wszystkimi badanymi wskaźnikami laboratoryjnymi, czyli im wartość CDAI była większa tym poziom albuminy, cholesterolu całkowitego w surowicy, hemoglobiny i hematokrytu były niższe. Dodatkowo wykazano, że wiek pacjenta ujemnie korelował z poziomem hemoglobiny.

Badania innych autorów potwierdzają istotne statystycznie różnice między grupami chorych w ocenianych wybranych badaniach laboratoryjnych takich jak: stężenie CRP, poziom hemoglobiny i liczba krwinek czerwonych (RBC). Większość prezentowanych analiz dotyczyła odpowiedzi na leczenie biologiczne. W pracy Sobolewskiej- Włodarczyk A. i wsp. badani byli podzieleni na grupy pod kątem pozytywnej odpowiedzi na zastosowane leczenie. Chorzy odpowiadający na terapię anty-TNF mieli niższe wartości średniego stężenia CRP w porównaniu do tych wymagających zabiegu chirurgicznego ($7,29 \pm 13,43$ mg/l vs $48,24 \pm 61,99$ mg/l; $p < 0,05$). W pierwszej grupie także stwierdzono wyższe wartości RBC i hemoglobiny po indukcji remisji ($4,51 \pm 0,6 \times 10^6/\mu\text{l}$ vs $4,01 \pm 0,9 \times 10^6/\mu\text{l}$; $p = 0,009$ oraz $40,27 \pm 4,72$ g/dl vs $18,62 \pm 18,19$ g/dl; $p < 0,05$).

Zaobserwowano też różnicę poziomu hematokrytu przed rozpoczęciem terapii i po indukcji remisji w analizowanych grupach. Wartości różniły się między analizowanymi grupami. Wyższe były u pacjentów podatnych na leczenie biologiczne: przed leczeniem ($36,69 \pm 16,0\%$ vs $30,58 \pm 6,19\%$; $p = 0,04$) oraz po indukcji ($40,27 \pm 4,72\%$ vs $18,62 \pm 18,19\%$; $p < 0,05$).

Stwierdzono statystycznie istotną różnicę w wartości CDAI w omawianych grupach w fazie poindukcyjnej ($118,12 \pm 4,59$ vs $260,75 \pm 98,1$; $p < 0,05$).

Dla wartości takich jak: liczba białych krwinek, liczba płytek krwi, średnia objętość płytek, liczba neutrofilów i limfocytów nie wykazano istotności statystycznej [92].

Koutroubakis I. E. i wsp. przeanalizowali wpływ leczenia anty-TNF na poziom hemoglobiny u chorych na nieswoiste zapalenia jelit. Badanie miało charakter prospektywny i przeprowadzono je w latach 2010- 2012 w ośrodku referencyjnym trzeciego stopnia- w Centrum Medycznym

Uniwersytetu w Pittsburghu. Zrekrutowano łącznie 430 pacjentów z NZJ (324 z chorobą Leśniowskiego- Crohna) rozpoczynających leczenie anty-TNF. Terapia anty-TNF u tych pacjentów obejmowała infliksymab u 239 pacjentów, adalimumab u 180 pacjentów i certolizumab pegol u 33 pacjentów. Dwadzieścia dwie osoby z NZJ rozpoczęły stosowanie drugiego leku anty-TNF w tym samym roku. Częstość występowania niedokrwistości i średnie stężenie hemoglobiny nie zmieniły się w ciągu pierwszego roku. Pacjenci z NZJ i z anemią mieli istotnie wyższe średnie stężenia hemoglobiny po 1 roku w porównaniu do wartości początkowych ($p=0,0009$).

Odpowiedź hematopoetyczną (wzrost stężenia hemoglobiny ≥ 2 g/dl) zaobserwowano tylko u 33,6% ze 134 pacjentów z NZJ z niedokrwistością, pomimo suplementacji żelaza. Wzrost poziomu hemoglobiny był niezależnie istotnie skorelowany ze zmianą poziomu CRP ($p=0,04$) i ze stosowaniem immunomodulatorów ($p=0,03$). 39 pacjentów z anemią (29,1%) osiągnęło prawidłowy zakres referencyjny poziomu hemoglobiny. Spośród 218 pacjentów, u których nie stwierdzono niedokrwistości na początku badania, 45 (20,6%) miało ją po pierwszym roku, a 173 (79,4%) pacjentów pozostało bez niedokrwistości. Spośród 45 nowych pacjentów z niedokrwistością, 19 (42,2%) wykazało znaczny spadek stężenia hemoglobiny (≥ 2 g/dl). W tej grupie chorych stwierdzono, że 29 (64,4%) nie odpowiedziało na leczenie anty-TNF zgodnie z ustalonymi kryteriami odpowiedzi na leczenie anty-TNF. Ponadto mieli oni wyższe średnie stężenia CRP [1,17 mg/l (0,02- 3,21)] w porównaniu do pacjentów, u których nie rozwinęła się anemia [0,20 mg/l (0,06- 0,81)] [96].

Dane te potwierdzają naszą wiedzę teoretyczną i praktyczną, że ostrzejszy przebieg choroby Leśniowskiego- Crohna wiąże się ze spadkiem badanych wskaźników laboratoryjnych, takich jak: stężenie albuminy, białka całkowitego, cholesterolu całkowitego w surowicy i parametrów układu morfotycznego krwi. Odzwierciedla to wyższy wskaźnik aktywności choroby.

