

Wytyczne postępowania w nieswoistych chorobach zapalnych jelit



Witold Bartnik

w imieniu i z upoważnienia ekspertów powołanych
przez konsultanta krajowego w dziedzinie gastroenterologii
(prof. Krzysztof Linke, prof. Roman Tomecki)

oraz

Komisji ds. Wytycznych Zarządu Głównego
Polskiego Towarzystwa Gastroenterologii
(prof. Grażyna Rydzewska, prof. Andrzej Dąbrowski, dr Tomasz Marek)

Warszawa 2007

Choroby określane mianem nieswoistych zapaleń jelit obejmują wrzodziejące zapalenie jelita grubego (łac. *colitis ulcerosa*), chorobę Leśniowskiego-Crohna i nieokreślone zapalenie okrężnicy (ang. *indeterminate colitis* – IC). Wspólną ich cechą jest nieznaną pierwotną przyczyną wywołującą i złożoną patogenezą wieloczynnikową. Obecnie przyjmuje się, że w rozwoju nieswoistych zapaleń jelit uczestniczą czynniki genetyczne, środowiskowe i immunologiczne [1].

O udziale czynnika genetycznego świadczy rodzinne występowanie *colitis ulcerosa* i choroby Leśniowskiego-Crohna, obserwowane w 5–10% przypadków. Znane jest także położenie (*loci*) genów podatności na te choroby w obrębie chromosomów 1, 5, 6, 12, 14, 16 i 19 [2]. Z *colitis ulcerosa* wiąże się gen w miejscu oznaczonym symbolem IBD2 na chromosomie 12, a z chorobą Leśniowskiego-Crohna gen NOD2/CARD15 położony na chromosomie 16 [3, 4]. Ten drugi gen należy do rodziny NOD1/APAF1 odgrywającej rolę w odpowiedzi ustroju na działanie antygenów bakteryjnych. Obecność dwóch alleli zmutowanego genu zwiększa ryzyko zachorowania na chorobę Leśniowskiego-Crohna aż 20–40-krotnie. Mutacje NOD2/CARD15 warunkują wcześniejszy początek choroby, jej krętniczą lokalizację i tendencję do tworzenia zwężeń jelita. Dużą ekspresję tego genu wykazano w komórkach Panetha, najliczniejszych w jelicie cienkim, w którym pełnią funkcję obronną przed bakteriami jelitowymi. Mechanizm tej obrony polega m.in. na wytwarzaniu czynnika martwicy nowotworów α (TNF- α) i defensyn [5]. W 2004 r. opisano inne geny związane z nieswoistymi zapaleniami jelit – DLG5 i OCTN1/2, lecz ich rola nie została do końca wyjaśniona.

Najważniejszym czynnikiem środowiskowym, uczestniczącym w patogenezie nieswoistych zapaleń jelit, są bakterie wchodzące w skład flory jelitowej. Niedawno kilka grup badaczy potwierdziło, że flora bakteryjna w tych chorobach różni się ilościowo i jakościowo od bakterii występujących u osób zdrowych. W zapaleniach jelit szczególną rolę mogą odgrywać niektóre szczepy *Escherichia coli* i *Bacteroides vulgatus* [6]. Udział zaburzeń immunoregulacji w patogenezie chorób zapalnych został już udowodniony. Liczne badania wykazały, że w tkankach zmienionych w przebiegu *colitis ulcerosa* i choroby Leśniowskiego-Crohna zachodzi wzmożona aktywacja komórek T-pomocniczych (Th) o fenotypie CD4+. Pobudzone komórki Th wytwarzają zwiększone ilości cytokin, od których zależy dalszy przebieg odpowiedzi immunologicznej. We wrzodziejącym zapaleniu jelita grubego dominuje subpopulacja komórek Th2, produkujących interleukiny IL-4, IL-5, IL-6 i IL-10, odpowiedzialne za humoralny typ odpowiedzi ze zwiększoną syntezą przeciwciał. Jednym z rodzajów przeciwciał są autoprzeciwciała przeciwko okołojądrowemu antygenowi granulocytów (pANCA),

obecne w 30–80% przypadków. W chorobie Leśniowskiego-Crohna przeważają komórki Th1 i odpowiedź typu komórkowego uwarunkowana cytokinami prozapalnymi, takimi jak IL-2, TNF- α i INF- γ . Istotnym czynnikiem patogennym w tej chorobie jest też zahamowanie apoptozy komórek T. Zmniejszona apoptoza oznacza utratę kontroli tych komórek nad odpowiedzią immunologiczną i stałe podtrzymywanie zapalenia w ścianie jelit. Przeciwciałami charakterystycznymi dla choroby Leśniowskiego-Crohna są przeciwciała przeciwko *Saccharomyces cerevisiae* (ASCA).

Najnowsze badania genetyczne u ludzi i badania czynnościowe u myszy wskazują, że kluczową rolę w patogenezie nieswoistych zapaleń jelit mogą odgrywać interleukina 23 i jej receptor IL-23R [7]. Mediatorami zapalenia wytwarzanymi pod wpływem IL-23 są interleukiny 17 i 6 [8].

I. Wrzodziejące zapalenie jelita grubego

I.1. Definicja

Wrzodziejące zapalenie jelita grubego (łac. *colitis ulcerosa*) jest rozlanym, nieswoistym procesem zapalnym błony śluzowej odbytnicy lub odbytnicy i okrężnicy, prowadzącym w części przypadków do powstania owrzodzeń.

I.2. Epidemiologia

Zapadalność na *colitis ulcerosa* jest mniej więcej stała i wynosi w Europie ok. 10 przypadków na 100 tys. ludności rocznie. W Polsce nie ma precyzyjnych danych nt. epidemiologii tej choroby. Zapadają na nią ludzie młodzi, bez wyraźnej przewagi którejkolwiek z płci. Szczyt zachorowań przypada na ludzi w wieku 20–40 lat.

I.3. Klasyfikacja montrealaska

W 2005 r. na Światowym Kongresie Gastroenterologii w Montrealu zaproponowano klasyfikację *colitis ulcerosa*, opartą na dwóch kryteriach:

- 1) rozległości zmian w jelicie grubym,
- 2) ciężkości rzutu (zaostrenia) choroby [9].

Klasyfikację tę przedstawiono w tab. I–II. Wyróżniono też nieokreślone zapalenie jelita grubego (IC) z zastrzeżeniem, że postać tę można rozpoznać dopiero po usunięciu i zbadaniu okrężnicy. Dla przypadków nieoperowanych, w których nie występują klasyczne cechy *colitis ulcerosa* lub choroby Leśniowskiego-Crohna, zarezerwowano określenie *nieswoista choroba zapalna jelita grubego – typ niesklasyfikowany*.

I.4. Objawy i przebieg

Colitis ulcerosa zaczyna się podstępnie lub nagle. Pierwszymi, a zarazem najczęstszymi objawami są bie-

Tabela I. Montrealska klasyfikacja *colitis ulcerosa* wg zakresu zmian w jelicie grubym

Symbol	Nazwa	Opis zmian
E1	<i>proctitis ulcerosa</i>	zmiany ograniczone do odbytnicy
E2	lewostronne (dystalne) <i>colitis ulcerosa</i>	zmiany położone dystalnie do zagięcia śledzionowego
E3	rozległe <i>colitis ulcerosa</i> (w tym <i>pancolitis</i>)	zmiany położone proksymalnie do zagięcia śledzionowego

Tabela II. Montrealska klasyfikacja *colitis ulcerosa* wg ciężkości rzutu (zaostrenia)

Symbol	Nazwa	Opis objawów
S0	remisja kliniczna	postać bezobjawowa
S1	łagodny (lekki) rzut <i>colitis ulcerosa</i>	do 4 stolców/dobę z krwią lub bez krwi, bez objawów ogólnych, prawidłowe OB
S2	umiarkowany (średniociężki) rzut <i>colitis ulcerosa</i>	ponad 4 stolce/dobę z krwią, miernie nasilone objawy ogólne
S3	ciężki rzut <i>colitis ulcerosa</i>	6 lub więcej stolców/dobę, tętno >90/min, ciepłota $\geq 37,5^{\circ}\text{C}$, Hb < 10,5 g%, OB ≥ 30 mm/godz.

gunka i domieszka krwi w kale. W aktywnym zapaleniu całej okrężnicy krwawienie jest znaczne, a liczba wypróżnień może sięgać 20 na dobę. Pacjenci ze zmianami ograniczonymi do odbytnicy (łac. *proctitis ulcerosa*) mogą mieć prawidłowy rytm wypróżnień, a nawet zaparcie stolca. Jedynym objawem choroby jest wówczas krwawienie.

Stan przedmiotowy większości pacjentów jest dobry. W cięższych przypadkach może być obecne odwodnienie, gorączka, tachykardia, obrzęki oraz rozlana lub miejscowa bolesność uciskowa jamy brzusznej. Ponadto badanie przedmiotowe może ujawnić różne powikłania jelitowe i/lub pozajelitowe, o których będzie mowa w dalszej części wytycznych.

Wrzodziejące zapalenie jelita grubego przebiega najczęściej w postaci ostrego rzutu przedzielonych okresami pełnej remisji. Przyczynami nawrotów bywają stresse psychiczne, zmiany w sposobie odżywiania, leki przeciwbólowe (zwłaszcza niesteroidowe leki przeciwzapalne), zakażenia pokarmowe oraz infekcje innych narządów leczone antybiotykami.

I.5. Badania dodatkowe

Poza rutynowymi badaniami składu morfologicznego krwi obwodowej, szybkości opadania krwinek czerwonych, białka C-reaktywnego (CRP) oraz stężeń elektrolitów i frakcji białkowych, chorzy z *colitis ulcerosa* wymagają okresowych oznaczeń aktywności fosfatazy zasadowej, GGTP i stężenia bilirubiny w surowicy krwi. Wykonuje się je w celu oceny aktywności choroby, określenia niedoborów oraz wczesnego uchwycenia powikłań ze strony wątroby i dróg żółciowych przebiegających z cholestazą.

