

Lek. med. Łukasz Gmerek

**Korelacja obrazu klinicznego chorych z chorobą
Leśniowskiego-Crohna z wynikami enterografii
rezonansu magnetycznego**

ROZPRAWA DOKTORSKA

Promotor: prof. UM. dr hab. Piotr Krokowicz

Katedra i Klinika Chirurgii Ogólnej i Kolorektalnej Uniwersytetu Medycznego
im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu

Kierownik Katedry i Kliniki: prof. UM dr hab. Piotr Krokowicz

POZNAŃ 2012

*Składam serdeczne podziękowania promotorowi niniejszej pracy
Panu Prof. UM dr hab. Piotrowi Krokowiczowi za zaangażowanie i opiekę naukową.*

Spis treści

Indeks skrótów.....	4
1. Wstęp.....	5
1.1. Definicja.....	5
1.2. Historia.....	5
1.3. Epidemiologia.....	6
1.4. Etiopatogeneza.....	7
1.5. Patologia.....	9
1.6. Obraz kliniczny.....	11
1.7. Diagnostyka.....	16
1.7.1. Badania endoskopowe	17
1.7.2. Badania radiologiczne.....	19
1.7.3. Badania histopatologiczne.....	21
1.7.4. Badania biochemiczne.....	22
1.8. Leczenie.....	23
2. Cel pracy.....	33
3. Materiał i metoda.....	34
3.1. Grupa badawcza. Materiał badawczy.....	34
3.2. Metodyka.....	35
3.3. Analiza statystyczna.....	40
4. Wyniki.....	41
4.1. Porównanie lokalizacji zmian w obrazie MREG z obrazem śródoperacyjnym.....	41
4.2. Porównanie zmian charakterystycznych w badaniu MREG dla choroby Leśniowskiego-Crohna z wynikami histopatologicznymi.....	47
4.3. Porównanie wyników badania histopatologicznego z wynikami badania enterografii rezonansu magnetycznego	59
4.4. Ocena czułości i swoistości badania enterografii rezonansu magnetycznego.....	63
5. Omówienie wyników	64
5.1. Ocena skuteczności rozpoznawania lokalizacji zmian w obrazie MREG w stosunku do obrazu śródoperacyjnego.....	64
5.2. Ocena wykładników choroby Leśniowskiego-Crohna na podstawie badanie MREG w	

stosunku do wyników histopatologicznych.....	66
5.3. Ocena wyników badania histopatologicznego choroby Leśniowskiego-Crohna w stosunku do wyników MREG.....	69
6. Dyskusja.....	70
7. Wnioski.....	72
8. Streszczenie.....	73
9. Summary.....	75
10. Spis rycin.....	77
11. Spis tabel.....	78
12. Spis wykresów.....	79
13. Piśmiennictwo.....	81

Indeks skrótów

pASCA	–Przeciwciała przeciwko <i>Saccharomyces cerevisiae</i>
pANCA	–Przeciwciała przeciwko cytoplazmie neutrofilów
CDAI	–Crohn's disease activity index - wskaźnik aktywności choroby Leśniowskiego-Crohna
Choroba L-C	–Choroba Leśniowskiego-Crohna
CTE	–Computer tomography enterography - enterografia tomografii komputerowej
DBE	–Double balloone enteroscopy - enteroskopia dwubalonowa
MREG	–Magnetic resonance enterography - enterografia rezonansu magnetycznego
MRI	–Magnetic resonance image – rezonans magnetyczny
VCE	–Video capsule endoscopy - videoendoskopia kapsułkowa
WZJG	–Wrzodziejące zapalenie jelita grubego

1. Wstęp

1.1. Definicja

Choroba Leśniowskiego-Crohna należy do przewlekłych schorzeń o nieznannej etiologii, z grupy nieswoistych chorób zapalnych przewodu pokarmowego, w którym stan zapalny może dotyczyć błony śluzowej jamy ustnej, przełyku, żołądka, dwunastnicy, jelita czczego, a najczęściej jelita krętego jak również całego jelita grubego wraz z odbytnicą.^{1 2}

1.2. Historia

Można przypuszczać, że historia choroby Leśniowskiego-Crohna sięga IX stulecia naszej ery. Najstarsze ślady badane przez historyków medycyny prowadzą do roku 850 n.e. Zgodnie z historycznymi przekazami angielski król, Alfred Wielki, cierpiał z powodu bólów brzucha, uczucia dyskomfortu i licznych biegunek związanych z odżywianiem. W tamtych czasach medycyna nie dysponowała jeszcze materiałami naukowymi, a powyższe dolegliwości były uważane za przekleństwo i rezultat czarów, a także karę za grzechy, np. królewską niewierność³. Kolejny podobny przypadek opisano w roku 1612: u cierpiącego na ból brzucha stwierdzono owrzodzenia jelita cienkiego. Następne opisy pochodzą z lat 1769 do 1875. Jednak ówczesna medycyna nie mogła jednoznacznie wyodrębnić i określić tej rzadkiej jednostki chorobowej³. Obecnie wydaje się, że wyżej wymienione objawy prawdopodobnie mogły być przypadłościami nazwanymi później chorobą Crohna.

W roku 1903 polski chirurg, doktor Antoni Leśniowski, opisał pierwszy przypadek choroby, dotyczący guza zapalnego jelita cienkiego z przetoką do wstępnicy. Dr Leśniowski urodził się 28 stycznia 1867 r. w Lebiedziewie nad Bugiem, w latach 1912-1914 był dyrektorem warszawskiego szpitala św. Antoniego, a od 1919 roku profesorem Uniwersytetu Warszawskiego i ordynatorem oddziału chirurgii w szpitalu Św. Ducha. Swoje spostrzeżenia opublikował w tygodniku dla lekarzy rodzinnych zatytułowanym „Medycyna”⁴. W artykule pt. „Przyczynek do chirurgii kiszek”⁴ opisał niektóre przypadki tej choroby, które leczył w czasach swej pracy w Szpitalu Dzieciątka Jezus.

Patologia znana dzisiaj jako choroba L-C została wyodrębniona i opisana jako odrębna jednostka kliniczna i patologiczna dopiero w 1932 roku przez lekarzy ze szpitala Mount Sinai w Nowym Jorku. Za jej cechę charakterystyczną uznano już wówczas występowanie podostrego lub przewlekłego procesu martwiczego jelita końcowego najczęściej u osób młodych⁵. Doktor Crohn wraz z współpracownikami, dr Ginzburgiem i dr Oppenheimerem, nazwali nową jednostkę

„zapaleniem końcowego odcinka jelita krętego”. W sumie opublikowali oni 66 opisów przypadków ziarniniakowego zapalenia jelita cienkiego o podobnych objawach klinicznych². Od tamtych czasów, bez względu na lokalizację choroby, używa się na świecie wobec tej patologii nazwy "choroba Crohna", a w Polsce ze względu na zasługi w rozpoznaniu choroby przez prof. A. Leśniowskiego i pamięć o nim, stosuje się określenia „choroba Leśniowskiego-Crohna”.

Doktor Burril Bernard Crohn urodził się 13 czerwca 1884 roku w Nowym Jorku. Pochodził z rodziny emigrantów żydowskich. Dziadkowie ze strony ojca przybyli do Ameryki z Europy, dziadek z terenów Niemiec, a babka z Polski. Jest to kolejny „polski” trop w historii tej choroby².

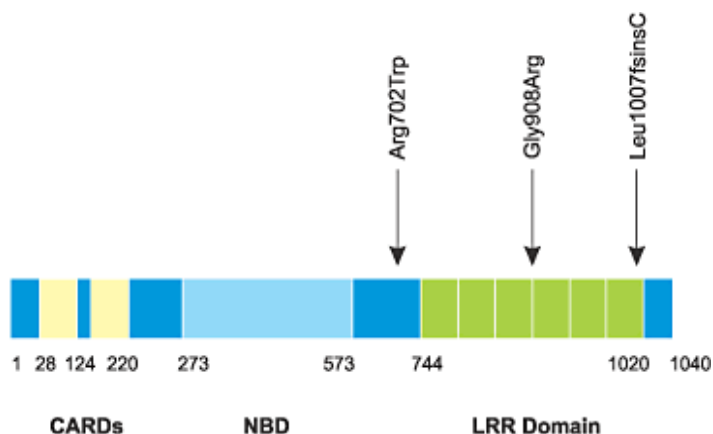
W Polsce pierwszy opis lokalizacji choroby Leśniowskiego-Crohna zlokalizowanej w obrębie jelita grubego ukazał się w 1971 roku w „Polskim Archiwum Medycyny Wewnętrznej”, a jego autorem był profesor Witold Bartnik⁶. Krótco później, bo już w 1975 roku, została wydana publikacja pt: ”Wybrane zagadnienia chirurgii jelita grubego” pod redakcją prof. Romana Górala, w której dokładnie przedstawiona została technika chirurgicznego leczenia choroby L-C⁷.

Równocześnie z pojawiającymi się nowymi pracami przedstawiającymi kolejne przypadki zapaleń w różnych odcinkach przewodu pokarmowego, zaczęły powstawać nowe określenia charakteryzujące chorobę. Dla przykładu w roku 1958 Crohn i Yarnis zaproponowali nazwy „ileitis terminalis”, „regional ileitis”, „ileo-jejunitis”, „chronic cicatrizing enteritis”, „ileo-colitis”, „chronic ulcerative colitis”. W literaturze spotyka się także określenia „regional colitis” oraz „segmental colitis”². Liczne prace wykazały, że choroba ma bardzo rozległy charakter i obejmuje proces zapalny całego przewodu pokarmowego, co po dzień dzisiejszy sprawia badaczom, lekarzom i patologom wiele trudności w jednoznacznym rozpoznaniu tej jednostki chorobowej.

1.3. Epidemiologia

Choroba L-C wraz z wrzodziejącym zapaleniem jelit (WZJG) należy do grupy nieswoistych chorób zapalnych jelit (IBD, ang. „inflammatory bowel disease”) o niewyjaśnionej etiologii⁸. Pojawia się u osób w różnym przedziale wiekowym, jednak najczęściej dotyczy osób na przełomie 2 i 3 dekady życia, a następnie między 5 i 7 dziesięcioleciem. Występuje częściej u rasy białej niż u czarnej⁹. Dominuje przede wszystkim w wysoko rozwiniętych aglomeracjach miejskich Europy zachodnio-północnej, wśród społeczności żydowskiej zamieszkującej Stany Zjednoczone, a głównie w krajach skandynawskich oraz anglosaskich^{2,10}. Obecnie zapadalność szacuje się na około 3,1-14,6 osób na 100 tys. w Norwegii i Stanach Zjednoczonych, podczas gdy chorobowość waha się między 26 a 199 na 100 tys¹.

Ryc. 1 Budowa genu CARD 15 wyróżniająca 3 różne warianty polimorfizmu związane z chorobą Leśniowskiego-Crohna^{31,32}



W Polsce wciąż brakuje dokładnych danych statystycznych, obrazujących sytuację epidemiologiczną. Od sierpnia 2005 roku prowadzony jest Krajowy Rejestr Choroby Leśniowskiego-Crohna zbierający najważniejsze dane demograficzne i kliniczne. Zgodnie z informacjami z tego rejestru, szacuje się, że obecnie w Polsce dotkniętych tą chorobą jest ponad 5 tys. osób, ze szczytem zachorowalności między 16 a 40 rokiem życia. W populacji polskiej choroba L-C dotyczy najczęściej osób ze średnim i wyższym wykształceniem, a częstość jej występowania jest porównywalna u obu płci¹¹.

W przypadku około 20% jest to choroba dziedziczna, związana z występowaniem genu NOD2/CARD15 położonego na chromosomie 16 (IBD1), który zwiększa prawdopodobieństwo zapadalności o około 20-40 razy^{12,13,14}. Występowanie choroby L-C odnotowuje się częściej w rasie białej, szczególnie wśród Żydów pochodzenia aszkenazyjskiego. Dowiedziono również, że na tę chorobę dwukrotnie częściej zapadają palacze papierosów, a jej przebieg jest w tych przypadkach znacznie cięższy^{2,15,16}.

1.4. Etiopatogeneza

Czynniki odpowiedzialne za nieswoiste zapalenia jelit, do których zalicza się chorobę L-C, pozostają nadal nie do końca poznane. Uważa się, że należy brać pod uwagę kilka elementów składowych mogących mieć wpływ na rozwój choroby^{17,18}. Zaliczają się do nich czynniki rodzinne, czyli genetyczne, środowiskowe, bakteryjne, immunologiczne i psychologiczne^{19,20}.

Pomimo wielu prób wyodrębnienia markera genetycznego, który byłby przydatny w identyfikacji osób podatnych na rozwój choroby L-C, nie udało się dotychczas doprowadzić do

wykrycia pojedynczego czynnika sprawczego, który miałby elementarny wpływ na rozwój choroby.²¹

Wśród czynników środowiskowych, odpowiadających za chorobę L-C należy wymienić przede wszystkim florę jelitową, związki chemiczne zawarte w pokarmie, dietę, palenie papierosów, leki, infekcje bakteryjne i wirusowe, a także prawdopodobnie stres.^{2,22} Występowanie zwiększonej zapadalności na chorobę L-C w krajach wysoko rozwiniętych ma prawdopodobnie związek z dietą bogatszą w sacharozę, węglowodany proste i kwasy tłuszczowe omega, a uboższą w warzywa i owoce³.

Wielokrotnie dowiedziono, że istnieje korelacja pomiędzy wzrostem zachorowalności na chorobę L-C a uzależnieniem pacjentów od papierosów^{23,24}. Jest to kolejny czynnik, który różnicuje pacjentów z chorobą L-C i pacjentów z wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego, u których palenie papierosów wpływa korzystnie na zmniejszenie prawdopodobieństwa wystąpienia choroby⁹.

Czynniki genetyczne warunkujące występowanie choroby L-C są związane z odkryciem w 2001 roku genu NOD2/CARD 15 znajdującego się w regionie pericentrometrycznym chromosomu 16, oznaczanym powszechnie jako IBD1. Gen ten należy do rodziny genów NOD1/APAF1 odgrywających rolę w odpowiedzi ustroju na działanie antygenów bakteryjnych, a jego mutacje wiążą się ze zwiększonym ryzykiem ujawnienia się choroby oraz występowaniem określonego fenotypu. Obecnie zidentyfikowano 30 polimorfizmów wśród genu NOD2/CARD15, związanego z chorobą Leśniowskiego-Crohna, natomiast wśród nich tylko trzy (Arg702Trp, Gly908Arg i Leu1007insC) są powszechne i występują w 82% przypadków choroby. Obraz genu CARD 15 przedstawiono na rycinie nr 1.^{25, 26, 27, 28, 29}

Pojawiły się liczne publikacje potwierdzające występowanie choroby L-C związane z mutacją w obrębie chromosomu 16^{30,31}. Obecnie postuluje się, że mechanizm rozwoju choroby leży w mutacji, która powoduje poszerzenie połączeń ścisłych znajdujących się między enterocytami³². Wpływ na chorobę L-C mają także mikroorganizmy; w sposób szczególny podkreśla się działanie enterotoksyny BFT o aktywności metaloproteazy wydzielaną przez bakterię z gatunku *Bacteroides fragilis*. Enterotoksyna BTF hydrolizuje wiązania peptydowe E-kadheryn, wchodzące w skład połączeń ścisłych, umożliwiając tym samym wniknięcie toksyn i antygenów z pożywienia³³. Głównym siedliskiem tej bakterii jest jelito grube³⁴.

Mechanizm genetyczny powstawania choroby L-C może być także związany z niedoborem defensyn, białek nabłonka jelita produkowanych przez komórki Panetha, których działanie uniemożliwia wniknięcie bakterii i jednocześnie jest zdolne do ich zniszczenia. Ekspresja defensyn

jest uzależniona od mutacji w obrębie genu NOD⁸. Pojawiły się również badania opisujące wpływ bakterii z rodzaju *Mycobacterium avium subsp. Paratuberculosis*³⁵. Mutacje genetyczne umożliwiają zakażenie pacjenta i równocześnie wytworzenie bariery ochronnej, zapobiegającej sfagocytowaniu swoich komórek, jak również komórek innych bakterii i tym samym predysponując do wtórnych nadkażeń organizmu⁹. Prawdopodobnie w tym przypadku obecność zwiększonej ilości bakterii *E. coli* czy *Mycobacterium avium subsp.* jest związana z defektem w obrębie polimeru mannozy^{36,37}. Innymi bakteriami opisywanymi w rozwoju choroby L-C są gatunki *Yersini spp* i *Listeria spp*. Na tej podstawie wysunięto teorię powodującą wzrost zachorowalności u osób przebywających w pomieszczeniach klimatyzowanych tzw. "zimnego łańcucha".³⁸

Do oceny aktywności choroby L-C, a także do monitorowania skutków leczenia stosuje się skalę wskaźnika aktywności choroby L-C (ang. Crohn's disease activity index - CDAI). Uwzględnia ona liczbę wypróżnień, występowanie bólów brzucha, objawów pozajelitowych, obecność guza w jamie brzusznej, wartość hematokrytu, masę ciała, stosowanie leków przeciwbiegunkowych, ogólne samopoczucie pacjenta. Najnowsze doniesienia wskazują jednak na słabą ocenę skuteczności nawrotu choroby L-C po resekcji odcinkowej jelita.³⁹

1.5. Patologia

Charakterystyczną cechą choroby L-C jest jej przewlekły proces, obejmujący wszystkie warstwy ściany jelita, wciągający kreszkę oraz regionalne węzły chłonne. Ze względu na późne rozpoznawanie choroby najwcześniejsze zmiany zostały bardzo słabo poznane. W obrazie makroskopowym można zauważyć przekrwiony i obrzęknięty końcowy odcinek jelita krętego wraz z zaczerwienieniem i obrzękiem krezki oraz węzłów chłonnych krezkowych. W tym stadium choroby u niektórych pacjentów rozwija się typowe odcinkowe zapalenie jelita cienkiego, często połączone ze znacznym odsetkiem zakażenia bakterią *Yersinia enterocolica*, drobnoustrojem zdolnym do wywołania samoograniczającego się ostrego zapalenia jelita krętego⁴⁰. Z czasem następuje pogrubienie jelita, wraz z usztywnieniem ściany i zwężeniem światła, co może spowodować upośledzenie pasażu jelitowego. Krezka jelita jest pogrubiała i często rozciąga się na surowiczą warstwę jelita, tworząc charakterystyczne palczaste wypustki.

Kolejne stadium zaawansowania choroby charakteryzuje się nierówną powierzchnią błony śluzowej, która przypomina brukowanie o typie „kocich łbów”. Jest to następstwem zgrubienia błony podśluzowej i jej owrzodzeń, często wzdłuż osi jelita, u podstawy fałdów jelitowych. Owrzodzenia mogą penetrować do błony podśluzowej oraz mięśniówki, a zlewając się, tworzą kanały śródścienne, które później ujawniają się jako szczeliny lub przetoki. Należy również

wspomnieć, że charakterystyczną cechą choroby Leśniowskiego-Crohna jest nieciągły jej obraz. Odcinki jelita dotknięte chorobą mogą być przedzielone fragmentami o prawidłowej makroskopowo śluzówce. Ze względu na toczący się proces zapalny, obejmujący wszystkie warstwy ściany jelit w jamie brzusznej mogą pojawić się ropnie międzypętłowe i przetoki: międzyjelitowe, jelitowo-pęcherzowe, jelitowo-pochwowe oraz skórne. W wyniku tak toczącego się procesu zapalnego w obrębie surowicówki dochodzi do wzmożonego procesu tworzenia włóknika przez otrzewną, a tym samym do powstawania zrostów i w końcu do powstania wyczuwalnej przez powłoki ciała masy patologicznej – guza.^{1,2,6}

W obrazie mikroskopowym najbardziej przydatną cechą dla rozpoznawania choroby Leśniowskiego-Crohna jest stwierdzenie ziarniniaków nieserowaciejących, oraz procesu zapalnego obejmującego wszystkie warstwy ściany jelita¹. Nacieki komórkowe składają się z limfocytów, makrofagów i komórek plazmatycznych. W chorobie L-C przewlekłe pełnościennne zapalenie charakteryzuje się nieciągłymi skupiskami limfocytów, które układają się w rzędach, tworząc tzw. „rózaniec Crohna”, widoczny na zewnętrznej powierzchni mięśniówki właściwej. Również widoczną cechą jest przewlekły naciek okołonerwowy.⁴¹ W okresie aktywności choroby można również zauważyć nacieki granulocytów, rzadziej ropnie i mikroropnie krypt.

W przypadkach ciężkiego zapalenia w obrazie histologicznym zauważa się szczelinowate owrzodzenia, które mogą penetrować głęboko w obręb ściany, przechodząc przez błonę surowiczą i tym samym tworząc przetoki z sąsiadującymi narządami lub ropnie międzypętłowe. W nich znajduje się komórki o typie okołowrzodowym, które wcześniej określano mianem metaplazji pseudoodźwiernikowej lub oddźwiernikowej. W 2/3 przypadków choroby Leśniowskiego-Crohna stwierdza się ziarniniaki nabłonkowate, składające się z makrofagów, które tworzą komórki olbrzymie Langhansa. Makrofagi tworzące ziarniniaki cechują się unikalnym fenotypem (RFD9⁺) i są blisko związane z limfocytami T CD4⁺, podczas gdy limfocyty T CD8⁺ tworzą płaszcz komórkowy otaczający ziarniniaka. Charakterystyczna dla choroby L-C jest także hipertrofia neuronów jelita ze znacznym pogrubieniem aksonów oraz rozrostem olbrzymich komórek zwojowych, a także naciekiem limfocytarnym wokół pni nerwowych.

1.6. Obraz kliniczny

Ze względu na rozległość i wieloogniskowe występowanie procesu chorobowego obraz kliniczny w chorobie L-C jest uzależniony od lokalizacji anatomicznej zmian, mimo iż w obrazie mikroskopowym zmiany w obrębie jelita cienkiego i jelita grubego są takie same.

Wśród objawów u pacjentów z chorobą L-C, obejmującą głównie jelito grube, dominuje gorączka, bóle brzucha, biegunka z domieszką śluzu i często bez domieszki krwi oraz ogólne osłabienie wraz z utratą masy ciała. W innych przypadkach pierwszymi objawami choroby mogą być przetoki w okolicy pośladków, szczeliny i ropnie okołodbytnicze.

Pacjenci ze zmianami w obrębie jelita cienkiego skarżą się na osłabienie, spadek wagi, bóle w prawym dole biodrowym, brak apetytu, nudności i wymioty, a niekiedy stany podgorączkowe. Ta postać choroby L-C jest często błędnie rozpoznawana jako zapalenie wyrostka robaczkowego. Biegunka w tych przypadkach jest dosyć umiarkowana, zwykle bez domieszki krwi. W badaniu palpacyjnym można często wyczuć przez powłoki masę patologiczną, utworzoną przez "pozlepiane" w wyniku procesu zapalnego pętle jelitowe. W wynikach badań laboratoryjnych przy takim stadium zaawansowania choroby zauważamy niedokrwistość, podwyższony poziom CRP (białko C reaktywne), umiarkowaną leukocytozę oraz przyspieszone opadanie krwinek czerwonych. W takiej sytuacji często błędnie rozpoznawany jest naciek okołowyrostkowy. Poziom CRP, a szczególnie jego gwałtowny wzrost jest bardzo czułym wskaźnikiem ostrości toczącego się procesu zapalnego. Jest on zdecydowanie bardziej czuły od wskaźników tradycyjnych, takich jak leukocytoza czy OB (odczyn Biernackiego)

Klasyfikacja choroby Leśniowskiego-Crohna opiera się na towarzyszących jej typowych powikłaniach jelitowych. Do głównych powikłań należy zaliczyć ²:

- Zwężenia jelit - pojawiają się one w wyniku przewlekłego procesu zapalnego, obejmującego całą ścianę jelita, a z czasem prowadzą do niedrożności. Mogą wystąpić w każdym odcinku przewodu pokarmowego, w zależności od miejsca aktywności procesu zapalnego. Wśród objawów klinicznych dominują bóle brzucha i wymioty. Typowy obraz zwany „string sign”, czyli zwężenia światła pętli jelita w porównaniu z innymi odcinkami, zauważamy najczęściej podczas wlewu kontrastowego lub pasażu jelitowego w okolicach końcowego odcinka jelita krętego. Badanie to natomiast nie pozwala nam postawić rozpoznania, czy odcinek zmienionego jelita jest związany z procesem włóknienia, czy z przewlekłym procesem zapalnym, jaki występuje podczas choroby Leśniowskiego-Crohna.
- Przetoki - pojawiają się dopiero wówczas, gdy proces zapalny przejdzie przez pełną ścianę jelita. Prowadzi to do powstania zrostów z powierzchnią zdrowych narządów sąsiednich oraz do wytworzenia komunikacji między pierwotnie zmienionym zapalnie jelitem i przylegającym organem. Przetoki dzieli się na wewnętrzne, gdy tworzą się wewnątrz

Tab. 2. Wiedeńska i Montrealska 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

organizmu, lub zewnętrzne, gdy dochodzi do komunikacji ze skórą. Wśród przetok występujących w przebiegu choroby Leśniowskiego-Crohna należy wymienić:

- jelito cienkie - jelito cienkie,
- jelito cienkie - jelito grube,
- jelito cienkie - pęcherz moczowy,
- jelito grube - pęcherz moczowy,
- odbytniczo - pochwowe,
- jelitowo - pochwowe,
- okołodbytnicze,

Opisywane są również, choć bardzo rzadko przetoki między przetykiem a oskrzelami, między jelitem grubym a żołądkiem oraz między żołądkiem a śledzioną.⁴²

- Ropnie międzyjelitowe - przynajmniej 25% pacjentów z chorobą L-C będzie obarczona powikłaniem w postaci ropni powstających z powodu zejścia przetok międzyjelitowych i perforacji z lokalnym zapaleniem otrzewnej. Najczęściej lokalizują się one po prawej stronie w podbrzuszu w wyniku występowania procesu zapalnego w okolicy krętniczo-kątniczej.

Tab. 3. Lokalizacja choroby Leśniowskiego-Crohna

Lokalizacja choroby	Farmer et al.		Mekhijan et al.	
	Dorośli (%)	Dzieci (%)	Dorośli (%)	Dzieci (%)
Okolica krętniczokątnicza	41	50	55	60
Jelito kręte	29	30	41	35
Jelito grube	14	10	27	15
Okolica okołodbytnicza	22	49	47	50
Jelito czcze	4	-	10	-
Okolica żołądkowodwunastnicza	5	30	5	30
Przelyk	Rzadko	Rzadko	Rzadko	Rzadko
Jama ustna	Rzadko	Rzadko	Rzadko	Rzadko

- Ropnie okołodbytnicze jako powikłanie przetok okołodbytniczych.

