

Uniwersytet Medyczny im. Piastów Śląskich we Wrocławiu

Dominika Ślósarz

Rola elastografii w ocenie układu pokarmowego u pacjentów z
nieswoistymi chorobami zapalnymi jelit.

Rozprawa na stopień doktora nauk medycznych

Promotor:

Prof. dr hab. Elżbieta Poniewierka

Promotor pomocniczy:

Dr n. med. Radosław Kempieński

Wrocław, 2023 r.

Pragnę gorąco podziękować

Pani prof. dr hab. Elżbiecie Poniewierce za to, że była inicjatorem tego badania, nieprzeciętną cierpliwość i stałą gotowość do współpracy.

Panu dr n. med. Radosławowi Kempieńskiemu za wsparcie, opiekę i merytoryczne uwagi w przygotowaniu i przedstawieniu rozprawy doktorskiej.

Spis treści.

I WSTĘP.	7
I 1. NIESWOISTE CHOROBY ZAPALNE JELIT.	8
<i>I 1.1. European Crohn's and Colitis Organization (ECCO).</i>	8
<i>I 1.2. Wrzodziejące zapalenie jelita grubego.</i>	9
<i>I 1.3. Choroba Leśniowskiego-Crohna (CD).</i>	14
I 2. POZAJELITOWE MANIFESTACJE I POWIKŁANIA NIESWOISTYCH CHORÓB ZAPALNYCH JELIT.	20
I 3. ULTRASONOGRAFIA.	28
<i>I 3.1. Elastografia ultrasonograficzna i jej techniki.</i>	28
<i>I 3.2. Zastosowanie elastografii ultrasonograficznej wątroby u pacjentów z nieswoistymi chorobami zapalnymi jelit.</i>	33
<i>I 3.3. Zastosowanie elastografii ultrasonograficznej jelit u pacjentów z nieswoistymi chorobami zapalnymi jelit.</i>	34
I 4. OCENA STŁUSZCZENIA, ZAPALENIA I WŁÓKNIENIA WĄTROBY.	36
<i>I 4.1. Nieinwazyjna ocena stłuszczenia wątroby.</i>	36
<i>I 4.2. Nieinwazyjna ocena zapalenia wątroby.</i>	38
<i>I 4.3. Nieinwazyjna ocena zwłóknienia wątroby.</i>	39
<i>I 4.4. Biopsja wątroby.</i>	42
I 5. CEL PRACY.	44
II MATERIAŁ I METODY.	46
II 1. MATERIAŁ.	46
II 2. METODY.	52
<i>II 2.1. Ankieta.</i>	52
<i>II 2.2. Badania laboratoryjne.</i>	52
<i>II 2.3. Indeksy i wskaźniki biochemiczne.</i>	52
<i>II 3. Ultrasonografia i elastografia ultrasonograficzna.</i>	53
II 4. ANALIZA STATYSTYCZNA.	55
III WYNIKI.	57
III 1. WYNIKI - POMIARY SZTYWNOŚCI WĄTROBY MIERZONE PODCZAS ELASTOGRAFII 2D-SWE.	57
III 2. WYNIKI – POMIARY SOUND SPEED PLANE-WAVE ULTRASOUND (SSP.PLUS).	63

III 3. WYNIKI – POMIARY ATTENUATION PLANE-WAVE ULTRASOUND (ATT.PLUS).....	69
III 4. WYNIKI – INDEKSY I WSKAŹNIKI BIOCHEMICZNE U PACJENTÓW Z IBD W ODNIESIENIU DO POMIARÓW PRZEPROWADZANYCH W TRAKCIE ELASTOGRAFII.	74
<i>III 4.1. Ocena indeksu HSI u pacjentów z nieswoistymi chorobami zapalnymi jelit. ..</i>	<i>74</i>
<i>III 4.2. Ocena wskaźnika FIB-4 u pacjentów z nieswoistymi chorobami zapalnymi jelit.</i>	<i>76</i>
<i>III 4.3. Ocena wskaźnika NFS u pacjentów z nieswoistymi chorobami zapalnymi jelit.</i>	<i>77</i>
<i>III 4.4. Ocena wskaźnika APRI u pacjentów z nieswoistymi chorobami zapalnymi jelit.</i>	<i>78</i>
<i>III 4.5. Ocena wskaźnika BARD score u pacjentów z nieswoistymi chorobami zapalnymi jelit.....</i>	<i>78</i>
<i>III 4.6. Ocena wskaźników biochemicznych u pacjentów z IBD ze stwierdzonym istotnym włóknieniem wątroby (F2) w 2D-SWE.</i>	<i>79</i>
IV DYSKUSJA.	80
V WNIOSKI.....	98
VI BIBLIOGRAFIA.	100
VII STRESZCZENIE W JĘZYKU POLSKI.....	118
VIII STRESZCZENIE W JĘZYKU ANGIELSKI.....	120
IX ZAŁĄCZNIKI.....	121
IX 1. ANKIETA DLA PACJENTÓW BIORĄCYCH UDZIAŁ W BADANIU.....	121
IX 2. ZGODA KOMISJI BIOETYCZNEJ.	121

Wykaz skrótów:

- ARFI - elastografia impulsu mocy promieniowania akustycznego (ang. Acoustic Radiation Force Impulse)
- Att.PLUS – ang. Attenuation Plane-Wave Ultrasound
- CAP – kontrolowany wskaźnik tłumienia fali (ang. controlled attenuation parameter)
- CD – choroba Leśniowskiego-Crohna (ang. Crohn’s Disease)
- CDAI - indeks aktywności choroby Crohna (ang. Crohn’s Disease Activity Index)
- CDEIS - endoskopowa skala nasilenia choroby Leśniowskiego-Crohna (ang. Crohn’s Disease Endoscopic Index of Severity)
- ChPL – charakterystyka produktu leczniczego
- CRP – białko C-reaktywne (ang. C-reactive protein)
- DIFLD – polekowa stłuszczeniowa choroba wątroby (ang. drug-induced fatty liver disease)
- DILI – polekowe uszkodzenie wątroby (ang. drug induced liver injury)
- EASL – ang. European Association for the Study of the Liver
- ECCO – European Crohn’s and Colitis Organisation
- EIMs – manifestacje pozajelitowe nieswoistych chorób zapalnych jelit (ang. extraintestinal manifestations)
- HBI - skala Harveya-Bradshawa (ang. Harvey-Bradshaw Index)
- HILI – uszkodzenie wątroby wywołane ziołami (ang. herbal induced liver injury)
- IBD – nieswoiste choroby zapalne jelit (ang. inflammatory bowel disease)
- JAK – kinazy janusowe (ang. Janus-activated kinases)
- JAKi – inhibitor kinaz janusowych (ang. Janus kinase inhibitors)
- MAFLD – stłuszczeniowa choroba wątroby związana z zaburzeniami metabolicznymi (ang. metabolic dysfunction-associated fatty liver disease)
- MetS – zespół metaboliczny (ang. metabolic syndrom)
- MTX – metotreksat
- MR – rezonans magnetyczny (ang. magnetic resonance)
- NAFLD – niealkoholowa stłuszczeniowa choroba wątroby (ang. non-alcoholic fatty liver disease)
- NASH – niealkoholowe stłuszczeniowe zapalenie wątroby (ang. nonalcoholic steatohepatitis)

- PCDAI - skala okołodbytniczej aktywności choroby Leśniowskiego-Crohna, Indeks Irvinea (ang. Perianal Crohn's Disease Activity Index)
- PSC – pierwotnie stwardniające zapalenie dróg żółciowych (ang. primary sclerosing cholangitis)
- ROI – region zainteresowania (ang. region of interest)
- SE – elastografia odkształcenia (ang. strain elastography)
- SES-CD - prosta punktacja endoskopowej oceny choroby Crohna (ang. Simple Endoscopic Score for Crohn's Disease)
- SSp.PLUS – ang. Sound Speed Plane-Wave Ultrasound
- 2D-SWE - dwuwymiarowa elastografia fali ścinającej/poprzecznej (ang. two-dimensional shear wave elastography)
- pSWE – punktowa elastografia fali poprzecznej (ang. point shear wave elastography)
- TE – elastografia dynamiczna (ang. transient elastography)
- TNF – czynnik martwicy nowotworów (ang. tumor necrosis factor)
- UC – wrzodziejące zapalenie jelita grubego (ang. ulcerative colitis)
- WZW- wirusowe zapalenie wątroby

I Wstęp.

Nieswoiste choroby zapalne jelit (IBD) to grupa chorób zapalnych a charakterze przewlekłym, cechująca się okresami zaostrzeń i remisji. Do nieswoistych chorób zapalnych jelit zaliczamy głównie dwie jednostki chorobowe – chorobę Leśniowskiego-Crohna (CD) oraz wrzodziejące zapalenie jelita grubego (UC) (1,2). Etiologia i patogeneza IBD jest wciąż nie do końca poznana. Za główne przyczyny leżące u ich podłoża uznaje się interakcję między czynnikami środowiskowymi, genetycznymi, mikrobiotą jelitową oraz dysregulację wrodzonego oraz adaptacyjnego układu odpornościowego, w szczególności w zakresie funkcji bariery jelitowej (3).

Choroba Leśniowskiego-Crohna cechuje się pełnościennym procesem zapalnym, który może zajmować każdy odcinek przewodu pokarmowego. Najczęstszą lokalizacją jest okolica zastawki krętniczko-kątniczej. Toczący się pełnościenny proces zapalny może powodować następnie zwłóknienie. Natomiast we wrzodziejącym zapaleniu jelita grubego proces chorobowy dotyczy błony śluzowej odbytnicy i/lub okrężnicy.

Choroba Leśniowskiego-Crohna i wrzodziejące zapalenie jelita grubego manifestują się też objawami spoza zakresu przewodu pokarmowego (EIMs – extraintestinal manifestations), powikłaniami oraz efektami ubocznymi stosowanego leczenia. Zgodnie z danymi European Crohn's and Colitis Organisation (ECCO) u połowy pacjentów z IBD, w trakcie życia, będzie miała miejsce przynajmniej jedna manifestacja pozajelitowa choroby zapalnej jelit (4). Za najczęściej spotykane objawy pozajelitowe uważa się choroby układu kostno-stawowego, w szczególności artropatię obwodową i/lub osiową. Ponadto współtowarzyszyć im mogą patologie: wątrobowo-żółciowe, śluzówkowo-skinne, oczne, płucne, nerkowe, naczyniowe. (5,6).

Za najczęściej występujące schorzenie wątroby u pacjentów nieswoistymi chorobami zapalnymi jelit uznaje się niealkoholową stłuszczeniową chorobę wątroby (NAFLD). Natomiast za najbardziej swoistą, wątrobową manifestację pozajelitową IBD uważa się pierwotne stwardniające zapalenie dróg żółciowych (PSC)(7).

Pacjenci z IBD znajdują się w grupie ryzyka chorób wątroby oraz włóknienia w zakresie przewodu pokarmowego. W związku z tym coraz częściej dyskutowana jest rola elastografii jako nieinwazyjnej metody oceny włóknienia tkanek w grupie pacjentów z wrzodziejącym

zapaleniem jelita grubego i chorobą Leśniowskiego-Crohna. W ostatnich trzydziestu latach obserwuje się ciągły rozwój technik elastografii i jej implementacji.

W dostępnej literaturze zauważalna jest wzrastająca ilość publikacji dotyczących wykorzystania elastografii do oceny włóknienia narządów takich jak: wątroba, piersi, tarczyca, nerki, prostata, trzustka czy węzły chłonne (8). Aktualnie w celu diagnostyki i ewaluacji włóknienia wątroby nadal „złotym standardem” pozostaje biopsja wątroby.

Istnieje wiele nieinwazyjnych metod oceny funkcji wątroby takich jak: wskaźniki biochemiczne, ultrasonografia, elastografia ultrasonograficzna, tomografia komputerowa czy rezonans magnetyczny. Jednak to elastografia wątroby jest szeroko uznawaną, powszechnie stosowaną metodą oceny włóknienia tego narządu. W ostatnich latach dyskutowane jest użycie elastografii jako nieinwazyjnego, pozbawionego wpływu promieniowania jonizującego badania, które mogłoby posłużyć do oceny włóknienia jelit.

I 1. Nieswoiste choroby zapalne jelit.

Wrzodziejące zapalenie jelita grubego i choroba Leśniowskiego-Crohna są chorobami przewlekłymi o wieloczynnikowej etiologii. Najczęściej rozpoznawane są w młodym wieku. Szacuje się, że największa rozpoznawalność IBD w Polsce przypada na wiek 30-44 lata. Na świecie widoczna jest tendencja wzrostowa zachorowalności na IBD. Europa i Ameryka Północna są kontynentami z największym rozpowszechnieniem nieswoistych chorób zapalnych jelit, natomiast od końca XX wieku obserwowany jest wzrost częstości występowania UC i CD w krajach o średnim dochodzie w Azji, Afryce i Ameryce Południowej (9) Na podstawie danych uzyskanych do 2020 r. szacowano, że około 0.25% (96 809 osób) populacji Polski chorowało na IBD (10). Ze względu na ich przewlekły charakter, przebieg z okresami remisji i zaostrzeń, pacjenci z wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego i chorobą Leśniowskiego-Crohna wymagają przewlekłej opieki medycznej.

I 1.1. European Crohn's and Colitis Organization (ECCO).

European Crohn's and Colitis Organization (ECCO) jest międzynarodową organizacją, której nadrzędnym celem jest poprawa jakości życia pacjentów z IBD, w tym m. in. optymalizacja leczenia. ECCO formalnie zostało założone 24 marca 2001 r. w Wiedniu i ówczesnie zrzeszało 14 państw. Aktualnie należy do niej 35 państw oraz członkowie

indywidualni, przez co uważane jest za największą światową organizację non-profit będącą forum naukowców zajmujących się tematyką nieswoistych chorób zapalnych jelit.

Poprawa opieki nad pacjentami z nieswoistymi chorobami zapalnymi jelit realizowana jest przez prowadzenie licznych badań dotyczących diagnostyki i leczenia IBD oraz opracowywanie na ich podstawie aktualnych wytycznych oraz regularne spotkania mające na celu wymianę doświadczeń i poglądów (11).

I 1.2. Wrzodziejące zapalenie jelita grubego.

Wrzodziejące zapalenie jelita grubego najczęściej rozpoznawane jest u ludzi w wieku 20-40 lat, jednak w ostatnich latach wzrasta ilość rozpoznań UC u osób starszych (po 60. roku życia) (12). Na podstawie danych z lat 2009-2020 Zagórowicz E. i współ. ocenili zapadalność i częstość występowania IBD w polskiej populacji. Ustalono, że zapadalność na wrzodziejące zapalenie jelita grubego wynosi na 12,3 na 100 000, a współczynnik chorobowości - 191,4 na 100 000 (10). Notowana jest globalna tendencja do wzrostu rozpowszechnienia nieswoistych chorób zapalnych jelit (13).

Wrzodziejące zapalenie jelita grubego charakteryzuje proces zapalnym toczącym się w błonie śluzowej odbytnicy lub odbytnicy i okrężnicy. Do głównych objawów należą: biegunka z domieszką śluzu i/lub krwi, krwawienie z odbytu, naglące parcie na stolce, bóle brzucha, spadek masy ciała, wzrost ciepłoty ciała, możliwe jest też występowanie manifestacji pozajelitowych (1).

Rozpoznanie stawiane jest na podstawie kombinacji wskaźników biochemicznych (w tym: morfologii krwi obwodowej, stężenia białka C-reaktywnego w surowicy, stężenia kalprotektyny), objawów klinicznych, badań endoskopowych, histopatologicznych i obrazowych (14). Oznaczenie przeciwciał przeciwko *Saccharomyces cerevisiae* (ASCA) i przeciwko antygenom cytoplazmy neutrofilów (ANCA) może być przydatne w przypadkach wątpliwych. Profil przeciwciał ASCA (-), ANCA (+) może sugerować UC. Główną rolę w rozpoznaniu przypisuje się kombinacji obrazu klinicznego, badań endoskopowych w połączeniu z oceną histologiczną biopłatów jelita grubego (15). W toku diagnostyki wskazane jest wykluczenie innych przyczyn objawów zgłaszanych przez pacjenta, np. infekcji (bakteryjnych, wirusowych, pasożytniczych), mikroskopowego zapalenia jelit, zaburzeń czynnościowych przewodu pokarmowego.

Ocena zasięgu i aktywności choroby możliwa jest na podstawie wystandaryzowanych skal i klasyfikacji, które oparte są na objawach klinicznych, markerach biochemicznych, badaniu endoskopowym i kombinacjach wymienionych czynników (16).

Jedną z pierwszych stworzonych klasyfikacji oceniających aktywność choroby jest klasyfikacja kliniczna ciężkości rzutów według Truelove'a i Wittsa (Tabela 1) (17). Pod uwagę bierze się w niej liczbę krwistych wypróżnień na dobę, wykładniki stanu zapalnego (stężenie białka C-reaktywnego w surowicy, odczyn opadania krwinek czerwonych – OB), stężenie hemoglobiny we krwi oraz ciepłotę ciała pacjenta oraz tętno. W zależności od wartości poszczególnych, ocenianych parametrów klasyfikujemy ciężkość zaostrzenia jako lekkie, umiarkowane lub ciężkie (18). Pomimo, że klasyfikacja wg Truelove'a i Wittsa została stworzona ponad 70 lat temu jest ona wciąż powszechnie używana w praktyce klinicznej w celu określenia ciężkości rzutu UC.

Tabela 1. Klasyfikacja kliniczna ciężkości rzutów wrzodziejącego zapalenie jelita grubego według Truelove'a i Wittsa w modyfikacji ECCO (18).

	łagodny	umiarkowany	ciężki
stolec z krwią/dzień	<4	4-6	≥ 6 <u>oraz</u>
tętno	<90/min	≤90	>90/min <u>lub</u>
temperatura	<37,5°C	≤37,8°C	>37,8°C <u>lub</u>
hemoglobina	>11.5 g/dL	≥10.5 g/dL	<10.5 g/dL <u>lub</u>
OB	<20 mm/godz.	≤30 mm/godz.	>30 mm/godz.
CRP	W normie	≤30 mg/L	>30 mg/L

Inną skalą opartą wyłącznie na podstawowych badaniach laboratoryjnych oraz objawach klinicznych jest klasyfikacja aktywności UC wg Rachmilewicza (tzw. skala CAI – ang. Clinical Activity Index for ulcerative colitis) (16). Została ona stworzona w 1989 r. Ocenie poddana jest ilość wypróżnień na tydzień, średnia obecność krwi w stolcu, stan ogólny pacjenta i objawy takie jak: bóle brzucha, temperatura ciała, zaś w badaniach laboratoryjnych istotne jest stężenie hemoglobiny we krwi i/lub wartość odczynu opadania krwinek czerwonych. Ponadto dodatkowe punkty przyznawane są za obecność manifestacji pozajelitowych tj.: zapalenie tęczy, rumień guzowaty, zapalenie stawów (19).

Rozwój i zwiększenie dostępności badań endoskopowych poskutkowało powstaniem skal, które zawierają ocenę endoskopową. Jednym z pierwszych takich przykładów jest skala Powella i Tucka (1978 r.), nazywana skalą św. Marka, w której oprócz objawów klinicznych, w tym

manifestacji pozajelitowych, ocenia się wygląd błony śluzowej jelita w trakcie kolonoskopii (20). W 1987 r. Schroeder i wsp. zaproponowali skalę Mayo lub skalę Schroedera, która aktualnie jest najczęściej używaną skalą oceniającą aktywność wrzodziejącego zapalenia jelita grubego. Oceniane są w niej: ilość wypróżnień na dobę (powyżej normy dla pacjenta), obecność krwi w stolcu, ogólną ocenę lekarską i wygląd błony śluzowej ocenianej w sigmoidoskopii (Tabela 2) (21).

Tabela 2. Skala Schroedera / skala Mayo (21).

punktacja	0	1	2	3
częstość wypróżnień	normalna	1-2 powyżej normy	2-4 powyżej normy	≥5 powyżej normy
krwawienie z odbytu	brak	krw w <50% wypróżnieniach	krw w większości wypróżnień	wypróżnienia samą krwią
ocena z proktosigmoidoskopii	obraz prawidłowy lub choroba nieaktywna	zmiany łagodne (rumień, zmniejszenie rysunku naczyniowego, łagodna kruchość błony śluzowej)	zmiany umiarkowane (zaznaczony rumień, brak rysunku naczyniowego, kruchość, nadżerki)	zmiany nasilone (krwawienie spontaniczne, owrzodzenia)
ogólna ocena lekarska	prawidłowa	łagodna choroba	umiarkowana choroba	nasilona choroba

W 2007 r. D'Haens i współautorzy przedstawili zmodyfikowaną skalę Mayo, która nie uwzględnia oceny endoskopowej (22). Podczas Światowego Kongresu Gastroenterologii w 2005 r. w Montrealu zaprezentowano skalę oceniającą rozległość UC (Tabela 3) oraz klasyfikację w zależności od ciężkości rzutu choroby, która opierała się na objawach klinicznych (Tabela 4) (23,24).

Tabela 3. Montrealska klasyfikacja rozległości wrzodziejącego zapalenia jelita grubego (23).

oznaczenie	rozległość	anatomia
E1	zapalenie odbytnicy	zmiany ograniczone do odbytnicy (proksymalny zasięg zmian nie przekracza zgięcia odbytniczosiecznego)
E2	lewostronne zapalenie lub dystalne zapalenie	zmiany ograniczone do części jelita grubego dystalnie do zgięcia śledzionowego
E3	obszerne zapalenie (pancolitis)	zmiany obejmuje obszar proksymalny do zgięcia śledziony

Tabela 4. Montrealska klasyfikacja nasilenia wrzodziejącego zapalenia jelita grubego (23).

oznaczenie	nasilenie	definicja
S0	remisja kliniczna	brak objawów choroby
S1	łagodne UC	4 lub mniej wypróżnień na dobę, z lub bez domieszki krwi, brak objawów choroby ogólnoustrojowej, wykładniki stanu zapalnego (OB) w normie
S2	umiarkowane UC	4 lub więcej wypróżnień na dobę z minimalnymi objawami ogólnoustrojowymi
S3	nasilone UC	przynajmniej 6 wypróżnień na dobę, tętno >90/min, temperatura >37.5°C, hemoglobina <10.5 g/dL, OB ≥ 30 mm/godz.

Leczenie wrzodziejącego zapalenie jelita grubego ma na celu indukcję remisji choroby, czyli osiągnięcie remisji klinicznej, endoskopowej i histologicznej, a następnie przejście w fazę podtrzymania uzyskanej indukcji remisji choroby.

W leczeniu indukcyjnym zalecane jest stosowanie preparatów kwasu 5-aminosalicylicyloвого (5-ASA), w tym preparatów mesalazyny działającej miejscowo (czopki, wlewki) lub w połączeniu z leczeniem doustnym. Celem indukcji remisji często do leczenia włączana jest glikokortykosteroidoterapia o działaniu miejscowym (budezonid) lub systemowym (prednizon, metyloprednizon). W razie nieskuteczności powyższego leczenia, zgodnie z aktualnym Programem Lekowym NFZ, konieczne jest zastosowanie:

1. Leków biologicznych, takich jak:

- Inhibitory czynnika martwicy nowotworów (ang. anti-tumor necrosis factors – anti-TNF):
 - infliksimab – chimeryczne ludzko-mysie przeciwciało monoklonalne IgG1, którego działanie polega na wiązaniu się z rozpuszczalną i transbłonową postacią TNF- α , co powoduje jego dezaktywację i wpływa na zmniejszenie stanu zapalnego.
 - adalimumab – rekombinowane ludzkie przeciwciało monoklonalne wiążące się poprzez receptory p55 i p75 z ludzkim TNF prowadząc do utraty jego aktywności TNF i redukcji stanu zapalnego.
- Przeciwciała przeciwko integrynie $\alpha_4\beta_7$:
 - wedolizumab – humanizowane przeciwciało monoklonalne, który działa poprzez wiązanie się z integryną $\alpha_4\beta_7$ limfocytów T pomocniczych migrujących do przewodu pokarmowego i biorących udział w procesie zapalnym. W wyniku

tego zostaje zahamowane połączenie limfocytów T z cząsteczką adhezyjną MAdCAM-1 hamując przenikanie limfocytów przez śródbłonek jelit.

- Inhibitory interleukiny 12 i 23 (anty IL-12 i anty IL-23):
 - ustekinumab – przeciwciało monoklonalne IgG1 κ , którego mechanizm działania polega na wiązaniu się z podjednostką białkową p40 wchodzącej w skład IL-12 i IL-23, które są cytokinami produkowane przez aktywowane komórki prezentujące antygen. Na skutek tego połączenia hamowane jest wiązanie interleukin 12 i 23 z receptorem białkowym IL-12R β 1 komórek odpornościowego.
- 2. Leki małowcząsteczkowe:
 - inhibitory receptora fosforanu sfingozyny:
 - ozanimod - analog sfingozyny, selektywny modulator receptorów sfingozyno-1-fosforan (S1P) o podtypach S1P1R i S1P5R. Receptory S1P wchodzą w skład błon komórkowych limfocytów. W wyniku działania ozanimodu na komórki układu odpornościowego dochodzi do hamowania uwalniania limfocytów z węzłów chłonnych do jelit.
 - inhibitory kinaz janusowych (ang. Janus kinase inhibitors, JAKi) – Kinazy janusowe (ang. Janus-activated kinases, JAK) są wewnątrzkomórkowymi, cytoplazmatycznymi enzymami biorącymi udział w przekazie sygnałów cytokinowych oraz czynników wzrostu. Połączenie cytokiny z jej receptorem błonowym wywołują aktywację JAK, która prowadzi do transkrypcji genów przez fosforylację białka STAT. Inhibitory kinaz janusowych wpływają na ścieżki sygnałowe hamując fosforylację białka STAT, zmniejszając aktywację układu odpornościowego. Wśród inhibitorów iJAK wyróżniamy:
 - Tofacytynib – selektywny inhibitor kinaz janusowych. Hamuje aktywność kinaz JAK1 i JAK3 oraz w mniejszym stopniu JAK2, zmniejszając sygnalizację interleukinową i interferonową, wskutek czego hamowana jest kaskada zapalna.
 - Filgotynib - konkurencyjny względem adenylozotryjfosforanu (ATP) oraz odwracalny inhibitor rodziny JAK, z powinowactwem do JAK1.
 - Upadacytynib - wybiórczy, odwracalny inhibitor kinaz janusowych (JAK), z powinowactwem do JAK1.

Farmakoterapia w podtrzymaniu remisji zależna jest od leków, które stosowane były do indukcji remisji. Do leków stosowanych w remisji należą: 5-ASA, immunomodulatory (azathioporyna, merkaptopuryna, metotreksat), leki biologiczne. (25–27).

Leczenie operacyjne może być stosowane na każdym etapie UC. W zależności od sytuacji decyzja o leczeniu operacyjnym podejmowana jest ze wskazań elektywnych (planowych), pilnych lub nagłych. Do wskazań planowych należą: rak jelita grubego, wykazanie zmian z dysplazją dużego stopnia, zwężenia jelita grubego, brak poprawy po leczeniu farmakologicznym. Pacjenci z ciężkim zaostrzeniem UC, nie reagujący na leczenie ratunkowe (cyklosporyna, infliksimab) wymagają zabiegu operacyjnego z trybie pilnym. Zabiegi ze wskazań nagłych wykonuje się w przypadku masywnego krwawienia z niestabilnością hemodynamiczną pacjenta, perforacją jelita grubego, toksycznym rozdęciem okrężnicy z objawami wstrząsu septycznego, piorunującym UC.

Do najczęściej wykonywanych planowych zabiegów zalicza się proktokolektomię odtwórczą z zespoleniem jelita krętego z odbytem, celem zachowania ciągłości przewodu pokarmowego. W ostatnim czasie zabiegi przeprowadzane są metodą laparoskopową. W przypadkach nagłych wykonuje się zabieg sposobem Hartmana (15,28).

I 1.3. Choroba Leśniowskiego-Crohna (CD).

Na całym świecie obserwuje się mniejsze rozpowszechnienie choroby Leśniowskiego-Crohna, w porównaniu z wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego. Według danych Zagórowicz E. i współ. (dane z lat 2009-2020) współczynnik chorobowości CD wynosił 61.6 na 100 000, natomiast zapadalność liczyła 4.7 na 100 000 (10).

Proces chorobowy w CD ma zasięg pełnościenny, odcinkowy, z możliwym zajęciem każdego odcinka przewodu pokarmowego. Do najczęstszych lokalizacji należy prawa połowa okrężnicy i dystalny odcinek jelita krętego. Charakterystyczny dla tej jednostki jest przewlekły stan zapalny, mogący prowadzić do włóknienia zajętych obszarów z następczym powstawaniem zwężeń. Ponadto obserwuje się dość częste współwystępowanie przetok i ropni.

Choroba Leśniowskiego-Crohna przebiega z okresami remisji i zaostrzeń. Objawy choroby zależne są od jej lokalizacji, postaci i nasilenia choroby podstawowej. Najczęstszym, nieswoistym objawem jest ból jamy brzusznej (w szczególności w prawym dolnym kwadrancie).

Ponadto występować mogą: przewlekła biegunka (może zawierać domieszkę krwi lub krew, jeśli zmiany zapalne występują w jelicie grubym), utrata masy ciała, niedożywienie, przewlekłe zmęczenie. Dość często u pacjentów współistnieją objawy spoza przewodu pokarmowego, np. zmiany skórne i stawowe (2).

Rozpoznanie CD stawia się na podstawie obrazu klinicznego i badań pomocniczych (laboratoryjnych, endoskopowych, radiologicznych). Aktualnie brak jest jednoznacznych kryteriów rozpoznania CD, natomiast istnieją liczne zalecenia towarzystw i organizacji (w tym m. in. aktualne wytyczne Polskiego Towarzystwa Gastroenterologii – PTG-E), które formułują klarowne zalecenia odnoszące się do diagnostyki, monitorowania i leczenia pacjentów z nieswoistymi chorobami zapalnymi jelit, w tym z chorobą Leśniowskiego-Crohna (29).

U pacjenta z podejrzeniem CD wskazane jest wykonanie ileokolonoskopii z pobraniem biopsji celem oceny histopatologicznej. Za typowe zmiany endoskopowe u pacjenta z aktywną postacią choroby uważa się owrzodzenia aftowe o różnej wielkości i kształcie, tzw. „obraz brukowania”. W trakcie badania widoczne mogą być również ujścia przetok czy zwężenia jelita. Do oceny jelita cienkiego dedykowanym badaniem jest enterografia metodą rezonansu magnetycznego lub tomografii komputerowej. Wskazane jest organicznie badań tomografii u pacjentów z IBD, a w szczególności CD, ze względu na ryzyko promieniowania rentgenowskiego i potencjalnego przekroczenia maksymalnej dawki promieniowania jonizującego. U chorych z objawami ze strony górnego odcinka przewodu pokarmowego wskazane jest wykonanie ezofagogastroduodenoskopii. Endoskopia kapsułkowa jest badaniem, do którego kwalifikuje się określona grupa pacjentów (m. in. bez zwężeń w zakresie przewodu pokarmowego, u których endoskopia nie wnosi wystarczających informacji w toku diagnostycznym). Nie jest to jednak badanie z wyboru w grupie chorych z CD.

Wśród badań laboratoryjnych istotne jest oznaczenie morfologii krwi obwodowej (która wykazać może niedokrwistość, nadpłytkowość), wykładników stanu zapalnego (stężenie białka C-reaktywnego, które może być prawidłowe nawet w momencie zaostrzenia choroby), stężenia kalprotektyny w kale (korelacja ze stanem zapalnym w jelicie grubym), parametrów stanu odżywienia (stężenie białka całkowitego, albumin), gospodarki żelazowej. Oznaczanie przeciwciał ASCA i ANCA może być korzystne w przypadkach wątpliwych. Profil przeciwciał ASCA (+), ANCA (-) może sugerować CD. W toku diagnostyki wskazane jest wykluczenie innych możliwych przyczyn zgłaszanych przez pacjenta objawów, w tym wykluczenie między innymi przyczyn infekcyjnych, choroby trzewnej, gruźlicy jelit (14,29).

Celem ujednoczenia oceny aktywności i zasięgu choroby Leśniowskiego-Crohna stworzone zostały odpowiednie skale (30). Jedną z podstawowych klasyfikacji oceniająca pacjentów z CD w oparciu o fenotyp jest Klasyfikacja Montrealska. Ustalona została w trakcie Światowego Kongresu Gastroenterologii w 2005 r. w Montrealu. Powstała na bazie klasyfikacji zaproponowanej w 1991 r. przez Międzynarodową Grupę Roboczą, a następnie została zmodyfikowana w 1998 r. w Wiedniu – do Klasyfikacji Wiedeńskiej Choroby Leśniowskiego-Crohna (23). Klasyfikacja Montrealska została przedstawiona w Tabeli 5.

Tabela 5. Klasyfikacja Montrealska choroby Leśniowskiego-Crohna (23).

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

Klasyfikacja Montrealska kategoryzuje CD na podstawie: wieku pacjenta w momencie rozpoznania choroby (ang. age – A), lokalizacji (ang. location – L) oraz zachowania choroby (ang. behaviour – B), w której wyróżniamy postaci: niezwążającą i niepenetrującą, zwężającą lub penetrującą (31).

Do innych popularnych w praktyce lekarskiej skal oceniających kliniczną aktywność choroby zaliczamy:

- Indeks aktywności choroby Crohna (ang. Crohn's Disease Activity Index – CDAI) (32) – który został stworzony w 1976 r przez Best WR i współ. i ocenia 11 czynników. Wśród analizowanych danych wyróżniamy: płeć, masę ciała, wzrost, wartość hematokrytu, obecność wyczuwalnego guza w zakresie jamy brzusznej, objawy towarzyszące, stosowanie leczenia przeciwbiegunkowego. Natomiast największa uwaga skupiona jest na siedmiodniowej subiektywnej ocenie przez pacjenta objawów takich jak: liczba płynnych stolców, bóle brzucha, ogólne samopoczucie pacjenta. Dane przeliczane są na

wartość punktową (od 0 do 600 punktów, pkt.). Aktywność kliniczna CD oceniana jest na podstawie punktacji: ≤ 150 pkt. – remisja, 150-220 pkt. – postać łagodna, 220- ≤ 450 – postać umiarkowana, >450 pkt. - postać ciężka. Do głównych wad tej skali należy subiektywność oceny oraz ograniczenie się jedynie do ostatnich siedmiu dni przebiegu choroby.

- Skala Harveya-Bradshawa (ang. Harvey-Bradshaw Index - HBI) (33) – powstała w 1980 r. i miała służyć jako skrócona skala CDAI. Oceniane w niej są takie parametry jak: ogólne samopoczucie, ból brzucha, dzienna ilość płynnych stolców, obecność oporu w jamie brzusznej, powikłania pozajelitowe. Wadą tej skali jest również subiektywna ocena samopoczucia, niska korelacja z aktywnością endoskopową choroby oraz nieadekwatność wyniku u pacjentów z postacią zwężającą CD.
- Skala okołodbytniczej aktywności choroby Leśniowskiego-Crohna, Indeks Irvine'a (ang. Perianal Crohn's Disease Activity Index – PCDAI) (34) – ocenia aktywność okołodbytniczą choroby na podstawie analizy 5 parametrów: obecności wydzieliny, bólu i ograniczenia aktywności, ograniczenia aktywności seksualnej, postaci choroby okołodbytniczej, stopnia stwardnienia tkanek. Do słabości tego systemu można zaliczyć m. in. brak odniesienia co do ilości przetok i ich jednostkowej aktywności.

Do najbardziej znanych skal oceniających aktywność choroby na podstawie badań endoskopowych należą:

- Endoskopowa skala nasilenia choroby Leśniowskiego-Crohna (ang. Crohn's Disease Endoscopic Index of Severity - CDEIS) (35) – skala ta ocenia zmiany endoskopowe w pięciu odcinkach jelita (odbytnica, zstępnica, poprzecznicza, wstępnica, jelito kręte). Wyróżnia się w niej 9 typowych dla CD zmian endoskopowych m. in. owrzodzenia (z oceną głębokości), zwężenia, pseudopolipy czy obrzęk i zaczerwienienie błony śluzowej. Korzystanie z tej skali wymaga doświadczenia i jest czasochłonne. Skala CDEIS często wykorzystywana jest w badaniach naukowych.
- Prosta punktacja endoskopowej oceny choroby Crohna (ang. Simple Endoscopic Score for Crohn's Disease – SES-CD) (36) – została opracowana przez Daperno i współ. w 2002 r., celem uproszczenia CDEIS. W trakcie endoskopii ocenia się, jak w CDEIS, pięć odcinków jelita pod kątem owrzodzeń, zmian zapalnych, obecności przewężeń, w porównaniu do CDEIS uproszczono system punktacji.

- Skala Rutgeerts (37) – opracowana przez Rutgeerts i współ. w celu oceny przebiegu CD oraz możliwości jej nawrotu u pacjentów po resekcji kątnicy. Na podstawie skali Rutgeerts, po ocenie stopnia zaawansowania zmian endoskopowych, możliwe jest oszacowanie (w procentach) ryzyka nawrotu choroby. Zmiany endoskopowe ocenia się w miejscu po resekcji oraz nadaje im jeden z pięciu stopni (i0, i1, i2, i3, i4). Stopnie od i2-i4 świadczą o podwyższonym ryzyku nawrotu, przy czym i4 (widoczne w endoskopii rozległe zmiany zapalne, duże owrzodzenia, guzki i/lub przewężenia) stanowi o 90% ryzyku nawrotu choroby w ciągu 3 lat.

Celem farmakoterapii w CD, tak jak w UC, jest wygaszenie stanu zapalnego i osiągnięcie remisji klinicznej oraz endoskopowej i histopatologicznej choroby, a następnie długotrwałe utrzymanie remisji.

Do leków stosowanych w indukcji remisji należy glikokortykosteroidoterapia – miejscowa za pomocą budezonidu w przypadku choroby o lokalizacji krętniczo-kątniczej o nasileniu zaostrzenia od łagodnego do umiarkowanego lub steroidoterapia systemowa (prednizon, metyloprednizon, hydrokortyzon) w zaostrzeniach umiarkowanych i ciężkich. W przypadku innej lokalizacji leczeniem indukcyjnym z wyboru jest glikokortykosteroidoterapia systemowa doustna lub dożylna. Kolejną linią leczenia indukcyjnego, pacjentów z chorobą Leśniowskiego-Crohna są terapie biologiczne. Zgodnie z aktualnym programem NFZ w leczeniu indukcyjnym CD możliwe jest zastosowanie: infliksimabu, adalimumabu, ustekinumabu, wedolizumabu. W leczeniu pacjentów (13% chorych z CD), u których zmiany występują w zakresie górnego odcinka przewodu pokarmowego stosuje się inhibitory pompy protonowej, glikokortykosteroidy, infliksimab, jak również zabiegi endoskopowe lub operacyjne. W postaci okołodbytowej w leczeniu stosować można leczenie chirurgiczne, antybiotykoterapię, leczenie biologiczne. Lekami z wyboru w tym przypadku są inhibitory TNF.