W każdym przypadku krwistej biegunki obowiązują możliwie wszechstronne badania bakteriologiczne i pa-

razytologiczne kału. W szczególności konieczne są posiewy w kierunku *Salmonella*, *Shigella* i *Camphylobacter* oraz kilkakrotna ocena mikroskopowa stolca na obecność pasożytów.

Obowiązkowym badaniem jest wziernikowanie odbytnicy i dystalnej esicy, wykonane za pomocą sztywnego aparatu bądź fibrosigmoidoskopu. Pierwsze wziernikowanie powinno być przeprowadzone bez żadnego przygotowania, gdyż zabiegi czyszczące jelito (zwłaszcza wlewki fosforanowe) mogą zmieniać obraz endoskopowy. W czasie wziernikowania obowiązuje pobranie wycinków do badania histopatologicznego. Główne cechy mikroskopowe, spostrzegane w różnych fazach *colitis ulcerosa* przedstawiono w tab. III.

Do klasycznych badań radiologicznych wykonywanych u chorych z wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego należą zdjęcia przeglądowe jamy brzusznej i doodbytniczy wlew kontrastowy. Celem tych badań jest nie tyle potwierdzenie rozpoznania, co ocena rodzaju i zakresu zmian jelitowych. U chorych z ciężkim rzutem *colitis ulcerosa* wlew doodbytniczy jest przeciwwskazany. Można wtedy wykorzystać inne badania diagnostyczne, takie jak ultrasonografia (USG), tomografia komputerowa (TK) i obrazowanie za pomocą rezonansu magnetycznego (MRI).

I.6. Powikłania jelitowe

Najczęstszym miejscowym powikłaniem wrzodziejącego zapalenia jelita grubego jest polipowatość zapalna (pseudopolipowatość), stwierdzana klinicznie u ok. 15% chorych. Powikłanie to jest wyrazem ciężkiego uszkodzenia błony śluzowej i może powstać już w czasie pierwszego rzutu choroby.

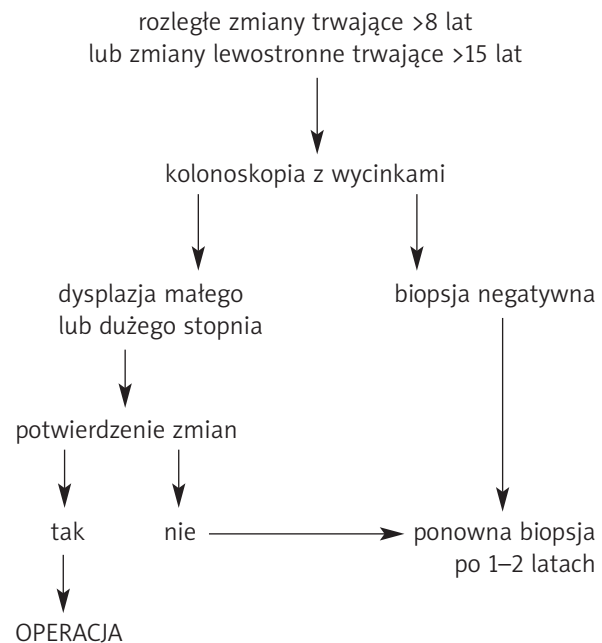
Groźnym, potencjalnie śmiertelnym powikłaniem jest ostre rozdęcie okrężnicy (łac. *dilatatio coli acuta*,

Tabela III. Diagnostyka *colitis ulcerosa* na podstawie biopsji odbytnicy (wg Morsona, 1981)

Faza aktywna
nierówna powierzchnia błony śluzowej pokryta wydzieliną ropną
przerwanie ciągłości nabłonka w miejscach owrzodzeń
zwiększona liczba limfocytów i plazmacytów w blaszce właściwej błony śluzowej
ogniskowe nacieki granulocytowe i ropnie krypt
przekrwienie
zmniejszenie liczby komórek kubkowych wytwarzających śluz
Faza gojenia
zmniejszanie się stopnia przekrwienia
stopniowe ustępowanie nacieków granulocytowych i ropni krypt
odnowa komórek kubkowych
odnowa nabłonka z przywróceniem jego ciągłości
zmniejszenie się liczby limfocytów i plazmacytów
Faza remisji
utrata równoległości i rozgałęzianie się cew gruczołowych
skrócenie i rozdzielenie cew gruczołowych (zanik śluzówki)
ścienczenie blaszki mięśniowej błony śluzowej
metaplazja komórek Penetha

megacolon toxicum), obserwowane u 3–4% wszystkich chorych. Stan ten rozwija się przede wszystkim w ciężkich, często pierwszych rzutach *colitis ulcerosa* z zajęciem całej lub prawie całej okrężnicy. Czynniki sprzyjającymi powstawaniu tego powikłania mogą być leki przeciwbiegunkowe oraz doodbytniczy wlew kontrastowy. W obrazie klinicznym *megacolon toxicum* dominują bóle i wzdęcie brzucha, wysoka gorączka oraz tachykardia. Przedmiotowo stwierdza się wzmoczone napięcie i bolesność uciskową powłok brzusznych wraz ze ściszeniem lub zanikiem szmerów perystaltycznych. Rozpoznanie ostrego rozdęcia okrężnicy opiera się na obrazie klinicznym i zdjęciu przeglądowym jamy brzusznej. Radiologicznym kryterium *megacolon* jest średnica poprzecznicy przekraczająca w linii pośrodkowej ciała 6 cm.

Najpoważniejszym, odległym skutkiem wrzodziejącego zapalenia jelita grubego jest rak tego narządu. Czynniki ryzyka raka są długi czas trwania *colitis ulcerosa* (ponad 8 lat), rozległe zajęcie jelita grubego i początek choroby w dzieciństwie. Wczesne rozpoznanie tego powikłania jest trudne. Największe znaczenie diagnostyczne ma kolonoskopia połączona z pobraniem licznych (nawet ponad 30) wycinków ze wszystkich części jelita grubego. Badania te odgrywają także rolę w wykrywaniu charakterystycznych zmian przedrakowych, które polegają na dysplazji komórek nabłonka jelitowego. Dysplazję małego lub dużego stopnia stwierdza się w płaskiej, makroskopowo



Ryc. 1. Algorytm nadzoru onkologicznego w *colitis ulcerosa*

mało zmienionej lub prawidłowej błonie śluzowej, albo też w drobnych nierównościach czy polipowatych wygórowaniach błony śluzowej, uchwytnych w badaniu endoskopowym (ang. *dysplasia-associated lesion or mass* – DALM). Zasady nadzoru onkologicznego u chorych z długotrwałym *colitis ulcerosa* przedstawia ryc. 1.

I.7. Powikłania pozajelitowe

Wielu chorych z wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego ma objawy ze strony innych narządów i układów. Choroby towarzyszące, zwane też powikłaniami układowymi, można podzielić na dwie grupy:

- 1) choroby, które pojawiają się głównie w okresach zaostreń *colitis ulcerosa* (np. zapalenie dużych stawów, zapalenie tęczówki, rumień guzowaty),
- 2) choroby przebiegające niezależnie od zapalenia jelita grubego (np. zeszytniające zapalenie stawów kręgosłupa oraz większość powikłań ze strony wątroby i dróg żółciowych).

Pełną listę powikłań pozajelitowych przedstawiono w tab. IV.

I.8. Różnicowanie

Chociaż ustalenie rozpoznania *colitis ulcerosa* nie nastęcza na ogół trudności, to istnieje jednak wiele chorób o podobnym obrazie klinicznym, które muszą być

wyłączone. Do chorób tych należą swoiste zakażenia bakteryjne i pasożytnicze, rzekomobłoniaste zapalenie jelit, choroba Crohna jelita grubego, rak odbytnicy lub esicy, niedokrwienne zapalenie okrężnicy oraz zapalenie odbytnicy i esicy po naświetleniach. W praktyce najważniejsze jest różnicowanie z zakażeniami i chorobą Crohna jelita grubego.

Do wykluczenia zakażeń bakteryjnych i pasożytniczych zasadnicze znaczenie mają posiewy i badania mikroskopowe kału, zwłaszcza posiewy w kierunku *Salmonella*, *Shigella* i *Camphylobacter* powinny być wykonane już przy pierwszym badaniu chorego. Z innych czynników zakaźnych, które mogą wywoływać ostre zapalenie odbytnicy i okrężnicy, należy wymienić *Entamoeba histolytica*, *Yersinia enterocolitica* i gonokoki.

Różnicowanie *colitis ulcerosa* z chorobą Crohna jelita grubego przeprowadza się na podstawie kryteriów klinicznych, radiologicznych i histopatologicznych. Najważniejsze różnice dotyczące objawów klinicznych i częstości powikłań przedstawiono w tab. V.

I.9. Leczenie

I.9.1. Leczenie zachowawcze

Sposób zachowawczego leczenia ostrego rzutu wrzodziejącego zapalenia jelita grubego zależy od ciężkości ich przebiegu. U chorych z **lekkim rzutem *colitis ulcerosa*** i zmianami ograniczonymi do dystalnego odcinka jelita grubego leczenie może być prowadzone w warunkach ambulatoryjnych. Tej grupie pacjentów nie zaleca się ograniczeń w normalnym trybie życia ani też szczególnej diety. Zasadniczymi lekami są aminosalicylany podawane doustnie oraz glukokortykosteroidy stosowane doodbytniczo [10, 11]. Na grupę aminosalicylanów składają się sulfasalazyna i preparaty kwasu 5-aminosalicylowego (5-ASA) w postaci monomeru (mesalazyna) i dimeru (olsalazyna). W lekkim rzucie *colitis ulcerosa* lekiem pierwszego wyboru jest sulfasalazyna w dawce 3–4 g/dobę. Lek ten jest skuteczny, ale w 20% przypadków wywiera działania niepożądane – upośledzenie łąknienia, nudności, wymioty, bóle głowy, reakcje alergiczne ze strony skóry i stawów, niedokrwistość hemolityczną, granulocytopenię (w pierwszych tygodniach leczenia obowiązuje sprawdzanie liczby leukocytów we krwi obwodowej) oraz ograniczenie płodności męskiej związane z odwracalnym zmniejszeniem liczby i pogorszeniem ruchliwości plemników. Większość tych działań nie występuje przy stosowaniu mesalazyny, która może być wprowadzona już na początku kuracji. Dawka mesalazyny wynosi 3–4 g/dobę. U chorych z *proctitis ulcerosa* bardzo dobre działanie wykazują czopki (0,25–1 g), a u chorych z lewostronnym zapaleniem jelita grubego wlewki zawierające 1–4 g kwasu 5-aminosalicylowego. Olsalazyna nie jest na razie dostępna w Polsce.

