

Maciej Gonciarz<sup>1,2</sup>, Dawid Szkudłapski<sup>1</sup>, Aldona Mularczyk<sup>1</sup>, Piotr Radwan<sup>3</sup>, Maria Kłopocka<sup>4</sup>, Witold Bartnik<sup>5,6</sup>, Grażyna Rydzewska<sup>7,8</sup>

<sup>1</sup>Oddział Gastroenterologii i Onkologii Przewodu Pokarmowego, Wojewódzki Szpital Specjalistyczny im. św. Barbary w Sosnowcu

<sup>2</sup>Wydział Medyczny, Górnośląska Wyższa Szkoła Handlowa im. Wojciecha Korfantego w Katowicach

<sup>3</sup>Katedra i Klinika Gastroenterologii z Pracownią Endoskopową, Uniwersytet Medyczny w Lublinie

<sup>4</sup>Klinika Gastroenterologii, *Collegium Medicum* im. Ludwika Rydygiera w Bydgoszczy Uniwersytetu Mikołaja Kopernika w Toruniu

<sup>5</sup>Klinika Gastroenterologii i Hepatologii, Centrum Medyczne Kształcenia Podyplomowego w Warszawie

<sup>6</sup>Klinika Gastroenterologii Onkologicznej, Centrum Onkologii – Instytut im. M. Skłodowskiej-Curie w Warszawie

<sup>7</sup>Klinika Chorób Wewnętrznych i Gastroenterologii z Pododdziałem Leczenia NZJ, Centralny Szpital Kliniczny MSWiA w Warszawie

<sup>8</sup>Wydział Lekarski i Nauk o Zdrowiu, Uniwersytet Jana Kochanowskiego w Kielcach

# Wytyczne postępowania z chorymi na nieswoiste choroby zapalne jelit w praktyce lekarza rodzinnego

## Wstęp

Do grupy nieswoistych zapaleń jelit (NZJ) zalicza się wrzodziejące zapalenie jelita grubego (ang. *ulcerative colitis*, łac. *colitis ulcerosa* – CU), chorobę Leśniowskiego-Crohna (*Crohn disease* – CD) i zapalenie niezdefiniowane (*indetermined colitis* – IC). Dane epidemiologiczne wskazują, że zachorowalność na NZJ rośnie, a szczyt przypada pomiędzy 20. a 40. rokiem życia. Etiopatogeneza NZJ nie jest do końca wyjaśniona. Obecnie przyjmuje się, że w NZJ dochodzi do zaburzeń immunologicznych ujawniających się pod wpływem czynników środowiskowych u osób predysponowanych genetycznie [1].

Leczenie chorych na NZJ nie jest proste, a postęp wymusza weryfikację obowiązujących standardów. W niniejszym opracowaniu autorzy starali się zaproponować praktyczne wskazówki dotyczące diagnostyki i terapii chorych na NZJ w praktyce lekarza rodzinnego, ograniczając omówienie zagadnień patofizjologicznych do niezbędnego minimum. Podczas opracowania tekstu oparto się przede wszystkim na rekomendacjach *European Crohn's and Colitis Organisation* (ECCO), Wytycznych Grupy Roboczej Konsultanta Krajowego i Polskiego Towarzystwa Gastroenterologii oraz artykułach przeglądowych. Za najistotniejsze z punktu widzenia codziennej praktyki przyjęto wytyczne dotyczące

leczenia łagodnych i ewentualnie średnio ciężkich postaci NZJ, leczenia podtrzymującego remisję oraz postępowania w takich sytuacjach, jak ciąża, szczepienia lub stosowanie leków z innych wskazań.

## Wrzodziejące zapalenie jelita grubego

### Definicja

Wrzodziejące zapalenie jelita grubego jest rozlanym, przewlekłym i nieswoistym stanem zapalnym mogącym objąć całą okrężnicę, najczęściej lokalizującym się w odbytnicy i lewej okrężnicy (łącznie 80%), w którym proces zapalny jest ograniczony do błony śluzowej i powierzchniowych warstw błony podśluzowej, charakteryzującym się ciągłością, a u części chorych powstawaniem owrzodzeń. Najczęściej przebiega w postaci ostrych rzutów i remisji [2].

### Obraz kliniczny

Obraz kliniczny nie jest charakterystyczny. Najczęściej obserwuje się biegunkę, często z domieszką krwi i śluzu, poza tym ból, stany podgorączkowe lub gorączkę, pogorszenie wydolności fizycznej i chudnięcie. W przypadku zajęcia samej odbytnicy (*proctitis ulcerosa*) oprócz biegunki może występować parcie na stolec, ból okolicy odbytu oraz nietrzymanie stolca. W aktywnym zapaleniu całej

okrężnicy objawy są zwykle uogólnione [3]. U ok. 40–50% chorych CU jest ograniczone do odbytnicy i zagięcia esiczo-odbytniczego (*proctitis ulcerosa*), u dalszych 30–40% do odbytnicy i lewej części okrężnicy (*left-sided colitis*), u ok. 20% chorych stan zapalny obejmuje całą okrężnicę (*pancolitis*) [3, 4]. Ocena ciężkości rzutu CU jest istotna z klinicznego punktu widzenia, ponieważ implikuje dalsze postępowanie (tab. 1A, 1B i 2).

Chorzy z ciężką postacią CU wymagają leczenia szpitalnego, natomiast chorzy z postacią łagodną, zwłaszcza ograniczoną do odbytnicy i/lub lewej okrężnicy, mogą być leczeni ambulatoryjnie, również w poradni lekarza rodzinnego, zwłaszcza jeżeli choroba jest zdiagnozowana w sposób pewny.

**Tabela 1 A.** Klasyfikacja montrealaska – zasięg zmian zapalnych we wrzodziejącym zapaleniu jelita grubego

Zasięg zmian w jelicie grubym	Nazwa	Opis zmian
E1	<i>ulcerative proctitis</i>	zmiany ograniczone do odbytnicy, nieprzekraczające zagięcia esiczo-prostniczego
E2	lewostronne wrzodziejące zapalenie jelita grubego ( <i>left-sided colitis</i> )	zmiany położone dystalnie do zagięcia śledzionowego
E3	rozległe wrzodziejące zapalenie jelita grubego ( <i>pancolitis</i> )	zmiany położone proksymalnie do zagięcia śledzionowego

### Diagnostyka

Rozpoznanie CU ustala się na podstawie łącznej interpretacji objawów klinicznych, wyników badania fizykalnego, a przede wszystkim badania endoskopowego i histopatologicznego. Pomocne, aczkolwiek mniej istotne są inne badania dodatkowe – badania laboratoryjne, przede wszystkim oznaczenie stężenia kalprotektyny w kale. Pomimo wykorzystania wielu nowoczesnych metod diagnostycznych ustalenie ostatecznego rozpoznania może stanowić problem nawet u 10% chorych [2, 4].