Ze względu na częste występowanie zróżnicowanych co do ważności czynników mogących świadczyć o aktywności procesu zapalnego dokonano w 2005 roku na Światowym Kongresie Gastroenterologii w Montrealu modyfikacji dotychczasowej klasyfikacji opracowanej w Wiedniu w 1998r. choroby L-C. Przedstawiono ją w tabeli nr 2.⁴³

Charakterystyczne objawy choroby Leśniowskiego-Crohna zależą zazwyczaj od pierwotnej lokalizacji, rozległości i nasilenia procesu zapalnego. Pacjenci, u których choroba zajmuje jelito cienkie, cierpią najczęściej na dolegliwości bólowe jamy brzusznej, a u osób z zajęciem jelita grubego poza bólami jamy brzusznej dominuje biegunka i nudności. Klasyfikacja pacjentów ze względu na lokalizację choroby nie daje możliwości prognostycznych co do jej przebiegu, natomiast może pomóc w interpretacji objawów klinicznych, a także posłużyć w celu zastosowania odpowiedniego leczenia. Tabela nr 3 przedstawia procentowy rozkład częstości występowania zmian zapalnych w przewodzie pokarmowym u dzieci i dorosłych.

W wielu przypadkach pierwsze symptomy choroby są bardzo niecharakterystyczne i objawiają się bólem w okolicy prawego dołu biodrowego, gorączką, leukocytozą i nudnościami, a obraz kliniczny może być mylony z ostrym zapaleniem wyrostka robaczkowego. Dopiero podczas laparotomii lub coraz częściej podczas laparoskopii stwierdza się żywo przekrwiony końcowy odcinek jelita krętego, rozpulchnioną tkankę tłuszczową krezki oraz obrzęknięte węzły chłonne krezkowe.

W przypadku, kiedy choroba dotyczy dzieci lub osób starszych, na pierwszy plan może wysunąć się gorączka o nieznanym pochodzeniu. U innych osób pierwsze symptomy mogą obejmować upośledzenie drożności jelit, występowanie przetok skórnych, pneumaturii, wraz z zakażeniem układu moczowego w wyniku utworzenia się przetoki pęcherzowo-jelitowej, a także pojawienia się wodonercza prawostronnego poprzez ucisk prawego moczowodu przez guz zapalny zlokalizowany w prawym dole biodrowym. Należy również wspomnieć, że niekiedy dochodzi do upośledzenia wchłaniania soli kwasów żółciowych, co prowadzi do zmniejszenia ich puli i wzrostu indeksu litogenego żółci, a tym samym do pojawienia się kamicy pęcherzyka żółciowego. W przypadku przedłużającej się biegunki i niedoborów płynów ustrojowych oraz utraty dwuwęglanów, będących następstwem przewlekłego stanu zapalnego jelit, może zwiększać się ryzyko powstawania kamicy moczanej, ale także kamieni szczawianowych.⁴⁴ Jeśli zmiany obejmują znaczną część jelita cienkiego, mogą wystąpić objawy jak w zespole złego wchłaniania. Dla zmian lokalizujących się w obrębie jamy ustnej charakterystyczne są owrzodzenia aftowe błony śluzowej.

Chorym w około 6%-47% mogą towarzyszyć objawy pozajelitowe, które nie zawsze występują równoległe z symptomami jelitowymi lub je maskują, stanowiąc trudny problem diagnostyczny. Należy tutaj wymienić: ^{2,45}

- **Objawy stawowe** - dotyczą najczęściej pacjentów ze zmianami zlokalizowanymi w obrębie jelita grubego. Obejmują one stawy krzyżowo-biodrowe, stawy kończyn i kręgosłupa. Ze względu na lokalizację, objawy i aktywność choroby podzielono je następująco na 3 grupy:
 - zapalenie stawów obwodowych typu I – dotyczy zwykle poniżej pięciu dużych stawów obwodowych;
 - zapalenie stawów obwodowych typu II – obejmuje zmiany wielostawowe, symetryczne, w obrębie drobnych stawów;
 - osiowe zapalenie stawów – obejmuje zapalenie stawów kręgosłupa, wśród których klinicznie dominuje sztywność pleców poranna lub po odpoczynku, z towarzyszącym bólem w okresie zaostrzeń.
- **Objawy kostne:**
 - osteopenia i osteoporoza – ich przyczyną są zaburzenia wchłaniania witaminy D w zmienionym zapalnie końcowym odcinku jelita krętego.⁴⁶

- **Objawy skórne:**
 - rumień guzowaty – guz twardy i tkliwy w dotyku, o barwie sinoczerwonej, zlokalizowany na podudziach, po stronie prostowników (wielkość od 1-5 cm);
 - zespół Sweeta – odmiana rumienia wysiękowego wielopostaciowego, przypominającego rumień guzowaty;
 - pyodermia zgorzelinowa lub inaczej zgorzelinowe zapalenie skóry, które występuje w około 2% przypadków choroby L-C . Zmiany lokalizują się w każdej części ciała pod postacią grudek, krost, zgrupowanych pęcherzy, które przechodzą w owrzodzenia obejmujące skórę i tkankę podskórną;
 - łuszczyca – występuje w około 10% przypadków zachorowań na chorobę L-C.

- **Objawy hepatologiczne:**
 - pierwotne stwardniające zapalenie dróg żółciowych - dotyczy około 1%-14% chorych na chorobę L-C z zajęciem jelita grubego i jest czynnikiem ryzyka raka dróg żółciowych oraz okrężnicy;
 - stłuszczenie wątroby;
 - kamica pęcherzyka żółciowego - dotyczy 13-34% pacjentów ze zmianami zapalnymi w obrębie końcowego odcinka jelita krętego i po resekcji tego odcinka. Zależność tę należy łączyć z upośledzonym wchłanianiem zwrotnym kwasów żółciowych, zaburzającym cykl wątrobowo-jelitowy i zwiększającym litogenność żółci;
 - ziarniniakowatość wątroby – zmiany w przebiegu choroby L-C o łagodnym charakterze;
 - amyloidoza wątroby – dotyczy 0,9% osób z chorobą L-C;
 - ropień wątroby – jako pierwszy objaw choroby Leśniowskiego-Crohna u osób z rozpoznaną chorobą zapalną jelit.

- **Objawy oczne:**
 - zapalenie twardówki
 - nawrotowe zapalenie tęczówki
 - zapalenie błony naczyniowej

- **Objawy ze strony układu moczowo-płciowego:**
 - przetoki do pęcherza moczowego i cewki moczowej
 - przetoki do pochwy
 - niedrożność moczowodu
 - nawracające zapalenia pęcherza moczowego
 - kamica nerkowa

1.7. Diagnostyka

Po dzień dzisiejszy choroba Leśniowskiego-Crohna przysparza wiele trudności diagnostycznych, pomimo iż wciąż prowadzonych jest wiele prób mających na celu przyspieszenie rozpoznania tej jednostki chorobowej. Powszechnie wiadomo, że trudności w rozpoznawaniu są związane z rozległością choroby, która może dotyczyć każdego odcinka przewodu pokarmowego: od gardła aż po odbytnicę. Najczęściej jednak choroba L-C dotyczy jelita cienkiego, a ten odcinek przewodu pokarmowego jest najtrudniej dostępny dla badań diagnostycznych. Ze względu na lokalizację występowania zmian w przewodzie pokarmowym możemy podzielić chorobę L-C na 5 podtypów ⁴⁷:

1. ileocolitis - najczęstsza postać choroby Leśniowskiego-Crohna, umiejscowiona na pograniczu jelita cienkiego i grubego, z charakterystycznymi objawami: biegunką, bólem w prawym dole biodrowym i śródbrzuszu oraz utratą masy ciała;
2. ileitis - zmiany dotyczą tylko jelita cienkiego, a objawy są podobne jak w postaci ileocolitis
3. żołądkowo-dwunastnicza - postać znacznie rzadsza, w której zmiany obejmują żołądek i dwunastnicę. Objawy to brak apetytu, nudności i spadek masy ciała;
4. jejunoileitis - zmiany ograniczają się do części jelita czczego i górnej części jelita krętego. W tym przypadku mogą występować przetoki międzyjelitowe, a objawy to ból oraz biegunka;
5. Crohn colitis - zmiany dotyczą tylko jelita grubego, a do objawów zalicza się biegunkę i krwawienie z odbytu.

Ze względu na różne lokalizacje choroby L-C wykorzystuje się wiele badań służących do jej potwierdzenia lub wykluczenia. Obecne badania służące do diagnostyki choroby L-C możemy podzielić na cztery grupy: ⁴⁸

1. endoskopowe,
2. radiologiczne,
3. histologiczne,
4. laboratoryjne,

Ponieważ trudno jest jednoznacznie potwierdzić rozpoznanie choroby na podstawie pojedynczych badań, w praktyce wykorzystuje się wyniki badań kompleksowych, aby maksymalnie uwiarygodnić diagnozę. Trudności diagnostyczne są często spowodowane pierwotną lokalizacją choroby, która to w 40-50% rozwija się w końcowym odcinku jelita cienkiego. Ze względu na duże trudności w rozpoznawaniu chorób tego odcinka jelita, określa się go od wielu lat jako „black box”. ^{49, 50}

W diagnostyce choroby Leśniowskiego-Crohna wykorzystuje się następujące badania:

1.7.1. Badania endoskopowe

- FiberoKolonoskopia - jest podstawową metodą w diagnostyce choroby Leśniowskiego-Crohna umożliwiającą ocenę dystalnego odcinka jelita krętego. Metoda ta, bardzo przydatna ze względu na szansę wykrycia bardzo wczesnych zmian, pozwala również na uzyskanie materiału do badania histopatologicznego. Wprawny, doświadczony endoskopista jest w stanie nie tylko prześledzić całe jelito grube, ale również wstecznie zobrazować zastawkę Bauchina oraz około 20 cm jelita krętego. W obrazie endoskopowym dominują owrzodzenia zarówno płaskie, jak i głębokie, oraz owrzodzenia linijne dające obraz „toru kolejowego”. Charakterystyczne jest też występowanie tzw. „brukowania błony śluzowej” spowodowanego przecinaniem się owrzodzeń podłużnych ze szczelinowatymi, poprzecznymi. Często można zauważyć miejscowe zwężenia światła jelita z obrzękniętą, kruchą śluzówką. Jednak najbardziej charakterystyczną cechą obrazu endoskopowego dla choroby Leśniowskiego-Crohna jest występowanie braku ciągłości zmian. Typowe zmiany są oddzielone prawidłowo wyglądającą błoną śluzową, o zachowanym rysunku nacyniowym⁵¹.
- Enteroskopia dwubalonowa (DBE -double balloon enteroscopy) – pierwszy raz metoda została opisana w 2001 roku przez Yamamoto⁵². Technika ta jest zarówno możliwa z dostępu przez żołądek jak i przez jelito grube. Umożliwia nie tylko obejrzenie całego jelita

cienkiego, ale również pozwala na pobranie wycinków do badania histologicznego. Dodatkową zaletą tego badania jest możliwość rozszerzenia zwężeń lub usunięcia kapsułki endoskopowej zablokowanej powyżej zwężenia. Niestety jest to metoda obarczona dużym ryzykiem perforacji przewodu pokarmowego, możliwa do przeprowadzenia jedynie w znieczuleniu ogólnym, wymagająca dużych nakładów finansowych i bardzo czasochłonna. Do tej pory nie przeprowadzono badań porównujących metodę endoskopii dwubalonowej z wideoendoskopią kapsułkową lub innymi metodami obrazującymi choroby Leśniowskiego-Crohna w obrębie jelita cienkiego.

- Endoskopowa cholangiopankreatografia wsteczna (ECPW) – do oceny dróg żółciowych u pacjentów z podejrzeniem pierwotnego stwardniającego zapalenia dróg żółciowych w przebiegu choroby L-C.²
- Wideoendoskopia kapsułkowa (ang. video capsule endoscopy, VCE) – początkowo badanie to określano jako pierwszą w historii metodę endoskopowego obrazowania jelita cienkiego, która miała być potencjalnie bezpieczna i niebolesna. Pierwsze sugestie dotyczące wykorzystania VCE w diagnostyce choroby L-C wywodziły się z nieoczekiwanego uwidocznienia uszkodzeń końcowego odcinka jelita cienkiego u pacjentów z podejrzeniem choroby L-C, u których występowało krwawienie do przewodu pokarmowego. Ostatnie wielośrodkowe badania wykazały skuteczność badania przy pomocy VCE u pacjentów z biegunką trwającą powyżej 3 miesięcy, towarzyszącą anemią oraz utratą masy ciała, gorączką i objawami zewnątrzjelitowymi. Metoda ta posiada także przeciwwskazania w przypadku zwężenia jelita cienkiego i podejrzenia niedrożności, które dominują w chorobie L-C. (W wyniku zastosowania tej metody pojawia się niedrożność u 0,1–5% badanych pacjentów).^{53,54,55,56,57}
- Gastrofiberoskopia – badanie endoskopowe wykorzystywane do badania górnego odcinka przewodu pokarmowego.

1.7.2. Badania radiologiczne

- Wirtualna kolonoskopia - badanie wykonywane przy użyciu spiralnej tomografii komputerowej.
- Klasyczna enterokliza - wykonywana metodą podwójnego kontrastu, podawana przez zgłąbnik wraz z metylocelulozą, uwidacznia zmiany śluzówkowe, zwężenia oraz przetoki. Ma znaczną przewagę nad pasażem jelitowym, natomiast do wad badania należy zaliczyć możliwość wykrycia jedynie zaawansowanych zmian i narażenie pacjenta na wysokie dawki

promieniowania jonizującego. Technika badania polega na stosowaniu diety ubogoresztkowej przez 2 dni przed badaniem, a następnie na podaniu 2-4 l czystego płynu w dniu badania. Następnie zakłada się zgłębnik dojelitowy, przez który podaje się 150-200 ml zawiesiny barytowej i kolejno dynamicznie 1500-2000 ml 0,5% roztworu metylocelulozy pod kontrolą fluoroskopii. Odpowiednio w trakcie badania wykonuje się serię zdjęć. W wyniku możemy uzyskać informację na temat grubości fałdów i rzeźby błony śluzowej jelita, występowaniu przetok i zwężeń jelita cienkiego. Obecność i wystąpienia punkcikowatych zacienień otoczonych „halo” świadczy o powstaniu owrzodzeń aftowatych. Zwężenia dotyczą końcowego odcinka jelita krętego i noszą nazwę „objawu struny”. Wśród badań porównujących klasyczną enteroklizę z pasażem jelitowym wykazano podobną czułość (85%-95%) i specyficzność (89%-94%) w wykrywaniu zmian radiologicznych, typowych dla choroby Leśniowskiego-Crohna.^{2,58}

- **Fistulografia** – w chorobie Leśniowskiego-Crohna wykonuje się ją jedynie wówczas gdy istnieje konieczność dokładnej oceny ze względu na komunikacje ze światłem jelita lub ropniem.
- **Pasaż jelitowy** – badanie służące do oceny jelita cienkiego za pomocą kontrastu barytowego, przy użyciu promieni X. Obecnie mało przydatne, lecz wciąż cieszące się dużą popularnością wśród lekarzy ze względu na komfort pacjenta i mniej skomplikowaną technikę. Badanie wymaga stosowaniu diety ubogoresztkowej przez około 2 poprzedzające dni, a następnie podania doustnie 3-4 l czystego płynu. Technika badania polega na podaniu zawiesiny barytowej w ilości 300-600ml i wykonaniu serii zdjęć, co 20 minut w pierwszej godzinie, a następnie co 30 minut aż do wypełnienia kątnicy. W ocenie bierze się pod uwagę szybkość pasażu treści jelitowej oraz uwidocznienie zwężeń i odcinkowego poszerzenia pętli jelitowych. W przeciwieństwie do klasycznej enteroklizey badanie to umożliwia ocenę zmian w obrębie dwunastnicy.
- **Wlew kontrastowy** - służy do oceny jelita grubego, również przy użyciu kontrastu barytowego i promieniowania X. Wśród uwidoczniionych zmian można zaobserwować: nieregularne pogrubienie ściany jelita, zrosty pętlowe dające obraz guza, a także zwężenia oddzielone odcinkowo prestenotycznie poszerzonymi pętlami jelita cienkiego. Obecnie ze względu na wysokie wartości diagnostyczne fiberokolonoskopii badanie to wykonuje się w nielicznych przypadkach choroby L-C, gdy metoda endoskopowa jest przeciwwskazana.
- **USG jamy brzusznej** – w badaniu możemy głównie zaobserwować pogrubienie oraz

uszczywnienie ściany jelita, występowanie międzypęłowo wolnego płynu w jamie otrzewnej, zmniejszoną perystaltykę jelit, proliferację krezki jelita cienkiego oraz powiększone węzły chłonne. Również dosyć łatwo udaje się uwidocznić ropnie wewnątrztrzewnowe i przetoki. W 3 różnych badaniach, przeprowadzonych odpowiednio przez Bozkurta, Hollerbacha oraz Astegiano, wykazano, że czułość USG dla obrazowania zmian jelit przy chorobie L-C wynosiła między 84-90%, a specyficzność osiągnęła wartości 98-100%^{59,60,61}. W dużym badaniu przeprowadzonym przez Parente, mającym na celu zastosowanie USG do lokalizacji choroby L-C w obrębie jelita cienkiego, uzyskano czułość na poziomie 93%, a specyficzność – 97%, przy czym największa czułość została uzyskana dla zmian zlokalizowanych w okolicy krętniczo-kątniczej (95%).⁶² Wyniki badań przy użyciu USG Power Doppler, z użyciem kontrastu doustnego (polietynol glikolu) oraz dożylnego (Levovist), wykazują przydatność w diagnostyce choroby L-C, jednak ta metoda powinna być stosowana jedynie w wysokospecjalistycznych ośrodkach.^{63,64,65,66}

- KT jamy brzusznej i miednicy mniejszej – pierwszą pracę opisującą możliwość wykorzystania badania tomografii komputerowej w diagnostyce choroby L-C przedstawił już w 1982 roku Berliner w „American Journal of Gastroenterology”. Obecnie wykorzystuje się badanie głównie do oceny ropni oraz prestenotycznych zwężeń i przetok. Można je także wykorzystać do oceny powikłań pooperacyjnych, takich jak: ropnie wewnątrztrzewnowe i zewnątrztrzewnowe, przetoki, przepukliny oraz wodobrzusze.⁶⁷
- Spiralna enterokliza KT – z czasem badanie tomografii komputerowej ewoluowało i zaczęto obrazować jelito cienkie przy użyciu dożylnego i doustnego kontrastu, wraz z zastosowaniem iniekcji ze środków opóźniających perystaltykę jelit. Technika samego badania polega na założeniu zgłębnika dojelitowego poza więzadło Treitza, a następnie na dynamicznym podaniu 1500-2000 ml płynu mającego na celu rozdęcie jelita cienkiego. W praktyce stosuje się 0,5% roztwór metylocelulozy lub zawiesinę barytu. Zaletą tej metody jest jednoczesne obrazowanie zmian poza ścianą jelita, pod postacią ropni, przetok, nacieków zapalnych w otaczającej tkance tłuszczowej wraz z węzłami chłonnymi. Charakterystyczne dla obrazu choroby jest również poszerzenie naczyń zaopatrujących i drenujących zmieniony odcinek jelita, tworzących obraz proliferacji tłuszczu krezkowego – tzw. "objaw grzebienia"⁶⁸. Kolejną uwidocznioną zmianą świadczącą o ostrej fazie zapalenia jelita w KT spiralnym jest trójwarstwowa budowa ściany – hiperdensyjna śluzówka, hipodensyjna strefa obrzęku (wysięk śródścienny) oraz hiperdensyjna warstwa mięśniówki i surowicówki^{69,70}. Badania Schreyera i Casoli wykazały czułość spiralnej

tomografii komputerowej w diagnostyce chorób zapalnych jelit na poziomie 71% i 83%, natomiast specyficzność na poziomie 90% i 98%.^{71,72}

- Enterokliza MRI jamy brzusznej i miednicy mniejszej - jest to badanie nieinwazyjne, niejonizujące, dostarczające informacji o budowie ściany jelita cienkiego. Pierwszy opis badania jelita cienkiego z wykorzystaniem rezonansu magnetycznego przedstawił Wesbey w 1985 r. w "Magnetic Resonance Imaging"⁷³. Jednak dopiero w 1990 roku ukazały się opisy nowych technik MRI umożliwiające zobrazowanie jelita cienkiego. Procedura przygotowania do badania jest podobna jak w tomografii komputerowej, ale oprócz dynamicznego podawania płynów przez zgłębnik dojelitowy stosuje się również leki dożylnie (N-butylbromek hioscyny) w celu zminimalizowania ruchów perystaltycznych. Podczas badania wykonuje się dwa podstawowe rodzaje obrazów: T2- zależne (bez saturacji tłuszczu lub z jego saturacją) oraz T1- zależne (bez saturacji tłuszczu lub z jego saturacją), przed i po podaniu dożylnego środka kontrastowego. Odpowiednio obrazy T2-zależne wykorzystuje się do oceny pogrubienia ściany jelita i zwężenia światła oraz do oceny przetok, natomiast obrazy T1-zależne z kontrastem umożliwiają ocenę patologicznego przekrwienia ścian jelita i diagnostykę przetok. Podczas oceny przetok okołodbytnicznych dla dokładnego uwidocznienia stosuje się głowicę doodbytniczą. Należy zauważyć, że kilkanaście przeprowadzonych badań wykazało, że enterokliza rezonansu magnetycznego cechuje się czułością i specyficznością powyżej 80% w diagnostyce i monitorowaniu choroby L-C.^{74,75, 76, 77, 78}
- Enterografia MRI (MREG) – metoda ta została opisana osobno w rozdziale nr 3 („Materiał i metoda”) ze względu na wykorzystanie jej w pracy.

1.7.3. Badania histopatologiczne

- W trakcie takich badań, jak kolonoskopia, gastroscopia czy enteroskopia dwubalonowa, istnieje możliwość pobrania wycinków do badania histopatologicznego. Mają one na celu potwierdzenie lub wykluczenie nieswoistych chorób zapalnych jelit. Nieraz jednak na podstawie skąpych (najczęściej zbyt płytko pobranych) wycinków nie udaje się postawić jednoznacznej diagnozy co do rodzaju nieswoistej choroby jelit. Nierzadko rozpoznanie wstępne „colitis ulcerosa” zmieniane jest na chorobę L-C albo definiowane jako „colitis indeterminans”. Dopiero pobranie całego preparatu w czasie zabiegu operacyjnego i poddanie go badaniu mikroskopowemu umożliwia rozpoznanie choroby L-C.

1.7.4. Badania biochemiczne

- Białko C-reaktywne (CRP) jest istotnym białkiem dla określenia fazy aktywności zapalenia. Największe wartości osiąga na początku procesu i stopniowo maleje w trakcie zastosowanego leczenia. W przypadku choroby L-C charakterystyczny jest nagły wzrost wartości białka C-reaktywnego, natomiast w przypadku wrzodziejącego zapalenia jelita grubego wartości CRP praktycznie nie ulegają zmianom. Powyższe różnice we wzroście wartości CRP w obu jednostkach chorobowych nie są do końca wyjaśnione. Najnowsze doniesienia sugerują, że jest to związane z polimorfizmem genu CRP i tym samym z różnicami w produkcji w zależności od rodzaju choroby.
- Badania z wykorzystaniem oznaczenia markerów: przeciwciała pANCA przeciwko cytoplazmie neutrofilów, przeciwciała przeciwko *Saccharomyces cerevisiae* ASCA w klasie IgA i IgG, anty-OmpC, anty-I2 i Cbir1-flageliny (anty-CBir1). Występują one w nieswoistych chorobach zapalnych jelit i są znaczącymi markerami w rozpoznawaniu choroby L-C. Ponadto dwa pierwsze pozwalają najdokładniej rozróżnić w diagnozie choroby L-C od WZJG. W badaniach odkryto powiązanie występowania pANCA u około 60-80% pacjentów z wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego, i w 20% osób z chorobą L-C. Natomiast proporcje te dla pASCA układają się inaczej: 60% chorych z WZJG i 10% pacjentów z L-C. Pozostałe z wymienionych markerów choroby L-C występują odpowiednio: anty-OmpC u około 30-60% chorych, anty-I2 u około 55% pacjentów, anty-CBir u około 50% .

Ustalono, że w zależności od ekspresji przeciwciał można podzielić pacjentów na odpowiednie 4 podgrupy:

1. z ekspresją przeciwciał pANCA, ASCA, anty-OmpC, anty-CBir lub anty-I2;
2. z ekspresją dwóch lub trzech przeciwciał;
3. z ekspresją wszystkich znanych przeciwciał;
4. bez ekspresji znanych antygenów.

W badaniach udowodniono, że pacjenci z najcięższymi postaciami choroby L-C mają największą ekspresję wszystkich przeciwciał, natomiast u pacjentów, u których nie obserwuje się występowania w/w przeciwciał, klinicznie stwierdza się najłżejszą postać choroby.

1.8. Leczenie

Biorąc pod uwagę złożoność procesu zapalnego, rozległość zmian obejmujących proces chorobowy, a także brak jednoznacznego czynnika wywołującego chorobę L-C, nadal nie opracowano idealnego leku mającego wpływ na modyfikację leczenia. Obecnie możemy wyróżnić dwa sposoby leczenia: zachowawcze i operacyjne. Celem leczenia jest opanowanie stanu zapalnego w jelicie, przywrócenie prawidłowego stanu odżywienia i zapobieganie nawrotom (wydłużenie czasu remisji).

1. Leczenie zachowawcze

Mimo rozwoju badań molekularnych nad patogenezą choroby L-C postęp terapeutyczny nie daje zadowalających efektów. Dotychczas nie opracowano skutecznego leczenia choroby L-C. Na kompleksowe postępowanie zachowawcze składają się: właściwe odżywianie, uzupełnianie niedoborów, leczenie przeciwzapalne, immunosupresyjne, biologiczne i objawowe. Obecnie stosuje w leczeniu zachowawczym 5 grup leków mających utrzymać remisję choroby. Należą do nich:

- 5-aminosalicylany - sulfasalazyna i kwas 5-aminosalicynowy (5-ASA, mesalazyna), z grupy leków najdłużej stosowanych w przebiegu nieswoistych chorób zapalnych jelit. W przebiegu choroby L-C w postaci łagodnej dopuszcza się stosowanie w dawkach 3-4 g/dobę przy zmianach zlokalizowanych w jelicie cienkim, natomiast w dawkach 3-6 g/dobę, jeżeli zmiany obejmują jelito grube.
- Glikokortykosteroidy - najczęściej stosowane leki w aktywnych postaciach choroby L-C, powodujące szybką indukcję remisji klinicznej. Ze względu na możliwość wystąpienia u niektórych pacjentów licznych objawów niepożądanych, a także potencjalny brak skuteczności należy w sposób bardzo dokładny rozważyć stosowanie tych leków. Na rynku dostępne są następujące preparaty: prednizon (Encorton), prednizolon (Encortolon), metyloprednizon (Metypred), hydrokortyzon (Corhydron). Standardowo leczenie polega na podawaniu prednizonu w dawce 40-60 mg/dobę przez 2-4 tygodni, ze stopniową redukcją dawki o 5 mg/dobę na tydzień, w ciągu 2-3 miesięcy. W przypadku, gdy zmiany zapalne obejmują ileum terminale i początkowy odcinek okrężnicy, stosuje się preparat w kapsułkach - budesonid (Budenofalk, Entocort), które uwalniają czynną substancję w końcowym odcinku jelita cienkiego. Również ze względu na szybki metabolizm w wątrobie lek ten charakteryzuje się znacznie mniejszą ilością objawów ubocznych w porównaniu do glikokortykosteroidów konwencjonalnych. Dawkowanie zaczyna się od 9 mg/dobę przez 4-

8 tygodni, a następnie redukuje się do 6 mg/dobę przez 4 tygodnie. W 4 miesiącu podaje się dawkę 3mg/dobę.