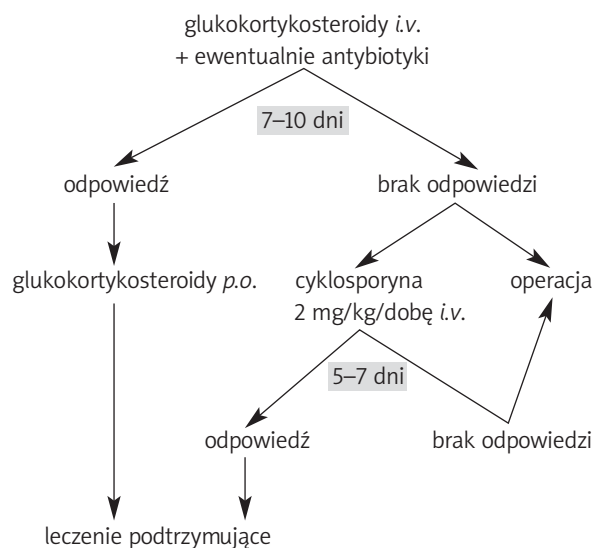
Tabela IV. Powikłania pozajelitowe *colitis ulcerosa* i choroby Leśniowskiego-Crohna

Układ kostny
osteopenia i osteoporoza
Wątroba i drogi żółciowe
stłuszczenie wątroby
<i>cholangitis sclerosans primaria</i>
rak dróg żółciowych
Układ stawowy
zapalenie dużych stawów
zapalenie stawów krzyżowo-biodrowych
zesztywniające zapalenie stawów kręgosłupa
Skóra
rumień guzowaty
zgorzelinowe zapalenie skóry
Oczy
zapalenie spojówek
zapalenie tęczówki
Układ naczyniowy
zakrzepica żylna
zatorowość

Tabela V. Różnice kliniczne między *colitis ulcerosa* i chorobą Crohna jelita grubego

Objawy	<i>Colitis ulcerosa</i>	Choroba Crohna
krwawienie	bardzo częste	rzadkie
bóle brzucha	niezbyt nasilone	silne, częste
wyczuwalny guz	bardzo rzadki	dość częsty
przetoki	bardzo rzadkie	znacznie częstsze
zajęcie odbytnicy	95%	50%
zmiany okołoodbytowe	5–18%	50–80%
pseudopolipy	13–15%	rzadsze
<i>megacolon toxicum</i>	3–4%	rzadsze
wolna perforacja	2–3%	rzadsza
zwężenie jelita	rzadkie	częste

Średniociężki rzut *colitis ulcerosa* występuje u chorych z zajęciem większego odcinka jelita grubego, zwykle całej lewej połowy okrężnicy. Wiodącym objawem są częste, krwiste wypróżnienia, którym mogą towarzyszyć gorączka i wyraźniejsze objawy niedoborowe. Ta grupa pacjentów wymaga przeważnie leczenia szpitalnego. Chorem trzeba zalecić dietę ubogoresztkową i zapewnić dowóz odpowiedniej ilości kalorii i białka. Należy też rozważyć wyłączenie mleka z diety. Niekiedy konieczne staje się przetoczenie krwi i uzupełnienie niedoborów elektrolitowych drogą dożylną. Zasadniczą grupą leków



Ryc. 2. Algorytm postępowania w ciężkim rzucie *colitis ulcerosa*

wykorzystywanych w tej postaci choroby są glukokortykosteroidy, podawane doustnie w dawkach równoważnych 40–60 mg prednizonu na dobę (0,75–1 mg/kg m.c.). Często stosowanym preparatem kortykosteroidowym jest metyloprednizolon. Po uzyskaniu poprawy, zwykle w ciągu 7–14 dni, dawka tych leków jest zmniejszana o 5 mg co 7–10 dni aż do ich odstawienia. Cała kuracja doustnymi preparatami kortykosteroidów zajmuje 2–3 miesiące. Oprócz kortykosteroidów stosuje się doustnie sulfasalazynę lub któryś z preparatów 5-ASA, a drogą doodbytniczą podaje hydrokortyzon (50–100 mg na wlewkę) bądź inne preparaty kortykoidowe [10]. Budezonid nie ma zastosowania w *colitis ulcerosa*, z wyjątkiem wlewk doodbytniczych, które są niedostępne w Polsce.

Ciężki rzut *colitis ulcerosa* charakteryzuje się wysoką gorączką i licznymi, płynnymi wypróżnieniami z dużą domieszką krwi, śluzu i ropy. Z reguły występują objawy niedoborowe. U części chorych pojawiają się owrzodzenia jamy ustnej, powikłania stawowe, skórne lub oczne. Wszystkie te objawy sprawiają, że ciężki rzut bezwzględnie wymaga hospitalizacji. W nielicznych przypadkach już wstępne badanie pacjenta wskazuje na obecność *megacolon toxicum* lub perforacji okrężnicy, które wymagają leczenia chirurgicznego. U pozostałych chorych wdrażane jest intensywne leczenie zachowawcze, obejmujące uzupełnianie niedoborów oraz stosowanie glukokortykosteroidów i niekiedy antybiotyków [12]. U wielu chorych, zwłaszcza z nudnościami i/lub wymiotami, istnieją wskazania do żywienia pozajelitowego. Spośród kortykoidów podaje się dożylnie hydrokortyzon lub me-

tyloprednizolon w dawkach wynoszących odpowiednio 300 i 60 mg/dobę. Antybiotyki podawane dożylnie powinny mieć szerokie spektrum działania przeciwbakteryjnego. Najczęściej używa się cyprofloksacyny (0,4–0,8 g/dobę) i metronidazolu działającego na florę beztlenową (1,5 g/dobę). Czas intensywnego leczenia zachowawczego ciężkiego rzutu jest ograniczony do 7–10 dni, po których należy rozważyć operację. Prospektywne obserwacje kliniczne sugerują, że operację można przewidzieć na podstawie dwóch objawów – 8 lub więcej wypróżnień na dobę albo 3–8 wypróżnień na dobę i wysokiego stężenia CRP (>45 mg/l), które utrzymują się w 3. dniu parenteralnego leczenia glukokortykosteroidami [13]. Od kilku lat w tej grupie pacjentów stosuje się cyklosporynę podawaną dożylnie w dawce 2 mg/kg m.c./dobę przez 5–7 dni [14]. Jeśli i to leczenie nie przyniesie poprawy, chorzy powinni być operowani (ryc. 2.).

Nowym lekiem zapobiegającym kolektomii może być infliksymab w dawce 4–5 mg/kg m.c. [15]. Preparat ten, będący chimerycznym przeciwciałem przeciwko czynnikowi martwicy nowotworów α , zyskał pozytywną opinię także jako lek indukujący i podtrzymujący remisję w średnio ciężkich lub ciężkich przypadkach *colitis ulcerosa* [16]. Obecnie przyjmuje się, że wskazaniem do użycia infliksymabu jest aktywne wrzodziejące zapalenie jelita grubego nieodpowiadające na leczenie glukokortykosteroidami i lekami immunosupresyjnymi. W leczeniu indukcyjnym lek stosuje się dożylnie w dawce 5 mg/kg m.c. wg schematu 0–2–6 tyg. U chorych z dobrą odpowiedzią podawanie infliksymabu powinno być kontynuowane w regularnych odstępach 8-tygodniowych [17]. Czas leczenia podtrzymującego nie został do tej pory określony. Z dotychczasowych badań wynika, że może ono trwać do roku. Inne szczegóły dotyczące infliksymabu (leczenie towarzyszące, działania niepożądane i przeciwwskazania) omówiono w części poświęconej chorobie Leśniowskiego-Crohna.

Po opanowaniu ostrego rzutu pacjenci wchodzą w okres remisji, w którym głównym celem leczenia staje się zapobieganie nawrotom choroby. Częstość nawrotów może ulec zmniejszeniu, jeśli chory unika stresów psychicznych, zakażeń pokarmowych, antybiotyków doustnych, leków przeciwbólowych i innych znanych mu czynników wywołujących zaostrzenia. U niektórych pacjentów podobny wpływ ma wyłączenie mleka z diety. Lekami o udowodnionym działaniu zapobiegającym nawrotom *colitis ulcerosa* są sulfasalazyna (2–3 g na dobę) lub preparaty kwasu 5-aminosalicylowego w podobnej dawce. Przy dobrej tolerancji czas podawania tych preparatów jest nieograniczony. Argumentem przemawiającym za długotrwałym leczeniem jest działanie chemoprewencyjne preparatów 5-ASA, polegające na zmniejszeniu ryzyka nowotworowego w jelicie grubym.

W niewielkiej grupie pacjentów zwykłe leczenie farmakologiczne nie doprowadza do pełnej remisji klinicznej, co oznacza utrzymywanie się parcia na stolec, biegunki oraz okresowe krwawienie. W takiej sytuacji, jak i przy częstych zaostrzeniach, należy spróbować leczenia analogami puryny, tj. azatiopryną (2–2,5 mg/kg m.c./dobę) lub 6-merkaptopuryną (1–1,5 mg/kg m.c./dobę), zwłaszcza jeśli chory nie kwalifikuje się do operacji lub jej nie akceptuje [18]. Ważnym i dość częstym wskazaniem do takiego leczenia jest też steroidozależność.

Inne próby leczenia *colitis ulcerosa* obejmują parenteralne stosowanie heparyny niefrakcjonowanej i doustne podawanie probiotyków. Podczas gdy wyniki leczenia aktywnej choroby heparyną są niezadowalające [19], to niepatogeny szczep *Escherichia coli* wykazał działanie podobne do mesalazyny w utrzymywaniu remisji *colitis ulcerosa* [20], natomiast mieszanina wielu bakterii probiotycznych (*Lactobacillus*, *Bifidobacterium*, *Streptococcus*) skutecznie zapobiegała nawrotom zapalenia zbiornika z jelita krętego, wytworzonego chirurgicznie u tych chorych [21].