### Leczenie

Celem leczenia CU jest **uzyskanie i podtrzymanie remisji bez stosowania glukokortykosteroidów**

**Tabela 1 B.** Klasyfikacja montrealaska – ocena ciężkości rzutu wrzodziejącego zapalenia jelita grubego

Ciężkość rzutu	Nazwa	Opis objawów
S0	remisja kliniczna	brak objawów
S1	łagodny rzut wrzodziejącego zapalenia jelita grubego	stolce: $\leq 4$ /dobę (z krwią lub bez krwi), bez objawów ogólnych, prawidłowe OB
S2	umiarkowany rzut wrzodziejącego zapalenia jelita grubego	stolce: $\geq 4$ /dobę, miernie nasilone objawy ogólne
S3	ciężki rzut wrzodziejącego zapalenia jelita grubego	stolce: $\geq 6$ /dobę (krwiste), tętno $> 90$ /min, temperatura $\geq 37,5^{\circ}\text{C}$ , Hb $< 10,5$ g%, OB $\geq 30$ mm/godz.

**Tabela 2.** Skala Mayo (tzw. zmodyfikowana) – ocena aktywności wrzodziejącego zapalenia jelita grubego

Kryterium	Punktacja			
	0	1	2	3
liczba wypróżnień	prawidłowa	1–2/dobę powyżej normy dla danego chorego	2–4/dobę powyżej normy dla danego chorego	$\geq 5$ /dobę powyżej normy dla danego chorego
krwawienie z jelita grubego	brak	śląd krwi w mniej niż połowie wypróżnień	krwawienie w większości wypróżnień	wypróżnienia głównie z krwią
endoskopowy obraz jelita	prawidłowy	niewielkie zatarcie siatki naczyniowej i kruchość śluzówki	zniesienie siatki naczyniowej, nadżerki, krwotoczność kontaktowa	krwotoczność spontaniczna
badanie lekarskie i ocena stanu chorego (ból brzucha, wydolność fizyczna)	stan prawidłowy	przebieg łagodny	przebieg średnio ciężki	przebieg ciężki

Interpretacja: 0 pkt – remisja, 1–4 pkt – postać łagodna, 5–8 pkt – postać średnio ciężka, 9–12 pkt – ciężki rzut

(GKS). Aktualnie obowiązujące standardy leczenia CU zostały zawarte w tzw. II Konsensusie ECCO z 2012 r. [5].

#### Leczenie farmakologiczne

##### 1. Preparaty kwasu aminosalicylowego (5-ASA)

Do tej grupy leków należą monomer 5-ASA – mesalazyna, dimer 5-ASA – olsalazyna (nieдоступna w Polsce) oraz sulfasalazyna. Preparaty 5-ASA w monoterapii stosuje się w łagodnej postaci choroby w dawce 3–4 g/dobę oraz minimalnej 2 g/dobę w podtrzymaniu remisji [27]. Doustne preparaty 5-ASA można podawać w pojedynczej dawce dobowej, co zwiększa tzw. *compliance* [6]. U chorych na CU, u których występują równocześnie dolegliwości stawowe, preferowanym preparatem 5-ASA jest sulfasalazyna. Ze względu na negatywny wpływ na płodność sulfasalazyna nie powinna być stosowana u młodych mężczyzn.

##### 2. Glukokortykosteroidy

Glukokortykosteroidy są najczęściej stosowane w umiarkowanym i ciężkim rzucie choroby w celu indukcji remisji. Zalecana doustna dawka prednizonu wynosi 40–60 mg/dobę (0,75–1 mg/kg m.c.), aczkolwiek w ostatnim czasie poleca się dawki nieprzekraczające 0,8 mg/kg m.c. W przypadku zajęcia jedynie odbytnicy (*proctitis ulcerosa*) steroidy mogą być podawane w formie wlewek doodbytniczych [7].

##### 3. Leki immunosupresyjne/immunomodulacyjne

Leki te stosuje się w podtrzymaniu remisji i w przypadku steroidooporności, steroidozależności lub nietolerancji GKS. Azatioprynę stosuje się w dawce 2–2,5 mg/kg m.c./dobę, 6-merkaptopurynę w dawce 1–1,5 mg/kg m.c./dobę. Tiopuryny nie są skuteczne w leczeniu ostrego rzutu CU, a ich działanie rozpoczyna się dopiero po kilku tygodniach od początku terapii. Jedynym lekiem immunosupresyjnym stosowanym w indukcji remisji CU u chorych z ciężkim rzutem jest cyklosporyna [5, 8].

##### 4. Leczenie biologiczne

Obecnie w Polsce w leczeniu CU zastosowanie znalazły głównie inhibitory czynnika martwicy nowotworów  $\alpha$  (*tumour necrosis factor  $\alpha$*  – TNF- $\alpha$ ), tj. infliksymab i adalimumab, wykazujące skuteczność zarówno w indukcji remisji, jak i jej podtrzymaniu. Są to przeciwciała przeciwko TNF- $\alpha$ . Jednym ze wskazań do stosowania inhibitorów TNF- $\alpha$  jest aktywne CU nieodpowiadające na leczenie GKS i/lub lekami immunomodulującymi [9]. W Polsce możliwe jest leczenie w ramach programu terapeutycznego obejmującego trzy dawki indukcyjne infliksymabu 5 mg/kg m.c. podawane według schematu: 0, po

2 i po 6 tygodniach, a następnie co 2 miesiące przez rok. Taka terapia powinna być jednak prowadzona w wyspecjalizowanych ośrodkach gastroenterologicznych [9, 10]. Do leczenia CU zarejestrowany jest również wedolizumab, przeciwciało monoklonalne skierowane przeciw integrynie  $\alpha 4\beta 7$ , aczkolwiek leczenie to nie jest w Polsce refundowane.