- Antybiotyki: metronidazol, ciprofloksacyna – stosowane w leczeniu powikłań bakteryjnych po zabiegu operacyjnym, a także wspomagające leczenie zmian okołoodbytniczych.
- Leki immunosupresyjne – stosuje się w celu uzyskania remisji w czasie aktywnej fazy choroby, jak również w celu utrzymania długotrwałej remisji. Azatiopryna (AZA) oraz jej metabolity, 6-merkaptopuryna (6-MP) i 6-tioguanina (6-TG) należą do grupy leków o udowodnionym korzystnym działaniu terapeutycznym w leczeniu aktywnych postaci choroby L-C, ale przede wszystkim odgrywają znaczną rolę w utrzymaniu remisji. Bean jako pierwszy opisał w 1962 r. w „Medical Journal of Australia” leczniczy wpływ AZA u chorych z nieswoistymi chorobami zapalnymi jelit.⁷⁹ Początkowa dawka AZA powinna wynosić 25-50 mg/dobę przez 2 tygodnie, a następnie należy ją zwiększać o 25 mg/dobę co 2-4 tygodni. W tym czasie konieczne jest monitorowanie morfologii krwi z rozmazem. Wystąpienie leukopenii 3-4 G/L lub podwyższenie poziomu transaminaz wątrobowych powinno być wskazówką do obniżenia dawki azatiopryny. Należy również pamiętać, że efekt terapeutyczny osiąga się po około 2-3 miesiącach. Potencjalne działania niepożądane występujące w związku z stosowaniem AZA odnotowuje się w od 0-15% przypadków. Należą do nich powikłania hematologiczne, związane z płodnością i ciążą, hepatotoksyczne, nowotworowe (chłonnaki) oraz związane z zakażeniami w trakcie leczenia IFX.⁸⁰

Lekiem będącym analogiem kwasu foliowego jest metotreksat (MTX), który cechuje się również korzystnym działaniem w leczeniu aktywnych postaci choroby, a także w utrzymywaniu remisji. Skuteczność tego preparatu uzyskano jedynie przy stosowaniu w postaci domięśniowej, w dawkach 25 mg/tydzień przez 16 tygodni, a następnie 15 mg/tydzień w utrzymywaniu remisji. Należy mieć na uwadze, że preparat ten jest wysoce teratogeny i bezwzględnie przeciwwskazany u kobiet w ciąży oraz u kobiet planujących zajść w ciążę. Mężczyźni również powinni przestać przyjmować metotreksat na 3 miesiące przed planowanym zapłodnieniem.

- Leki biologiczne – leki produkowane z użyciem żywych komórek lub przy użyciu inżynierii genetycznej. Do tej grupy leków zalicza się^{81, 82, 83} :

a) inhibitory czynnika martwicy nowotworów (TNF- α), do których należą: infliksimab, adalimumab, etanercept, certolizumab, onercept. Wskazaniami do leczenia biologicznego anty-TNF- α są:

- aktywne kliniczne postacie choroby L-C o umiarkowanym i ciężkim przebiegu, odporne na leczenie innymi metodami,
- steroidozależność i steroidooporność,
- poważne objawy niepożądane kortykoterapii,
- nietolerancja leków immunosupresyjnych,
- postać przetokowa choroby Leśniowskiego-Crohna, ze szczególnym uwzględnieniem przetok okołoodbytniczych;

b) inhibitory selektywnych cząstek adhezyjnych: natalizumab, alicaforsen;

c) inhibitory odpowiedzi zależnej od Th1 (anty IL-12, takrolimus FK-506, IL-10);

d) inhibitory migracji limfocytów: natalizumab.

- Żywnienie całkowicie pozajelitowe (total parenteral nutrition - TPN) – W chorobie L-C istnieje wiele przyczyn leżących u podłoża zaburzeń odżywiania, którego uzupełnienie drogą doustną często bywa niewystarczające. Wśród przyczyn niedożywienia należy wymienić:
 - zmniejszenie ilości przyjmowanych pokarmów w aktywnej fazie choroby,
 - zmniejszoną syntezę albumin (w wyniku uwalniania cytokin ze zmienionej zapalnie błony śluzowej jelita),
 - utratę białka do światła jelita,
 - zaburzenia wchłaniania,
 - niedobory witamin i mikroelementów.

U chorych z chorobą L-C, u których nie można zapewnić odpowiedniej suplementacji składników pokarmowych drogą doustną, stosuje się żywienie parenteralne. Emulsyjne roztwory lipidowe są płynami umiarkowanie hipertonicznymi, posiadającymi dużą liczbę kalorii. Stosuje się je poprzez podanie pod postacią wlewów do żył obwodowych. Zawierają one 5-10% glukozy, 3-5% aminokwasów i 20% lipidów. Przed określeniem składu TPN konieczna jest ocena podstawowego dziennego zapotrzebowania na kalorie, białka, elektrolity, witaminy i pierwiastki śladowe. Gotowe układy typu „wszystko w jednym” zapewniają dostarczenie niezbędnych składników organizmowi przez 24 godziny. Do powikłań TPN należą zabiegi związane z zakładaniem wkłucia do żyły centralnej (odma opłucnowa, posocznica), jak również ze zmianami metabolicznymi w przebiegu

żywienia pozajelitowego (hiperglikemia, hiperfosfatemia, hipokaliemia, hipomagnezemia, nietolerancja tłuszczów, zaburzenia funkcji wątroby).⁸⁴

W związku z różnorodnością leków służących do remisji choroby stosowano dwie metody leczenia. Pierwsza opisywana jako „step up” polega na włączaniu coraz silniej działających leków w miarę nasilenia aktywności choroby. Druga pod nazwą „top down” ma na celu szybkie wytlumienie procesu zapalnego, zapobiegając tym samym powstaniu nieodwracalnych zmian morfologicznych w jelicie. Niedawno jednak porównano efekty metody „step up” stosowanej do tej pory z metodą „top down”, uzyskując wynik na korzyść tej drugiej: udowodniono wyższą skuteczność leczenia pod względem częstości remisji i gojenia śluzówkowego w porównaniu do metody „step up”. W strategii „step up” początkowo leczono chorych z użyciem preparatów 5-ASA, a następnie dołączano glikokortykosterody oraz leczenie immunosupresyjne. W przypadku braku reakcji na leczenie włączano infliksimab. Natomiast obecnie proponuje się zastosowanie metody „top-down” z użyciem infliksimabu w schemacie indukcyjnym, w skojarzeniu z azatiopryną.

W postaciach choroby L-C, z zajęciem okolicy zastawki Bauchina bez zabiegu operacyjnego stosuje się następujący schemat leczenia: antybiotyki, azatopirynę, postępowanie żywieniowe, zabieg operacyjny, a w ostateczności steroidy. W przypadkach, gdy pacjent jest po zabiegu operacyjnym praktykowany jest następujący schemat farmakoterapii: antybiotyki, azatiopryna, postępowanie żywieniowe, infliksimab i steroidy jako ostateczność.

Inną formą leczenia choroby L-C, przy nieefektywności metody konwencjonalnej jest stosowanie terapii niekonwencjonalnej. Przykładem są probiotyki podawane w nieswoistych chorobach zapalnych jelit. Dotychczas nie zbadano dokładnie mechanizmu ich działania. W pracy Rachmilewicza opisane zostało DNA bakterii stosowanych w probiotykach które zawierają sekwencje immunostymulujące, działające poprzez Toll-like receptory-9 (TLR-9) w komórkach nabłonka jelitowego, powodując wzrost odporności.⁸⁵ Inną metodą praktykowaną w próbach klinicznych leczenia choroby L-C jest leukocytaferaza, forma terapeutycznej aferezy opisanej w 2004 r. przez Kusaki i Emmricha.⁸⁶ Kontrowersje wzbudza natomiast stosowanie pasożytów jako modulatorów odpowiedzi immunologicznej u ludzi z chorobą L-C opisane przez Summersa w 2003 r.⁸⁷

2. Leczenie chirurgiczne

Obecnie ze względu na poprawę wykrywalności choroby dzięki coraz dokładniejszym metodom diagnostycznym oraz większej świadomości lekarzy liczba zabiegów operacyjnych w

chorobie L-C stale wzrasta. Na podstawie najnowszych opublikowanych badań szacuje się że np. w Anglii przeprowadza się z powodu chorób zapalnych jelit około 2000 kolektomii rocznie, przy czym około 25% stanowią zabiegi u osób z chorobą L-C. Częstotliwość innych zabiegów wykonywanych w tej chorobie waha się pomiędzy 1500-2500 rocznie. Ogólnie szacuje się, że u 70-80% chorych istnieje ryzyko poddania się operacji w ciągu życia. Najnowsze badania ukazują nam, że im wcześniejsze wykrycie choroby, tym mniejszy odsetek pacjentów wymagających zabiegu operacyjnego. Wczesne wdrożenie leczenia zachowawczego w postaci mesalazyny i budesonidu zmniejsza konieczność operacji o około 30%, liczbę odcinkowych resekcji jelita o 30%, powikłań operacyjnych o 26%, a śmiertelność pooperacyjną o 20%.

Najczęstszą lokalizacją choroby wymagającą operacji jest końcowy odcinek jelita krętego, tzw „ileum terminale”. Znacznie rzadziej zmiany występujące w innych miejscach przewodu pokarmowego, wymagają wdrożenia leczenia operacyjnego. W materiale własnym mieliśmy zaledwie jeden przypadek pacjenta u którego choroba obejmowała dwunastnicę i pierwszą pętlę jelita cienkiego.

Największe ryzyko zabiegu operacyjnego występuje w przeciągu pierwszych 3 lat od rozpoznania choroby, a szczególnie w okresie jej pierwszych 6 miesięcy. Prawdopodobieństwo operacji wzrasta u pacjentów płci żeńskiej oraz u palaczy. Należy w tym okresie szybko określić rozległość choroby i wdrożyć leczenie zachowawcze. Pacjent powinien być wówczas pod ścisłą kontrolą lekarską, aby nie przeoczyć momentu zaostrzenia choroby.

Szacuje się, że około 75 % pacjentów z chorobą L-C będzie wymagało operacji w pewnym momencie ich życia. Zazwyczaj ma to miejsce gdy nastąpi:

- oporność na leczenie zachowawcze i dojście do znacznej progresji choroby,
- niedrożność jelit,
- ropień wewnątrztrzewnowy,
- przetoka,
- perforacja przewodu pokarmowego,
- krwawienie do przewodu pokarmowego,
- zmiany okołodbytnicze,
- dysplazja i przemiana nowotworowa.

Operacja w tych przypadkach służy jedynie łagodzeniu objawów, a nie powoduje wyleczenia choroby. Wskazania do zabiegów operacyjnych dzieli się na nagłe i planowe.

- Do wskazań nagłych do zabiegu operacyjnego należą objawy ostrego brzucha, które występują w około 1-3% osób z chorobą L-C. Główne to silny ból brzucha, niedrożność przewodu pokarmowego, objawy otrzewnowe, porażenie perystaltyki, perforacje, krwawienie do przewodu pokarmowego oraz pogarszający się stan pacjenta. Pomocnymi w tym stadium choroby stają się badania biochemiczne: CRP, prokalcytonina, morfologia, płytki, fibrynogen, a także badania obrazowe pod postacią RTG przeglądowego jamy brzusznej wykonywane celem wykluczenia perforacji przewodu pokarmowego lub wykorzystanie tomografii komputerowej z kontrastem. Na tym etapie wykonuje się zabiegi w wyniku powikłań choroby, jakimi są wyżej wymieniona: niedrożność, perforacja, ropień lub krwawienie do przewodu pokarmowego. Często pacjenci są nieprzygotowani do zabiegu operacyjnego, a ich stan septyczny uniemożliwia przeprowadzenie optymalnej operacji. Należy dążyć do wykonania operacji radykalnej i usunięcia przyczyny powikłań (nacieku zapalnego, niedrożności czy ropnia). Wyłonienie samej pętlowej ileostomii i drenaż bez zabiegu resekcyjnego, czy strikturoplastyki jest ostatecznością.
- Do grupy osób ze wskazaniami do planowego zabiegu operacyjnego można zaliczyć pacjentów, u których występują zaburzenia pasażu jelitowego z powodu narastającego, zamykającego światło jelita guza, który nie reaguje na leczenie farmakologiczne. Drugą postacią choroby kwalifikującego do takiego zabiegu jest występowanie przetok zewnętrznych i wewnętrznych, pojawiające się uporczywe krwawienia do przewodu pokarmowego. Ostatnie doniesienia dokumentują, że potencjalnym wskazaniem do planowego zabiegu operacyjnego jest ryzyko wystąpienia dysplazji i transformacji nowotworowej. Największe zagrożenie wystąpieniem zmian nowotworowych dotyczy osób około 50 roku życia, u których stwierdzono chorobę L-C w młodym wieku i u których pojawiły się zaawansowane zmiany kliniczne oraz częste zaostrzenia.⁸⁸

Należy zwrócić uwagę, że planowe zabiegi operacyjne u chorych z chorobą L-C charakteryzują się znacznie lepszymi wynikami oraz są obarczone znacznie mniejszą ilością powikłań pooperacyjnych w porównaniu do operacji wykonywanych ze wskazań nagłych. Ze względu na możliwości wystąpienia licznych powikłań pooperacyjnych zawsze należy ostrożnie rozważyć konieczność wykonania operacji chirurgicznej. Wiąże się ona najczęściej z resekcją odcinkową jelita cienkiego, a co za tym idzie, prowadzi do zmniejszenia powierzchni wchłaniania substancji pokarmowych. Skutkiem tego jest upośledzenie wchłaniania składników pokarmowych,

doprowadzające do zespołu krótkiego jelita (SBS – short bowel syndrome). W związku z tym zawsze wykonuje się jak najmniejszy zabieg resekcyjny (margines ok. 2 cm), mając na celu pozostawienie jak najdłuższego zdrowego odcinka jelita cienkiego. Należy bowiem zawsze pamiętać o możliwej konieczności reoperacji w późniejszym okresie choroby.

Ze względu na lokalizację zmian wykonuje się w chirurgii choroby L-C różne rodzaje zabiegów operacyjnych. Jak wcześniej wspomniano, standardem jest wykonanie zabiegu mającego na celu maksymalne oszczędzenie jelita i odtworzenie prawidłowego pasażu jelitowego. W tym celu zwraca się uwagę na konieczność wykonywania szerokich zespożeń, zapewniających pełną drożność przewodu pokarmowego. Wśród wykonywanych zabiegów operacyjnych, służących poprawie stanu klinicznego chorych, możemy wyróżnić obok zabiegów resekcyjnych również zabiegi nieresekcyjne.

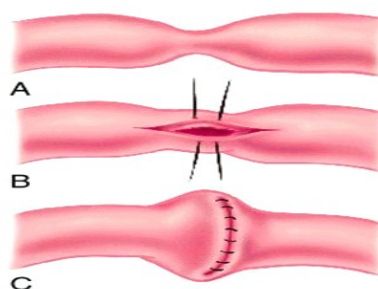
- Zabiegi resekcyjne są najczęściej wykonywanym rodzajem operacji wśród osób z chorobą Leśniowskiego-Crohna. Zaliczamy do nich:
 - Hemikolektomię prawostronną – najczęściej wykonywany zabieg (50-80%) ze względu na największą ilość zmian zapalnych, z lokalizacją w okolicy końcowego odcinka jelita krętego i zastawki krętniczo-kątniczej. W tym przypadku oprócz, resekcji częściowej zmienionego jelita cienkiego, usuwamy również prawą połowę okrężnicy i dokonujemy szerokiego zespolenia „bok do boku” lub rzadziej „koniec do końca”. Obecnie najczęściej do wykonania zespolenia wykorzystuje się szew mechaniczny, umożliwiający szybkie i pewne zespolenie. Poza tym zszywki tytanowe wytwarzają minimalny odczyn zapalny, co jest bardzo istotne w zapalnie zmienionych tkankach. Należy jednak wspomnieć, że mimo wykorzystania szwu mechanicznego nie wolno zapominać o wciąż aktualnych zasadach Halsteda opisujących podstawowe zasady bezpiecznego zespolenia. Są to:
 - delikatne preparowanie tkanek,
 - zachowanie właściwego ich unaczynienia,
 - brak napięcia zbliżanych szwem tkanek,
 - właściwy margines tkanek użytych do zespolenia,
 - szczelność,
 - odpowiednia szerokość światła.

Przy zachowaniu powyższych zasad możemy być pewni, że nasze zespolenie będzie w pełni funkcjonowało, a pacjent nie zostanie narażony na wystąpienia powikłań związanych z zabiegiem operacyjnym.

- Odcinkowe resekcje przewodu pokarmowego – standardowo wykonuje się przy guzach zamykających światło jelita i innych zmianach ogniskowych w przebiegu choroby L-C. Najczęściej są to resekcje z minimalnym marginesem zdrowej tkanki, a następnie odtworzeniem ciągłości przewodu pokarmowego, przy takich samych zasadach jak przy hemikolektomii prawostronnej. Wszystkie doniesienia podkreślają, że resekcje z dużym marginesem zdrowej tkanki nie zabezpieczają przed nawrotem choroby.
- Zabiegi nieresekcyjne - stanowią całkowicie odrębną grupę, a ich celem jest zapewnienie drożności przewodu pokarmowego, bez jego resekcji. Wskazaniami do tego typu zabiegów są przebyte liczne operacje resekcyjne jelita, co przy kolejnych może doprowadzić do wystąpienia zespołu krótkiego jelita. Do tego typu zabiegów zaliczamy:

1. Stricturoplastykę - sposobem:

- Heinecke-Mikulicza (rysunek nr 2),



Ryc. 2. Schemat stricturoplastyki sposobem Heinecke-Miculicza

A)Zwężenie, B) Podłużne nacięcie, C) Poprzeczne zeszywanie

- Finneya,
- Jaboulaya,
- Judda,
- Moskela,
- Walskego i Neumayera,
- Michaelassiego.

- Stricturoplastyka - zapobiega skróceniu jelita przez naprawę tkanek, a nie ich usunięcie. Sam zabieg polega najczęściej na podłużnym nacięciu ściany jelita, z poprzecznym jej zeszcieniem. Podejmując decyzję o zakwalifikowaniu pacjenta do stricturoplastyki, należy brać pod uwagę ryzyko nowotworzenia. Wykonanie plastyki przewężenia uniemożliwia dokładne zbadanie guza.
- Balonowanie – nowa alternatywa wykorzystująca metody endoskopowe, ale ograniczona jedynie do zwężeń na odcinku maksymalnie do 4 cm.
- Zespolenia omijające – do tego typu zabiegów kwalifikuje się chorych z licznymi zrostami, u których dominują objawy niedrożności przewodu pokarmowego, a u których nie można zastosować bardziej radykalnych sposobów leczenia chirurgicznego. Występowanie guza zapalnego, wraz z naciekiem na sąsiednie tkanki i narządy, którego leczenie operacyjne wiąże się z wystąpieniem powikłań nie nadających się do interwencji chirurgicznej jest wskazaniem do wykonania wyżej wymienionego rodzaju zabiegu operacyjnego. W takich przypadkach należy go przeprowadzić w bliskim sąsiedztwie guza, aby zapobiec występowaniu zespołu ślepej pętli.

W rok po zabiegu operacyjnym z powodu choroby L-C podczas badania endoskopowego u około 80% chorych stwierdza się cechy endoskopowe nawrotu choroby. U 10-20% pacjentów występują objawy kliniczne, z czego 5% wymaga reoperacji. W przeprowadzonych badaniach wykazano, że największy odsetek pacjentów wymagających ponownej interwencji chirurgicznej stanowią chorzy, u których pierwotnie występowała postać choroby L-C z perforacją jelita. Najczęstszą przyczyną reoperacji w przeciągu 12 miesięcy są zwężenia jelit. W kolejnym roku powodem interwencji chirurgicznej staje się nawrót choroby odpornej na leczenie zachowawcze. Najskuteczniejszymi lekami w zapobieganiu nawrotom choroby są: mesalazyna, preparaty azatiopryny oraz metronidazol; natomiast stosowanie kortykosteroidów nie wpływa znacząco na zmniejszenie ryzyka reoperacji.

Kolejnym znaczącym problemem w przebiegu choroby L-C jest występowanie ropni, przetok skórnych, międzyjelitowych i przetok okołodbytnicznych oraz przetok do narządów sąsiednich (pęcherz/pochwa) oraz szczelin odbytu, które występują w około 15% przypadków choroby. Obecnie do klasyfikacji ropni używa się podziału Cormana dzielącego je na⁸⁹:

1. powierzchowne,
2. międzyzwieraczowe,

3. kulszowo-odbytnicze,
4. miedniczo-odbytnicze,
5. nietypowe.

Natomiast do określenia umiejscowienia i rodzaju przetok okołodbytniczych stosuje się podział Parksa⁹⁰, dzielący je ze względu na przebieg względem mięśnia zwieracza zewnętrznego na 4 typy:

1. międzyszwieraczowe,
2. przezszwieraczowe,
3. nadzwieraczowe,
4. pozaszwieraczowe.

Przetoki mogą być zewnętrzne lub wewnętrzne, pojedyncze lub mnogie. Szczególnie często występują w przypadkach choroby jelita grubego. W większości przypadków należy wdrożyć leczenie operacyjne, obejmujące nacięcie, drenaż i setonowanie, aby zapobiec powikłaniom septycznym. Duże nadzieje w leczeniu przetok okołodbytniczych wiąże się z użyciem bioimplantów oraz preparatów na bazie kolagenów – SURGI-SIS APF (Anal Fistula Plug). System ten opiera się na remodelowanej błonie śluzowej jelita cienkiego o naturalnej strukturze i formie włókien kolagenowych, stanowiących szkielet wypełnienia przetoki. Dzięki molekułom adhezyjnym oraz stymulatorom migracji fibroblastów szkielet wypełnia się przez prawidłowe fibroblasty. Stymulacji ulega również neoangiogeneza, prowadząc do wytworzenia pełnowartościowej tkanki łącznej, wypełniającej kanał przetoki.

2. Cel pracy

Celem niniejszej pracy jest ocena przydatności badania enterografii rezonansu magnetycznego jelita cienkiego (MREG) w diagnostyce choroby Leśniowskiego-Crohna poprzez:

1. porównanie zgodności lokalizacji zmian w obrazie MREG z obrazem śródoperacyjnym;
2. porównanie cech charakterystycznych w badaniu MREG dla choroby Leśniowskiego-Crohna z wynikami histopatologicznymi;
3. ocenę czułości i swoistości badania MREG w diagnostyce choroby Leśniowskiego-Crohna

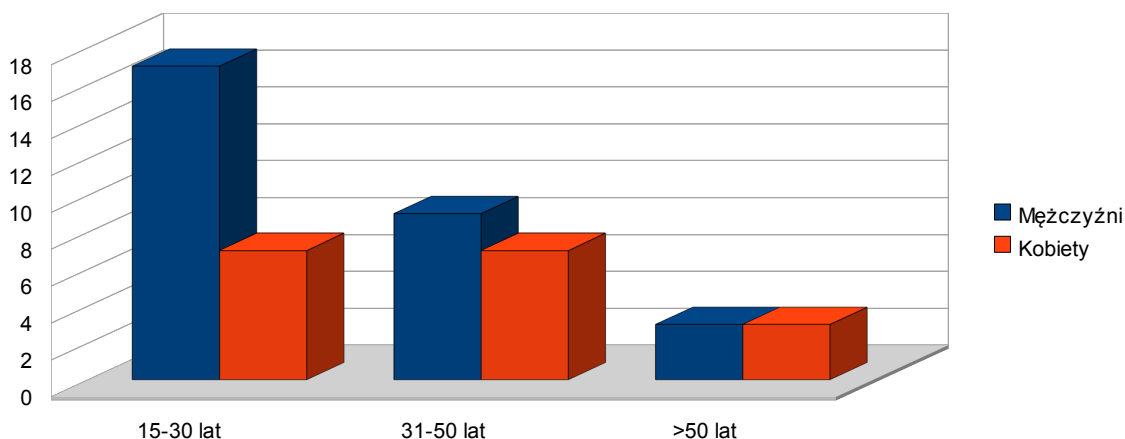
3. Materiał i metoda

3.1. Grupa badawcza. Materiał badawczy

Badanie zostało przeprowadzone w latach 2006-2010 w grupie 46 chorych w wieku od 15 do 57 lat, hospitalizowanych w Katedrze i Klinice Chirurgii Ogólnej i Kolorektalnej Uniwersytetu Medycznego im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu, po uzyskaniu zgody Komisji Bioetycznej.

Grupę badawczą stanowiło 17 kobiet w wieku od 15 do 57 lat (średnio 33 lata) oraz 29 mężczyzn w wieku od 15 do 54 lat (średnio 32 lata). Wszyscy przebadani pacjenci byli hospitalizowani z powodu dolegliwości bólowych w obrębie jamy brzusznej lub obecności przetok okołodbytniczych, z podejrzeniem choroby L-C. U wszystkich wykonano badanie enterografii rezonansu magnetycznego (MREG), a następnie przeprowadzono kwalifikację do zabiegu operacyjnego.

Część tych pacjentów miała wykonane badania dodatkowe: kolonoskopię, gastrokopię, wlew kontrastowy, rektoskopię, tomografię komputerową jamy brzusznej, RTG przeglądowe jamy brzusznej oraz USG jamy brzusznej. Zabieg operacyjny został wykonany u 41 osób (89%) z podejrzeniem choroby L-C, w tym 15 kobiet oraz 26 mężczyzn. U 3 osób nie wykonano zabiegu operacyjnego, ale pobrano wycinki do badania histologicznego podczas kolonoskopii lub rektoskopii, a u 2 chorych odstąpiono od leczenia operacyjnego i dalszej diagnostyki, ze względu na niepotwierdzone podejrzenie choroby L-C.