Dość interesującym spostrzeżeniem własnym był spadek odsetka palaczy tytoniu wraz ze wzrostem intensywności leczenia. W grupie leczonej mesalazyną paliło ok. 50% pacjentów, w grupie leczonej azatiopryną niecałe 40% pacjentów, a w grupie leczonej lekami biologicznymi zaledwie 1/5 analizowanych osób. Nie wykazano jednak różnic istotnych statystycznie w tym zakresie obserwacji.

6. OGRANICZENIA PRACY

Realizując założone cele pracy napotkano na szereg problemów, które w badaniu retrospektywnym są trudne do naprawienia, bo badający nie ma na nie wpływu a jedynie opiera się na tym co już zostało wykonane i zakończone. Dlatego też w konsekwencji do badania zrekrutowano 75 chorych na chorobę Leśniowskiego- Crohna, a dzieląc ich na 3 grupy uzyskano małe ich liczebności. W wielu wypadkach, było to przyczyną braku możliwości wykonania rzetelnej analizy statystycznej i wysunięcia wiążących wniosków.

Podstawowy problem na jaki napotkano to brak wielu niezbędnych danych w wywiadzie chorobowym, a także brak danych w celu obliczenia wskaźnika aktywności choroby.

Aby uniknąć podobnych problemów widzimy konieczność usystematyzowania niezbędnych danych chorobowych, np. w postaci ujednoliconego wywiadu chorobowego zawierającego wszystkie niezbędne elementy. Miałoby to istotne znaczenie dla dalszych badań epidemiologicznych w nieswoistych chorobach zapalnych jelit.

7. WNIOSKI

Na podstawie przeprowadzonych analiz i obserwacji wysunięto następujące wnioski:

1. Osoby poddane leczeniu biologicznemu cechowały się istotnie statystycznymi gorszymi parametrami związanymi z aktywnością choroby: niższy wskaźnik masy ciała, niższe wartości morfotyczne krwi, niższy poziom białka całkowitego, albuminy i cholesterolu w surowicy. Były to też osoby młodsze. Jest to zgodne ze wskazaniami do włączenia do programu lekowego w ramach NFZ.
2. Nie wykazano istotnych różnic, w badanych grupach chorych, dotyczących przebiegu choroby. Nie znaleziono różnic w zakresie liczby hospitalizacji planowych, liczby zaostrzeń, konieczności zabiegów operacyjnych oraz cykli steroidoterapii ani też częstości i rodzaju objawów pozajelitowych w zależności od sposobu leczenia. Nie potwierdzono różnic statystycznych dotyczących wartości wskaźnika aktywności choroby, CDAI.
3. Potwierdzono ujemną korelację wartości wskaźnika aktywności choroby z analizowanymi wskaźnikami badań laboratoryjnych. Wykazano, że im wartość CDAI

była większa tym poziom albuminy, cholesterolu całkowitego w surowicy, hemoglobiny i hematokrytu były niższe.

4. Zaobserwowano związek między steroidoopornością a lokalizacją zmian chorobowych w jelicie cienkim.
5. Nie potwierdzono, aby sposób leczenia, w istotny sposób wpłynął na przebieg choroby wśród badanych osób.
6. Nie wykazano istotnych różnic dotyczących badanych parametrów i wskaźników w zależności od sposobu leczenia w badanej grupie pacjentów.

8. STRESZCZENIE

W ostatnich dekadach nastąpił wzrost zachorowań na NZJ. Nie poznano dotychczas w pełni etiopatogenezy tych chorób co wymusza kontynuację badań naukowych nad tymi jednostkami chorobowymi, aby doprowadzić do wypracowania skutecznych metod ich zapobiegania i leczenia.

Na niesowiste zapalenia jelit chorują głównie osoby młode, uczące się oraz w tzw. wieku produkcyjnym a objawy z nimi związane w istotny sposób obniżają jakość życia i niosą poważne skutki ekonomiczne. W większym stopniu problemy te dotyczą choroby Leśniowskiego- Crohna.

Wykazano niewątpliwy związek wzrostu zachorowań na NZJ ze zmianami środowiskowymi (uprzemysłowienie, żywność wysokoprzetworzona, zaburzenia flory jelitowej).

Choroba Leśniowskiego- Crohna jest pełnościennym, głównie ziarniniakowym zapaleniem, mogącym dotyczyć każdej części przewodu pokarmowego, od jamy ustnej aż do odbytu. W leczeniu jej stosowane są leki o działaniu przeciwzapalnym (pochodne kwasu 5-aminosalicylowego, glikokortykosteroidy), immunosupresyjnym (m.in. azatiopryna) oraz leki biologiczne (głównie blokery TNF-alfa). Istotny odsetek pacjentów wymaga leczenia operacyjnego, a wielu chorych operowanych jest więcej niż jeden raz w ciągu życia.

Celem pracy była ocena zależności między zastosowanym leczeniem choroby Leśniowskiego- Crohna a jej historią naturalną czyli przebiegiem, aktywnością i występowaniem powikłań w zależności od sposobu zastosowanego leczenia.

Badaniem retrospektywnym objęto 75 pacjentów z chorobą Leśniowskiego- Crohna hospitalizowanych w Klinice Gastroenterologii i Hepatologii Uniwersyteckiego Szpitala

Klinicznego we Wrocławiu w latach 2013- 2021, których podzielono na 3 grupy uwzględniając stosowane leczenie. Do pierwszej grupy, leczonej pochodnymi kwasu 5-aminosalicylowego, zakwalifikowano 20 pacjentów. W drugiej grupie, liczącej 26 chorych, stosowano w terapii pochodne kwasu 5-aminosalicylowego i leki immunosupresyjne. Do trzeciej grupy przydzielono 29 pacjentów- były to osoby, u których zastosowano leczenie biologiczne.