U chorych z objawami łagodnego lub umiarkowanego rzutu CU lekami pierwszego wyboru są preparaty 5-ASA stosowane doustnie i miejscowo (czopki, wlewki). W przypadku zmian ograniczonych do odbytnicy (*proctitis ulcerosa*) postępowaniem z wyboru jest zastosowanie preparatów 5-ASA miejscowo w postaci czopków doodbytniczych (mesalazyna  $\geq 1$  g/dobę). W razie ich nieskuteczności lub cięższego przebiegu należy oprócz terapii miejscowej stosować dodatkowo preparaty 5-ASA doustnie (4 g/dobę). W leczeniu *proctitis ulcerosa* stosowane są również GKS doodbytniczo (czopki, pianki) w połączeniu z doustnymi preparatami 5-ASA. W postaci lewostronnej CU (*left-sided colitis*) o nasileniu łagodnym do umiarkowanego leczeniem z wyboru są 5-ASA stosowane doustnie (mesalazyna 4 g/dobę) wraz z preparatami działającymi miejscowo (wlewki doodbytnicze). W przypadku braku skuteczności takiej terapii należy rozważyć zastosowanie budesonidu MMX w dawce 9 mg/dobę przez 8 tygodni bez redukcji dawki, a w razie braku odpowiedzi na to leczenie lub cięższego przebiegu rzutu – zastosowanie GKS o działaniu układowym (prednizon 0,75–1,0 mg/kg m.c./dobę z redukcją dawki 5 mg/tydzień). W celu podtrzymania remisji stosowane są preparaty 5-ASA doustnie (mesalazyna  $\geq 2$  g/dobę) i/lub w postaci wlewek (mesalazyna  $\geq 1$  g/dobę). U chorych z łagodnym lub umiarkowanym rzutem obejmującym całe jelito grube (*pancolitis*) lekami z wyboru są preparaty 5-ASA stosowane doustnie w dawce co najmniej 3 g/dobę. Przy braku odpowiedzi należy rozpocząć leczenie budesonidem MMX w dawce 9 mg/dobę, a w razie nieskuteczności GKS o działaniu układowym [5–7].

W leczeniu podtrzymującym remisję stosuje się doustne preparaty 5-ASA w dawce co najmniej 2 g/dobę. W przypadku nieskuteczności leczenia podtrzymującego preparatami 5-ASA oraz u chorych, u których wystąpiło zjawisko steroidozależności lub steroidooporności, lekami z wyboru są analogi tiopuryn (azatiopryna 2,0–2,5 mg/kg m.c./dobę lub 6-merkaptopuryna 1,0–1,5 mg/kg m.c./dobę). U chorych, u których nie uzyskano remisji bez GKS pomimo stosowania tiopuryn, lub w przypadkach nietolerancji tiopuryn oraz steroidooporności, sto-

**Tabela 3.** Postępowanie z chorym na wrzodziejące zapalenie jelita grubego w zależności od postaci choroby

Rzut, zasięg	<i>Proctitis ulcerosa</i>	<i>Left-sided colitis</i>	<i>Pancolitis</i>
łagodny, umiarkowany	5-ASA (czopki) i/lub 5-ASA doustnie, steroidy doodbytnicze (pianka, czopki)	5-ASA (wlewki) i/lub 5-ASA doustnie, budesonid MMX, steroidy o działaniu układowym	5-ASA (doustnie), budesonid MMX, steroidy o działaniu układowym
ciężki	LECZENIE W WARUNKACH SZPITALNYCH		
remisja	5-ASA (czopki) i/lub 5-ASA doustnie, tiopuryny	5-ASA (wlewki) i/lub 5-ASA doustnie, tiopuryny	5-ASA (doustnie), tiopuryny

5-ASA – kwas aminosalicylowy

**Tabela 4.** Dawkowanie leków u chorych na wrzodziejące zapalenie jelita grubego

Lek	Rzut łagodny lub umiarkowany	Remisja
5-ASA	czopki, wlewki: 1–2 g/dobę, preparaty doustne: 3–4 g/dobę	czopki/wlewki: 1 g/dobę, preparaty doustne: 2 g/dobę
budesonid MMX	9 mg/dobę przez 8 tygodni, bez redukcji dawki	niestosowane
glukokortykosteroidy	40–60 mg/dobę (0,75–1,0 mg/kg m.c./dobę) z redukcją dawki 5 mg/tydzień	niestosowane
tiopuryny	azatiopryna 2,0–2,5 mg/kg m.c./dobę, 6-merkaptopuryna 1,0–1,5 mg/kg m.c./dobę	azatiopryna 2,0–2,5 mg/kg m.c./dobę, 6-merkaptopuryna 1,0–1,5 mg/kg m.c./dobę

5-ASA – kwas aminosalicylowy

**Tabela 5.** Wskazania do leczenia chirurgicznego u chorych na wrzodziejące zapalenie jelita grubego

Leczenie chirurgiczne	Wskazanie
operacje planowe	<ul style="list-style-type: none"> <li>choroba wyniszczająca, niereagująca na leczenie zachowawcze</li> <li>współistniejące powikłania ze strony innych narządów</li> <li>podejrzanie przemiany nowotworowej lub dysplazji</li> <li>zwężenie światła jelita i niektóre inne powikłania miejscowe, takie jak przetoka odbytniczo-pochwowa lub przetoka jelitowo-pęcherzowa</li> <li>zahamowanie wzrostu z opóźnieniem dojrzewania płciowego u dzieci</li> </ul>
operacje pilne (w ciągu 48 godzin)	<ul style="list-style-type: none"> <li>ostry rzut choroby</li> <li>brak poprawy po intensywnym leczeniu zachowawczym</li> </ul>
operacje nagłe	<ul style="list-style-type: none"> <li>gwałtowne pogorszenie się stanu chorego</li> <li>toksyczne rozdęcie okrężnicy</li> <li>wstrząs septyczny</li> <li>perforacja jelita</li> <li>zapalenie otrzewnej</li> <li>masywny krwotok</li> </ul>

suje się inhibitory kalcyneuryny (cyklosporyna) lub inhibitory TNF- $\alpha$  (infliksymab, adalimumab) [9, 10]. Schemat postępowania terapeutycznego u chorych na CU w zależności od postaci choroby przedstawiono w tabelach 3 i 4.

#### Leczenie chirurgiczne

Celem leczenia chirurgicznego jest usunięcie całego jelita grubego. Jeżeli operacja jest planowa ze wskazań wybiórczych oraz możliwe jest zachowanie aparatu zwieraczowego, wykonuje się proktokolektomię odtwórczą z wytworzeniem zbiornika jelitowego z jelita cienkiego (*ileal pouch-anal anastomosis* –

IPAA) i zespoleniem zbiornikowo-jelitowym. Chorzy po IPAA mają zwykle 5–8 wypróżnień na dobę [11]. Wskazania do leczenia operacyjnego u chorych na CU przedstawiono w tabeli 5.

## Choroba Leśniowskiego-Crohna

### Definicja

Choroba Leśniowskiego-Crohna jest pełnościenym, w 60% ziarniniakowym zapaleniem mogącym dotyczyć przewodu pokarmowego w każdym jego odcinku – od jamy ustnej do odbytu, najczęściej lokalizującym się w końcowym odcinku jelita krętego, zastawce krętniczko-kątniczej i kątnicy. Etiologia

choroby nie została w pełni poznana, dominuje pogląd, że powstaje ona u osób predysponowanych genetycznie (np. mutacja Nod<sub>2</sub>/CARD<sub>15</sub>), a czynniki środowiskowe prowadzą do nieprawidłowej odpowiedzi immunologicznej, w wyniku czego dochodzi do przewlekłego zapalenia z charakterystycznym fazowym przebiegiem oraz powstawaniem zwężeń i/lub przetok, i/lub ropni. Przyjmuje się, że spośród czynników środowiskowych ważną rolę w patogenie odgrywiają zmiany w składzie mikrobioty – tzw. dysbioza [12, 13].