Wykres 1: Rozkład pacjentów w zależności od płci i wieku

Przed włączeniem do badania wszystkim chorym wyjaśniono jego cel i metodę. Pacjentów poinformowano o możliwości wystąpienia działań niepożądanych podczas badania MREG. Badania zostały przeprowadzone w Katedrze i Klinice Chirurgii Ogólnej i Kolorektalnej (kierownik – prof. UM, dr hab. P. Krokowicz) oraz w Zakładzie Neuroradiologii Uniwersytetu Medycznego w Poznaniu (kierownik – prof. dr hab. W. Paprzycki).

Na przeprowadzenie badań uzyskano zgodę Komisji Bioetycznej Uniwersytetu Medycznego im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu

Materiał do badań stanowiły:

- dane z wywiadu, badania przedmiotowego oraz badań dodatkowych,
- wyniki badań enterografii rezonansu magnetycznego,
- wyniki badań histopatologicznych preparatów operacyjnych oraz wycinków błony śluzowej,
- analiza surowicy krwi obwodowej pobierana podczas rutynowych badań diagnostycznych wykonywanych przy przyjęciu do szpitala.

3.2. Metodyka

Chorzy przyjęci na oddział Chirurgii Ogólnej i Kolorektalnej zostali poddani rutynowemu badaniu lekarskiemu oraz badaniom dodatkowym, a następnie zakwalifikowani do badania enterografii rezonansu magnetycznego i kolonoskopii. Wszyscy chorzy przed włączeniem do grupy badanej zostali poinformowani o celu badań oraz o możliwości wystąpienia powikłań związanych z rezonansem magnetycznym.

W zależności od wyników badań dodatkowych, kolonoskopii oraz wyniku MREG przeprowadzano odpowiedni zabieg operacyjny u 41 osób (89%) lub zastosowano leczenie farmakologiczne u 5 osób (11%).

U wszystkich chorych rozpoznanie przedoperacyjne zostało ustalone na podstawie badań klinicznych, radiologicznych i histopatologicznych wycinków jelita, jeżeli zmiana dotyczyła jelita grubego lub gdy uzyskano możliwość pobrania materiału z końcowego odcinka jelita krętego.

Następnie preparaty pobrane podczas zabiegu operacyjnego ze zmienionego jelita zostały poddane badaniu histologicznemu. Poddano ocenie wyniki badania MREG i porównano je z wynikami badań histopatologicznych.

a) Kolonoskopia

Każdy pacjent został przygotowany poprzez podanie 4 saszetek preparatu Fortrans (Beaufour Ipsen) rozpuszczonego w 4 litrach wody w dniu poprzedzającym kolonoskopię, pod pełną kontrolą parametrów gospodarki wodno-elektrolitowej oraz morfologii. Badanie zostało przeprowadzone przez lekarza w znieczuleniu krótkim dożylnym. W jego trakcie oceniano występowanie zmian w obrębie śluzówki jelita grubego oraz w końcowym odcinku jelita cienkiego. W przypadku miejsc podejrzanych o zmianę w każdym przypadku pobrano wycinki do badania histopatologicznego.

b) Enterografia Rezonansu Magnetycznego (MREG)

Badanie MRI wykonywano przy użyciu aparatu 1,5T firmy Simens Magnetom Avanto, który wykorzystywany jest w rutynowych badaniach Ośrodka Diagnostyki Obrazowej Szpitala Klinicznego Uniwersytetu Medycznego w Poznaniu przy użyciu cewki brzusznej, wielokanałowej. Po przygotowaniu podobnym jak przy kolonoskopii, na godzinę przed badaniem chory wypijał 1,5 litra doustnego środka kontrastowego. W przypadku podejrzenia zmian w jelicie grubym tuż przed badaniem pacjentom podawano około 1 litra wody doodbytniczo. Na 30 minut przed badaniem w celu zmniejszenia motoryki jelita – ruchów perystaltycznych podawano dożylnie 2mg Buscopanu.

W czasie badania pacjent leżał na brzuchu. Analiza obejmowała jamę brzuszną i miednicę (od wysokości wyrostka mieczykowatego do guzów kulszowych).

Badanie obejmowało następujące sekwencje składowe na wstrzymanym oddechu, przed dożylnym podaniem środka kontrastowego: czołową i poprzeczną w obrazach T2-zależnych (HASTE, true FISP), czołowe, w obrazach T1-zależnych (FLASH 2D i FLASH 3D z saturacją tkanki tłuszczowej). W razie podejrzenia obecności przetok wykonywało się dodatkowe sekwencje w płaszczyźnie strzałkowej. W wymienionych sekwencjach grubość warstwy wynosi od 5 do 6 mm z zastosowaniem przerwy w skanowaniu w połowie długości sekwencji w przypadki konieczności zatrzymania powtórnie oddechu. W badaniu stosowano matrycę obrazu 256x151x168.

Na drugim etapie badania zastosowano dożylny kontrast - gadolin (Magnevist) w dawce 0,1 mmol/kg, podawany w bolusie, przy użyciu strzykawki automatycznej. Ta faza składała się z następujących sekwencji w obrazach T1-zależnych: FLASH 2D i FLASH 3D oraz VIBE. Kolejne następowały po 30 sek. od podania środka cieniującego. Skany opóźnione wykonywane były po około 4-5 minutach od podania kontrastu, w tych samych sekwencjach.

Charakterystyka metod zabiegów operacyjnych zastosowanych w chorobie Leśniowskiego – Crohna

Hemikolektomia prawostronna

Po zamknięciu jelita końcowego proksymalnie i okrężnicy dystalnie do guza zapalnego podwiązywano tętnice i żyłę krętniczno-kątniczą. Następnie, nacinając krezkę, określano obszar, który ma zostać usunięty. Mobilizacja prawej połowy okrężnicy następowała poprzez nacięcie otrzewnej ściennej w okolicy przykątniczej. Kolejno odcinano końce jelita i dokonywano zespolenia „bok do boku” przy użyciu staplera GIA oraz zamykano trójkątne nacięcie przy użyciu staplera TA-55 mm lub TA 90 mm, w zależności od szerokości zespolenia (światła jelita cienkiego i grubego).

Kolektomia totalna

Zabieg ten polega na całkowitym usunięciu jelita grubego, z zachowaniem odbytnicy, a następnie wytworzeniu połączenia między jelitem krętym i odbytnicą. Operacje przeprowadza się w pozycji Lloyd-Davisa, która umożliwia zbadanie odbytnicy i wprowadzenie cewnika Pezzerza celem przepłukania jej roztworem soli. Z wyboru stosuje się cięcie w linii pośrodkowej. Cięcie poniżej pępka stosuje się wyłącznie u chorych, szczupłych z długo trwającą chorobą, w przebiegu której dochodzi do skrócenia okrężnicy wraz z krezką. Po otwarciu jamy otrzewnej i skontrolowaniu narządów jamy brzusznej uruchamiano okrężnicę, zaczynając od prawej strony. Po wypreparowaniu zagięcia wątrobowego i dalszej części poprzecznicy wypreparowano esicę w celu dojścia do zagięcia śledzionowego. Następnie uwidoczono moczowód po stronie lewej. Odbytnicę odcięto poniżej zagięcia odbytniczno-esiczego, na wysokości promontorium, gdzie taśmy okrężnicy zlewają się w ciągłą, okrężną warstwę mięśniową. Odcięta dokonano przy pomocy staplera liniowego TA 45 mm. Następnie płukano roztworem soli kikut odbytnicy celem oczyszczenia. Zespolenia krętniczno-odbytniczego dokonano sposobem „koniec do końca”, przy użyciu staplera okrężnego 29 lub 31 mm, w zależności od szerokości światła jelita. Szczelność zespolenia sprawdzano przez podanie przez cewnik doodbytniczy Pezzerza roztworu soli z błękitem metylenowym. Standardowo umieszczano dren w okolicy zatoki Douglasa. Otrzewną zaszywano szwem ciągłym, następnie zakładano szwy pojedyncze na powieź. Skórę szyto szwami pojedynczymi.

Resekcje odcinkowe

Obecnie standardem w przypadku guzów zamykających światło jelita oraz tworzących przetoki jest odcinkowa resekcja jelita cienkiego z zaopatrzeniem przetoki do jelita grubego, pęcherza moczowego lub pochwy. Zabieg ten polega na usunięciu guza zapalnego z jak najmniejszym

marginesem zdrowej tkanki i wykonaniu zespolenia bok do boku. W przypadku wystąpienia przetoki do pęcherza moczowego, po odpreparowaniu pętli jelita, zakłada się pojedyncze szwy przez całą grubość pęcherza moczowego z pozostawieniem w jego świetle cewnika Foleya na okres 7 dni. W sytuacji gdy guz zapalany nacieka na lewy lub prawy moczowód przed zabiegiem urolodzy zakładają cewniki moczowodowe celem lepszego uwidocznienia ich podczas operacji.

Wycięcie, drenaż ropni i przetok okołodbytnicznych

W ułożeniu na brzuchu dokonywano przy użyciu sondy indentyfikacji ujścia wewnętrznego przetoki, a także wszystkich ślepych kanałów. Przy użyciu elektrokoagulacji rozcinano skórę i anodermę. W przypadku, kiedy kanał przetoki obejmował zwieracz wewnętrzny, dokonywano również jego rozcięcia. Natomiast w przypadku, kiedy kanał przetoki obejmował zwieracz zewnętrzny, przeprowadzono jego drenowanie przez założenie gumowej nitki. Każdy kanał przetoki powinien zostać oczyszczony przez wyłyzczkowanie, a następnie pozostawiony do leczenia „na otwarto”.

Hemikolektomia lewostronna

Zabieg polega na operacyjnym usunięciu lewej połowy okrężnicy, a wiele jego etapów ma przebieg podobny do hemikolektomii prawostronnej. Należy zwrócić uwagę na trzy niebezpieczne etapy zabiegu, tj.:

- Zachować szczególną ostrożność przy przecinaniu więzadeł: śledzionowo-nerkowego, przeponowo-okrężniczego i trzustkowo-okrężniczego, aby uniknąć uszkodzenia torebki śledziony lub trzustki.
- Odszukać lewy moczowód, krzyżujący naczynia biodrowe wspólne.
- Pamiętać o trzeciej części dwunastnicy, która zawsze pokrywa miejsce odejścia tętnicy krezkowej górnej i jej przedłużenia tętnicy odbytnicznej górnej.

Zabieg omijający

Wykonywanie zespołów omijających jest obecnie wskazane jedynie w przypadku zwężeń dwunastnicy. Zabieg polega na wytworzeniu połączenia żołądka z jelitem czczym. W pozostałych przypadkach tego rodzaju zabiegi są przeciwwskazane ze względu na zbyt duże ryzyko wystąpienia nowotworów w wyłączonej ślepej pętli jelita. Zabieg omijający nie usuwa również przyczyny dolegliwości i istoty choroby. Pozostawiony naciek zapalny powoduje dalszy powolny postęp

choroby. Z czasem dochodzi do powstania nieoperacyjnych nacieków pozaotrzewnowych, przetok do sąsiednich narządów i wyniszczenia.

Tab. 4 Rozkład zabiegów u pacjentów z podejrzeniem choroby Leśniowskiego-Crohna

Rodzaj zabiegu operacyjnego	Kobiety (n)	Mężczyźni (n)	Suma
Kolektomia totalna	1	0	1
Hemikolektomia prawostronna	12	22	34
Hemikolektomia lewostronna	0	1	1
Drenaż ropni okołodbytniczych	1	0	1
Wycięcie przetok okołodbytniczych	1	1	2
Leczenie omijające	1	1	2
Leczenie zachowawcze	2	3	5

3.3 Analiza statystyczna

Celem analizy statystycznej było porównanie zmian rozpoznanych podczas badania enterografii rezonansu magnetycznego jelita cienkiego z wynikami badania śródoperacyjnego i wynikami histopatologicznymi. W analizie dokonano porównania :

- lokalizacji zmian zapalnych w obrazie MREG z wynikami śródoperacyjnymi;
- przetok międzyjelitowych występujących w obrazie MREG z wynikami histopatologicznymi;
- przetok do pęcherza moczowego występujących w obrazie MREG z wynikami histopatologicznymi;
- zwężenia światła jelita cienkiego w obrazie MREG z wynikami histopatologicznymi;
- powiększenia węzłów chłonnych w obrazie MREG z wynikami histopatologicznymi;
- pogrubienia ściany jelita cienkiego w obrazie MREG z wynikami histopatologicznymi;
- proliferacji naczyń w obrazie MREG z wynikami histopatologicznymi;
- proliferacji tkanki tłuszczowej w obrazie MREG z wynikami histopatologicznymi;
- wyników badania histopatologicznego z rozpoznaniem choroby L-C z wynikami MREG;
- wyników badania histopatologicznego z rozpoznaniem choroby L-C z rozpoznaniem „pseudoguza” w obrazie MREG;
- wyników badania histopatologicznego z rozpoznaniem choroby L-C z rozpoznaniem zmian zapalnych w obrazie MREG;
- wyników badanie histopatologicznego z rozpoznaniem choroby L-C z rozpoznaniem zmian włóknistych w obrazie MREG.

Analizę statystyczną wykonano przy pomocy testu nieparametrycznego McNemara.

4. Wyniki

4.1. Porównanie lokalizacji zmian w obrazie MREG z obrazem śródoperacyjnym

Celem badania była próba porównania lokalizacji zmian opisanych obrazie MREG z lokalizacją zmian podczas wykonanych zabiegów operacyjnych. W ocenie były brane pod uwagę zmiany umiejscowione w następujących odcinkach przewodu pokarmowego:

- jelita czczego,
- jelita krętego,
- końcowego odcinka jelita krętego,
- jelita grubego.

Pod pojęciem „zmiany” rozumiemy pogrubienie ściany jelita, zwężenie światła jelita, powiększenie lokalnych węzłów chłonnych powyżej 10 mm, występowanie objawu „pseudoguza”, jak również uwidocznienie przetok międzyjelitowych, przetok do pęcherza moczowego oraz przetok skórnych.

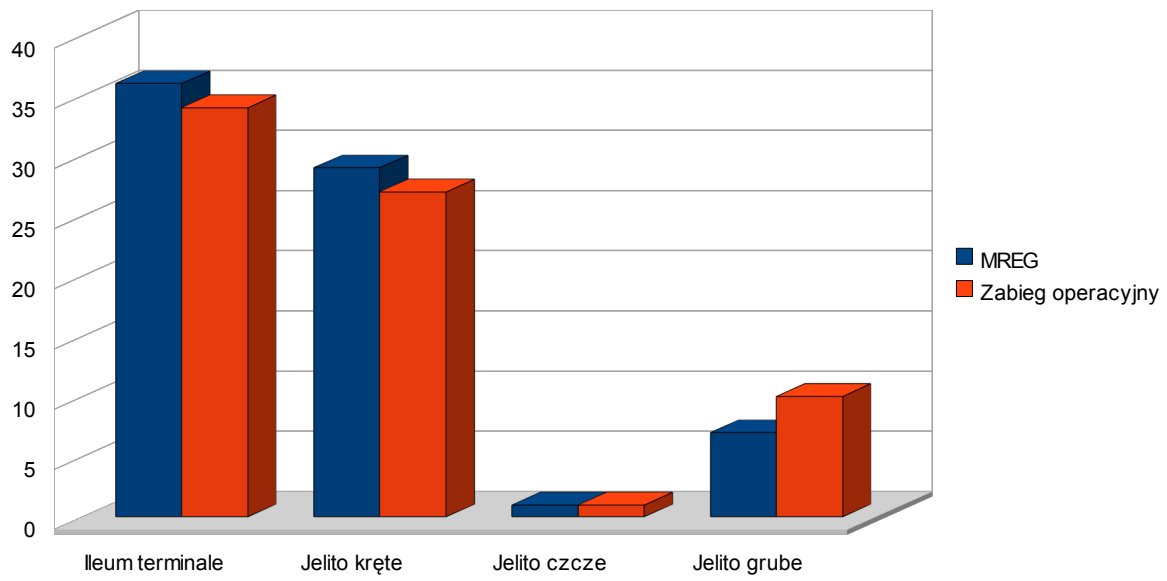
Z tabeli nr 5 i wykresu nr 2 wynika, że w trakcie zabiegu operacyjnego zmiany zostały potwierdzone w 34 (73,9%) przypadkach obejmujących lokalizację w końcowym odcinku jelita krętego, natomiast badanie MREG wskazywało na lokalizacje zmian w tym odcinku u 36 (78,2%) chorych. Kolejno w 27 (58,7%) przypadkach zmiany u osób operowanych, dotyczyły jelita krętego w stosunku do 29 (63%) zmian w jelicie krętym opisywanych na podstawie badania MREG. Tylko w 1 (2,2%) przypadku zmiany obejmowały jelito czcze potwierdzone zarówno w trakcie operacji, jak i badaniem enterografii rezonansu magnetycznego.

Tab. 5 Porównanie lokalizacji zmian w obrazie MREG z zabiegiem operacyjnym

<i>Lokalizacja zmian</i>	<i>MREG (n)</i>	<i>Zabieg operacyjny (n)</i>
Końcowy odcinek jelita krętego	36	34
Jelito kręte	29	27
Jelito czcze	1	1
Jelito grube	7	10

Odmienne natomiast przedstawia się sytuacja w ocenie zmian zlokalizowanych w obrębie jelita grubego, gdzie zmiany opisywane w badaniu MREG dotyczyły 7 (15,2%) pacjentów, podczas gdy w trakcie zabiegu uwidoczniono zmiany w 10 (21,7%) przypadkach

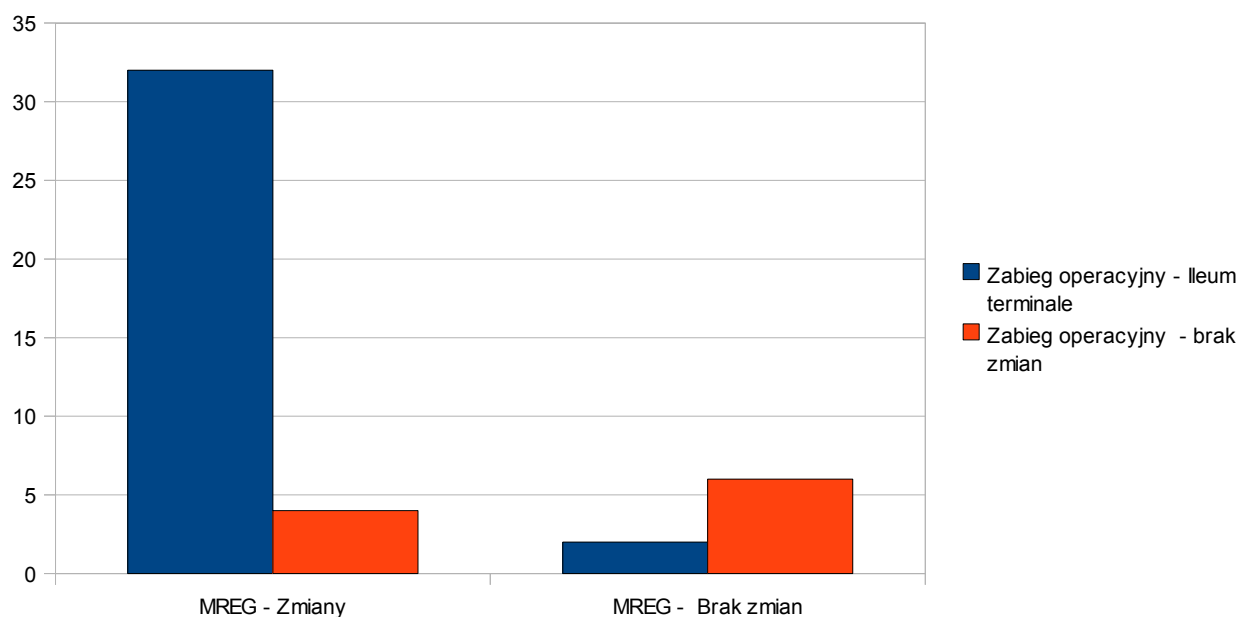
Wykres 2. Porównanie lokalizacji zmian w obrazie MREG z obrazem śródoperacyjnym



Porównanie lokalizacji zmian chorobowych w obrazie MREG z zabiegiem operacyjnym, dotyczącym końcowego odcinka jelita krętego

W ocenie podczas enterografii rezonansu magnetycznego uwidoczniono w 36 przypadkach zmiany zlokalizowane w końcowym odcinku jelita krętego, co stanowiło 78,2% wszystkich badanych. W głównej mierze występowały one pod postacią pogrubienia ściany jelita i równocześnie zwężenia światła przewodu pokarmowego. W kilku przypadkach zmiany miały postać litego nacieku zapalnego, opisywanego w trakcie badania MREG jako objaw „pseudoguza”.

Podczas wykonanego zabiegu operacyjnego zmiany w tym odcinku zostały potwierdzone w 34 przypadkach (73,9%). U 2 osób zlokalizowano zmiany o charakterze zapalnym w obrębie końcowego odcinka jelita krętego, których wcześniej nie uwidoczniono podczas badania MREG. Stanowiło to 4,3% ogółu badanych. U 4 osób operowanych zmiany opisywane w obrazie MREG w obrębie końcowego odcinka jelita krętego nie znalazły potwierdzenia śródoperacyjnego, co stanowiło 8,69% ogółu badanych. Sześciu badanych (10,86%) stanowiło grupę, u których nie opisywano zmian w „ileum terminale” i również nie odnotowano zmian w trakcie operacji. Powyższa charakterystyka lokalizacji zmian została przedstawiona na wykresie nr 3.

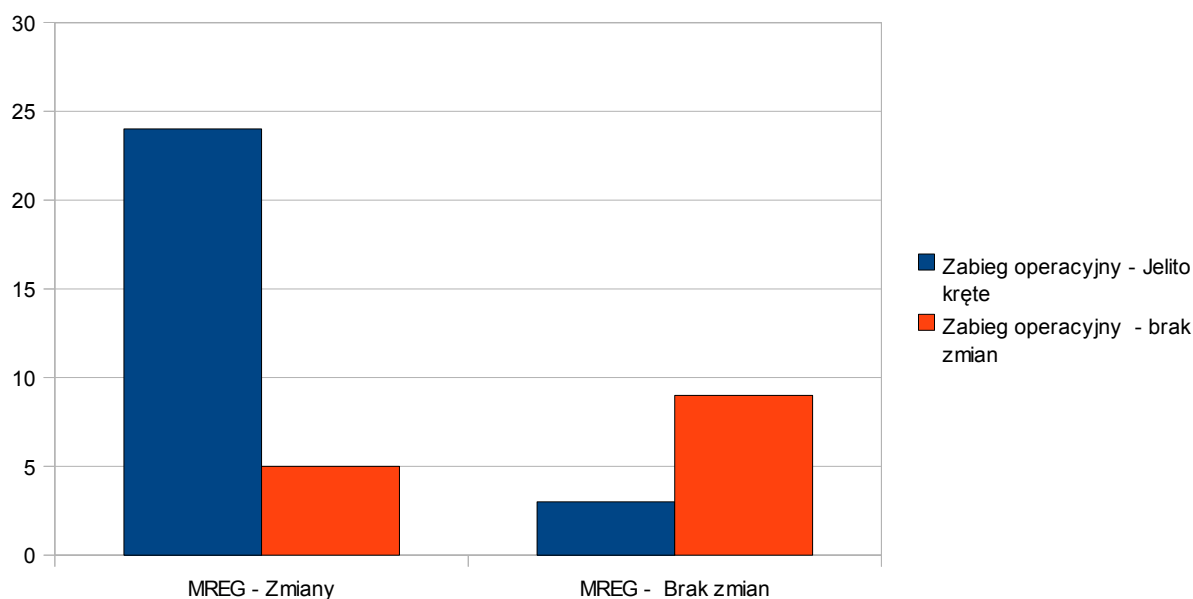


Wykres 3. Porównanie lokalizacji zmian w badaniu MREG z obrazem śródoperacyjnym, dotyczącym końcowego odcinka jelita krętego ($p = 0,0005$)

Porównanie wykazało istotną zależność statystyczną między zmianami w obrębie końcowego odcinka jelita krętego uwidocznionymi podczas badania MREG a wynikami badania śródoperacyjnego.

Porównanie lokalizacji zmian chorobowych w obrazie MREG z zabiegiem operacyjnym, dotyczącym jelita krętego

Zmiany zlokalizowane w obrębie jelita krętego podczas zabiegu operacyjnego potwierdziły się u 27 pacjentów, na 29 ze zmianami wykazanymi w badaniu MREG. Stanowili oni grupę 58,7% ogółu badanych. W ocenianym odcinku przewodu pokarmowego dominowało zwężenie światła jelita cienkiego, z pogrubieniem jego ściany. Również ta lokalizacja cechowała się występowaniem przetok międzyjelitowych oraz przetok do pęcherza moczowego. Badanie enterografii rezonansu magnetycznego nie wykazało zmian w obrębie jelita krętego u 3 (6,5%) osób w stosunku do zmian uwidocznionych podczas zabiegu operacyjnego. W 5 przypadkach zmiany opisywane na podstawie badania MREG nie potwierdziły się śródoperacyjnie, co stanowiło 10,8% wszystkich chorych. U 9 osób zarówno w badaniu MREG, jak i podczas zabiegu operacyjnego nie znaleziono zmian zapalnych w obrębie jelita krętego co stanowiło 19,5% wszystkich chorych. Powyższe dane zostały przedstawione na ilustracji nr 4:



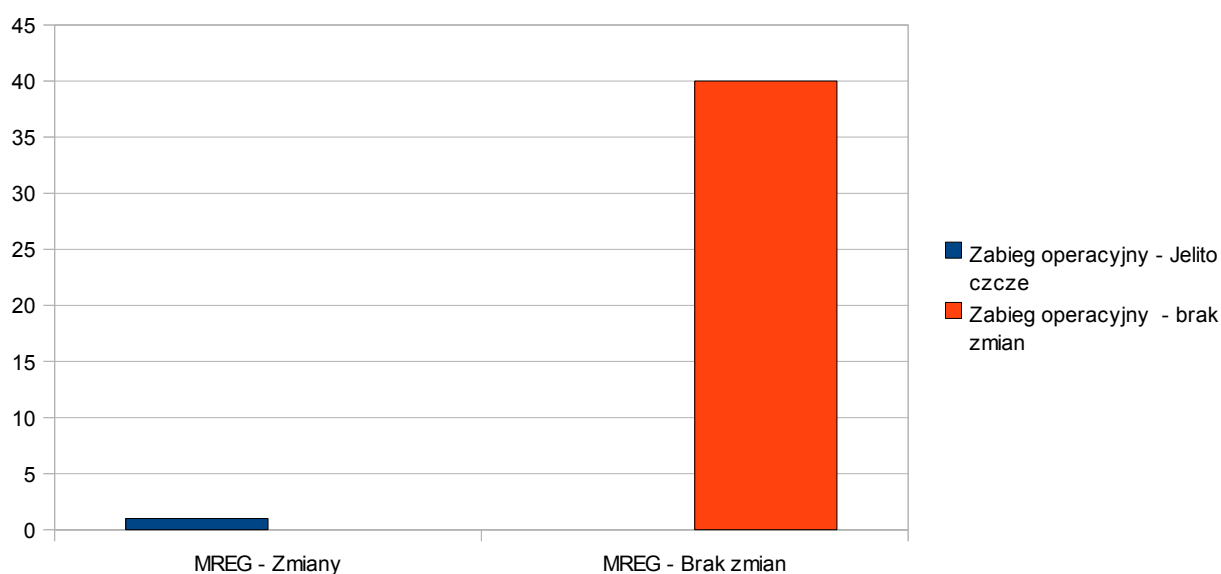
Wykres 4: Porównanie lokalizacji zmian chorobowych w obrazie MREG z obrazem śródoperacyjnym w obrębie jelita krętego

$p = 0,014$

Porównanie wykazało zależność statystyczną między zmianami w obrębie jelita krętego, uwidocznionymi podczas badania MREG a wynikami badania śródoperacyjnego.