Analiza danych trzech grup pacjentów wykazała, że pacjenci należący do grupy III czyli osoby poddane leczeniu biologicznemu byli najmłodsi, a także cechowali się najniższą średnią masą ciała oraz BMI.

Nie wykazano istotnych różnic w zakresie częstości hospitalizacji, ale w analizie odsetkowej osoby z grupy III były częściej hospitalizowane- tendencja ta została wyraźnie zaznaczona w przypadku hospitalizacji z powodu zaostrzenia choroby.

Nie stwierdzono istotności statystycznej zarówno w zakresie przebytych małych, jak i dużych zabiegów chirurgicznych.

Zaobserwowano, że w grupie leczonej biologicznie, średnio przypadało najwięcej cykli steroidoterapii w przeliczeniu na jednego pacjenta.

Nie odnotowano spadku liczby zaostrzeń choroby po włączeniu leczenia biologicznego w stosunku do całkowitej liczby zaostrzeń, ani też spadku liczby cykli steroidoterapii po podaniu pierwszej dawki leku biologicznego do sumarycznej liczby cykli steroidoterapii.

Przeanalizowano dane dotyczące lokalizacji choroby nie znajdując różnic istotnych statystycznie w badanych grupach pacjentów w zależności od sposobu leczenia- najczęstszą lokalizacją choroby we wszystkich badanych grupach było jednoczesne zajęcie jelita cienkiego i grubego (50- 62%).

Interesującą zależnością udokumentowaną w pracy, był związek między steroidoopornością a lokalizacją zmian chorobowych w jelicie cienkim.

We wszystkich trzech grupach wykazano częstsze występowanie powikłań związanych z układem kostno-stawowym, co wynikało z nasilenia choroby.

Nie stwierdzono różnic statystycznych w zakresie średnich wartości CDAI- mogło to być spowodowane zbyt małymi grupami pacjentów.

Zaobserwowano, że średnie wartości hemoglobiny, hematokrytu, cholesterolu całkowitego i albuminy w surowicy malały u pacjentów wraz z nasileniem procesu chorobowego- znajduje to odzwierciedlenie w wyższym wskaźniku aktywności choroby CDAI.

Interesującym spostrzeżeniem był spadek odsetka palaczy tytoniu wraz ze wzrostem intensywności leczenia.

Podsumowując przeanalizowane dane pacjentów z trzech grup, stwierdzamy, że nie potwierdzono, aby sposób zastosowanego leczenia w istotny sposób wpływał na przebieg choroby w badanej grupie osób.

9. SUMMARY

In recent decades, there has been an increase in the incidence of inflammatory bowel diseases (IBD). The etiopathogenesis of these diseases has not been fully known so far, which forces the continuation of research on these disease entities in order to develop effective methods of their prevention and treatment.

Inflammatory bowel disease mainly affects young people, learning and in the so-called working age, and the related symptoms significantly reduce the quality of life and have serious economic consequences. These problems relate to a greater extent to Crohn's disease.

An unquestionable relationship between the increase in IBD incidence and environmental changes (industrialization, highly processed food, disturbances of the intestinal flora) has been demonstrated.

Crohn's disease is a full-walled, mainly granulomatous, inflammation that can affect any part of the gastrointestinal tract, from the mouth to the anus. It is treated with anti-inflammatory drugs (5-aminosalicylic acid derivatives, glucocorticosteroids), immunosuppressants (e.g. azathioprine) and biological drugs (mainly TNF-alpha blockers). A significant percentage of patients require surgery, and many patients are operated on more than once in their lifetime.

The aim of the study was to assess the relationship between the applied treatment of Crohn's disease and its natural history, i.e. the course, activity and occurrence of complications, depending on the method of treatment.

The retrospective study included 75 patients with Crohn's disease hospitalized at the Department of Gastroenterology and Hepatology of the University Clinical Hospital in Wrocław in 2013- 2021, divided into 3 groups depending on the treatment used. 20 patients were qualified to the first group, treated with 5-aminosalicylic acid derivatives. The second group of 26 patients was treated with 5-aminosalicylic acid derivatives and immunosuppressants. 29 patients were assigned to the third group- these were people who underwent biological treatment.

The analysis of the data of three groups of patients showed that the patients belonging to group III, i.e. people undergoing biological treatment, were the youngest and had the lowest average body weight and BMI.

There were no significant differences in the frequency of hospitalization, but in the percentage analysis, people from group III were hospitalized more often- this tendency was clearly marked in the case of hospitalization due to exacerbation of the disease.

No statistical significance was found for both minor and major surgical procedures.

It was observed that in the biologically treated group, the average number of cycles of steroid therapy per patient was the highest.

There was no decrease in the number of disease exacerbations after the introduction of biological therapy in relation to the total number of exacerbations, nor a decrease in the number of cycles of steroid therapy after the first dose of a biological drug to the total number of cycles of steroid therapy.

Data on the location of the disease were analyzed, without finding statistically significant differences in the studied groups of patients depending on the treatment method- the most common location of the disease in all study groups was the simultaneous involvement of the small and large intestines (50- 62%).

An interesting relationship documented in the study was the relationship between steroid resistance and the location of lesions in the small intestine.