### Obraz kliniczny

Obraz kliniczny nie jest charakterystyczny. Dominują bóle brzucha, najczęściej zlokalizowane w jego dolnym prawym kwadrancie. Biegunka oraz krwawienie z przewodu pokarmowego nie są objawami stałymi i występują rzadziej niż w CU. U części chorych dochodzi do powstania przetok, zazwyczaj okołodbytowych, rzadziej jelitowo-narządowych. Do oceny aktywności CD najczęściej używany jest wskaźnik aktywności choroby Crohna (*Crohn's Disease Activity Index – CDAI*), który można obliczyć, korzystając z internetowych kalkulatorów (np. [www.termedia.pl/innespecjalizacje/kalkulatory/CDAI](http://www.termedia.pl/innespecjalizacje/kalkulatory/CDAI)). Podobnie jak w przypadku CU określenie postaci choroby implikuje dalsze postępowanie: chorzy z postacią łagodną do średnio ciężkiej mogą być leczeni ambulatoryjnie, natomiast postać ciężka wymaga bezwzględnie hospitalizacji [12, 13].

### Diagnostyka

Rozpoznanie choroby powinno się opierać na całości obrazu klinicznego oraz wynikach badań endoskopowych, radiologicznych i ocenie mikroskopowej. W badaniach laboratoryjnych często stwierdza się: niedokrwistość, nadpłytkowość, wykładniki stanu zapalnego – leukocytozę, zwiększone OB i stężenie białka C-reaktywnego (*C-reactive protein – CRP*), hipoproteinemię, hypoalbuminemię, hipokaliemię, obniżone stężenie żelaza, u niektórych chorych obecność przeciwciał ASCA (przeciwko *Saccharomyces cerevisiae*). Ważnym markerem pozwalającym pośrednio monitorować aktywność NZJ, w tym CD, jest stężenie kalprotektyny w stolcu. W badaniach radiologicznych typowe dla rozpoznania są odcinkowe zmiany zapalne w jelicie cienkim i/lub grubym obejmujące całą grubość ściany, a także zwężenia i przetoki. Najdokładniejszą ocenę radiologiczną zmian zapalnych, z czułością 80%, umożliwia badanie techniką enterografii/enteroklizy tomografii komputerowej (CT)

i rezonansu magnetycznego (MRI). Podstawowym badaniem endoskopowym w diagnostyce CD jest kolonoskopia z ileoskopią i pobraniem wycinków do badania histopatologicznego (potwierdzenie histopatologiczne uzyskuje się jednak u ok. 1/3 chorych) [14, 15].

### Leczenie

Obecnie celem leczenia jest osiągnięcie remisji klinicznej oraz wygojenie zmian śluzówkowych – uzyskanie głębokiej, trwałej remisji bez stosowania GKS. Leczenie obejmuje postępowanie ogólne, np. zakaz palenia tytoniu, profilaktykę chorób infekcyjnych, unikanie niesteroidowych leków przeciwzapalnych (NLPZ), stresu, uzupełnianie niedoborów (leczenie żywieniowe), jak również farmakoterapię i procedury chirurgiczne.

### Leczenie farmakologiczne

Farmakoterapia obejmuje podobne grupy leków jak w CU, jednak istnieją pewne różnice dotyczące doboru preparatów oraz ich skuteczności, zarówno w uzyskiwaniu, jak i podtrzymywaniu remisji. W CD zastosowanie znajdują leki:

- przeciwzapalne: GKS, 5-ASA,
- immunomodulacyjne: analogi tiopuryn, metotreksat,
- biologiczne: inhibitory TNF- $\alpha$ , wedolizumab, ustekinumab,
- inne, np. przeciwbólowe, przeciwbiegunkowe, antybiotyki.

*Leczenie zaostrzenia CD.* Podstawą leczenia postaci łagodnej do umiarkowanej są GKS. W przypadku lokalizacji krętniczko-kątnicznej stosuje się budezonid, a w przypadku postaci umiarkowanej i/lub z zajęciem jelita grubego GKS o działaniu systemowym (prednizon, prednizolon). Indukcja remisji przy użyciu GKS nie powinna trwać dłużej niż 4 tygodnie z następczą redukcją dawki i zakończeniem leczenia w ciągu maksymalnie 12 tygodni. W przypadku steroidooporności, steroidozależności lub nietolerancji GKS należy zastosować leki immunomodulacyjne, takie jak azatiopryna, 6-merkaptopuryna, metotreksat lub inhibitory TNF- $\alpha$  w monoterapii lub w skojarzeniu, ewentualnie nowe leki biologiczne, takie jak wedolizumab i ustekinumab, które nie są w Polsce refundowane [16].

*Leczenie podtrzymujące remisję.* Leczenie immunomodulacyjne stanowi podstawę terapii podtrzymującej. Wymaga ono stałego monitorowania morfologii krwi obwodowej, aktywności aminotransferaz i funkcji nerek. W monitorowaniu terapii tiopuryna-

Tabela 6. Dawkowanie leków u chorych na chorobę Leśniowskiego-Crohna

Lek	Indukcja remisji	Podtrzymanie remisji
budezonid	9 mg/dobę/8 tygodni (lokalizacja krętniczo-kątnicza)	
GSK prednizon/prednizolon	0,75–1 mg/kg m.c./dobę redukcja dawki 5–10 mg/tydzień do 12 tygodni	
azatiopryna		2–2,5 mg/dobę
6-merkaptopuryna		1–1,5 g/kg m.c./dobę
metotreksat	12,5–25 mg/tydzień s.c. (opcjonalnie p.o.)	12,5–25 mg/tydzień s.c. (opcjonalnie p.o.)

GKS – glukokortykosteroidy, s.c. (sub cutem) – podskórnie, p.o. (per os) – doustnie

mi należy również oznaczać stężenie 6-tioguaniny, aktywnego metabolitu 6-merkaptopuryny. Dawkowanie leków przedstawiono w tabeli 6. Stosowanie pochodnych 5-ASA u chorych na CD jest dyskusyjne. Zgodnie z Wytycznymi Grupy Roboczej Konsultanta Krajowego w Dziedzinie Gastroenterologii i Polskiego Towarzystwa Gastroenterologii tę grupę leków można stosować w łagodnej postaci CD zlokalizowanej w jelicie grubym, a preferowanym lekiem jest mesalazyna w dawce indukcyjnej 4 g/dobę i podtrzymującej nie mniejszej niż 2 g/dobę (lek można podawać w jednej porannej dawce). Wskazania do leczenia chirurgicznego powinny być konsultowane z gastroenterologiem [16, 17].