Porównanie lokalizacji zmian chorobowych w obrazie MREG z zabiegiem operacyjnym, dotyczącym jelita czczego

W badaniu zmiany zlokalizowane u pacjentów w obrębie jelita czczego występowały bardzo rzadko. Tylko u jednego pacjenta podczas badania MREG zostały uwidocznione w powyższym odcinku przewodu pokarmowego (Wykres 5). Zmiany te lokalizowały się w obrębie około 1 metra za wężadłem Treiza, i miały charakter pogrubienia ściany jelita, z utrudnionym pasażem treści pokarmowej na skutek znacznego zwężenia światła jelita. W trakcie zabiegu operacyjnego u tego pacjenta zlokalizowano zmianę o charakterze twardego nacieku zapalnego, obejmującego wszystkie warstwy jelita czczego i powodującego tym samym znaczne zwężenie w tym odcinku.



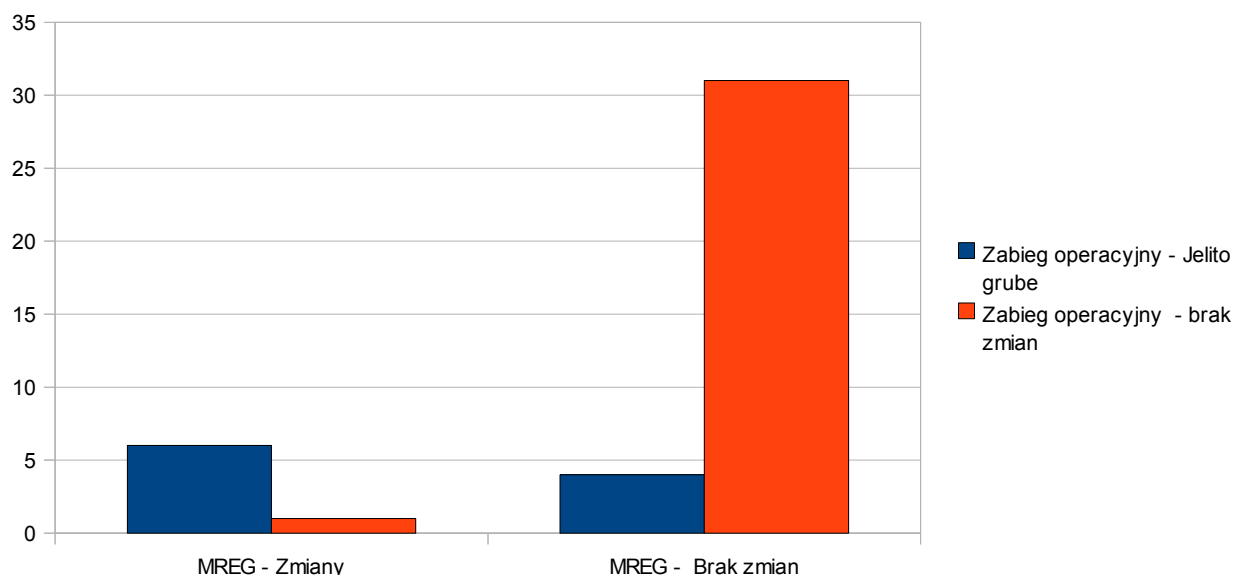
Wykres 5: Porównanie lokalizacji zmian chorobowych w obrębie jelita czczego w obrazie MREG z obrazem śródoperacyjnym

$$p = 0,00001$$

Porównanie wykazało istotną zależność statystyczną między zmianami w obrębie jelita czczego, uwidocznionymi podczas badania MREG, a wynikami badania śródoperacyjnego.

Porównanie lokalizacji zmian chorobowych w obrazie MREG z zabiegiem operacyjnym, dotyczącym jelita grubego

Wykres nr 6 przedstawia zmiany opisywane w 7 przypadkach (15,2%) podczas badania MREG w obrębie jelita grubego. Zabieg operacyjny potwierdził nam identyczną lokalizację w 6 przypadkach (13%). U jednej osoby nie potwierdziły się wcześniej opisywane zmiany na podstawie badania MREG. W 4 przypadkach osób poddanych zabiegowi operacyjnemu rozpoznano zmiany w obrębie jelita grubego, u których wcześniejsze badanie MREG nie wykazywało żadnych zmian. Stanowili oni grupę 8,7% wszystkich badanych. Śródoperacyjnie zmiany lokalizowały się głównie w obrębie esicy i zstępnicy, o charakterze pogrubienia ściany, jak również występowały w tej lokalizacji przetoki między jelitem krętym i jelitem grubym.



Wykres 6: Porównanie lokalizacji zmian w obrębie jelita grubego w obrazie MREG z obrazem śródoperacyjnym
 $p=0,37$ (NS)

Porównanie wykazało brak zależności statystycznej między zmianami uwidocznionymi w obrębie jelita grubego w badaniu MREG, a wynikami badania śródoperacyjnego.

4.2. Porównanie zmian charakterystycznych w badaniu MREG dla choroby Leśniowskiego-Crohna z wynikami histopatologicznymi

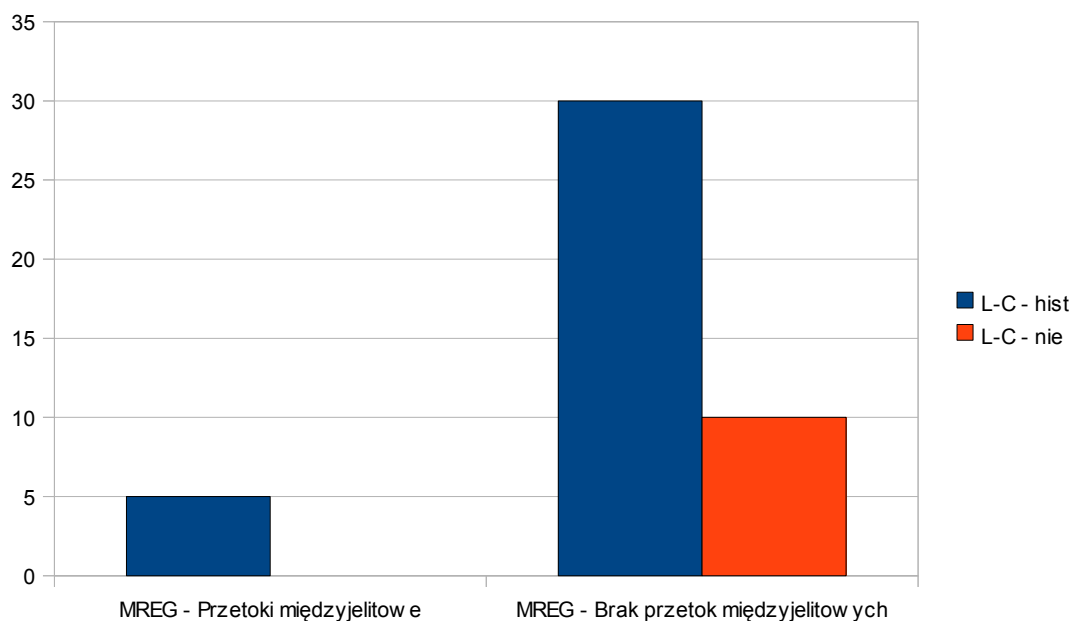
W trakcie enterografii rezonansu magnetycznego oceniano całą jamę brzuszną, a także, kiedy występowała taka konieczność, miednicę małą. Celem pracy było ukazanie cech mogących mieć znaczący wpływ dla rozpoznania choroby L-C w badaniu radiologicznym. Analizę przeprowadzono, porównując wykładniki stanu zapalnego w obrazie MREG z wynikami analiz preparatów pobranych w trakcie zabiegu operacyjnego. Do głównych wykładników choroby L-C w badaniu MREG zaliczono:

- przetoki międzyjelitowe,
- przetoki do pęcherza moczowego,
- zwężenia światła jelita cienkiego,
- pogrubienia ściany jelita cienkiego,
- powiększenie węzłów chłonnych powyżej 10 mm,
- proliferacje naczyń,
- wzmocnienie tkanki tłuszczowej.

Dla każdej cechy dokonano osobnej analizy porównawczej z wynikami histopatologicznymi, aby wyłonić te czynniki, które w sposób znamieny statystycznie mogą świadczyć o toczącym się procesie zapalnym w obrębie przewodu pokarmowego w przebiegu choroby L-C.

Porównanie przetok międzyjelitowych w obrazie MREG z wynikami histopatologicznymi

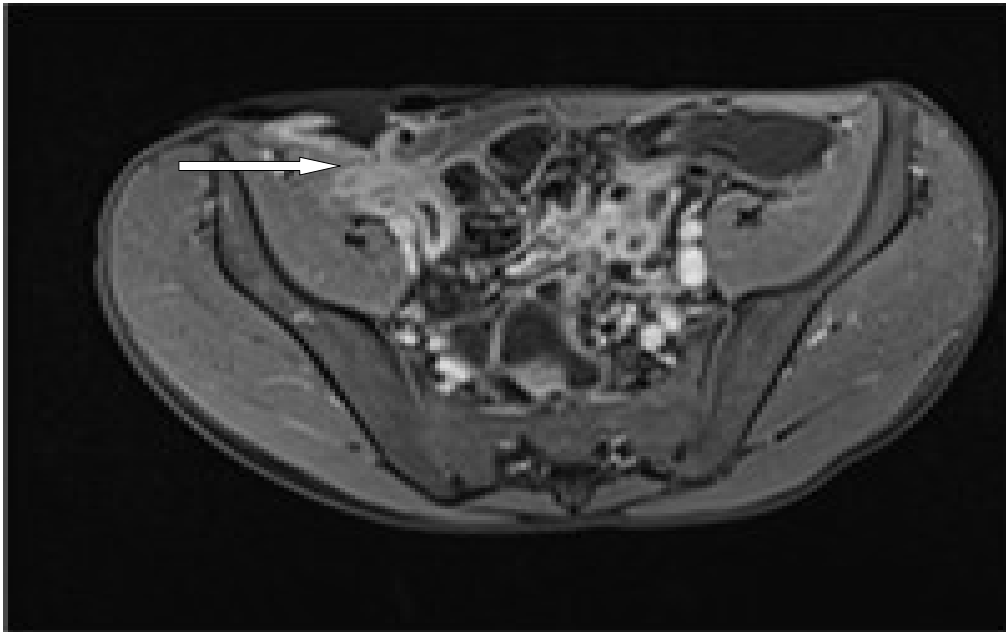
W przeprowadzonych badaniach MREG podejrzenie choroby L-C na podstawie zmian pod postacią przetok międzyjelitowych sformułowano w 5 przypadkach, stanowiących 11,11% wszystkich badanych. Pełnoobjawowe występowanie przetok uwidoczniło w 2 przypadkach. U pozostałych trzech osób ze względu na występowanie silnego nacieku zapalnego w obrębie pętli jelitowych nie udało się pokazać jednoznacznie kontaktu między pętlami jelit. Jednakże we wszystkich przypadkach, w których zostały opisane wyżej wymienione zmiany w opisie badania MREG, potwierdzono chorobę L-C na podstawie badania histopatologicznego preparatów pobranych w trakcie zabiegu. W badaniu radiologicznym przetoki międzyjelitowe cechowały się pogrubieniem ściany jelita, z zwężeniem jego światła i ewidentnym przepływem środka kontrastowego pomiędzy 2 osobnymi pętlami jelitowymi.



Wykres 7: Porównanie przetok międzyjelitowych w obrazie MREG a wynikami histopatologicznymi

$$p = 0,3 \text{ (NS)}$$

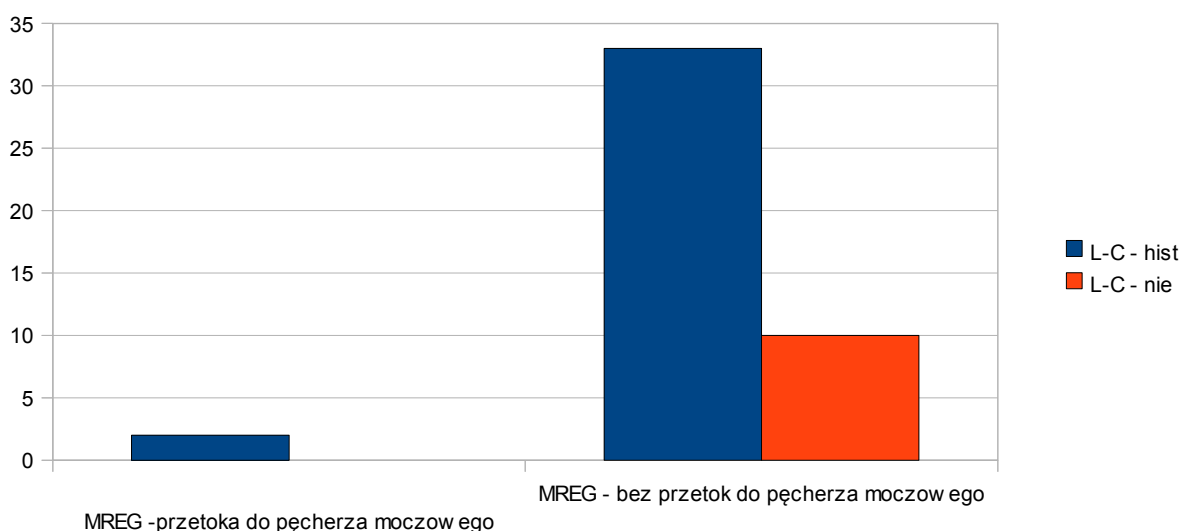
Porównanie wykazało brak zależności statystycznej między występowaniem przetok w obrazie MREG, a potwierdzeniem choroby L-C w badaniu histopatologicznym.



Ryc. 3: Obraz MREG – przetoki międzypętlowe, przetoka skórna oraz objaw pseudoguza

Porównanie przetok do pęcherza moczowego w obrazie MREG z wynikami histopatologicznymi

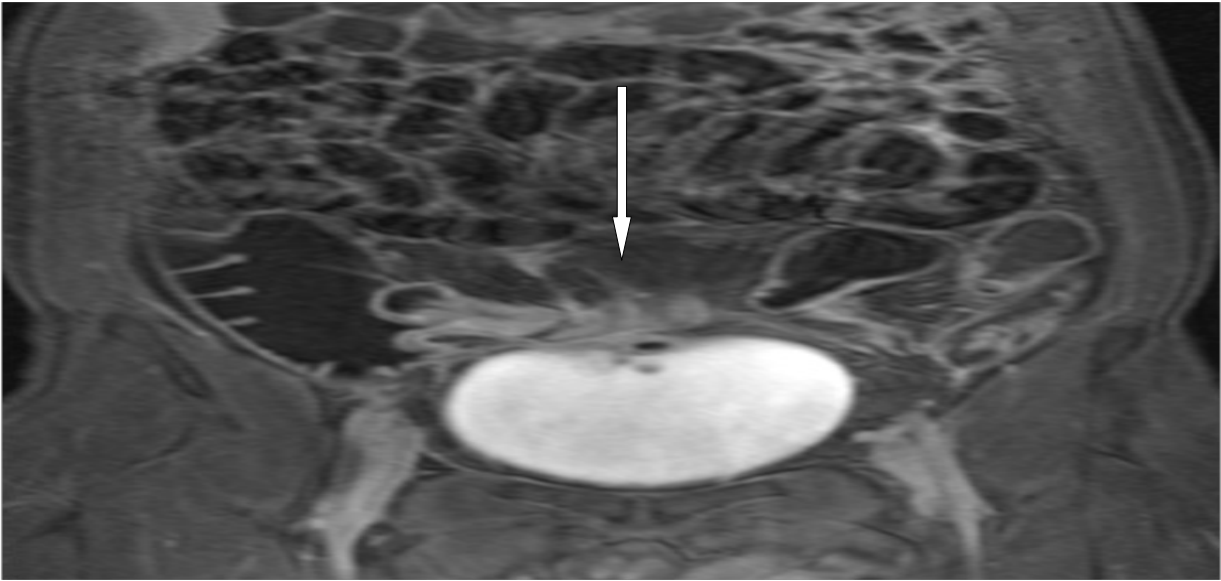
Przetoki do pęcherza moczowego jako cechę charakterystyczną do choroby L-C uwidoczniło w trakcie badania MREG w 2 przypadkach, co stanowiło 4,88% wszystkich badanych. W trakcie badania radiologicznego pacjent został ułożony na brzuchu celem uwidocznienia przepływu środka kontrastowego z pętli jelitowych do światła pęcherza. Ryciny 4 i 5 wskazują na wypełniony środkiem kontrastowym pęcherz moczowy, co świadczy o występowaniu przetoki między jelitem a pęcherzem. W obu przypadkach przetoki zostały również uwidocznione w trakcie zabiegu operacyjnego. Po analizie histopatologicznej preparatów w obu przypadkach potwierdzono chorobę L-C.



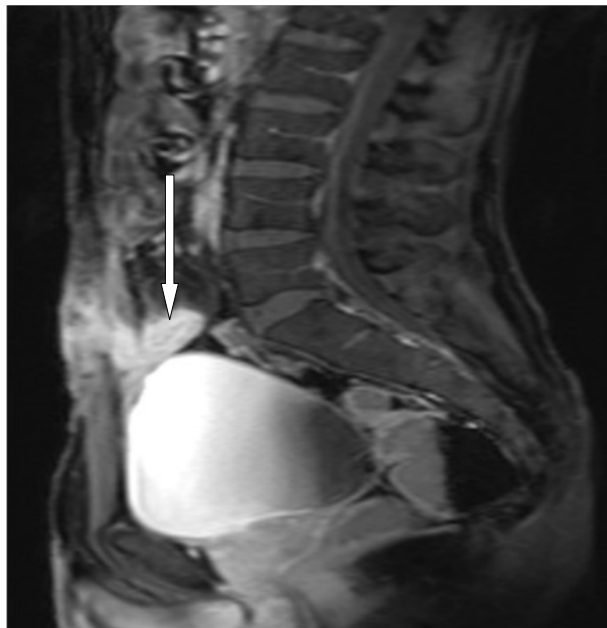
Wykres 8: Ocena przetok do pęcherza moczowego w obrazie MREG w porównaniu do wyników histopatologicznych

$$p = 0,04$$

Badanie wykazało zależność statystyczną między występowaniem przetok do pęcherza moczowego w obrazie MREG, a potwierdzeniem choroby L-C w badaniu histopatologicznym.



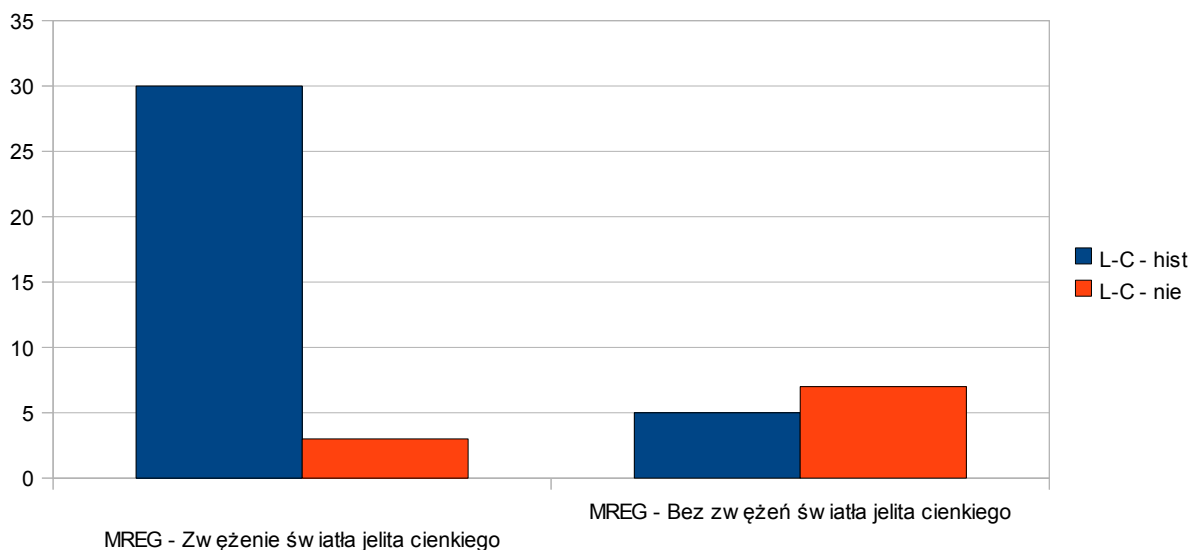
Ryc. 4 Obraz MREG – przetoka do pęcherza moczowego – płaszczyna czołowa



Ryc 5. Obraz MREG – przetoka do pęcherza moczowego – płaszczyna strzałkowa

Porównanie zwężenia światła jelita cienkiego w obrazie MREG z wynikami histopatologicznymi

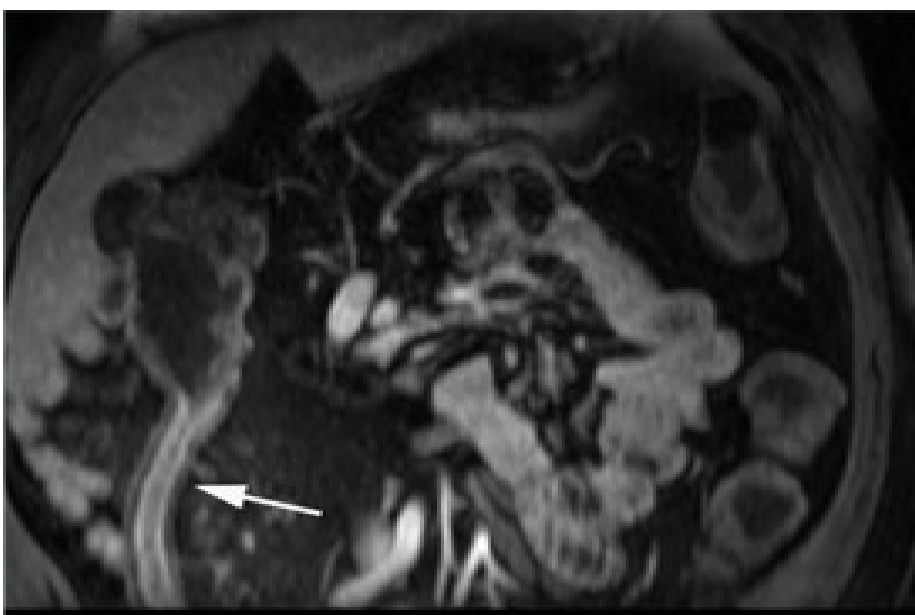
W trakcie badania MREG zwężenie światła jelita cienkiego opisywano, gdy światło jelita cienkiego wynosiło pomiędzy 10 - 0 mm. Powyższe kryteria spełniało 33, chorych co stanowiło 73,33% przebadanych radiologicznie. Badania histopatologiczne potwierdziły chorobę L-C u 30 osób. W 3 przypadkach zmiany w obrazie MREG nie potwierdziły choroby L-C rozpoznanej na podstawie badania histopatologicznego, a u 5 pacjentów mimo braku opisywanego zwężenia światła jelita cienkiego potwierdzono chorobę L-C. U 7 osób nie rozpoznano ani zwężenia światła jelita cienkiego, ani nie potwierdzono choroby L-C na podstawie badania histopatologicznego. Na rycinie 6 i 7 przedstawiono obraz badania MREG ze zmianami o charakterze zwężeń jelita cienkiego.



