

# Kotynina w moczu jako wskaźnik ekspozycji na dym tytoniowy w ocenie przebiegu klinicznego choroby Leśniowskiego-Crohna u dzieci i młodzieży – obserwacje własne

Urine cotinine as a parameter of exposure to cigarette smoking in view of the clinical course of Crohn's disease in children and adolescents – own observation

Aleksandra Nowak<sup>1</sup>, Ewa Pufal<sup>2</sup>, Grażyna Mierzwa<sup>1</sup>, Renata Kuczyńska<sup>1</sup>, Piotr Landowski<sup>3</sup>, Barbara Kamińska<sup>3</sup>, Karol Śliwka<sup>2</sup>, Maria Korzon<sup>3</sup>, Mieczysława Czerwionka-Szaflarska<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Katedra i Klinika Pediatrii, Alergologii i Gastroenterologii Collegium Medicum im. Ludwika Rydygiera w Bydgoszczy Uniwersytetu Mikołaja Kopernika w Toruniu

<sup>2</sup>Katedra i Zakład Medycyny Sądowej Collegium Medicum im. Ludwika Rydygiera w Bydgoszczy Uniwersytetu Mikołaja Kopernika w Toruniu

<sup>3</sup>Katedra i Klinika Pediatrii, Gastroenterologii i Onkologii Dziecięcej Akademii Medycznej w Gdańsku

Przegląd Gastroenterologiczny 2008; 3 (3): 154–160

**Słowa kluczowe:** kotynina, ekspozycja na dym tytoniowy, choroba Leśniowskiego-Crohna, dzieci, młodzież.

**Key words:** cotinine, environmental smoking, Crohn's disease, children, adolescents.

**Adres do korespondencji:** prof. dr hab. n. med. Mieczysława Czerwionka-Szaflarska, Katedra i Klinika Pediatrii, Alergologii i Gastroenterologii Collegium Medicum im. Ludwika Rydygiera w Bydgoszczy Uniwersytetu Mikołaja Kopernika w Toruniu, ul. Marii Skłodowskiej-Curie 9, 85-094 Bydgoszcz, tel. +48 52 585 48 50, e-mail: klped@cm.umk.pl

## Streszczenie

**Wstęp:** Wśród czynników etiopatologicznych choroby Leśniowskiego-Crohna wymienia się predyspozycje genetyczne, immunologiczne oraz czynniki środowiskowe, w tym ekspozycję na dym tytoniowy. W populacji osób dorosłych udowodniono negatywny wpływ palenia tytoniu na przebieg choroby Leśniowskiego-Crohna, odwrotną zależność wykazano w przypadku wrzodziejącego zapalenia jelita grubego. Istnieje niewiele doniesień dotyczących wpływu ekspozycji na dym tytoniowy na przebieg choroby Leśniowskiego-Crohna u dzieci i młodzieży.

**Cel:** Ocena wybranych czynników przebiegu klinicznego choroby Leśniowskiego-Crohna u dzieci i młodzieży w zależności od ekspozycji na dym tytoniowy.

**Materiał i metody:** Do badania zakwalifikowano 48 pacjentów w wieku 4–18 lat chorych na chorobę Leśniowskiego-Crohna. Ekspozycję na dym tytoniowy oceniano przez oznaczenie metabolitu nikotyny (kotyniny) w moczu. Pacjentów podzielono na następujące grupy: I – chorzy na chorobę Leśniowskiego-Crohna i z obecnością kotyniny w moczu (n=16), i II – osoby chore na chorobę Leśniowskiego-Crohna, u których nie wykazano obecności kotyniny w moczu (n=32).

**Wyniki:** Nie stwierdzono statystycznie istotnych różnic w rozkładzie aktywności choroby w analizowanych grupach. Grupy

## Abstract

**Introduction:** Aetiopathogenetic factors of Crohn's disease include genetic, autoimmunological and environmental ones. One of the significant environmental factors that modify the course of the disease is exposure to cigarette smoke. In adults, smoking carries a higher risk of occurrence and aggravation of Crohn's disease. An opposite effect appears in ulcerative colitis.

**Aim:** To analyse selected parameters of the clinical course of Crohn's disease in children and adolescents in view of exposure to cigarette smoke.

**Material and methods:** 48 patients aged 4 to 18 with Crohn's disease were qualified for the test. Exposure to cigarette smoke was assessed by determination of nicotine metabolite (cotinine) in the patients' urine. Two groups of subjects were distinguished: group I – patients with Crohn's disease with a positive result; group II – patients with Crohn's disease with a negative result.