### Problemy wspólne dla wrzodziejącego zapalenia jelita grubego i choroby Leśniowskiego-Crohna

#### Manifestacje pozajelitowe nieswoistych zapaleń jelit

1. Rumień guzowaty (RG) – jeden z najczęstszych objawów pozajelitowych NZJ, może dotyczyć nawet 40% chorych [18, 19].
2. Zgorzelinowe zapalenie skóry, czyli piodermia zgorzelinowa (*pyoderma gangrenosum* – PG) – rzadkie, lecz poważne powikłanie, występujące u ok. 1–2% chorych [20].
3. Artropatie – wyróżnia się dwie grupy artropatii występujących w przebiegu NZJ:
  - obwodowe:
    - » artropatia obwodowa typu 1 (4–23% chorych) – dotyczy najczęściej jednego, rzadziej kilku dużych stawów obwodowych, zmiany chorobowe są asymetryczne, mają ostry początek i korelują z aktywnością NZJ, dlatego duże znaczenie w leczeniu ma intensyfikacja terapii choroby podstawowej (GKS o działaniu układowym, leki immunosupresyjne, inhibitory TNF). Zaleca się również sulfasalazyne, steroidy o działaniu miejscowym czy NLPZ. Te ostatnie

mogą jednak promować zapalenie jelita i dlatego ich zastosowanie jest ograniczone;

- » artropatia obwodowa typu 2 – występuje rzadziej, dotyczy głównie wielu małych stawów (> 5) dłoni i stóp, nie zależy od aktywności NZJ [21];
- osiowe (tzw. spondyloartropatie) – cechują się zapaleniem stawów szkieletu osiowego, tj. stawów krzyżowo-biodrowych oraz kręgosłupa, co najczęściej objawia się bólem odcinka krzyżowego kręgosłupa oraz sztywnością poranną. W leczeniu wykorzystuje się najczęściej leki z grupy selektywnych NLPZ oraz fizjoterapię. Lekami o udowodnionej skuteczności są również inhibitory TNF- $\alpha$ . Inne leki, takie jak preparaty 5-ASA, immunomodulujące (w tym GKS), są nieskuteczne. W diagnostyce różnicowej należy uwzględnić przede wszystkim zeszywniające zapalenie stawów kręgosłupa (ZZSK) [22].
- 4. Zeszywniające zapalenie stawów kręgosłupa.
- 5. Pierwotne stwardniające zapalenie dróg żółciowych (*primary sclerosing cholangitis* – PSC) – przewlekła, postępująca, cholestatyczna choroba wątroby o niejasnej etiologii, cechująca się zapaleniem i włóknieniem wewnątrz- i zewnątrz-wątrobowych dróg żółciowych prowadzącym do ich wieloogniskowych zwężeń i ostatecznie do marskości wątroby, nadciśnienia wrotnego, niedoboru witamin rozpuszczalnych w tłuszczach i schyłkowej niewydolności wątroby. Występuje lub wystąpi u ok. 2,5–7,5% chorych na NZJ. Przebieg choroby przez długi czas jest bezobjawowy lub łagodny (pogorszenie wydolności fizycznej, brak apetytu, łagodny świąd skóry). Objawem laboratoryjnym mogącym świadczyć o PSC u chorego na NZJ jest wzrost aktywności tzw. wskaźników cholestazy, tj. fosfatazy alkalicznej i  $\gamma$ -glutamylotranspeptydazy. Cholangiopankreatografia rezonansu magnetycznego (*magnetic resonance cholangiopancreatography* – MRCP) jest badaniem z wyboru w diagnostyce PSC.

W razie przeciwwskazań do rezonansu magnetycznego wykorzystuje się w diagnostyce endoskopową cholangiopankreatografię wsteczną (ECPW), jednak ze względu na inwazyjny charakter jest ona metodą drugiego wyboru [23].

6. Choroby oczu: zapalenie nadtwardówki, zapalenie twardówki oraz zapalenie błony naczyniowej (zwłaszcza jej części przedniej – tęczówki, rzadziej części tylnej – siatkówki). Przebieg zapalenia nadtwardówki zwykle koreluje z aktywnością CU [24].

#### Powikłania nieswoistych zapaleń jelit

1. Niedożywienie – w skrajnych przypadkach chorzy wymagają leczenia żywieniowego w warunkach szpitalnych.
2. Hipowitaminozy.
3. Osteoporoza i osteopenia – zmniejszoną gęstość kości obserwuje się u 3–30% chorych na NZJ. Do czynników ryzyka zalicza się częste stosowanie GKS o działaniu układowym, zaburzenia wchłaniania (niedobór mikro- i makroelementów, witamin), niedożywienie, żywienie pozajelitowe, palenie tytoniu oraz niedostateczną aktywność fizyczną. W diagnostyce wykorzystywane jest badanie densytometryczne kości, oparte na metodzie absorpcjometrii promieniowania rentgenowskiego o podwójnej energii (*dual energy X-ray absorptiometry* – DEXA). Chorzy na NZJ z potwierdzoną osteopenią oraz leczeni preparatami GKS o działaniu układowym powinni przyjmować odpowiednią suplementację wapnia i witaminy D, zaś u chorych po przebytych złamaniu patologicznym w przebiegu osteoporozy należy rozpocząć leczenie bisfosfonianami [25].
4. Powikłania infekcyjne. U chorych na NZJ dochodzi do zaburzeń odpowiedzi immunologicznej pierwotnej – zarówno wrodzonej, jak i nabytej – oraz wtórnej, w tym ostatnim przypadku w wyniku np. niedożywienia i stosowanych leków, przede wszystkim terapii immunomodulacyjnej, inhibitorami TNF- $\alpha$  lub GSK  $\geq 20$  mg/dobę. Część chorych jest narażona na infekcje oportunistyczne, takie jak zakażenie wirusem cytomegalii (CMV), wirusem Epsteina-Barr (EBV), wirusami hepatotropowymi B i C, oraz na reaktywację tych infekcji u osób, które przebyły pierwotne zakażenie w przeszłości. W tym kontekście należy badać stan wirusologiczny chorych, a także poddawać ich szczepieniom, o ile to możliwe. W każdym zaostrzeniu choroby, zarówno CU, jak i CD, przed decyzją o zmianie czy intensyfikacji

leczenia należy wykonywać badania w kierunku infekcji *Clostridium difficile* (GDH – dehydrogenaza glutaminianowa w kale, w przypadku wyniku dodatniego potwierdzona obecnością toksyny A-B), a w przypadku wykazania szczepów toksynotwórczych wdrożyć terapię zgodnie z przyjętymi standardami. Zapadalność na tę infekcję gwałtownie rośnie w populacji ogólnej oraz chorych na NZJ, często bez związku z przebytą w przeszłości antybiotykoterapią [25].