W leczeniu podtrzymującym zalecane jest stosowanie leków immunosupresyjnych takich jak tiopuryny (azathiopryna, 6-merkaptopuryna) czy metotreksat. U pacjentów z łagodną postacią choroby, u których nie występują czynniki ryzyka ciężkiego przebiegu, u których remisja została osiągnięta w krótkim czasie za pomocą glikokortykosteroidów, możliwe jest niestosowanie farmakoterapii podtrzymującej remisję. Jeśli remisja została osiągnięta za pomocą leków biologicznych wskazana jest kontynuacja terapii (38,39).

Leczenie operacyjne choroby Leśniowskiego-Crohna jest ważną metodą leczniczą, która powinna być rozważana na każdym etapie choroby. Pacjenci z chorobą Leśniowskiego-Crohna, częściej niż pacjenci z wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego, są poddawani interwencjom chirurgicznym. Spowodowane jest to przebiegiem choroby prowadzącym do zwężeń w przewodzie pokarmowym, częstszym współwystępowaniem przetok oraz powikłań takich jak ropnie wewnątrzbrzuszne.

Pacjenci z chorobą ograniczoną do okolicy krętniczo-kątniczej, z postacią zwężającą, z nawracającymi objawami poniedrożności lub niedrożności kwalifikowani są do zabiegu resekcji krętniczo-kątniczej. Podstawową metodą powinien być zabieg laparoskopowy.

W przypadku lokalizacji zwężenia w końcowym odcinku jelita cienkiego preferowaną metodą leczenia jest endoskopowa dylatacja balonowa. Ten sposób leczenia ograniczony jest tylko do zwężeń w dystalnym odcinku jelita cienkiego, które są krótsze niż 5 cm. W razie zwężeń dłuższych lub w innych lokalizacjach jelita cienkiego zalecana jest plastyka miejsca zwężenia (tzw. strikturoplastyka). Najczęstszą wykonywaną jest ona sposobem Heinekego i Mikulicza. Do innych metod plastyki zwężonego odcinka jelita cienkiego, które pozwalają na zaopatrzenie dłuższych odcinków jelita należą: plastyka sposobem Finneya lub sposobem Michaelassiego. Typowym zabiegiem operacyjnym przeprowadzanym u pacjentów z CD jest tzw. resekcja ograniczona, w trakcie której usuwany jest jak najmniejszy odcinek jelita z zespoleniem bok do boku.

Powikłania w postaci ropni są wskazaniem do leczenia chirurgicznego. Jeśli istnieje taka możliwość (ropnie jednokomorowe, dobrze dostępne) wskazany jest przezskórny drenaż pod kontrolą USG lub TK. W przypadku ropni wewnątrzbrzusznych leczenie chirurgiczne jest leczeniem z wyboru (38,40,41).

I 2. Pozajelitowe manifestacje i powikłania nieswoistych chorób zapalnych jelit.

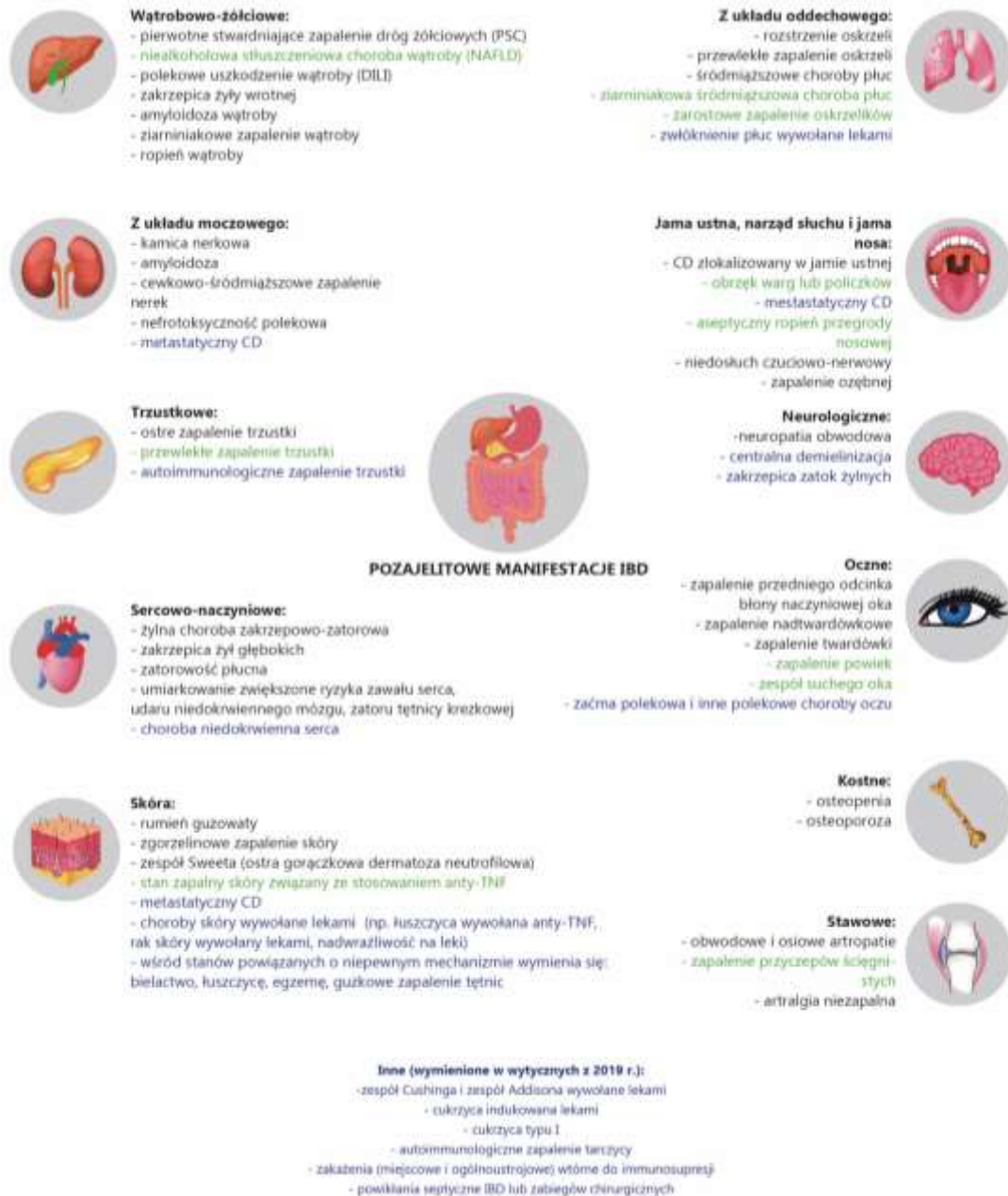
Pierwszy konsensus ECCO dotyczący manifestacji pozajelitowych został opublikowany w 2016 r. Wymieniono w nim kilkadziesiąt możliwych schorzeń współtowarzyszących IBD poza przewodem pokarmowym (4). Natomiast w 2019 r. ukazała się kolejna publikacja ECCO, w której zdefiniowano manifestację pozajelitową jako:

- "patologię zapalną u pacjenta z nieswoistą chorobą zapalną jelit, która jest zlokalizowana poza jelitem i dla której patogenezą, albo
- zależną jest od rozszerzenia/przeniesienia odpowiedzi immunologicznej z jelita albo
- jest niezależnym zdarzeniem zapalnym utrwalonym przez IBD albo
- ma wspólną predyspozycję środowiskową lub genetyczną z IBD".

Definicja ta oddaje złożoną patogenezę objawów pozajelitowych, w której biorą udział: czynniki genetyczne, środowiskowe (np. palenie tytoniu), układ immunologiczny. Możliwy jest też wpływ mikrobioty jelitowej. W publikacji zawężono definicję manifestacji pozajelitowych i podzielono choroby współtowarzyszące IBD na manifestacje pozajelitowe, komplikacje IBD i ich leczenia oraz stany współtowarzyszące o niejasnym mechanizmie (42). Do najczęstszych układów lub organów, do których choroby współwystępujące z nieswoistymi zapaleniami jelit, należą to: układ stawowy, wątroba i drogi żółciowe, skóra, oczy. Rzadziej obserwuje się manifestacje pozajelitowe i powikłania IBD ze strony układu moczowego, oddechowego, sercowo-naczyniowego czy nerwowego (rycina 1.) (4–6,42).

Na rycinie 1. przedstawiono choroby współtowarzyszące wrzodziejącemu zapaleniu jelita grubego i chorobie Leśniowskiego-Crohna – schemat opiera się na wytycznych z 2015 r. z uwzględnieniem danych zawartych w artykule Hedin C. i wsp. z 2019 r. (42). Kolorem czarnym zaznaczono EIMs wyszczególnione w wytycznych z 2015 r. oraz 2019 r., na zielono wyszczególnione w wytycznych z 2015., a na niebiesko te, które zostały wymienione jedynie w wytycznych z 2019 r. Rycina została stworzona w ten sposób, aby przedstawić w najszerszy sposób choroby towarzyszące IBD. Ponadto uwzględniono na niej NAFLD, która ujęta była w konsensusie ECCO z 2015 r., a nie została zaznaczona w artykule Hedin i wsp. z 2019 r. Jednak liczne publikacje sugerują częstsze występowanie tłuszczeniowej choroby wątroby jako współtowarzyszącej nieswoistym chorobom zapalnym jelit (43,44).

Rycina 1. Manifestacje pozajelitowe, komplikacje nieswoistych chorób zapalnych jelit lub ich leczenia oraz stany współtowarzyszące (4, 42).



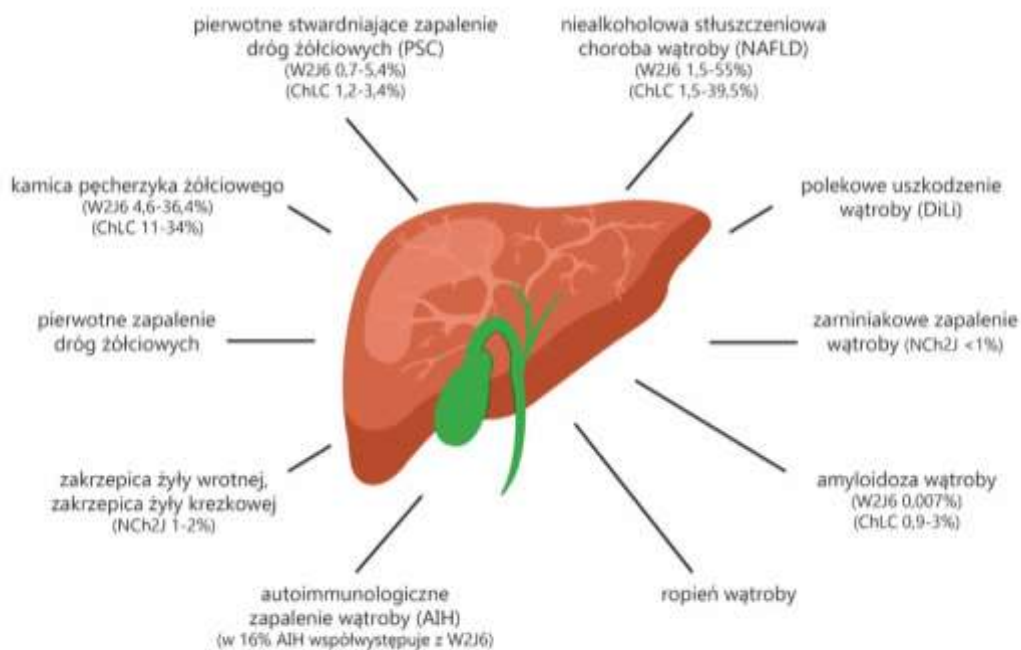
I 2.1. Choroby wątroby współwystępujące z nieswoistymi chorobami zapalnymi jelit.

Związek między nieswoistymi chorobami zapalnymi jelit i zaburzeniami wątrobowo-żółciowymi jest udokumentowany. Najczęściej wykrywane są nieprawidłowości w zakresie badań laboratoryjnych związanych z funkcją wątroby. Według różnych autorów odchylenia w tym zakresie występują u 30-50% pacjentów z IBD (45,46). W razie stwierdzenia nieprawidłowych wskaźników wątrobowych wskazane jest diagnostyka i ustalenie przyczyny.

Wśród zaburzeń wątrobowo-żółciowych współwystępujących z nieswoistymi chorobami zapalnymi jelit najczęściej wymienia się: PSC, NAFLD, polekowe uszkodzenie wątroby (DILI) i kamice pęcherzyka żółciowego. Rzadziej obserwowane są: amyloidoza wątroby, ropień wątroby, ziarniniakowe zapalenie wątroby czy powikłania zakrzepowozatorowe. Choroby dotyczące wątroby i dróg żółciowych współwystępujące z IBD z uwzględnieniem częstości występowania w populacji pacjentów z chorobą Leśniowskiego-Crohna i wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego przedstawiono na rycinie 2 (7).

Rycina 2. Zaburzenia wątrobowo-jelitowe współwystępujące z nieswoistymi chorobami zapalnymi jelit wg Restellini i wsp. (7).

Rycina 2. Zaburzenia wątrobowo-jelitowe współwystępujące z nieswoistymi chorobami zapalnymi jelit wg Restellini i wsp. (7).



I 2.1.1. Pierwotne stwardniające zapalenie dróg żółciowych (PSC).

Pierwotne stwardniające zapalenie dróg żółciowych jest przewlekłą, postępującą cholestatyczną chorobą wątroby o nieznanym etiologii. Charakteryzuje się odcinkowym procesem zapalnym wewnątrz- i zewnątrzwątrobowych dróg żółciowych, prowadzącym do zwłóknienia i w konsekwencji wielogniskowych przewężeń z następczymi poszerzeniami – tzw. „koralikowaty wygląd” (47).

Pierwotne stwardniające zapalenie dróg żółciowych w większości przypadków przebiega bezobjawowo. Wśród symptomów zgłaszanych przez pacjentów można wymienić: ból w prawym górnym kwadrancie jamy brzusznej, świąd, żółtaczkę, zmęczenie. W badaniach biochemicznych krwi obserwować możemy zwiększoną aktywność fosfatazy alkalicznej (ALP) i/lub gamma-glutamylotranspeptydazy (GGTP) oraz podwyższenie aktywności aminotransferaz. Podstawą do rozpoznania choroby jest typowy obraz w MRCP. Jednakże w przypadku podejrzenia PSC z zajęciem drobnych przewodników (ang. small duct PSC) wskazane jest wykonanie biopsji wątroby.

Pierwotne stwardniające zapalenie dróg żółciowych jest najbardziej swoistą manifestacją wątrobowo-żółciową IBD. PSC w 50-80% współistnieje z nieswoistymi chorobami zapalnymi jelit, częściej z wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego. Z drugiej strony, PSC współwystępuje u 2-7% pacjentów z UC i 3% CD (48). Aktywność choroby Leśniowskiego-Crohna nie wpływa na przebieg PSC. Pacjenci chorujący na PSC i IBD mają pięciokrotnie zwiększone prawdopodobieństwo dysplazji i raka okrężnicy (48). Zwiększone jest również prawdopodobieństwo rozwoju raka dróg żółciowych. W związku z tym wskazany jest ścisły nadzór onkologiczny u pacjentów z IBD ze współistniejącym PSC.

I 2.1.2. Niealkoholowa stłuszczeniowa choroba wątroby.

W ostatnich dziesięcioleciach częstość występowania niealkoholowej stłuszczeniowej choroby wątroby (NAFLD) na świecie ma stale wzrastającą tendencję. Szacuje się, że 31,9% populacji ogólnej obciążona jest NAFLD (49). Obserwuje się również wzrost marskości wątroby na tle stłuszczeniowej choroby wątroby oraz liczby przeszczepów przeprowadzanych z tego powodu.

Termin NAFLD obejmuje dwa główne stadia stłuszczenia wątroby - niealkoholowe stłuszczenie wątroby (NAFL) i niealkoholowe stłuszczeniowe zapalenie wątroby (NASH). Przez niealkoholowe stłuszczenie wątroby definiuje się stłuszczenie wątroby lub stłuszczenie ze współistniejącym łagodnym zapaleniem zrazikowym. Niealkoholowe stłuszczeniowe zapalenie wątroby obejmuje natomiast zapalenie wątroby lub zapalenie z towarzyszącym włóknieniem, włóknienie bez zapalenia w konsekwencji prowadzi do marskości wątroby oraz zwiększonego prawdopodobieństwa rozwoju raka wątrobowokomórkowego (50,51).

Definicja NAFLD odnosi się do kumulacji lipidów w komórkach wątroby (ponad 5% hepatocytów ze stłuszczeniem w badaniu histopatologicznym lub >5,6% w protonowej spektroskopii metodą rezonansu magnetycznego). Jednakże aby rozpoznać stłuszczeniową chorobę wątroby należy wykluczyć inne przyczyny stłuszczenia wątroby, takie jak zwiększone dzienne spożycie alkoholu (określone jako > 20 g/dzień dla kobiet i >30 g/dzień dla mężczyzn) oraz inne przyczyny stłuszczenia wątroby czyli stosowanie leków hepatotoksycznych, choroby infekcyjne (wirusowe zapalenia wątroby), wrodzone zaburzenia metabolizmu (m. in. choroba Wilsona, hemochromatoza), zaburzenia przemiany materii i czynniki żywieniowe (m. in. niedożywienie, żywienie parenteralne), zaburzenia trawienia i wchłaniania (m. in. stany po resekcji jelit, przetoki krętniczo-czecz). Referencyjną metodą diagnozowania NAFLD jest biopsja wątroby, jednak markery biochemiczne i metody obrazowe są najczęściej stosowane ze względu na ich nieinwazyjny charakter (50,51).

Powszechnie wiadomo, że NAFLD jest silnie związana z zespołem metabolicznym (ang. metabolic syndrom - MetS). Kryteria rozpoznania zespołu metabolicznego opierają się na: podwyższonym poziomie glukozy we krwi lub rozpoznanej cukrzycy typu II, podwyższonym stężeniu trójglicerydów w surowicy krwi lub leczeniu hipertrójglicydemii, obniżonym stężeniu cholesterolu HDL, podwyższonym ciśnieniu tętniczym krwi lub leczeniu nadciśnienia tętniczego, zwiększonym obwodzie talii (≥ 80 cm u kobiet i ≥ 94 cm u mężczyzn) (52).

W 2020 r. grupa ekspertów przedstawiła konsensus, w którym zaproponowano wprowadzenie nowej definicji – stłuszczeniowej choroby wątroby związanej z zaburzeniami metabolicznymi (ang. metabolic dysfunction-associated fatty liver disease – MAFLD). Pod nazwą tą rozumie się stłuszczenie wątroby (identyfikowane za pomocą biomarkerów, metod obrazowych lub oceny histopatologicznej) ze współistniejącą nadwagą/otyłością lub cukrzycą typu 2 lub dwoma zaburzeniami metabolicznymi. (53).

Kryteria rozpoznania MAFLD, w porównaniu z NAFLD, zostały uproszczone o brak konieczności wykluczenia innych przyczyn stłuszczenia wątroby. Ponadto nazwa stłuszczeniowej choroby wątroby związanej z zaburzeniami metabolicznym dyskutowana jest jako bardziej odpowiednia odnosząc się do patogenezy stłuszczenia wątroby.

I 2.1.3. Wpływ farmakoterapii nieswoistych chorób zapalnych jelit na wątrobę.

Większość pacjentów z nieswoistymi chorobami zapalnymi jelit ma wskazania do stosowania dożywno farmakoterapii. Charakter przebiegu IBD, ilość i długość okresów zaostrzeń, powikłania i manifestacje pozajelitowe, wpływać mogą na częstą modyfikację oraz intensyfikację stosowanego leczenia farmakologicznego. W związku z tym znaczące jest, aby pamiętać o możliwych negatywnych wątrobowych skutkach leczenia oraz nadzorze hepatologicznym nad wymagającymi tego pacjentami.

I 2.1.3.1. Polekowe uszkodzenie wątroby (ang. Drug Induced Liver Injury – DILI).

Polekowe uszkodzenie wątroby jest zespołem objawów klinicznych, odchyień w badaniach laboratoryjnych oraz obrazie histologicznym wątroby, do których dochodzi wskutek stosowania leków lub preparatów ziołowych (ang. Herbal Induced Liver Injury – HILI). Do uszkodzenia wątroby dochodzić może w trzech mechanizmach: bezpośredniego toksycznego działania leku, poprzez zjawisko idiosynkrazji lub reakcję pośrednią.

Objawy kliniczne DILI są nieswoiste. Zliczamy do nich: osłabienie, uczucie zmęczenia, ból w nadbrzuszu, żółtaczkę lub objawy nadwrażliwości takie jak gorączkę, osutkę, powiększenie węzłów chłonnych, zapalenie naczyń, bóle stawów.

Uszkodzenie wątroby może przebiegać pod postacią:

- bezobjawowego zwiększenia aktywności enzymów wątrobowych we krwi,
- ostrego zapalenia wątroby,
- ostrej niewydolność wątroby,
- przewlekłego uszkodzenie wątroby.

Ostre uszkodzenie wątroby może przebiegać w formie uszkodzenia miąższowego, cholestatycznego lub mieszanego (54).

Diagnostyka polekowego uszkodzenia wątroby powinna zawierać udowodnienie związku między uszkodzeniem wątroby, a stosowaniem danego leku oraz wykluczeniu innej etiologii choroby wątroby. Brak jednoznacznych markerów DILI. W badaniach laboratoryjnych obserwować można podwyższoną aktywność aminotransferaz (w szczególności aminotransferazy alaninowej) i/lub fosfatazy alkalicznej oraz bilirubiny. W celu zróżnicowania formy uszkodzenia wątroby wykorzystać można zmodyfikowaną skalę RUCAM (55). Skala RUCAM oparta jest na ocenie wskaźnika R wyliczanego na podstawie aktywności aminotransferazy alaninowej i fosfatazy alkalicznej w odniesieniu się do górnych granic normy wymienionych parametrów, przyjętych dla danego laboratorium. Wartość wskaźnika R wskazywać może na formę uszkodzenia wątroby, t.j.: $R > 5$ sugeruje uszkodzenie mięszone, $R < 2$ na cholestatyczne, $R 2-5$ na tło mieszane uszkodzenia wątroby.

W przebiegu leczenia nieswoistych chorób zapalnych jelit udokumentowane jest możliwe uszkodzenie wątroby na skutek bezpośredniego efektu hepatotoskycznego w trakcie leczenia cyklosporyną, w formie cholestatycznej przez metotreksat oraz uszkodzenia mieszane przy stosowaniu azathioporyny (54).

Jednym z szczególnych fenotypów DILI jest polekowa stłuszczeniowa choroba wątroby (ang. drug induced fatty liver disease - DIFLD), w której następuje wewnątrzkomórkowa akumulacja lipidów w hepatocytach. Farmakoterapia może powodować zaostrzenie wcześniej wykrytego stłuszczenia wątroby lub zwiększać prawdopodobieństwo rozwoju zapalenia, włóknienia i marskości wątroby. Wśród leków promujących progresję stłuszczenia wymieniane są metotreksat oraz glikokortykosteroidy. Osoby stosujące te substancje, w szczególności będące dodatkowo obciążone otyłością, cukrzycą typu II, zespołem metabolicznym lub nadużywające alkoholu, są bardziej narażone na ryzyko progresji stłuszczenia wątroby do zapalenia, włóknienia i marskości wątroby (56).

I 2.1.3.2. Hepatotoksyczność leków stosowanych w leczeniu nieswoistych chorób zapalnych jelit.

Podstawowym źródłem informacji o potencjalnych działaniach niepożądanych leków, w tym ze strony wątroby i dróg żółciowych, jest ogólnie dostępna charakterystyka produktu leczniczego (ChPL). W zależności od częstości występowania działań niepożądanych możemy sklasyfikować je na występujące: bardzo często ($\geq 1/10$), często (od $\geq 1/100$ do $< 1/10$), niezbyt

często (od $\geq 1/1000$ do $< 1/100$), rzadko (od $\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1000$) i bardzo rzadko ($< 1/10\ 000$).

Dokonując analizy ChPL, wśród najczęściej wywołujących powikłania wątrobowe leków wymienić można:

- metotreksat – bardzo często prowadzący do zwiększenia aktywności ALT, AST, fosfatazy zasadowej, stężenia bilirubiny, natomiast niezbyt często do rozwoju stłuszczenia, zwłóknienia i zapalenia wątroby, a bardzo rzadko do uaktywnienia przewlekłego zapalenia wątroby i ostrej niewydolności wątroby
- 6-merkaptopurynę – częsty efekt hepatotoksyczny,
- azatioporynę - często powodująca przejściowe zaburzenia czynności wątroby, rzadko zagrażające życiu uszkodzenie wątroby,
- adalimumab i ozanimod – często prowadzące do zwiększenia aktywności enzymów wątrobowych.

Do leków stosunkowo bezpiecznych względem możliwych działań niepożądanych ze strony wątroby zaliczyć można:

- mesalazynę – bardzo rzadko powodującą zwiększoną aktywność aminotransferaz i wzrost parametrów cholestazy,
- sulfasalazynę – rzadko powodującą żółtaczkę,
- tofacytynib – rzadko prowadzący do stłuszczenia wątroby.

W dostępnych ChPL producenci glikokortykosteroidów (budezonidu, prednizonu, prednizolonu), wedolizumabu oraz utekinumabu nie wymienili żadnych działań niepożądanych ze strony wątroby i dróg żółciowych.

Alternatywą do poszukiwania aktualnej wiedzy na temat częstotliwości występowania, objawów, diagnostyki i leczenia w przypadku podejrzenia polekowego uszkodzenia wątroby jest baza LiverTox. Jest to internetowa baza danych prowadzona przez National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases (NIDDK), która w przystępny sposób, zgodny z medycyną opartą na faktach, dostarcza na bieżąco aktualizowane informacje o hepatotoksyczności leków (57).

I 3. Ultrasonografia.

Ultrasonografia (USG) jest nieinwazyjną techniką obrazowania narządów opierającą się na wykorzystaniu fal akustycznych o wysokiej częstotliwości, dzięki którym tworzony jest obraz przekroju badanego regionu. Podstawową częścią USG jest głowica ultrasonograficzna, która jest zarówno emiterym jak i odbiornikiem fal ultradźwiękowych. Z emitera wysyłana jest fala o określonej częstotliwości, która ulega zjawisku odbicia na granicy ośrodków, np. płyn-tkanka miękka. Na takich granicach część fal jest odbijana i wraca do odbiornika, część natomiast dochodzi do kolejnych granic tkanek. W związku z tym, że prędkość rozchodzenia fali we wszystkich tkankach jest stała (1540 m/s) możliwe jest określenie odległości odbicia fali. W zależności od echogeniczności (tj. zdolności odbijania wiązki fal ultradźwiękowych) badanego obszaru, możliwe jest tworzenie gradientu jasności. W efekcie powstaje dwuwymiarowy obraz przekroju badanego obszaru.

Do badania USG używane są trzy typy głowic: liniowe, konweksowe (convex), sektorowe. Głowice różnią się rozłożeniem kształtu wiązki, rozłożeniem kryształów piezoelektrycznych, które generują impulsy elektryczne i fale ultradźwiękowe, co wpływa na różnice w głębokości penetracji oraz kształcie obrazu. Podstawową głowicą do wykonywania USG jamy brzusznej jest głowica typu convex, która generuje wiązkę w kształcie łuku, docierającą głębiej niż w przypadku głowic liniowych. Powstały obraz ma kształt wachlarza (58).

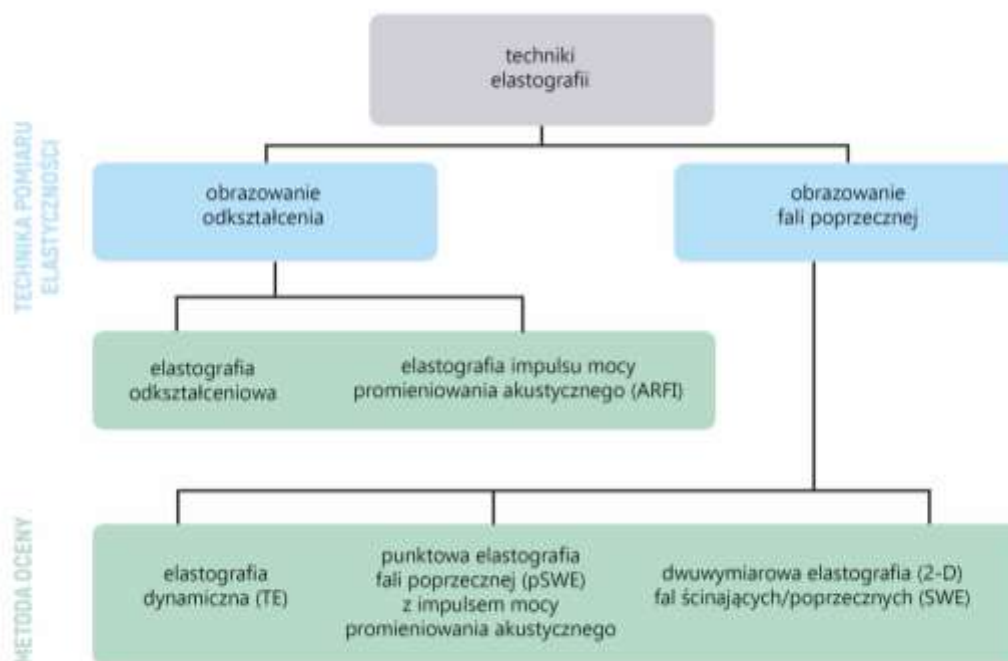
I 3.1. Elastografia ultrasonograficzna i jej techniki..

Elastografia ultrasonograficzna jest stosunkowo nowym, nieinwazyjnym badaniem służącym do oceny sztywności/elastyczności tkanek. W ostatnich 30 latach obserwuje się znaczny rozwój w zakresie dostępnych technik i implementacji elastografii w praktyce klinicznej (59). Istnieje bogate piśmiennictwo dokumentujące zastosowanie technik elastografii w ocenie elastyczności wątroby, piersi, tarczycy, nerek, prostaty oraz węzłów chłonnych (8,60).

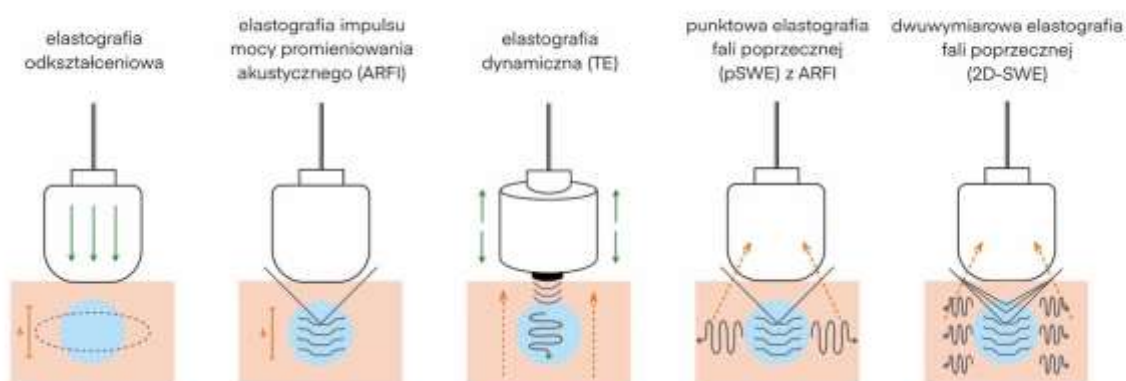
I 3.1.1. Techniki elastografii ultrasonograficznej.

Wśród technik elastografii ultrasonograficznej wyróżnia się metody jakościowe i ilościowe. Ponadto można je podzielić ze względu na technikę pomiaru elastyczności tkanek na: techniki obrazowania odkształcenia (ang. strain imaging) i techniki obrazowania fali ścinającej nazywane też obrazowaniem fali poprzecznej (ang. shear wave imaging) (rycina 3.) (61).

Rycina 3. Techniki elastografii ultrasonograficznej.



Rycina 4. Schemat działania impulsów w trakcie wykonywania różnych technik elastografii. Na podstawie Sigrist R. i współ. (61).



I 3.1.2. Techniki obrazowania odkształcenia (ang. strain imaging).

Techniki obrazowania odkształcenia opierają się na indukowaniu powtarzalnego nacisku na tkanki przez zewnętrzny bodziec mechaniczny (manualny nacisk operatora za pomocą głowicy lub przez ruch fizjologiczny np. ruchy oddechowe). Przykładem tych metod jest elastografia odkształceniowa (ang. strain elastography - SE) oraz elastografia impulsu mocy promieniowania akustycznego (ang. Acoustic Radiation Force Impulse – ARFI).

I 3.1.2.1. Elastografia odkształceniowa (ang. strain elastography - SE).

Elastografia odkształceniowa jest podstawową techniką elastografii jakościowej. Po raz pierwszy została przedstawiona w 1991 r. przez Ophir i wsp. (62). SE jest metodą opartą na generowanym przez głowicę lub ruch pacjenta (oddychanie, bicie serca) nacisku, który wywołuje deformację tkanki. Podczas naprężenia tkanek im sztywniejszy jest narząd lub oceniana zmiana, tym mniejsza jest deformacja. Dzięki pomiarom odkształceń tkanek, w połączeniu z ultrasonografią w prezentacji B (prezentacja B to przetworzone przez algorytm komputerowy fale odbite zaprezentowane w formie dwuwymiarowego obrazu) możliwe jest uzyskanie swoistej „mapy sztywności” (63). Wśród głównych wad SE wymienia się brak standaryzacji pomiaru (brak jednostki pomiaru) oraz subiektywność pomiaru (zależność od techniki i siły nacisku badającego). Technika SE została skomercjalizowana m. in. przez firmę Hitachi pod nazwą „obrazowanie elektrograficzne w czasie rzeczywistym” (ang. „real-time tissue elastography”).

I 3.1.2.2. Elastografia impulsu promieniowania akustycznego (ang. Acoustic Radiation Force Impulse – ARFI).

Do technik odkształcenia należy również elastografia impulsu promieniowania akustycznego (ARFI). W trakcie badania wykorzystuje się krótkotrwały (< 1 ms) impuls akustyczny, który powoduje odkształcenie tkanek. Następnie tkanki wracają do poprzedniego położenia. Dzięki pomiarowi przemieszczenia tkanki, w korelacji z obrazem USG w projekcji B, możliwa jest ocena sztywności zmian w ustalonym przez badającego regionie zainteresowania (ang. region of interest – ROI). Wśród zalet ARFI można wymienić: mniejszą zależność od badającego niż w przypadku SE, możliwość wyboru ROI przez operatora, mniejszy wpływ wodobrzusza lub otyłości na wynik badania. Natomiast ograniczeniami tej

metody są: brak wystandaryzowanych kryteriów jakości, możliwość zmian położonych na niewielkiej głębokości (do około 6 cm), zależność odkształcenia zmian ogniskowych w zależności od tkanki w jakiej się one znajdują, nagrzewanie się przetwornika.

I 3.1.3. Techniki obrazowania fali ścinającej (ang. shear wave imaging).

Do grupy technik obrazowania fali ścinającej należą: elastografia dynamiczna (ang. transient elastography - TE), punktowa elastografia fali ścinającej (pSWE) z wykorzystaniem impulsu mocy promieniowania akustycznego (ARFI), dwuwymiarowa (2D) elastografia fali ścinającej (SWE) (64,65). Podstawą obrazowania technik elastografii fali ścinającej jest wzbudzenie tkanki, a następnie wywołanie fal ścinających, których prędkość jest mierzona.

I 3.1.3.1. Elastografia dynamiczna (ang. transient elastography - TE).

Elastografia dynamiczna (TE) jest szeroko rozpowszechnioną na świecie i najlepiej zwalidowaną techniką elastografii. Komercjalizacja tej metody nastąpiła dzięki urządzeniu Fibroscan (firma Echosens). Podstawą działania TE jest użycie głowicy połączonej z wibratorem indukującym wibracje o niskiej częstotliwości (50 Hz) wywołując fale ścinające w tkankach. Propagacja fal ścinających i ich prędkość odpowiadają sztywności tkanek. Wraz ze wzrostem sztywności tkanek wzrasta szybkość rozchodzenia się fal poprzecznych. Sztywność tkanek w TE ocenia się w kilopaskalach (kPa) (66).

Zaletą urządzenia FibroScan jest możliwość pomiaru kontrolowanego wskaźnika tłumienia fali (ang. controlled attenuation parameter - CAP), dzięki czemu możliwa jest ocena stłuszczenia wątroby (67). Główną wadą TE jest brak monitorowania obrazu ultrasonograficznego podczas badania. Ponadto otyłość i wodobrzusze są czynnikami zaburzającymi pomiary TE.

I 3.1.3.2. Punktowa elastografia fali poprzecznej (pSWE) z impulsem mocy promieniowania akustycznego (ARFI).

Kolejną z metod elastografii należących do technik obrazowania fali poprzecznej jest punktowa elastografia fali poprzecznej (pSWE) z impulsem mocy promieniowania akustycznego (ARFI), która w przeciwieństwie do standardowego ARFI, skupiona jest na

pomiarze szybkości fal ścinających. Oceny sztywności tkanek podczas pSWE z ARFI dokonuje się w regionie zainteresowania (ROI), którego wielkość jest stała (około 1 cm x 0,5 cm) i zlokalizowana na obrazie ultrasonograficznym projekcji B (68).