**Results:** There is no significant difference in activity of the disease, hospitalizations, the frequency of steroid therapy and immunosuppression between the two groups of patients. Statistically longer time from the moment of the first symptoms to diagnosis and older age at the moment of

te nie różniły się również pod względem częstości zaostrzeń w ciągu roku, hospitalizacji z powodu zaostrzenia, a także konieczności stosowania steroidoterapii i immunosupresji. Wykazano statystycznie dłuższy czas upływający od momentu wystąpienia pierwszych objawów do ustalenia rozpoznania oraz starszy wiek w momencie postawienia diagnozy u chorych na chorobę Leśniowskiego-Crohna eksponowanych na dym tytoniowy.

**Wnioski:** Narażenie na dym tytoniowy u chorych na chorobę Leśniowskiego-Crohna może utrudniać i opóźniać moment rozpoznania, a tym samym wdrożenia odpowiedniego leczenia. Wydaje się, że narażenie na dym tytoniowy nie wpływa na częstość nawrotów i aktywność choroby, a także na częstość stosowania steroidoterapii oraz konieczność immunosupresji u dzieci i młodzieży chorych na chorobę Leśniowskiego-Crohna.

## Wstęp

Choroba Leśniowskiego-Crohna jest jedną z postaci nieswoistych chorób zapalnych jelit i charakteryzuje się przewlekłym procesem zapalnym ściany przewodu pokarmowego. Poza objawami ze strony przewodu pokarmowego towarzyszy jej szeroki przekrój objawów pozajelitowych i ogólnych. Przebieg kliniczny u niektórych pacjentów może być powikłany współistnieniem innych schorzeń układowych. Choroba Leśniowskiego-Crohna ma przewlekły i nawrotowy charakter, ze skłonnością do okresowych zaostrzeń oraz samoistnych lub indukowanych leczeniem remisji. Przebieg kliniczny może być łagodny, jednak u części chorych staje się trudny do przewidzenia i wymaga modyfikacji długotrwałej farmakoterapii, a niekiedy leczenia chirurgicznego [1].

Mimo intensywnych prób określenia pierwotnej przyczyny wywołującej chorobę Leśniowskiego-Crohna oraz inne postaci nieswoistego zapalenia jelit, etiologia tych schorzeń – jak dotąd – pozostaje nieznana. W piśmiennictwie wymienia się wiele prawdopodobnych czynników etiologicznych, w tym genetyczne, autoimmunologiczne oraz środowiskowe [2–4]. Jednym z istotnych czynników środowiskowych modyfikujących przebieg choroby jest ekspozycja na dym tytoniowy [4–7].

Palenie tytoniu jest szeroko rozpowszechnionym nałogiem, który wg najnowszych danych Światowej Organizacji Zdrowia (*World Health Organization* – WHO) dotyczy ok. 37% mężczyzn i 19% kobiet na świecie. Dym papierosowy wywiera negatywny wpływ na zdrowie zarówno w grupie czynnych palaczy, jak i osób przebywających w ich otoczeniu. Powszechnie znany jest fakt biernego palenia tytoniu (ang. *environmental smoking*) u dzieci i młodzieży. Ekspozycja na dym tytoniowy w okresie prenatalnym i perinatalnym nie jest obojętna dla zdrowia i życia dziecka. Bardzo silna tytoniozależność zaznacza się w chorobach układu oddechowego, sercowo-naczyniowego, przewodu pokarmowego oraz

diagnosy u pacjentów z chorobą Leśniowskiego-Crohna narażonych na dym tytoniowy.

**Conclusions:** On the basis of the examinations and statistical analysis it was concluded that exposure to cigarette smoke among paediatric patients with Crohn's disease may hinder and retard the time of making a diagnosis and, therefore, implementation of adequate treatment. It seems that tobacco smoke exposure does not influence the incidence of aggravation and disease activity or the incidence of steroid therapy and necessity of immunosuppression in children and adolescents with Crohn's disease.

nowotworach złośliwych płuc, krtani, jamy ustnej i gardła, trzustki, wątroby, nerek, pęcherza moczowego, jelita grubego oraz szyjki macicy.