#### Szczepienia ochronne u chorych na nieswoiste zapalenia jelit

Ważnym problemem u chorych na NZJ, często pomijanym w praktyce lekarskiej, jest zwiększone ryzyko zakażeń będące konsekwencją samej choroby, stosowania leków, a nierzadko również niedożywienia [26]. Dodatkowym problemem u chorych na NZJ, będących często w permanentnej immunosupresji o różnym nasileniu, jest nietypowy, cięższy przebieg choroby zakaźnej oraz istotnie większe ryzyko powikłań poinfekcyjnych. Dlatego szczególnie ważna w tej grupie chorych jest odpowiednia profilaktyka pierwotna z wykorzystaniem szczepień ochronnych. W badaniach klinicznych oceniających profil bezpieczeństwa oraz wpływ szczepień na aktywność choroby nie wykazano niekorzystnych efektów, nawet u chorych podczas leczenia immunosupresyjnego [27]. Chorych na NZJ, którzy nie przyjmują leków immunosupresyjnych, oraz prawidłowo odżywionych należy szczepić zgodnie ze standardowymi wytycznymi kalendarza szczepień, jednak chorzy w trakcie immunosupresji wymagają odrębnego postępowania. U chorych na NZJ należy zawsze uzupełnić wywiad o informacje na temat dotychczasowych szczepień oraz (jeśli tylko pozwala na to stan chorego) uzupełnić brakujące szczepienia, optymalnie jeszcze przed podaniem leków immunosupresyjnych [28]. Zgodnie ze stanowiskiem ekspertów określającym kryteria immunosupresji, do grupy chorych na NZJ o zwiększonym ryzyku zakażeń zalicza się:

- chorych w trakcie stosowania GKS o działaniu układowym, przyjmujących prednizon (lub jego odpowiednik) w dawce  $\geq 20$  mg/dobę przez 2 tygodnie lub dłużej oraz 3 miesiące po zakończeniu terapii,
- chorych w trakcie leczenia azatiopryną lub 6-merkaptopuryną oraz 3 miesiące po zakończeniu terapii,
- chorych w trakcie leczenia metotreksatem oraz 3 miesiące po zakończeniu terapii,

- chorych w trakcie leczenia biologicznego (inflik-symab, adalimumab) oraz 3 miesiące po zakończeniu terapii,
- chorych niedożywionych.

Szczepionki martwe można bezpiecznie stosować u wszystkich chorych na NZJ, również w grupie z obniżoną odpornością, aczkolwiek skuteczność (odpowiedź immunologiczna na szczepienie) może być niższa [28]. Z kolei szczepionki żywe można stosować u chorych na NZJ nie później niż 4–6 tygodni przed rozpoczęciem terapii immunosupresyjnej oraz nie wcześniej niż 3 miesiące po jej zakończeniu. Do szczepionek żywych zalicza się: szczepionkę przeciw odrze, śwince, różyczce, ospie wietrznej, żółtej gorączce oraz doustną szczepionkę przeciwko rotawirusom i wirusowi polio. Przed kwalifikacją do szczepienia przeciwko wybranym patogenom należy ocenić nabytą odporność, oznaczając miano swoistych przeciwciał (dotyczy to zwłaszcza szczepionek żywych). U każdego dorosłego chorego na NZJ nieprzyjmującego leków immunosupresyjnych należy rozważyć wykonanie następujących szczepień uzupełniających: przeciwko grypie, WZW typu B, pneumokokom, wirusowi brodawczaka ludzkiego (dziewczynki przed inicjacją seksualną) oraz ospie wietrznej, odrze, śwince, różyczce, tężcowi, błonicy i krztuścowi [28, 29].

Rekomendacje dotyczące szczepień przedstawiono w tabeli 7.

### Nieswoiste choroby zapalne jelit a ciąża

Wpływ NZJ na ciążę oraz jej przebieg zależy w znacznym stopniu od aktywności choroby w momencie poczęcia oraz w trakcie ciąży. Nie wykazano zwiększonego ryzyka poronienia spontanicznego ani powikłań związanych z ciążą u kobiet, u których remisja utrzymuje się w czasie całej ciąży [30]. Ryzyko poronienia wzrasta natomiast u kobiet, u których w momencie zajścia w ciążę oraz w czasie ciąży wystąpił rzut NZJ. W celu zmniejszenia ryzyka zaleca się, aby chora, o ile to możliwe, pozostawała w remisyj co najmniej 3–6 miesięcy przed zajściem w ciążę. Jeśli w momencie zajścia w ciążę choroba była aktywna, to objawy utrzymują się lub zaostrzają nawet u 70% kobiet, zwiększając ryzyko poronienia i/lub urodzenia dziecka z niską masą urodzeniową, i/lub porodu przedwczesnego [30, 31]. Większość leków stosowanych w terapii NZJ jest bezpieczna dla kobiet w ciąży i płodu, a ryzyko zaostrzenia objawów stanowi większe zagrożenie niż leki [30]. U kobiet w ciąży w okresie remisji należy kontynuować dotychczasowe leczenie, **z wyjątkiem metotreksatu, który jest bezwzględnie przeciwwskazany**. W razie zaostrzenia lub rozpoznania NZJ w czasie ciąży lekami z wyboru są GKS o działaniu układowym. W przypadku przeciwwskazań do stosowania GKS dopuszczalne jest stosowanie leków biologicznych z grupy inhibitorów TNF- $\alpha$  (infliksymab, adalimumab), z wyłączeniem III trymestru [31]. Tiopuryny oraz cyklosporyna są uważane za leki

**Tabela 7.** Wskazania do szczepień u chorych na nieswoiste zapalenia jelit w okresie leczenia immunosupresyjnego oraz do 3 miesięcy po zakończeniu terapii

Typ szczepionki		Zalecenie
Grypa	nieaktywny wirus, trójwalentna	corocznie
Choroba pneumokokowa	23-walentna, oczyszczony antygen kapsularny	co 5 lat
Zapalenie wątroby typu B	peptyd rekombinowany	celem szczepienia jest miano przeciwciał $\geq 100$ UI/ml, szczepienie według schematu 0, 1., 6. miesiąc lub tzw. dawką podwójną (zalecana)
Tężec-dyfteria	toksoid	co 10 lat
Świnka-różyczka-odra	żywa atenuowana	przeciwwskazana
Ospa/półpasiec	żywa atenuowana	przeciwwskazana
Żółta febra	żywa atenuowana	przeciwwskazana
Cholera	żywa doustna martwa doustna	przeciwwskazana względnie przeciwwskazana
<i>Poliomyelitis</i>	żywa doustna atenuowana inaktywowana, domięśniowa	przeciwwskazana rekomendowana
Meningokoki	polisacharydowa	brak rekomendacji
Gruźlica	BCG	zawsze przeciwwskazana



**Tabela 8.** Podział leków stosowanych w nieswoistych zapaleniach jelit w zależności od ich profilu bezpieczeństwa u kobiet w ciąży