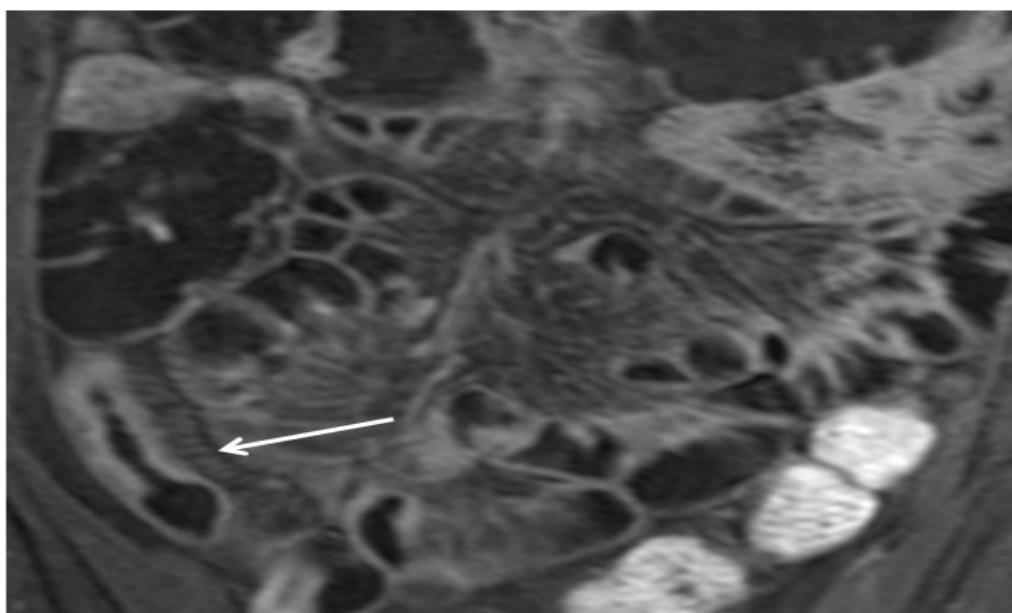
Wykres 9: Ocena zwężenia światła jelita cienkiego w obrazie MREG w porównaniu do wyników histopatologicznych

$$p = 0,0003$$

Porównanie wykazało znaczącą zależność statystyczną między występowaniem zwężeń jelita cienkiego w badaniu MREG, a potwierdzeniem choroby L-C w badaniu histopatologicznym



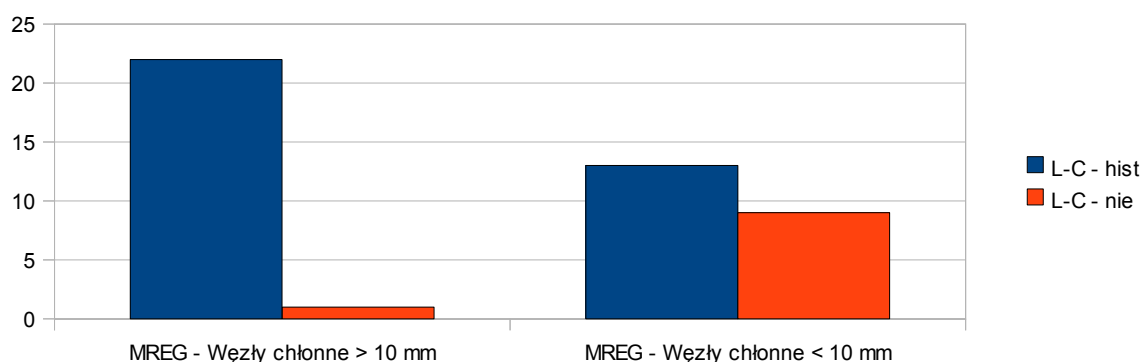
Ryc. 6: Obraz MREG – T1 zależny po podaniu kontrastu, widoczne zwężenie światła z aktywnością procesu zapalnego w ścianie oraz naciekiem tkanki tłuszczowej



Ryc. 7: T1 kontrast po zespoleniu – zwężenie światła z aktywnością procesu zapalnego w ścianie. Naciek tkanki tłuszczowej

Porównanie powiększenia węzłów chłonnych w obrazie MREG z wynikami histopatologicznymi

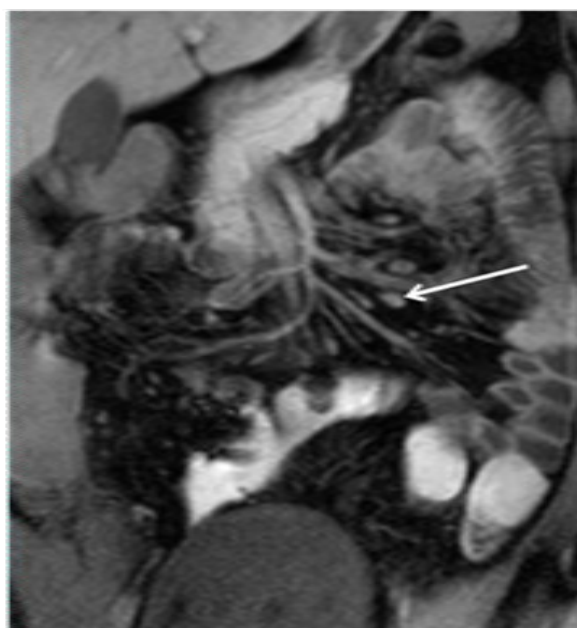
W badaniu MREG powiększenie węzłów chłonnych powyżej 10 mm występowało u 23 osób badanych, co stanowiło 51,11% chorych. Badanie histopatologiczne potwierdziło chorobę L-C u 22 pacjentów, tj. u 48,89% wszystkich badanych. W 1 przypadku powiększenie węzłów chłonnych nie było związane z chorobą L-C. U 13 osób mimo braku opisywanych zmian pod postacią powiększonych węzłów chłonnych w badaniu MREG wykryto chorobę L-C na podstawie badania histopatologicznego.



Wykres 10: Ocena węzłów chłonnych w obrazie MREG w porównaniu do wyników histopatologicznych

$$p = 0,03$$

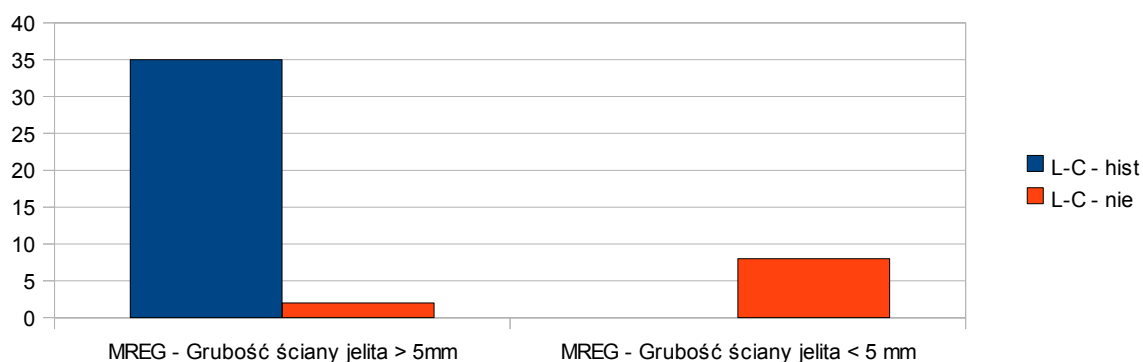
Porównanie wykazało zależność statystyczną między występowaniem powiększonych węzłów chłonnych w badaniu MREG, a potwierdzeniem choroby L-C w badaniu histopatologicznym.



Ryc. 8: Obraz MREG – powiększone węzły chłonne kręzkowe w obrazie T1 zależnym po podaniu kontrastu

Porównanie pogrubienia ściany jelita cienkiego w obrazie MREG z wynikami histopatologicznymi

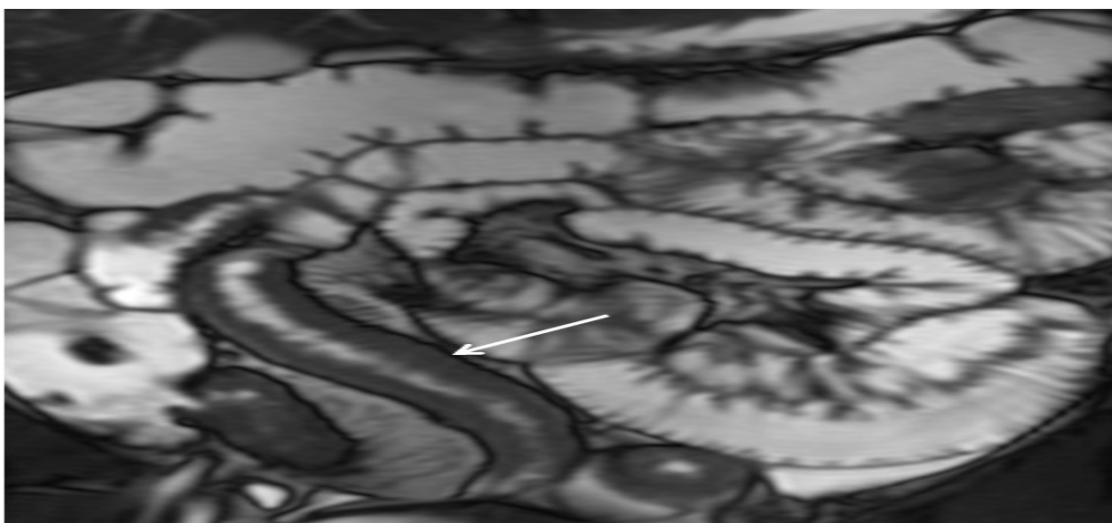
W trakcie badania MREG oceniono pogrubienie ściany jelita cienkiego w 37 przypadkach, co wynosiło 82,22% wszystkich pacjentów, przy założeniu, że grubość ściany jelita przekracza 5 mm. Analiza mikroskopowa preparatów jelita cienkiego potwierdziła chorobę L-C w 35 przypadkach co stanowiło 77,78% wszystkich badanych, natomiast w 2 w przypadkach czyli w 4,44% uzyskano wynik odmienny. Należy zwrócić uwagę, że u żadnego pacjenta, u którego nie rozpoznano pogrubienia ściany jelita cienkiego, również nie potwierdzono choroby L-C.



Wykres 11: Ocena pogrubienia ściany jelita cienkiego w obrazie MREG w porównaniu do wyników histopatologicznych

$$p=0,00007$$

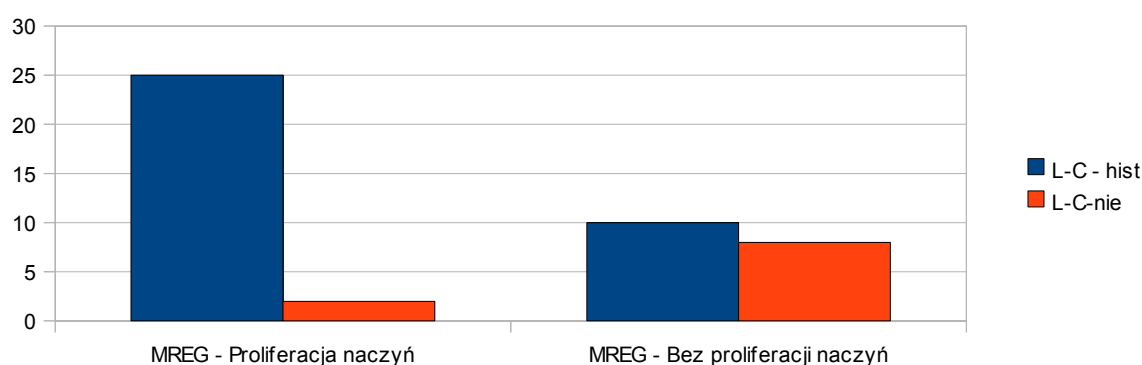
Porównanie wykazało znaczącą znamienność statystyczną między występowaniem pogrubienia ściany jelita cienkiego w badaniu MREG, a potwierdzeniem choroby L-C w badaniu histopatologicznym.



Ryc. 9: Obraz T2 zależny, pogrubienie ściany jelita cienkiego

Porównanie proliferacji naczyń w obrazie MREG z wynikami histopatologicznymi

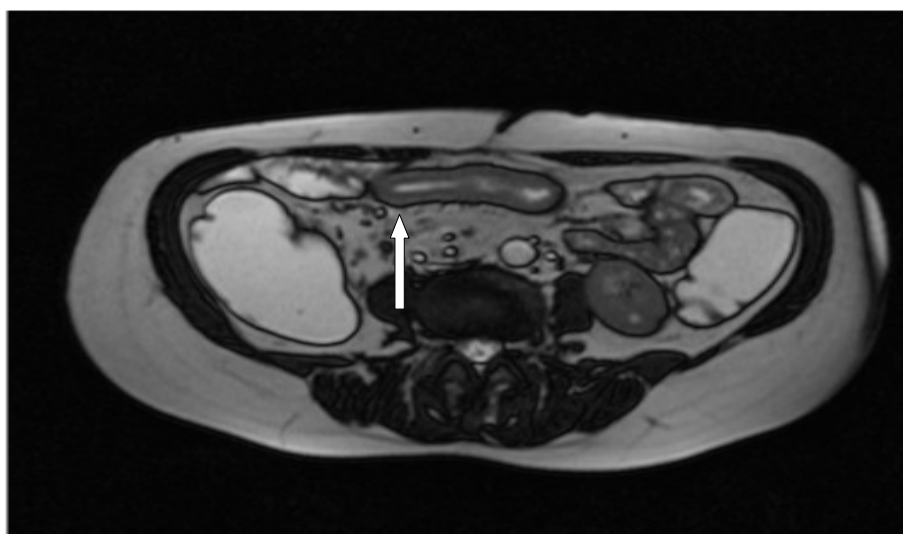
Na podstawie badania MREG oceniono rozrost naczyń krwionośnych, tzw. proliferację, w 27 przypadkach, co stanowi 60% wszystkich badanych. Nie oceniano tego parametru podczas zabiegu operacyjnego ze względu na brak możliwości technicznych dla miarodajnej oceny. Natomiast preparaty pobrane do badania histopatologicznego potwierdziły chorobę L-C u 25 osób, co odpowiada 55,56% chorych. W 2 przypadkach u pacjentów z opisywaną proliferacją naczyń nie potwierdziła się choroba L-C. U 10 osób mimo braku rozpoznania rozrostu naczyń rozpoznano chorobę L-C na podstawie badania histopatologicznego.



Wykres 12: Ocena proliferacji naczyń w obrazie MREG w porównaniu do wyników histopatologicznych

$$p = 0,005$$

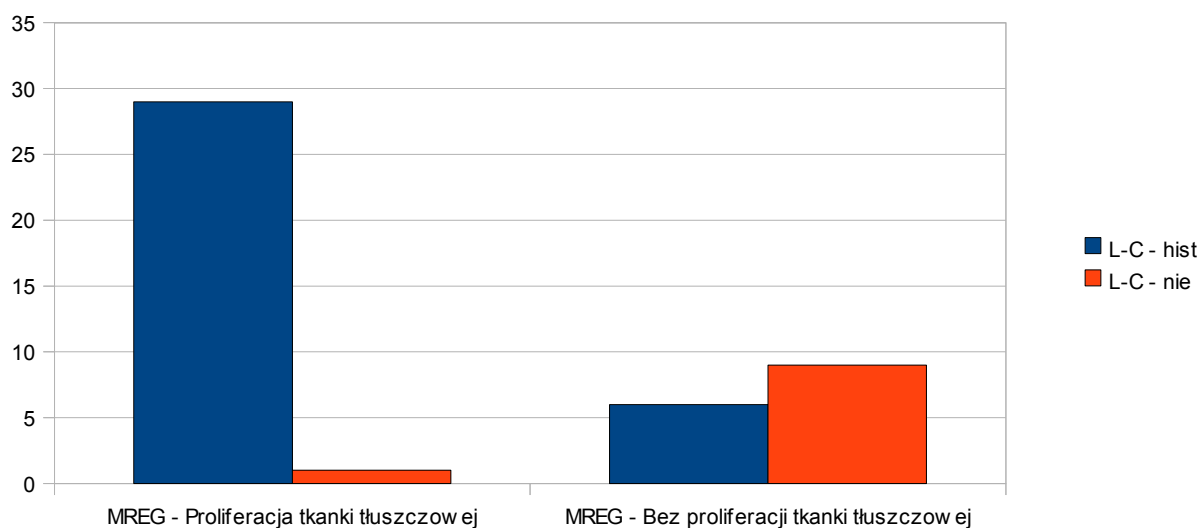
Porównanie wykazała istotną zależność statystyczną między występowaniem proliferacji naczyń w badaniu MREG, a potwierdzeniem choroby L-C w badaniu histopatologicznym.



Ryc. 10: Obraz MREG – pogrubiała pętla jelita krętego z proliferacją naczyń w obrazie T2 zależnym

Porównanie proliferacji tkanki tłuszczowej w obrazie MREG z wynikami histopatologicznymi

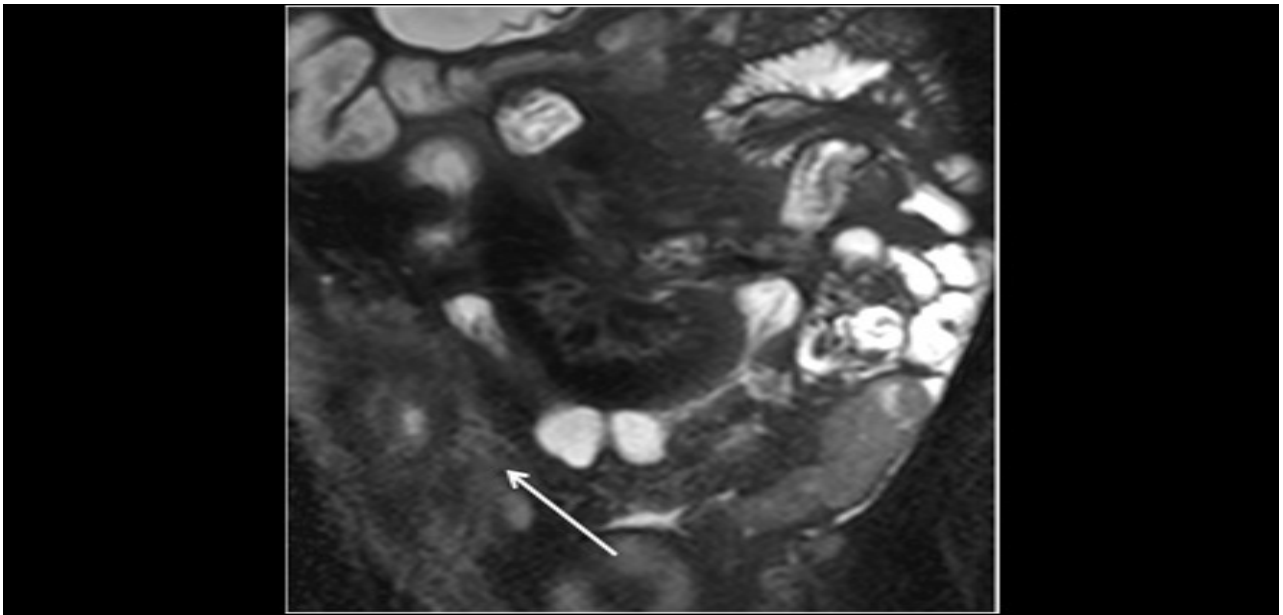
Ze względu na brak możliwości technicznych do obiektywnego porównania rozrostu tkanki tłuszczowej wokół zmienionego zapalnie jelita nie oceniano tego parametru podczas zabiegu operacyjnego. W badaniu MREG zostały opisane zmiany o charakterze wzmocnienia tkanki tłuszczowej w 30 przypadkach, co stanowiło 66,67 % wszystkich chorych. Po przeprowadzonym badaniu histopatologicznym wykryto zmiany charakterystyczne dla choroby L-C w 29 przypadkach. Tylko u 1 osoby operowanej, u której wcześniej rozpoznano wzmożoną intensywność sygnału w obrębie tkanki tłuszczowej w badaniu MREG, nie potwierdzono histopatologicznego rozpoznania choroby L-C. U 6 osób brak zmian w badaniu MREG dotyczącym rozrostu tkanki tłuszczowej nie potwierdził niewystąpienia choroby L-C. Na rycinie 12 przedstawiono obraz badania MREG przedstawiający proliferację tkanki tłuszczowej.



Wykres 13: Ocena proliferacji tkanki tłuszczowej w obrazie MREG w porównaniu z wynikami histopatologicznymi

$$p = 0,002$$

Porównanie wykazało znaczącą zależność statystyczną między proliferacją tkanki tłuszczowej w badaniu MREG, a potwierdzeniem choroby L-C w badaniu histopatologicznym

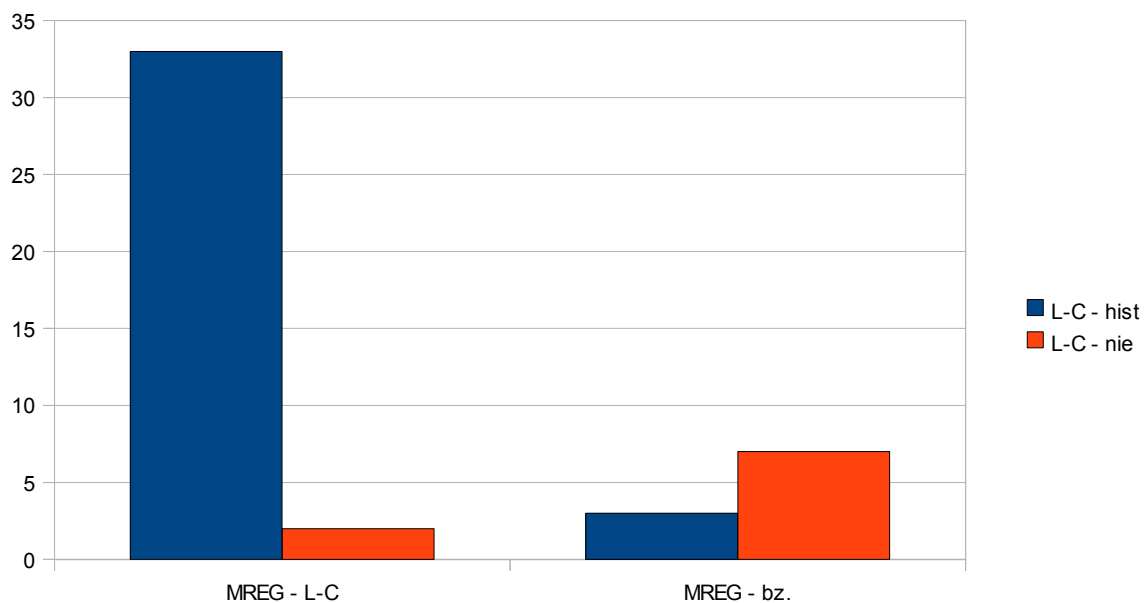


Ryc. 11: Obrazy T2 zależne, Haste, naciek tkanki tłuszczowej - podwyższenie intensywności sygnału z tkanki tłuszczowej

4.3. Porównanie wyników badania histopatologicznego z wynikami badania enterografii rezonansu magnetycznego

Porównanie wyników badania histopatologicznego z rozpoznaniem choroby L-C z wynikami MREG

W trakcie badania MREG podejrzewano chorobę Leśniowskiego- Crohna u 35 pacjentów, co stanowiło 77,78% wszystkich badanych. Po przeprowadzonym zabiegu operacyjnym i uzyskaniu wyników histopatologicznych potwierdzenie choroby L-C uzyskano w 36 przypadkach, czyli u 80% ogółu badanych. Wynik fałszywie dodatni otrzymano u 2 chorych (4,44%) w badaniu MREG, natomiast fałszywie ujemny u 3 chorych (6,67%) . U 7 chorych ze względu na brak jednoznacznych wykładników zapalenia w obrazie MREG nie postawiono rozpoznania choroby L-C, co również potwierdziło badanie histopatologiczne.



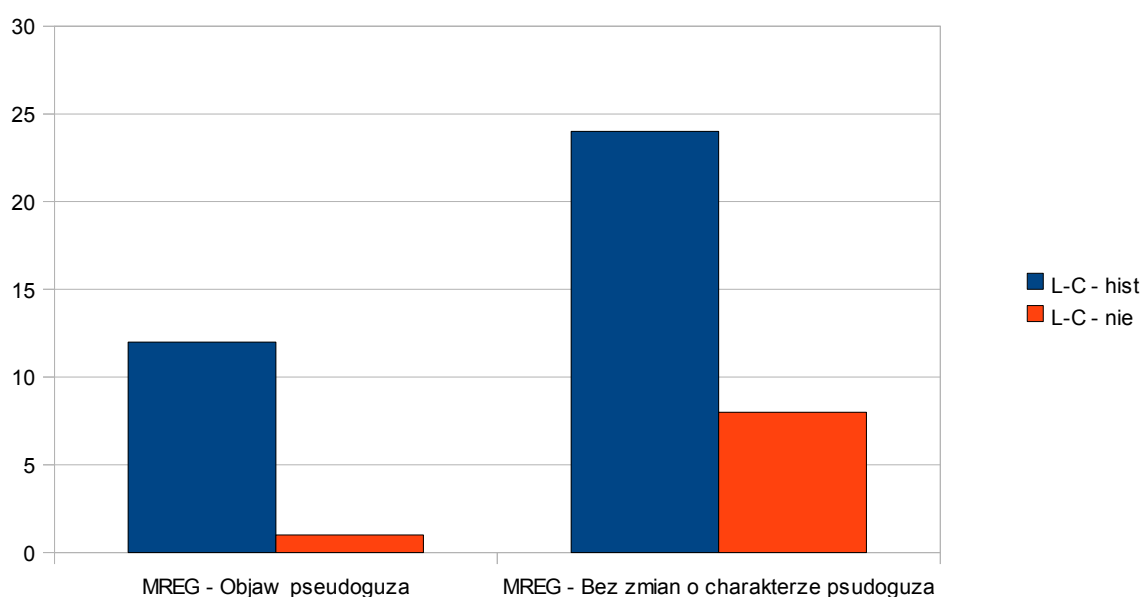
Wykres 14: Ocena wyników badania histopatologicznego z rozpoznaniem choroby L-C w porównaniu z wynikami MREG

$$p=0,0008$$

Porównanie wykazało istotną zależność statystyczną między rozpoznaniem choroby L-C w badaniu MREG, a potwierdzeniem choroby L-C w badaniu histopatologicznym.

Porównanie wyników badania histopatologicznego z rozpoznaniem choroby Leśniowskiego-Crohna i rozpoznaniem pseudoguza w obrazie MREG

W badaniu MREG wykryto zmiany o charakterze pseudoguza w przebiegu choroby Leśniowskiego-Crohna w 13 przypadkach, co stanowiło 28,89% wszystkich badanych. Po przeprowadzonym zabiegu operacyjnym i oddaniu preparatów do badania histopatologicznego rozpoznano chorobę L-C w 12 przypadkach (26,67%). Nie potwierdzono choroby w 1 przypadku (2,22%). U 24 osób nie zostały wprowadzone opisane zmiany w postaci „pseudoguza”, jednak została potwierdzona histologicznie choroba L-C.



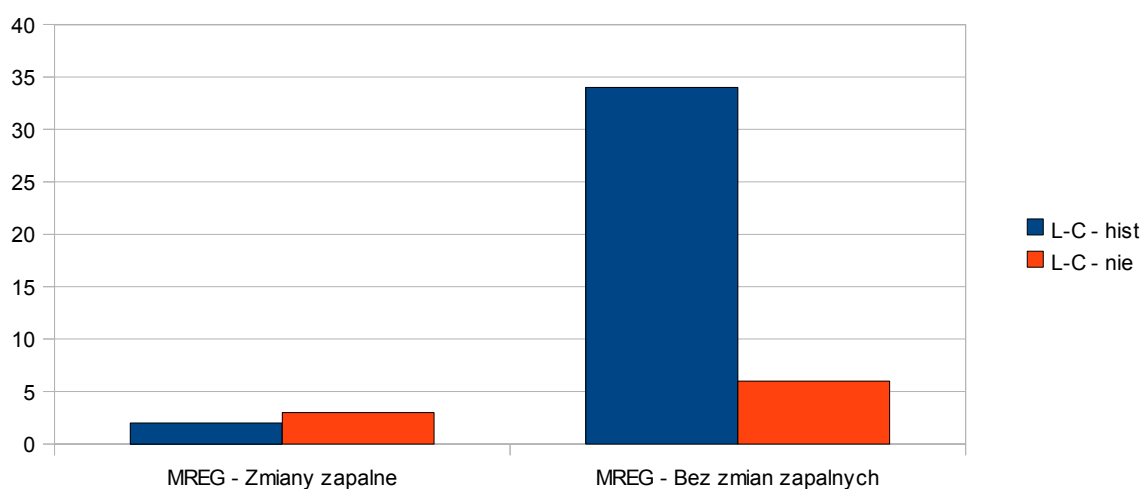
Wykres 15: Ocena wyników badania histopatologicznego z rozpoznaniem „pseudoguza” w porównaniu z obrazem MREG

$$p = 0,5$$

Porównanie wykazało brak zależności statystycznej obrazu choroby L-C w postaci „pseudoguza” na podstawie badania MREG, a wynikami histopatologicznymi.