1.9.2. Wskazania do leczenia chirurgicznego

Kompleksowe postępowanie zachowawcze wywołuje poprawę u ok. 80% chorych z wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego. U pozostałych pacjentów istnieją wskazania do operacji, które w zależności od sytuacji klinicznej dzielą się na nagłe, pilne i wybiórcze. Operacji w trybie nagłym wymagają chorzy z *megacolon toxicum*, przedziurawieniem okrężnicy lub rzadziej z masywnym krwotokiem jelitowym. Pilna, ale nie nagła operacja jest wskazana w ciężkich rzutach *colitis ulcerosa*, które przez 7–10 dni nie poddają się intensywnemu leczeniu glukokortykosteroidami i ewentualnie dalszemu 5–7-dniowemu leczeniu cyklosporyną dożylnie. Wybiórczymi wskazaniami do leczenia chirurgicznego są:

- 1) utrzymywanie się przykrych objawów mimo optymalnego leczenia zachowawczego,
- 2) stwierdzenie raka lub zmian przedrakowych w jelicie grubym,
- 3) zahamowanie wzrostu z opóźnieniem dojrzewania płciowego u dzieci,
- 4) powikłania długotrwałej korytkoterapii,
- 5) niektóre powikłania miejscowe (zwężenie okrężnicy, przetoka odbytniczno-pochwowa) lub wyjątkowo pozajelitowe (*pyoderma gangranosum*, postępujące choroby mięszu wątroby).

Z punktu widzenia trwałości efektu leczniczego, operacją z wyboru w *colitis ulcerosa* jest całkowite wycięcie odbytnicy i okrężnicy (łac. *proctocolectomia*) z wytworzeniem odbytu na jelicie krętym (łac. *ileostomia*). Innym rodzajem operacji jest usunięcie samej okrężnicy i ze-

spolenie jelita krętego z odbytnicą. Zabieg ten pozwala na uniknięcie sztucznego odbytu, lecz warunkiem jego podjęcia są niewielkie zmiany zapalne w odbytnicy. W ostatnich latach najczęściej wykonuje się operację polegającą na proktokolektomii, wytworzeniu zbiornika z końcowego odcinka jelita krętego i zespoleniu go z kanałem odbytu (operacja typu *pouch*).

1.9.3. Leczenie niektórych powikłań miejscowych i pozajelitowych

Najcięższe powikłania miejscowe *colitis ulcerosa* są leczone chirurgicznie. Przedziurawienie okrężnicy wymaga zabiegu w trybie natychmiastowym, a pacjentów z ostrym rozdęciem okrężnicy lub krwotokiem jelitowym operuje się najwyżej po krótkiej obserwacji (do 48 godz.) w czasie intensywnego leczenia zachowawczego.

Rak odbytnicy lub okrężnicy stanowi oczywiście wskazanie do leczenia chirurgicznego. Leczenie takie zalecane jest także po wykryciu dysplazji nabłonka dużego stopnia. W niektórych ośrodkach nawet mała dysplazja w płaskiej błonie śluzowej jest wskazaniem do usunięcia całego jelita grubego [22]. Warunkiem jest jednak potwierdzenie obecności dysplazji przez drugiego patologa.

Wiele powikłań układowych *colitis ulcerosa* ustępuje wraz z cofaniem się stanu zapalnego w jelicie grubym i nie wymaga osobnego leczenia. Do grupy tej należą stłuszczenie wątroby, ostre zapalenie dużych stawów, rumień guzowaty, zapalenie błony śluzowej jamy ustnej i zapalenie błony naczyniowej oka. Z wyjątkiem stłuszczenia wątroby, powikłania te dobrze reagują na ogólne leczenie kortykosteroidami.

Zgorzelinowe zapalenie skóry nie zawsze cofa się pod wpływem kortykosteroidów i może stanowić wskazanie do usunięcia jelita grubego. Ostatnio podejmuje się próby leczenia tego powikłania za pomocą infliksymabu.

Zapobieganie osteoporozie polega na stosowaniu jak najmniejszej dawki glukokortykosteroidów, używaniu steroidów o małej biodostępności (budezonid) oraz zalecaniu preparatów wapnia (800–1200 mg/dobę) i witaminy D (800 j./dobę). U osób ze zmniejszonym wskaźnikiem gęstości mineralnej kości istnieją wskazania do leczenia bisfosfonianami.

Istotnym problemem leczniczym jest stwardniające zapalenie dróg żółciowych, w którym glukokortykosteroidy są nieskuteczne, a usunięcie jelita nie przynosi poprawy. Choroba ta sprzyja rozwojowi raka dróg żółciowych i jelita grubego. Balonowe rozszerzanie i protezowanie zewnątrzwątrobowych dróg żółciowych jest trudne technicznie i ma znaczenie tylko paliatywne. W ostatnich latach próbuje się leczenia tej choroby dużymi dawkami kwasu ursodeoksycholowego (20–25 mg/kg m.c./dobę), który oprócz działania przeciwzapalnego ma wpływ chemoprewencyjny w odniesieniu do raka jelita grubego [23].

Tabela VI. Bezpieczeństwo leków u kobiet w ciąży z nieswoistymi zapaleniami jelit

Bezpieczne	Dane ograniczone	Przeciwwskazane
sulfasalazyna*	azatiopryna	metotreksat
mesalazyna	6-merkaptopuryna	
glukokortykosteroidy	cyprofloksacyna	
	metronidazol	
	infliksymb	

*z dodatkiem kwasu foliowego 2 mg/dobę

Postępujący przebieg zapalenia dróg żółciowych jest wskazaniem do przeszczepienia wątroby.

I.10. *Colitis ulcerosa* u dzieci

Pacjenci w wieku do 20 lat stanowią 10–20% wszystkich chorych z *colitis ulcerosa*. Początek choroby u dzieci może być nagły, ale często bywa skryty, ze stopniowym nasilaniem się biegunki i krwawienia z odbytnicy. Niekiedy pierwszym objawem bywa zapalenie stawów, spadek masy ciała lub zahamowanie wzrostu. Do częstych objawów rozwiniętej choroby należą brak łaknienia, nudności i wymioty. Zakres zmian w jelicie grubym jest na ogół duży, nawet jeśli w pierwszym okresie zajęta była tylko odbytnica. Charakterystycznym powikłaniem obserwowanym u 10–30% dzieci jest zahamowanie wzrostu, z opóźnieniem dojrzewania płciowego. Istotnym zaburzeniem hormonalnym stwierdzonym u tych dzieci jest niedobór insulino podobnego czynnika wzrostu I (IGF-I) odpowiedzialnego za wydłużanie kości.

Leczenie wrzodziejącego zapalenia jelita grubego u pacjentów pediatrycznych odbywa się wg zasad obowiązujących dorosłych, z tym że u dzieci należy zwracać szczególną uwagę na odżywianie. Skuteczne tłumienie procesu zapalnego w jelicie grubym za pomocą sulfasalazyny i/lub glukokortykosteroidów, połączone z dowozem odpowiedniej ilości kalorii, białka i witamin, może przywrócić prawidłową dynamikę wzrostu i przyspieszyć dojrzewanie płciowe. U części pacjentów poprawa następuje dopiero pod wpływem leczenia żywieniowego. W leczeniu podtrzymującym dobrą opinię zyskały azatiopryna i 6-merkaptopuryna, które dodatkowo pozwalają na zmniejszenie dawki lub odstawienie kortykosteroidów.

W przypadkach opornych na wszechstronne leczenie zachowawcze istnieją wskazania do usunięcia jelita grubego. Gdy zahamowanie wzrostu stanowi główny lub jedyny powód operacji, zabieg powinien być przeprowadzony przed okresem dojrzewania i zarośnięciem nasad kości długich.

I.11. Ciąża a *colitis ulcerosa*

Wyniki ostatnich badań dowodzą, że płodność kobiet z *colitis ulcerosa* jest prawidłowa oraz że szansa

na pomyślne zakończenie ciąży i urodzenie zdrowego dziecka jest taka sama, jak w populacji ogólnej. Ryzyko poronienia wzrasta jedynie u tych pacjentek, które w momencie zajścia w ciążę miały aktywne zapalenie jelita grubego.

Zasady leczenia wrzodziejącego zapalenia jelita grubego podczas ciąży są podobne do obowiązujących w innych okresach życia. Dopuszcza się badanie rektoskopowe oraz stosowanie sulfasalazyny, mesalazyny i glukokortykosteroidów (miejscowo i ogólnie). Bezpieczeństwo leków u kobiet w ciąży przedstawiono w tab. VI.

I.12. Rokowanie

W ostatnich kilkunastu latach doszło do znacznego obniżenia ogólnej śmiertelności z powodu wrzodziejącego zapalenia jelita grubego. Przyczyną tego korzystnego zjawiska należy upatrywać w unowocześnieniu sposobów leczenia tej choroby. Mimo wyraźnego spadku liczby zgonów, *colitis ulcerosa* pozostaje poważną chorobą o trudnym niekiedy do przewidzenia przebiegu i niepewnym rokowaniu. Rokowanie co do wyleczenia (bez proktokolektomii) jest niepomyślne.

II. Choroba Leśniowskiego-Crohna

II.1. Definicja

Choroba Leśniowskiego-Crohna jest pełnościenne, przeważnie ziarniniakowym zapaleniem, które może dotyczyć każdego odcinka przewodu pokarmowego, od jamy ustnej aż do odbytu.

II.2. Epidemiologia

Choroba Leśniowskiego-Crohna występuje przede wszystkim w wysoko rozwiniętych krajach Europy Zachodniej i Ameryki Północnej. W latach 70. i 80. ubiegłego wieku obserwowano wyraźny wzrost zapadalności, który dotyczył głównie choroby Crohna jelita grubego. Obecnie zapadalność w krajach Unii Europejskiej wynosi 5/100 tys. ludności rocznie. W Polsce sytuacja epidemiologiczna nie jest dokładnie znana. Wydaje się, że choroba Leśniowskiego-Crohna występuje rzadziej niż *colitis ulcerosa*. Zapadają na nią głównie ludzie młodzi, w wieku 15–25 lat, z niewielką przewagą płci żeńskiej.