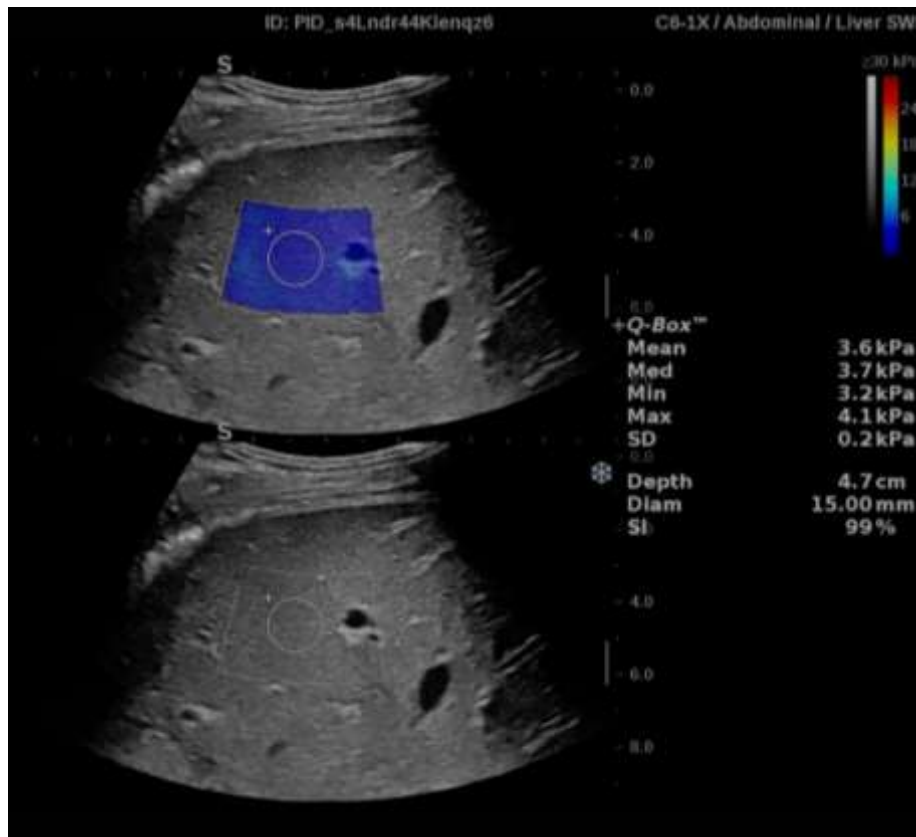
Zaletami pSWE z ARFI jest możliwość wykorzystania do badania standardowej sondy ultrasonograficznej i zdolność wyboru ROI przez operatora. Natomiast na niekorzyść tej metody przemawia brak barwnych obrazów elastyczności badanego miejsca, błędy pomiarów u osób otyłych i z wodobrzuszem.

I 3.1.3.3. Dwuwymiarowa elastografia fal poprzecznych (2D-SWE).

Stosunkowo najnowszą metodą elastografii ultrasonograficznej jest dwuwymiarowa elastografia SWE (2D-SWE). W porównaniu z pSWE, 2-D SWE bazuje na wielu strefach ogniskowych, które inicjują falę stożkową. W związku z tym możliwy jest pomiar prędkości fal ścinających w czasie rzeczywistym. W wyniku przemieszczania się tkanki pod wpływem indukowanej fali ścinającej i naniesieniu pomiarów na obraz ultrasonograficzny w projekcji B jest możliwe powstanie swoistego obrazu sztywności tkanki w czasie rzeczywistym.

Podstawowe zalety SWE to możliwość wyboru wielkości i lokalizacji ROI, „kolorowa mapa” sztywności narządu w czasie rzeczywistym, wyższa jakość pomiaru oraz standaryzacja dzięki kontroli odchylenia standardowego (64,69). Wśród wad tej techniki można wymienić zaburzenie pomiarów u osób z wodobrzuszem, otyłych, u których wykonywało się badanie po spożyciu posiłku.

Rycina 5. Obraz elastografii wątroby przy użyciu 2D-SWE (materiał własny).



I 3.2. Zastosowanie elastografii ultrasonograficznej wątroby u pacjentów z nieswoistymi chorobami zapalnymi jelit.

Obserwowana jest rosnąca ilość artykułów analizujących współistnienie nieswoistych chorób zapalnych jelit ze stłuszczeniem i włóknieniem wątroby. Dotychczasowe badania wykazały, że częstość występowania stłuszczenia wątroby w IBD waha się w granicach od 6,2 do 40%. Szacuje się, że do zwłóknienia wątroby dochodzi u 6,4%-10% pacjentów z nieswoistymi chorobami zapalnymi jelit (43). Wartości procentowe różnią się między różnymi badaniami, a częstość i przyczyny występowania stłuszczenia i włóknienia wątroby są dalej przedmiotem badań (44,70,71).

Pacjenci z IBD są grupą narażoną na zwiększone prawdopodobieństwo chorób wątroby. Wśród znanych czynników stłuszczenia wątroby, na które ta grupa jest narażona, wymienić można: leki hepatotoksyczne, niedożywienie białkowe oraz stany po resekcjach jelit. Ponadto globalny trend wzrostowy stłuszczeniowej choroby wątroby dotyczy również pacjentów z IBD, szczególnie tych w wieloletniej remisji. W związku z tym należy zwrócić uwagę na nadzór nad

tą grupą pacjentów. Pomocna może być w tym elastografia ultrasonograficzna jako badanie nieinwazyjne, o stosunkowo niskim koszcie.

Dotychczasowe badania oceniające przydatność elastografii wątroby u pacjentów z nieswoistymi chorobami jelit oparte były o wykorzystanie elastografii dynamicznej (urządzenie Fibroscan) oraz pomiarach kontrolowanego wskaźnika tłumienia fali (CAP). Monitorowanie sztywności wątroby za pomocą elastografii wydaje się być przydatne, w szczególności u pacjentów stosujących leki hepatotoksyczne, między innymi metotreksat (72). Wskazane są jednak dalsze badania w tym zakresie. Szerszego opracowania wymaga również ocena użyteczności elastografii u pacjentów z IBD z towarzyszącym pierwotnym stwardniającym zapaleniem dróg żółciowych.

I 3.3. Zastosowanie elastografii ultrasonograficznej jelit u pacjentów z nieswoistymi chorobami zapalnymi jelit.

Pacjenci z IBD ze względu na charakter choroby podstawowej, przebiegający z okresami zaostrzeń i remisji, narażenia są na częste badania obrazowe, w szczególności tomografię komputerową (w tym enterografię metodą tomografii komputerowej, entero-TK). Grupą szczególnie narażoną na powtarzanie badań obrazowych są pacjenci z chorobą Leśniowskiego-Crohna jelita cienkiego. Wiąże się to z ryzykiem przekroczenia możliwej dawki kumulatywnej promieniowania rentgenowskiego. Alternatywnym badaniem do oceny zmian zapalnych i włóknienia jest enterografia metodą rezonansu magnetycznego (entero-MR). Do wad tej metody należy ograniczona dostępność, opis badania wymagający dużego doświadczenia radiologa oraz brak dokładnej informacji o stopniu zwłóknienia jelita. W związku powyższym doprowadziło to do poszukiwania badania nieinwazyjnego, które można powtarzać często, bez narażenia pacjenta na ryzyko promieniowania.

Od 2015 r. przedmiotem badań jest wykorzystanie elastografii ultrasonograficznej do oceny zmian w jelitach u pacjentów z nieswoistymi chorobami zapalnymi jelit (73). Badania te są głównie skupione na ocenie obecności i zaawansowania włóknienia w zakresie dystalnego odcinka jelita cienkiego u pacjentów z chorobą Leśniowskiego-Crohna. Istnieją jedynie pojedyncze badania określające przydatność elastografii ultrasonograficznej u pacjentów z wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego (74).

Pierwsze przeprowadzone badania w grupie pacjentów z chorobą Leśniowskiego-Crohna wykorzystywały elastografię dynamiczną (75–78). Wraz z rozwojem technik

elastografii analizowana jest użyteczność elastografii ARFI do oceny zwłóknienia jelita (79,80). Na początku, badania skupione były na stworzeniu barwnych wzorów adekwatnych do zwłóknienia tkanek, następnie skupiono się na pomiarze odkształcenia tkanek. Ograniczeniami tych badań były małe grupy pacjentów oraz brak badań histopatologicznych jako metody referencyjnej w części publikacji.

Rozpowszechnienie i wzrost dostępności elastografii fali poprzecznej spowodowały, że pojawiły się badania oceniające jej przydatność w ocenie zwłóknienia jelita cienkiego u pacjentów z CD. Pierwsze doniesienie na ten temat opublikował Chen i wespół. w 2018 r. Przeprowadzono badanie u 35 chorych z CD, którzy poddani byli następnie resekcji postenotycznej części jelita i ocenie histopatologicznej preparatu. Ustalono, że elastografia SWE jest obiecującym narzędziem do oceny zaawansowania włóknienia jelita i odróżniania łagodnego i umiarkowanego włóknienia od ciężkiej postaci (czułość 69.6%, swoistość 91.7%, AUROC 0.822). W 2019 r. Ding i wespół. porównywali elastografię TE, ARFI i SWE pod kątem wykrywania zwłóknienia dystalnego odcinka jelita cienkiego. Wykazali oni, że jedynie SWE ma wystarczającą czułość i swoistość do wykrywania fibrotycznych zmian w ścianie jelita (80).

Odmienne do powyższych doniesienia opublikował w 2017 r. Lu i wespół., który nie potwierdził korelacji SWE ze zwłóknieniem w badaniu histopatologicznym (81). Podobne obserwacje mieli Abu-Ata i wespół. (2023 r.), którzy wykorzystali elastografię SWE do pomiaru sztywności ściany jelita u 18 pacjentów pediatrycznych (mediana wieku 16,8 lat) z postacią zwiężającą CD. Również nie wykazali oni korelacji SWE ze zwłóknieniem jelit (82).

Ograniczeniem użycia elastografii SWE w diagnostyce zmian w jelicie cienkim jest brak zwalidowanych norm sztywności prawidłowej ściany jelita, grubości ściany oraz głębokości i dokładnej lokalizacji do przeprowadzenia badania. Artykuł oceniający w kohorcie zdrowych pacjentów podane powyżej podstawowe parametry prawidłowej ściany jelita, opublikował w 2020 roku Zhao i wespół. Do badania włączono 139 zdrowych ochotników. A średnią sztywność jelita oceniono na 3.84 ± 1.84 kPa (83).

I 4. Ocena stłuszczenia, zapalenia i włóknienia wątroby.

Złotym standardem oceny zmian w wątrobie jest biopsja gruboigłowa. Jest ona badaniem inwazyjnym, niosącym ze sobą możliwość ciężkich powikłań. Ponadto ocenie poddane są jedynie stosunkowo niewielkie fragmenty narządu, a zmiany patologiczne wątroby mogą być rozłożone nierównomiernie i różnić się stopniem zaawansowania, co może prowadzić do niepełnej oceny. Te zastrzeżenia doprowadziły do rozwoju nieinwazyjnych metod oceny wątroby.

Aktualnie coraz większą wagę przykładana się do nieinwazyjnych metod oceny stłuszczenia, zapalenia i włóknienia wątroby. Wykorzystywane są surowicze markery bezpośrednie i pośrednie, indeksy lub wskaźniki biochemiczne oraz panele biomarkerów. Realizowane są też projekty badawcze z zakresu proteomiki, lipidomiki i metabolomiki celem określenia biomarkerów diagnostycznych stłuszczenia, zwłóknienia i marskości narządu (84).

Wśród nieinwazyjnych, obrazowych metod oceny wątroby wymienić można: elastografię i rezonans magnetyczny.

I 4.1. Nieinwazyjna ocena stłuszczenia wątroby.

Dla nieinwazyjnej oceny stłuszczenia wątroby zostały stworzone wskaźniki opierające się danych klinicznych oraz wynikach badań laboratoryjnych. Najczęściej używane wskaźniki zostały przedstawione w tabeli nr 6.

Tabela 6. Biochemiczne wskaźniki i indeksy oceny stłuszczenia wątroby.

Wskaźnik	Wykorzystywane parametry
SteatoTest (85)	<ul style="list-style-type: none">• Parametry brane pod uwagę: BMI, stężenie cholesterolu całkowitego, stężenie trójglicerydów, stężenie glukozy na czczo, wiek, płeć
Fatty Liver Index (FLI) (86)	<ul style="list-style-type: none">• Parametry brane pod uwagę: BMI, obwód talii, stężenie trójglicerydów, aktywność GGTP.
Hepatic Steatosis Index (HSI) (87)	<ul style="list-style-type: none">• Parametry brane pod uwagę: BMI, stosunek AST do ALT, wiek, występowanie cukrzycy.
NAFLD liver fat score (88)	<ul style="list-style-type: none">• Parametry brane pod uwagę: występowanie zespołu metabolicznego, występowanie cukrzycy, stężenie insuliny w surowicy krwi na czczo, AST, stosunek AST do ALT.

Wśród innych opisywanych w piśmiennictwie wskaźników wymienić należy: NAFLD liver fat score, NAFLD ridge score, K-nonalcoholic fatty liver disease score, nonalcoholic fatty liver screening score, nonalcoholic fatty liver risk score, lipid accumulation product score (LAP score). Wadą wymienionych wskaźników jest brak odpowiedniej walidacji oraz w większości przypadków, użycie ultrasonografii jako badania referencyjnego do oceny występowania stłuszczenia wątroby (89).

Do nieinwazyjnych metod oceny stłuszczenia wątroby należy także elastografia. Najlepiej poznaną, najpowszechniej dostępną metodą jest pomiar kontrolowanego wskaźnika tłumienia fali (ang. controlled attenuation parametre – CAP) przy użyciu elastografii dynamicznej (urządzenie Fibroscan). Dzięki temu możliwa jest ilościowa ocena stłuszczenia wątroby. Wyniki pomiaru CAP podawane są w jednostce dB/m i mieszczą się w zakresie 100-400 dB/m. Wartości odcięcia do oceny stłuszczenia różnią się w zależności od publikowanych norm (67,90).

Wśród innych technik oceniających stłuszczenie wątroby wymienić można pomiary atenuacji tkanki, w których mierzona jest utrata energii wiązki ultradźwięków w miarę penetracji tkanki. Wśród systemów zatwierdzonych przez Agencję Żywności i Leków (ang. Food and Drug Administration – FDA) oceniających atenuację wątroby wymienić można: attenuation imaging (Canon), attenuation measurement (Fujifilm), US-guided attenuation parameter (General Electric), US-derived fat fraction (Siemens Healthineers), attenuation estimation (Hologic), attenuation imaging (Philips Medical System), Sound-speed estimation (Hologic) (91).

Stosunkowo nowymi technologiami nieinwazyjnej oceny stłuszczenia wątroby są: Attenuation Plane-wave Ultrasound (Att.PLUS) oraz Sound Speed Plane-wave Ultrasound (SSp.PLUS), których dokonywać można przy wykorzystaniu badań z użyciem aparatów do elastografii dwuwymiarowej fali poprzecznej (aparat Aixplore MATCH Supersonic Imagine, Hologic).

Sound Speed Plane-wave Ultrasound (SSp.PLUS) to metoda pozwalająca ocenić zawartość tłuszczu w wątrobie. Opiera się ona na miejscowym, określonym w danym ROI, pomiarze prędkości dźwięku i określeniu ilościowym wewnątrzwątrobowej prędkości dźwięku. Pomiary wyrażane są w m/s, a wyniki mieszczą się w przedziale od 1450 do 1600 m/s.

Attenuation Plane-wave Ultrasound (Att.PLUS) to technologia, która dostarcza ilościowych informacji o tłumieniu (spadku amplitudy) wiązki ultradźwięków w trakcie rozchodzenia się w tkance. Wartości podawane są w jednostce dB/cm/MHz i mieszczą się w przedziale od 0,2 do 1,6 dB/cm/MHz.

W związku z tym, że technologie te są jednymi z najnowszych w ocenie stłuszczenia wątroby, wartości odcięcia nie są jednoznacznie określone i w dalszym ciągu są one dyskutowane (92).

Badaniem diagnostycznym przydatnym w diagnostyce zaawansowania stłuszczenia wątroby może być rezonans magnetyczny, w szczególności metoda MRI-PDFF (ang. proton density fat fraction) z oceną gęstości protonowej frakcji tłuszczowej. Jest to metoda nieinwazyjna, cechująca się wysoką czułością i dokładnością (93). Do wad tego typu obrazowania należy czasochłonność i stosunkowo wysokie koszty aparatury

I 4.2. Nieinwazyjna ocena zapalenia wątroby.

Aktualnie brak swoistych, zwalidowanych markerów nasilenia zapalenia wątroby. W związku z toczącym się procesem zapalnym podwyższone mogą być stężenia IL-1, IL-6, IL-8, TNF. Badana była przydatność oceny stężenia antagonisty receptora IL-1 (IL-1RA), chemokiny CXCL10 i aktywowanego inhibitora aktywatora plazminogenu 1 (APAI-1) (94,95).

Cytokeratyna-18 (CK-18) stanowi 5% białek wątroby i tworzy filamenty pośrednie hepatocytów. W trakcie procesu apoptozy hepatocytów cytokeratyna-18, poprzez działanie kaspaz, rozszczepiana jest na fragmenty, które wydzielane są na zewnątrz komórek. Za pomocą testu M30 metodą ELISA możliwe jest wykrycie fragmentu CK-18 rozszczepionego przez kaspazę. Testy M65 i M65ED mają na celu wykrycie fragmentu rozszczepionego i nierozszczepionego przez kaspazę, przez co sugerowane jest ich oznaczenie jako surowiczych biomarkerów śmierci komórkowej. Rola cykotekeratyny-18 w diagnostyce NASH i włóknienia wątroby jest w trakcie badań, lecz wydaje się ona obiecującym biomarkerem zapalenia wątroby (95).

W 2020 r. Newsome i współ. zaproponowali nowe narzędzie diagnostyczne - FAST (Fibroscan AST) score, który służyć ma identyfikacji pacjentów z NASH ze współistniejącym włóknieniem (pacjenci z NAFLD activity score ≥ 4 i zwłóknieniem $F \geq 2$). FAST score opiera się na kombinacji pomiarów zwłóknienia wątroby ocenianej w elastografii dynamicznej

(urządzenie Fibroscan), CAP oraz aktywności AST. Wskaźnik ten cechuje się istotną swoistością i czułością (AUROC 0.74-0.95) (96).

W kręgu aktualnie toczących się badań jest technika viscosity PLUS (Vi. PLUS) przy użyciu aparatu Aixplorer Supersonic. Tryb ten pozwala ocenić dyspersję fali ścinającej. Wyniki przedstawione są jako barwny obraz oraz ilościowo w Pa. s (niutonosekunda na metr kwadratowy). W trakcie badania jest korelacja wyników pomiaru Vi. PLUS ze stanem zapalnym wątroby, zmianami włókniejąco -zapalnymi i włóknieniem (92,97,98).

I 4.3. Nieinwazyjna ocena zwłóknienia wątroby.

Wśród nieinwazyjnych metod oceny włóknienia wątroby wyróżnić można surowicze markery włóknienia, wskaźniki biochemiczne oraz panele biochemiczne.

Surowicze markery włóknienia wątroby podzielić można na bezpośrednie i pośrednie. Markery bezpośrednie związane są z molekularną patogenezą procesu włóknienia wątroby i procesami zachodzącymi w macierzy pozakomórkowej. W związku z tym, wyróżnić wśród nich można markery pochodzące z kolagenu, glikozoaminoglikanów, metaloproteinaz oraz enzymów. Do bezpośrednich markerów włóknienia wątroby zaliczamy: kwas hialuronowy, kolagen typu I i IV, laminine, chondreks (YLK-40), N-końcowy peptyd prokolagenu typu III (PIIIP), metaloproteinaza macierzy typu 2, 3, 9 (MMP-2, MMP-3, MMP-9), tkankowy inhibitor metaloproteinazy 1 (MMP-1), TGF- β .

Markery pośrednie to badania laboratoryjne służące do oceny funkcji mięszu wątroby lub jej uszkodzenia. Wśród markerów pośrednich wyróżnić enzymy wątrobowe takie jak: aminotransferaza alaniniowa (ALT), aminotransferaza asparaginowa (AST), γ -glutamylotranspeptydaza (GGTP), fosfataza alkaliczna (ALP). Do markerów pośrednich zaliczają się też wykładniki funkcji syntetycznej wątroby: oznaczenie układu krzepnięcia (PT, INR), stężenie bilirubiny, haptoglobiny, albuminy, transferyny, hepcydyny, cerulopazminy, α 2-makroglobuliny, apolipoproteiny A₁ (99).

Do nieinwazyjnej oceny włóknienia wątroby zostały opracowane wskaźniki włóknienia oparte na danych klinicznych oraz badaniach laboratoryjnych. Wśród najczęściej wykorzystywanych w praktyce klinicznej wymienić można:

- Wskaźnik de Ritis – przedstawiony w 1957 r., będący stosunkiem aktywności AST do ALT. Wskaźnik ten może być używany jako pomocniczy w diagnostyce etiologii uszkodzenia wątroby.
- FIB-4 – wskaźnik opierający się na wieku pacjenta, aktywności AST i ALT oraz stężeniu płytek krwi. Został przedstawiony po raz pierwszy jako nieinwazyjne narzędzie do wykrywania znacznego zwłóknienia u pacjentów z koinfekcją HIV/HCV (100). Aktualnie stosowany celem wykluczenia znacznego włóknienia (F3-F4 wg METAVIR), najczęściej u pacjentów NAFLD. Wartość wskaźnika $> 2,67$ wskazuje na wysokie prawdopodobieństwo zaawansowanego włóknienia wątroby, natomiast wartości $< 1,45$ sugerują wykluczenie tego procesu (101). Do zalet tego wskaźnika należy niska cena, łatwa dostępność. Natomiast jedną z głównych wad są fałszywie dodatnie wyniki u osób starszych (po 65 roku życia) (101).
- NAFLD fibrosis score (NFS) – wskaźnik zaproponowany w 2007 r. przez Angulo i wsp do nieinwazyjnej oceny wykrycia istotnego zwłóknienia wątroby u pacjentów z NAFLD. Pod uwagę brane są takie parametry jak: wiek pacjenta, wskaźnik masy ciała (BMI), obecność cukrzycy lub nieprawidłowej glikemii na czczo, aktywność AST, ALT, liczba płytek krwi. Przyjmuje się dwa punkty odcięcia NFS: wartość $< -1,455$ świadczy o braku znaczącego zwłóknienia (NPV - ujemna wartość predykcyjna 93%), punkt odcięcia $> 0,675$ może oznaczać obecność istotnego zwłóknienia (F3 - F4 wg METAVIR) (PPV - dodatnia wartość predykcyjna 90%) (102).
- BARD score – stworzony z myślą o ocenie prawdopodobieństwa zaawansowanego zwłóknienia u pacjentów z NAFLD. W jego obliczaniu bierze się pod uwagę: obecność BMI $> 28 \text{ kg/m}^2$, cukrzycy oraz aktywność AST, ALT. Pacjenci mogą otrzymać od 0 do 4 punktów. Wykazano, że pacjenci, którzy otrzymali 0-1 pkt. mają niskie prawdopodobieństwo zaawansowanego włóknienia wątroby (NPV – 96%) (103).
- APRI – wskaźnik oceniający prawdopodobieństwo zwłóknienia oraz marskości wątroby u pacjentów z wirusowym zapaleniem wątroby (WZW) typu C. Wykorzystuje on dane takie jak: stężenie AST, stężenie AST powyżej górnej granicy normy oraz liczbę płytek krwi. APRI $< 0,5$ wykazuje ujemną wartość predykcyjną zwłóknienia wątroby, w zakresie 0,5 - 0,7 wskazuje na istotne zwłóknienie (czułość 77%, swoistość 72%), w zakresach 0,7 - 1,0 świadczyć może o ciężkim zwłóknieniu (notowany jest jednak spadek czułości do 61%, a swoistości do 64%). APRI > 1 z czułością 76% i swoistością

72% świadczy o marskości wątroby (104,105). Użyteczność w rozpoznawaniu zwłóknienia wątroby o etiologii innej niż WZW typu C jest dyskutowana (106).

Do nieinwazyjnych metod oceny włóknienia wątroby zaliczyć można również inne, rzadziej używane w praktyce klinicznej, wskaźniki i panele laboratoryjne takie jak (w nawiasach podano wykorzystywane parametry):

- ELF (ang. Enhanced Liver Fibrosis) (kwas hialuronowy, TIMP-1, PIIINP),
- FibroIndex (płytki krwi, AST, γ -globulina),
- Fibrotest (α 2-makroglobulina, haptoglobina, γ -globulina, apolipoproteina A₁, GGTP, bilirubina, ALT),
- PGA (wskaźnik protrombinowy, GGTP, apolipoproteina A₁),
- PGAA (wskaźnik protrombinowy, GGTP, apolipoproteina A₁, α 2-makroglobulina),
- Fibrometer (wskaźnik protrombinowy, GGTP, ALT, AST, α 2-makroglobulina, mocznik),
- Hepascore (kwas hialuronowy, bilirubina, GGTP, α 2-makroglobulina),
- Wskaźnik Fornsa (płytki krwi, GGTP, cholesterol, wiek pacjenta).

Cechy zwłóknienia i marskości wątroby zobrazować można też w badaniu ultrasonograficznym jamy brzusznej. Zmiany przemawiające za przemianą marską wątroby to guzkowy, nieregularny zarys powierzchni wątroby, mikro- i makroguzki, guzki regeneracyjne, dysproporcja płatów wątroby. Przy ocenie hemodynamiki uwagę zwraca zmiana kierunku i szybkości przepływu w żyłę wrotnej, zwiększenie przepływu w tętnicy wątrobowej. Badanie USG może zobrazować cechy zwłóknienia wątroby, natomiast główną wadą tej metody jest brak możliwości oceny stopnia zwłóknienia narządu.

Elastografia ultrasonograficzna jest badaniem nieinwazyjnym, stosunkowo tanim oraz umożliwiającym ocenę obszaru znacznie większego niż pobranego w trakcie biopsji wątroby, dzięki któremu ocenić można zaawansowanie procesu włóknienia wątroby.

Nieinwazyjną metodą oceny włóknienia wątroby jest również elastografia metodą rezonansu magnetycznego (107). Jest to technika stosunkowo droga i czasochłonna.

I 4.4. Biopsja wątroby.

Biopsja wątroby w dalszym ciągu pozostaje „złotym standardem” w ocenie patologii wątroby. Technika ta uważana jest za najdokładniejszą metodę diagnostyczną, dostarczającą kompleksowych informacji na temat obrazu mikroskopowego wątroby. Ocena wycinków histopatologicznych wątroby pozwala na ocenę zaawansowania stłuszczenia, zwłóknienia oraz aktywności zmian zapalno-martwiczych. Dzięki różnym rodzajom barwień (m. in. hematoksylina i eozyna, metoda Gomoriego, metoda trójbarwna wg Massona, barwienie na obecność hemosyderyny, miedzi, α_1 -antytrypsyny i innych) oraz metod immunohistochemicznych możliwa jest diagnostyka etiologii chorób wątroby.

W dalszym ciągu biopsja wątroby pozostaje badaniem inwazyjnym, stosunkowo drogim, wymagającym oceny przez doświadczonego patomorfologa oraz niesie ze sobą ryzyko powikłań dla pacjenta, m. in. pod postacią krwawienia do jamy otrzewnej i/lub opłucnej, perforacji jelit, zapalenie otrzewnej, odmy opłucnowej. Powikłania te zdarzają się jednak bardzo rzadko.

Ocena histopatologiczna w niealkoholowej chorobie wątroby przeprowadzana jest zazwyczaj zgodnie z klasyfikacją zaproponowaną przez Kleintera i współ. (108). Według tej skali wyróżniamy cztery stopnie stłuszczenia wątroby. Ocenie poddany jest odsetek hepatocytów zajęty stłuszczeniem, nasilenie zwyrodnienia balonowatego, liczba ognisk zapalenia płacikowego. W zależności od odsetka zajętych hepatocytów wyróżniamy:

- stopień 0 – zajęte < 5% hepatocytów,
- stopień 1 – zajęte 5 - 33% hepatocytów,
- stopień 2 – zajęte 34 - 66% hepatocytów,
- stopień 3 – zajęte > 66% hepatocytów.

Do oceny histopatologicznej zwłóknienia wątroby najczęściej używana jest skala METAVIR (109). Jest to skala, do której odnoszą się oznaczenia elastyczności wątroby badane w trakcie elastografii. W skali METAVIR oceniane są stopnie włóknienia: F0 – brak włóknienia, F1 – łagodne, F2 – umiarkowane, F3 – zaawansowane, F4 – oznacza przebudowę marską. Analogicznie w elastografii stopień F0-F1 odpowiada za brak lub nieznaczne włóknienie, natomiast o zaawansowanym włóknieniu świadczą stopnie F3-F4.

Tabela 7. Skala METAVIR (110).

Skala	METAVIR
0	Brak włóknienia
1	Włóknienie wrotne i okołowrotne bez tworzenia przegród
2	Włóknienie wrotne i okołowrotne z pojedynczymi przegrodami wrotno-wrotnymi
3	Jak wyżej, liczne przegrody włókniste, bez przebudowy marskiej
4	Marskość

Wśród innych skal histopatologicznych stopniujących włóknienie wątroby należy m. in. skala Ishaka, klasyfikacja Scheuera oraz skala Brunt stworzona do oceny zmian w NAFLD.

I 5. Cel pracy.

Pacjenci z nieswoistymi chorobami zapalnymi jelit są grupą narażoną na manifestacje pozajelitowe, powikłania tych chorób lub leczenia oraz stany współtowarzyszące, które często dotyczą wątroby. Chorzy z nieswoistymi chorobami zapalnymi jelit w większości wymagają przewlekłej farmakoterapii, która może wywierać efekt hepatotoksyczny oraz nieść ze sobą działania niepożądane dotyczące funkcji wątroby i dróg żółciowych. Dochodzi u nich również do zaburzenia przepuszczalności bariery jelitowej oraz dysbiozy. Pacjenci z IBD narażeni są też na utratę masy ciała, niedożywienie, a w niektórych przypadkach wymagają żywienia pozajelitowego. Wszystkie te czynniki prowadzić mogą do powstania patologii wątroby. W związku z powyższym pacjenci z nieswoistymi chorobami zapalnymi jelit są grupą, która powinna być objęta nadzorem hepatologicznym.

Do jednej z patologii wątroby, na które narażeni są chorzy z IBD należy stłuszczenie wątroby, które może prowadzić do zapalenia i zwłóknienia wątroby. Aktualnie dostępne są różne metody diagnostyczne dla wymienionych stanów patologicznych wątroby w tym między innymi markery surowicze, wskaźniki, indeksy i panele biomarkerów. Stosunkowo nową, nieinwazyjną metodą oceny stłuszczenia i zwłóknienia wątroby jest elastografia ultrasonograficzna. Dwuwymiarowa elastografia fali poprzecznej (2D-SWE) jest jedną z najnowszych technik elastografii. Podstawową zaletą tej metody jest możliwość oceny sztywności narządu w czasie rzeczywistym, pod kontrolą obrazu ultrasonograficznego narządu. Elastografia 2D-SWE wydaje się być użytecznym narzędziem do oceny wątroby i monitorowania pacjentów z nieswoistymi chorobami zapalnymi jelit.

Celem pracy była:

1. Ocena średniej elastyczności miększu wątroby mierzonej w trakcie dwuwymiarowej elastografii fali poprzecznej u pacjentów z nieswoistymi chorobami zapalnymi jelit.
2. Ocena częstości istotnego i zaawansowanego włóknienia wątroby ($\geq 7,1$ kPa, odpowiadającej $\geq F2$ w skali METAVIR) u pacjentów z nieswoistymi chorobami zapalnymi jelit.
3. Ocena związku średniej sztywności miększu wątroby w trakcie 2D-SWE z:
 - wiekiem pacjenta,
 - płcią,
 - parametrami antropometrycznymi,

- czasem trwania choroby,
 - stosowanym leczeniem farmakologicznym,
 - przebytymi zabiegami operacyjnymi,
 - wynikami badania ultrasonograficznego (obecność lub brak stłuszczenia wątroby).
4. Ocena średnich wartości SSp.PLUS w grupach pacjentów z:
 - nieswoistymi chorobami zapalnymi jelit ogółem,
 - wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego,
 - chorobą Leśniowskiego-Crohna.
 5. Ocena korelacji między pomiarami SSp.PLUS a obecnością stłuszczenia wątroby w obrazie ultrasonograficznym w grupach pacjentów z nieswoistymi chorobami zapalnymi jelit. Ocena korelacji wartości SSp.PLUS z wiekiem, płcią, BMI, obwodem talii u pacjenta z IBD oraz stosowanym leczeniem farmakologicznym IBD.
 6. Ocena średnich pomiarów Att.PLUS w grupach pacjentów z:
 - nieswoistymi chorobami zapalnymi jelit,
 - wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego,
 - chorobą Leśniowskiego-Crohna.
 7. Ocena zależności między pomiarami Att.PLUS, a obecnością stłuszczenia wątroby w obrazie ultrasonograficznym w grupach pacjentów z IBD, UC, CD. Ocena korelacji wartości SSp.PLUS z wiekiem, płcią, BMI, obwodem talii u pacjenta z IBD oraz stosowanym leczeniem farmakologicznym IBD.
 8. Ocena wartości wskaźników i indeksów biochemicznych (HSI, NFS, FIB-4, APRI, BARD score) i ich korelacji z wynikami elastografii.

II Materiał i metody.

II 1. Materiał.

Badaniem objęto 106 pacjentów z nieswoistymi chorobami zapalnymi jelit (z chorobą Leśniowskiego-Crohna i wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego) hospitalizowanych w Klinice Gastroenterologii i Hepatologii Uniwersyteckiego Szpitala Klinicznego im. Mikulicza-Radeckiego we Wrocławiu w latach 2020 – 2023 r. Na przeprowadzenie badania otrzymano zgodę Komisji Bioetycznej przy Uniwersytecie Medycznym we Wrocławiu (zgoda nr KB-770/2020). Zgodę Komisji Bioetycznej dodano jako załącznik nr 2. Wszyscy włączeni do badania pacjenci wyrazili pisemną zgodę na udział w badaniu.

Podstawowym kryterium wyłączenia z badania były rozpoznane wcześniej przewlekłe choroby wątroby w tym m. in. wirusowe zapalenie wątroby, pierwotne stwardniające zapalenie dróg żółciowych i inne. Zostali też wykluczeni pacjenci w trakcie diagnostyki uszkodzenia wątroby. Do badania nie włączano także pacjentów spożywających zwiększoną ilość alkoholu (> 20 g/dzień dla kobiet i >30 g/dzień dla mężczyzn). Na tej podstawie z badania wyłączono 6 osób ze względu na przebyte WZW lub rozpoznane PSC. Wykluczono także 7 osób u których nie udało się wykonać miarodajnych pomiarów elastografii ze względu na zwiększoną ilość tkanki tłuszczowej.

W rezultacie do badania włączono 93 pacjentów: 49 (52,69%) osób z wrzodziejącym zapaleniem jelita i 44 (47,31%) osoby z chorobą Leśniowskiego-Crohna. W grupie badanej dominowały kobiety (n=44), które stanowiły 51,61%. Średnia wieku chorych wynosiła 34,4 lat (min. 18,0; max. 74,0 lat; SD 13,8). Średni czas od rozpoznania choroby wynosił 10,9 lat (min. 2,0; max. 32,0; SD 7,2). U 22 (23,66%) pacjentów wykonana była resekcja w zakresie jelita [19 pacjentów po zabiegu resekcji fragmentów jelita cienkiego lub resekcji krętniczno-kątniczej (w tym 3 po resekcji krętniczno-kątniczej z hemikolektomią prawostronną), 1 po hemikolektomii lewostronnej, 2 po pankolektomii) ($p < 0,05$).

W tabeli nr 8 przedstawiono charakterystyka grup pacjentów z podziałem na wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego i chorobą Leśniowskiego-Crohna.

Tabela 8. Charakterystyka pacjentów z nieswoistymi chorobami zapalnymi jelit z podziałem na wrzodziejące zapalenie jelita grubego i chorobą Leśniowskiego-Crohna.

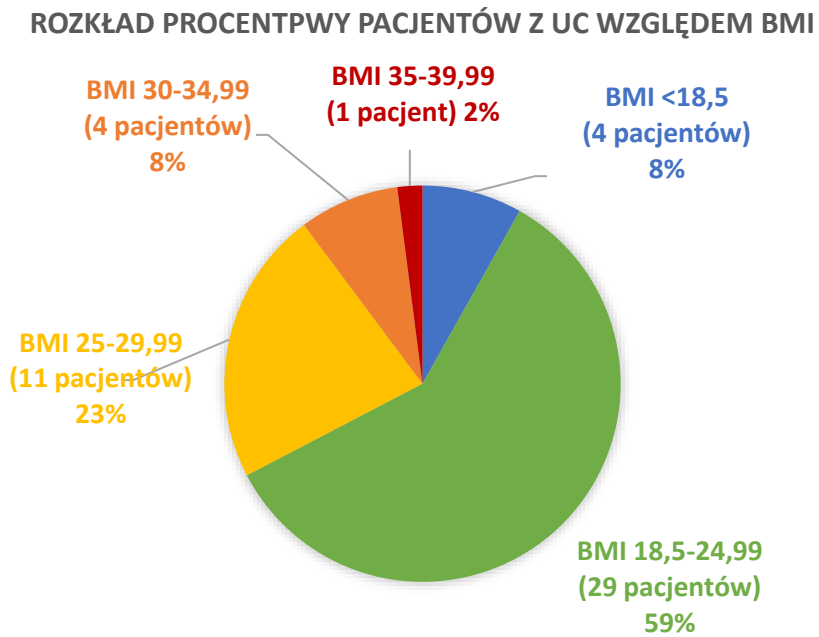
	wrzodziejące zapalenie jelita grubego (n=49)	choroba Leśniowskiego-Crohna (n=44)	P**
wiek w latach średnia (min. – maks.; SD*)	35,1 (18,0-74,0; 14,8)	33,7 (18,00-68,00; 12,8)	p=0,645
płeć (K – kobieta; M – mężczyzna) – n (%)	K – 28 (57,14%) M – 21 (42,86%)	K – 20 (45,45%) M – 24 (54,55%)	p=0,260
czas trwania choroby [lata]	10,5 (2,0 – 31,0; 7,1)	11,4 (2,00 – 32,00; 7,5)	p=0,563
ilość pacjentów po resekcji jelita – n (%)	3 (6,12%)	19 (43,12%)	p<0,05
BMI <18,5 [kg/m ²] – niedożywienie	4 (8,16%)	11 (25,00%)	p=0,210
BMI 18,5-24,99 [kg/m ²] – prawidłowe odżywienie	29 (59,18%)	22 (50,00%)	
BMI 25-29,99 [kg/m ²] – nadwaga	11 (22,45%)	7 (15,91%)	
BMI ≥ 30 [kg/m ²] - otyłość	5 (10,2%)	4 (9,09%)	
obwód talii (cm) (min. – maks.*)	83,1 (61,0-110,0)	M – 80,0 (59,0-115)	p=0,294

*SD – odchylenie standardowe; min. – wartości minimalne; max. – wartości maksymalne; M – mediana;

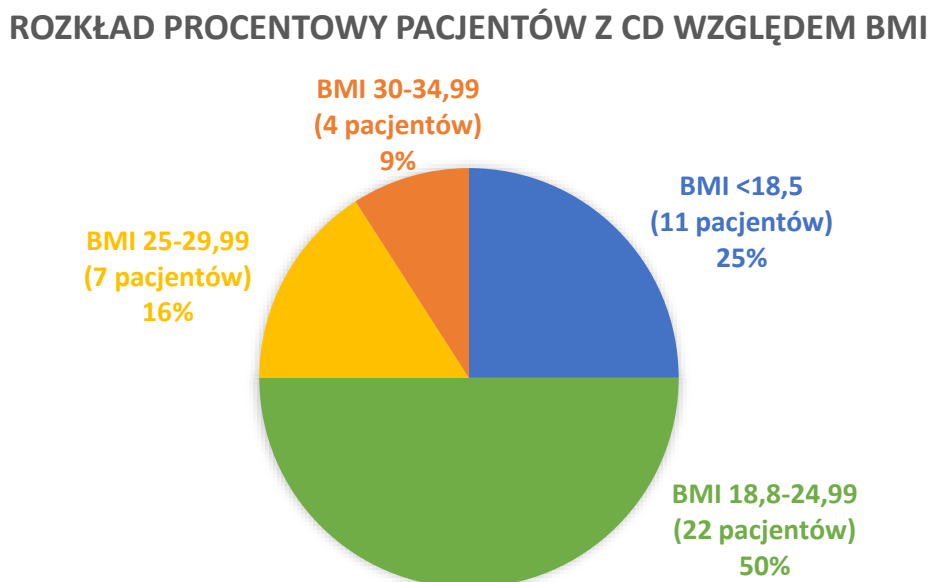
**p – istotność statystyczna; p<0,05 uważane jest za znamienne statystycznie

Wśród pacjentów z nieswoistymi chorobami zapalnymi jelit 15 (16,13%) osób cierpiało na niedożywienie – BMI <18,5 kg/m², 51 (54,84%) pacjentów miało prawidłowe wartości BMI (18,5-24,99 kg/m²), 18 (19,35%) osób nadwagę (BMI 25-29,99 kg/m²), 9 (9,68%) otyłość (BMI ≥ 30 kg/m²). Procentowy rozkład wartości BMI [kg/m²] u pacjentów z wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego (wykres 1.) i chorobą Leśniowskiego-Crohna (wykres 2.) przedstawiono na wykresach kołowych poniżej.