W populacji osób dorosłych palenie tytoniu wywiera skrajnie przeciwne efekty na dynamikę nieswoistych chorób zapalnych jelit. U dorosłych obserwuje się pozytywny wpływ palenia tytoniu na przebieg wrzodziejącego zapalenia jelita grubego, które zdaje się być chorobą osób niepalących oraz byłych palaczy. Odwrotną zależność wykazano w chorobie Leśniowskiego-Crohna. W tej postaci ryzyko wystąpienia choroby jest wyższe u palaczy w porównaniu z osobami niepalącymi, a ponadto wiąże się z cięższym przebiegiem klinicznym choroby Leśniowskiego-Crohna [5, 6].

Pierwsze obserwacje związku palenia tytoniu z nieswoistymi zapaleniami jelit miały miejsce 25 lat temu i zostały opublikowane przez Harries i wsp. w 1982 r. [8]. Autorzy odnotowali, że grupę pacjentów z wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego w większości stanowiły osoby niepalące. Wśród 230 chorych z wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego odsetek osób palących wynosił tylko 8%, przy czym grupa ta była jedynie grupą kontrolną w badaniach dotyczących leczenia żywieniowego w chorobie Leśniowskiego-Crohna.

Doniesienia te zapoczątkowały badania dotyczące odmiennego mechanizmu patogenetycznego obu postaci choroby oraz dyskusję nad wykorzystaniem nikotyny jako alternatywnej metody terapeutycznej.

Istnieje niewiele prac w piśmiennictwie na temat wpływu ekspozycji na dym tytoniowy na przebieg kliniczny nieswoistych zapaleń jelit, w tym choroby Leśniowskiego-Crohna u dzieci i młodzieży [7].

## Cel pracy

Celem pracy była ocena wybranych czynników przebiegu klinicznego choroby Leśniowskiego-Crohna u dzieci i młodzieży w aspekcie ekspozycji na dym tytoniowy.

## Materiał i metody

Do badania zakwalifikowano 48 pacjentów z rozpoznaną chorobą Leśniowskiego-Crohna w wieku 4–18 lat, hospitalizowanych w Katedrze i Klinice Pediatrii, Alergologii i Gastroenterologii *Collegium Medicum* im. Ludwika Rydygiera w Bydgoszczy – 35 (72,9%) osób, oraz w Katedrze i Klinice Pediatrii, Gastroenterologii i Onkologii Dziecięcej Akademii Medycznej w Gdańsku – 13 (27,1%) chorych. Ostateczne rozpoznanie choroby Leśniowskiego-Crohna zostało ustalone na podstawie wyników badań endoskopowych górnego i dolnego odcinka przewodu pokarmowego oraz wyników badań histopatologicznych.

Aktywność choroby oceniano wg indeksu aktywności choroby PCDAI (ang. *pediatric Crohn disease activity index*) wg Hyamsa w modyfikacji Ryżki i Woynarowskiego. Aktywność schorzenia oceniano wg przyjętej punktacji dla poszczególnych objawów i klasyfikowano wg przyjętych przedziałów punktowych. Po obliczeniu wskaźnika aktywności choroby wszystkich badanych zakwalifikowano do podgrup – a, b lub c. Na podstawie wyniku uzyskanego w skali PCDAI pacjentów z niską aktywnością lub łagodną postacią (odpowiednio 0–10 pkt i 11–25 pkt) kwalifikowano do podgrupy a, z umiarkowaną (26–50 pkt) do podgrupy b, a z ciężką postacią do podgrupy c (>51 pkt).

W celu określenia zależności między ekspozycją na dym tytoniowy a przebiegiem klinicznym choroby Leśniowskiego-Crohna w badanej grupie dzieci i młodzieży dokonano oznaczenia obecności i pomiaru stężenia kotyniny w moczu jako obiektywnego markera ekspozycji. Jednym z warunków włączenia pacjentów do badania i pobrania moczu w celu oznaczenia obecności i stężenia kotyniny była deklaracja, że w ciągu co najmniej 7 ostatnich dni nie nastąpiła zmiana stylu życia, szczególnie w zakresie narażenia na dym tytoniowy.

Ze względu na obecność kotyniny w moczu wszystkie osoby zakwalifikowane do badania podzielono na następujące grupy:

- I – chorzy na chorobę Leśniowskiego-Crohna z dodatnim wynikiem kotyniny w moczu (n=16),
- II – osoby leczone z powodu choroby Leśniowskiego-Crohna z ujemnym wynikiem kotyniny w moczu (n=32).