Porównanie wyników badania histopatologicznego z rozpoznaniem choroby Leśniowskiego-Crohna i rozpoznaniem zmian zapalnych w obrazie MREG

W badaniu MREG podejrzewano zmiany zapalne w 5 przypadkach, co stanowiło 11,11% wszystkich badanych lecz nie były one wykładnikami charakterystycznymi dla choroby Leśniowskiego-Crohna. Po przeprowadzonych badaniach histopatologicznych wykryto chorobę L-C w 2 przypadkach. Natomiast u 3 osób potwierdzono charakter zmian o cechach przewlekłego zapalenia nie mającego związku z chorobą L-C.



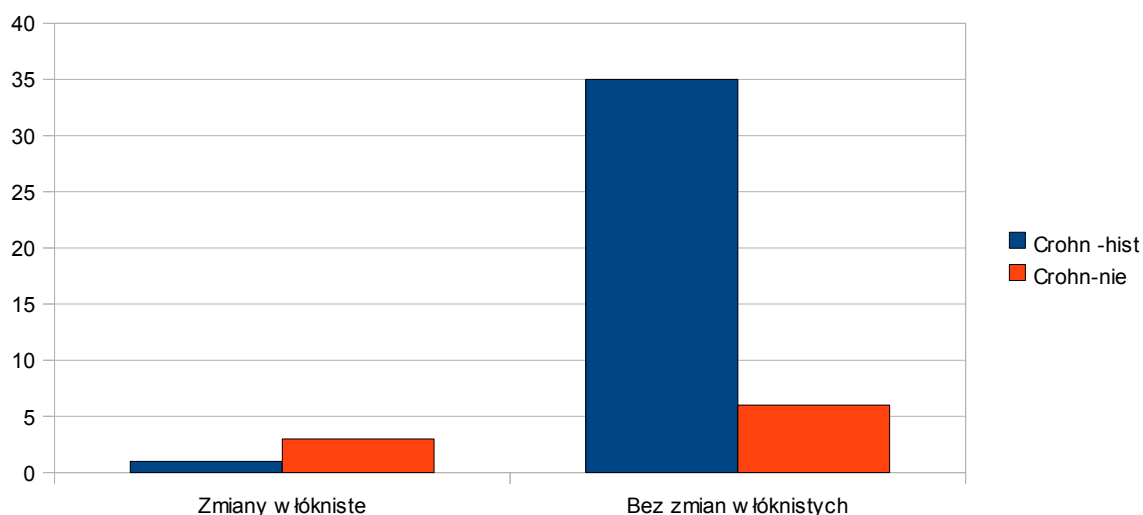
Wykres 16: Ocena wyników badania histopatologicznego z rozpoznaniem zmian zapalnych w obrazie MREG

$$p = 0,2$$

Porównanie wykazało brak zależności statystycznej dla obrazu zmian zapalnych w badaniu MREG i rozpoznania choroby L-C w badaniu histopatologicznym.

Porównanie wyników badania histopatologicznego z rozpoznaniem choroby Leśniowskiego-Crohna i rozpoznaniem zmian włóknistych w obrazie MREG

W trakcie badania MREG podejrzewano zmiany włókniste u 4 osób (8,89%). Po otrzymaniu wyników histopatologicznych okazało się, że wśród nich w jednym przypadku potwierdzono chorobę Leśniowskiego-Crohna. U 3 osób badanie histopatologiczne potwierdziło zmiany o charakterze włóknienia, które nie mają związku ze zmianami w przebiegu choroby L-C.



Wykres 17: Ocena wyników badania histopatologicznego z rozpoznaniem zmian włóknistych w obrazie MREG

$p=0,13$

Porównanie wykazało brak zależności statystycznej obrazu zmian włóknistych w badaniu MREG i rozpoznania choroby L-C w badaniu histopatologicznym.

4.4. Ocena czułości i swoistości badania enterografii rezonansu magnetycznego

Końcowym celem pracy była ocena czułości i swoistości enterografii rezonansu magnetycznego na podstawie analizy wyników powyższego badania w porównaniu z danymi histopatologicznymi preparatów pobranych w trakcie zabiegu operacyjnego. W badaniu MREG podejrzewano chorobę Leśniowskiego - Crohna w 35 przypadkach, a w 10 postawiono diagnozę zmian odrębnych od niej. Po badaniu histopatologicznym chorobę L-C wykryto w 36 przypadkach, a w 9 choroba nie potwierdziła się. W swojej analizie uzyskałem wynik prawdziwie dodatni w 33 przypadkach oraz fałszywie dodatni w 2 przypadkach. Natomiast wynik fałszywie ujemny otrzymałem w 3 przypadkach i prawdziwie ujemny w 7 przypadkach. Na podstawie powyższych parametrów dokonałem analizy statystycznej, uzyskując wartość czułości równą 91,67 %, a swoistości 77,78%. Wartość predykcyjna dodatnia była równa 0,9167 w przedziale między 0,7750 do 0,9825, natomiast wartość predykcyjna ujemna wynosiła 0,7778 w przedziale między 0,3997 do 0,9718.

Tab 6: Ocena czułości i swoistości badania MREG dla choroby Leśniowskiego-Crohna

MREG – Choroba L-C	Czułość	Swoistość
	91,67%	77,78%

5. Omówienie wyników

5.1. Ocena skuteczności rozpoznawania lokalizacji zmian w obrazie MREG w stosunku do obrazu śródoperacyjnego

Przeprowadzone badania miały na celu ocenę lokalizacji zmian charakterystycznych dla choroby L-C w obrazie MREG w porównaniu z faktycznymi zmianami stwierdzanymi podczas zabiegu operacyjnego. Badanie miało określić wiarygodność wykrytych lokalizacji zmian przede wszystkim w obrębie jelita cienkiego. W analizie statystycznej brano pod uwagę zmiany występujące w jelicie czczym, jelicie krętym, końcowym odcinku jelita krętego, a także w obrębie jelita grubego. Miała ona na celu udokumentować rzeczywistą przydatność badania do oceny rozległości lokalizacji zmian zapalnych, a także posłużyć jako dodatkowy wskaźnik do rozpoznawania przed ewentualnym planowym zabiegiem operacyjnym.

Podczas przeprowadzonych zabiegów operacyjnych okazało się, że zmiany, o których umiejscowienie podejrzewano w obrębie końcowego odcinka jelita krętego w obrazie MREG, występowały w 34 przypadkach na 36 rozpoznanych w badaniu radiologicznym. Kolejnym odcinkiem było jelito kręte, w którym podejrzewano zmiany w 29 przypadkach w obrazie MREG, a zabieg operacyjny potwierdził ich występowanie w 27. W jednym przypadku zmiany zostały rozpoznane w jelicie czczym zarówno podczas badania MREG, jak i śródoperacyjnie. Natomiast u 2 osób z 7, u których podejrzewano zmiany w obrębie jelita grubego, doszło do złej oceny lokalizacji w badaniu MREG. U większości pacjentów charakterystyczne było występowanie zmian zarówno w jelicie krętym, jak i w jego końcowym odcinku. Analizy statystycznej dokonano przy użyciu testu dwustronnego McNemara zastosowanego dla oceny lokalizacji zmian w każdym odcinku przewodu pokarmowego osobno. Przy ocenie statystycznej lokalizacji zmian w obrębie jelita czczego wartość p wynosiła 0,0001, co wykazało mi istotną zależność statystyczną obrazu zmian w obrębie jelita czczego w badaniu MREG i rozpoznawanych w trakcie zabiegu operacyjnego. Tym samym potwierdziła się zgodność występowania zmian w obrazie MREG z wynikiem śródoperacyjnym w 100%. Kolejnym odcinkiem, który został poddany analizie statystycznej, było jelito kręte. W tym przypadku wartość p była równa 0,014, co oznacza również znaczną zależność statystyczną lokalizacji zmian widocznych w badaniu MREG i wyników śródoperacyjnych, a tym samym wykazuje, że badanie MREG jest wiarygodne dla lokalizacji zmian w obrębie jelita krętego. W ocenie końcowego odcinka jelita krętego wartość p wynosiła 0,005, co

oznacza, że istnieje silna zależność statystyczna w diagnostyce zmian w obrębie końcowego odcinka jelita krętego między obrazem uzyskanym w badaniu MREG a śródoperacyjnym. Ostatnią z badanych lokalizacji zmian charakterystycznych dla choroby L-C było jelito grube. W tym przypadku wartość statystyczna p wynosiła 0,37 i wykazała brak zależności statystycznej dla zmian umiejscowionych w obrębie jelita grubego w badaniu MREG, a obrazem lokalizacji zmian uwidocznionych podczas zabiegu operacyjnego. Podsumowując ocenę przydatności obrazu umiejscowienia zmian w chorobie L-C uzyskanego na podstawie MREG, możemy uznać że jest to badanie, które w sposób dokładny przedstawia nam lokalizacje procesu zapalnego w obrębie całego jelita cienkiego, ze szczególnym uwzględnieniem końcowego odcinka jelita krętego. Wykazano natomiast, że enterografia rezonansu magnetycznego nie jest wiarygodna dla oceny zmian obejmujących jelito grube. Można zatem stwierdzić, że w przypadku toczącego się procesu zapalnego w obrębie jelita cienkiego badanie MREG znacząco wpływa na możliwość zaplanowania odpowiedniego toku leczenia pacjentów z chorobą L-C.

Przeprowadzona analiza potwierdziła również fakt, iż każdy chory podejrzany o chorobę L-C musi mieć wykonaną klasyczną kolonoskopię, która pozwala na wykrycie zmian w jelicie grubym, a główną rolę MREG jest określenie i potwierdzenie zmian w jelicie cienkim.

5.2. Ocena wykładników choroby Leśniowskiego-Crohna na podstawie badanie MREG w stosunku do wyników histopatologicznych

Kolejnym celem pracy była ocena wykładników zapalenia w obrębie całej jamy brzusznej, a szczególnie w jelicie cienkim mogących posłużyć do rozpoznania choroby L-C, a pozyskanych na podstawie badania enterografii rezonansu magnetycznego w porównaniu do wyników badania histopatologicznego. Do tej oceny wykorzystaliśmy 7 parametrów mogących mieć znaczący wpływ na rozpoznanie choroby L-C. Należy do nich występowanie przetok międzyjelitowych i przetok do pęcherza moczowego, pogrubienie ściany jelita cienkiego, występowanie zwężenia światła w obrębie jelita cienkiego, powiększenie węzłów chłonnych powyżej 10 mm, proliferacje naczyń, jak również wzmocnienie intensywności sygnału tkanki tłuszczowej.

Występowanie przetok do pęcherza moczowego oraz przetok międzyjelitowych jest powszechnie uważane za jeden z objawów klinicznych choroby L-C. O ile wykrycie lub podejrzenie przetoki do pęcherza moczowego nie stwarza nam poważnych kłopotów diagnostycznych, o tyle wykrycie przetok międzyjelitowych jest dużo trudniejsze. Na podstawie przeprowadzonych badań MREG u 5 osób podejrzewano występowanie przetok między pętlami jelitowymi. Badania histopatologiczne potwierdziły występowanie choroby L-C u wszystkich chorych, natomiast u 30 osób mimo braku przetok międzyjelitowych również rozpoznano chorobę L-C. Wartość p po obliczeniach statystycznych dla powyższych zmian wyniosła 0,3 co oznacza brak zależności statystycznej między występowaniem przetok międzyjelitowych a rozpoznaniem choroby L-C.

W przypadku podejrzenia przetok do pęcherza moczowego w obrazie MREG zmiany uwidocznione zostały w 2 przypadkach. Zabieg operacyjny również potwierdził nam występowanie przetok do pęcherza moczowego u tych samych osób. Także badanie histopatologiczne wskazało u obu badanych na chorobę L-C. Natomiast u 33, osób u których nie rozpoznano przetok do pęcherza moczowego, rozpoznano chorobę L-C na podstawie wyników histopatologicznych. Dokonując analizy statystycznej, porównującej występowanie przetok do pęcherza moczowego w obrazie MREG z wynikami histopatologicznymi, uzyskałem wartość p równą 0,04. Widzimy zatem, że istnieje zależność statystyczna między oceną radiologiczną jak i histopatologiczną w rozpoznaniu choroby L-C na podstawie występowania wyżej wymienionych zmian.. Możemy zatem uznać badania MREG za wartościowe i przydatne do oceny przetok występujących w obrębie jamy brzusznej, jednak dla diagnostyki choroby L-C tylko przetoki do pęcherza moczowego mają znaczenie w postawieniu rozpoznania choroby .

Czynnikiem określanym również jako wykładnik choroby Leśniowskiego-Crohna jest występowanie pogrubienia ściany w obrębie jelita cienkiego. Jest to wykładnik, który do tej pory można było jedynie określić podczas badania śródoperacyjnego przez badanie palpacyjne lub po rozcięciu wcześniej wyciętego odcinka jelita cienkiego. W przeprowadzonym badaniu MREG u wszystkich pacjentów została przeprowadzona ocena grubości ściany jelita cienkiego. Za pogrubienie ściany uważano odcinek jelita cienkiego o grubości powyżej 5 mm. Dokonane pomiary uwiaryściły występowanie pogrubienia ściany jelita cienkiego u 37 chorych z objawami choroby L-C. Po zabiegu operacyjnym zmiany te zostały potwierdzone w badaniu histopatologicznym u 35 osób, a w 2 przypadkach nie potwierdzono choroby. Natomiast u osób, u których nie wykazano pogrubienia ściany jelita cienkiego, nie potwierdzono również choroby L-C w badaniu histopatologicznym. W przeprowadzonej analizie statystycznej uzyskano wartość $p = 0,0007$, co świadczy o istnieniu silnej zależności statystycznej między oceną grubości ściany jelita cienkiego w obrazie radiologicznym a rozpoznaniem choroby L-C w badaniu histopatologicznym.

Kolejnym wykładnikiem uważanym za przejaw choroby L-C jest występowanie zwężeń w obrębie jelita cienkiego. Do tej pory ocena zwężeń była możliwa dzięki badaniu pasażu jelitowego, które i tak w większości przypadków nie wykazywało zmian zwłaszcza gdy stan zapalny był miernie nasilony. W badaniu MREG wykazano zmiany o charakterze zwężeń w obrębie jelita cienkiego u 33 osób z objawami choroby L-C, co stanowiło 73,33% pacjentów. W tej grupie u 30 osób wykryto chorobę L-C. W 3 przypadkach mimo opisywanych zmian w obrębie jelita nie potwierdzono choroby L-C na podstawie badania histopatologicznego. W 5 przypadkach badanie MREG nie wykazało u chorych pogrubienia ściany jelit, ale rozpoznano u tych chorych chorobę L-C. Przeprowadzając analizę statystyczną, uzyskano znaczącą wartość statystyczną w postaci wyniku $p = 0,0003$ dla objawu pogrubienia ściany jelita cienkiego jako wskaźnika choroby L-C stwierdzanej na podstawie badania histopatologicznego. Można zatem uznać, że badanie MREG ma istotne znaczenie w określaniu choroby L-C w korelacji z pogrubieniem ściany jelit. Powyższe stwierdzenie potwierdza również przydatność badania MREG u pacjentów z cechami podniedrożności przewodu pokarmowego na tle choroby L-C do kwalifikacji do zabiegu operacyjnego.

Następnym wykładnikiem choroby Leśniowskiego-Crohna możliwym do oceny w obrazie rezonansu magnetycznego jest występowanie powiększenia węzłów chłonnych do wielkości powyżej 10 mm. W badaniu MREG opisano takie powiększenie węzłów u 23 osób z podejrzeniem choroby L-C. W badaniu histopatologicznym nie postawiono diagnozy u jednej osoby, natomiast u 13 innych nie stwierdzono powiększenia węzłów chłonnych w badaniu MREG, choć rozpoznano

chorobę L-C . Dokonując analizy statystycznej oceniającej korelację występowania powiększonych węzłów chłonnych z chorobą L-C uzyskano wartość $p = 0,03$. Istnieje zatem zależność statystyczna między powiększonymi węzłami chłonnymi w obrębie jamy brzusznej a występowaniem choroby Leśniowskiego-Crohna.

Ocena proliferacji naczyń w badaniu MREG wykazała, że wśród wszystkich przebadanych, u 27 osób rozpoznano znaczący rozrost naczyń krwionośnych w obrębie zmienionego zapalnie odcinka jelita. Chorobę L-C zdiagnozowano u 35 osób na podstawie badania histopatologicznego. U 2 osób, u których wcześniej zostały opisane powyższe zmiany, nie potwierdzono choroby L-C, natomiast u 10 osób z chorobą rozpoznaną w badaniu histopatologicznym zmiany pod postacią proliferacji naczyń nie zostały opisane. Przeprowadzając analizę statystyczną, uzyskałem wartość $p = 0,005$. Można zatem stwierdzić, że rozrost naczyń krwionośnych widoczny w badaniu MREG w sposób istotny koreluje z występowaniem choroby L-C.

Podobny wynik uzyskałem podczas analizy wzmocnienia intensywności sygnału tkanki tłuszczowej w badaniu MREG jako czynnika mającego znaczenie w diagnostyce choroby L-C. Na 45 przebadanych osób proliferacja tkanki tłuszczowej była opisana w badaniu MREG u 30 osób. Chorobę L-C na podstawie badania histopatologicznego wykryto u 35 osób. U 29 pacjentów, z rozpoznaniem wzmocnienia sygnału tkanki tłuszczowej w badaniu radiologicznym, potwierdzono rozpoznanie choroby L-C. Natomiast u 6 osób z rozpoznaną jednostką chorobową nie wykazano wzmocnienia tkanki tłuszczowej. Dokonując analizy statystycznej, uzyskałem wartość $p = 0,002$, co oznacza że istnieje silna zależność statystyczna między obserwowaną w badaniu MREG proliferacją tkanki tłuszczowej a występowaniem choroby L-C.

5.3. Ocena wyników badania histopatologicznego choroby Leśniowskiego-Crohna w stosunku do wyników MREG

Kolejnym etapem pracy była ocena zmian w chorobie Leśniowskiego-Crohna, o charakterze „pseudoguza”, zmian zapalnych i zmian włóknistych uwidocznionych w obrazie enterografii rezonansu magnetycznego, w porównaniu z wynikami badań histopatologicznych preparatów pobranych podczas zabiegu operacyjnego. W trakcie badania radiologicznego ustalono, że uwidocznione w nim objawy, takie jak: pogrubienie ściany powyżej 5 mm, zwężenie światła jelita cienkiego, powiększenie węzłów chłonnych powyżej 10mm, proliferacja naczyń krwionośnych i występowanie nacieczenia krezki jelita cienkiego przemawiają za chorobą Leśniowskiego-Crohna. I tak chorobę L-C podejrzewano u 35 chorych, co stanowiło 77,78% wszystkich badanych, wśród których występowały wszystkie cechy aktywnego procesu zapalnego w obrębie jamy brzusznej. Wyniki histopatologiczne potwierdziły chorobę Leśniowskiego-Crohna w 36 przypadkach (80% wszystkich badanych). U 3 osób mimo braku wszystkich wykładników choroby L-C w badaniu MREG zdiagnozowano chorobę L-C na podstawie wyników histopatologicznego (6,67%). Analiza przeprowadzona przy użyciu testu McNemary wykazała silną zależność statystyczną między oceną radiologiczną a badaniem histopatologicznym istotną dla rozpoznania choroby L-C, i wyrażająca się wartością p równą 0,0008. Kolejnym wykładnikiem mogącym świadczyć o występowaniu choroby Leśniowskiego-Crohna jest stwierdzenie w obrazie MREG „pseudoguza” czyli pozlepianych pętli jelitowych, tworzących konglomerat o charakterze guza. Na 13 opisywanych przypadków tej zmiany, histopatologicznie potwierdziło się 12. Jednak u 24 osób, u których nie rozpoznano „pseudoguza” w obrazie MREG, wykryto chorobę L-C w badaniu histopatologicznym. Wykonana analiza statystyczna wykazała brak zależności statystycznej między występowaniem objawu „pseudoguza” w badaniu MREG a rozpoznaniem choroby L-C, co wyraża się wartością $p=0,5$. Dowodzi, to że pacjenci z objawem „pseudoguza” są obarczeni bardzo wysokim prawdopodobieństwem występowania choroby L-C, jednak nie możemy uznać powyższego objawu za cechę charakterystyczną w przebiegu choroby L-C. Zmiana ta nie wyklucza natomiast choroby toczącej się w obrębie jamy brzusznej. Pojęcie zmiany „pseudoguz” jest poza tym pojęciem bardzo subiektywnym, zależnym od subiektywnej oceny radiologa czy chirurga.

W pozostałych przypadkach opisywane były izolowane zmiany o charakterze zapalnym oraz włóknistym w obrębie jelita cienkiego. Wyniki badania histopatologicznego wykazały również brak zależności statystycznej z wynikiem MREG; uzyskano tu odpowiednio $p = 0,2$ i $p = 0,13$ dla wyżej wymienionych zmian w korelacji z rozpoznaniem choroby L-C.

6. Dyskusja

Choroba L-C jest schorzeniem przewlekłym, dotyczącym osób w młodym wieku i obejmującym wszystkie odcinki przewodu pokarmowego. Wiemy, że pacjenci nim dotknięci będą wymagać w ciągu całego swojego życia licznych badań obrazowych i niekiedy interwencji chirurgicznych. Dlatego niezbędnym jest opracowanie systemu odpowiednich badań, obarczonych minimalnym stopniem błędu i niewpływających na stan zdrowia chorego. Dotychczas nie pojawiły się żadne doniesienia opisujące przypadki pacjentów z podejrzeniem choroby L-C, u których przeprowadzono badanie enterografii rezonansu magnetycznego, a następnie porównano je z wynikami histopatologicznymi. W 2011 r pojawił się artykuł w „Journal of Gastrointestinal Surgery”⁹¹ dotyczący badania enterografii przy wykorzystaniu rezonansu magnetycznego. W pracy tej zostały poddane analizie wykładniki choroby L-C, takie jak zwężenie jelita cienkiego, przetoki międzyjelitowe, ropnie wewnątrztrzewnowe, pogrubienie ściany jelita, proliferacja tkanki tłuszczowej. Badanie polegało na porównaniu wyników rezonansu magnetycznego z obrazem śródoperacyjnym. Autorzy tego badania ocenili czułość i swoistość powyższych zmian. W przypadku zwężenia jelita cienkiego wartość czułości i swoistości wynosiła odpowiednio 95% i 72%. Kolejno oceniano ropnie wewnątrztrzewnowe; w tej analizie również czułość i swoistość występowała na podobnym poziomie - 92% i 90%. W przypadku przetok międzyjelitowych wynik wynosił odpowiednio 71% i 76%. W innym badaniu Lee i współautorzy⁹² dokonali porównania enteroklizy rezonansu magnetycznego z enteroklizą tomografii komputerowej oraz pasażem jelitowym u 52 chorych z podejrzeniem choroby L-C. Wynik wykazał brak znaczących różnic statystycznych w ocenie zmian zapalnych w obrębie jelita cienkiego, natomiast pozwolił stwierdzić znaczną przewagę badania MR i KT w ocenie zmian pozajelitowych w przebiegu choroby L-C. W innym badaniu Siddiki i współautorzy⁹³ dokonali porównania wyników enteroklizy MR i KT u 33 pacjentów z chorobą L-C. Czułość oparta na wynikach badań obrazowych, informacji klinicznych oraz ileokolonoskopii z biopsją wynosiła odpowiednio 90,5% dla MR i 95,2% dla KT. Z kolei Low z współautorami⁹⁴ w swoim badaniu na 26 pacjentach z rozpoznaną chorobą L-C, u których wykonano badania MR i KT jamy brzusznej, a następnie pobrano materiał do badania histopatologicznego podczas endoskopii i wykazali wyższość badania rezonansu magnetycznego nad tomografią komputerową.

Z kolei Wold opublikował pracę, w której porównał wyniki enterografii tomografii komputerowej (CTE) i pasażu jelitowego w diagnostyce zmian w obrębie jelita cienkiego w przebiegu choroby L-C. Czułość i swoistość tomografii wyniosła 78% i 83% w porównaniu do 62% i 90% dotyczących

pasażu jelitowego. Badanie to wykazało znaczącą przewagę CTE w diagnostyce ropni i przetok nad pasażem jelitowym.⁹⁵

Znacznie rzadziej w diagnostyce choroby L-C wykonuje się na świecie badanie enteroskopii dwubalonowej (DBE) i videoendoskopie kapsułkową (VCE). W przypadku DBE jedną z głównych przyczyn słabego wykorzystania tej metody są znaczne trudności techniczne, gdyż wymaga znieczulenia ogólnego, ale także powoduje występowanie powikłań 0,8%-4,3% w postaci zapalenia trzustki, krwawień do przewodu pokarmowego oraz perforacji.^{96,97} Metodę stosuje się raczej w diagnostyce pacjentów z polipowatością Peutz-Jeghersa⁹⁸ oraz w przypadku podejrzenia krwawień z jelita cienkiego. Również dosyć rzadko wykorzystuje się metodę VCE w diagnostyce przewodu pokarmowego ze względu na koszt badania, jak również na możliwość wystąpienia objawów niepożądanych. Ryzyko wystąpienia uwięźnięcia kapsułki w przewodzie pokarmowym określa się na poziomie 1%-2%, a w przypadku choroby L-C - 13%.^{99,100} Dlatego, aby uniknąć możliwości retencji kapsułki w jelitach, konieczne jest wykonanie pasażu jelitowego u każdego pacjenta przed zaplanowanym badaniem endoskopii kapsułkowej. W innych wielośrodkowych badaniach nad wykorzystaniem metody VCE uzyskano dobre wyniki w diagnostyce aktywnych krwawień do przewodu pokarmowego.¹⁰¹ Z kolei coraz częściej publikowane są prace opisujące wykorzystanie rezonansu magnetycznego jako metody korzystnej dla kobiet w ciąży ze względu na brak promieniowania jonizującego, jak również dla osób z niewydolnością nerek, u których nie można podać kontrastu dożylnego.¹⁰² Dodatkowo przy zastosowaniu tej metody mamy wgląd do całej jamy brzusznej, mogący ukazać nam inne przyczyny dolegliwości np.: guzy nerek, trzustki, jajnika itp. Na podstawie przeprowadzonych badań własnych potwierdzono, że enterografia rezonansu magnetycznego jest bardzo dobrą metodą diagnostyczną dla oceny jelita krętego i diagnostyki choroby Leśniowskiego-Crohna, gdyż charakteryzuje się wysoką czułością i swoistością. Podobne wyniki uzyskali inni autorzy opisujący badanie enteroklizy rezonansu magnetycznego; czułość i swoistość badania wynosiła w ich analizie ponad 80%^{103,104}. Jak się zatem okazuje jest to badanie, redukujące wykonywanie niepotrzebnych zabiegów operacyjnych a tym samym obniżające koszty leczenia pacjentów i niewpływające na jakość życia chorego. Należy również podkreślić szczególną zaletę jaką jest brak konieczności zakładania sondy dojelitowej poza więzadło Trietza, znacznie obniżającej komfort pacjenta. Jest to metoda, która powinna być stosowana w diagnostyce każdego pacjenta, u którego podejrzewamy chorobą Leśniowskiego-Crohna, a dopiero na kolejnym etapie należy podejmować decyzje o przebiegu leczenia czy to operacyjnego, czy zachowawczego.