Wykres 1. Rozkład procentowy pacjentów z wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego w zależności od wartości BMI [kg/m²].



Wykres 2. Rozkład procentowy pacjentów z chorobą Leśniowskiego-Crohna w zależności od wartości BMI [kg/m²].



Na podstawie danych z ankiety pacjentów pogrupowano ze względu na leczenie farmakologiczne nieswoistych chorób zapalnych jelit, które stosują obecnie lub stosowali w dotychczasowym leczeniu. Wyniki przedstawiono w tabelach 9 i 10 Ze względu na niedużą liczbę pacjentów stosujących metotreksat (3 pacjentów stosujących obecnie, 4 w przeszłości) i cyklosporynę (8 pacjentów stosowało ją w przeszłości), nie uwzględniono ich w poniższych tabelach.

Tabela 9. Leczenie farmakologiczne stosowane obecnie u pacjentów z IBD.

	UC	CD	p ****
sulfasalazyna – n (%)	4 (8,16%)	3 (6,82%)	p=0,806
mesalazyna* – n (%)	39 (79,59%)	23 (52,27%)	p<0,05
GKS** – n (%)	9 (18,37%)	5 (11,36%)	p=0,346
azathiopryna – n (%)	14 (28,57%)	18 (40,91%)	p=0,211
leki biologiczne – n (%)***	34 (69,39%)	26 (59,09%)	p=0,300

*mesalazyna – w formie tabletek lub granulatu lub czopków **glikokortykosteroidy – prednizon, prednizolon
 leki biologiczne – infliksimab, adalimumab, ustkinumab, wedolizumab, tofacytynib * p – istotność statystyczna; p<0,05 uważane jest za znamienne statystycznie

Tabela 10. Leczenie farmakologiczne stosowane w przeszłości.

	UC	CD	p ****
sulfasalazyna – n (%)	13 (26,53%)	10 (22,73%)	p=0,671
mesalazyna* – n (%)	35 (71,43%)	27 (61,36%)	p=0,304
GKS** – n (%)	33 (67,35%)	28 (63,64%)	p=0,707
azathiopryna – n (%)	30 (61,22%)	21 (47,73%)	p=0,192)
leki biologiczne – n (%)***	17 (35,42%)	15 (34,09%)	p=0,894

*mesalazyna – w formie tabletek lub granulatu lub czopków **glikokortykosteroidy – prednizon, prednizolon
 leki biologiczne – infliksimab, adalimumab, ustkinumab, wedolizumab, tofacytynib * p – istotność statystyczna; p<0,05 uważane jest za znamienne statystycznie

Pacjentów z grupy badanej oceniono pod kątem wyników badań laboratoryjnych. Wyniki przedstawiono w tabeli 11.

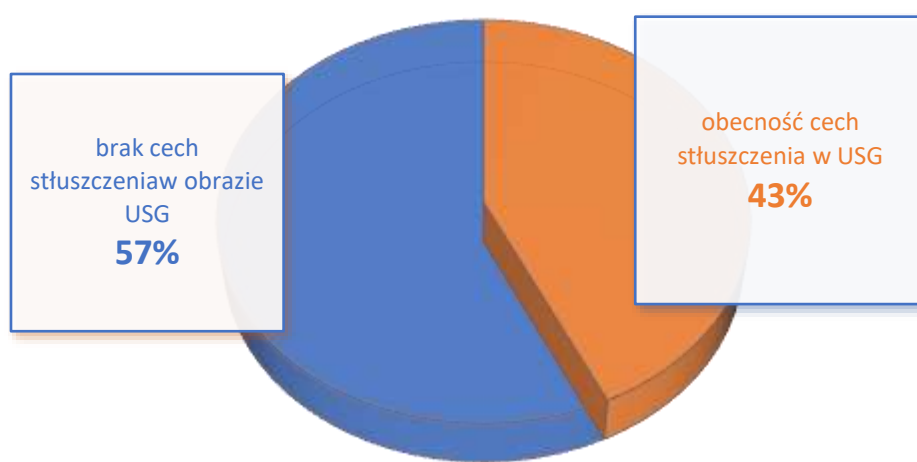
Tabela 11. Wyniki badań laboratoryjnych pacjentów z IBD (wyniki przedstawiono w formie: średnie wartości \pm odchylenie standardowe; wartość minimalna – wartość maksymalna).

	wrzodziejące zapalenie jelita grubego (n=49)	choroba Leśniowskiego-Crohna (n=44)	p*
ALT [0-35 U/l]**	16,0 (12,0÷21,0) (7,0-46,0)	17,5 (12,5÷26,5); 5,0-72,0	0,372***
AST [0-31 U/l]	20,3 \pm 12,7 (9,0-93,0)	23,5 \pm 11,4; 10,0-73,0	0,201
GGTP [0-55 U/L]	22,6 \pm 15,0; 9,0-79,0	30,4 \pm 40,9; 9,0-250,0	0,218
ALP [40-150 U/l]	74,0 \pm 25,3; 35,0-130,0	75,5 \pm 23,8; 27,0-152,0	0,773
bilirubina [0,2-1,2 mg/dl]	0,667 \pm 0,428; 0,300-2,500	0,625 \pm 0,365; 0,200-1,900	0,611
Hemoglobina [12-16 g/dl]	12,8 \pm 1,9; 8,9-16,3	13,6 \pm 1,7; 9,5-16,4	<0,05
PLT [140-440 10 ³ /uL]	324,7 \pm 97,2; 185,0-681,0	314,8 \pm 104,1; 141,0-630,0	0,636
białko całkowite [6,6-8,3 g/dl]	7,10 \pm 0,58; 5,90-8,90	7,06 \pm 0,76; 5,00-8,60	0,780
albumina [3,5-5,2 g/dl]	4,21 \pm 0,45; 2,90-5,00	4,10 \pm 0,52; 2,90-5,40	0,308
cholesterol całkowity [130-200 mg/dl]	185,7 \pm 47,3; 97,0-303,0	153,4 \pm 50,3; 69,0-293,0	<0,05
cholesterolu HDL [>40 mg/dl]	57,9 \pm 15,6; 30,0-95,0	49,7 \pm 16,2; 26,0-93,0	<0,05
cholesterol LDL [0-135 mg/dl]	108,8 \pm 36,9; 43,0-205,0	85,0 \pm 38,9; 14,0-214,0	<0,05
trójglicerydy [0-150 mg/dl]	97,3 \pm 53,5; 38,0-253,0	112,8 \pm 62,7; 45,0-325,0	0,202

[...]” – normy laboratoryjne **p – istotność statystyczna; p<0,05 uważane jest za znamienne statystycznie * Test U Manna-Whitneya; pozostałe p ANOVA

Stłuszczenie wątroby w badaniu ultrasonograficznym jamy brzusznej obecne było u 40 (43,01%) pacjentów z nieswoistymi chorobami zapalnymi jelit (wykres nr 3). Wśród chorych z wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego cechy stłuszczenia wątroby w USG stwierdzono u 18 (36,73%) pacjentów, a w grupie pacjentów z chorobą Leśniowskiego-Crohna u 22 (50,00%).

Wykres 3. Rozkład procentowy pacjentów z IBD w zależności od występowania stłuszczenia wątroby w badaniu ultrasonograficznym.



II 2. Metody.

II 2.1. Ankieta.

Do celów badania stworzona została autorska ankieta składająca się z 23 pytań dotyczących czynników socjodemograficznych, danych antropometrycznych (masa ciała, wzrost), przebiegu choroby podstawowej (czas rozpoznania, częstość i długość zaostrzeń IBD, wykonywane zabiegi operacyjne), chorób współtowarzyszących, ilości spożywanego alkoholu, palenia tytoniu. Pozyskano dane odnośnie aktualnie stosowanego leczenia IBD oraz leków przyjmowanych w przeszłości a także czasu w jakim dany lek jest/był przez pacjenta przyjmowany. Ankieta została załączona do pracy jako załącznik nr 1.

II 2.2. Badania laboratoryjne.

U pacjentów biorących udział w badaniu zostały wykonane podstawowe badania laboratoryjne krwi takie jak: morfologia krwi, ocena aktywności ALT, AST, GGTP, fosfatazy alkalicznej, stężenie albuminy, białka całkowitego, lipidogram.

II 2.3. Indeksy i wskaźniki biochemiczne.

Na podstawie danych z ankiety oraz wykonanych badań laboratoryjnych obliczono dla każdego pacjenta wskaźniki takie jak:

- hepatic steatosis index (HSI),
- BARD score,
- NAFLD fibrosis score (NFS),
- FIB-4,
- APRI.

II 3. Ultrasonografia i elastografia ultrasonograficzna.

Badania ultrasonograficzne i elastograficzne zostały wykonane samodzielnie przez autorkę pracy i były weryfikowane we wszystkich przypadkach przez doświadczonego ultrasonografistę.

U każdego pacjenta w badaniu USG została oceniona echogeniczność miąższu wątroby. Za kryterium stłuszczenia wątroby w USG przyjęto podwyższoną echogeniczność miąższu wątroby względem prawej nerki. Klasyczne USG jamy brzusznej było wykonane aparatem Supersonic Imagine Aixplorer MACH30 lub Hitachi Aloka Arietta V60.

Elastografia u wszystkich pacjentów była wykonana za pomocą aparatu Aixplorer MACH30 Supersonic Imagine (Hologic) przy użyciu głowicy C6-1X. W trakcie badania oceniano elastyczność miąższu wątroby oraz Att.PLUS i SSp.PLUS.

Badanie elastografii SWE zostało wykonane u wszystkich pacjentów zgodnie z zaleceniami World Federation for Ultrasound in Medicine and Biology (WFUMB) oraz European Federation of Societies for Ultrasound in Medicine and Biology (EFSUMB)(69,110).

Pacjenci pozostawali na czczo przez co najmniej 4 godziny przed badaniem. Badanie przeprowadzone było w pozycji leżącej na plecach z odwiedzionym prawym ramieniem. W trakcie pomiarów pacjent wstrzymywał oddech. U każdego pacjenta wykonano 10 niezależnych pomiarów sztywności wątroby. Pomiar dokonywane były przez przestrzenie międzyżebrowe (w granicach od 7 do 9 przestrzeni międzyżebrowej, równoległe do przestrzeni międzyżebrowej). ROI znajdowały się w środku pola widzenia, co najmniej 2 cm od torebki wątroby, w większości pomiarów na głębokości około 4 cm od głowicy, w homogenicznych miejscach, bez widocznych naczyń krwionośnych i pęcherzyka żółciowego. Pole analizy wynosiło 15 mm, stability index (SI) > 95%, odchylenia standardowe <0.5 kPa. Przykładowy pomiar pokazano na rycinie 6.

Rycina 6. Pomiar elastyczności mięszu wątroby u pacjenta z IBD za pomocą dwuwymiarowej elastografii fali poprzecznej (materiał własny).



Za wartości odcięcia średnich pomiarów sztywności mięszu wątroby celem oceny obecności i stopnia zaawansowania włóknienia wątroby (111):

- $< 7,1$ kPa – F0-F1,
- $\geq 7,1$ kPa – F2,
- $\geq 9,2$ – F3,
- $\geq 13,0$ – F4.

Pomiary Att.PLUS i SSp.PLUS została przeprowadzona zgodnie z zaleceniami producenta. Podczas pomiaru Att.PLUS i SSp.PLUS pacjenci leżeli na plecach z odwiezionym prawym ramieniem. Pomiary odbywały się w 7 lub 9 przestrzeni międzyżebrowej, a głowicą ustawioną równoległe do przestrzeni międzyżebrowej. W miejscu ROI nie przebiegały struktury mogące zaburzyć obraz, np. główne naczynia czy inne struktury wątroby. Przykładowy pomiar przedstawiono na rycinie 7.

Rycina 7. Pomiar SSp.PLUS i Att.PLUS za pomocą aparatu Aixplorer MACH30 Supersonic Imagine (Hologic) (materiał własny).



II 4. Analiza statystyczna.

Wyniki uzyskanych badań poddano opracowaniu statystycznemu. Dla wszystkich grup zostały wyliczone liczba przypadków (N), średnia, odchylenie standardowe (SD), mediana, zakres (min-max) oraz dolny i górny kwartył (25Q-75Q) badanych parametrów ilościowych.

W zależności od rozkładu dane ilościowe przedstawiano:

1. jako średnia \pm SD, w przypadku zmiennych o rozkładzie normalnym;
2. jako mediana i zakres międzykwartyłowy M (25Q÷75Q), w przypadku zmiennych o rozkładzie nie spełniającym warunków normalności.

Zmienne jakościowe przedstawiono jako wartości bezwzględne i odsetki (%).

Normalność rozkładu sprawdzano testem Shapiro-Wilka, a jednorodność wariancji testem Levene'a.

Weryfikację hipotezy o równości średnich parametrów w grupach niezależnych o jednorodnej wariancji przeprowadzono metodą analizy wariancji ANOVA lub dla grup o niejednorodnej wariancji testem nieparametrycznym U Mann-Whitney'a.

Dla wybranych par parametrów przeprowadzono analizę korelacji wyliczając współczynnik korelacji Spearmana (R).

Dla parametrów jakościowych częstość występowania cechy w grupach analizowano testem χ^2_{df} z odpowiednią liczbą stopni swobody df ($df=(m-1)*(n-1)$, gdzie m – liczba wierszy, n – liczba kolumn).

Dokonano również oceny czułości, specyficzności, wartości predykcyjnej dodatniej (PPV) i ujemnej (NPV). Przyjęto następujące definicje:

- czułość = $TP/(TP+FN)$

- specyficzność = $TN/(FP+TN)$

- wartość predykcyjna wyniku dodatniego (PPV – positive predictive value) = $TP/(TP+FP)$

- wartość predykcyjna wyniku ujemnego (NPV – negative predictive value) = $TN/(FN+TN)$

gdzie

TP (true positive) – wyniki prawdziwie dodatnie

FP (false positive) – wyniki fałszywie dodatnie

FN (false negative) - wyniki fałszywie ujemne

TN (true negative) - wyniki prawdziwie ujemne

$P \leq 0.05$ uznawano za znaczące statystycznie. Analizę statystyczną przeprowadzono wykorzystując komputerowe pakiety programów statystycznych EPIINFO Ver. 7.2.3.1. oraz Statistica Ver. 13.3.

III Wyniki.

III 1. Wyniki - pomiary sztywności wątroby mierzone podczas elastografii 2D-SWE.

Średnia sztywność wątroby oceniona w elastografii SWE u pacjentów z nieswoistymi chorobami zapalnymi jelit wynosiła 5,34 kPa. Nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic pomiędzy średnimi pomiarami wartości elastyczności wątroby między grupami pacjentów z wrzodziejącym zapaleniem jelitem grubego, a chorobą Leśniowskiego Crohna ($p=0,184$). W tabeli 12. przedstawiono wyniki średniej wartości sztywności wątroby ocenione w trakcie elastografii SWE.

Tabela 12. Średnie wartości sztywności wątroby (wyrażone w kPa) u pacjentów z nieswoistymi chorobami zapalnymi jelit (IBD), wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego (UC), chorobą Leśniowskiego-Crohna (CD).

	n	średnia sztywności wątroby (kPa)	SD	min	max	M	25Q	75Q
IBD	93	5,18	1,08	3,20	8,50	5,00	4,40	5,90
UC	49	5,04	0,96	3,40	7,50	4,80	4,20	5,70
CD	44	5,34	1,19	3,20	8,50	5,05	4,50	6,10

SD – odchylenia standardowe, min. – wartość minimalna; max. – wartość maksymalna; M – mediana; 25Q – dolny kwartył; 75Q – górny kwartył

W grupie 93 pacjentów z IBD jedynie u 5 osób (5,48%), w tym u 1 pacjenta z UC i 4 pacjentów z CD, wartości sztywności wątroby wykazywała włóknienie F2 w skali METAVIR. W badanej grupie nie stwierdzono w elastografii zmian sugerujących włóknienie F3 -F4. Znamienne jest, że wśród grupy 5 pacjentów ze znaczącym zwłóknieniem wątroby w elastografii czterej pacjenci z CD byli mężczyznami, 1 z UC. Wszyscy pacjenci ze sztywnością wątroby $\geq 7,1$ kPa mieli BMI w granicach normy (3 osoby) lub niedożywienie (2 osoby). Były to osoby młode w wieku 21-36 lat, z różnym czasem trwania IBD (od 3 do 22 lat). Żaden z pacjentów nie spełniał kryteriów zespołu metabolicznego. Wśród grupy 5 pacjentów, 4 pacjentów nie chorowało przewlekłe na inne schorzenia niż nieswoistą chorobą zapalną jelit, a jeden miał współtowarzyszącą osteoporozę, najpewniej w wyniku długoletniego przebiegu choroby i długotrwałej steroidoterapii (pacjent nr 4). Skrócona charakterystyka tych pacjentów została przedstawiona w tabeli nr 13.

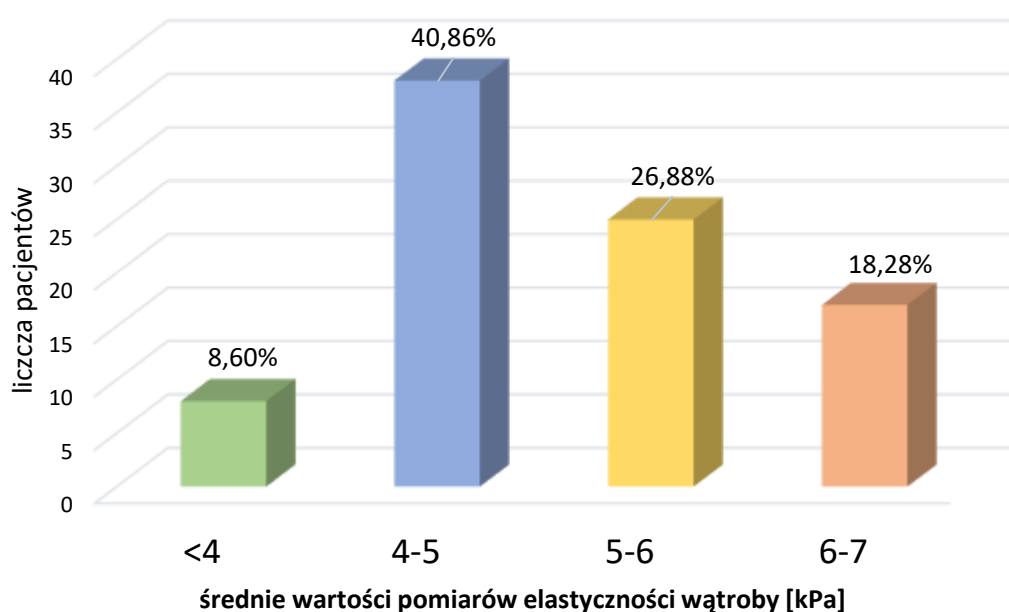
Tabela 13. Charakterystyka pacjentów ze zwłóknieniem wątroby w elastografii odpowiadającym F2.

Lp.	IBD	SWE* (kPa)	wiek (lata)	BMI (kg/m ²)	resekcja jelita	Czas trwania IBD	stłuszczenie wątroby
1.	CD	7,4	24	20,81	tak	5	tak
2.	CD	7,7	23	17,22	nie	3	nie
3.	UC	7,5	31	19,96	nie	9	nie
4.	CD	7,2	21	17,30	tak	18	tak
5.	CD	8,5	36	23,08	tak	22	nie

*średnia wartość sztywności wątroby w elastografii SWE

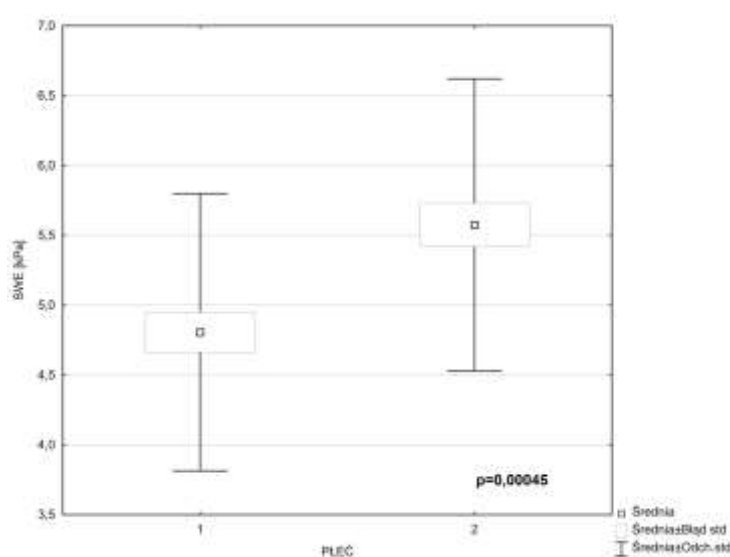
Na wykresie 4. przedstawiono wykres średniej elastyczności wątroby w badaniu elastografii SWE dla pozostałych 88 pacjentów z IBD ze średnią wartością pomiarów SWE < 7,1 kPa. W grupie tej 17 (18,28%) pacjentów miało sztywność wątroby w granicach 6-7,1 kPa, 25 (26,88%) chorych w zakresie 5-6 kPa, 38 (40,86%) pacjentów 4-5 kPa, a 8 (8,60%) chorych pomiary <4kPa.

Wykres 4. Pacjenci z IBD i średnimi pomiarami SWE < 7,1 kPa w zależności od średniej wartości elastyczności wątroby w 2D-SWE (kPa).

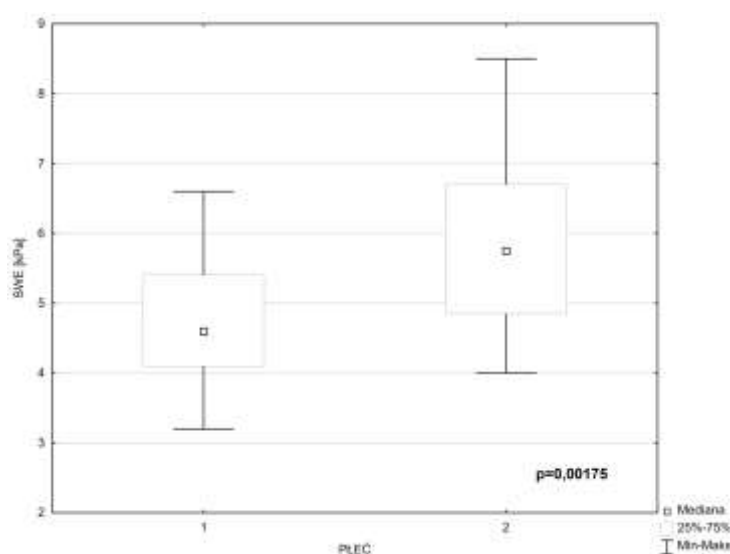


Wykazano zależność między płcią a wartościami sztywności wątroby (kPa). Mężczyźni z IBD mieli statystycznie wyższe wartości pomiarów w elastografii ($5,58 \pm 1,04$ vs $4,81 \pm 0,99$; $p=0,00045$). Taka zależność obserwowana była też u mężczyzn z chorobą Leśniowskiego-Crohna [mężczyźni $5,75$ ($4,85 \div 6,70$) vs kobiety $4,60$ ($4,10 \div 5,40$); $p=0,00175$], natomiast w grupie pacjentów z wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego zależność między płcią, a wartościami sztywności wątroby w elastografii była na granicy znamienności statystycznej [mężczyźni $5,20$ ($4,80 \div 5,90$) vs kobiety $4,50$ ($4,00 \div 5,65$); $p=0,0736$].

Wykres 5. Zależność średnich wartości elastyczności mięszu wątroby mierzonego podczas elastografii SWE (kPa), a płcią pacjentów z IBD (1 – kobiety; 2 – mężczyźni).



Wykres 6. Zależność średnich wartości elastyczności mięszu wątroby mierzonego podczas elastografii SWE (kPa), a płcią pacjentów z CD (1 – kobiety; 2 – mężczyźni).



Nie wykazano korelacji pomiędzy sztywności mięszu wątroby mierzoną w elastografii SWE, a wiekiem pacjentów nie wykazano korelacji (UC – $R = -0,01$; $p = 0,984$; CD – $R = -0,07$; $p = 0,644$).

Nie wykazano istotnych statystycznie korelacji pomiędzy wynikiem SWE a czasem trwania IBD wyrażonym w latach ($R = 0,01$; $p = 0,895$), a także w poszczególnych grupach pacjentów z wrzodziejącym zapaleniem jelita ($R = -0,02$; $p = 0,895$), chorobą Leśniowskiego-Crohna ($R = 0,08$; $p = 0,599$).

Nie wykazano istotnych statystycznych różnic w średnich wartościach pomiaru elastyczności wątroby pomiędzy pacjentami po zabiegach operacyjnych z powodu IBD, a tymi który nie byli leczeni operacyjnie ($p = 0,061$). Zależności między średnią wartością elastyczności wątroby, a przebytą resekcją jelita nie wykazano również w grupie pacjentów z chorobą Leśniowskiego-Crohna ($p = 0,639$).

Oceniono zależność między hipoalbuminemią oraz niedoborem białka całkowitego w grupie pacjentów z IBD a pomiarami uzyskanymi w SWE nie wykazując zależności statystycznej ($p = 0,137$).

Częstość występowania stłuszczenia wątroby nie różni istotnie statystycznie między pacjentami z UC (36,73%) i CD (50,00%) ($p = 0,197$). Również częstość współwystępowania zespołu metabolicznego nie jest częstsza w przypadku UC (10,20%) czy CD (13,64%) ($p = 0,609$).

Pacjentów z IBD, UC, CD podzielono względem obecności lub braku cech stłuszczenia wątroby w badaniu ultrasonograficznym. Nie wykazano istotnych statystycznie różnic pomiędzy średnią elastyczności mięszu wątroby, a obecnością stłuszczenia w USG ($p > 0,05$). Wyniki przedstawiono w tabeli 14.

Tabela 14. Średnie wartości elastyczności mięszczy wątroby [kPa] u pacjentów IBD, UC, CD z cechami stłuszczenia wątroby w USG lub bez cech stłuszczenia.

	stłuszczenie wątroby	n	SWE [kPa]	SD	min.	max.	25Q	M	75Q	p
IBD	tak	40	5,23	1,07	3,70	7,40	4,40	4,85	6,05	p=0,721
	nie	53	5,14	1,10	3,20	8,50	4,40	5,00	5,90	
UC	tak	18	–	–	3,70	6,80	4,20	4,80	5,50	p=0,845
	nie	31	5,07	0,99	3,40	7,50	4,20	5,00	5,90	
CD	tak	22	–	–	3,70	7,40	4,50	5,15	6,40	p=0,634
	nie	22	–	–	3,20	8,50	4,50	5,05	5,90	

*SD – odchylenia standardowe, min – wartość minimalna; max – wartość maksymalna; M – mediana; 25Q – dolny kwartył; 75Q – górny kwartył; „–” – nie liczono średnich i odchylenia standardowego dla grup < 30 osób (porównywano testem nieparametrycznym U Manna-Whitneya)

Zespół metaboliczny (MetS) występował u 11 (11,83%) pacjentów z IBD (p=0,609). Porównano elastyczność mięszczy wątroby w SWE u pacjentów z MetS i bez zespołu metabolicznego. Nie wykazano znamiennej statystycznie różnicy średniej elastyczności mięszczy wątroby między pacjentami z MetS [4,70 (4,50-5,40) kPa], a bez zespołu metabolicznego [5,22 kPa ± 1,11 vs 5,10 (4,30÷6,00)] (p=0,448).

Nie wykazano istotnych statystycznie korelacji między średnią sztywnością elastyczności wątroby, a BMI u pacjentów z nieswoistymi chorobami zapalnymi jelit ogółem (R= -0,09); p=0,38), i z wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego (R= -0,05; p=0,583) oraz chorobą Leśniowskiego Crohna (R= -0,10; p=0,518).

Nie wykazano istotnych statystycznie korelacji między pomiarem elastyczności wątroby, a obwodem talii u pacjentów z IBD (R=0,11; p=0,398), UC (R=0,20; p=0,277), CD (R=0,09; p=0,277).

Średnia elastyczność wątroby w SWE u pacjentów z IBD została porównana pod względem leków stosowanych obecnie i w przeszłości. Względem stosowanego leczenia pacjentów podzielono na grupy: nie stosowano danego leku, stosowano od 1-5 lat, 5-10 lat lub powyżej 10 lat. Stosowane leki podzielono na: sulfasalazynę, mesalazynę w tabletkach, granulacie, czopkach, budezonid, prednizon i prednizolon, azathioprynę, metotreksat, leki biologiczne. Nie wykazano istotnych statystycznie korelacji pomiarów elastyczności wątroby a stosowanym leczeniem. Wyniki korelacji dla najczęściej stosowanych leków przedstawiono w tabeli nr 15.

Tabela 15. Korelacja pomiarów średniej elastyczności miększu wątroby mierzonej w 2D-SWE, a stosowaną farmakoterapią w IBD.

stosowana farmakoterapia	obecnie		w przeszłości	
	R	p	R	p
sulfasalazyna	- 0,05	0,641	-0,01	0,940
mesalazyna w tabletkach	0,04	0,072	0,06	0,569
mesalazyna w granulacie	0,09	0,375	0,03	0,777
mesalazyna w czopkach	0,09	0,366	-0,16	0,129
budezonid w tabletkach	0,09	0,399	0,03	0,759
Prednizon, prednizolon	- 0,02	0,854	-0,18	0,0918
azathioporyna	0,00	0,995	-0,02	0,861
leki biologiczne*	0,08	0,469	-0,06	0,574

*leki biologiczne – infliksimab, adalimumab, wedolizumab, ustekinumab, tofacytynib

III 2. Wyniki – pomiary Sound Speed Plane-wave Ultrasound (SSp.PLUS).

Średnia wartość SSp.PLUS w grupie pacjentów z nieswoistymi chorobami zapalnymi jelit wynosiła 1550,1 m/s. W tabeli 16. przedstawiono dane dotyczące średnich wartości SSp.PLUS w grupie chorych z nieswoistymi chorobami zapalnymi jelit, wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego i chorobą Leśniowskiego-Crohna.

Nie wykazano istotnych statystycznie różnic w wartościach SSp.PLUS między pacjentami z wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego, a chorobą Leśniowskiego-Crohna ($p=0,825$).

Tabela 16. Średnie wartości SSp.PLUS (m/s) u pacjentów z IBD, UC, CD.

	n	średnia wartość SSp.PLUS (m/s)	SD	min	max	25Q	M	75Q
IBD	93	1550,1	37,6	1430,0	1639,0	1528,0	1550,0	1577,0
UC	49	1550,9	40,5	1451,0	1639,0	1524,0	1545,0	1577,0
CD	44	1549,1	34,7	1430,0	1612,0	1530,0	1554,0	1572,0

SD – odchylenia standardowe, min: – wartość minimalna; max – wartość maksymalna; M – mediana; 25Q – dolny kwartył; 75Q – górny kwartył

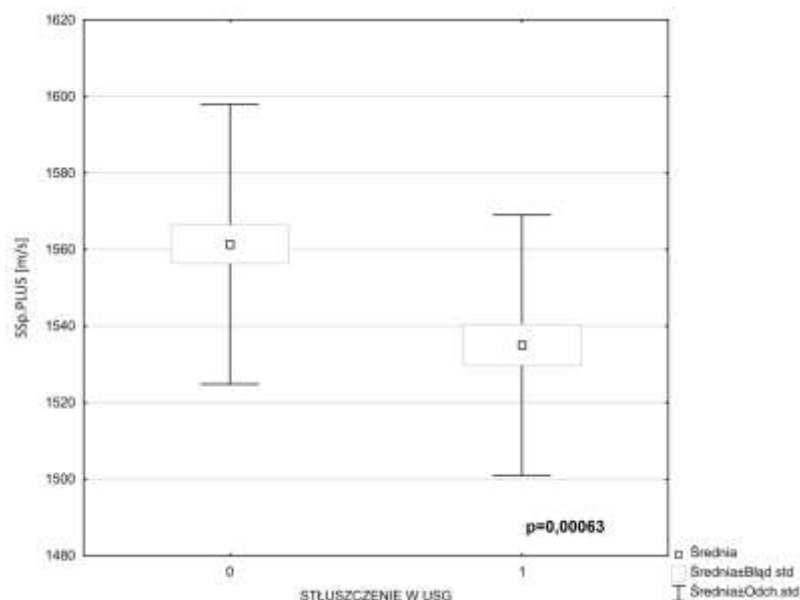
Pacjentów z nieswoistymi chorobami zapalnymi jelit podzielono względem obecności lub braku cech stłuszczenia wątroby w badaniu ultrasonograficznym. Wykazano istotną statystycznie zależność między wartościami SSp.PLUS u pacjentów z nieswoistymi chorobami zapalnymi jelit ze stłuszczeniem wątroby w USG w porównaniu do pacjentów bez widocznego stłuszczenia ($p=0,00063$). Obserwowano istotnie niższe wartości SSp.PLUS u pacjentów ze stwierdzonym stłuszczeniem wątroby w porównaniu do pacjentów bez cech stłuszczenia USG [1530,5 (1515,5÷1559,0) vs 1563,0 (1540,0÷1584,0) m/s]. Wyniki przedstawiono w tabeli 17 i na wykresie 17.

Tabela 17. Średnie wartości SSp.PLUS (m/s) u pacjentów z IBD w zależności od obecności stłuszczenia wątroby w obrazie ultrasonograficznym.

stłuszczenie wątroby	n	średnia wartość SSp.PLUS (m/s)	SD	min	max	25Q	M	75Q
tak	40	1535,1	34,0	1451,0	1611,0	1515,5	1530,5	1559,0
nie	53	1561,4	36,5	1430,0	1639,0	1540,0	1563,0	1584,0

SD – odchylenia standardowe, min – wartość minimalna; max – wartość maksymalna; M – mediana; 25Q – dolny kwartył; 75Q – górny kwartył

Wykres 7. Zależność pomiarów SSp.PLUS względem obecności cech stłuszczenia wątroby w obrazie ultrasonograficznym u pacjentów z IBD (0 – brak stłuszczenia; 1 – obecne stłuszczenie).



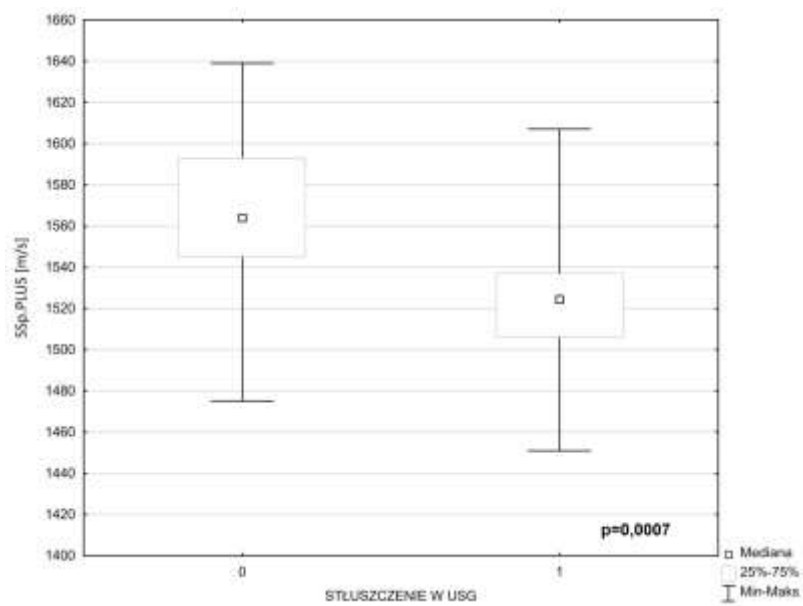
Wykazano istotne statystycznie różnice między wartościami SSp.PLUS u pacjentów z UC ze stłuszczeniem wątroby w USG i bez widocznego stłuszczenia ($p < 0,05$). Taką samą zależność zaobserwowano u pacjentów z chorobie Leśniowskiego-Crohna ($< 0,05$). Pacjenci z UC i CD, u których wykazano obecność stłuszczenia wątroby w badaniu ultrasonograficznym mieli istotnie niższe pomiary SSp.PLUS w porównaniu do grupy pacjentów bez stwierdzonego stłuszczenia. Wyniki przedstawiono w tabeli 18 i na wykresach 8 i 9.

Tabela 18. Średnie wartości SSp.PLUS dla pacjentów z UC i CD z cechami stłuszczenia wątroby w USG lub bez cech stłuszczenia.