II.3. Zmiany patologiczne

Najczęstszym siedliskiem choroby Leśniowskiego-Crohna jest końcowy odcinek jelita krętego, dotknięty w 40–50% wszystkich przypadków (łac. *ileitis terminalis*). Jelito cienkie i grube zajęte są jednocześnie w 30–40% przypadków (łac. *ileocolitis*), a samo jelito grube w 20%. Znacznie rzadziej choroba umiejscawia się w proksymalnym odcinku jelita cienkiego i wyjątkowo w górnym odcinku przewodu pokarmowego lub w wyrostku.

Najbardziej charakterystyczną cechą choroby są odcinkowe zmiany zapalne w jelicie cienkim lub grubym, przedzielone zdrowymi fragmentami jelit. Od strony światła jelita najwcześniejszą zmianą są drobne owrzodzenia błony śluzowej, przypominające afty w jamie ustnej. W późniejszym okresie błona śluzowa jest nieregularnie obrzęknięta, a na jej powierzchni mogą być widoczne głębokie owrzodzenia o dowolnym kształcie. Typowe są linijne owrzodzenia poprzeczne i podłużne, które stwarzają charakterystyczny efekt *brukowania*.

Choroba Leśniowskiego-Crohna nie ma patognomicznych cech mikroskopowych. W 60% przypadków w ścianie jelita obecne są nieserowaciejące ziarniniaki, zbudowane z komórek nabłonkowatych, komórek olbrzymich wielojądrowastych typu Langhansa i limfocytów.

II.4. Objawy i przebieg

Objawy choroby Leśniowskiego-Crohna zależą od lokalizacji, rozległości i stopnia zaawansowania zmian w przewodzie pokarmowym. Zajęcie przełyku wywołuje dysfagię. Objawy wciągnięcia żołądka i/lub dwunastnicy imitują wrzód trawienny lub zwężenie odźwiernika. Klasyczna postać choroby z zajęciem końcowego odcinka jelita krętego zaczyna się zwykle skrycie; rzadziej początek jest ostry, przypominający zapalenie wyrostka robaczkowego. Znane są przypadki choroby Leśniowskiego-Crohna, w których pierwszym objawem były niedokrwistość, gorączka *nieznanego pochodzenia*, a nawet zgęściowy przykurcz w prawym stawie biodrowym wywołany ropniem zakątniczym.

U większości pacjentów z chorobą jelita cienkiego dominują bóle brzucha i biegunka. Domieszka krwi w stolcu pojawia się rzadko, ale mogą wystąpić nawet smoliste stolce. Gorączkę obserwuje się u ok. 1/3 wszystkich chorych.

Charakterystyczną cechą choroby Leśniowskiego-Crohna jest samoistne tworzenie się przetok. Mogą to być przetoki zewnętrzne i wewnętrzne, pojedyncze lub mnogie. Wśród przetok wewnętrznych najczęstsze są połączenia między jelicem cienkim a kątnicą, inną pętlą jelita cienkiego, esicą, pęcherzem moczowym i pochwą. Łącznie częstość występowania przetok ocenia się na 20–40%.

Oprócz przetok, głównymi miejscowymi powikłaniami choroby jelita cienkiego są otorbione ropnie między pętlowe i znaczne zwężenie światła jelita z objawami niepełnej niedrożności. Ostra niedrożność jelit występuje rzadko, a masywny krwotok czy wolna perforacja z rozlanym zapaleniem otrzewnej zdarzają się wyjątkowo.

Rozległe zajęcie jelita cienkiego odznacza się nasiloną biegunką o charakterze tłuszczowym (łac. *steatorrhoea*). W tej postaci spotyka się niedokrwistość, hipoproteinemię, awitaminozy i zaburzenia elektrolitowe. Z biegiem

czasu ujawnia się także spadek masy ciała, wyniszczenie, a w przypadkach przebiegających z hipoalbuminemią – obrzęki.

We wszystkich postaciach choroby ważnym objawem przedmiotowym może być guz wyczuwalny w miejscu odpowiadającym lokalizacji zmian patologicznych. Najczęściej guz stwierdza się w okolicy prawego dołu biodrowego. W chorobie jelita cienkiego objaw ten występuje u 30% chorych.

Objawy kliniczne choroby Crohna jelita grubego mogą przypominać *colitis ulcerosa*. Najczęstszym, a w połowie przypadków pierwszym objawem choroby okrężnicy jest biegunka. Domieszka krwi widoczna makroskopowo występuje jednak rzadko. Bieguncie często towarzyszą bóle brzucha, zwłaszcza w przypadku zajęcia kątnicy i jelita krętego. Bardzo ważnym elementem obrazu klinicznego są zmiany w okolicy odbytu. Mają one postać owrzodzeń, szczelin, ropni i przetok okołoodbytowych. Występują aż w 50–80% przypadków choroby Crohna jelita grubego, a w 27% przypadków mogą być pierwszym objawem choroby.

Najczęstsze powikłania jelitowe spotykane w *colitis ulcerosa* są wyraźnie rzadsze w chorobie Crohna jelita grubego. *Megacolon toxicum* i perforacja występują sporadycznie. Nieco częściej widuje się większe krwotoki. Dane dotyczące raka były do niedawna sprzeczne ze sobą. Na podstawie większości dotychczasowych badań należy jednak przyjąć, że choroba Leśniowskiego-Crohna zwiększa ryzyko przemiany złośliwej, chociaż w stopniu mniejszym niż *colitis ulcerosa*.

Choroba Crohna jelita cienkiego i/lub grubego ma przebieg wybitnie przewlekły, wieloletni. Wprawdzie w wielu przypadkach obserwuje się okresy dłuższej poprawy, ale niekiedy objawy występują stale, powodując znaczne inwalidztwo.

II.5. Klasyfikacja montrealaska

Na Światowym Kongresie Gastroenterologii w Montrealu w 2005 r. dokonano modyfikacji dotychczasowej klasyfikacji choroby Leśniowskiego-Crohna opracowanej w Wiedniu w 1998 r. Główne różnice, przedstawione w tab. VII, polegają na:

- 1) wyodrębnieniu grupy chorych z rozpoznaniem ustalonym do 16. roku życia,
- 2) uwzględnieniu zmian w górnym odcinku przewodu pokarmowego jako lokalizacji jedynej albo współistniejącej ze zmianami w jelicie krętym i/lub grubym,
- 3) dodaniu zmian w okolicy odbytu [9].

II.6. Powikłania pozajelitowe

Chorobie Leśniowskiego-Crohna mogą towarzyszyć te same powikłania ze strony innych narządów i ukła-

Tabela VII. Wiedeńska i montrealaska klasyfikacja choroby Leśniowskiego-Crohna

	Wiedeń (1998)	Montreal (2005)
wiek w chwili rozpoznania	A1 do 40 lat	A1 do 16 lat
	A2 powyżej 40 lat	A2 17–40 lat
		A3 >40 lat
lokalizacja	L1 jelito kręte	L1 jelito kręte
	L2 okrężnica	L2 okrężnica
	L3 jelito kręte i okrężnica	L3 jelito kręte i okrężnica
	L4 górny odcinek przewodu pokarmowego	L4* izolowany górny odcinek przewodu pokarmowego
przebieg	B1 bez zwężeń i przetok	B1 bez zwężeń i przetok
	B2 ze zwężeniami	B2 ze zwężeniami
	B3 z przetokami	B3 z przetokami p** zmiany okołodbytowe

* L4 może być dodane do L1–L3, jeśli są obecne zmiany w górnym odcinku przewodu pokarmowego

** p dodawane jest do B1–B3, jeśli są obecne zmiany okołodbytowe

dów, jakie spotyka się we wrzodziejącym zapaleniu jelita grubego. Przedstawiono je w tab. IV. Ponadto w chorobie Leśniowskiego-Crohna występują kamica żółciowa (30% przypadków z zajęciem jelita krętego), palce *pałeczkowate* (u pacjentów z ciężkim rzutem choroby) i kamica moczowa (10% przypadków).

II.7. Badania dodatkowe

Spośród badań dodatkowych ważną rolę w rozpoznawaniu choroby Leśniowskiego-Crohna odgrywają badania radiologiczne jelit. Wszyscy chorzy podejrzani o tę chorobę powinni mieć wykonany pasaż jelita cienkiego (najlepiej enteroklyzę) i doodbytniczy wlew kontrastowy. W typowych przypadkach badania radiologiczne ujawniają odcinkowe zmiany jelita cienkiego lub grubego, często z pojedynczym lub mnogimi zwężeniami.

Z innych metod diagnostycznych należy wymienić ultrasonografię (USG), tomografię komputerową (TK) i obrazowanie za pomocą rezonansu magnetycznego (MRI). Badania te pozwalają na uwidocznienie ścian jelita, ocenę ich grubości i szerokości światła. Główną zaletą tych technik w porównaniu z konwencjonalnymi badaniami radiologicznymi jest możliwość ujawnienia zmian położonych poza światłem przewodu pokarmowego, zwłaszcza ropni i przetok. Czułość TK i MRI w rozpoznawaniu choroby Leśniowskiego-Crohna jest oceniana na ok. 80%.

Cennych informacji dostarcza zwykle kolonoskopia, przeprowadzana w celu oceny rodzaju i zakresu zmian zapalnych w okrężnicy i końcowym odcinku jelita krętego. Chociaż w czasie wziernikowania wykonywane są liczne biopsje, to rozpoznanie choroby Leśniowskiego-Crohna może opierać się głównie na obrazie makroskopowym. Wycinki pobrane zwykłymi kleszczykami są bowiem małe i płytkie, a ich ocena mikroskopowa wyka-

zuje często tylko cechy nieswoistego zapalenia błony śluzowej.