W celu oznaczenia obecności i stężenia kotyniny w moczu od wszystkich badanych pobierano próbki moczu w ilości min. 20 ml w dniu przyjęcia do kliniki (najpóźniej w dniu następnym) do standardowego pojemnika z pokrywką o pojemności 100 ml. Materiał biologiczny był zakwaszony 100  $\mu$ l 25-milimolowego roztworu HCl w metanolu i przechowywany w temperaturze  $-18^{\circ}\text{C}$  do czasu dokonania badania. Analiza kotyniny polegała na jej ilościowej ekstrakcji typu ciec-ciecz z moczu, a następnie oznaczeniu odparowanego eluatu techniką wysokosprawnej chromatografii cieczowej z detektorem wielodiodowym (HPLC/DAD – *high performance liquid chromatography*).

Podczas ekstrakcji kotyniny z moczu do pobranego materiału biologicznego dodawano dichlorometan i 1-molowy roztwór NaOH w celu zapewnienia odczynu zasadowego (pH=11). Ekstrakcję prowadzono w łaźni ultradźwiękowej przez 30 min. Rozpuszczalnik organiczny oddzielano, odparowywano do sucha, a pozostałość rozpuszczano w metanolu. Otrzymane ekstrakty poddawano analizie metodą HPLC/DAD.

Analizę jakościową i ilościową kotyniny przeprowadzono metodą HPLC/DAD w następujących warunkach: chromatograf cieczowy firmy Agilent Technologies (Waldbronn, Niemcy) składający się z pompy binarnej i autosamplera (objętość nastrzyku 20  $\mu$ l). Rozdział chromatograficzny przeprowadzono na kolumnie Zorbax Eclipse XDB C8 (150  $\times$  4,6 mm; 5  $\mu$ m) w temperaturze  $25^{\circ}\text{C}$ . Jako fazę ruchomą zastosowano mieszaninę metanol/bufor amonowy pH=3,5 (15:85 v/v) z przepływem 0,8 ml/min. Detekcję przeprowadzono przy długości fali  $\lambda=260$  nm.

Wzorcowy wzór kotyniny (Promochem, Polska) o stężeniu 1 mg/ml służył do kalibracji urządzenia. Pozostałe odczynniki użyto w procesie ekstrakcji i analizie chromatograficznej (Sigma Aldrich).

Jednorazowa próbka moczu od każdego badanego była poddawana 3-krotnemu oznaczeniu kotyniny, a ostateczny wynik stanowił średnią arytmetyczną tych oznaczeń. Stężenia kotyniny podawano w wartościach bezwzględnych w ng/ml. Oznaczenia jej stężenia dokonywano w Katedrze i Zakładzie Medycyny Sądowej *Collegium Medicum* im. Ludwika Rydygiera w Bydgoszczy Uniwersytetu Mikołaja Kopernika w Toruniu.

Uzyskane wyniki badań poddano analizie statystycznej. Dane o charakterze jakościowym, w tym dane ankietowe, analizowano testem  $\chi^2$  oraz  $\chi^2$  z poprawką Yatesa w przypadku, gdy liczba w podgrupie w rozkładzie oczekiwanym w grupach była niższa niż 5.

Istotność różnic między przeciętnymi stężeniami kotyniny w moczu pacjentów w zależności od wybranych czynników analizowano testami nieparametrycznymi ze względu na niespełnione założenia analizy wariancji. Zgodność rozkładu kotyniny w badanej próbie z rozkładem normalnym analizowano testem Kołmogorowa-Smirnowa z poprawką Lillieforsa oraz testem Shapiro-Wilka. Homogeniczność wariancji w grupach analizowano testem Levene'a. W celu oszacowania istotności różnic między przeciętnymi w analizowanych podgrupach wykorzystano test U Manna-Whitneya (porównanie 2 grup) oraz test Kruskala-Wallisa (ponad 2 grupy). Oszacowania istotności różnic przeprowadzono na podstawie testów *post hoc* na poziomie istotności  $p \leq 0,05$  i  $p \leq 0,01$ .

Na prowadzenie badań uzyskano zgodę Komisji Bioetycznej *Collegium Medicum* w Bydgoszczy.

## Wyniki

Analizie poddano częstość występowania i stężenie kotyniny w moczu badanych pacjentów. Kotyninę w moczu (grupa I) stwierdzono u 16 osób, co stanowi 33,33% badanych. Grupę II (brak kotyniny w moczu) stanowiło 32 (66,67%) chorych. Średnie stężenie kotyniny u pacjentów w grupie I wynosiło 127,8 ng/ml.