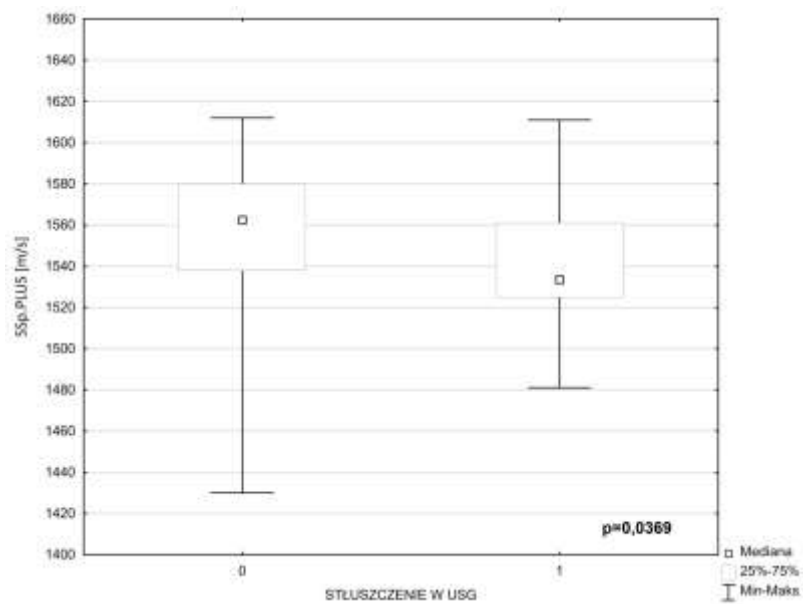
IBD	stłuszczenie wątroby	n	średnia SSp.PLUS [m/s]	SD	min.	max.	25Q	M	75Q	p
UC	tak	18	–	–	1451,0	1607,0	1506,0	1524,0	1537,0	0,0007
	nie	31	1564,5	35,6	1475,0	1639,0	1545,0	1564,5	1593,0	
CD	tak	22	–	–	1481,0	1611,0	1525,0	1533,0	1561,0	0,0369
	nie	22	–	–	1430,0	1612,0	1538,0	1562,5	1580,0	

SD – odchylenia standardowe, min – wartość minimalna; max – wartość maksymalna; M – mediana; 25Q – dolny kwartyl; 75Q – górny kwartyl; „–” – nie liczone średnich i odchylenia standardowego dla grup < 30 osób (porównywano testem nieparametrycznym U Manna-Whitneya)

Wykres 8. Zależność pomiarów SSp.PLUS [m/s] od obecności cech stłuszczenia wątroby w badaniu ultrasonograficznym u pacjentów z UC (0 – brak stłuszczenia; 1 – obecne stłuszczenie).



Wykres 9. Zależność pomiarów SSp.PLUS [m/s] od obecności cech stłuszczenia wątroby w badaniu ultrasonograficznym u pacjentów z CD (0 – brak stłuszczenia; 1 – obecne stłuszczenie).

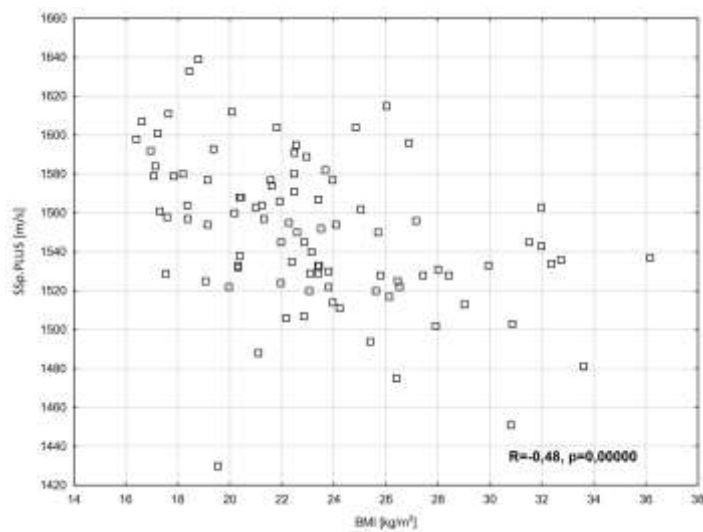


Przyjmując kryteria stłuszczenia wątroby, które wyznaczyli Dioguardi Burgio M. i współ. oceniono pacjentów pod kątem występowania stłuszczenia wątroby za pomocą SSp.PLUS przyjmując obecności stłuszczenia $SSp.PLUS \leq 1537$ m/s (112). W grupie pacjentów z nieswoistymi chorobami zapalnymi jelit było 39 pacjentów z $SSp.PLUS \leq 1537$ m/s (41,94%) oraz 54 pacjentów >1537 m/s (58,06%). W grupie 39 chorych z $SSp.PLUS \leq 1537$ m/s było 27 (69,23%) pacjentów z cechami stłuszczenia wątroby w USG i 12 (22,64%) bez cech stłuszczenia. Natomiast w grupie 54 pacjentów z $SSp.PLUS > 1537$ m/s było 13 chorych ze stłuszczeniem wątroby w USG i 41 (77,63%) bez cech stłuszczenia. Używając badania ultrasonograficznego jako metody referencyjnej do oceny obecności stłuszczenia, a za punkty odcięcia dla obecności lub jego braku przyjmując 1537 m/s obliczono czułość – 67,5%, swoistość – 65,1%, PPV – 69,2%, NPV – 75,9%.

Pacjenci z $SSp.PLUS \leq 1537$ m/s mieli istotnie statystycznie wyższe BMI w porównaniu z pacjentami z $SSp.PLUS > 1537$ m/s ($25,4 \pm 4,4$ m/s vs $21,6 \pm 3,7$ m/s; $p=0,00003$). Grupa z $SSp.PLUS \leq 1537$ m/s w porównaniu z pacjentami z $SSp.PLUS > 1537$ m/s była istotnie statystycznie starsza ($38,6 \pm 14,9$ vs $31,4 \pm 12,3$ m/s; $p=0,0119$). Nie wykazano istotnej statystycznie różnicy między pacjentami z $SSp.PLUS \leq 1537$ w porównaniu z chorymi z $SSp.PLUS >1537$ m/s, a czasem trwania choroby ($11,9 \pm 7,7$ lat vs $10,2 \pm 6,9$).

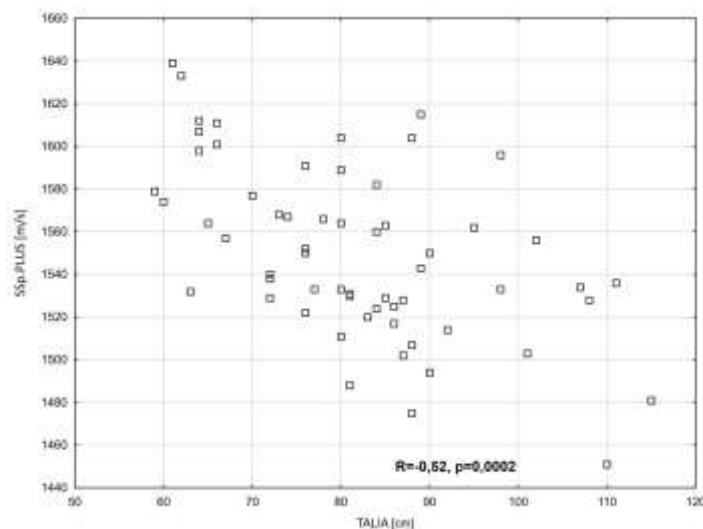
Grupę pacjentów z IBD poddano również ocenie pod względem obecności korelacji lub zależności wartości SSp.PLUS, a czynnikami mogącymi wpływać na rozwój stłuszczenia wątroby. W grupie pacjentów z nieswoistymi chorobami zapalnymi jelit wykazano ujemną korelację między wartością SSp.PLUS a BMI pacjentów ($R= -0,48$; $p=0,00000$). Zależność obserwowano również u pacjentów w wrzodziejącym zapaleniu jelita grubego ($R= -0,50$, $p=0,0003$) i chorobą Leśniowskiego-Crohna ($R= -0,48$, $p=0,00108$). Pacjenci w z wyższymi wartościami BMI mieli niższe wartości SSp.PLUS.

Wykres 10. Ujemna korelacja pomiarów pomiędzy pomiarami SSp.PLUS [m/s], a wartościami BMI [kg/m²] u pacjentów z IBD.



Wykazano istotną statycznie ujemną korelację między wartościami SSp.PLUS, a obwodem talii a u pacjentów z nieswoistymi chorobami wartości (R= -0,52, p=0,0002), co przedstawiono na wykresie 11. Wykazano również zależności między SSP.PLUS, a obwodem talii pacjentów w grupach: wrzodziejące zapaleniem jelita grubego (R= -0,51, p=0,00225), chorobą Leśniowskiego-Crohna (R= -0,49, p=0,00944).

Wykres 11. Ujemna korelacja między pomiarami SSp.PLUS [m/s], a obwodem talii [cm] pacjentów z IBD.



Nie wykazano zależności między płcią pacjentów z IBD a wartościami SSp.PLUS (kobiety $1550,1 \pm 37,4$ vs mężczyźni $1550,0 \pm 38,3$; $p=0,981$). Nie wykazano zależności SSp.PLUS, a płcią pacjentów w grupach pacjentów z wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego [kobiety $1545,0$ ($1525,0 \div 1577,0$) vs mężczyźni [$1556,0$ ($1524,0 \div 1579,0$); $p=0,865$], chorobą Leśniowskiego-Crohna [kobiety $1552,5$ ($1531,5 \div 1563,5$) vs mężczyźni [$1557,0$ ($1529,0 \div 1580,0$); $p=0,616$].

Wykazano ujemną korelację pomiarów SSp.PLUS względem wieku pacjentów z chorobą Leśniowskiego-Crohna ($R= -0,33$, $p=0,0302$), natomiast nie w grupie pacjentów z wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego ($R= -0,14$, $p=0,329$). Nie wykazano istotnych korelacji między wartością SSp.PLUS, a długością trwania nieswoistej choroby zapalnej jelit – wrzodziejącego zapalenia jelita grubego ($R=0,01$; $p=0,941$), choroby Leśniowskiego-Crohna ($R= -0,18$; $p=0,241$). Nie wykazano zależności pomiarów SSp.PLUS względem stosowanego obecnie lub w przeszłości leczenia farmakologicznego IBD dla ocenianych grup leków ($p<0,05$).

Nie wykazano istotnych zależności między wartościami SSp.PLUS pomiędzy chorymi, u których był przeprowadzany zabieg operacyjny z powodu IBD lub nie było stosowanej interwencji chirurgicznej ($1537,6 \pm 34,7$ vs $1553,9 \pm 37,9$; $p=0,119$). Natomiast u pacjentów z chorobą Leśniowskiego-Crohna poddawanych lub niepoddawanych resekcji jelit zależność SSp.PLUS znajduje się na granicy znamienności statystycznej [$1533,0$ ($1525,0 \div 1563,0$) vs $1561,0$ ($1536,0$ vs $1580,0$) m/s; $p=0,0575$]. Nie wykazano zależności między pomiarami SSp.PLUS, u pacjentów z niedoborem białek i hipoalbuminemią, ich prawidłowymi wartościami [$1539,0$ ($1523,5 \div 1588,0$) vs $1554,0$ ($1529,0 \div 1577,0$); $1550,9 \pm 35,7$ m/s; $p=0,0757$].

III 3. Wyniki – pomiary Attenuation Plane-wave Ultrasound (Att.PLUS).

Średnia wartość pomiarów Att.PLUS w grupie pacjentów z nieswoistymi chorobami zapalnymi jelit wynosiła 0,383 dB/cm/MHz. Nie wykazano istotnej statystycznie różnicy w pomiarach Att.PLUS między wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego a chorobą Leśniowskiego-Crohna ($p=0,671$). Wyniki przedstawiono w Tabeli 19.

Tabela 19. Średnie wartości Att.PLUS [dB/cm/MHz] u pacjentów z IBD, UC, CD.

	n	średnia Att.PLUS (dB/cm/MHz)	SD	min	max	25Q	M	75Q
IBD	93	0,383	0,12	0,210	0,700	0,280	0,370	0,450
UC	49	0,378	0,128	0,200	0,700	0,270	0,350	0,440
CD	44	0,388	0,116	0,210	0,690	0,300	0,380	0,450

SD – odchylenia standardowe, min – wartość minimalna; max – wartość maksymalna; M – mediana; 25Q – dolny kwartył; 75Q – górny kwartył

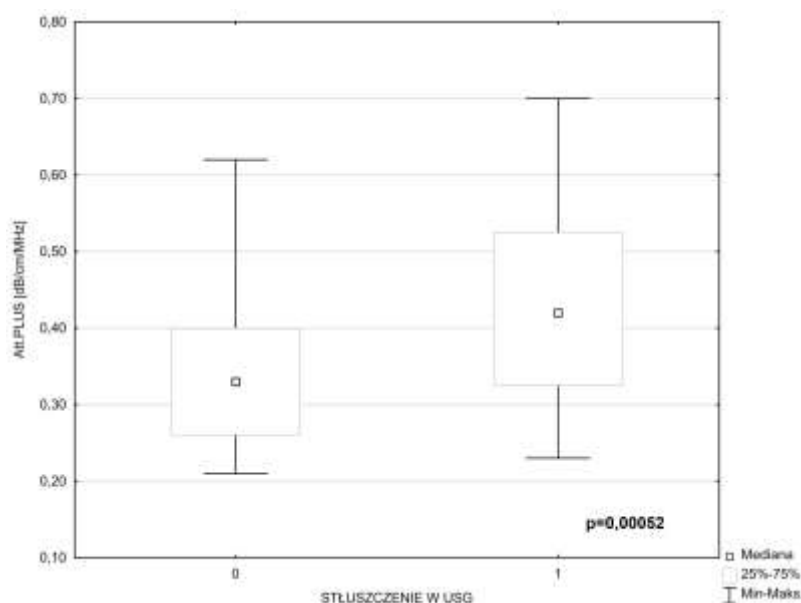
Chorych z IBD podzielono względem występowania obecności stłuszczenia wątroby w badaniu ultrasonograficznym. Istnieje statystycznie istotna zależność pomiędzy wartościami Att.PLUS, a obecnością stłuszczenia wątroby wykazanego w badaniu ultrasonograficznym jamy brzusznej ($p=0,00052$). Chorzy z obecnością stłuszczenia wątroby wykazanego na podstawie USG mają wyższe wartości Att.PLUS [0,420 (0,325÷0,525) vs 0,330 (0,260÷0,400)]. Wyniki przedstawiono w tabeli nr 20 oraz na wykresie 12.

Tabela 20. Średnie wartości Att.PLUS u pacjentów z IBD w zależności od obecności stłuszczenia wątroby w obrazie ultrasonograficznym.

stłuszczenie wątroby	n	średnia wartość Att.PLUS (dB/cm/MHz)	SD	min	max	25Q	M	75Q
tak	40	0,438	0,135	0,230	0,700	0,325	0,420	0,525
nie	53	0,341	0,094	0,210	0,620	0,260	0,330	0,400

SD – odchylenia standardowe, min – wartość minimalna; max – wartość maksymalna; M – mediana; 25Q – dolny kwartył; 75Q – górny kwartył

Wykres 12. Zależność pomiarów Att.PLUS [dB/cm/MHz] od obecności cech stłuszczenia wątroby w obrazie ultrasonograficznym u pacjentów z IBD.



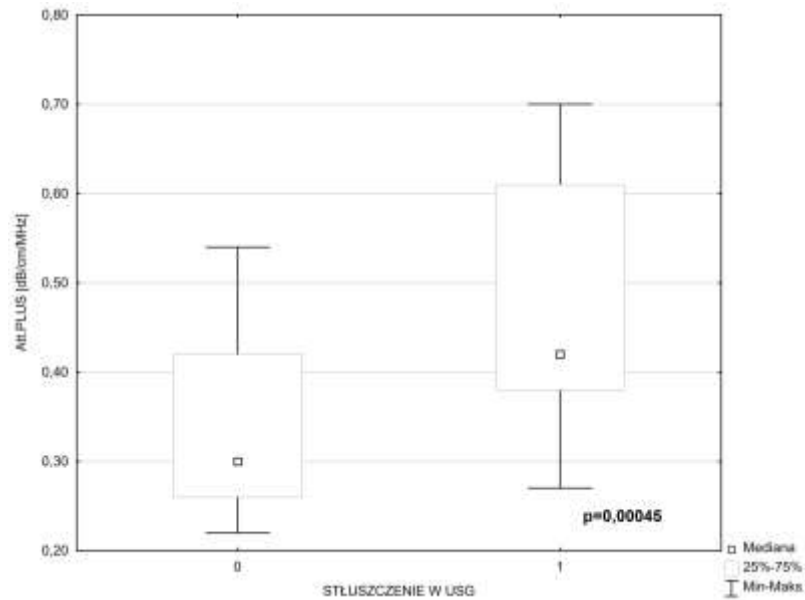
W grupie pacjentów z wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego wykazano istotną statystycznie różnicę w wartościach Att.PLUS między chorymi ze stłuszczeniem wątroby widocznym w USG jamy brzusznej, w porównaniu do tych bez stłuszczenia ($p < 0,05$). Takiej zależności nie wykazano u pacjentów z chorobą Leśniowskiego-Crohna ($p = 0,187$). Wyniki przedstawiono w tabeli 21 i na wykresach 13 i 14.

Tabela 21. Średnie wartości Att.PLUS dla pacjentów z UC i CD z cechami stłuszczenia wątroby w USG lub bez cech stłuszczenia.

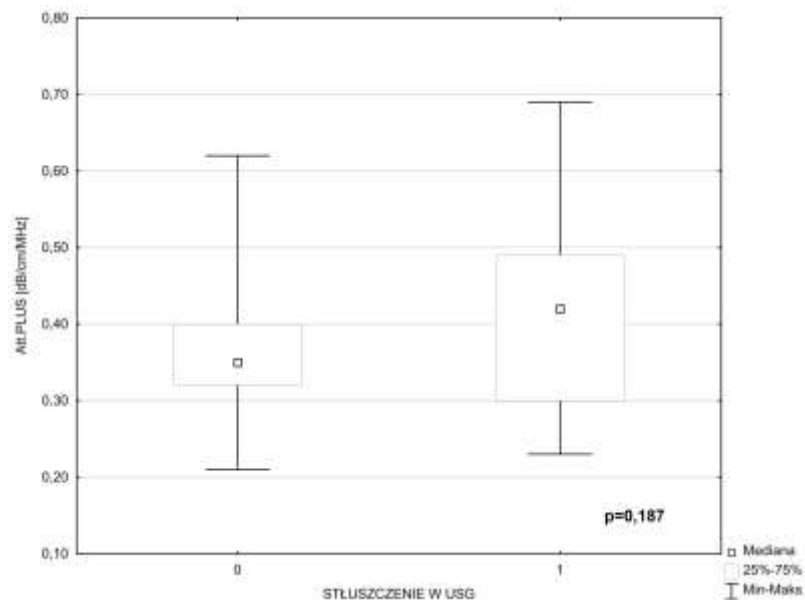
IBD	stłuszczenie wątroby	n	średnia Att.PLUS [dB/cm/MHz]	SD	min.	max.	25Q	M	75Q	p
UC	tak	18	–	–	0,270	0,700	0,380	0,420	0,610	0,00045
	nie	31	0,326	0,095	0,220	0,540	0,260	0,300	0,420	
CD	tak	22	–	–	0,230	0,690	0,300	0,420	0,490	0,187
	nie	22	–	–	0,210	0,620	0,320	0,350	0,400	

SD – odchylenia standardowe, min – wartość minimalna; max – wartość maksymalna; M – mediana; 25Q – dolny kwartyl; 75Q – górny kwartyl; „–” – nie liczone średnich i odchylenia standardowego dla grup < 30 osób (porównywano testem nieparametrycznym U Manna-Whitneya)

Wykres 13. Zależność pomiarów Att.PLUS [dB/cm/MHz] od obecności stłuszczenia wątroby w badaniu ultrasonograficznym u pacjentów z UC ($p=0,00045$) (0 – brak stłuszczenia; 1 – obecne stłuszczenie).

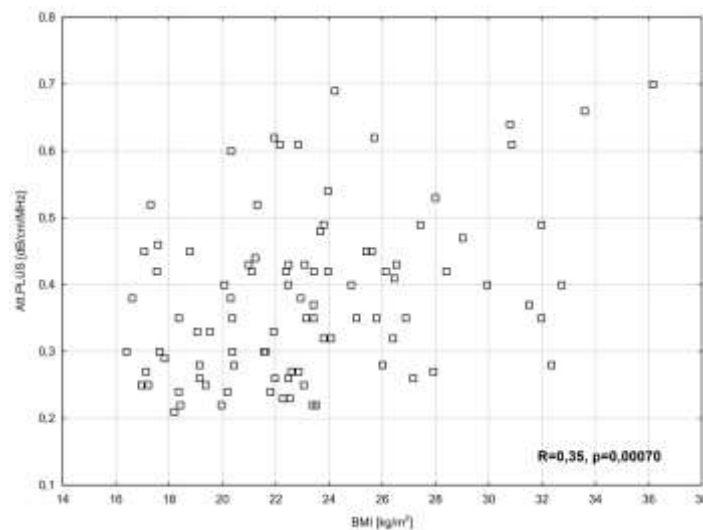


Wykres 14. Zależność pomiarów Att.PLUS [dB/cm/MHz] od obecności stłuszczenia wątroby w badaniu ultrasonograficznym u pacjentów z CD – brak istotności statystycznej ($p=0,187$) (0 – brak stłuszczenia; 1 – obecne stłuszczenie).



W grupie badanej oceniono obecność zależności i korelacji między pomiarami Att.PLUS a czynnikami mogącymi wpływać na rozwój stłuszczenia wątroby. Wykazano istotną dodatnią korelację między wartością Att.PLUS, a BMI pacjentów z nieswoistymi chorobami zapalnymi jelit ($R=0,35$; $p=0,00070$), wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego ($R=0,32$, $p=0,024$), chorobą Leśniowskiego-Crohna ($R=0,41$, $p=0,00636$). Wykazano, że w tych grupach wraz ze wzrostem BMI wzrasta wartość Att.PLUS.

Wykres 15. Dodatnia korelacja pomiarów Att.PLUS [dB/cm/MHz] z wartościami BMI [kg/m²] u pacjentów z IBD.



Wykazano dodatnią korelację między pomiarami Att.PLUS, a obwodem talii u pacjentów z IBD ($R=0,26$; $p=0,0410$). Nie wykazano natomiast takich korelacji dla pacjentów z wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego ($R=0,32$, $p=0,0711$) i chorobą Leśniowskiego-Crohna ($R=0,24$, $p=0,222$). U pacjentów z wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego wraz ze wzrostem obwodu talii wzrasta wartość Att.PLUS.

Nie wykazano zależności między pomiarami Att.PLUS, a płcią pacjentów z IBD (kobiety $0,375 \pm 0,115$ vs mężczyźni $0,391 \pm 0,130$; $p=0,534$). Nie wykazano zależności wyników SSp.PLUS, a płcią pacjentów w grupach pacjentów z wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego [kobiety $0,335$ ($0,270 \div 0,420$) vs mężczyźni $0,410$ ($0,290 \div 0,540$); $p=0,118$], chorobą Leśniowskiego-Crohna [kobiety $0,410$ ($0,330 \div 0,485$) vs mężczyźni $0,360$ ($0,275 \div 0,425$); $p=0,193$]. Wykazano dodatnią korelację Att.PLUS z wiekiem pacjentów z wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego ($R=0,39$, $p=0,00626$), natomiast nie w chorobie Leśniowskiego-Crohna ($R=0,16$, $p=0,300$). U pacjentów z wrzodziejącym zapaleniem jelita

grubego wiek koreluje z wyższą wartością Att.PLUS. Nie wykazano istotnej korelacji między wartościami Att.PLUS, a czasem trwania IBD (UC $R = -0,07$; $p = 0,650$; CD $R = 0,16$, $p = 0,300$). U pacjentów z IBD po przebytych zabiegach resekcji jelit nie wykazano istotnej zależności Att.PLUS względem pacjentów, którzy nie byli leczenia operacyjnie ($0,390 \pm 0,128$ vs $0,379 \pm 0,124$). Nie wykazano też takiej korelacji u pacjentów z chorobą Leśniowskiego-Crohna [$0,42$ ($0,30 \pm 0,45$) vs $0,37$ ($0,30 \pm 0,45$); $p = 0,725$]. Nie wykazano zależności pomiarów Att.PLUS względem stosowanego obecnie lub w przeszłości leczenia farmakologicznego IBD dla ocenianych grup leków ($p < 0,05$).

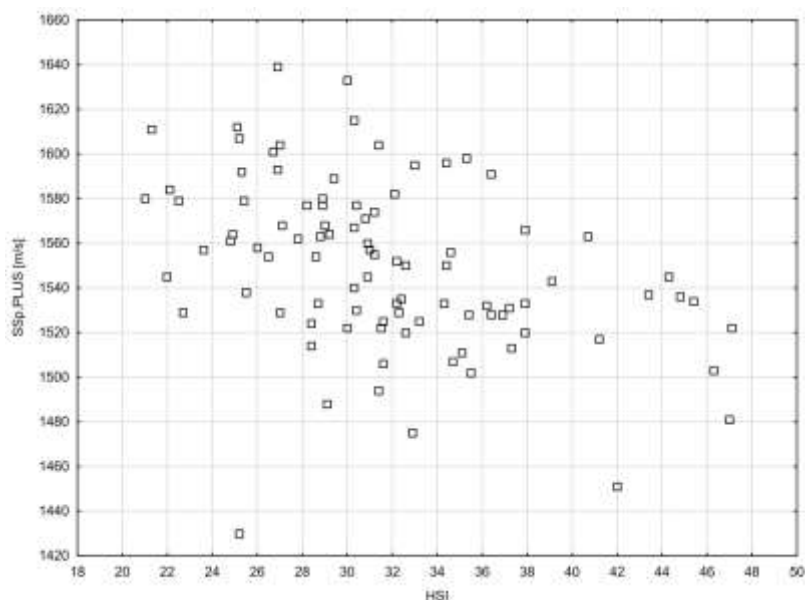
III 4. Wyniki – indeksy i wskaźniki biochemiczne u pacjentów z IBD w odniesieniu do pomiarów przeprowadzanych w trakcie elastografii.

III 4.1. Ocena indeksu HSI u pacjentów z nieswoistymi chorobami zapalnymi jelit.

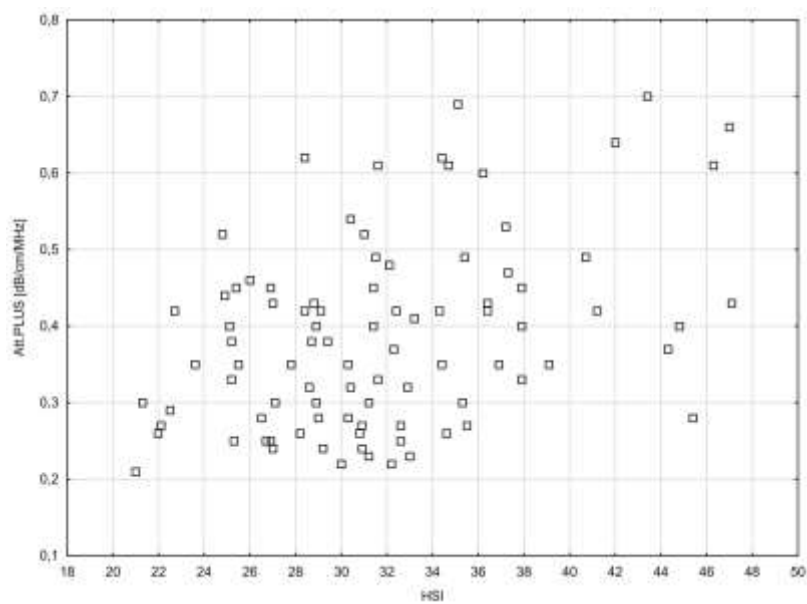
Na podstawie danych antropometrycznych i wyników badań laboratoryjnych wszystkich pacjentów objętych badaniem obliczono Hepatic Steatosis Index (HSI). Wśród 93 pacjentów HSI < 30 miało 36 (38,71%) pacjentów, natomiast HSI > 36 miało 20 (21,51%) chorych. W grupie 20 osób z HSI > 36 cechy stłuszczenia w badaniu ultrasonograficznym miało 14 osób.

Oceniono korelację wartości HSI z pomiarami SSp.PLUS i Att.PLUS. Wykazano ujemną korelację HSI z SSp.PLUS ($R = -0,46$; $p = 0,0000$) oraz dodatnią korelację HSI z Att.PLUS ($R = 0,32$; $p = 0,00183$). Pacjenci z wyższymi wartościami HSI mieli statystycznie niższe wyniki pomiarów SSp.PLUS i wyższe pomiary Att.PLUS. Wyniki przedstawiono na wykresie 16 i 17.

Wykres 16. Ujemna korelacja pomiędzy wartościami HSI a pomiarami SSp.PLUS [m/s] w grupie pacjentów z IBD.



Wykres 17. Dodatnia korelacja pomiędzy wartościami HSI, a pomiarami Att.PLUS [dB/cm/MHz] w grupie pacjentów z IBD.



III 4.2. Ocena wskaźnika FIB-4 u pacjentów z nieswoistymi chorobami zapalnymi jelit.

Podobnie jak w przypadku FIB-4, przesiewowo oraz celem zbadania, u wszystkich chorych wyliczono wartość wskaźnika FIB-4. Wartość FIB-4 > 2,67 miała jedynie jedna pacjentka, ta sama, która miała NFS > 0,675. Wykluczono u niej włóknienia wątroby za pomocą elastografii. Wskaźnik FIB-4 w granicach od 1,45 – 2,67 miało 6 pacjentów z IBD. Wśród pacjentów z IBD i stłuszczeniem wątroby nikt nie miał wartości FIB-4 > 2,67, a wartości w granicach od 1,45 – 2,67 miały 3 osoby. Wśród tych 3 pacjentów 1 osoba miała rozpoznane istotne zwłóknienie wątroby (odpowiadające F2) w elastografii SWE (ta sama, która miała NFS w przedziale od -1,455 do 0,675 i wykryto u niej zwłóknienie wątroby).

Nie wykazano korelacji FIB-4 ze sztywnością wątroby w pomiarach elastografii 2D-SWE, SSp.PLUS, Att.PLUS. Wyniki przedstawiono w tabeli 22.

Tabela 22. Korelacje wartości wskaźnika FIB-4 z pomiarami SWE, SSp.PLUS, Att.PLUS u pacjentów z IBD.

korelacja FIB-4 z:	pacjenci z IBD (n=93)		IBD ze stłuszczeniem wątroby w USG (n=40)		IBD bez stłuszczeniem wątroby w USG (n=53)	
	R	p	R	p	R	p
SWE *	-0,05	0,652	0,02	0,903	-0,09	0,505
SSp.PLUS**	-0,18	0,083	-0,12	0,471	-0,23	0,105
Att.PLUS***	0,14	0,189	0,05	0,766	0,18	0,190

*SWE – średnia elastyczność mięszu wątroby w pomiarze za pomocą D2-SWE (kPa) ** SSp.PLUS wyrażone w [m/s] *** Att.PLUS wyrażone w [dB/cm/MHz]

III 4.3. Ocena wskaźnika NFS u pacjentów z nieswoistymi chorobami zapalnymi jelit.

Celem przesiewowej oceny pacjentów obliczono wskaźnik NFS u wszystkich pacjentów z nieswoistymi chorobami zapalnymi jelit, a następnie wyselekcjonowano z niej pacjentów z IBD i współwystępującym stłuszczeniem wątroby.

Wśród 93 pacjentów z IBD jedynie jedna pacjentka miała wartość NFS > 0,675. Pacjentka ta nie miała cech stłuszczenia wątroby w USG, SSp.PLUS - 1564 m/s, Att.PLUS - 0,44 (dB/cm/MHz), średnia elastyczność miększu wątroby w 2D-SWE wynosiła u niej 5,9 kPa. Na podstawie wykonanej elastografii wykluczono u niej istotne zwłóknienie wątroby.

W grupie pacjentów z IBD 11 (11,83%) osób miało wyniki wskaźnika NFS w przedziale od -1,455 do 0,675. W grupie tej 6 pacjentów miało cechy stłuszczenia wątroby w badaniu ultrasonograficznym. W grupie chorych z nieswoistymi chorobami zapalnymi jelit nie wykazano istotnej korelacji NFS ze średnią wartością elastyczności wątroby mierzonej w elastografii SWE, Att.PLUS. Wykazano natomiast dodatnią korelację wartości wskaźnika NFS z SSp.PLUS. Wyniki przedstawiono w tabeli 20. Następnie wyselekcjonowano grupę chorych z nieswoistą chorobą zapalną jelit i stłuszczeniem wątroby w badaniu ultrasonograficznym (n=40). Żaden pacjent w tej grupie nie miał wskaźnika NFS > 0,675. Wskaźnik NFS w przedziale od -1,455 do 0,675 miało 5 (12,5%) pacjentów w tym 1 miał istotne zwłóknienie wątroby w elastografii fali poprzecznej – F2.

Wykazano jedynie ujemną korelację NFS z SSp.PLUS w grupie pacjentów z nieswoistymi chorobami zapalnymi jelit, jednocześnie nie wykazując takiej korelacji w grupach UC i CD. Nie wykazano istotnych korelacji NFS z pomiarami elastyczności miększu wątroby w 2D-SWE, Att.PLUS, SSp.PLUS pacjentów z IBD ze stłuszczeniem wątroby. Wyniki przedstawiono w tabeli 23.

Tabela 23. Korelacje wartości wskaźnika NFS z pomiarami SWE, SSp.PLUS, Att.PLUS u pacjentów z IBD.

korelacja NFS z:	pacjenci z IBD (n=93)		IBD ze stłuszczeniem wątroby w USG (n=40)		IBD bez stłuszczeniem wątroby w USG (n=53)	
	R	p	R	p	R	p
SWE *	-0,06	0,574	-0,01	0,942	-0,10	0,479
SSp.PLUS**	-0,30	0,003	-0,26	0,101	-0,25	0,0730
Att.PLUS***	0,14	0,171	0,07	0,679	0,12	0,377

*SWE – średnia elastyczność miększu wątroby w pomiarze za pomocą SWE (kPa) ** SSp.PLUS wyrażone w [m/s] *** Att.PLUS wyrażone w [dB/cm/MHz]

III 4.4. Ocena wskaźnika APRI u pacjentów z nieswoistymi chorobami zapalnymi jelit.

Pacjenci z nieswoistymi chorobami zapalnymi jelit ocenieni byli za pomocą wskaźnika APRI. Wśród 93 pacjentów z IBD jedynie u jednej osoby APRI był w przedziale (0,7 – 1,0), Była to ta sama pacjentka, która miała podwyższone wskaźniki NFS i FIB-4. Wartość wskaźnika APRI w granicach 0,7 – 1,0 wykryto u 7 pacjentów, w tym dwóch z nich miało istotne zwłóknienie wątroby odpowiadające F2. Nie wykazano korelacji APRI ze średnimi wartościami elastyczności wątroby w SWE w badanej grupie pacjentów z nieswoistymi chorobami zapalnymi jelit ($R=0,01$, $p=0,960$), wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego ($R= -0,22$, $p=0,134$), chorobą Leśniowskiego-Crohna ($R=0,18$, $p=0,24$).

III 4.5. Ocena wskaźnika BARD score u pacjentów z nieswoistymi chorobami zapalnymi jelit.

Pacjentów z nieswoistymi chorobami zapalnymi jelit oceniono również przy wykorzystaniu BARD score. Wśród 93 pacjentów 10 (10,8%) otrzymało 0 pkt., 5 (5,4%) – 1 pkt., 70 (75,3%) – 2 pkt., 7 (7,5%) – 3 pkt. oraz 1 osoba (1,1%) – 4 pkt. W elastografii SWE sztywność wątroby u pacjentki z 4 pkt. w BARD score oceniono na 4,5 kPa, co wykluczyło u niej istotne włóknienie wątroby. Wśród 7 pacjentów z 3 pkt., żaden nie miał elastyczności wątroby w elastografii $\geq 7,1$ – F2 (min. 4,0 kPa; max. 6,6 kPa).

Pacjentów z IBD porównano w dwóch grupach w zależności od wartości BARD score: grupa I – BARD score 0-1 pkt., grupa II – BARD score 2-4 pkt. Nie wykazano istotnych statystycznie różnic w średnich wartości elastyczności miększu wątroby w badaniu 2D-SWE w tych grupach. Wyniki przedstawiono w tabeli 24.

Tabela 24. Zależność średnich pomiarów elastyczności wątroby w pomiarach 2D-SWE od BARD score.

	BARD score 0-1 (n)*	BARD score 2-4 (n)*	p**
IBD	15	78	0,337
UC	8	41	0,760
CD	7	37	0,0956

*n – liczba pacjentów w danej grupie **p – istotność statystyczna

III 4.6. Ocena wskaźników biochemicznych u pacjentów z IBD ze stwierdzonym istotnym włóknieniem wątroby (F2) w 2D-SWE.

U wszystkich pacjentów wyliczono wskaźnik NFS, FIB-4, APRI i BARD score. Wskaźnik NFS i FIB-4 zidentyfikowały jedną osobę z wysokim ryzykiem włóknienia wątroby, u której wykonana 2D-SWE wykluczyła ryzyko zwłóknienia wątroby. Pacjenci, u których wykryto istotne zwłóknienie wątroby w 4 z 5 przypadkach miały prawidłowe wskaźniki FIB-4 i NFS. Na podstawie wskaźnika APRI w grupie o prawdopodobnie istotnym włóknieniu (APRI w zakresie 0,5 - 0,7) znajdowały się 2 z 5 osób. Natomiast BARD score do grupy ryzyka pacjentów z istotnym zwłóknieniem wątroby zakwalifikował 4 z 5 chorych. W tabeli 25. przedstawiono wartości wskaźników włóknienia dla pacjentów z nieswoistymi chorobami zapalnymi jelit, u których wykryto istotne włóknienie wątroby na podstawie dwuwymiarowej elastografii SWE. Na pomarańczowo zaznaczono nieprawidłowe wyniki wskaźników biochemicznych.

Tabela 25. Biochemiczne wskaźniki włóknienia wątroby u pacjentów z IBD, u których wykryto istotne zwłóknienie (F2) w trakcie 2D-SWE.

Lp.	SWE* (kPa)	NFS	FIB-4	APRI	BARD score
1.	7,4	-3,97	0,58	0,6	0
2.	7,7	-4,92	0,19	0,1	2
3.	7,5	-3,41	0,55	0,2	2
4.	7,2	-6,53	0,19	0,1	2
5.	8,5	-1,26	1,49	0,6	2

*średnia wartość elastyczności wątroby w elastografii SWE (kPa)

IV Dyskusja.

Pacjenci z nieswoistymi chorobami zapalnymi jelit są grupą narażoną na współwystępowanie chorób wątroby i dróg żółciowych. Wiadomo, że częściej występują u nich pierwotne stwardniające zapalenie dróg żółciowych, uszkodzenie polekowe wątroby czy kamica dróg żółciowych (113). Obserwowana jest tendencja do częstszego współwystępowania stłuszczeniowej choroby wątroby, która prowadzić może do zapalenia, zwłóknienia tego narządu oraz raka wątrobowokomórkowego (114). Pacjenci z nieswoistymi chorobami zapalnymi jelit to więc grupa chorych, którzy wymagają nadzoru hepatologicznego. Pomocna może być w tym elastografia ultrasonograficzna jako metoda nieinwazyjna, stosunkowo tania, coraz bardziej dostępna w praktyce klinicznej. Dwuwymiarowa elastografia fali poprzecznej (SWE) jako jedna z najnowszych metod elastografii ultrasonograficznej ma wiele zalet, między innymi pozwala zlokalizować ROI przez badającego oraz ocenę w czasie rzeczywistym sztywności narządu, w miejscu, gdzie nie przebiegają struktury anatomiczne takie jak naczynia czy drogi żółciowe.