Bezpieczne	Prawdopodobnie bezpieczne	Przeciwwskazane
<ul style="list-style-type: none"> <li>• mesalazyna</li> <li>• sulfasalazyna</li> <li>• glukokortykosteroidy</li> <li>• azatiopryna</li> <li>• 6-merkaptopuryna</li> <li>• amoksylicyna</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• cyklosporyna</li> <li>• infliksymab</li> <li>• adalimumab</li> <li>• budezonid</li> <li>• metronidazol</li> <li>• ciprofloksacyna</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• metotreksat</li> <li>• talidomid</li> </ul>

**Tabela 9.** Podział leków stosowanych w nieswoistych zapaleniach jelit w zależności od ich bezpieczeństwa podczas karmienia piersią

Bezpieczne	Prawdopodobnie bezpieczne	Przeciwwskazane	Bezpieczeństwo nieznanne
<ul style="list-style-type: none"> <li>• mesalazyna</li> <li>• sulfasalazyna</li> <li>• glukokortykosteroidy</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• azatiopryna</li> <li>• 6-merkaptopuryna</li> <li>• adalimumab</li> <li>• infliksymab</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• metotreksat</li> <li>• talidomid</li> <li>• cyklosporyna</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• budezonid</li> <li>• ciprofloksacyna</li> <li>• metronidazol</li> </ul>

**Tabela 10.** Nadzór endoskopowy (onkologiczny) nad chorymi na nieswoiste zapalenia jelit

Organizacja	Niskie ryzyko – co 5 lat	Średnie ryzyko – co 1–3 lata	Wysokie ryzyko – co roku
<b>BSG</b> Cairns i wsp. <i>Guidelines for colorectal cancer screening and surveillance in moderate and high risk groups (update from 2002)</i> . Gut 2010; 59: 666–689	wrzodziejące zapalenie jelita grubego w badaniu przesiewowym bez zmian zapalnych i/lub histopatologicznych; <i>left-sided colitis</i> ; <i>CD colitis</i> ≤ 50%	wrzodziejące zapalenie jelita grubego – średnia aktywność endoskopowa i/lub histopatologiczna lub polipy zapalne, lub rak jelita grubego u krewnych pierwszego stopnia ≥ 50. roku życia	wrzodziejące zapalenie jelita grubego – duża aktywność endoskopowa i/lub histopatologiczna lub zwężenie ≤ 5 lat, lub dysplazja ≤ 5 lat, lub pierwotne stwardniające zapalenie dróg żółciowych, lub rak jelita grubego u krewnych pierwszego stopnia ≤ 50. roku życia
<b>ECCO</b> Annese V i wsp. <i>European evidence based consensus for endoscopy in inflammatory bowel disease</i> . J Crohns Colitis 2013; 7: 982–1018	bez zmian wysokiego ryzyka	2–3 lata wrzodziejące zapalenie jelita grubego – średnia aktywność endoskopowa i/lub histopatologiczna lub polipy zapalne, lub rak jelita grubego u krewnych pierwszego stopnia ≥ 50. roku życia	zwężenie lub dysplazja ≤ 5 lat, lub pierwotne stwardniające zapalenie dróg żółciowych, lub wrzodziejące zapalenie jelita grubego z dużą aktywnością endoskopową i/lub histopatologiczną, lub rak jelita grubego u krewnych pierwszego stopnia ≤ 50. roku życia
<b>NICE</b> Centre for Clinical Practice of NICE (UK); <i>Colonoscopic surveillance for prevention of colorectal cancer in people with ulcerative colitis, Crohn's disease and adenomas</i> ; www.nice.org.uk/standards-and-indicators	wrzodziejące zapalenie jelita grubego – mała aktywność; <i>left-sided colitis</i> ; <i>CD colitis</i> ograniczone do lewej okrężnicy	wrzodziejące zapalenie jelita grubego lub choroba Leśniowskiego-Crohna – średnie zapalenie lub polipy zapalne, lub rak jelita grubego u krewnych pierwszego stopnia ≥ 50. roku życia	wrzodziejące zapalenie jelita grubego lub choroba Leśniowskiego-Crohna – średnie lub duże zapalenie, lub PSC, lub zwężenie ≤ 5 lat, lub dysplazja ≤ 5 lat, lub rak jelita grubego u krewnych pierwszego stopnia ≤ 50. roku życia

bezpieczne w ciąży, nie wykazano ich negatywnego wpływu na płód. Stosowanie tiopuryn w momencie zajścia w ciążę oraz w trakcie jej trwania jest bezpieczne i należy je kontynuować u kobiet wcześniej leczonych tymi środkami, jednak nie zaleca się roz-

poczynania terapii azatiopryną i 6-merkaptopuryną podczas ciąży, głównie z powodu długiego czasu koniecznego do uzyskania pełnego efektu terapeutycznego [32]. Także w okresie laktacji przyjmowanie większości ze stosowanych leków może być

kontynuowane [30, 33]. Ze względu na niewielkie przenikanie metabolitów tiopuryn oraz GKS do kobiecego mleka zaleca się czterogodzinne odstępy pomiędzy przyjęciem leku z grupy tiopuryn lub GKS a kolejnym karmieniem [33] (tab. 8 i 9).

#### Nadzór endoskopowy w nieswoistych chorobach zapalnych jelit

U chorych na NZJ po wielu latach choroby istnieje zwiększone ryzyko wystąpienia neoplazji śród-nabłonkowej i raka jelita grubego, w mniejszym stopniu nowotworów jelita cienkiego i chłoniaków. Obecnie następuje zmiana rekomendacji dotyczących nadzoru endoskopowego związana z postępem technicznym i technologicznym w zakresie obrazowania zmian dysplastycznych, np. endoskopia wysokiej rozdzielczości i chromoendoskopia [34]. **Rozpoczęcie nadzoru onkologicznego nie zależy od wieku chorego, tylko od czasu trwania choroby.** U chorych na CU do czynników dodatkowo zwiększających ryzyko wystąpienia raka jelita grubego należą: wczesny początek choroby, duża rozległość zmian zapalnych, wysoki stopień aktywności choroby, obecność wstecznego zapalenia jelita krętego (tzw. *backwash ileitis*), obecność pseudopolipów, zwężenia jelita grubego, obciążający wywiad rodzinny – występowanie raka jelita grubego u krewnych pierwszego stopnia przed 50. rokiem życia [36], a także współwystępowanie PSC. W przypadku CD z zajęciem jelita grubego czynniki zwiększające ryzyko rozwoju raka jelita grubego są podobne jak w CU [37, 38]. Wytyczne dotyczące nadzoru onkologicznego podano w tabeli 10 [35]. Szczególnym nadzorem powinni być objęci chorzy na NZJ i PSC, u których kolonoskopię należy wykonywać co roku od momentu rozpoznania PSC [36].