Analizie poddano aktualny stopień aktywności choroby w zależności od obecności kotyniny w moczu. Nie wykazano statystycznie istotnych różnic w stopniu aktywności choroby u osób z kotyniną w moczu i bez jej obecności. Dokładne dane tej analizy przedstawiono w tab. I.

Analizie poddano wiek chorych w momencie wystąpienia pierwszych objawów choroby w zależności od obecności kotyniny w moczu. Badane grupy nie różniły się istotnie statystycznie pod względem wieku wystąpienia pierwszych symptomów nieswoistych zapaleń jelit ( $p=0,1206$ ). Dane tego badania przedstawiono w tab. II.

Badano ponadto czas, jaki upływa od momentu wystąpienia pierwszych objawów do rozpoznania. Na podstawie przeprowadzonej analizy wykazano, że w grupie chorych na chorobę Leśniowskiego-Crohna czas od momentu wystąpienia pierwszych objawów do rozpoznania był istotnie statystycznie dłuższy w grupie pacjentów, u których stwierdzono kotyninę w moczu niż w grupie osób, u których nie wykryto tego związku. Dane tej analizy przedstawiono w tab. III. Wskazuje to

na istotny wpływ dymu tytoniowego na czas, jaki upływa od momentu pierwszych objawów do rozpoznania choroby Leśniowskiego-Crohna.

Badaniu poddano wiek chorych w momencie rozpoznania w badanych grupach. Na podstawie analizy stwierdzono, że średnia wieku w momencie rozpoznania w grupie chorych na chorobę Leśniowskiego-Crohna i z kotyniną w moczu (grupa I) była statystycznie istotnie wyższa niż u leczonych na chorobę Leśniowskiego-Crohna, u których nie wykryto kotyniny w moczu (grupa II). Dane tej analizy przedstawiono w tab. II.

Analizie poddano średnią liczbę zaostrzeń, hospitalizacji z powodu zaostrzenia w ciągu roku oraz częstość stosowania steroidoterapii w poszczególnych grupach badanych w zależności od obecności kotyniny w moczu.

W przeprowadzonym badaniu nie stwierdzono statystycznie istotnej różnicy w częstości zaostrzeń choroby i liczbie hospitalizacji z powodu zaostrzenia w ciągu roku w obu grupach. Nie wykazano statystycznie istotnej różnicy w częstości stosowania steroidoterapii w ciągu roku w badanych grupach. Dane z tego badania przedstawiono w tab. IV.

Nie odnotowano również statystycznie istotnej zależności konieczności stosowania immunosupresji w dotychczasowym przebiegu choroby u pacjentów narażonych i nienarażonych na dym tytoniowy w chorobie Leśniowskiego-Crohna. Dokładne dane tej analizy przedstawiono w tab. V.

**Tabela I.** Aktywność choroby w momencie badania w badanych grupach

**Table I.** Actual activity of the disease in analyzed groups

| Grupa | Aktywność choroby |            |            | Razem     | $\chi^2$ | Wartość p  |
|-------|-------------------|------------|------------|-----------|----------|------------|
|       | a                 | b          | c          |           |          |            |
| I     | 13 (81,25%)       | 1 (6,25%)  | 2 (12,50%) | 16        | 4,4512   | 0,108 (NS) |
| II    | 28 (87,50%)       | 4 (12,50%) | 0 (0%)     | 32        |          |            |
| razem | 41 (85,4%)        | 5 (10,4%)  | 2 (4,2%)   | 48 (100%) |          |            |

a – niska i łagodna postać choroby (0–10 pkt, 11–25 pkt)

b – umiarkowana postać choroby (26–50 pkt)

c – ciężka postać choroby (>51 pkt)

NS – nieistotne statystycznie

**Tabela II.** Średni wiek pacjentów w momencie wystąpienia pierwszych objawów choroby oraz rozpoznania w badanych grupach

**Table II.** Mean age of patients at the moment of appearance of first symptoms of the disease and at the moment of diagnosis in analyzed groups

| Grupa | n  | Średni wiek pacjentów [lata]  |  |
|-------|----|---|--|
|       |    | w momencie wystąpienia pierwszych objawów                                       | w momencie ustalenia rozpoznania   |
| I     | 16 | 13,475  | 14,525   |
| II    | 32 | 10,878  | 11,581   |
|       |    | różnice między grupami nieistotne statystycznie $p=0,1206$ test Kruskala-Wallis | różnice między grupami istotne statystycznie na poziomie $p=0,0214$ test Kruskala-Wallis |