Duże znaczenie diagnostyczne ma ocena odbytu i odbytnicy. Badanie palpacyjne i endoskopowe tych odcinków może ujawnić charakterystyczne zmiany okołodbytowe (szczeliny, ropnie, przetoki), zwężenie światła odbytnicy, wysepkowe zajęcia błony śluzowej i obecność owrzodzeń. W ok. połowie przypadków z zajęciem jelita grubego błona śluzowa odbytnicy ma jednak wygląd prawidłowy. Mimo tego biopsja rektalna jest celowa, gdyż może wykazać obecność ziarniników lub odczynu ziarninikowego w tkance podśluzowej.

Najnowszą techniką służącą do diagnostyki chorób jelit jest endoskopia kapsułkowa. Metoda ta znajduje zastosowanie głównie u osób młodych z podejrzeniem izolowanych zmian zapalnych w jelicie cienkim, niedostępnym dla zwykłych badań endoskopowych i radiologicznych. Badania prospektywne wskazują, że rozpoznanie małego zaawansowanej choroby Leśniowskiego-Crohna udaje się potwierdzić tą metodą w 40–70% przypadków [24].

Rutynowe badania laboratoryjne są mało przydatne w ustalaniu rozpoznania. Pomagają one jednak w wykryciu i określeniu stopnia niedoborów, a także w ocenie aktywności procesu chorobowego. W typowym przypadku stwierdza się umiarkowaną niedokrwistość, wzrost leukocytozy, przyspieszenie opadania krwinek czerwonych, wzrost CRP, hipoproteinemię z hypoalbuminemią i ewentualnie hipokaliemię. Ostatnie badania dowodzą, że największą wartość praktyczną w ocenie aktywności choroby ma określanie stężenia CRP [25]. W badaniach klinicznych o przeznaczeniu naukowym (w tym do badań leków) używany jest *wskaźnik aktywności choroby Crohna* (CDAI). Sposób obliczania i interpretację tego wskaźnika przedstawiono w tab. VIII.

II.8. Różnicowanie

Choroba Leśniowskiego-Crohna jelita krętego wymaga różnicowania przede wszystkim z gruźlicą jelit, która ma zbliżony obraz histopatologiczny (zapalenie ziarniniakowe) i podobną lokalizację w okolicy krętniczko-kątniczej. Cechy przydatne przy różnicowaniu tych chorób przedstawiono w tab. IX.

Innym stanem, często mylonym z chorobą Leśniowskiego-Crohna, jest ostre zapalenie jelita krętego. Choroba ta zaczyna się dość nagle, objawami sugerującymi zapalenie wyrostka robaczkowego i jest rozpoznawana zazwyczaj w czasie laparotomii. Etiologia *ileitis acuta* jest niejednolita. W części przypadków w grę wchodzi pasyżyty i bakterie rodzaju *Yersinia*.

Chorobę Crohna okrężnicy należy różnicować z wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego (tab. V), zapaleniem niedokrwiennym (łac. *colitis ischaemica*) i rakiem okrężnicy.

II.9. Leczenie

II.9.1. Leczenie zachowawcze

Nie opracowano dotychczas w pełni skutecznego sposobu leczenia choroby Leśniowskiego-Crohna. Nawrót zmian zapalnych w innym odcinku jelit może pojawić się nawet po doszczętnym usunięciu pierwotnego ogniska chorobowego. Na kompleksowe postępowanie zachowawcze w tej chorobie składają się właściwe odżywianie, uzupełnianie niedoborów oraz leczenie przeciwzapalne, immunosupresyjne, biologiczne i objawowe.

Ważną rolę leczniczą spełnia dieta. Przy nasilonej bieguncie należy ograniczyć spożywanie tłuszczów, a u chorych z objawami zwężenia jelit trzeba zalecić dietę ubogoresztkową. W części przypadków stosuje się dietę elementarną lub hiperalimentację dożylną. Dotyczy to osób wyniszczonych, przygotowywanych do operacji, dzieci z niedoborem wzrostu oraz chorych z zespołem krótkiego jelita lub przetokami.

Najważniejszą grupą leków o działaniu przeciwzapalnym są glukokortykosteroidy. W przypadkach aktywnej choroby o średnio ciężkim przebiegu podaje się doustnie prednizon w dawce 40–60 mg/dobę, natomiast w rzutach o ciężkim przebiegu doustnie hydrokortyzon lub metyloprednizon w dawkach wynoszących odpowiednio 300 i 60 mg/dobę. Po opanowaniu ostrego rzu-

Tabela VIII. Obliczanie wskaźnika aktywności choroby Crohna (CDAI*) (wg Besta i wsp., 1976)

1. Liczba luźnych stolców/tydz.	suma	× 2 =	<input type="text"/>
2. Bóle brzucha w skali 0–3/tydz.	suma	× 5 =	<input type="text"/>
3. Samopoczucie w skali 0–4/tydz.	suma	× 7 =	<input type="text"/>
4. Objawy i powikłania (0, 1 za każdy)	suma	× 20 =	<input type="text"/>
5. Leki antyperystaltyczne (0, 1)		× 30 =	<input type="text"/>
6. Guz w jamie brzusznej (0, 2, 5)		× 10 =	<input type="text"/>
7. Hematokryt (Ht): kobiety (42 – Ht) mężczyźni (47 – Ht)		× 6 =	<input type="text"/>
8. Masa ciała (% poniżej masy należnej)		× 1 =	<input type="text"/>
Łączna liczba punktów			= <input type="text"/>

*CDAI – ang. Crohn's Disease Activity Index

Interpretacja

<150 pkt – remisja

150–220 pkt – mała aktywność

220–450 pkt – średnia aktywność

>450 pkt – duża aktywność

tu dawka glukokortykosteroidów jest stopniowo zmniejszana w ciągu 2–3 miesięcy. W większości przypadków możliwe jest całkowite odstawienie leku. Około 25% pacjentów wymaga jednak stałego podawania glukokortykosteroidów w celu kontrolowania objawów choroby (steroidozależność). U takich chorych można zastosować preparaty kortykosteroidowe o małej biodostępności, do których należy budezonid. Lek ten, podany doustnie w dawce 9 mg/dobę, wykazuje lecznicze działanie także w aktywnej chorobie Leśniowskiego-Crohna, niewiele różniąc się skutecznością od standardowych dawek prednizolonu [26]. Zgodnie z zasadami opracowanymi przez europejską organizację ECCO głównym wskazaniem do stosowania budezonidu są przypadki choroby Leśniowskiego-Crohna o małej i umiarkowanej aktywności ze zmianami ograniczonymi do okolicy krętniczko-kątniczej [27].

Sulfasalazyna znajduje zastosowanie głównie w lżejszych rzutach choroby Leśniowskiego-Crohna umiejscowionej w jelicie grubym. Sposób dawkowania i objawy uboczne tego leku zostały opisane w części o wrzodziejącym zapaleniu jelita grubego. W aktywnych zapaleniach jelita czczego i krętego stosuje się preparaty kwasu 5-aminosalicylowego, które uwalniają substancję

Tabela IX. Różnicowanie choroby Leśniowskiego-Crohna z gruźlicą jelit

Podstawa	Choroba Leśniowskiego-Crohna	Gruźlica
RTG klatki piersiowej	przeważnie prawidłowy	często TBC płuc
odczyn tuberkulinowy	niecharakterystyczny	zawsze dodatni
histopatologia	ziarniniaki bez serowacenia	serowacujące gruzelki oraz obecność prątków kwasoopornych
posiewy w kierunku prątków gruźlicy	ujemne	dodatnie lub ujemne

czynną w jelicie cienkim. Ponadto preparaty te (w dawce 3–4 g/dobę) mają udokumentowane działanie zapobiegające części nawrotów, zwłaszcza u osób po resekcji chirurgicznej z powodu choroby jelita cienkiego [28].

Z leków immunosupresyjnych stosuje się analogi puryny (azatioprynę i 6-merkaptopurynę) oraz metotreksat. Wskazaniemi do wprowadzenia analogów puryny są przetoki, ciężkie zmiany okołoodbytowe oraz przypadki z rozległym zajęciem jelita cienkiego lub grubego, w których leczenie innymi metodami jest nieskuteczne lub obciążone powikłaniami. Ponadto leki te pozwalają na zmniejszenie dawki lub odstawienie glukokortykosteroidów stosowanych przewlekłe w celu utrzymania remisji. Dawka azatiopryny wynosi 2–2,5 mg/kg m.c./dobę, a dawka 6-merkaptopuryny 1–1,5 mg/kg m.c./dobę.

W przypadkach steroidozależnych i opornych na inne leki można też zastosować metotreksat. Wykazano, że lek ten, podawany domięśniowo w dawce 25 mg/tydz., ma wyraźną przewagę nad *placebo* w indukowaniu remisji u chorych z aktywną chorobą Leśniowskiego-Crohna [29]. Leczenie pełną dawką metotreksatu może trwać 16 tygodni. Dzięki dobrej odpowiedzi u części chorych możliwe jest zmniejszenie dawki lub odstawienie kortykosteroidów. Podtrzymująca dawka metotreksatu wynosi 15 mg/tydzień [30]. W czasie stosowania tego leku obowiązuje monitorowanie układu krwiotwórczego i funkcji wątroby (ryzyko zwłóknienia). Z powodu działania teratogennego jest on bezwzględnie przeciwwskazany u kobiet w ciąży.

Z leków biologicznych praktyczne zastosowanie mają monoklonalne przeciwciała przeciwko czynnikowi martwicy nowotworów α . Pierwsze badania kliniczne z dwoma rodzajami tych przeciwciał (CDP571 i infliksymabem), podawanymi w jednorazowym wlewie dożylnym w dawce 5 mg/kg m.c., wykazały ich korzystny wpływ na objawy i wskaźniki aktywności zapalenia u większości chorych z aktywną chorobą Leśniowskiego-Crohna [31, 32]. Infliksymab, będący chimerycznym przeciwciałem zawierającym komponentę mysia, powoduje także szybkie gojenie się przetok jelitowo-skrónych [33], a podawany wielokrotnie co 8 tyg. może utrzymywać stan remisji [34]. Zaletą leczenia infliksymabem jest to, że pozwala ono na odstawienie glukokortykosteroidów. Obecne wskazania i sposoby leczenia tym preparatem są następujące:

- leczenie indukcyjne (3-krotnie 5 mg/kg m.c. wg schematu 0–2–6 tyg.) choroby Leśniowskiego-Crohna o średniej i dużej aktywności, nieodpowiadającej na konwencjonalne leczenie glukokortykosteroidami i/lub lekami immunosupresyjnymi,
- leczenie podtrzymujące (5 mg/kg m.c. co 8 tyg.) u chorych, którzy odpowiedzieli na leczenie indukcyjne,
- leczenie indukcyjne i podtrzymujące u chorych z przetokami, utrzymującymi się mimo pełnego leczenia

konwencjonalnego, obejmującego antybiotyki, leki immunosupresyjne i drenaż chirurgiczny.