Stłuszczeniowa choroba wątroby i związane z nią zaburzenia są w ostatnich latach coraz częściej określane jako rosnące „globalne obciążenie”, co wynika z współwystępujących ze stłuszczeniem schorzeń kardiologicznych, naczyniowych oraz nowotworowych. Stłuszczeniowa choroba wątroby jest aktualnie drugą co do częstości przyczyną przeszczepów wątroby w Stanach Zjednoczonych, a w Europie liczba przeszczepów z tego powodu ma tendencję wzrostową. (115).

Dane dotyczące częstości występowania NAFLD w populacji globalnej, na poszczególnych kontynentach czy krajach różni się, natomiast w dostępnym piśmiennictwie wszyscy autorzy zgodnie zauważają problem rosnącej liczby pacjentów ze stłuszczeniową chorobą wątroby. Częstość występowania NAFLD szacuje się na około 30% w populacji globalnej, a populacji Europy na 25,10% (116). Zaznaczyć należy, że stłuszczeniowa choroba wątroby dotyczyć może też pacjentów z prawidłową masą ciała, bez nadwagi lub otyłości, co określane jest terminem „lean NAFLD”, co tłumaczyć można jako „NAFLD osób szczupłych (117). W ostatnich latach wprowadzono do użycia termin MAFLD, czym pisano we wstępie.

W piśmiennictwie zauważalny jest brak publikacji oceniających występowanie stłuszczeniowej choroby wątroby w Polsce, a w szczególności badań opartych na dużej grupie

badanej, przy użyciu nieinwazyjnych metod obrazowych takich jak elastografia (m. in. Fibroscan z pomiarem CAP, czy elastografii SWE z pomiarem Att.PLUS czy SSp.PLUS) czy rezonans magnetyczny.

Z dostępnych danych dotyczących częstości występowania niealkoholowego stłuszczenia wątroby w 2017 r. Hartleb i współ. w ramach badania PolSenior, na podstawie nieinwazyjnych wskaźników biochemicznych takich jak HSI i FIB-4 ocenili częstość występowania NAFL w grupie polskich pacjentów w wieku > 65 roku życia (średnia wieku 79,6 lat). Wykazali, że częstość występowania stłuszczenia wątroby w grupie 3003 pacjentów wynosi 37,2%, natomiast podejrzenie zwłóknienia wątroby u pacjentów z NAFL występowało u 14,8%. Do ograniczeń tego badania należy brak metody referencyjnej, na przykład badania ultrasonograficznego jamy brzusznej czy elastografii, w celu potwierdzenia stłuszczenia lub zwłóknienia wątroby (118). Zwraca uwagę fakt, że częstość występowania stłuszczenia wątroby, którego czynnikiem ryzyka jest starszy wiek pacjenta, występował w populacji Polaków po 65 roku życia rzadziej (37,2%) niż w przeprowadzonym przez mnie badaniu u pacjentów z nieswoistymi chorobami zapalnymi jelit, u których średnia wieku wynosiła 33,4 lata, a rozpowszechnienie stłuszczenia wątroby (rozpoznanego na podstawie badania ultrasonograficznego) w grupie IBD wynosiło 43,01% (UC 35,77%; CD 50,00%). Natomiast biorąc po uwagę wartości SSp.PLUS u pacjentów z IBD odsetek ten wynosił 41,94%. Wynikać to może ze złożonej patogenezy stłuszczeniowej choroby wątroby u pacjentów z nieswoistymi chorobami zapalnymi jelit. Porównanie tych dwóch badań ma jednak wady takie jak: znaczna różnica liczby badanych pacjentów, średniej wieku a także różnice w metodzie referencyjnej (wskaźnik HSI vs ultrasonografia/SSp.PLUS) W związku z tym należy uznać, że wskazane są dalsze badania, oparte na większej ilości pacjentów i porównywalnej metodzie referencyjnej zarówno w populacji polskiej jak i u pacjentów z nieswoistymi chorobami zapalnymi jelit.

Patogeneza stłuszczeniowej choroby wątroby u pacjentów z nieswoistymi chorobami zapalnymi jelit ma wieloczynnikową etiologię, która w dalszym ciągu jest w trakcie badań. Po pierwsze pacjenci z IBD są niejednorodną grupą chorych. Część z nich narażona jest na ciężki przebieg choroby, intensywną farmakoterapię, zabiegi operacyjne (w szczególności pacjenci z chorobą Leśniowskiego-Crohna), które często wiążą się z resekcją części jelita cienkiego. Ciężki przebieg IBD wpływa na zaburzenia bariery jelitowej, dysbiozę, zaburzenia wchłaniania w jelicie, predysponuje do utraty masy ciała, niedożywienia, które w konsekwencji może wymagać stosowania żywienia pozajelitowego. Czynniki te wymieniane są również jako przyczyny stłuszczenia wątroby (119–121). Natomiast sposób odżywiania pacjentów z

łagodnym lub umiarkowanym przebiegiem IBD, z wieloletnimi okresami remisji, rzadkimi, krótkotrwałymi okresami zaostrzeń, nie odbiega od nawyków żywieniowych osób zdrowych. W tej grupie pacjentów częściej obserwuje się nadwagę i otyłość, które są czynnikami predysponującymi do niealkoholowej stłuszczeniowej choroby wątroby.

W dalszym ciągu toczą się badania, których celem jest poznanie patogenezy stłuszczenia wątroby u pacjentów z nieswoistymi chorobami zapalnymi jelit. Brane pod uwagę są czynniki genetyczne, współwystępowanie zespołu metabolicznego, stosowana farmakoterapia, zaburzenia przepuszczalności bariery jelitowej i dysbioza (43,122).

Badając genetyczne czynniki predysponujące do NAFLD oraz zwiększonej ilości tłuszczowej tkanki trzewnej u pacjentów z chorobą Leśniowskiego-Crohna Simon T. i współ. wykazali zależność genu IRGM (ang. immunity-related GTPase M) w wariantach rs4958847 and rs13361189 (123). Coraz liczniejsze są publikacje wykazujące związek polimorfizmu genu PNPLA3 z rozwojem NAFLD (124). Natomiast tylko Mancina R. i współ. wykazali w grupie pacjentów IBD, że nosiciele allelu PNPLA3 148M mają większe prawdopodobieństwo rozwoju stłuszczeniowej choroby wątroby oraz akumulacji tłuszczu w hepatocytach w pomiarze CAP (125).

Wspólnym podłożem dla rozwoju IBD i NAFLD jest również dysbioza i upośledzenie przepuszczalności bariery jelitowej. Dysbioza prowadzi między innymi do zaburzenia metabolizmu kwasów żółciowych oraz krótkołańcuchowych kwasów tłuszczowych (ang. short chain fatty acids – SCFA), co nasila miejscowy stan zapalny oraz zwiększa przepuszczalność bariery jelitowej. Dodatkowo zaburzenia funkcji bariery jelitowej występujące w IBD oraz w mniejszym stopniu w NAFLD, prowadzą do aktywacji układu odpornościowego przez wzorce molekularne związane z patogenami (ang. pathogen-associated molecular patterns – PAMPs), w tym przypadku z bakteriami Gram ujemnymi. W wyniku krążenia wrotnego PAMPs trafiają do wątroby, gdzie stają się czynnikami inicjującymi stan zapalny a ten mechanizm odgrywa ważną rolę w podłożu NAFLD (126,127).

Częstość występowania stłuszczenia wątroby u pacjentów z IBD różni się między poszczególnymi badaniami i metaanalizami. W 2019 r. Zou Z. i współ. w opublikowanej metaanalizie oszacowali prawdopodobieństwo rozwoju stłuszczenia wątroby u pacjentów z IBD na 27,5%, w 2021 r. Lin A. i współ. wykazali, że odsetek ten wynosi 32%, natomiast Martinez-Dominguez S. i współ. (2023 r.) ocenili współistnienie NAFLD z IBD na 34,1%

(122,128,129). Zauważyć można tendencję wzrostową odsetka pacjentów ze stłuszczeniem wątroby w grupie pacjentów z nieswoistymi chorobami zapalnymi jelit. Wynikać to może z różnych przedziałów czasowych poddawanych podanych analizie, ale również z tego, że widoczny jest globalny wzrost zachorowań na niealkoholową stłuszczeniową chorobę wątroby. Ponadto należy zwrócić uwagę na zróżnicowanie zastosowanych metod referencyjnych na podstawie, których stawiane było rozpoznanie stłuszczenia wątroby (ultrasonografia, rezonans magnetyczny, tomografia komputerowa, elastografia, biopsja wątroby), a czasem nawet na wskaźnikach biochemicznych (np. HSI).

W przeprowadzonym badaniu oceniono stłuszczenie wątroby u pacjentów z IBD na podstawie ultrasonografii. Stłuszczenie stwierdzono u 43,01% pacjentów, w tym u 36,73% pacjentów z wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego i u 50,00% pacjentów z chorobą Leśniowskiego-Crohna. Są to odsetki wyższe niż podawane w ogólnej populacji Europy (25,10%), co potwierdza wnioski innych autorów, że stłuszczenie wątroby u pacjentów z IBD występuje częściej (128). Należy też zaznaczyć, że dane dotyczące częstości występowania NAFLD w populacji europejskiej czy światowej opierają się o badania w grupie z wyższą średnią wieku niż w prezentowanym badaniu, w którym średnia wieku wynosiła 34,4 lata. Ponadto w grupie badanej jedynie u 8 pacjentów (8,6%) stwierdzono współwystępowanie składowych umożliwiających stwierdzenie zespołu metabolicznego, a zdecydowana większość pacjentów chorowała przewlekłe jedynie na nieswoistą chorobę zapalną jelit. Złożona etiopatogeneza rozwoju stłuszczeniowej choroby wątroby oraz częstsze współwystępowanie tych dwóch jednostek chorobowych sugeruje, że pacjenci z IBD, pomimo młodszego wieku, powinni być nadzorowani pod kątem stłuszczeniowej choroby wątroby i jej powikłań.

Dane dokumentują, że u 12-40% pacjentów z niealkoholowym stłuszczeniem wątroby dochodzi do niealkoholowego zapalenia wątroby, wśród tej grupy 15-25% chorych zagrożonych jest rozwojem zwłóknienia wątroby (130). Onwuzo S. i współ. przeprowadzili retrospektywne badanie oparte na wielośrodkowej bazie danych i platformie badawczej, w którym stwierdzili, że prawdopodobieństwo rozwoju NASH wśród pacjentów z IBD jest dwa razy większe niż u pacjentów bez IBD, w tym blisko trzy razy większe w chorobie Leśniowskiego-Crohna (131).

Ocena prawdopodobieństwa rozwoju włóknienia wątroby u pacjentów z nieswoistymi chorobami zapalnymi jelit jest w dalszym ciągu badana. Większość badań i metaanaliz, tak jak w przypadku stłuszczenia wątroby u pacjentów z IBD, opiera się na różnych metodach

rozpoznających włóknienie (wskaźnikach biochemicznych, elastografii, rezonansowi magnetycznemu lub biopsji wątroby). Zamani M. i współ. wyliczyli prawdopodobieństwo występowania zwłóknienia wątroby u pacjentów z IBD na 13,6% (132). Metaanaliza ta opiera się na międzynarodowej populacji pacjentów z nieswoistymi chorobami zapalnymi jelit, w dużej części włączając do badania osoby z regionu Ameryki Północnej i Południowej, gdzie częstość występowanie niealkoholowego stłuszczenia wątroby jest najwyższa.

Celem oceny częstości występowania stłuszczenia i zwłóknienia wątroby u pacjentów z nieswoistymi chorobami zapalnymi jelit postanowiono przeanalizować najpopularniejsze bazy danych. Przeszukano trzy bazy danych: PubMed, Scopus and Web of Science, w latach 2011 – 2023. Wyselekcjonowano 14 oryginalnych badań oceniających częstość stłuszczenia i zwłóknienia wątroby u pacjentów z IBD, w których metodą referencyjną była elastografia. (44,70,71,133–143). Wśród nich 11 badań zostało przeprowadzone na grupach pacjentów o liczebności od 81 do 171 osób. Uwagę zwracają dwie publikacje z 2023 r., które do grupy badanej zakwalifikowały 831 i 405 pacjentów z IBD (44,70). Wśród wymienionych publikacji 10 badań oceniało częstość stłuszczenia wątroby u pacjentów, która wahała się w granicy od 29,6 – 46,3%. W 9 badaniach określono obecność włóknienia wątroby na podstawie elastografii dynamicznej u pacjentów z IBD. Włóknienie wątroby występowało od 5% do 20% pacjentów z nieswoistymi chorobami zapalnymi jelit.

Wszystkie wymienione badania, oceniające stłuszczenie i włóknienie wątroby u pacjentów z IBD oparte były na wykorzystaniu elastografii dynamicznej (TE; urządzenie Fibroscan). Z analizy dostępnych źródeł wynika, że prezentowane badanie jest pierwszym które ocenia pacjentów z IBD przy użyciu elastografii fali poprzecznej (SWE).

Wśród 14 cytowanych wyżej publikacji, w dwóch oceniono wyłącznie częstość współwystępowania stłuszczenia wątroby za pomocą elastografii dynamicznej z pomiarem CAP, nie oceniając częstości włóknienia wątroby u pacjentów z IBD (135,142). W dwóch pracach oceniono tylko włóknienie wątroby za pomocą TE, nie oceniając wątroby pod kątem stłuszczenia (134,136). Jako metodę referencyjną do oceny obecności włóknienia wątroby w dwóch publikacjach użyto ultrasonografii (133,139). Dodatkowo niektóre z prac oceniały częstość występowania stłuszczenia i/lub zwłóknienia u pacjentów z nieswoistymi chorobami zapalnymi jelit, natomiast główny cel ich badań był skupiony na innych zagadnieniach. Przykładem takim jest artykuł Kablawi D. i współ. (2030 r.), których badanie skupione było na ocenie ryzyka miażdżycowej choroby sercowo-naczyniowej u pacjentów z nieswoistymi

chorobami zapalnymi jelit ze współwystępującym stłuszczeniem wątroby lub bez. Co ciekawe ocenili oni, że pacjenci z IBD i stłuszczeniem wątroby mają statystycznie wyższe średnio-wysokie ryzyko miażdżycowej choroby sercowo-naczyniowej niż ci z IBD bez stłuszczenia, a ryzyko to wyższe jest u pacjentów z wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego oraz wzrasta z czasem trwania choroby (70). Interesujące badania wykonali również Rodrigueaz-Duque i współ. (2023 r.), którzy oparli swoją publikację na dużej grupie pacjentów – 831 pacjentów z nieswoistymi chorobami zapalnymi jelit i 1718 pacjentów w grupie kontrolnej. Celem ich pracy była ocena częstości współwystępowania MAFLD u pacjentów z nieswoistymi chorobami zapalnymi jelit. W swoim badaniu podzielili oni pacjentów na grupy: IBD, IBD z MAFLD (n=349), grupa kontrolna, grupa kontrolna z MAFLD (n=563). Ocenili, że u pacjentów z nieswoistymi chorobami zapalnymi jelit MAFLD występuje statystycznie częściej niż w grupie kontrolnej (42,00% vs. 32,77%). Dodatkowo pacjenci grupie IBD z MAFLD i grupie IBD mają wyższe średnie pomiary sztywności wątroby oraz są bardziej narażeni na rozwój istotnego włóknienia wątroby. Autorzy stwierdzili, że do czynników rozwoju istotnego włóknienia wątroby u pacjentów z IBD ze współtowarzyszącym stłuszczeniem wątroby należą: choroba Leśniowskiego-Crohna, przebieg IBD z powikłaniami, wyższe wartości BMI. Inne podejście do użycia elastografii TE z pomiarami CAP zaproponowali van Lingen E. i współ. którzy wykorzystali pomiary zwłóknienia wątroby i kontrolowany wskaźnik tłumienia fali dla porównania pacjentów z IBD po 6-12 miesięcznej obserwacji. Na podstawie przeprowadzonych badań autorzy stwierdzili, że wyższa aktywność choroby przy pierwszym pomiarze wiązała się z wyższymi wartościami pomiarów CAP i LSM (ang. liver stiffness measurment – LSM) ocenianym w kontrolnej elastografii dynamicznej.

W trakcie analizy publikacji dotyczących użycia elastografii do oceny wątroby u pacjentów z nieswoistymi chorobami zapalnymi jelit wykazano kilka powszechnych, istotnych różnic. Po pierwsze autorzy przyjmowali równe wartości odcięcia dla istotnego włóknienia wątroby odpowiadającego F2 w skali METAVIR oraz F3 i F4. Wartości sztywności wątroby wyrażone w kPa oznaczające stopień F2 wahały się od 7,0 - 8,0 kPa, przy czym 4/14 przyjęło $F2 \geq 7,0$ kPa, 3/14 $\geq 8,0$ kPa, reszta to wartości pośrednie (44,70,71,133,135–138,140,142–146). Należy też zaznaczyć, że w dwóch badaniach wyodrębniono stopień F0 – brak zwłóknienia i F1– nieznaczne zwłóknienie (140,141). Trifan A. i współ. przyjęli za punkt odcięcia dla $F1 \geq 5,6$ kPa, natomiast Yen H. i współ. przyjęli punkty odcięcia takie jak: $F0 \leq 6,5$ kPa, $F1 \leq 8,0$ kPa (140,141). W związku z przyjętymi różnymi wartościami sztywności wątroby autorzy uznali za punkty odcięcia dla F3 wartości LSM w granicach 8,7 – 12,6 kPa,

natomiast dla $F4 > 12,5 - 17,6$ kPa. Różnice wartości punktów odcięcia mogły mieć istotne znaczenie przy rozpoznawaniu zwłóknienia wątroby u pacjentów z nieswoistymi chorobami zapalnymi jelit, szczególnie gdy że grupy badane były nieliczne.

Po drugie, w przytoczonym piśmiennictwie występują też różnice w punktach odcięcia kontrolowanego wskaźnika tłumienia fali, jednak są one mniejsze niż w przypadku LSM. Zaznaczyć należy, że połowa autorów (7/14) przyjęła, że $CAP \geq 248$ dB/m oznacza stłuszczenie wątroby. Różnice w wartościach punktów odcięcia dla pomiarów sztywności wątroby oraz CAP wynikają z rozwoju techniki elastografii i coraz lepszej ewaluacji tej metody. Po trzecie, średni wiek pacjentów w wszystkich 14 publikacjach był wyższy (od $40,1 \pm 13,1$ do 49 ± 13 lat) niż w przypadku prezentowanego badania, gdzie średnia wieku pacjentów wynosiła $33,4 \pm 13,8$ lat. Po czwarte, w części publikacji wykorzystujących TE celem oceny patologii wątroby u pacjentów z IBD, nie ma porównania pacjentów z wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego i chorobą Leśniowskiego-Crohna, traktując te jednostki jako wspólną grupę nieswoistych chorób zapalnych jelit. Natomiast pacjenci z IBD podzieleni są na grupy pod względem występowania stłuszczenia wątroby, zazwyczaj przy użyciu CAP.

Częstość współwystępowania oraz ocena zaawansowania stopnia włóknienia wątroby u pacjentów z nieswoistymi chorobami zapalnymi jelit stanowi wyzwanie. W dalszym ciągu biopsja wątroby jest złotym standardem oceny włóknienia wątroby, która jest badaniem inwazyjnym i niewielu pacjentów z IBD się do niej kwalifikuje. W związku tym mało jest doniesień na temat włóknienia wątroby w IBD gdzie jako metodę referencyjną zastosowano biopsję wątroby. Elastografia, a szczególnie stosunkowo nowa dwuwymiarowa elastografia fali poprzecznej, wydaje się być najbardziej obiecującym, nieinwazyjnym narzędziem do oceny włóknienia w grupie pacjentów z nieswoistymi chorobami zapalnymi jelit.

W przeprowadzonym badaniu średnia wartość elastyczności wątroby u pacjentów z nieswoistymi chorobami zapalnymi jelit wynosiła $5,18 \pm 1,08$ kPa (UC: $5,04 \pm 0,96$; CD: $5,34 \pm 1,19$). Nie wykazano istotnych różnic w LSM między pacjentami z wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego, a chorobą Leśniowskiego-Crohna ($p = 0,184$). Wśród wymienionych wcześniej publikacji grupy chorych z UC i CD porównywali między sobą Yen H. i współ., Mancina R. i współ. oraz Veltkamp i współ. dochodząc do takiego samego wniosku (71,137,140). W przedstawionych przeze mnie wynikach istotne zwłóknienie wątroby występowało u 5 pacjentów (5,48%), przy wartości punktu odcięcia $F2 \geq 7,1$ kPa (111). Zauważalnym ograniczeniem badania był brak różnicowania między stopniem F0 (brakiem

zwłóknienia), a F1 (nieznaczne zwłóknienie), co wynika z ograniczenia stosowanej przeze mnie elastografii 2D-SWE oraz brakiem zwalidowanych wartości punktów odcięcia dla tej metody do różnicowania F0 od F1. W mojej opinii możliwość odróżniania stopnia F0 od F1 byłaby przydatna szczególnie w grupie pacjentów z nieswoistymi chorobami jelit, biorąc pod uwagę fakt, że w przeprowadzonym powyżej badaniu 17 z 93 pacjentów (18,28%) miało wartości LSM w granicach 6,0-7,0 kPa, co stanowić może swojego rodzaju „szarą strefę”. Co ciekawe, Trifan A. i współ., którzy używając elastografii TE założyli, że umiarkowane zwłóknienie (F1) występuje u pacjentów z LSM w granicach 5,6 – 7,1 kPa. Obliczyli, że w tej grupie, w ich badaniu, mieściło się 30,4% (25 z 82 pacjentów) pacjentów z nieswoistymi chorobami jelit (141). Natomiast Yen H. oceniając populację tajwańską pacjentów z IBD stwierdził, że nieistotne zwłóknienie (F1: 6,6 – 8 kPa) występowało u 7,4% (6 z 81 pacjentów).

W powyższej pracy istotne zwłóknienie wątroby w pomiarach SWE wykazano u 5 (5,48%) pacjentów, jest to grupa zbyt mała, żeby przeprowadzać analizy statystyczne. Natomiast należy zauważyć, że w większości (4/5 pacjentów) byli to mężczyźni z chorobą Leśniowskiego-Crohna (4/5 pacjentów), z BMI odpowiadającym niedożywieniu lub normowadze, bez innych chorób współistniejących, w młodym wieku (21 – 36 lat), a u 2/5 na podstawie USG stwierdzono stłuszczenie wątroby. Podobną charakterystykę pacjentów z istotnym włóknieniem wątroby wykazany w elastografii TE przedstawili Veltkamp i współ. (71). Istotne zwłóknienie wątroby (F2: 7,0 – 12,4 kPa; F3 \geq 12,5 kPa) stwierdzono u 11 z 132 pacjentów (8%), przy czym F2 u 6%, F3 u 2%. Wśród tych 11 pacjentów było 10 pacjentów z chorobą Leśniowskiego-Crohna, a stłuszczenie wątroby występowało u 7/11 chorych. Powyższe wyniki sugerują, że na zwłóknienie wątroby narażeni są bardziej pacjenci z chorobą Leśniowskiego-Crohna, natomiast wskazane są badania obejmujące większą grupę porównującą pacjentów z UC vs CD. Podejrzewać można, że w tej grupie pacjentów stłuszczenie wątroby odgrywa tylko częściową rolę w rozwoju włóknienia wątroby.

W cytowanych przeze mnie badaniach oceniających za pomocą elastografii dynamicznej, częstość występowania istotnego zwłóknienia wątroby określono w zakresie od 5 % do 20%. Natomiast najwyższy odsetek procentowy rozpoznanego zwłóknienia wątroby (F2-F4) był zaznaczony w 3 artykułach (20% – van Liengen E. i współ.; 16% – Magri S.). W pozostałych publikacjach wahał się od 5 – 12,2% (138,139,143). Odnosząc się do pracy autorstwa Magri S. i współ. wykazano w grupie badanej wyższą średnią wieku i zdecydowanie wyższy BMI (33,1% - nadwaga, 12,3% - otyłość). W powyższej pracy odsetek procentowy pacjentów z IBD i zwłóknieniem wątroby wynosił 5,48%, w większości dostępnych artykułów,

poza wymienionymi powyżej wynosił on 5-12,2%. Wynikać to może z niższej średniej wieku pacjentów, odmiennych wartości referencyjnych istotnego odsetka włóknienia czy liczny pacjentów biorących udział w badaniu.

W przedstawionym badaniu wykazano istotny związek między płcią męską pacjentów a występowaniem wyższych wartości LSM (IBD <0.001 ; CD $p<0.001$; natomiast UC na granicy istotności statystycznej $p=0.07$). Również w grupie ze średnimi wartościami elastografii $\geq 7,1$ kPa dominowali mężczyźni (4/5 pacjentów). Nie wykazano takiej zależności w badaniu Veltkamp. i współ., co może mieć związek z użyciem innej metody elastografii.

Zaskakujący, w prezentowanej pracy, był brak związku wieku pacjenta z pomiarami elastyczności wątroby. Kilku autorów potwierdziło wiek jako niezależny czynnik włóknienia wątroby u pacjentów z nieswoistymi chorobami zapalnymi jelit (44,140,141,144). Natomiast grupa badana miała niższą średnią wieku, stosunkowo nieduży odsetek pacjentów z nadwagą lub otyłością, jedynie u 8 osób współwystępował zespół metaboliczny, który predysponować mógłby do zwłóknienia wątroby na tle stłuszczenia.

W przeprowadzonym badaniu nie wykazano również istotnego związku wyższych wartości BMI i wartości obwodu talii ze średnimi pomiarów elastyczności wątroby. Brak takiej zależności wykazali również Veltkamp. i współ. Natomiast Magri S. i współ. stwierdzili, że tylko współwystępowanie składowych zespołu metabolicznego zwiększa prawdopodobieństwo włóknienia wątroby (71,139). Natomiast Rodriguez-Duque J. i współ. uznali wyższe BMI za czynnik zwiększający ryzyko rozwoju MAFLD u pacjentów z IBD, predysponujące do istotnego włóknienia wątroby. Oczywistym czynnikiem powodującym rozbieżności między cytowanym badaniem, a badaniem własnym jest ilość włączonych do badania pacjentów z IBD (831 vs 93) (44).

Przeprowadzone badanie nie wykazało istotnych korelacji czasu trwania nieswoistej choroby zapalanej jelit z LSM. W jednej publikacji również nie wykazało tego związku (137). Natomiast w dwóch artykułach uznano czas trwania choroby za istotny czynnik wpływający na wyższe pomiary elastyczności wątroby (71,141). Rozbieżność tych wyników może być spowodowana indywidualnym przebiegiem choroby u pacjentów z nieswoistymi chorobami zapalnymi jelit. Większe znaczenie wydaje się mieć ilość oraz czas trwania zaostrzeń (zarówno klinicznych, ale również endoskopowych) oraz ich stosunek do okresów remisji.

Kolejnym zaskakującym wynikiem był brak istotnej statystycznie korelacji między średnią elastycznością mięszu wątroby, u pacjentów z chorobą Leśniowskiego-Crohna, która przebyła zabieg operacyjny jelit (n=19; 43,12%), w stosunku do tej która nie była leczona operacyjnie (n=25; 56,88%) (p=0,061). Co ciekawe w grupie 5 pacjentów z F2 w elastografii SWE było 4 mężczyzn z chorobą Leśniowskiego-Crohna (trzech z nich po zabiegu operacyjnym jelita cienkiego).

Na podstawie powyższego badania nie wykazano istotnych statystycznie korelacji ani zależności między sposobami leczenia stosowanymi w IBD, a pomiarami elastyczności mięszu wątroby w elastografii fal poprzecznych. Należy jednak zaznaczyć, że u większości pacjentów w grupie badanej pomiary LSM znajdowały się w granicach normy, a istotne zwłóknienie wątroby (odpowiadające F2) występowało jedynie u 5 pacjentów, przez co statystycznie niemożliwe jest wykazanie wpływu stosowanej farmakoterapii na rozwój istotnego i zaawansowanego (F2 – F4) u pacjentów z IBD w grupie badanej. Celem oceny takich zależności niezbędne są badania na większej grupie pacjentów. Do wniosku, że stosowane leczenie IBD nie jest istotnie powiązane z LSM doszli też autorzy innego badania, którzy oceniali zwłóknienie wątroby za pomocą TE (44,71,137,144). Saroli Palumbo i współ. wykazali istotny wpływ stosowania metotreksatu, na pomiary rozwój zaawansowanego włóknienia (aOR, 15.57; 95% CI, 2.96–81.81; p = 0,001) (138). Wpływ kumulatywnej dawki metotreksatu na rozwój istotnego włóknienia wątroby mierzonego za pomocą TE u pacjentów z reumatoidalnym zapaleniem stawów potwierdzili Lertnawapan R i współ. (147). W powyższym badaniu jedynie 7 pacjentów stosowało metotreksat (obecnie lub w przeszłości), co nie pozwalało na analizę statystyczną grupy w tym zakresie, natomiast pacjenci ci mieli LSM w granicach normy (4,3 – 6,4 kPa). Oceniając pacjentów z IBD, Meijer B i współ. Zaobserwowali, że pacjenci stosujący tiopuryny mieli niższe pomiary LSM w porównaniu z tymi, którzy ich nie stosowali (4,7 kPa vs 5,2 kPa; p=0,07). Wyniki te były jednak uzyskane w dużej grupie badanej a grupa ta miała niższe wartości LSM. Sugeruje to, że rozwój istotnego zwłóknienia wątroby u pacjentów z nieswoistymi chorobami zapalnymi jelit może być niezależny od stosowanego leczenia IBD.

Dwuwymiarowa elastografia fali poprzecznej, ze względu na nieinwazyjność, stosunkowo niskie koszty wykonania badania i coraz powszechniejszą dostępność w praktyce klinicznej, wydaje się być dobrym sposobem monitorowania pacjentów z nieswoistymi chorobami zapalnymi jelit do oceny zwłóknienia. Jednakże wskazane są dalsze badania, nad

etiopatogenezę zwłóknienia wątroby u pacjentów z IBD, w szczególności u pacjentów z chorobą Leśniowskiego-Crohna np. przy użyciu 2D-SWE.

Jak wspomniano wyżej, badań oraz metaanaliz wykazały, że stłuszczenie wątroby statystycznie częściej występuje u pacjentów z nieswoistymi chorobami zapalnymi jelit (128,129). Celem oceny prawdopodobieństwa wystąpienia stłuszczenia wątroby można używać prostych do zastosowania w codziennej praktyce klinicznej wskaźników biochemicznych takich jak HSI, czy FLI. Rozpoznanie stłuszczeniowej choroby wątroby odbywa się najczęściej na podstawie badania ultrasonograficznego jamy brzusznej, w trakcie, którego obserwować można wzmożoną echogeniczność miąższu wątroby, w porównaniu z echogenicznością kory nerki. Biopsja wątroby jako badanie inwazyjne, jest rzadko używane jako narzędzie do ewaluacji stopnia zaawansowania stłuszczenia u chorych z typowymi czynnikami ryzyka. Biopsja przydatna jest natomiast w ocenie stopnia stłuszczenia, zapalenia i ewentualnego zwłóknienia. Ocena histopatologiczna stłuszczenia wątroby przeprowadzana jest na podstawie klasyfikacji Kleintera (108). Niedoskonałość biopsji wątroby wiąże się z tzw. „błędem próby” (ang. sampling error). Pobrany w trakcie badania jest stosunkowo niewielki wycinek, który następnie poddawany jest badaniu histopatologicznemu, przy czym zmiany patologiczne wątroby (stłuszczenie, zapalenie, zwłóknienie) mogą być rozłożone nierównomiernie, przez co ocena staje się mało reprezentatywna. Ocena obecności i zaawansowania stłuszczenia wątroby możliwa jest też na podstawie badania rezonansu magnetycznego (MRI-PDFF), jednakże jest to badanie czasochłonne, trudno dostępne, kosztowne, a jego opis wymaga doświadczenia radiologa w tym zakresie. Elastografia wątroby jako badanie obrazowe, ale nieinwazyjne, wydaje się być odpowiednim narzędziem diagnostycznym do oceny obecności oraz zaawansowania stłuszczenia wątroby.

Najlepiej zbadaną i wystandaryzowaną metodą oceny stłuszczenia wątroby za pomocą elastografii jest pomiar CAP przy użyciu elastografii dynamicznej (Fibroscan). Jest to również badanie coraz bardziej popularne i szerzej dostępne w polskich pracowniach diagnostycznych. Technikę tę wyróżnia wysoka skuteczność w rozpoznawaniu stłuszczenia wątroby, nawet łagodnego (odpowiadającego S1 wg klasyfikacji Kleintera). Skuteczność pomiaru CAP w wykrywaniu stłuszczenia wątroby potwierdzili w swojej metaanalizie Cao Y. i współ. Autorzy na podstawie 61 badań oryginalnych obejmujących łącznie 10 537 pacjentów, wyliczyli wartość AUROC pomiarów CAP na: 0,924 (\geq S1), 0,795 (\geq S2), 0,778 (=S3). Punkty odcięcia służące do stopniowania stłuszczenia wątroby dalej pozostają dyskutowane. Jednak najczęściej

stosowane są punkty odcięcia zaproponowane przez Karlas i współ. to znaczy $S1 \geq 248$ dB/m, $S2 \geq 269$ dB/m, $S3 = 280$ (AUC odpowiednio 0,823; 0,865; 0,882) (67).

Rozwój technik elastografii wypracował nowe możliwości nieinwazyjnej oceny stłuszczenia wątroby, już nie tylko przy użyciu elastografii dynamicznej. Producenci różnych firm zaproponowali własne systemy pomiaru atenuacji wątroby. Wśród nich wymienić można: attenuation imaging – ATI (Canon), tissue-attenuation imaging (Samsung), attenuation imaging (Philips), attenuation measurement (Fujifilm) (110). Kolejne publikacje potwierdzają użyteczność wymienionych sposobów oceny stłuszczenia wątroby, niezbędne są jednak badania na większych grupach pacjentów celem standaryzacji punktów odcięcia do oceny i stopniowania stłuszczenia wątroby (148,149).

Firma Hologic w celu pomiaru stłuszczenia wątroby wprowadziła do użycia, w swoim aparacie Aixplorer MACH 30, możliwość pomiaru parametrów takich jak SSp.PLUS i Att.PLUS. Dostarczają one ilościowych informacji na temat prędkości dźwięku wewnątrz wątroby oraz pomiaru spadku amplitudy wiązki ultradźwięków w miarę penetracji tkanki. Jako pierwsi skuteczności pomiarów SSp.PLUS wymienionych metod w 2017 r. opisali Imbault M. i współ., którzy jako metody referencyjnej użyli MR, a u części pacjentów również biopsję wątroby. Aktualnie prowadzone są badania nad ustaleniem punktów odcięcia dla pomiarów SSp.PLUS i Att.PLUS. W 2019 r. Dioguardi Burgio M. i współ. przeprowadzili badanie w celu wyznaczenia punktów odcięcia w ocenie stłuszczenia wątroby za pomocą Att.PLUS, używając rezonansu magnetycznego jako metody referencyjnej. Badanie oparte było na grupie treningowej (n=50) oraz grupie walidacyjnej (n=50). W oparciu o grupę treningową za punkt odcięcia SSp.PLUS do każdego stopnia stłuszczenia przyjęto ≤ 1537 mm/ μ s z czułością 80% i swoistością 85,7%, AUC 0,882 (95% CI 0,76 – 0,96, p<0,01). Stosując powyższe kryteria dla grupy walidacyjnej wykazano czułość 73,3% i swoistość 85,7% w rozpoznawaniu stłuszczenia wątroby (S1-S3) (112). W 2021 r. Popa i współ. przeprowadzili badanie w grupie 215 pacjentów z NAFLD wykazując korelację pomiarów SSp.PLUS i Att.PLUS z CAP. Na podstawie przeprowadzonego badania wyznaczyli punkty odcięcia dla stłuszczenia wątroby SSp.PLUS < 1524 m/s (AUC 0,88; czułość 75,5%; swoistość 93,4%; PPV 96,4%; NPV 62,0%) oraz dla Att.PLUS $> 0,5$ dB/cm/MHz (AUC 0,72; czułość 53,1%, swoistość 82,0%; PPV 68,2%; NPV 42,7%). Wyżej wymienione badania są dotychczas jedynym źródłem danych o użyteczności oraz punktach odcięcia pomiarów Att.PLUS i SSp.PLUS.

W przytaczanych wcześniej badaniach, w których oceniano częstość występowania stłuszczenia wątroby na podstawie pomiarów CAP, częstość występowania stłuszczenia wątroby wynosiła od 29,6% do 46,3% (140,141). W badaniu własnym na podstawie obrazu ultrasonograficznego rozpoznano stłuszczenie wątroby u 43,01% pacjentów z nieswoistą chorobą zapalną jelit (UC – 36,73%; CD – 50,00%). Przyjmując kryteria stłuszczenia wątroby wg Dioguardi Burgio M. (stłuszczenie wątroby SSp.PLUS < 1537 m/s) wykazano, że stłuszczenie wątroby występowało u 39 (41,94%) pacjentów z IBD. Wartości te porównywalne są z odsetkiem pacjentów, u których wykryto cechy stłuszczenia wątroby w badaniu ultrasonograficznym. Jednakże w grupie pacjentów z SSp.PLUS <1537 m/s wykazano, że 12 osób nie miało cech stłuszczenia wątroby w badaniu ultrasonograficznym. W powyższym badaniu jako metody referencyjnej użyto USG, oceniając czułość na 67,5% i swoistość na 65,1%, PPV – 69,2%, NPV – 75,9% używając do rozpoznawania stłuszczenia wątroby jedynie pomiarów SSp.PLUS. Powyższe rozbieżności wynikać mogą ze stosowania różnych metod dla oceny stłuszczenia wątroby (CAP vs ultrasonografia). Należy też zaznaczyć, że badanie CAP jest znacznie lepszym, dostarczającym ilościowych informacji, narzędziem do oceny stłuszczenia wątroby w porównaniu z klasyczną ultrasonografią. Wskazane są dalsze badania w większej grupie badanej celem oceny czułości i swoistości pomiarów SSp.PLUS i Att.PLUS. Należy również przeprowadzić badania, oparte na odpowiednich metodach referencyjnych celem wyznaczenia punktów odcięcia do obecności i stopni zaawansowania stłuszczenia wątroby za pomocą SSp.PLUS i Att.PLUS u większej liczby pacjentów. Aktualnie badania te nie powinny być stosowane jako jedyne badania do oceny stłuszczenia wątroby. Zaznaczyć należy też, że przedmiotem powyższego badania nie było wyznaczenie punktów odcięcia dla SSp.PLUS czy Att.PLUS, a ocena ich przydatności u pacjentów z nieswoistymi chorobami zapalnymi jelit.