**Tabela III.** Czas od momentu wystąpienia pierwszych objawów do rozpoznania w badanych grupach  
**Table III.** Time from the moment of first symptoms of the disease to diagnosis in analyzed groups

| Grupa | Czas od momentu pierwszych objawów do rozpoznania [mies.] |    |        |       |                 |       |                 |
|-------|---|----|--------|-------|-----------------|-------|-----------------|
|       | średnia   | n  | SD     | SE    | Q <sub>25</sub> | Me    | Q <sub>75</sub> |
| I     | 13,937 <sup>a</sup>                                       | 16 | 15,123 | 3,781 | 1,500           | 8,500 | 21,00           |
| II    | 8,734 <sup>a</sup>  | 32 | 9,455  | 1,671 | 3,000           | 6,000 | 11,50           |
| razem | 8,589   | 90 | 11,255 | 1,186 |                 |       |                 |

SD – odchylenie standardowe

SE – błąd standardowy

Q<sub>25</sub> – 25. kwartyl

Me – mediana

Q<sub>75</sub> – 75. kwartyl

<sup>a</sup> – różnice między grupami istotne statystycznie na poziomie  $p=0,0117$

test Kruskala-Wallisa

**Tabela IV.** Częstość występowania zaostrzeń, hospitalizacji z powodu zaostrzenia oraz częstość stosowania steroidoterapii w ciągu roku w badanych grupach

**Table IV.** Mean incidence of aggravation, hospitalization and steroid therapy in one year of clinical observation in analyzed groups

| Grupa | Częstość występowania   |  |   |
|-------|---|--|---|
|       | zaostrzeń   | hospitalizacji z powodu zaostrzenia  | steroidoterapii   |
| I     | 0,598   | 0,5251   | 1,752   |
| II    | 0,792   | 0,5714   | 1,540   |
|       | różnice między grupami<br>nieistotne statystycznie<br>$p=0,8320$<br>test Kruskala-Wallisa | różnice między grupami<br>istotne statystycznie<br>na poziomie $p=0,9380$<br>test Kruskala-Wallisa | różnice między grupami<br>nieistotne statystycznie<br>$p=0,1291$<br>test Kruskala-Wallisa |

**Tabela V.** Analiza porównawcza konieczności stosowania immunosupresji

**Table V.** The necessity of immunosuppression in analyzed groups

| Wyszczególnienie | Immunosupresja |        | Razem | $\chi^2$ | Wartość p   |
|------------------|----------------|--------|-------|----------|-------------|
|                  | nie            | tak    |       |          |             |
| <b>grupa I</b>   | 7              | 9      | 16    |          |             |
| % kolumny        | 25,93%         | 42,86% |       |          |             |
| % wiersza        | 43,75%         | 56,25% |       |          |             |
| <b>grupa II</b>  | 20             | 12     | 32    | 1,5238   | 0,1013 (NS) |
| % kolumny        | 74,07%         | 57,14% |       |          |             |
| % wiersza        | 62,5%          | 37,5%  |       |          |             |
| <b>razem</b>     | 27             | 21     | 48    |          |             |
| %                | 56,25%         | 43,75% | 100%  |          |             |

% kolumny – procent danych zawartych w kolumnie

% wiersza – procent danych zawartych w wierszu

NS – nieistotne statystycznie

## Omówienie

Od ponad 25 lat zauważa się skrajnie przeciwne efekty palenia tytoniu na przebieg nieswoistych zapaleń jelit u osób dorosłych. Ekspozycja na dym tytoniowy przynosi pewne korzyści u dorosłych z wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego, natomiast w chorobie Le-

śniowskiego-Crohna jest czynnikiem wpływającym na pogorszenie przebiegu choroby. W 1982 r. pierwsze takie obserwacje opublikowali Harries i wsp. [8], twierdząc, że wrzodziejące zapalenie jelita grubego jest chorobą osób niepalących. Następnie Somerville i wsp. [9] zaobserwowali, że chorzy na chorobę Leśniowskiego-Croh-

na częściej są aktywnymi palaczami. Bridger i wsp. [10] badając grupę jednojajowych bliźniąt, stwierdzili, że choroba Leśniowskiego-Crohna częściej rozwija się u osób palących, natomiast na wrzodziejące zapalenie jelita grubego częściej zapadały osoby niepalące.