All three groups showed a higher incidence of bone and joint complications due to the severity of the disease.

There were no statistical differences in the mean CDAI values - it could be caused by too small groups of patients.

It was observed that the mean values of hemoglobin, hematocrit, total cholesterol and serum albumin decreased in patients as the disease progressed- this is reflected in a higher CDAI disease activity index.

An interesting observation was the decrease in the percentage of tobacco smokers with increasing treatment intensity.

Summarizing the analyzed data of patients from three groups, we conclude that it was not confirmed that the method of the applied treatment significantly influenced the course of the disease in the studied group of people.

10. PIŚMIENNICTWO

1. Bielecki K. Profesor Antoni Leśniowski (1867–1940) i jego wkład w historię choroby Crohna. *Przeegl Gastroenterol.* 2011;6:57–59.
2. Molodecky NA, Soon IS, Rabi DM, et al. Increasing incidence and prevalence of the inflammatory bowel diseases with time, based on systematic review. *Gastroenterology.* 2012;142(1):46-54.e42; quiz e30.
3. Bernstein C, Wajda A, Svenson L, et al. The epidemiology of inflammatory bowel disease in Canada: A population-based study. *Am J Gastroenterol.* 2006;101:1559-1568.
4. Feuerstein JD, Cheifetz AS. Crohn Disease: Epidemiology, Diagnosis, and Management. *Mayo Clin Proc.* 2017;92(7):1088-1103.
5. Benchimol EI, Kaplan GG, Otley AR, et al. Rural and Urban Residence During Early Life is Associated with Risk of Inflammatory Bowel Disease: A Population-Based Inception and Birth Cohort Study, *Am J Gastroenterol.* 2017;112(9):1412–1422.
6. Vermeire S. NOD2/CARD15: relevance in clinical practice. *Best Pract Res Clin Gastroenterol,* 2004;18(3):569-575.
7. Brand S. Crohn's disease: Th1, Th17 or both? The change of a paradigm: new immunological and genetic insights implicate Th17 cells in the pathogenesis of Crohn's disease. *Gut.* 2009;58(8):1152-1167.
8. Joossens M, Huys G, Cnockaert M, et al. Dysbiosis of the faecal microbiota in patients with Crohn's disease and their unaffected relatives. *Gut.* 2011;60:631–637.
9. Barcenilla A, Pryde SE, Martin JC, et al. Phylogenetic relationships of butyrate-producing bacteria from the human gut. *Appl Environ Microbiol.* 2000;66:1654–1661.
10. Swidsinski A, Loening-Baucke V, Lochs H, et al. Spatial organization of bacterial flora in normal and inflamed intestine: a fluorescence in situ hybridization study in mice. *World J Gastroenterol.* 2005;11(8):1131-40.
11. Gill PA, van Zelm MC, Muir JG, et al. Review article: short chain fatty acids as potential therapeutic agents in human gastrointestinal and inflammatory disorders. *Aliment Pharmacol Ther.* 2018;48(1):15-34.
12. Veauthier B, Hornecker JR. Crohn's Disease: Diagnosis and Management. *Am Fam Physician.* 2018;98(11):661-669.
13. Cornish JA, Tan E, Simillis C, et al. The risk of oral contraceptives in the etiology of inflammatory bowel disease: a meta-analysis. *Am J Gastroenterol.* 2008;103:2394–2400.

14. Ananthakrishnan AN, Higuchi LM, Huang ES, et al. Aspirin, nonsteroidal anti-inflammatory drug use, and risk for Crohn disease and ulcerative colitis: a cohort study. *Ann Intern Med.* 2012;156:350–359.
15. Shaw SY, Blanchard JF, Bernstein CN. Association between the use of antibiotics and new diagnoses of Crohn's disease and ulcerative colitis. *Am J Gastroenterol.* 2011;106(12):2133-2142.
16. Cohen SA, Gold BD, Oliva S, et al. Clinical and mucosal improvement with specific carbohydrate diet in pediatric Crohn disease. *Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2014;59(4):516-521.
17. Sigall-Boneh R, Pfeffer-Gik T, Segal I, et al. Partial enteral nutrition with a Crohn's disease exclusion diet is effective for induction of remission in children and young adults with Crohn's disease. *Inflamm Bowel Dis.* 2014;20(8):1353-1360.
18. Ananthakrishnan AN, Khalili H, Konijeti GG, et al. A Prospective Study of Long-term Intake of Dietary Fiber and Risk of Crohn's Disease and Ulcerative Colitis. *Gastroenterology.* 2013;145(5):970-977.
19. Galvez J, Rodriguez-Cabezas ME, Zarzuelo A. Effects of dietary fiber on inflammatory bowel disease. *Mol Nutr Food Res.* 2005;49(6):601-608.
20. Pugazhendhi S, Sahu MK, Subramanian V, et al. Environmental factors associated with Crohn's disease in India. *Indian J Gastroenterol.* 2011;30:264–269.
21. Timm S, Svanes C, Janson C, et al. Place of upbringing in early childhood as related to inflammatory bowel diseases in adulthood: a population-based cohort study in Northern Europe. *Eur J Epidemiol.* 2014;29:429–437.
22. Monick MM, Powers LS, Walters K, et al. Identification of an autophagy defect in smokers' alveolar macrophages. *J Immunol.* 2010;185(9):5425-5435.
23. Benjamin JL, Hedin CR, Koutsoumpas A, et al. Smokers with active Crohn's disease have a clinically relevant dysbiosis of the gastrointestinal microbiota. *Inflamm Bowel Dis.* 2012;18(6):1092-1100.
24. Ott C, Taksas A, Obermeier F, et al. Smoking increases the risk of extraintestinal manifestations in Crohn's disease. *World J Gastroenterol.* 2014;20:12269–12276.
25. de Souza HSP, Fiocchi C. Immunopathogenesis of IBD: current state of the art. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol.* 2016;13(1):13-27.
26. Wynn TA, Chawla A, Pollard JW. Macrophage biology in development, homeostasis and disease. *Nature.* 2013;496:445–455.