#### Piśmiennictwo

- Satsangi J, Grootsholten C, Holt H, Jewell DP. Clinical patterns of familial inflammatory bowel disease. *Gut* 1996; 38: 738-774.
- Stange EF, Travis SP, Vermeire S i wsp. European evidence-based Consensus on the diagnosis and management of ulcerative colitis: Definitions and diagnosis. *J Crohns Colitis* 2008; 2: 1-23.
- Rao SS, Holdsworth CD, Read NW. Symptoms and stool patterns in patients with ulcerative colitis. *Gut* 1988; 29: 342-345.
- Collins P, Rhodes J. Ulcerative colitis: diagnosis and management. *BMJ* 2006; 333: 340-343.
- Dignass A, Lindsay JO, Sturm A i wsp. Second European evidence-based consensus on the diagnosis and management of ulcerative colitis part 2: current management. *J Crohns Colitis* 2012; 6: 991-1030.
- Cottone M, Renna S, Modesto I, Orlando A. Is 5-ASA still the treatment of choice for ulcerative colitis? *Curr Drug Targets* 2011; 12: 1396-1405.
- Kippen DL. The role of adrenal steroids in ulcerative colitis. *Winnipeg Clin Q* 1962; 15: 121-133.
- 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: 1025-1031.
- Van Assche G, Lewis JD, Lichtenstein GR i wsp. The London position statement of the World Congress of Gastroenterology on Biological Therapy for IBD with the European Crohn's and Colitis Organisation: safety. *American J Gastroenterol* 2011; 106: 1594-1602; quiz 1593, 1603.
- Danese S, Angelucci E, Malesci A, Caprilli R. Biological agents for ulcerative colitis: hypes and hopes. *Med Res Rev* 2008; 28: 201-218.
- Arnell TD. Surgical management of acute colitis and toxic megacolon. *Clin Colon Rectal Surg* 2004; 17: 71-74.
- Best WR, Beckett JM, Singleton JW, Kern F Jr. Development of a Crohn's disease activity index. *Gastroenterology* 1976; 70: 439-444.
- Sands BE. From symptom to diagnosis: clinical distinctions among various forms of intestinal inflammation. *Gastroenterology* 2004; 126: 1518-1532.
- Coremans G, Rutgeerts P, Geboes K i wsp. The value of ileoscopy with biopsy in the diagnosis of intestinal Crohn's disease. *Gastrointest Endosc* 1984; 30: 167-172.
- Geboes K, Ectors N, D'Haens G, Rutgeerts P. Is ileoscopy with biopsy worthwhile in patients presenting with symptoms of inflammatory bowel disease? *Am J Gastroenterol* 1998; 93: 201-206.
- Bossani M, Ardizzone S, Porro GB. Biologic targeting in the treatment of inflammatory bowel diseases. *Biologics* 2009; 3: 77-97.
- Radwan P, Rydzewska G, Małecka-Panas E. Leczenie farmakologiczne choroby Leśniowskiego-Crohna. W: *Choroba Leśniowskiego-Crohna – 100 lat diagnostyki i terapii*. Rydzewska G, Małecka-Panas E (red.). Termedia, Poznań 2008; 113-130.
- Dorofeyev AE, Vasilenko IV, Rassokhina OA. Joint extra-intestinal manifestations in ulcerative colitis. *Dig Dis* 2009; 27: 502-510.
- Barling B. Idiopathic ulcerative colitis with severe ulceration of the skin and peritonitis. *Proc R Soc Med* 1949; 42: 105.
- Torzecka JD, Kondras K, Dzionkowska-Bartkowiak B i wsp. Piodermia zgorzelinowa – interdyscyplinarny problem diagnostyczny. *Pol Merkur Lekarski* 2008; 24: 34-37.
- Orchard TR, Wordsworth BP, Jewell DP. Peripheral arthropathies in inflammatory bowel disease: their articular distribution and natural history. *Gut* 1998; 42: 387-391.
- De Vlam K, Mielants H, Cuvelier C i wsp. Spondyloarthropathy is underestimated in inflammatory bowel disease: prevalence and HLA association. *J Rheumatol* 2000; 27: 2860-2865.
- Gonciarz M, Gonciarz Z. Niewirusowe zapalenia i niewyrównana marskość wątroby w praktyce klinicznej. Termedia, Poznań 2016.
- Soukiasian SH, Foster CS, Raizman MB. Treatment strategies for scleritis and uveitis associated with inflammatory bowel disease. *Am J Ophthalmol* 1994; 118: 601-611.
- Reinshagen M. Osteoporosis in inflammatory bowel disease. *J Crohns Colitis* 2008; 2: 202-207.

26. Sands BE, Cuffari C, Katz J i wsp. Guidelines for immunizations in patients with inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis* 2004; 10: 677-692.
27. Nielsen HJ, Mortensen T, Holten-Andersen M i wsp. Increased levels of specific leukocyte and platelet-derived substances during normal anti-tetanus antibody synthesis in patients with inactive Crohn disease. *Scand J Gastroenterol* 2001; 36: 265-269.
28. Chaudrey K, Salvaggio M, Ahmed A i wsp. Updates in vaccination: recommendations for adult inflammatory bowel disease patients. *World J Gastroenterol* 2015; 21: 3184-3196.
29. Rahier JF, Magro F, Abreu C i wsp. European Crohn's and Colitis Organisation (ECCO): Second European evidence-based consensus on the prevention, diagnosis and management of opportunistic infections in inflammatory bowel disease. *J Crohns Colitis* 2014; 8: 443-468.
30. Vermeire S, Carbonnel F, Coulie PG i wsp. Management of inflammatory bowel disease in pregnancy. *J Crohns Colitis* 2012; 6: 811-823.
31. Mahadevan U, Cucchiara S, Hyams JS i wsp. The London Position Statement of the World Congress of Gastroenterology on Biological Therapy for IBD with the European Crohn's and Colitis Organisation: pregnancy and pediatrics. *Am J Gastroenterol* 2011; 106: 214-223.
32. Cleary BJ, Kallen B. Early pregnancy azathioprine use and pregnancy outcomes. *Birth Defects Res A Clin Mol Teratol* 2009; 85: 647-654.
33. Christensen LA, Dahlerup JF, Nielsen MJ i wsp. Azathioprine treatment during lactation. *Aliment Pharmacol Ther* 2008; 28: 1209-1213.
34. Abraham BP. Cancer surveillance in ulcerative colitis and Crohn's disease: new strategies. *Curr Opin Gastroenterol* 2016; 32: 32-37.
35. Sengupta N, Yee E, Feuerstein JD. Colorectal cancer screening in inflammatory bowel disease. *Dig Dis Sci* 2016; 61: 980-989.
36. Biancone L, Michetti P, Travis S i wsp. European evidence-based consensus on the management of ulcerative colitis: special situations. For the European Crohn's and Colitis Organisation (ECCO). *J Crohn Colitis* 2008; 2: 63-92.