W prospektywnych badaniach przeprowadzonych przez Duffy i wsp. [11] w grupie dorosłych z rozpoznaną chorobą Leśniowskiego-Crohna obserwowano większą aktywność choroby u czynnych palaczy w porównaniu z dorosłymi osobami niepalącymi.

Większość publikacji oceniających wpływ ekspozycji na dym tytoniowy na przebieg nieswoistych zapaleń jelit dotyczy populacji osób czynnie palących. W piśmiennictwie niewiele jest doniesień dotyczących wpływu biernego palenia na przebieg tych schorzeń.

Eliakim i wsp. [12] prowadząc badania dorosłych osób pochodzenia żydowskiego, narażonych na bierne palenie, nie wykazali jego wpływu na dynamikę nieswoistych zapaleń jelit. Z kolei na podstawie badań przeprowadzonych przez Persson i wsp. [13] stwierdzono zwiększenie ryzyka rozwoju choroby Leśniowskiego-Crohna u dorosłych pacjentów, eksponowanych na dym tytoniowy w okresie dzieciństwa.

W dostępnym piśmiennictwie znaleziono jedno doniesienie polskich autorów na temat wpływu ekspozycji na dym tytoniowy na przebieg nieswoistego zapalenia jelit u pacjentów pediatrycznych. Grzybowska i wsp. [7] badając obecność kotyniny w moczu, ocenili wpływ narażenia na dym tytoniowy na częstość nawrotów obu postaci nieswoistego zapalenia jelit u 21 pacjentów z wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego oraz u 5 chorych na chorobę Leśniowskiego-Crohna.

W badaniach własnych nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic w stopniu aktywności choroby w zależności od ekspozycji na dym tytoniowy w chorobie Leśniowskiego-Crohna. Podobne obserwacje dotyczące biernego palenia poczynili Eliakim i wsp. [12], jednak dotyczyły one osób dorosłych.

W badaniach własnych nie wykazano wpływu ekspozycji na dym tytoniowy na moment ujawnienia się choroby Leśniowskiego-Crohna, czyli na wiek wystąpienia pierwszych objawów. Stwierdzono natomiast istotny statystycznie dłuższy czas upływający od momentu wystąpienia pierwszych objawów do rozpoznania w grupie pacjentów z chorobą Leśniowskiego-Crohna narażonych na działanie dymu tytoniowego w porównaniu z osobami nienarażonymi. Odnotowano również istotny statystycznie starszy wiek w momencie rozpoznania w grupie narażonych chorych na chorobę Leśniowskiego-Crohna niż pacjentów nieeksponowanych na działanie dymu tytoniowego. U chorych na chorobę Leśniowskiego-Crohna ekspozycja na dym tytoniowy miała statystycznie istotny wpływ na opóźnienie momentu rozpoznania.

W dostępnym piśmiennictwie nie znaleziono podobnych spostrzeżeń.

W badaniach własnych nie wykazano wpływu narażenia na dym tytoniowy na częstość występowania zaostrzeń choroby oraz hospitalizacji z powodu zaostrzenia w chorobie Leśniowskiego-Crohna.

Inne obserwacje poczynili Grzybowska i wsp. [7], stwierdzając, że u pacjentów z wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego narażonych na działanie dymu tytoniowego dochodzi do częstszych nawrotów choroby o średnio ciężkim przebiegu niż u osób nieeksponowanych bądź chorych na chorobę Leśniowskiego-Crohna. Wyniki te są odmienne od obserwacji różnych autorów, dotyczących palących osób dorosłych. Russel i wsp. [14] prowadząc badania prospektywne, wykazali, że u pacjentów z chorobą Leśniowskiego-Crohna aktywnie palących częściej występują zaostrzenia choroby oraz że są oni narażeni na częstsze interwencje chirurgiczne. Z kolei Beaugerie i wsp. [15] obserwowali zwiększenie aktywności choroby oraz częstsze hospitalizacje u osób chorych na wrzodziejące zapalenie jelita grubego, które zaprzestały palenia.

W badaniach własnych nie stwierdzono również wpływu ekspozycji na dym tytoniowy na częstość stosowania steroidoterapii oraz immunosupresji u badanych osób. W dostępnym piśmiennictwie nie znaleziono doniesień oceniających te parametry w grupie pacjentów pediatrycznych.