27. Kamada N, Hisamatsu T, Okamoto S, et al. Unique CD14 intestinal macrophages contribute to the pathogenesis of Crohn disease via IL-23/IFN- γ axis. *J. Clin. Invest.* 2008;118:2269–2280.
28. Rescigno M, diSabatino A. Dendritic cells in intestinal homeostasis and disease. *J. Clin. Invest.* 2009;119:2441–2450.
29. Middel P, Raddatz D, Gunawan B, et al. Increased number of mature dendritic cells in Crohn's disease: evidence for a chemokine mediated retention mechanism. *Gut.* 2006;55:220–227.
30. Mow WS, Vasiliauskas EA, Lin Y-C, et al. Association of antibody responses to microbial antigens and complications of small bowel Crohn's disease. *Gastroenterology.* 2004;126(2):414-424.
31. Sugimoto K, Ogawa A, Mizoguchi E, et al. IL-22 ameliorates intestinal inflammation in a mouse model of ulcerative colitis. *J. Clin. Invest.* 2008;118(2):534-544.
32. Kanai T, Mikami Y, Sujino T, et al. ROR γ t-dependent IL-17A-producing cells in the pathogenesis of intestinal inflammation. *Mucosal Immunol.* 2012;5(3):240-247.
33. Gee K, Guzzo C, Che Mat NF, et al. The IL-12 family of cytokines in infection, inflammation and autoimmune disorders. *Inflamm Allergy Drug Targets.* 2009;8:40–52.
34. Vignali DA, Kuchroo VK. IL-12 family cytokines: immunological playmakers. *Nat Immunol.* 2012;13:722–728.
35. Iwakura Y, Ishigame H. The IL-23/IL-17 axis in inflammation. *J Clin Invest.* 2006;116:1218–1222.
36. Hue S, Ahern P, Buonocore S, et al. Interleukin-23 drives innate and T cell-mediated intestinal inflammation. *J Exp Med.* 2006;203:2473–2483.
37. Mao L, Kitani A, Strober W, et al. The Role of NLRP3 and IL-1 β in the Pathogenesis of Inflammatory Bowel Disease. *Front Immunol.* 2018;9:2566.
38. Rydzewska G, Bartnik W. Choroba Leśniowskiego i Crohna. W: Gajewski P, red. *Interna Szczeklika.* Kraków, Polska: Medycyna praktyczna; 2020.
39. Wagtmans MJ, van Hogezaand RA, Griffioen G, et al. Crohn's Disease of the Upper Gastrointestinal Tract. *Neth J Med.* 1997;50(2):2-7.
40. Williams AJK, Wray D, Ferguson A. The clinical entity of orofacial Crohn's disease. *Q J Med.* 1991;79:451–458.
41. Dupuy A, Cosnes J, Revuz J, et al. Oral Crohn Disease Clinical Characteristics and Long-term Follow-up of 9 Cases. *Arch Dermatol.* 1999;135(4):439-442.

42. Isaacs KL. Upper gastrointestinal tract endoscopy in inflammatory bowel disease. *Gastrointest Endoscopy Clin N Am.* 2002;12:451–462.
43. Tytgat GN, Mulder CJ, Brummelkamp WH. Endoscopic lesions in Crohn's disease early after ileorectal resection. *Endoscopy.* 1988;20:260.
44. Frandsen PJ, Jarnum S, Malmstrom J. Crohn's disease of duodenum. *Scand. J. Gastroenterol.* 1980;15:683.
45. Kim YS, Jung SA. Crohn's Disease with Jejunal Involvement as a Predictor of Long-Term Clinical Outcomes. *Gut Liver.* 2018;12(1):3–4.
46. Wójcik B, Loga K, Włodarczyk M, et al. Extraintestinal manifestations of Crohn's disease. *Prz Gastroenterol.* 2016;11(3):218–221.
47. Levine JS, Burakoff R. Extraintestinal Manifestations of Inflammatory Bowel Disease. *Gastroenterol Hepatol (N Y).* 2011;7(4):235–241.
48. Lewis RT, Maron DJ. Efficacy and Complications of Surgery for Crohn's Disease. *Gastroenterol Hepatol (N Y).* 2010;6(9):587–596.
49. Wells CW, Lewis S, Barton JR, et al. Effects of changes in hemoglobin level on quality of life and cognitive function in inflammatory bowel disease patients. *Inflamm. Bowel Dis.* 2006;12:123–130.
50. Papay P, Hackner K, Vogelsang H, et al. Prevalence of red blood cell alloantibodies in patients with inflammatory bowel disease — a prospective study. *Gastroenterology.* 2011;140(supl 1):5.
51. Tanvar S, Lipman G, Parkes J, et al. Prevalence and pathogenesis of anemia in inflammatory bowel disease: a cross-sectional study in a large tertiary center. *Gastroenterology.* 2011;140 (supl 1):434.
52. Rubin GP, Hungin AP, Chinn DJ, et al. Quality of life in patients with established inflammatory bowel disease: a UK general practice survey. *Aliment Pharmacol Ther.* 2004;19(5):529-535.
53. Bernklev T, Jahnsen J, Lygren I, et al. Health-related Quality of Life in Patients with Inflammatory Bowel Disease Measured with the Short Form36: Psychometric Assessments and a Comparison with General Population Norms. *Inflamm Bowel Dis.* 2005;11(10):909-918.
54. Graff LA, Vincent N, Walker JR, et al. A population-based study of fatigue and sleep difficulties in inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis.* 2011;17(9):1882-1889.
55. Stange EF, Travis SP, Vermeire S, et al. European evidence based consensus on the diagnosis and management of Crohn's disease: definitions and diagnosis. *Gut.* 2006;55:1-15.