W badaniu wykazano, że pacjenci ze stłuszczeniem wątroby stwierdzonym w ultrasonografii mają statystycznie niższe wartości pomiarów SSp.PLUS w porównaniu do pacjentów z IBD bez stłuszczenia wątroby. Podobne zależności wykazano dla pacjentów z IBD z chorujących na wrzodziejące zapalenie jelita grubego. Wykazano również, że pomiary Att.PLUS są istotnie statystycznie wyższe u chorych z cechami stłuszczenia wątroby w badaniu ultrasonograficznym niż bez jego cech. Co ciekawe pacjenci z wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego ze stłuszczeniem wątroby mieli istotnie statystycznie wyższe pomiary Att.PLUS w porównaniu do pacjentów bez stłuszczenia. Natomiast nie zaobserwowano tej istotności statystycznej u pacjentów ze stłuszczeniem wątroby i chorobą Leśniowskiego-Crohna w

porównaniu do pacjentów z CD bez cech stłuszczenia. Może być to spowodowane faktem, że Att.PLUS w mniejszym stopniu koreluje ze stłuszczeniem wątroby. Do podobnego wniosku doszli też Popa P. i współ., którzy na podstawie przeprowadzonego badania stwierdzili, że korelacja pomiarów Att.PLUS z CAP jest mniejsza niż w przypadku użycia SSp.PLUS ($r=0.45$; $p < 0.001$ vs $r=-0.74$, $p < 0.001$). Ponadto w pracy wykazano, że niższe wartości SSp.PLUS korelują z wyższym BMI i większym obwodem talii pacjentów (IBD, UC, CD). Wykazano również, że wyższe wartości Att.PLUS korelują z wyższym BMI u pacjentów z nieswoistymi chorobami zapalnymi jelit oraz w podgrupie pacjentów z wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego. Nie wykazano takiej korelacji u pacjentów z chorobą Leśniowskiego-Crohna. Wynikać to może z niższej czułości Att.PLUS w porównaniu do SSp.PLUS. Natomiast Popa P. i współ. stwierdzili, że pomiary SSp.PLUS i Att.PLUS były niezależnie istotnie statystycznie związane z obwodem talii pacjentów oraz wartościami CAP. Różnice te wynikać mogą z doboru grupy badanej (NAFLD vs IBD). W badaniu brali udział pacjenci z IBD, u których patogenezą rozwoju stłuszczenia wątroby jest wieloczynnikowa.

Na podstawie analizy dostępnego piśmiennictwa i po przeprowadzeniu powyższego badania, wnioskować można, że pomiary SSp.PLUS i Att.PLUS nie powinny być stosowane jako niezależne badania celem oceny stłuszczenia wątroby. Wskazane jest potwierdzenie takiego rozpoznania w innym badaniu obrazowym, w pierwszej kolejności badaniu ultrasonograficznym lub przy pomocy pomiaru CAP. Natomiast ze względu na fakt, że pomiary SSp.PLUS i Att.PLUS dostarczają informacje ilościowe, celowe wydaje się użycie ich do monitorowania pacjentów z nieswoistymi chorobami zapalnymi jelit ze współwystępującym stłuszczeniem wątroby, na które ta grupa pacjentów jest szczególnie narażona. Dodatkowo pomiary SSp.PLUS i Att.PLUS mogłyby być szczególnie przydatne w monitorowaniu grupy pacjentów z IBD z nadwagą oraz zwiększonym obwodem talii.

Patogeneza rozwoju stłuszczenia wątroby oraz jej włóknienia u pacjentów z nieswoistymi chorobami zapalnymi jelit jest wieloczynnikowa i nie do końca poznana. Wczesne wykrycie, a następnie ściśle monitorowanie wymienionych patologii wątroby u pacjentów z IBD jest ważne. W codziennej praktyce klinicznej ocena obecności stłuszczenia wątroby za pomocą pomiarów CAP czy jej włóknienia za pomocą różnych technik elastografii nie należą do łatwo dostępnych metod przesiewowych. Wydawać by się mogło, że z pomocne w takim przypadku mogą być nieinwazyjne wskaźniki i indeksy biochemiczne, które obliczyć można na bazie podstawowych badań laboratoryjnych oraz wywiadu z pacjentem.

Jednym z takich wskaźników jest Hepatic Steatois Index (HSI). Jego znaczenie w ocenie pacjentów pod kątem występowania NAFLD zostało udokumentowane u 10 724 pacjentów (87). W wielu dostępnych publikacjach spotkać się można ze stwierdzeniem, że na podstawie wartości $HSI > 36$ pozwala na rozpoznanie stłuszczenia wątroby. Jedno z badań opartych na takim założeniu przedstawili Bessissow T. i współ., którzy na podstawie HSI i FIB-4 oceniali współczynnik zapadalności na stłuszczeniową chorobę i włóknienie wątroby w trakcie około 3 letniej obserwacji 321 pacjentów z IBD (150). Należy jednak ocenić czy w świetle wieloczynnikowej etiopatogenezy rozwoju stłuszczenia wątroby wskaźnik ten będzie adekwatny dla pacjentów z nieswoistymi chorobami zapalnymi jelit. Ciekawe obserwacje wnoszą w tym temacie badania Aricira C i współ., którzy obliczyli częstość występowania stłuszczenia wątroby na podstawie HSI oraz $CAP \geq 248$ dB/m (28,6% vs 45,3%) u 161 pacjentów z IBD (135). Natomiast w przeprowadzonym powyżej badaniu $HSI > 36$ (21,51%) u 40 chorych, z czego u 16 stwierdzono obecność stłuszczenia wątroby. Oceniając grupę badaną przy użyciu HSI, indeks ten nie wykrył stłuszczenia u 24 z 40 pacjentów ze stłuszczeniem wątroby w USG. Sugerować to może, że HSI nie jest dobrym narzędziem w grupie pacjentów z IBD, co spowodowane może być złożoną etiopatogenezą stłuszczenia wątroby. Powyższe badanie zakładało ocenę stłuszczenia za pomocą USG oraz pomiarów SSp.PLUS i Att.PLUS. Pomimo braku wystandaryzowanych punktów odcięcia tych metod wykazano, że wyższe wartości HSI korelowały z niższymi wartościami SSp.PLUS oraz wyższymi pomiarami Att.PLUS.

Wśród nieinwazyjnych wskaźników oceniających prawdopodobieństwo włóknienia wątroby, łatwo dostępnych w praktyce klinicznej, w tym opiece ambulatoryjnej, wymienić należy dwa najczęściej używane: FIB-4 i NFS (NAFLD fibrosis score). Zgodnie z wytycznymi EASL (ang. European Association for the Study of the Liver) FIB-4 zalecany jest jako nieinwazyjne badanie pierwszego wyboru w przypadku osób z zaburzeniami metabolicznymi lub czynnikami ryzyka wystąpienia włóknienia wątroby, aby wykluczyć istotne włóknienie (151). Cennym narzędziem diagnostycznym u pacjentów z już rozpoznany stłuszczeniem wątroby jest NFS, który został specjalnie stworzony dla tej grupy pacjentów (102). W powyższym badaniu wyliczono wskaźniki NFS i FIB-4 dla całej grupy badanej, którą następnie podzielono w zależności od cech stłuszczenia wątroby. Nie wykazano istotnych korelacji między tymi wskaźnikami biochemicznymi a LSM mierzonym w trakcie elastografii fali poprzecznej dla badanych grup. Wykazano, że wskaźnik NFS koreluje z pomiarami SSp.PLUS w grupie pacjentów z IBD, natomiast nie potwierdzono tego dzieląc pacjentów z nieswoistymi

chorobami zapalnymi jelit pod względem obecności stłuszczenia wątroby. Dlatego korelacja ta wydaje się być przypadkowa. Poza tym nie wykazano istotnych statystycznie korelacji między wartościami indeksów biochemicznych, a pomiarami SSp.PLUS i Att.PLUS. Wyniki powyższego badania sugerować mogłyby, że ocena pacjentów z IBD za pomocą NFS i FIB-4 może być nieadekwatna. Należy jednak wziąć pod uwagę, że istotne zwłóknienie wątroby (F2) wykryte podczas 2D-SWE stwierdzone było jedynie u 5 z 93 pacjentów i jest to zbyt mała grupa by poddać ją dalszej analizie statystycznej pod kątem oceny użyteczności FIB-4 i NFS. Dodatkowo należy zaznaczyć, że nie wykonywano biopsji u pacjentów ze stwierdzonym istotnym zwłóknieniem wątroby, co stanowiłoby prawidłową metodę weryfikującą rozpoznanie zwłóknienia.

Kolejnymi, rzadziej używanymi, nieinwazyjnymi narzędziami do oceny prawdopodobieństwa zwłóknienia wątroby są APRI i BARD score. Wskaźnik APRI został stworzony dla oceny prawdopodobieństwa zwłóknienia u chorych z WZW typu C, a jego przydatność w ocenie zwłóknienia o innej etiologii tj. WZW typu B czy NAFLD poddawana jest pod dyskusję (106,152). W przeprowadzonym badaniu tylko jedna pacjentka miała APRI > 1,0 sugerujące istotne zwłóknienie, które wykluczono w elastografii. Natomiast w grupie sugerującej istotne zwłóknienie było 7 pacjentów z czego u dwóch wykryto istotne zwłóknienie w 2D-SWE. Tak więc przydatność APRI w grupie pacjentów z IBD wymaga dalszych badań.

BARD score został zaproponowany w 2008 r. przez Harrisona i współ. aby zidentyfikować pacjentów z NAFLD z ryzykiem zaawansowanego zwłóknienia wątroby (103). Powyższa praca sugeruje, że ocena BARD score jest nieprzydatna dla pacjentów z nieswoistymi chorobami jelit. Po pierwsze klasyfikując grupę badaną względem tego wskaźnika 78 z 93 pacjentów zostało zakwalifikowanych do grupy wysokiego prawdopodobieństwa zwłóknienia wątroby, a jedynie u 4 z nich wykryto istotne zwłóknienie wątroby (F2). Zauważyć można, że przy zastosowaniu BARD score u pacjentów z IBD, ponad 75% pacjentów wymagałoby dalszej diagnostyki zwłóknienia.

W prezentowanej pracy, tylko jeden pacjent miał podwyższone wszystkie omówione powyżej biochemiczne wskaźniki zwłóknienia wątroby. Wyniki te wskazywały na wysokie ryzyko zwłóknienia wątroby. W pomiarach elastografii fali poprzecznej miał on najwyższy (8,5 kPa) pomiar LSM. Potrzebne są jednak dalsze badania u większej grupy pacjentów i weryfikacja zwłóknienia wątroby za pomocą biopsji. Potwierdza to jedyna dostępna w piśmiennictwie publikacji oceniająca przydatność biochemicznych wskaźników zwłóknienia

wątroby u pacjentów z nieswoistymi chorobami zapalnymi jelit. Rodriguez-Duque i współ. w przeprowadzonym badaniu zidentyfikowali w oparciu o elastografię dynamiczną (Fibroscan) grupę 86 pacjentów z IBD i współistniejącym MAFLD. Wśród tej grupy u 40 osób wykonano biopsję wątroby. Na podstawie uzyskanych danych ustalono punkty odcięcia dla FIB-4, NFS, APRI i FLI odpowiednio FIB-4 – 1,30; APRI – 0,7; NFS – $\leq 1,455$; FLI – 60 dla zaawansowanego włóknienia wątroby (F3-4) u pacjentów z IBD i MAFLD. Uzyskano przy tych wartościach NPV>90%. Natomiast Saroli Palumabło i współ., na podstawie elastografii dynamicznej zbadali częstość występowania zwłóknienia wątroby u pacjentów z IBD (użyto również FIB-4, NFS i APRI). Na podstawie tych wskaźników autorzy ci ocenili, że zaawansowane włóknienie nie będzie występowało lub będzie występowało bardzo rzadko (FIB-4 – 0,4%; NFS – 0,8%; APRI – 0%), co porównywalne jest z wynikami badania własnego.

Wraz z rozwojem metod elastografii, badane są nowe możliwości zastosowania tej techniki obrazowania. Wśród nich bada się przydatność tego narzędzia diagnostycznego do oceny zwłóknienia dystalnego odcinka jelita cienkiego u pacjentów z chorobą Leśniowskiego-Crohna. Pierwsze doniesienia na ten temat pojawiły się w 2015 r. (73,75,153). Dotychczas zidentyfikowano 12 badań, które poddawały ocenie użyteczność elastografii u pacjentów z CD (76,78,79,81,82,154–156). Więcej informacji na ten temat zawarto we wstępie. Na podstawie dostępnych publikacji wnioskować można, że aby ocenić przydatność dwuwymiarowej elastografii SWE w rozpoznawaniu istotnego włóknienia w zakresie końcowego odcinka jelita cienkiego u pacjentów z CD, w pierwszej kolejności wskazane jest ustalenie norm sztywności ścian prawidłowego jelita cienkiego oraz wybór odpowiedniego miejsca i udoskonalenie techniki pomiaru.

Prezentowana praca ma swoje ograniczenia. Należy do nich brak grupy kontrolnej. Moje badanie miało na celu ocenę użyteczności elastografii w rozpoznawaniu i ocenie stłuszczenia i zwłóknienia wątroby u pacjentów z nieswoistymi chorobami zapalnymi jelit. Grupa kontrolna składająca się z kilkudziesięciu zdrowych osób byłaby niereprezentatywną grupą w stosunku do grupy badanej. Na podobnym założeniu oparła się większość autorów badań oceniających pacjentów z IBD przy wykorzystaniu elastografii dynamicznej. W znacznej większości tych badań (11 z 14 badań) również nie wyodrębniano grupy kontrolnej.

Kolejnym ograniczeniem jest liczebność grupy badanej. Dobór pacjentów do grupy badanej przypadłał w czasie pandemii COVID-19, co ograniczyło prowadzenie badania, które wymagało bezpośredniego kontaktu z pacjentem.

Ograniczeniem był też brak możliwości różnicowania między pacjentami bez zwłóknienia wątroby (F0), a pacjentami z nieznacznym zwłóknieniem wątroby (F1). Powodowało to brak możliwości wykrycia pacjentów z nieswoistą chorobą zapalną jelit, zagrożonych są rozwojem zwłóknienia wątroby.

Ważnym ograniczeniem tej pracy jest użycie badania ultrasonograficznego jako badania referencyjnego do oceny stłuszczenia wątroby. Preferowaną metodą referencyjną byłby rezonans magnetyczny (MRI-PDFF) lub pomiar CAP, jednak techniki te wykraczały poza możliwości ich wykorzystania.

Podsumowując, pacjenci z nieswoistymi chorobami zapalnymi jelit są grupą bardziej narażoną na rozwój stłuszczenia wątroby. Dwuwymiarowa elastografia fal poprzecznych jest przydatnym badaniem do oceny obecności zwłóknienia wątroby u pacjentów z nieswoistymi chorobami zapalnymi jelit. Dotychczasowe badania wykorzystujące elastografię do oceny pacjentów z IBD opierały się na użyciu elastografii dynamicznej. Powyższe badanie wnosi natomiast nowe dowody na możliwość zastosowania 2D-SWE u pacjentów z nieswoistymi chorobami zapalnymi jelit. W związku ze wzrostem liczby dostępnych, w codziennej praktyce klinicznej, technik elastografii, które umożliwiają pomiary atenuacji przy pomocy różnych systemów, wskazane są dalsze badania, dzięki którym możliwe będzie zwalidowanie wartości punktów odcięcia dla obecności i oceny stopnia stłuszczenia wątroby. Wśród tych metod na dalszą uwagę zasługują pomiary SSp.PLUS i Att.PLUS. Warto również kontynuować badania nad zastosowaniem dotychczasowych lub stworzeniem nowych, biochemicznych wskaźników zwłóknienia wątroby u pacjentów z IBD. Elastografia wątroby mogłaby posłużyć w tych badaniach za metodę weryfikującą obecność zwłóknienia wątroby oraz na tej podstawie ustalić wskazania do biopsji wątroby u wybranych pacjentów.

V Wnioski.

1. U większości pacjentów z nieswoistymi chorobami zapalnymi jelit nie wykazano istotnego włóknienia wątroby (odpowiadającego F2-F4 w skali METAVIR). Średnia elastyczność miększu wątroby mierzona w punktowej elastografii fali poprzecznej nie różni się między pacjentami z wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego, a chorobą Leśniowskiego Crohna, natomiast grupa pięciu pacjentów z istotnym zwłóknieniem wątroby (pomiar SWE w granicach 7,2-8,5 kPa), jest zbyt małą grupą, aby jednoznacznie określić czynniki wpływające na zwłóknienie wątroby w grupie pacjentów z IBD. Jednakże wskazane są dalsze badania nad czynnikami, innymi niż stłuszczeniowa choroba wątroby, które prowadzić mogą do zwłóknienia wątroby, w szczególności u pacjentów z chorobą Leśniowskiego-Crohna.
2. Wiek pacjenta, BMI, czas trwania nieswoistej choroby zapalnej jelit, przebyte zabiegi resekcji jelit oraz stosowana farmakoterapia nie mają wpływu na średnie pomiary sztywności wątroby u pacjentów bez zwłóknienia lub z nieznacznym zwłóknieniem wątroby (F0-F1) w badaniu 2D-SWE. Wyższe pomiary średniej sztywności wątroby obserwowane są u mężczyzn.
3. Dwuwymiarowa elastografia fali poprzecznej jest dobrą, nieinwazyjną techniką obrazowania, która służyć może do rozpoznawania zwłóknienia wątroby u pacjentów z nieswoistymi chorobami zapalnymi jelit.
4. Wartości pomiarów SSp.PLUS są istotnie niższe u chorych z nieswoistą chorobą zapalną jelit ze współtowarzyszącym stłuszczeniem wątroby zobrazowanym w badaniu ultrasonograficznym w porównaniu do chorych bez stłuszczenia wątroby.
5. Wartości pomiarów Att.PLUS są istotnie wyższe w grupie pacjentów z nieswoistymi chorobami zapalnymi jelit z cechami stłuszczenia wątroby w USG. Zależność taką wykazano u pacjentów z wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego, lecz nie u chorych z chorobą Leśniowskiego-Crohna. Sugerować to może mniejszą czułość Att.PLUS niż SSp.PLUS w ocenie stłuszczenia wątroby.
6. Pomiary SSp.PLUS wydają się być bardziej adekwatnym narzędziem niż pomiary Att.PLUS w ocenie stłuszczenia wątroby u pacjentów z nieswoistymi chorobami zapalnymi jelit.
7. Pomiary SSp.PLUS i Att.PLUS mogą być przeprowadzane jako badania pomocnicze do oceny stłuszczenia wątroby, natomiast nie powinno się ich używać jako jedynej metody obrazowej do stwierdzania i oceny stopnia stłuszczenia wątroby u pacjentów z

IBD. Ze względu na dostarczane informacje ilościowe, pomiary SSp.PLUS i Att.PLUS mogłyby posłużyć do monitorowania pacjentów z IBD ze stłuszczeniem wątroby stwierdzonym w innych badaniach obrazowych (np. USG). Wskazane są dalsze badania w tym zakresie. Potrzebne są również badania, na większych grupach pacjentów, celem standaryzacji norm odcięcia do stwierdzania obecności i stopnia stłuszczenia wątroby za pomocą SSp.PLUS i Att.PLUS.

8. Podczas oceny nieinwazyjnych wskaźników i indeksów biochemicznych wywnioskowano, że HSI koreluje z pomiarami SSp.PLUS i Att.PLUS. Natomiast ocena pacjentów z IBD za pomocą NFS, FIB-4 wydaje się nieadekwatna do obecności zwłóknienia w tej grupie. BARD score sugerujący włóknienie wątroby występował u większości pacjentów z IBD wskazuje na brak jego użyteczności w grupie pacjentów z nieswoistymi chorobami zapalnymi jelit. Wykorzystanie wskaźnika APRI u pacjentów z IBD jest dyskusyjne.

VI Bibliografia.

1. Ordał I, Eckmann L, Talamini M, Baumgart DC, Sandborn WJ. Ulcerative colitis. In: *The Lancet*. Elsevier B.V.; 2012. p. 1606–19.
2. Torres J, Mehandru S, Colombel JF, Peyrin-Biroulet L. Crohn's disease. Vol. 389, *The Lancet*. Lancet Publishing Group; 2017. p. 1741–55.
3. Guan Q. A Comprehensive Review and Update on the Pathogenesis of Inflammatory Bowel Disease. *J Immunol Res*. 2019;2019.
4. Harbord M, Annese V, Vavricka SR, Allez M, Acosta MB de, Boberg KM, et al. The first european evidence-based consensus on extra-intestinal manifestations in inflammatory bowel disease. *J Crohns Colitis*. 2016 Mar 1;10(3):239–54.
5. Garber A, Regueiro M. Extraintestinal Manifestations of Inflammatory Bowel Disease: Epidemiology, Etiopathogenesis, and Management. Vol. 21, *Current Gastroenterology Reports*. Current Medicine Group LLC 1; 2019.
6. Rogler G, Singh A, Kavanaugh A, Rubin DT. Extraintestinal Manifestations of Inflammatory Bowel Disease: Current Concepts, Treatment, and Implications for Disease Management. Vol. 161, *Gastroenterology*. W.B. Saunders; 2021. p. 1118–32.
7. Restellini S, Chazouillères O, Frossard JL. Hepatic manifestations of inflammatory bowel diseases. Vol. 37, *Liver International*. Blackwell Publishing Ltd; 2017. p. 475–89.
8. Cosgrove D, Piscaglia F, Bamber J, Bojunga J, Correas JM, Gilja OH, et al. EFSUMB Guidelines and Recommendations on the clinical use of ultrasound elastography part 2: Clinical applications. Vol. 34, *Ultraschall in der Medizin*. 2013. p. 238–53.
9. Ng SC, Shi HY, Hamidi N, Underwood FE, Tang W, Benchimol EI, et al. Worldwide incidence and prevalence of inflammatory bowel disease in the 21st century: a systematic review of population-based studies. *The Lancet*. 2017 Dec 23;390(10114):2769–78.
10. Zagórowicz E, Walkiewicz D, Kucha P, Perwieniec J, Maluchnik M, Wieszczy P, et al. Nationwide data on epidemiology of inflammatory bowel disease in Poland between 2009 and 2020. *Pol Arch Intern Med*. 2022 May 30;132(5).
11. 20 year ECCO Anniversary Book [Internet]. Available on https://www.ecco-ibd.eu/images/1_About_ECCO/ECCO_20Anniversary_FINAL_web.pdf.
12. Ananthakrishnan AN, Shi HY, Tang W, Law CCY, Sung JJY, Chan FKL, et al. Systematic review and meta-analysis: Phenotype and clinical outcomes of older-onset inflammatory bowel disease. *J Crohns Colitis*. 2016;10(10):1224–36.

13. Alatab S, Sepanlou SG, Ikuta K, Vahedi H, Bisignano C, Safiri S, et al. The global, regional, and national burden of inflammatory bowel disease in 195 countries and territories, 1990–2017: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017. *Lancet Gastroenterol Hepatol.* 2020 Jan 1;5(1):17–30.
14. Maaser C, Sturm A, Vavricka SR, Kucharzik T, Fiorino G, Annese V, 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 Feb 1;13(2):144–64.
15. Eder P, Łodyga M, Gawron-Kiszka M, Dobrowolska A, Gonciarz M, Hartleb M, et al. Guidelines for the management of ulcerative colitis. Recommendations of the Polish Society of Gastroenterology and the Polish National Consultant in Gastroenterology. *Gastroenterology Review.* 2023;
16. Pabla BS, Schwartz DA. Assessing Severity of Disease in Patients with Ulcerative Colitis. Vol. 49, *Gastroenterology Clinics of North America.* W.B. Saunders; 2020. p. 671–88.
17. Truelove SC, Witts LJ. Cortisone in ulcerative colitis preliminary report on a therapeutic trial. *Br Med J.* 1954 Aug 14;2(4884):375-8.
18. Sturm A, Maaser C, Calabrese E, Annese V, Fiorino G, Kucharzik T, et al. Ecco-esgar guideline for diagnostic assessment in ibd part 2: Ibd scores and general principles and technical aspects. *J Crohns Colitis.* 2019 Mar 26;13(3):273-284E.
19. Bewtra M, Brensinger CM, Tomov VT, Hoang TB, Sokach CE, Siegel CA, Lewis JD. An optimized patient-reported ulcerative colitis disease activity measure derived from the Mayo score and the simple clinical colitis activity index. *Inflamm Bowel Dis.* 2014 Jun;20(6):1070-8.
20. Powell-Tuck J, Bown RL, Lennard-Jones JE, Mark's Hospital S, London E, Bown RL&. A Comparison of Oral Prednisolone Given as Single or Multiple Daily Doses for Active Proctocolitis.
21. Schroeder KW, Tremaine WJ, Ilstrup DM. Coated oral 5-aminosalicylic acid therapy for mildly to moderately active ulcerative colitis. A randomized study. *N Engl J Med.* 1987 Dec 24;317(26):1625-9.
22. D'Haens G, Sandborn WJ, Feagan BG, Geboes K, Hanauer SB, Irvine EJ, et al. A Review of Activity Indices and Efficacy End Points for Clinical Trials of Medical Therapy in Adults With Ulcerative Colitis. *Gastroenterology.* 2007;132(2):763–86.

23. Satsangi J, Silverberg MS, Vermeire S, Colombel JF. The Montreal classification of inflammatory bowel disease: Controversies, consensus, and implications. Vol. 55, Gut. 2006. p. 749–53.
24. Satsangi J, Silverberg MS, Vermeire S, Colombel JF. The Montreal classification of inflammatory bowel disease: Controversies, consensus, and implications. Vol. 55, Gut. 2006. p. 749–53.
25. Raine T, Bonovas S, Burisch J, Kucharzik T, Adamina M, Annese V, et al. ECCO Guidelines on Therapeutics in Ulcerative Colitis: Medical Treatment. J Crohns Colitis. 2022 Jan 1;16(1):2–17.
26. Rubin DT, Ananthakrishnan AN, Siegel CA, Sauer BG, Long MD. ACG Clinical Guideline: Ulcerative Colitis in Adults. American Journal of Gastroenterology. 2019 Mar 1;114(3):384–413.
27. Lamb CA, Kennedy NA, Raine T, Hendy PA, Smith PJ, Limdi JK, et al. British Society of Gastroenterology consensus guidelines on the management of inflammatory bowel disease in adults. Vol. 68, Gut. NLM (Medline); 2019. p. s1–106.
28. Bohl JL, Sobba K. Indications and Options for Surgery in Ulcerative Colitis. Vol. 95, Surgical Clinics of North America. W.B. Saunders; 2015. p. 1211–32.
29. Łodyga M, Eder P, Gawron-Kiszka M, Dobrowolska A, Gonciarz M, Hartleb M, et al. Guidelines for the management of patients with Crohn’s disease. Recommendations of the Polish Society of Gastroenterology and the Polish National Consultant in Gastroenterology. Prz Gastroenterol. 2021;16(4):257–96.
30. Sturm A, Maaser C, Calabrese E, Annese V, Fiorino G, Kucharzik T, et al. Ecco-esgar guideline for diagnostic assessment in ibd part 2: Ibd scores and general principles and technical aspects. J Crohns Colitis. 2019 Mar 26;13(3):273-284E.
31. Silverberg MS, Satsangi J, Ahmad T, Arnott MB, Bernstein CN, Brant SR, et al. 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. Vol. 19, Can J Gastroenterol. 2005.
32. Best WR. Development of a Crohn’s disease activity index. National cooperative Crohn’s disease study. Gastroenterology. 1976;439–44.
33. Harvey J, Bradshaw M. Bristol Royal Infirmary RF, Hospital F. Methods and Devices A simple index of crohn’s-disease activity. Lancet. 1980 Mar 8;1(8167):514.
34. Irvine EJ. Usual therapy improves perianal Crohn’s disease as measured by a new disease activity index. J Clin Gastroenterol. 1995 Jan;20:27–32.

35. Mary JY, Modigliani R. Development and validation of an endoscopic index of the severity for Crohn's disease: a prospective multicentre study. Groupe d'Etudes Thérapeutiques des Affections Inflammatoires du Tube Digestif (GETAID). *Gut*. 1989 Jul;30(7):983-9.
36. Daperno M, Haens GD', Assche G Van, Baert F, Bulois P, Maunoury V, et al. Development and validation of a new, simplified endoscopic activity score for Crohn's disease: the SES-CD.
37. 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):956–63.
38. Łodyga M, Eder P, Gawron-Kiszka M, Dobrowolska A, Gonciarz M, Hartleb M, et al. Guidelines for the management of patients with Crohn's disease. Recommendations of the Polish Society of Gastroenterology and the Polish National Consultant in Gastroenterology. *Prz Gastroenterol*. 2021;16(4):257–96.
39. Torres J, Bonovas S, Doherty G, Kucharzik T, Gisbert JP, Raine T, et al. ECCO guidelines on therapeutics in Crohn's disease: Medical treatment. Vol. 14, *Journal of Crohn's and Colitis*. Oxford University Press; 2020. p. 4–22.
40. Bemelman WA, Warusavitarne J, Sampietro GM, Serclova Z, Zmora O, Luglio G, et al. ECCO-ESCP consensus on surgery for Crohn's disease. *J Crohns Colitis*. 2018;
41. Rüschoff K, Medizin S, Betzler RM, Essen ·, Oestern HJ, Vogt CPM, et al. 083 *Der Chirurg* 11 · 2015 |.
42. Hedin CRH, Vavricka SR, Stagg AJ, Schoepfer A, Raine T, Puig L, et al. The Pathogenesis of Extraintestinal Manifestations: Implications for IBD Research, Diagnosis, and Therapy. *J Crohns Colitis*. 2019 Apr 26;13(5):541–54.
43. Chao CY, Battat R, Al Khoury A, Restellini S, Sebastiani G, Bessissow T. Co-existence of non-alcoholic fatty liver disease and inflammatory bowel disease: A review article. Vol. 22, *World Journal of Gastroenterology*. Baishideng Publishing Group Co; 2016. p. 7727–34.
44. Rodriguez-Duque JC, Calleja JL, Iruzubieta P, Hernández-Conde M, Rivas-Rivas C, Vera MI, et al. Increased risk of MAFLD and Liver Fibrosis in Inflammatory Bowel Disease Independent of Classic Metabolic Risk Factors. *Clinical Gastroenterology and Hepatology*. 2023 Feb 1;21(2):406-414.e7.
45. Mendes FD, Levy C, Enders FB, Loftus E V., Angulo P, Lindor KD. Abnormal hepatic biochemistries in patients with inflammatory bowel disease. *American Journal of Gastroenterology*. 2007 Feb;102(2):344–50.

46. F PN, Castro F, Mezzano G, Quera R, Diaz D, Castro L. Hepatobiliar manifestations in inflammatory bowel disease: A practical approach. *World J Hepatol.* 2022 Feb 27;14(2):319–37.
47. Chazouilleres O, Beuers U, Bergquist A, Karlsen TH, Levy C, Samyn M, et al. EASL Clinical Practice Guidelines on sclerosing cholangitis. *J Hepatol.* 2022 Sep 1;77(3):761–806.
48. Patel P, Dalal S. Hepatic Manifestations of Inflammatory Bowel Disease. Vol. 17, *Clinical Liver Disease.* John Wiley and Sons Inc; 2021. p. 292–6.
49. Younossi ZM, Stepanova M, Younossi Y, Golabi P, Mishra A, Rafiq N, et al. Epidemiology of chronic liver diseases in the USA in the past three decades. *Gut.* 2020 Mar 1;69(3):564–8.
50. Marchesini G, Day CP, Dufour JF, Canbay A, Nobili V, Ratziu V, et al. EASL-EASD-EASO Clinical Practice Guidelines for the management of non-alcoholic fatty liver disease. *J Hepatol.* 2016 Jun 1;64(6):1388–402.
51. Rinella ME, Neuschwander-Tetri BA, Siddiqui MS, Abdelmalek MF, Caldwell S, Barb D, et al. AASLD practice guidance on the clinical assessment and management of nonalcoholic fatty liver disease. *Hepatology* [Internet]. 2023 Feb 3; Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/36727674>
52. Eckel RH, Grundy SM, Zimmet PZ. The metabolic syndrome. In: *Lancet.* Elsevier Limited; 2005. p. 1415–28.
53. Eslam M, Sanyal AJ, George J, Sanyal A, Neuschwander-Tetri B, Tiribelli C, et al. MAFLD: A Consensus-Driven Proposed Nomenclature for Metabolic Associated Fatty Liver Disease. *Gastroenterology.* 2020 May;158(7):1999-2014.e1.
54. Andrade RJ, Aithal GP, Björnsson ES, Kaplowitz N, Kullak-Ublick GA, Larrey D, et al. EASL Clinical Practice Guidelines: Drug-induced liver injury. *J Hepatol.* 2019 Jun 1;70(6):1222–61.
55. Danan G, Teschke R. RUCAM in drug and herb induced liver injury: The update. Vol. 17, *International Journal of Molecular Sciences.* MDPI; 2016.
56. Kolaric TO, Nincevic V, Kuna L, Duspara K, Bojanic K, Vukadin S, et al. Drug-induced fatty liver disease: Pathogenesis and treatment. Vol. 9, *Journal of Clinical and Translational Hepatology.* Xia and He Publishing Inc.; 2021. p. 731–7.
57. LiverTox [Internet]. Clinical and Research Information on Drug-Induced Liver Injury. National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases; 2012; Created: March

- 28, 2011; Last Update: April 18, 2016. Available from <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK547852/>.
58. Abu-Zidan F, Hefny A, Corr P. Clinical ultrasound physics. *J Emerg Trauma Shock*. 2011;4(4):501.
 59. Gennisson JL, Deffieux T, Fink M, Tanter M. Ultrasound elastography: Principles and techniques. Vol. 94, *Diagnostic and Interventional Imaging*. Elsevier Masson SAS; 2013. p. 487–95.
 60. Sigrist RMS, Liau J, Kaffas A El, Chammas MC, Willmann JK. Ultrasound elastography: Review of techniques and clinical applications. *Theranostics*. 2017.
 61. Sigrist RMS, Liau J, Kaffas A El, Chammas MC, Willmann JK. Ultrasound elastography: Review of techniques and clinical applications. Vol. 7, *Theranostics*. Ivyspring International Publisher; 2017. p. 1303–29.
 62. Garra BS. Elastography: history, principles, and technique comparison. *Abdom Imaging*. 2015 Apr 1;40(4):680–97.
 63. Dietrich CF, Barr RG, Farrokh A, Dighe M, Hocke M, Jenssen C, et al. Strain Elastography-How to Do It? Vol. 3, *Ultrasound International Open*. Georg Thieme Verlag; 2017. p. E137–49.
 64. Ozturk A, Grajo JR, Dhyani M, Anthony BW, Samir AE. Principles of ultrasound elastography. *Abdominal Radiology*. 2018 Apr 1;43(4):773–85.
 65. Shiina T, Nightingale KR, Palmeri ML, Hall TJ, Bamber JC, Barr RG, et al. WFUMB guidelines and recommendations for clinical use of ultrasound elastography: Part 1: Basic principles and terminology. *Ultrasound Med Biol*. 2015 May 1;41(5):1126–47.
 66. de Lédighen V, Vergniol J. Transient elastography (FibroScan). *Gastroenterol Clin Biol*. 2008 Sep;32(6 SUPPL. 1):58–67.
 67. Karlas T, Petroff D, Sasso M, Fan JG, Mi YQ, de Lédighen V, et al. Individual patient data meta-analysis of controlled attenuation parameter (CAP) technology for assessing steatosis. *J Hepatol*. 2017 May 1;66(5):1022–30.
 68. Bruno C, Minniti S, Bucci A, Pozzi Mucelli R. ARFI: from basic principles to clinical applications in diffuse chronic disease—a review. Vol. 7, *Insights into Imaging*. Springer Verlag; 2016. p. 735–46.
 69. Dietrich CF, Bamber J, Berzigotti A, Bota S, Cantisani V, Castera L, et al. EFSUMB Guidelines and Recommendations on the Clinical Use of Liver Ultrasound Elastography, Update 2017 (Long Version). Vol. 38, *Ultraschall in der Medizin*. Georg Thieme Verlag; 2017. p. e16–47.