Należy oczekiwać, że w niedalekiej przyszłości wskazaniami do stosowania infliksymabu będą także cięższe przebiegające powikłania pozajelitowe choroby Leśniowskiego-Crohna, takie jak osiowe i obwodowe zapalenia stawów, zapalenie błony naczyniowej oka i zgorzelińowe zapalenie skóry.

Do działań niepożądanych infliksymabu należą wczesne i późne odczyny poprzeczeniowe, związane z obecnością przeciwciał przeciwko chimerycznemu białku, nasilenie niewydolności serca oraz zwiększone ryzyko infekcji, zwłaszcza uaktywnienia gruźlicy płuc. Z części doniesień wynika, że istotnym powikłaniem mogą być nowotwory, przede wszystkim z grupy chłoniaków. Ostremu powikłaniem poprzeczeniowym można zapobiec przez dożylną wstrzyknięcie 200 mg hydrokortyzonu bezpośrednio przed podaniem tego preparatu. Syntezę przeciwciał przeciwko infliksymabowi, zmniejszających jego działanie, hamuje równoczesne stosowanie leków immunosupresyjnych – azatiopryny, 6-merkaptopuryny lub metotreksatu [35]. W związku z ryzykiem rozwoju gruźlicy obowiązuje wcześniejsze wykonanie zdjęcia RTG klatki piersiowej i odczynu tuberkulinowego. Przeciwwskazaniami do stosowania infliksymabu są nadwrażliwość na lek, czynne zakażenia, utajona i nieleczona gruźlica, cięższe postaci niewydolności serca, wcześniejsza choroba demielinizacyjna oraz obecny lub niedawno przebyty nowotwór. Przeciwwskazaniem do leczenia tym preparatem są też niektóre zwężenia jelit.

Lekiem alternatywnym w stosunku do infliksymabu mogą być ludzkie przeciwciała monoklonalne przeciwko TNF- α – adalimumab. We wstępnej ocenie lek ten wywołał korzystną odpowiedź kliniczną u 85% chorych niereagujących wcześniej na infliksymab [36]. Dalsze badania wykazały, że adalimumab ma przewagę nad *placebo* w wywoływaniu remisji u pacjentów z chorobą Leśniowskiego-Crohna o średniej i dużej aktywności, którzy nie otrzymywali wcześniej preparatów skierowanych przeciwko TNF- α [37]. Za optymalną dawkę indukcyjną uznaje się 160 i 80 mg leku podane podskórnie w odstępie 2-tygodniowym. U chorych, którzy dobrze odpowiadają na leczenie indukcyjne, dalsze stosowanie adalimumabu w dawce 40 mg co 2 tyg. pozwala na utrzymanie remisji do 56. tyg. obserwacji [38]. Lek powoduje także gojenie się przetok jelitowych oraz umożliwia odstawienie glukokortykosteroidów [39]. Poważne działania niepożądane występują rzadko, a przeciwciała przeciwko adalimumabowi powstają tylko u 2,6% pacjentów [38]. Przeciwwskazania do stosowania adalimumabu są takie same, jak dla innych leków anty-TNF- α .

Trzecim lekiem skierowanym przeciwko TNF- α jest certolizumab, będący pegylowanym fragmentem Fab'

przeciwciał anty-TNF- α . W opublikowanych niedawno badaniach wykazano, że lek ten indukuje i utrzymuje korzystną odpowiedź kliniczną u chorych z cięższymi i opornymi na inne leki postaciami choroby Leśniowskiego-Crohna [40, 41]. W Polsce i innych krajach certolizumab nie jest jeszcze zarejestrowany.

Z innych, pomyślnych prób leczenia biologicznego należy wymienić podskórne stosowanie przeciwciał przeciwko interleukinie 12 [42] oraz doustne podawanie żywych jaj włosogłówki świńskiej [43]. Żadna z tych metod nie weszła na razie do praktyki klinicznej.

Antybiotyki nie są rutynowo stosowane w chorobie Leśniowskiego-Crohna. Wyjątek stanowi metronidazol, wskazany zwłaszcza w przypadkach *colitis* lub *ileocolitis* przebiegających ze zmianami w okolicy odbytu [44]. Przeciętna dawka metronidazolu wynosi 20 mg/kg m.c./dobę. Stosowanie tego leku ograniczają objawy uboczne, wśród których najczęstsza i najgroźniejsza jest neuropatia obwodowa. Drugim antybiotykiem, który sam lub z metronidazolem może korzystnie wpływać na zmiany okołoodbytowe jest ciprofloksacyna [45].

Leczenie objawowe choroby Leśniowskiego-Crohna obejmuje stosowanie środków przeciwbólowych i przeciwbiegunkowych. W zwalczaniu ciągłego bólu wykorzystuje się leki konwencjonalne typu paracetamol. Przy bólach kolkowych pomocne bywają leki antycholinergiczne. Zmniejszenie lub zahamowanie biegunki można uzyskać za pomocą leków antycholinergicznych – difenoksylatu (2–3 razy po 2,5–5 mg/dziennie) lub loperamidu (4–6 mg/dziennie). U chorych z biegunką po resekcji jelita krętego poprawę przynosi cholestyramina (2–3 razy po 4–5 g/dziennie).

II.9.2. Leczenie chirurgiczne

Podobnie jak w *colitis ulcerosa*, tak i w chorobie Leśniowskiego-Crohna wskazania do operacji można podzielić na nagłe, pilne i wybiórcze. Do wskazań nagłych, wymagających natychmiastowej operacji, należą ostre powikłania brzuszne, takie jak całkowita niedrożność wskutek zwężenia jelita cienkiego, masywny krwotok i wolna perforacja z rozlanym zapaleniem otrzewnej. Wskazanie do pilnej operacji stanowi brak wyraźnej poprawy w ciągu 7–10 dni intensywnego leczenia zachowawczego ciężkiego rzutu rozległej choroby Crohna okrężnicy lub rzadko *megacolon toxicum*. Zdecydowanie najczęstszym powodem operacji są wskazania wybiórcze, wśród których należy wymienić:

- 1) przetoki zewnętrzne i wewnętrzne,
- 2) septyczne powikłania śródbrzuszne,
- 3) rozległe zmiany okołoodbytowe,
- 4) stwierdzenie lub podejrzenie raka,
- 5) przewlekłe inwalidztwo zależne od stałego utrzymywania się przykrych objawów, mimo prawidłowego leczenia zachowawczego,

- 6) opóźnienie rozwoju fizycznego z zahamowaniem wzrostu u dzieci.

Optymalnym rodzajem operacji w chorobie Leśniowskiego-Crohna jelita cienkiego jest oszczędna resekcja [46]. W ostatnich latach zamiast resekcji przeprowadza się też śródoperacyjne rozszerzanie zwężeń jelita cienkiego (ang. *strictureplasty*). W chorobie jelita grubego rodzaj operacji zależy od umiejscowienia i zakresu zmian patologicznych. Ograniczone, odcinkowe resekcje nie mają zastosowania. Przy zajęciu prawej lub lewej połowy okrężnicy wykonuje się hemikolektomię. Rozleglejsze zmiany wymagają na ogół kolektomii z zespoleniem krętniczo-odbytniczym lub nawet proktokolektomii z wytworzeniem stałej ileostomii.

W celu zapobiegania nawrotom choroby Leśniowskiego-Crohna po resekcji jelitowej zaleca się bezwzględne zaprzestanie palenia papierosów oraz długoterminowe stosowanie analogów puryny (azatiopryny lub 6-merkaptopuryny) w zwykłych dawkach [47, 48]. U chorych po resekcji jelita cienkiego pomocne mogą być preparaty 5-ASA w dawce 3–4 g/dobę lub wyjątkowo budezonid w dawce 6 mg/dobę. Inne leki są mało skuteczne, toksyczne lub dopiero oceniane w próbach klinicznych.

Poważny problem chirurgiczny stwarzają zmiany w okolicy odbytu. Ropnie okołoodbytowe i kulszowo-odbytnicze powinny być nacinane i drenowane. Niskie przetoki mogą ulec zagojeniu po ich rozcięciu i pozostawieniu do ziarninowania. Natomiast rozległe owrzodzenia w okolicy odbytu nie goją się pod wpływem lokalnych zabiegów chirurgicznych. W części przypadków pomocne bywa dopiero usunięcie ogniska chorobowego leżącego wyżej, chociaż dla niektórych pacjentów może to oznaczać wytworzenie ostatecznej ileostomii lub kolostomii.

II.10. Choroba Leśniowskiego-Crohna u dzieci i kobiet w ciąży

Rozważania dotyczące tych zagadnień zostały poruszone w rozdziale poświęconym wrzodziejącemu zapaleniu jelita grubego.

II.11. Rokowanie

Rokowanie co do wyleczenia choroby Leśniowskiego-Crohna jest niepomyślne. U wielu chorych uzyskuje się zaledwie okresową remisję. Przynajmniej połowa pacjentów musi być operowana w ciągu życia. Wyniki operacji nie są jednak w pełni zadowalające. W chorobie dotyczącej jelita cienkiego częstość nawrotów dochodzi do 70%. Prawie co drugi pacjent leczony chirurgicznie wymaga jeszcze ponownej operacji. W chorobie Crohna jelita grubego rokowanie wydaje się lepsze, chociaż nawet po proktokolektomii pojawiają się wznovy w jelicie krętym u 7–10% chorych.