56. Louis E, Collard A, Oger AF, et al. Behaviour of Crohn's disease according to the Vienna classification: changing pattern over the course of the disease. *Gut*. 2001;49:777-782.
57. Szymańska E, Kierkuś J. Monitoring Crohn's disease activity: clinical, endoscopic and histological indices. *Post Nauk Med*. 2014;3:181-185.
58. Sauer BG, Behm B. Metody stopniowania i klasyfikacji nieswoistych chorób zapalnych jelit. W: Bickston SJ, Bloomfield RS, red. *Nieswoiste zapalenia jelit*. Wrocław, Polska: ELSEVIER Urban&Partner; 2013:32-41.
59. Gomollón F, Dignass A, Annese V, et al. ECCO. Third European evidence-based consensus on the diagnosis and management of Crohn's disease 2016. Part 1: diagnosis and medical management. *J Crohns Colitis*. 2017;11:3–25.
60. Lozoya Angulo ME, de Las Heras Gómez I, Martínez Villanueva M, et al. Faecal calprotectin, a useful marker in discriminating between inflammatory bowel disease and functional gastrointestinal disorders. *Gastroenterol Hepatol*. 2017;40:125–131.
61. Bossuyt X. Serologic markers in inflammatory bowel disease. *Clin Chem*. 2006;52:171–181.
62. Kosińska B. Diagnostyka laboratoryjna nieswoistych zapaleń jelit. *Now Lek*. 2006;75(4):382–388.
63. Dubinsky MC, Kugathasan S, Mei L, et al. Increased immune reactivity predicts aggressive complicating Crohn's disease in children. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2008;6:1105–1111.
64. Rahier JF, Magro F, Abreu C, et al. European Crohn's and Colitis Organisation [ECCO]. Second European evidence-based consensus on the prevention, diagnosis and management of opportunistic infections in inflammatory bowel disease. *J Crohns Colitis*. 2014;8:443–468.
65. Terheggen G, Lanyi B, Schanz S, et al. Safety, feasibility, and tolerability of ileocolonoscopy in inflammatory bowel disease. *Endoscopy*. 2008;40:656–663.
66. Tursi A, Inchingolo CD, Nenna R, et al. Pattern of mucosal tumor necrosis factor-alpha expression in segmental colitis associated with diverticula suggests a truly autonomous clinical entity. *Inflamm Bowel Dis*. 2008;14:1315–1317.
67. Annunziata ML, Caviglia R, Papparella LG, et al. Upper gastrointestinal involvement of Crohn's disease: a prospective study on the role of upper endoscopy in the diagnostic work-up. *Dig Dis Sci*. 2012;57:1618–1623.
68. Samuel S, Bruining DH, Loftus EV Jr, et al. Endoscopic skipping of the distal terminal ileum in Crohn's disease can lead to negative results from ileocolonoscopy. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2012;10:1253–1259.

69. Panés J, Bouzas R, Chaparro M, et al. Systematic review: the use of ultrasonography, computed tomography and magnetic resonance imaging for the diagnosis, assessment of activity and abdominal complications of Crohn's disease. *Aliment Pharmacol Ther.* 2011;34:125–145.
70. Taylor SA, Mallett S, Bhatnagar G, et al. Diagnostic accuracy of magnetic resonance enterography and small bowel ultrasound for the extent and activity of newly diagnosed and relapsed Crohn's disease [METRIC]: a multicentre trial. *Lancet Gastroenterol Hepatol.* 2018;3:548–558.
71. Kopylov U, Yung DE, Engel T, et al. Diagnostic yield of capsule endoscopy versus magnetic resonance enterography and small bowel contrast ultrasound in the evaluation of small bowel Crohn's disease: Systematic review and meta-analysis. *Dig Liver Dis.* 2017;49:854–863.
72. Mow WS, Lo SK, Targan SR, et al. Initial experience with wireless capsule enteroscopy in the diagnosis and management of inflammatory bowel disease. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2004;2:31–40.
73. Maaser C, Sturm A, Vavricka SR, et al. ECCO-ESGAR Guideline for Diagnostic Assessment in IBD Part 1: Initial diagnosis, monitoring of known IBD, detection of complications. *J Crohns Colitis.* 2019;13(2):144–164.
74. De Vos M, Verdievel H, Schoonjans R, et al. Concentrations of 5-ASA and Ac-5-ASA in human ileocolonic biopsy homogenates after oral 5-ASA preparations. *Gut.* 1992;33:1338–1342.
75. Desreumaux P, Ghosh S. Review article: mode of action and delivery of 5-aminosalicylic acid-new evidence. *Aliment Pharmacol Ther.* 2006;24(supl 1):2-9.
76. Adamina M, Bonovas S, Raine T, et al. ECCO Guidelines on Therapeutics in Crohn's Disease: Surgical Treatment. *Crohns Colitis.* 2020;14(2):155-168.
77. Lopez A, Peyrin-Biroulet L. 5-Aminosalicylic Acid and Chemoprevention: Does It Work? *Dig Dis.* 2013;31(2):248–253.
78. Tang J, Sharif O, Pai C, et al. Mesalamine protects against colorectal cancer in inflammatory bowel disease. *Dig Dis Sci.* 2010;55:1696–1703.
79. Qiu X, Ma J, Wang K, et al. Chemopreventive effects of 5-aminosalicylic acid on inflammatory bowel disease-associated colorectal cancer and dysplasia: a systematic review with meta-analysis. *Oncotarget.* 2017;8(1):1031–1045.
80. Ryzewska G. Chemoprewencja w nieswoistych chorobach zapalnych jelit. *Zakażenia XXI wieku.* 2018;1(1):11–15.