70. Kablawi D, Aljohani F, Palumbo CS, Restellini S, Bitton A, Wild G, et al. Nonalcoholic Fatty Liver Disease Increases Cardiovascular Risk in Inflammatory Bowel Diseases. *Crohns Colitis* 360 [Internet]. 2023 Jan 1;5(1). Available from: <https://academic.oup.com/crohnscolitis360/article/doi/10.1093/crocol/otad004/7024786>
71. Veltkamp C, Lan S, Korompoki E, Weiss KH, Schmidt H, Seitz HK. Hepatic Steatosis and Fibrosis in Chronic Inflammatory Bowel Disease. *J Clin Med*. 2022 May 1;11(9).
72. Barbero-Villares A, Jiménez-Ridruejo JM, Taxonera C, López-Sanromán A, Pajares R, Bermejo F, et al. Evaluation of liver fibrosis by transient elastography (Fibroscan®) in patients with inflammatory bowel disease treated with methotrexate: A multicentric trial. *Scand J Gastroenterol*. 2012 May;47(5):575–9.
73. Baumgart DC, Müller HP, Grittner U, Metzke D, Fischer A, Guckelberger O, et al. US-based real-time elastography for the detection of fibrotic gut tissue in patients with stricturing Crohn disease. *Radiology*. 2015;275(3):889–99.
74. Goertz RS, Lueke C, Schellhaas B, Pfeifer L, Wildner D, Neurath MF, et al. Acoustic radiation force impulse (ARFI) shear wave elastography of the bowel wall in healthy volunteers and in ulcerative colitis. *Acta Radiol Open*. 2019;8(4):205846011984096.
75. Fufezan O, Asavoai C, Tamas A, Farcau D, Serban D. Bowel elastography-a pilot study for developing an elastographic scoring system to evaluate disease activity in pediatric Crohn's disease. *Med Ultrason*. 2015;17(4):422–30.
76. Sconfienza LM, Cavallaro F, Colombi V, Pastorelli L, Tontini G, Pescatori L, et al. In-vivo Axial-strain Sonoelastography Helps Distinguish Acutely-inflamed from Fibrotic Terminal Ileum Strictures in Patients with Crohn's Disease: Preliminary Results. *Ultrasound Med Biol*. 2016;42(4):855–63.
77. Serra C, Rizzello F, Pratico' C, Felicani C, Fiorini E, Brugnera R, et al. Elastografia Real-time nella rilevazione del tessuto fibrotico ed infiammatorio nei pazienti con malattia di Crohn stenosante. *J Ultrasound*. 2017;20(4):273–84.
78. Lo Re G, Picone D, Vernuccio F, Scopelliti L, Di Piazza A, Tudisca C, et al. Comparison of US Strain Elastography and Entero-MRI to Typify the Mesenteric and Bowel Wall Changes during Crohn's Disease: A Pilot Study. *Biomed Res Int*. 2017;2017.
79. Goertz RS, Lueke C, Wildner D, Vitali F, Neurath MF, Strobel D. Acoustic radiation force impulse (ARFI) elastography of the bowel wall as a possible marker of inflammatory activity in patients with Crohn's disease. *Clin Radiol* [Internet]. 2018;73(7):678.e1-678.e5. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.crad.2018.02.005>

80. Ding S si, Fang Y, Wan J, Zhao CK, Xiang LH, Liu H, et al. Usefulness of Strain Elastography, ARFI Imaging, and Point Shear Wave Elastography for the Assessment of Crohn Disease Strictures. *Journal of Ultrasound in Medicine*. 2019;
81. Lu C, Gui X, Chen W, Fung T, Novak K, Wilson SR. Ultrasound Shear Wave Elastography and Contrast Enhancement: Effective Biomarkers in Crohn's Disease Strictures. *Inflamm Bowel Dis*. 2017;23(3):421–30.
82. Abu-Ata N, Dillman JR, Rubin JM, Collins MH, Johnson LA, Imbus RS, et al. Ultrasound shear wave elastography in pediatric stricturing small bowel Crohn disease: correlation with histology and second harmonic imaging microscopy. *Pediatr Radiol*. 2023 Jan 30;53(1):34–45.
83. Zhao JY, Gao X, Zhuang H, Wu YT, Luo Y, Jing JG, et al. Using shear wave elasticity in normal terminal ileum of a healthy southwest Chinese population: A pilot study of reference elasticity ranges. *Quant Imaging Med Surg*. 2021 Jun 1;11(6).
84. Sanyal AJ, Williams SA, Lavine JE, Neuschwander-Tetri BA, Alexander L, Ostroff R, et al. Defining the serum proteomic signature of hepatic steatosis, inflammation, ballooning and fibrosis in non-alcoholic fatty liver disease. *J Hepatol*. 2023 Apr 1;78(4):693–703.
85. Poynard T, Ratziu V, Naveau S, Thabut D, Charlotte F, Messous D, et al. The diagnostic value of biomarkers (SteatoTest) for the prediction of liver steatosis. *Comp Hepatol*. 2005 Dec 23;4.
86. Bedogni G, Bellentani S, Miglioli L, Masutti F, Passalacqua M, Castiglione A, et al. The fatty liver index: A simple and accurate predictor of hepatic steatosis in the general population. *BMC Gastroenterol*. 2006 Nov 2;6.
87. Lee JH, Kim D, Kim HJ, Lee CH, Yang JI, Kim W, et al. Hepatic steatosis index: A simple screening tool reflecting nonalcoholic fatty liver disease. *Digestive and Liver Disease*. 2010 Jul;42(7):503–8.
88. Kotronen A, Peltonen M, Hakkarainen A, Sevastianova K, Bergholm R, Johansson LM, et al. Prediction of Non-Alcoholic Fatty Liver Disease and Liver Fat Using Metabolic and Genetic Factors. *Gastroenterology*. 2009;137(3):865–72.
89. Ahn SB. Noninvasive serum biomarkers for liver steatosis in nonalcoholic fatty liver disease: Current and fu-ture developments. Vol. 29, *Clinical and Molecular Hepatology*. Korean Association for the Study of the Liver; 2023. p. S150–6.
90. Eddowes PJ, Sasso M, Allison M, Tsochatzis E, Anstee QM, Sheridan D, et al. Accuracy of FibroScan Controlled Attenuation Parameter and Liver Stiffness Measurement in

- Assessing Steatosis and Fibrosis in Patients with Nonalcoholic Fatty Liver Disease. *Gastroenterology*. 2019 May 1;156(6):1717–30.
91. Ferraioli G, Kumar V, Ozturk A, Nam K, de Korte CL, Barr RG. US Attenuation for Liver Fat Quantification: An AIUM-RSNA QIBA Pulse-Echo Quantitative Ultrasound Initiative. Vol. 302, *Radiology*. Radiological Society of North America Inc.; 2022. p. 495–506.
 92. Popa A, Bende F, Şirli R, Popescu A, Bâldea V, Lupuşoru R, et al. Quantification of liver fibrosis, steatosis, and viscosity using multiparametric ultrasound in patients with non-alcoholic liver disease: A “real-life” cohort study. *Diagnostics*. 2021;11(5).
 93. Stine JG, Loomba R. Magnetic resonance imaging proton density fat fraction as an imaging-based biomarker of treatment response in patients with nonalcoholic steatohepatitis. Vol. 20, *Clinical Liver Disease*. John Wiley and Sons Inc; 2022. p. 198–201.
 94. Di Mauro S, Scamporrino A, Filippello A, Di Pino A, Scicali R, Malaguarnera R, et al. Clinical and molecular biomarkers for diagnosis and staging of nafld. Vol. 22, *International Journal of Molecular Sciences*. MDPI; 2021.
 95. Neuman MG, Cohen LB, Nanau Bsc RM. Biomarkers in nonalcoholic fatty liver disease. Vol. 28, *Can J Gastroenterol Hepatol*. 2014.
 96. Newsome PN, Sasso M, Deeks JJ, Paredes A, Boursier J, Chan WK, et al. FibroScan-AST (FAST) score for the non-invasive identification of patients with non-alcoholic steatohepatitis with significant activity and fibrosis: a prospective derivation and global validation study. *Lancet Gastroenterol Hepatol*. 2020 Apr 1;5(4):362–73.
 97. Katsutoshi Sugimoto F. Viscoelasticity Measurement in Rat Livers Using Shear-Wave US Elastography. *Ultrasound Med Biol*. 2018;44(9).
 98. Deffieux T, Montaldo G, Tanter M, Fink M. deffieux2009. *IEEE Trans Med Imaging*. 2009 Mar;28(3):313–22.
 99. Chin JL, Pavlides M, Moolla A, Ryan JD. Non-invasive markers of liver fibrosis: Adjuncts or alternatives to liver biopsy? Vol. 7, *Frontiers in Pharmacology*. Frontiers Research Foundation; 2016.
 100. Sterling RK, Lissen E, Clumeck N, Sola R, Correa MC, Montaner J, et al. Development of a simple noninvasive index to predict significant fibrosis in patients with HIV/HCV coinfection. *Hepatology*. 2006 Jun;43(6):1317–25.

101. Sumida Y, Yoneda M, Tokushige K, Kawanaka M, Fujii H, Yoneda M, et al. FIB-4 first in the diagnostic algorithm of metabolic-dysfunction- associated fatty liver disease in the era of the global metabodemic. *Life*. 2021 Feb 1;11(2):1–20.
102. Angulo P, Hui JM, Marchesini G, Bugianesi E, George J, Farrell GC, et al. The NAFLD fibrosis score: A noninvasive system that identifies liver fibrosis in patients with NAFLD. *Hepatology*. 2007 Apr;45(4):846–54.
103. Harrison SA, Oliver D, Arnold HL, Gogia S, Neuschwander-Tetri BA. Development and validation of a simple NAFLD clinical scoring system for identifying patients without advanced disease. *Gut*. 2008 Oct;57(10):1441–7.
104. Wai CT, Greenson JK, Fontana RJ, Kalbfleisch JD, Marrero JA, Conjeevaram HS, et al. A simple noninvasive index can predict both significant fibrosis and cirrhosis in patients with chronic hepatitis C. *Hepatology*. 2003 Aug 1;38(2):518–26.
105. Lin ZH, Xin YN, Dong QJ, Wang Q, Jiang XJ, Zhan SH, et al. Performance of the aspartate aminotransferase-to-platelet ratio index for the staging of hepatitis C-related fibrosis: An updated meta-analysis. *Hepatology*. 2011 Mar;53(3):726–36.
106. Amernia B, Moosavy SH, Banookh F, Zoghi G. FIB-4, APRI, and AST/ALT ratio compared to FibroScan for the assessment of hepatic fibrosis in patients with non-alcoholic fatty liver disease in Bandar Abbas, Iran. *BMC Gastroenterol*. 2021 Dec 1;21(1).
107. Guglielmo FF, Venkatesh SK, Mitchell DG. Liver MR elastography technique and image interpretation: Pearls and pitfalls. *Radiographics*. 2019 Nov 1;39(7):1983–2002.
108. Kleiner DE, Brunt EM, Van Natta M, Behling C, Contos MJ, Cummings OW, et al. Design and validation of a histological scoring system for nonalcoholic fatty liver disease. *Hepatology*. 2005 Jun;41(6):1313–21.
109. Bedossa P. Intraobserver and Interobserver Variations in Liver Biopsy Interpretation in Patients with Chronic Hepatitis C. *Hepatology*. 1994;20(1):15–20.
110. Ferraioli G, Wong VWS, Castera L, Berzigotti A, Sporea I, Dietrich CF, et al. Liver Ultrasound Elastography: An Update to the World Federation for Ultrasound in Medicine and Biology Guidelines and Recommendations. Vol. 44, *Ultrasound in Medicine and Biology*. Elsevier USA; 2018. p. 2419–40.
111. Herrmann E, de edinghen VL, Cassinotto C, C-W Chu W, Y-F Leung V, Ferraioli G, et al. Assessment of Biopsy-Proven Liver Fibrosis by Two-Dimensional Shear Wave Elastography: An Individual Patient Data-Based Meta-analysis.

112. Dioguardi Burgio M, Imbault M, Ronot M, Faccinnetto A, Van Beers BE, Rautou PE, et al. Ultrasonic Adaptive Sound Speed Estimation for the Diagnosis and Quantification of Hepatic Steatosis: A Pilot Study. *Ultraschall in der Medizin*. 2019;40(6):722–33.
113. Gaspar R, Macedo G, Branco CC. Liver manifestations and complications in inflammatory bowel disease: A review. *World J Hepatol*. 2021;13(12):1956–67.
114. Pinyopornpanish K, Khoudari G, Saleh MA, Angkurawaranon C, Pinyopornpanish K, Mansoor E, et al. Hepatocellular carcinoma in nonalcoholic fatty liver disease with or without cirrhosis: a population-based study. *BMC Gastroenterol*. 2021 Dec 1;21(1).
115. Younossi Z, Anstee QM, Marietti M, Hardy T, Henry L, Eslam M, et al. Global burden of NAFLD and NASH: Trends, predictions, risk factors and prevention. Vol. 15, *Nature Reviews Gastroenterology and Hepatology*. Nature Publishing Group; 2018. p. 11–20.
116. Younossi ZM, Golabi P, Paik JM, Henry A, Van Dongen C, Henry L. The global epidemiology of nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD) and nonalcoholic steatohepatitis (NASH): a systematic review. *Hepatology*. 2023 Apr 1;77(4):1335–47.
117. Maier S, Wieland A, Cree-Green M, Nadeau K, Sullivan S, Lanaspas MA, et al. Lean NAFLD: an underrecognized and challenging disorder in medicine. Vol. 22, *Reviews in Endocrine and Metabolic Disorders*. Springer; 2021. p. 351–66.
118. Hartleb M, Barański K, Zejda J, Chudek J, Więcek A. Non-alcoholic fatty liver and advanced fibrosis in the elderly: Results from a community-based Polish survey. *Liver International*. 2017 Nov 1;37(11):1706–14.
119. Bauer KC, Littlejohn PT, Ayala V, Creus-Cuadros A, Finlay BB. Nonalcoholic Fatty Liver Disease and the Gut-Liver Axis: Exploring an Undernutrition Perspective. Vol. 162, *Gastroenterology*. W.B. Saunders; 2022. p. 1858-1875.e2.
120. Allard JP. Other disease associations with non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD). *Best Pract Res Clin Gastroenterol*. 2002 Oct;16(5):783–95.
121. Guthrie G. Parenteral Nutrition Associated Hepatic Steatosis and NAFLD Intersect at AMPK. *Cell Mol Gastroenterol Hepatol*. 2022;14(3):724–5.
122. Zou ZY, Shen B, Fan JG. Systematic Review with Meta-analysis: Epidemiology of Nonalcoholic Fatty Liver Disease in Patients with Inflammatory Bowel Disease. *Inflamm Bowel Dis*. 2019 Oct 18;25(11):1764–72.
123. Simon TG, Van Der Sloot KWJ, Chin SB, Joshi AD, Lochhead P, Ananthakrishnan AN, et al. IRGM gene variants modify the relationship between visceral adipose tissue and NAFLD in patients with Crohn’s disease. *Inflamm Bowel Dis*. 2018 Oct 1;24(10):2247–57.

124. Salari N, Darvishi N, Mansouri K, Ghasemi H, Hosseinian-Far M, Darvishi F, et al. Association between PNPLA3 rs738409 polymorphism and nonalcoholic fatty liver disease: a systematic review and meta-analysis. *BMC Endocr Disord*. 2021 Dec 1;21(1).
125. Mancina RM, Spagnuolo R, Milano M, Brogneri S, Morrone A, Cosco C, et al. PNPLA3 148M Carriers with Inflammatory Bowel Diseases Have Higher Susceptibility to Hepatic Steatosis and Higher Liver Enzymes. *Inflamm Bowel Dis*. 2016 Jan 1;22(1):134–40.
126. Abenavoli L, Giubilei L, Procopio AC, Spagnuolo R, Lizza F, Boccuto L, et al. Gut Microbiota in Non-Alcoholic Fatty Liver Disease Patients with Inflammatory Bowel Diseases: A Complex Interplay. Vol. 14, *Nutrients*. MDPI; 2022.
127. Yang M, Gu Y, Li L, Liu T, Song X, Sun Y, et al. Bile acid–gut microbiota axis in inflammatory bowel disease: From bench to bedside. Vol. 13, *Nutrients*. MDPI; 2021.
128. Lin A, Roth H, Anyane-Yeboa A, Rubin DT, Paul S. Prevalence of nonalcoholic fatty liver disease in patients with inflammatory bowel disease: A systematic review and meta-analysis. Vol. 27, *Inflammatory Bowel Diseases*. Oxford University Press; 2021. p. 947–55.
129. Martínez-Domínguez SJ, García-Mateo S, Laredo V, Gargallo-Puyuelo CJ, Gallego Llera B, López de la Cruz J, et al. Liver Fibrosis in Non-Alcoholic Fatty Liver Disease and Progression to Hepatocellular Carcinoma in Patients with Inflammatory Bowel Disease: A Systematic Review. *Cancers (Basel)*. 2023 Jun 27;15(13):3367.
130. Heyens LJM, Busschots D, Koek GH, Robaey G, Francque S. Liver Fibrosis in Non-alcoholic Fatty Liver Disease: From Liver Biopsy to Non-invasive Biomarkers in Diagnosis and Treatment. *Front Med (Lausanne)*. 2021 Apr 14;8.
131. Onwuzo S, Boustany A, Saleh M, Gupta R, Onwuzo C, Mascarenhas Monteiro J, et al. Increased Risk of Non-Alcoholic Steatohepatitis in Patients with Inflammatory Bowel Disease: A Population-Based Study. *Cureus*. 2023 Mar 7;
132. Zamani M, Alizadeh-Tabari S, Singh S, Loomba R. Meta-analysis: prevalence of, and risk factors for, non-alcoholic fatty liver disease in patients with inflammatory bowel disease. *Aliment Pharmacol Ther*. 2022 Apr 1;55(8):894–907.
133. Brühl J, Schirren M, Weiß C, Antoni C, Böcker U. Prospective noninvasive analysis of hepatic fibrosis in patients with Crohn’s disease: Correlation of transient elastography and laboratory-based markers. Vol. 23, *European Journal of Gastroenterology and Hepatology*. 2011. p. 923–30.

134. Thin LWY, Lawrance IC, Spilsbury K, Kava J, Olynyk JK. Detection of liver injury in IBD using transient elastography. *J Crohns Colitis*. 2014 Jul 1;8(7):671–7.
135. Arieira C, Monteiro S, Xavier S, Dias De Castro F, Magalhães J, Moreira MJ, et al. Hepatic steatosis and patients with inflammatory bowel disease: When transient elastography makes the difference. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 2019 Aug 1;31(8):998–1003.
136. Meijer B, van Everdingen CK, Ramsoekh D, Stedman C, Frampton CMA, Mulder CJJ, et al. Transient elastography to assess liver stiffness in patients with inflammatory bowel disease. *Digestive and Liver Disease*. 2018 Jan 1;50(1):48–53.
137. Mancina RM, De Bonis D, Pagnotta R, Cosco C, Cosco V, Montalcini T, et al. Ulcerative Colitis as an Independent Risk Factor for Hepatic Steatosis. *Gastroenterology Nursing*. 2020 Jul 1;43(4):292–7.
138. Saroli Palumbo C, Restellini S, Chao CY, Aruljothy A, Lemieux C, Wild G, et al. Screening for nonalcoholic fatty liver disease in inflammatory bowel diseases: A cohort study using transient elastography. *Inflamm Bowel Dis*. 2019 Jan 1;25(1):124–33.
139. Magri S, Paduano D, Chicco F, Cingolani A, Farris C, Delogu G, et al. Nonalcoholic fatty liver disease in patients with inflammatory bowel disease: Beyond the natural history. *World J Gastroenterol*. 2019 Oct 7;25(37):5676–86.
140. Yen HH, Su PY, Huang SP, Wu L, Hsu TC, Zeng YH, et al. Evaluation of non-alcoholic fatty liver disease in patients with inflammatory bowel disease using controlled attenuation parameter technology: A Taiwanese retrospective cohort study. *PLoS One*. 2021 May 1;16(5 May).
141. Trifan A, Stafie R, Rotaru A, Stratina E, Zenovia S, Nastasa R, et al. Screening for Liver Steatosis and Fibrosis in Patients with Inflammatory Bowel Disease Using Vibration Controlled Transient Elastography with Controlled Attenuation Parameter. *J Clin Med*. 2022 Oct 1;11(19).
142. Kani HT, Deliktas I, Yilmaz Y. Prevalence of fatty liver disease in patients with inflammatory bowel disease: a transient elastography study on the basis of a controlled attenuation parameter. *Marmara Medical Journal*. 2019 May 31;32(2):68–70.
143. van Lingen E, Tushuizen ME, Steenhuis MEJ, van Deynen T, Martens J, Morales DDI, et al. Disease activity in inflammatory bowel disease patients is associated with increased liver fat content and liver fibrosis during follow-up. *Int J Colorectal Dis*. 2022 Feb 17;37(2):349–56.

144. Thin LWY, Lawrance IC, Spilsbury K, Kava J, Olynyk JK. Detection of liver injury in IBD using transient elastography. *J Crohns Colitis*. 2014 Jul 1;8(7):671–7.
145. Magri S, Paduano D, Chicco F, Cingolani A, Farris C, Delogu G, et al. Nonalcoholic fatty liver disease in patients with inflammatory bowel disease: Beyond the natural history. *World J Gastroenterol*. 2019 Oct 7;25(37):5676–86.
146. Trifan A, Stafie R, Rotaru A, Stratina E, Zenovia S, Nastasa R, et al. Screening for Liver Steatosis and Fibrosis in Patients with Inflammatory Bowel Disease Using Vibration Controlled Transient Elastography with Controlled Attenuation Parameter. *J Clin Med*. 2022 Oct 1;11(19).
147. Lertnawapan R, Chonprasertsuk S, Siramolpiwat S, Jatuworapruk K. Correlation between Cumulative Methotrexate Dose, Metabolic Syndrome and Hepatic Fibrosis Detected by FibroScan in Rheumatoid Arthritis Patients. *Medicina (B Aires)*. 2023 May 26;59(6):1029.
148. Dioguardi Burgio M, Ronot M, Reizine E, Rautou PE, Castera L, Paradis V, et al. Quantification of hepatic steatosis with ultrasound: promising role of attenuation imaging coefficient in a biopsy-proven cohort. *Eur Radiol*. 2020 Apr 1;30(4):2293–301.
149. Tada T, Kumada T, Toyoda H, Kobayashi N, Sone Y, Oguri T, et al. Utility of attenuation coefficient measurement using an ultrasound-guided attenuation parameter for evaluation of hepatic steatosis: Comparison with MRI-Determined proton density fat fraction. *American Journal of Roentgenology*. 2019 Feb 1;212(2):332–41.
150. Bessissow T, Le NH, Rollet K, Afif W, Bitton A, Sebastiani G. Incidence and Predictors of Nonalcoholic Fatty Liver Disease by Serum Biomarkers in Patients with Inflammatory Bowel Disease. *Inflamm Bowel Dis*. 2016 May 31;22(8):1937–44.
151. Berzigotti A, Tsochatzis E, Boursier J, Castera L, Cazzagon N, Friedrich-Rust M, et al. EASL Clinical Practice Guidelines on non-invasive tests for evaluation of liver disease severity and prognosis – 2021 update. *J Hepatol*. 2021 Sep 1;75(3):659–89.
152. Shin WG, Park SH, Jang MK, Hahn TH, Kim JB, Lee MS, et al. Aspartate aminotransferase to platelet ratio index (APRI) can predict liver fibrosis in chronic hepatitis B. *Digestive and Liver Disease*. 2008 Apr;40(4):267–74.
153. Fraquelli M, Branchi F, Cribiù FM, Orlando S, Casazza G, Magarotto A, et al. The role of ultrasound elasticity imaging in predicting ileal fibrosis in Crohn’s disease patients. *Inflamm Bowel Dis*. 2015;21(11):2605–12.

154. Chen YJ, Mao R, Li XH, Cao QH, Chen ZH, Liu BX, et al. Real-time shear wave ultrasound elastography differentiates fibrotic from inflammatory strictures in patients with Crohn's disease. *Inflamm Bowel Dis*. 2018;24(10):2183–90.
155. Quaia E, Gennari AG, Cova MA, van Beek EJR. Differentiation of Inflammatory from Fibrotic Ileal Strictures among Patients with Crohn's Disease Based on Visual Analysis: Feasibility Study Combining Conventional B-Mode Ultrasound, Contrast-Enhanced Ultrasound and Strain Elastography. *Ultrasound Med Biol* [Internet]. 2018;44(4):762–70. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.ultrasmedbio.2017.11.015>
156. Ding S si, Fang Y, Wan J, Zhao CK, Xiang LH, Liu H, et al. Usefulness of Strain Elastography, ARFI Imaging, and Point Shear Wave Elastography for the Assessment of Crohn Disease Strictures. *Journal of Ultrasound in Medicine*. 2019;38(11):2861–70.

VII Spis tabel, rycin i wykresów.

Tabela 1. Klasyfikacja kliniczna ciężkości rzutów wrzodziejącego zapalenie jelita grubego według Truelove'a i Wittsa w modyfikacji ECCO (18).	10
Tabela 2. Skala Schroedera / skala Mayo (21).	11
Tabela 3. Montrealska klasyfikacja rozległości wrzodziejącego zapalenia jelita grubego (23).	11
Tabela 4. Montrealska klasyfikacja nasilenia wrzodziejącego zapalenia jelita grubego (23).	12
Tabela 5. Klasyfikacja Montrealska choroby Leśniowskiego-Crohna (23).	16
Tabela 6. Biochemiczne wskaźniki i indeksy oceny stłuszczenia wątroby.	36
Tabela 7. Skala METAVIR (110).	43
Tabela 8. Charakterystyka pacjentów z nieswoistymi chorobami zapalnymi jelit z podziałem na wrzodziejące zapalenie jelita grubego i chorobę Leśniowskiego-Crohna.	47
Tabela 9. Leczenie farmakologiczne stosowane obecnie u pacjentów z IBD.	49
Tabela 10. Leczenie farmakologiczne stosowane w przeszłości.	49
Tabela 11. Wyniki badań laboratoryjnych pacjentów z IBD (wyniki przedstawiono w formie: średnie wartości \pm odchylenie standardowe; wartość minimalna – wartość maksymalna).	50
Tabela 12. Średnie wartości sztywności wątroby (wyrażone w kPa) u pacjentów z nieswoistymi chorobami zapalnymi jelit (IBD), wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego (UC), chorobą Leśniowskiego-Crohna (CD).	57
Tabela 13. Charakterystyka pacjentów ze zwłóknieniem wątroby w elastografii odpowiadającym F2.	58
Tabela 14. Średnie wartości elastyczności miąższu wątroby [kPa] u pacjentów IBD, UC, CD z cechami stłuszczenia wątroby w USG lub bez cech stłuszczenia.	61
Tabela 15. Korelacja pomiarów średniej elastyczności miąższu wątroby mierzonej w 2D-SWE, a stosowaną farmakoterapią w IBD.	62
Tabela 16. Średnie wartości SSp.PLUS (m/s) u pacjentów z IBD, UC, CD.	63
Tabela 17. Średnie wartości SSp.PLUS (m/s) u pacjentów z IBD w zależności od obecności stłuszczenia wątroby w obrazie ultrasonograficznym.	63
Tabela 18. Średnie wartości SSp.PLUS dla pacjentów z UC i CD z cechami stłuszczenia wątroby w USG lub bez cech stłuszczenia.	64
Tabela 19. Średnie wartości Att.PLUS [dB/cm/MHz] u pacjentów z IBD, UC, CD.	69
Tabela 20. Średnie wartości Att.PLUS u pacjentów z IBD w zależności od obecności stłuszczenia wątroby w obrazie ultrasonograficznym.	69

Tabela 21. Średnie wartości Att.PLUS dla pacjentów z UC i CD z cechami stłuszczenia wątroby w USG lub bez cech stłuszczenia.....	70
Tabela 22. Korelacje wartości wskaźnika FIB-4 z pomiarami SWE, SSp.PLUS, Att.PLUS u pacjentów z IBD.....	76
Tabela 23. Korelacje wartości wskaźnika NFS z pomiarami SWE, SSp.PLUS, Att.PLUS u pacjentów z IBD.....	77
Tabela 24. Zależność średnich pomiarów elastyczności wątroby w pomiarach 2D-SWE od BARD score.	78
Tabela 25. Biochemiczne wskaźniki włóknienia wątroby u pacjentów z IBD, u których wykryto istotne zwłóknienie (F2) w trakcie 2D-SWE.....	79
Rycina 1. Manifestacje pozajelitowe, komplikacje nieswoistych chorób zapalnych jelit lub ich leczenia oraz stany współtowarzyszące (4, 42).....	21
Rycina 2. Zaburzenia wątrobowo-jelitowe współwystępujące z nieswoistymi chorobami zapalnymi jelit wg Restellini i wsp. (7).....	22
Rycina 3. Techniki elastografii ultrasonograficznej.	29
Rycina 4. Schemat działania impulsów w trakcie wykonywania różnych technik elastografii. Na podstawie Sigrist R. i współ. (61).....	29
Rycina 5. Obraz elastografii wątroby przy użyciu 2D-SWE (materiał własny).	33
Rycina 6. Pomiar elastyczności miększu wątroby u pacjenta z IBD za pomocą dwuwymiarowej elastografii fali poprzecznej (materiał własny).	54
Rycina 7. Pomiar SSp.PLUS i Att.PLUS za pomocą aparatu Aixplorer MACH30 Supersonic Imagine (Hologic) (materiał własny).	55
Wykres 1. Rozkład procentowy pacjentów z wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego w zależności od wartości BMI [kg/m ²].	48
Wykres 2. Rozkład procentowy pacjentów z chorobą Leśniowskiego-Crohna w zależności od wartości BMI [kg/m ²].	48
Wykres 3. Rozkład procentowy pacjentów z IBD w zależności od występowania stłuszczenia wątroby w badaniu ultrasonograficznym.	51

Wykres 4. Pacjenci z IBD i średnimi pomiarami SWE < 7,1 kPa w zależności od średniej wartości elastyczności wątroby w 2D-SWE (kPa).....	58
Wykres 5. Zależność średnich wartości elastyczności miększu wątroby mierzonego podczas elastografii SWE (kPa), a płcią pacjentów z IBD (1 – kobiety; 2 – mężczyźni).	59
Wykres 6. Zależność średnich wartości elastyczności miększu wątroby mierzonego podczas elastografii SWE (kPa), a płcią pacjentów z CD (1 – kobiety; 2 – mężczyźni).....	59
Wykres 7. Zależność pomiarów SSp.PLUS względem obecności cech stłuszczenia wątroby w obrazie ultrasonograficznym u pacjentów z IBD (0 – brak stłuszczenia; 1 – obecne stłuszczenie).	64
Wykres 8. Zależność pomiarów SSp.PLUS [m/s] od obecności cech stłuszczenia wątroby w badaniu ultrasonograficznym u pacjentów z UC (0 – brak stłuszczenia; 1 – obecne stłuszczenie).	65
Wykres 9. Zależność pomiarów SSp.PLUS [m/s] od obecności cech stłuszczenia wątroby w badaniu ultrasonograficznym u pacjentów z CD (0 – brak stłuszczenia; 1 – obecne stłuszczenie).	65
Wykres 10. Ujemna korelacja pomiarów pomiędzy pomiarami SSp.PLUS [m/s], a wartościami BMI [kg/m ²] u pacjentów z IBD.....	67
Wykres 11. Ujemna korelacja między pomiarami SSp.PLUS [m/s], a obwodem talii [cm] pacjentów z IBD.....	67
Wykres 12. Zależność pomiarów Att.PLUS [dB/cm/MHz] od obecności cech stłuszczenia wątroby w obrazie ultrasonograficznym u pacjentów z IBD.	70
Wykres 13. Zależność pomiarów Att.PLUS [dB/cm/MHz] od obecności stłuszczenia wątroby w badaniu ultrasonograficznym u pacjentów z UC (p=0,00045) (0 – brak stłuszczenia; 1 – obecne stłuszczenie).....	71
Wykres 14. Zależność pomiarów Att.PLUS [dB/cm/MHz] od obecności stłuszczenia wątroby w badaniu ultrasonograficznym u pacjentów z CD – brak istotności statystycznej (p=0,187) (0 – brak stłuszczenia; 1 – obecne stłuszczenie).	71
Wykres 15. Dodatnia korelacja pomiarów Att.PLUS [dB/cm/MHz] z wartościami BMI [kg/m ²] u pacjentów z IBD.	72
Wykres 16. Ujemna korelacja pomiędzy wartościami HSI a pomiarami SSp.PLUS [m/s] w grupie pacjentów z IBD.....	74
Wykres 17. Dodatnia korelacja pomiędzy wartościami HSI, a pomiarami Att.PLUS [dB/cm/MHz] w grupie pacjentów z IBD.	75

VII Streszczenie w języku polski.

Pacjenci z nieswoistymi chorobami zapalnymi jelit (IBD) są grupą o podwyższonym ryzyku rozwoju patologii wątroby, w tym stłuszczenia z dużym prawdopodobieństwem zwłóknienia. Biopsja wątroby w dalszym ciągu pozostaje złotym standardem w ocenie patologii wątroby, ale jej ograniczeniem jest możliwość powikłań. Wśród nieinwazyjnych metod oceny stłuszczenia i włóknienia wątroby znajdują się wskaźniki biochemiczne oraz techniki elastografii. Najlepiej poznaną techniką jest elastografia dynamiczna (urządzenie Fibroscan), umożliwiająca ocenę i stopniowanie zwłóknienia wątroby oraz jej stłuszczenia (pomiar CAP). Dwuwymiarowa elastografia fal poprzecznych (2D-SWE) jest jedną z najnowszych nieinwazyjnych technik pozwalających na ocenę włóknienia wątroby.

Cel: Ocena częstości występowania zwłóknienia wątroby (\geq F2 w skali METAVIR) u pacjentów z IBD przy użyciu elastografii 2D-SWE. Ocena związku pomiarów sztywności wątroby z czynnikami potencjalnie mogącymi wpływać na stłuszczenie i zwłóknienie. Ewaluacja pomiarów SSp.PLUS i Att.PLUS do oceny stłuszczenia wątroby. Oszacowanie korelacji między pomiarami dokonywanymi w trakcie 2D-SWE, a wskaźnikami biochemicznymi włóknienia wątroby.

Materiał i metody: Grupę badaną stanowiło 93 pacjentów (49 z wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego – UC, 44 z chorobą Leśniowskiego Crohna – CD), w tym 44 kobiety, 55 mężczyzn w średnim wieku 34,4 lat, ze średnim czasem trwania choroby 10,9 lat. U wszystkich pacjentów przeprowadzono ankietę dotyczącą przebiegu choroby, oceniono obecność stłuszczenia wątroby w badaniu USG, wykonano elastografię SWE, pomiary SSp.PLUS, Att.PLUS, obliczono wskaźniki HSI, FIB-4, NFS, APRI, BARD score.

Wyniki: W grupie 93 pacjentów z IBD istotne włóknienie (F2) występowało u 5 osób (5,48%), w tym u 4 mężczyzn z CD (3 po zabiegu resekcji jelita cienkiego). Obserwowano wyższe wartości średnich pomiarów sztywności wątroby (ang. *liver stiffness measurment* – LSM) u mężczyzn w porównaniu do kobiet ($5,58 \pm 1,04$ vs $4,81 \pm 0,99$; $p=0,00045$) w grupie pacjentów IBD ogółem, jak również w grupie pacjentów z UC i CD. W badanej grupie nie wykazano korelacji pomiarów LSM z wiekiem pacjentów (UC $p=0,984$; CD $p=0,644$), BMI ($p=0,38$; UC $p=0,583$; CD $p=0,518$) czasem trwania IBD ($p=0,895$), przebytym zabiegiem operacyjnym ($p=0,061$), stosowaną obecnie lub w przeszłości farmakoterapią ($p>0,05$). Nie wykazano

istotnych statystycznie różnic w pomiarach LSM między pacjentami z IBD i stłuszczeniem wątroby, a pacjentami bez stłuszczenia wątroby ($p=0,721$; UC $p=0,845$; CD $p=0,634$). Wykazano istotną zależność pomiarów SSp.PLUS między pacjentami z cechami stłuszczenia wątroby w USG, a tymi bez stłuszczenia ($p<0,05$; UC $p<0,05$; CD $p<0,05$). Wykazano istotną zależność między pomiarami Att.PLUS a stłuszczeniem wątroby w grupie IBD ($p<0,05$), UC ($p<0,05$), ale nie u chorych z CD ($p=0,187$). Na podstawie podwyższonych wskaźników biochemicznych włóknienia wątroby zidentyfikowano tylko jednego pacjenta z istotnym włóknieniem wątroby.

Wnioski: U większości pacjentów z IBD nie wykazano istotnego włóknienia wątroby. Nieliczni pacjenci z istotnym włóknieniem (F2) wątroby w większości byli mężczyznami z CD. Potrzebne są badania określające przyczyny zwłóknienia wątroby, inne niż stłuszczeniowa choroba wątroby, u pacjentów z IBD. Elastografii fali poprzecznej jest dobrą techniką diagnozowania i monitorowania zwłóknienia wątroby, a prezentowane badanie jest pierwszym dostępnym, które oceniało pacjentów z IBD za jej pomocą. Pomiary SSp.PLUS i Att.PLUS, jako badania ilościowe, mogą posłużyć jedynie jako pomocnicze w diagnozowaniu i monitorowaniu stłuszczenia wątroby u pacjentów z IBD.

VIII Streszczenie w języku angielski.

Abstract:

Patients with inflammatory bowel diseases (IBD) are at increased risk of developing liver pathologies, including steatosis with a high probability of fibrosis. Liver biopsy is still the gold standard in the assessment of liver pathology, but its limitation is the possible complications. Among the non-invasive methods for assessing fatty liver fibrosis and fibrosis are biochemical indicators and elastography techniques. Dynamic elastography (Fibroscan device) is a well-known technique, enabling the assessment and gradation of liver fibrosis and steatosis (CAP measurement). Two-dimensional shear wave elastography (2D-SWE) is one of the newest non-invasive techniques for assessing liver fibrosis.

Aim: To assess the incidence of hepatic fibrosis (METAVIR F2 \geq) in IBD patients using 2D-SWE elastography. Assessment of correlation between liver stiffness measurements (LSM) with potential factors of steatosis and fibrosis in IBD. To evaluate SSp.PLUS and Att.PLUS measurements implications in hepatic steatosis in IBD patients. To assess correlation between measurements made during 2D-SWE and biochemical indicators of liver fibrosis.

Material and methods: The study group consisted of 93 patients (49 with ulcerative colitis - UC; 44 with Crohn's disease). Including 44 women, 55 men, with mean age 34.4 years, with an average duration of disease 10.9 years. In all patients, a questionnaire was conducted on the course of the disease, abdominal ultrasound to assess liver steatosis and then SWE elastography was performed with SSp.PLUS, Att.PLUS measurement. HSI, FIB-4, NFS, APRI, BARD score was calculated.

Results: In a group of 93 patients with IBD, significant fibrosis (F2) was present in 5 subjects (5.48%), including 4 men with CD (3 after small intestine resection). Mean liver stiffness measurements were significantly higher in men than in woman (5.58 ± 1.04 vs. 4.81 ± 0.99 $p=0.00045$) in IBD group as well as UC and CD. In the study group, there was no significant correlation between LSM measurements and patients age (UC $p = 0.984$; CD $p=0.644$), BMI ($p=0.38$; UC $p=0.583$; CD $p=0.518$), IBD duration ($p=0.895$), previous surgery ($p=0.061$), current or past pharmacotherapy ($p>0.05$). There were no statistically significant differences in LSM measurements between patients with IBD with fatty liver disease in comparison to patients without hepatic steatosis ($p=0.721$; UC $p=0.845$; CD $p=0.634$). Significant association

between SSp.PLUS measurements between patients with IBD and hepatic steatosis compared to IBD without fatty liver in USG was shown ($p < 0.05$; UC $p < 0.05$; CD $p < 0.05$). In IBD, UC groups, but not CD, there were significant association between Att.PLUS measurements and hepatic steatosis (IBD < 0.05 ; UC ($p < 0.05$; CD $p = 0.187$). Based on elevated biochemical indicators of liver fibrosis, only one patient with significant liver fibrosis was identified.

Conclusions: The majority of patients with IBD did not show significant liver fibrosis. The few patients with significant liver fibrosis (F2) were mostly men with CD. Further research is required into other than hepatic steatosis causes of liver fibrosis in IBD patients. Shear wave elastography is a good, non-invasive technique for diagnosing and monitoring liver fibrosis. The presented study is the first available which evaluates IBD patients by 2D-SWE. The SSp.PLUS and Att.PLUS measurements, as quantitative methods, can only be used as an auxiliary in the diagnosis and monitoring IBD with hepatic steatosis.

IX Załączniki.

IX 1. Ankieta dla pacjentów biorących udział w badaniu.

IX 2. Zgoda Komisji Bioetycznej.