Wyniki badań własnych sugerują, że ekspozycja na dym tytoniowy może utrudniać i opóźniać moment rozpoznania, a tym samym wdrożenia odpowiedniego leczenia u chorych na chorobę Leśniowskiego-Crohna. Jest to zgodne z obserwacjami innych autorów, iż palenie tytoniu może pogarszać przebieg niektórych chorób autoimmunologicznych [16].

Z uwagi na niejednoznaczne wyniki badań wpływu biernego palenia na nieswoiste choroby zapalne jelit u pacjentów pediatrycznych, wskazane są dalsze badania w tej grupie chorych.

## Wnioski

Ekspozycja na dym tytoniowy może utrudniać i opóźniać moment rozpoznania, a tym samym wdrożenia odpowiedniego leczenia u chorych na chorobę Leśniowskiego-Crohna. Nie wykazano statystycznie istotnej różnicy w częstości nawrotów i aktywności choroby Leśniowskiego-Crohna u osób eksponowanych i nieeksponowanych na dym tytoniowy. Narażenie na dym tytoniowy nie wpływa na częstość stosowania steroidoterapii oraz konieczność immunosupresji u dzieci i młodzieży chorych na chorobę Leśniowskiego-Crohna.

*Praca finansowana w ramach grantu MNI nr 2 P05E 113 29.*

## Piśmiennictwo

1. Ryżko J. Obraz kliniczny i farmakoterapia nieswoistych zapaleń jelit u dzieci. *Pediatr Współcz* 2004; 6: 449-53.
2. Fioschi C. Inflammatory bowel disease: etiology and pathogenesis. *Gastroenterology* 1998; 115: 182-205.
3. Grzybowska K. Udział układu immunologicznego w patogenezie nieswoistych zapaleń jelit u dzieci. *Nowa Pediatr* 2003; 32: 81-4.
4. Kamińska B. Nieswoiste zapalenia jelit u dzieci. Etiologia i patogenez. W: *Choroby jelita grubego u dzieci*. Korzon M, Kamińska B, Skarszewski A (red.). Wyd. Adam Marszałek, Toruń 2004; 48-54.
5. Rosińska A, Więckowicz M, Cichy W. Wpływ nikotyny i innych składników dymu tytoniowego na przebieg nieswoistych zapaleń jelit u dzieci i dorosłych. *Gastroenterol Pol* 2006; 13: 131-5.
6. Thomas GA, Rhodes J, Green JT i wsp. Role of smoking in inflammatory bowel disease: implications for therapy. *Postgrad Med* 2000; 76: 273-9.
7. Grzybowska K, Grzybowski A, Dziuda-Gorzowska M i wsp. Próba oceny wpływu narażenia na dym tytoniowy dzieci z nieswoistymi zapaleniami jelit. *Pediatr Pol* 2003; 78: 465-8.
8. Harries AD, Baird A, Rhodes J. Non-smoking: a feature of ulcerative colitis. *Br Med J* 1982; 284: 706-8.
9. Somerville KW, Logan RF, Edmond M, Langman MJ. Smoking and Crohn's disease. *Br Med J* 1984; 289: 954-6.
10. Bridger S, Lee JC, Bjarnason I i wsp. In siblings with similar genetic susceptibility for inflammatory bowel disease, smokers tend to develop Crohn's disease and non-smokers develop ulcerative colitis. *Gut* 2002; 51: 21-5.
11. Duffy LC, Zielesny MA, Marshall JR i wsp. Cigarette smoking and risk of clinical relapse in patients with Crohn's disease. *Am J Rev Prev Med* 1990; 6: 161-6.
12. Eliakim R, Reif D, Lavy A i wsp. Passive smoking in patients with inflammatory bowel disease: an Israeli multicentre casecontrol study. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2000; 12: 975-9.
13. Persson PG, Ahlbom A, Hellers G. Inflammatory bowel disease and tobacco smoke – a case control study. *Gut* 1990; 31: 1377-81.
14. Russel M, Niemann F, Bergers J i wsp. Cigarette smoking and quality of life in patients with IBD. South Limburg Study Group. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 1996; 8: 1075-81.
15. Beaugerie L, Massot N, Carbonell F i wsp. Impact of cessation of smoking on the course of ulcerative colitis. *Am J Gastroenterol* 2001; 96: 2113-6.
16. Czarnywojtek A, Zgorzalewicz-Stachowiak M, Florek E i wsp. Stężenie kotyniny – markera nikotynizmu – u pacjentów z nadczynnością tarczycy. *Endokrynol Pol* 2006; 6: 612-8.