81. Malchow H, Ewe K, Brandes JW, et al. European Cooperative Crohn's Disease Study [ECCDS]: results of drug treatment. *Gastroenterology*. 1984;86:249–266.
82. Benchimol EI, Seow CH, Steinhart AH, et al. Traditional corticosteroids for induction of remission in Crohn's disease. *Cochrane Database Syst Rev*. 2008;2:CD006792.
83. Summers RW, Switz DM, Sessions JT Jr, et al. National cooperative Crohn's disease study: results of drug treatment. *Gastroenterology*. 1979;77:847–869.
84. Feagan BG, Rochon J, Fedorak RN, et al. Methotrexate for the treatment of Crohn's disease. The North American Crohn's Study Group Investigators. *N Engl J Med*. 1995;332:292–297.
85. Klimczak M. Leczenie pacjentów z chorobą Leśniowskiego-Crohna. <https://www.gov.pl/web/zdrowie/choroby-nieonkologiczne>. Opublikowano 05.06.2019. Zaktualizowano 06.05.2022. Dostęp 01.06.2022.
86. Thia KT, Mahadevan U, Feagan BG, et al. Ciprofloxacin or metronidazole for the treatment of perianal fistulas in patients with Crohn's disease: a randomized, double-blind, placebo-controlled pilot study. *Inflamm Bowel Dis*. 2009;15:17–24.
87. Feagan BG. 5-ASA therapy for active Crohn's disease: old friends, old data, and a new conclusion. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2004;2(5):376-378.
88. Boyapati RK, Torres J, Palmela C, et al. Withdrawal of immunosuppressant or biologic therapy for patients with quiescent Crohn's disease. *Cochrane Database Syst Rev*. 2018;5(5):CD012540.
89. Dong J, Chen Y, Tang Y, et al. Body Mass Index Is Associated with Inflammatory Bowel Disease: A Systemic Review and Meta-Analysis. *PLoS One*. 2015;10(12):e014487.
90. Flores A, Burstein E, Cipher DJ, et al. Obesity in Inflammatory Bowel Disease: A Marker of Less Severe Disease. *Dig Dis Sci*. 2015; 60(8):2436-2445.
91. Mao EJ, Hazlewood GS, Kaplan GG, et al. Systematic review with meta-analysis: comparative efficacy of immunosuppressants and biologics for reducing hospitalisation and surgery in Crohn's disease and ulcerative colitis. *Aliment Pharmacol Ther*. 2017;45(1):3-13.
92. Sobolewska-Włodarczyk A, Zielińska A, Siwiński P, et al. The incidence rate of surgical interventions in patients with Crohn's disease treated with anti-tumour necrosis factor biologics. *Folia Med Cracov*. 2017;57(2):95-104.
93. Gelbmann CM, Rogler G, Gross V, et al. Prior bowel resections, perianal disease, and a high initial Crohn's disease activity index are associated with corticosteroid resistance in active Crohn's disease. *Am J Gastroenterol*. 2002;97(6):1438-1445.

94. Chow DKL, Sung JJY, Tsoi KKF, et al. Predictors of corticosteroid-dependent and corticosteroid-refractory inflammatory bowel disease: analysis of a Chinese cohort study. *Aliment Pharmacol Ther.* 2009;29:843–854.
95. Banasik J, Padysz M, Pawłowicz M, et al. Does the location of inflammatory lesions in the gastrointestinal tract determine the clinical course of Crohn's disease? *Postepy Hig Med Dosw.* 2021;75:12-17.
96. Koutroubakis IE, Ramos–Rivers C, Regueiro M, et al. The influence of anti-TNF agents on hemoglobin levels of patients with inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis.* 2015;21(7):1587–1593.

11. WYKAZ TABEL I RYCIN

TABELE

Tabela 1. Różnice między wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego a chorobą Leśniowskiego-Crohna jelita grubego.

Tabela 2. Indeks aktywności choroby Leśniowskiego- Crohna- Crohn's Disease Activity Index (CDAI).

Tabela 3. Klasyfikacja wiedeńska choroby Leśniowskiego- Crohna.

Tabela 4. Klasyfikacja montrealaska choroby Leśniowskiego- Crohna.

Tabela 5. Wskaźnik Harveya- Bradshawa- Harvey Bradshaw Index (HBI).

Tabela 6. Endoskopowa skala nasilenia choroby Leśniowskiego- Crohna- Crohn's Disease Endoscopic Index of Severity (CDEIS).