Piśmiennictwo

1. Fiocchi C. Inflammatory bowel disease: etiology and pathogenesis. *Gastroenterology* 1998; 115: 182-205.
2. Ahmad T, Tamboli CP, Jewell D, Colombel JF. Clinical relevance of advances in genetics and pharmacogenetics of IBD. *Gastroenterology* 2004; 126: 1533-49.
3. Hugot JP, Chamaillard M, Zouali H i wsp. Association of NOD2 leucine-rich repeat variants with susceptibility to Crohn's disease. *Nature* 2001; 411: 599-603.
4. Ogura Y, Bonen DK, Inohara N i wsp. A frameshift mutation in NOD2 associated with susceptibility to Crohn's disease. *Nature* 2001; 411: 603-6.
5. Lala S, Ogura Y, Osborne C i wsp. Crohn's disease and the NOD2 gene: a role for Paneth cells. *Gastroenterology* 2003; 125: 47-57.
6. Marteau P, Lepage P, Mangin I i wsp. Review article: gut flora and inflammatory bowel disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2004; 20 (supl. 4): 18-23.
7. McGovern D, Powrie F. The IL23 axis plays a key role in the pathogenesis of IBD. *Gut* 2007; 56: 1333-6.
8. Yen D, Cheung J, Scheerens H i wsp. IL-23 is essential for T cell-mediated colitis and promotes inflammation via IL-17 and IL-6. *J Clin Invest* 2006; 116: 1310-6.
9. Satsangi J, Silverberg MS, Vermeire S, Colombel JF. The Montreal classification of inflammatory bowel disease: controversies, consensus, and implications. *Gut* 2006; 55: 749-53.
10. Bartnik W. Zasady postępowania we wrzodziejącym zapaleniu jelita grubego. *Gastroenterologia Polska* 1998; 5: 406-8.
11. Bartnik W. Nieswoiste choroby zapalne jelit – postępy w leczeniu. *Medipress Gastroenterologia* 1998; 3: 2-5 (cz. I) i 24-27 (cz. II).
12. Jewell DP. The management of severe ulcerative colitis. W: *Recent Advances in the Pathophysiology and Management of Inflammatory Bowel Diseases and Digestive Endocrine Tumors*. Mignon M, Colombel JF (red.). John Libbey Eurotext, Paris 1999; 128-35.
13. Travis SP, Farrant JM, Ricketts C i wsp. Predicting outcome in severe ulcerative colitis. *Gut* 1996; 38: 905-10.
14. Van Assche G, D'Haens G, Noman M i wsp. Randomized, double-blind comparison of 4 mg/kg versus 2 mg/kg intravenous cyclosporine in severe ulcerative colitis. *Gastroenterology* 2003; 125: 1025-31.
15. Järnerot G, Hertervig E, Friis-Liby I i wsp. Infliximab as rescue therapy in severe to moderately severe ulcerative colitis: a randomized, placebo-controlled study. *Gastroenterology* 2005; 128: 1805-11.
16. Rutgeerts P, Sandborn WJ, Feagan BG i wsp. Infliximab for induction and maintenance therapy for ulcerative colitis. *N Engl J Med* 2005; 353: 2462-76.
17. Lichtenstein GR, Abreu MT, Cohen R, Tremaine W. American Gastroenterological Association Institute medical position statement on corticosteroids, immunomodulators, and infliximab in inflammatory bowel disease. *Gastroenterology* 2006; 130: 935-9.
18. Schölmerich J. Immunosuppressive treatment for refractory ulcerative colitis: where do we stand and where are we going? *Eur J Gastroenterol Hepatol* 1997; 9: 842-9.
19. Panés J, Esteve M, Cabré E i wsp. Comparison of heparin and steroids in the treatment of moderate and severe ulcerative colitis. *Gastroenterology* 2000; 119: 903-8.
20. Rembacken BJ, Snelling AM, Hawkey PM i wsp. Non-pathogenic *Escherichia coli* versus mesalazine for the treatment of ulcerative colitis: a randomised trial. *Lancet* 1999; 354: 635-9.
21. Gionchetti P, Rizzello F, Venturi A i wsp. Oral bacteriotherapy as maintenance treatment in patients with chronic pouchitis: a double-blind, placebo-controlled trial. *Gastroenterology* 2000; 119: 305-9.
22. Itzkowitz SH, Harpaz N. Diagnosis and management of dysplasia in patients with inflammatory bowel diseases. *Gastroenterology* 2004; 126: 1634-48.
23. Pardi DS, Loftus EV, Kremers WK i wsp. Ursodeoxycholic acid as a chemopreventive agent in patients with ulcerative colitis and primary sclerosing cholangitis. *Gastroenterology* 2003; 124: 889-93.
24. Gay G, Delvaux M, Rey JF. The role of video capsule endoscopy in the diagnosis of digestive diseases: a review of current possibilities. *Endoscopy* 2004; 36: 913-20.
25. Vermeire S, Van Assche G, Rutgeerts P. Laboratory markers in IBD: useful, magic, or unnecessary toys? *Gut* 2006; 55: 426-31.
26. Rutgeerts P, Lofberg R, Malchow H i wsp. A comparison of budesonide with prednisolone for active Crohn's disease. *N Engl J Med* 1994; 331: 842-5.
27. Travis SP, Stange EF, Lemann M i wsp. European evidence based consensus on the diagnosis and management of Crohn's disease: current management. *Gut* 2006; 55 (suppl. 1): i16-35.
28. Lochs H, Mayer M, Fleig WE i wsp. Prophylaxis of postoperative relapse in Crohn's disease with mesalamine: European Cooperative Crohn's Disease Study VI. *Gastroenterology* 2000; 118: 264-73.
29. Feagan BG, Rochon RN, Fedorak RN i wsp. Methotrexate for the treatment of Crohn's disease. North American Crohn's Study Group Investigators. *N Engl J Med* 1995; 332: 292-7.
30. Feagan BG, Fedorak RN, Irvine EJ i wsp. A comparison of methotrexate with placebo for the maintenance of remission in Crohn's disease. North American Crohn's Study Group Investigators. *N Engl J Med* 2000; 342: 1627-32.
31. Stack WA, Mann SD, Roy AJ i wsp. Randomised controlled trial of CDP571 antibody to tumour necrosis factor-alpha in Crohn's disease. *Lancet* 1997; 349: 521-4.
32. Targan SR, Hanauer SB, van Deventer SJ i wsp. A short-term study of chimeric monoclonal antibody cA2 to tumor necrosis factor alpha for Crohn's disease. *N Engl J Med* 1997; 337: 1029-35.
33. Present DH, Rutgeerts P, Targan S i wsp. Infliximab for the treatment of fistulas in patients with Crohn's disease. *N Engl J Med* 1999; 340: 1398-405.
34. Hanauer SB, Feagan BG, Lichtenstein GR i wsp. Maintenance infliximab for Crohn's disease: the ACCENT I randomised trial. *Lancet* 2002; 359: 1541-9.
35. Vermeire S, Noman M, Van Assche G i wsp. Effectiveness of concomitant immunosuppressive therapy in suppressing the formation of antibodies to infliximab in Crohn's disease. *Gut* 2007; 56: 1226-31.
36. Papadakis KA, Shaye OA, Vasiliauskas EA i wsp. Safety and efficacy of adalimumab (D2E7) in Crohn's disease patients with an attenuated response to infliximab. *Am J Gastroenterol* 2005; 100: 75-9.
37. Hanauer SB, Sandborn WJ, Rutgeerts P i wsp. Human anti-tumor necrosis factor monoclonal antibody (adalimumab) in Crohn's disease: the CLASSIC-I trial. *Gastroenterology* 2006; 130: 323-33.

38. Colombel JF, Sandborn WJ, Rutgeerts P i wsp. Adalimumab for maintenance of clinical response and remission in patients with Crohn's disease: the CHARM trial. *Gastroenterology* 2007; 132: 52-65.
39. Sandborn WJ, Hanauer SB, Rutgeerts P i wsp. Adalimumab for maintenance treatment of Crohn's disease: results of the CLASSIC II trial. *Gut* 2007; 56: 1232-9.
40. Sandborn WJ, Feagan BG, Stoinov S i wsp. Certolizumab pegol for the treatment of Crohn's disease. *N Engl J Med* 2007; 357: 228-38.
41. Schreiber S, Khaliq-Kareemi M, Lawrance IC i wsp. Maintenance therapy with certolizumab pegol for Crohn's disease. *N Engl J Med* 2007; 357: 239-50.
42. Mannon PJ, Fuss IJ, Mayer L i wsp. Anti-interleukin-12 antibody for active Crohn's disease. *N Engl J Med* 2004; 351: 2069-79.
43. Summers RW, Elliott DE, Urban JF Jr i wsp. *Trichuris suis* therapy in Crohn's disease. *Gut* 2005; 54: 87-90.
44. Sutherland L, Singleton J, Sessions J i wsp. Double blind, placebo controlled trial of metronidazole in Crohn's disease. *Gut* 1991; 32: 1071-5.
45. Prantera C, Berto E, Scribano ML, Falasco G. Use of antibiotics in the treatment of active Crohn's disease: experience with metronidazole and ciprofloxacin. *Ital J Gastroenterol Hepatol* 1998; 30: 602-6.
46. Fazio VW, Aufses AH Jr. Evolution of surgery for Crohn's disease: a century of progress. *Dis Colon Rectum* 1999; 42: 979-88.
47. Hanauer SB, Korelitz BI, Rutgeerts P i wsp. Postoperative maintenance of Crohn's disease remission with 6-mercaptopurine, mesalamine, or placebo: a 2-year trial. *Gastroenterology* 2004; 127: 723-9.
48. Ardizzone S, Maconi G, Sampietro GM i wsp. Azathioprine and mesalamine for prevention of relapse after conservative surgery for Crohn's disease. *Gastroenterology* 2004; 127: 730-40.

Adres do korespondencji:

prof. dr hab. n. med. Witold Bartnik, Klinika Gastroenterologii i Hepatologii Centrum Medycznego Kształcenia Podyplomowego, Centrum Onkologii w Warszawie, ul. Roentgena 5, 02-781 Warszawa