Tabela 7. Prosta endoskopowa skala do oceny choroby Leśniowskiego- Crohna- Simple Endoscopic Score for Crohn Disease (SES-CD).

Tabela 7A. Sposób obliczania punktacji prostej endoskopowej skali do oceny choroby Leśniowskiego- Crohna.

Tabela 8. Skala Rutgeerts- Rutgeerts score.

Tabela 9. System oceny dla choroby Leśniowskiego- Crohna- Scoring System for Crohn's Disease.

Tabela 10. Charakterystyka pacjentów Grupy I.

Tabela 11. Charakterystyka pacjentów Grupy II.

Tabela 12. Charakterystyka pacjentów Grupy III.

Tabela 13. Zbiorcze zestawienie charakterystyki pacjentów z poszczególnych grup z uwzględnieniem istotności statystycznej.

Tabela 14. Analiza średniej liczby hospitalizacji planowych, średniej liczby hospitalizacji z powodu zaostrzenia choroby i średniej liczby cykli steroidoterapii.

Tabela 15. Częstość hospitalizacji planowych u poszczególnych osób w trzech grupach.

Tabela 16. Liczba hospitalizacji z powodu zaostrzenia choroby u pacjentów w badanych grupach.

Tabela 17. Liczba cykli steroidoterapii u poszczególnych pacjentów w 3 badanych grupach.

Tabela 18. Analiza zabiegów operacyjnych, którym poddani byli pacjenci w obserwowanych grupach.

Tabela 19. Średnia liczba dużych zabiegów operacyjnych u pacjentów w badanych grupach.

Tabela 20. Liczba małych zabiegów operacyjnych u pacjentów w badanych grupach.

Tabela 21. Wartości CDAI w poszczególnych grupach pacjentów.

Tabela 22. Lokalizacja zmian chorobowych w przewodzie pokarmowym w badanych grupach chorych.

Tabela 23. Analiza diety pacjentów w trzech grupach badanych.

Tabela 24. Liczba palaczy tytoniu w badanych grupach pacjentów.

Tabela 25. Powikłania pozajelitowe w badanych grupach pacjentów.

Tabela 26. Średnie wartości wybranych parametrów biochemicznych i morfologicznych krwi w grupie leczonej mesalazyną.

Tabela 27. Średnie wartości wybranych parametrów biochemicznych i morfologii krwi w grupie pacjentów leczonych mesalazyną i azatiopryną.

Tabela 28. Średnie wartości wybranych parametrów biochemicznych i morfologii krwi w grupie pacjentów leczonych lekami biologicznymi.

Tabela 29. Średnie wartości wybranych parametrów biochemicznych i morfologii krwi pacjentów z badanych grup.

Tabela 30. Korelacje pomiędzy wybranymi zmiennymi ilościowymi, jak: wiek, wzrost, waga, BMI, poziom hemoglobiny, hematokrytu, MCV, stężenie cholesterolu całkowitego, białka całkowitego i albuminy (współczynniki korelacji R Pearsona) w trzeciej grupie pacjentów.

Tabela 31. Korelacje pomiędzy zmiennymi ilościowymi, jak: wzrost, waga, BMI, poziom hemoglobiny, hematokrytu, MCV, stężenie cholesterolu całkowitego, białka całkowitego i albuminy a zmiennymi rangowanymi, jak: liczba dużych i małych zabiegów operacyjnych, ilość zabiegów chirurgicznych przed włączeniem leczenia biologicznego oraz po pierwszym

cyklu leczenia biologicznego oraz CDAI (współczynniki korelacji rang Spearmana) w trzeciej grupie pacjentów.

Tabela 32. Korelacje pomiędzy zmiennymi rangowanymi, jak: liczba cykli leczenia biologicznego, liczba zaostrzeń choroby, liczba zaostrzeń choroby przed włączeniem leczenia biologicznego oraz po nim, liczba cykli steroidoterapii, liczba cykli steroidoterapii przed pierwszym cyklem leczenia biologicznego jak i po nim (współczynniki korelacji rang Spearmana).

Tabela 33. Korelacje pomiędzy zmiennymi rangowanymi, jak: liczba zaostrzeń choroby po pierwszym cyklu leczenia biologicznego, liczba cykli steroidoterapii, liczba cykli steroidoterapii przed włączeniem leczenia biologicznego oraz liczba cykli steroidoterapii po pierwszym cyklu leczenia biologicznego (współczynniki korelacji rang Spearmana).

Tabela 34. Wzajemne zależności pomiędzy zmiennymi zero-jedynkowymi, jak: nietolerancja anty-TNF, obecność powikłań po azatioprynie, stosowanie metotreksatu, steroidozależność, steroidooporność, stan po cholecystektomii, PSC w wywiadzie, lokalizacja zmian chorobowych w jelicie grubym, lokalizacja zmian chorobowych w jelicie cienkim oraz lokalizacja zmian chorobowych w jelicie cienkim i grubym (sprawdzone testem chi-kwadrat).

RYCINY

Rycina 1. Lokalizacja choroby Leśniowskiego- Crohna.

Rycina 2. Skategoryzowany histogram przedstawiający rozkład liczby hospitalizacji planowych w poszczególnych grupach pacjentów.

Rycina 3. Skategoryzowany histogram przedstawiający rozkład liczby hospitalizacji z powodu zaostrzenia choroby w badanych grupach pacjentów.

Rycina 4. Skategoryzowany histogram przedstawiający rozkład liczby cykli steroidoterapii w poszczególnych grupach pacjentów.