7. Wnioski

1. Metoda enterografii rezonansu magnetycznego jelita cienkiego (MREG) stanowi bardzo celowe badanie dla lokalizacji zmian w przebiegu choroby Leśniowskiego-Crohna toczącej się w jelicie cienkim.
2. Metoda enterografii rezonansu magnetycznego jelita cienkiego (MREG) wykazuje wysoką zgodność z wynikami histopatologicznymi preparatów operacyjnych.
3. Badanie enterografii rezonansu magnetycznego jelita cienkiego (MREG) cechuje wysoka czułość i swoistość w diagnostyce choroby Leśniowskiego-Crohna.
4. Metoda enterografii rezonansu magnetycznego jelita cienkiego (MREG) może być ważnym czynnikiem mającym wpływ na wybór sposobu leczenia chorych z chorobą Leśniowskiego-Crohna.

8. Streszczenie

W ostatnich latach znacząco wzrosła w Polsce liczba osób z rozpoznaną chorobą Leśniowskiego-Crohna. Można przypuszczać, że jest to związane nie tylko ze wzrostem zachorowalności w populacji, lecz ze znacznym rozwojem nowych technik diagnostycznych, które w sposób coraz to dokładniejszy rozwiązują problemy związane z dolegliwościami bólowymi w obrębie jamy brzusznej. Do metod tych należy enterografia rezonansu magnetycznego (MREG), która budzi wielkie nadzieje w diagnostyce choroby Leśniowskiego-Crohna.

Celem pracy było porównanie zgodności lokalizacji zmian wykazanych w obrazie MREG z obrazem śródoperacyjnym, porównanie cech charakterystycznych w badaniu MREG dla choroby Leśniowskiego-Crohna z wynikami histopatologicznymi, a także na tej podstawie ocena czułości i swoistości badania.

Materiał i metodyka. Materiał kliniczny obejmował 46 chorych z podejrzeniem choroby Leśniowskiego-Crohna. Grupę badawczą stanowiło 17 kobiet w wieku od 15 do 57 lat (średnia 33 lata) oraz 29 mężczyzn w wieku od 15 do 54 lat (średnia 32 lata). U wszystkich chorych została przeprowadzona kolonoskopia, a następnie wykonano enterografie rezonansu magnetycznego, podczas której oceniano: lokalizację zmian zapalnych w jamie brzusznej, pogrubienie ściany jelita cienkiego, zwężenie światła jelita cienkiego, proliferacje naczyń kręzkowych, nacieczenie okolicznej tkanki tłuszczowej, powiększenie węzłów chłonnych, a także występowanie przetok międzyjelitowych i do pęcherza moczowego. Na kolejnym etapie przeprowadzono zabieg operacyjny z pobraniem materiału do badania histopatologicznego. Wyniki tego ostatniego porównano z wynikami badania enterografii rezonansu magnetycznego

Wyniki. Badanie MREG przeprowadzono u 46 osób. Podejrzewano na podstawie powyższego badania chorobę Leśniowskiego-Crohna w 35 przypadkach (77,78%), w 5 przypadkach podejrzewano izolowane zmiany zapalne jelita cienkiego (11,11%), w 4 przypadkach podejrzewano zmiany włókniste (8,89%), a w 2 przypadkach nie znaleziono żadnych zmian (2,22%). Wykazano wysoką zależność statystyczną między lokalizacją zmian w obrazie MREG a obrazem śródoperacyjnym dotyczącym jelita czczego ($p=0,00001$), jelita krętego ($p=0,014$) oraz końcowego odcinka jelita krętego ($p=0,0005$). Chorobę Leśniowskiego-Crohna w badaniu MREG potwierdzono na podstawie wyniku histopatologicznego w 36 przypadkach ($p=0,0008$). Czułość i swoistość badania MREG wyniosła odpowiednio 91,6%, 77,8%.

Wnioski. Enterografia rezonansu magnetycznego (MREG) jest wysoce skuteczną metodą w diagnostyce lokalizacji zmian w przebiegu choroby Leśniowskiego-Crohna toczącej się w jelicie cienkim. Cechuje ją również wysoka czułość i swoistość w rozpoznaniu choroby L-C, a także przydatność do zaplanowania sposobu leczenia u chorych ze zmianami w obrębie jelita cienkiego. Nie można natomiast wykorzystać tego badania do oceny procesu zapalnego, toczącego się w obrębie jelita grubego u pacjentów z chorobą L-C. Tutaj nadal niezbędnym badaniem jest kolonoskopia. Należy również zwrócić uwagę na brak promieniowania jonizującego, a zatem możliwość wykorzystania tej metody w diagnostyce kobiet w ciąży podejrzanych o chorobę L-C.

9. Summary

The number of patients with diagnosed Crohn's disease has recently increased in Poland. It can be assumed, that the reason for this is not only an increased incidence, but also a significant advances in a diagnostic procedures, which in an improvingly better way deal with the problem of abdominal pain. One of such methods is magnetic resonance enterography (MREG), which gives a hope for a diagnostic accuracy in Crohn's disease.

The aim of the study was the comparison between the accuracy of MREG imaging and intraoperative findings, moreover the comparison of the features typical for Crohn's disease visualized in MREG with the histopathology reports and consequently the evaluation of sensitivity and specificity of this diagnostic method.

Material and methods. The clinical material comprised 46 patients with suspected Crohn's disease. The study group consisted of 17 female with the mean age of 33 years (range 15-57 years) and 29 male with the mean age of 32 years (range 15-54 years). Colonoscopy was performed in all the cases, followed by magnetic resonance enterography with the purpose of evaluation: inflammatory lesion localization, small intestine wall thickening, small bowel stenosis, mesenteric vessel proliferation, infiltration of surrounding adipose tissue, lymph node enlargement, presence of enteroenteral and enterovesical fistulas. Next, a surgical procedure was performed with a collection of specimen for histopathology. The pathology reports were compared with those of magnetic resonance enterography.

Results. MREG was performed in 46 individuals. Suspected Crohn's disease based on the above examination was established in 35 cases (77,78%), isolated small intestine inflammation – in 5 (11,11%), fibrotic changes in 4 cases (8,89%), and in 2 patients (2,23%) no alterations were visualized. A high degree of statistical significance was observed between the lesion location accuracy in MREG imaging and the intraoperative findings, in reference to jejunum ($p=0,00001$), ileum ($p=0,014$) and terminal ileum ($p=0,0005$). Crohn's disease diagnosed in MREG was confirmed histologically in 36 cases ($p=0,0008$). Sensitivity and specificity of MREG was 91,6% and 77,8% respectively.

Conclusions. Magnetic resonance enterography (MREG) is a highly effective method in the diagnostics of the lesion location in Crohn's disease confined to the small intestine. Sensitivity and specificity of this tool is also of a high value, therefore it may be applied to the treatment planning strategy in patients with small bowel changes. However it cannot be used as a method of evaluation

of inflammatory process taking place in large bowel in patients with Crohn's disease. Worth noticing is that the elimination of ionizing radiation makes the above mentioned procedure acceptable in pregnant female patients with the suspicion of Crohn's disease.

10. Spis rycin

1. Budowa genu CARD 15 wyróżniająca 3 różne warianty polimorfizmu związane z chorobą Leśniowskiego-Crohna
2. Schemat stricturoplastyki sposobem Heinecke-Miculicza
3. Obraz MREG – przetoki międzypętlowe, przetoka skórna oraz objaw pseudoguza
4. Obraz MREG – przetoka do pęcherza moczowego – płaszczyna czołowa
5. Obraz MREG – przetoka do pęcherza moczowego – płaszczyna strzałkowa
6. Obraz MREG – T1 zależny po podaniu kontrastu, widoczne zwężenie światła z aktywnością procesu zapalnego w ścianie oraz naciekiem tkanki tłuszczowej
7. T1 kontrast po zespoleniu – zwężenie światła z aktywnością procesu zapalnego w ścianie. Nacieki tkanki tłuszczowe
8. Obraz MREG – powiększone węzły chłonne krezkowe w obrazie T1 zależnym po podaniu kontrastu
9. Obraz T2 zależny, pogrubienie ściany jelita cienkiego
10. Obraz MREG – pogrubiała pętla jelita krętego z proliferacją naczyń w obrazie T2 zależnym
11. Obrazy T2 zależne, Haste, nacieki tkanki tłuszczowej - podwyższenie intensywności sygnału z tkanki tłuszczowej

11. Spis tabel

1. Podsumowanie zapadalności na nieswoiste choroby zapalne jelit w latach 1991-1993 r. w Europie.
2. Wiedeńska i Montrealska klasyfikacja choroby Leśniowskiego-Crohna
3. Lokalizacja choroby Leśniowskiego-Crohna
4. Rozkład zabiegów u pacjentów z podejrzeniem choroby Leśniowskiego-Crohna
5. Porównanie lokalizacji zmian w obrazie MREG z ujawnionymi podczas zabiegu operacyjnego
6. Ocena czułości i swoistości badania MREG dla choroby Leśniowskiego-Crohna

12. Spis wykresów

1. Rozkład pacjentów w zależności od płci i wieku
2. Porównanie lokalizacji zmian w obrazie MREG z ujawnionymi w trakcie zabiegu operacyjnego
3. Porównanie lokalizacji zmian w badaniu MREG z obrazem śródoperacyjnym, dotyczącym końcowego odcinka jelita krętego
4. Porównanie lokalizacji zmian chorobowych w obrazie MREG z obrazem śródoperacyjnym w obrębie jelita krętego
5. Porównanie lokalizacji zmian chorobowych w obrębie jelita czczego w obrazie MREG z obrazem śródoperacyjnym
6. Porównanie lokalizacji zmian w obrazie MREG z obrazem śródoperacyjnym w obrębie jelita grubego
7. Porównanie przetok międzyjelitowych w obrazie MREG w porównaniu do wyników histopatologicznych
8. Ocena przetok do pęcherza moczowego w obrazie MREG w porównaniu do wyników histopatologicznych
9. Ocena zwężenia światła jelita cienkiego w obrazie MREG w porównaniu do wyników histopatologicznych
10. Ocena węzłów chłonnych w obrazie MREG w porównaniu do wyników histopatologicznych
11. Ocena pogrubienia ściany jelita cienkiego w obrazie MREG w porównaniu do wyników histopatologicznych
12. Ocena proliferacji naczyń w obrazie MREG w porównaniu do wyników histopatologicznych
13. Ocena proliferacji tkanki tłuszczowej w obrazie MREG w porównaniu do wyników histopatologicznych
14. Ocena wyników badania histopatologicznego choroby Leśniowskiego-Crohna w porównaniu z obrazem MREG
15. Ocena wyników badania histopatologicznego z rozpoznaniem „pseudoguza” w porównaniu z obrazem MREG
16. Ocena wyników badania histopatologicznego z rozpoznaniem zmian zapalnych w porównaniu do obrazu MREG

17. Ocena wyników badania histopatologicznego z rozpoznaniem zmian włóknistych w porównaniu do obrazu MREG

13. Piśmiennictwo

- 1 Fauci A, Braunwald E, Isselbacher K, et al., „Interna Harrisona, wydanie czternaste” Wydawnictwo „Czelej” Lublin 1998 r.
- 2 Barnik W. „Wytyczne postępowania w nieswoistych chorobach zapalnych jelit”. Przegląd Gastroenterologiczny 2007, 2(5)
- 3 Rydzewska G, Małecka-Panas E., „Choroba Leśniowskiego-Crohna – 100 lat diagnostyki i terapii”. Termedia Wydawnictwa Medyczne, Poznań 2008r.
- 4 Leśniowski A, „Przyczynek do chirurgii kiszek”. „Medycyna (Warszawa)”. 31, s. 460-464, 483–489, 514-518, 1903
- 5 Crohn, BB, Ginzburg, L, Oppenheimer, GD. Regional ileitis; a pathologic and clinical entity. „Journal of the American Medical Association (Chicago)”. 99, s. 1323-1329, 1932.
- 6 Bartnik W. Inflammatory bowel disease – polish contribution. J. Physiol Pharmacol 2003; 54 Suppl 3: 205-10
- 7 Góral R. „Wybrane zagadnienia chirurgii jelita grubego”, Państwowe Wydawnictwa Naukowe, Warszawa-Poznań 1975 r.
- 8 Radwan P., Skrzydło-Radomińska B. „Nieswoiste zapalenia jelit – raz jeszcze. CzII. http://www.unipharm.pl/artykuly/Dolegliwosci_gastrycz/WK_nieswoiste_zapalenia_jelit_II.pdf
- 9 Deveaux P, Kimberling J, et al. Crohn's disease: Presentation and severity compared between black patients and white patients. Disease of the Colon & Rectum. Vol 48 No 7 1404-1409
- 10 Sabiston. Textbook of surgery, USA, 2004
- 11 [Rejestr choroby Leśniowskiego-Crohna](http://www.chorobacrohna.pl). www.chorobacrohna.pl. [dostęp 2010-12-11]
- 12 Hugot JP, Chamaillard M, Zouali H et al. Association of NOD2 leucine rich repeat variants with susceptibility to Crohn's disease. Nature 2001; 411: 599-603
- 13 Ogura Y, Bonen DK, Inohara N et al. A frameshift mutation in NOD2 associated with susceptibility to Crohn's disease. Nature 2001; 411: 603-6
- 14 Freire. P, Portela F., Donato M. et al. CARD 15 Mutations and Perianal Fistulating Crohn's disease: Correlation and predictive value
- 15 Helio T., Halme L., Lappalainen M, et.al. CARD 15/NOD2 gene variants are associated with famililly occuring and complicated forms of Crohn's disease, Gut 2003 52: 558-562of antibiotic response. Dig Dis Sci (2011) 56:853-859
- 16 Bridger S., Lee J C W., Bjarnason I., et al. In siblings with similar genetic susceptibility for inflammatory bowel disease, smokers tend to develop Crohn's disease and non-smokers develop ulcerative colitis. Gut 2005; 51:21-25
- 17 Di Sabatinio A., Rovedatti L., Vidali F., et.al.” Recent advances in understanding Crohn's disease”. Intern Emerg Med. DOI 10.1007/s11739-011-0599-2. (2011)
- 18 Laukoetter G.M., Menningen R., Hannig C.M., et.al.” Intestinal cancer risk in Crohn's disease: A meta- analysis” J Gastrointest Surg (2011) 15: 576-583
- 19 Piaścik M, Pawlik M, Rydzewska G. Infekcyjne zapalenia jelit a choroba Leśniowskiego-Crohna- problemy diagnostyczne i terapeutyczne. Przegl. Gastroenterol 2006;1 ,2, 89-91
- 20 Kamińska B, Landowski P. Rola wybranych czynników środowiskowych w etiopatogenezie nieswoistych zapaleń jelit. Forum Medycyny Rodzinnej 2009 tom 3. Nr 1, 42-48
- 21 Prantera C., Scribano M L, Falasco G, et al. Ineffectiveness of probiotics in preventing recurrence after curative resection for Crohn's disease: a randomised controlled trial with Lactobacillus GG
- 22 Grzymisławski M. Powikłania metaboliczne choroby Leśniowskiego-Crohna. Przegląd gastroenterologiczny 2006 : 1(2): 61-64
- 23 Rubin DT, Hanauer SB.”Smoking and inflammatory bowel disease.” Eur J Gastroenterol Hepatol 2000; 12:855-62
- 24 Van der Heide F, Dijkstra A, Weersma RK et al.” Effects of active and passive smoking on disease course of Crohn's disease and ulcerative colitis. Inflamm Bowel Dis (2009) 15:1199-1207
- 25 Targan S, Shanahan F., Karp L. Inflammatory Bowel Disease. s 16-22, New Delhi, India 2010

- 26 Hugot JP, Chamaillard M, Zouali H., et al. Association of NOD2 leucin-rich repeat variants with susceptibility to Crohn's disease. *Nature* 2001; 411: 599-603
- 27 Ogura Y, Bonen DK, Inohara N., et al. A frameshift mutation in NOD2 associated with susceptibility to Crohn's disease. *Nature* 2001; 411: 603-6
- 28 P. Freire, F. Portela, M. Donato. et al. CARD 15 mutations and perianal fistulating Crohn's disease: correlation and predictive value of antibiotic response. *Dig Dis Sci* (2011) 56: 853-859
- 29 J. Wehkamp, J. Harder, M Wechenthal et al. NOD2 (CARD15) mutations in Crohn's disease are associated with diminished mucosal λ -defensin expression. *Gut* 2004 53:1658-1664
- 30 Ogura Y, Bonnen DK, Inohara N et al." A frameshift mutation in NOD2 associated with susceptibility to Crohn's disease. *Nature* (2001) 411;603-606
- 31 Strober W, Kitani A, Fuss I." The molecular basis of NOD2 susceptibility mutations in Crohn's disease. *Mucosal Immunol* 1 (2008) (Suppl): S5-S9
- 32 MA TY, Iwamoto Gk, Hoa NT et al." TNF-alpha-induced increase in intestinal epithelial tight junction permeability requires NF-kappa B activation. *AM J PhysiolGastrointest Liver Physiol* (2004) 286:G367-G376
- 33 Sanfilippo L., Baldwin T., Menozzi M., et al. Heterogeneity in response by primary adult human colonic epithelial cells to purified enterotoxin of *Bacteroides fragilis*. *Gut* 1998; 43:651-655
- 34 Program terapeutyczny 2007. Leczenie choroby Leśniowskiego-Crohna u dorosłych.http://www.nfz-krakow.pl/UserFiles/2Leczenie_choroby_L-C_u_doroslych.pdf
- 35 Feller M, Huwiler K, Stephan R et al.;" *Mycobacterium avium* subspecies paratuberculosis and Crohn's disease: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Infect Dis* (2007) 7:607-613
- 36 Pierce E.S., Ulcerative colitis and Crohn's disease: is *Mycobacterium avium* subspecies paratuberculosis the common villain. *Pierce Gut Pathogens* 2010, 2:21
- 37 Makharia G., Singh U., In the search of a cause of Crohn's disease. *Indian J. Gastroenterol* 2009; 28(5): 165-168
- 38 De Hertogh, Geboes K., Crohn's disease and infections: a complex relationship. *MedGenMed* 2004; 6:14
- 39 Requeiro M., Kip KE, Schraut W., et al.;"Crohn's disease activity index does not correlate with endoscopic recurrence one year after ileocolonic resection." *Infamm Bowel Dis.* 2011 Jan;17(1):118-26

- 40 Toma S., Human and nonhuman infections caused by *Yersinia pseudotuberculosis* in Canada from 1962 to 1985. *J. Clin Microbiol* 1986; 24: 456-6
- 41 Williams WJ. Histology of Crohn's syndrome. *Gut* 1964 5: 510-516
- 42 Makowiec F., Jehle E.C., Becker H., et al. Perianal abscess in Crohn's disease. *Dis.Colon Rectum*, April 1997. 443-450
- 43 Satsangi J, Silverberg M.S, Vermeire S, et al. The Montreal classification of inflammatory bowel disease: controversies, consensus and implications. *Gut*, 2006, 55, 749-753.
- 44 Grzymisławski M. „Powikłania metaboliczne choroby Leśniowskiego-Crohna” *Przegląd Gastroenterologiczny* 2006;1(2):61-64
- 45 Di Sabatino A., Rovedatti L., Vidali F., et al. Recent advances in understanding Crohn's disease. *Intern Emerg Med.* Springer 08 May 2011
- 46 Van Hozegand R.A, Bąnffer D., Zwinderman A.H., et al. Ileum resection is the most predictive factor for osteoporosis. *Osteoporosis Int* (2006) 17: 535-542
- 47 www.CCFA.org. About Crohn's disease
- 48 Zhang C., Shen Z., Yu C., et al. Avoiding misdiagnosis of upper gastrointestinal Crohn's disease. *Int. J. Colorectal Dis* (2009) 24: 121-122
- 49 Tennyson C., Semrad C., Advances in small bowel imaging. *Curr Gastroenterol Rep* (2011) 13:408-417
- 50 Gil J., Jałocha Ł., Wojtuń S. Metody obrazowania w nieswoistych chorobach zapalnych jelit. *Pol*

Merk. Lek., 2007, XXII, 131, 442

- 51 Vadlamundi N., Alkhoury N., Mahajan L., et al. Ileoscopy via stoma after diverting ileostomy: A safe and effective tool to evaluate for Crohn's recurrence of neoterminal ileum. *Dig Dis Sci* (2011) 56:866-870
- 52 Yamamoto H., Sekine Y., Sato Y., et al. Total enteroscopy with a nonsurgical steerable double-balloon method. *Gastrointest Endosc* 2001; 53:216-20.
- 53 Barkin J., Friedman S., „Wireless capsule endoscopy requiring surgical intervention. The world's experience. *Am J Gastroenterol* 2002;97:83
- 54 Cheifetz AS., Kornbluth AA., Legnani P, et al. „The risk of retention of the capsule endoscope in patients with known or suspected Crohn's disease. *Am J Gastroenterol* 2006;101:2218-22
- 55 Ginsberg GG., Barkun AN., Bosco JJ., et al. ASGE technology status evaluation report. Wireless capsule endoscopy. *Gastrointest Endosc.* 2002; 56:621-4
- 56 Sharaf R.N., Levesque B.G., Shah S., et al. Capsule endoscopy in the diagnosis of suspected small bowel involvement with Crohn's disease. *Dig Dis Sci* (2011) 56:46-48
- 57 Cohen S., Gralnek I., Ephart H., et al. The use of a Patency capsule in pediatric Crohn's disease: A prospective evaluation. *Dig Dis Sci* (2011) 56:860-865
- 58 Saibeni S., Rondoni E., Iozzelli A., Imaging of the small bowel in Crohn's disease: A review of old and new techniques. *World J Gastroenterol* 2007 June 28;13(24): 3279-3287
- 59 Bozkurt T, Richter F, Lux G. Ultrasonography as a primary diagnostic tool in patients with inflammatory disease and tumors of the small intestine and large bowel. *J Clin Ultrasound* 1994; 22: 85-91
- 60 Hollerbach S, Geissler A, Schiegl H, et al. The accuracy of abdominal ultrasound in the assessment of bowel disorders. *Scand J Gastroenterol* 1998; 33: 1201-1208
- 61 Astegiano M, Bresso F, Cammarota T, et al.. Abdominal pain and bowel dysfunction: diagnostic role of intestinal ultrasound. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2001; 13: 927-931
- 62 Parente F, Maconi G, Bollani S, et al. Bowel ultrasound in assessment of Crohn's disease and detection of related small bowel strictures: a prospective comparative study versus x ray and intraoperative findings. *Gut* 2002; 50: 490-495
- 63 Parente F, Greco S, Molteni M, et al. Imaging inflammatory bowel disease using bowel ultrasound. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2005; 17: 283-291
- 64 Drews B.H, Barth T.F.E., Hanle M.M., et al. Comparison of sonographically measured bowel wall vascularity, histology, and disease activity in Crohn's disease. *Eur Radiol* (2009) 19:1379-1386
- 65 Martinez M., Ripolles T., Paredes J., et al. Assessment of the extension and inflammatory activity in Crohn's disease: comparison of ultrasound and MRI
- 66 Randen A., Lameris W., Wouter van Es H., et al. A comparison of accuracy of ultrasound and computed tomography in common diagnoses causing acute abdominal pain. *Eur Radiol* (2011) 21: 1535-1545
- 67 Migaleddu V., Quaia E., Scanu D., et al. Inflammatory activity in Crohn's disease: CE-US. *Abdom Imaging* (2011) 36:142-148
- 68 Golder W. The „creeping fat sign” - really diagnostic for Crohn's disease?. *Int J. Colorectal Dis* (2009)24: 1-4
- 69 Hara A., Swartz G.P., CT enterography of Crohn's disease. *Abdom Imaging* (2009) 34:289-295
- 70 Cieszanowski A., Wojciechowski K., Pacho R., et al. Computed tomography of the whole bowel in patients suspected of Crohn's disease. Preliminary report – assessment of examination technique and image quality. *Pol. J. Radiol*, 2004; 69 (4): 12-18
- 71 Schreyer AG, Seitz J, Feuerbach S, et al. „Modern imaging using computer tomography and magnetic resonance imaging for inflammatory bowel disease (IBD) AU1”. *Inflamm Bowel Dis* 2004; 10: 45-54
- 72 Casola G, van Sonnenberg E, Neff CC, et al.” Abscesses in Crohn disease: percutaneous drainage”. *Radiology* 1987; 163: 19-22

- 73 Wesbey GE, Brasch RC, Goldberg HI et al.; "Dilute oral iron solutions as gastrointestinal contrast agents for magnetic resonance imaging; initial clinical experience". *Magn Reson Imaging* 1985;3(1):57-64
- 74 Oommen J., Oto A., Contrast – enhanced MRI of the small bowel in Crohn's disease. *Abdom Imaging* (2011) 36:134-141
- 75 Pai D., Dillman J., Ghadimi Mahani M., et al. MRI of vulvar Crohn disease. *Pediatr Radiol* (2011) 41:537-541
- 76 Casciani E., Masselli G., Di Nadro G., et al. MR enterography versus capsule endoscopy in paediatric patients with suspected Crohn's disease. *Eur Radiol* (2011) 21:823-831
- 77 Albert JG., Martiny F., Krummenerl A., et al. Diagnosis of small bowel Crohn's disease: a prospective comparison of capsule endoscopy with magnetic resonance imaging fluoroscopic enteroclysis. *Gut* 2005; 54: 1721-1727
- 78 Minordi L., Vecchioli A., Poloni G., et al. Enteroclysis CT and PEG-CT in patients with previous small bowel surgical resection for Crohn's disease: CT findings and correlation with endoscopy. *Eur Radiol* (2009) 19: 2432-2440
- 79 Bean RH. „The treatment of chronic ulcerative colitis with 6-mercaptopurine” *Med J. Aust.* 1962 Oct 13;49(2):592-3
- 80 Loftus EV. „Infliximab: lifetime use for maintenance is appropriate in Crohn's disease.” *Br J Surg* 2006; 93:385-6
- 81 Jałocha Ł, Wojtuń S., Dyrła P et.al.”Perspektywy leczenia nieswoistych chorób zapalnych jelit.” *Pol. Merk. Lek* 2009 XXVI 155, 556.
- 82 Hove T., Van Montfrans C., Peppelenbosch M., et al. Infliximab treatment induces apoptosis of lamina propria T lymphocytes in Crohn's disease. *Gut* 2002 50: 206-211
- 83 Dobrowolska-Zachwieja A., Czy postęp zachodzący w poszukiwaniu przyczyn powstania choroby Leśniowskiego-Crohna idzie w parze z postępowaniem terapeutycznym. *Przegląd Gastroenterologiczny* 2006: 1(2): 65-69
- 84 Porro G.B., Cremer M., Krejs G., et al.”*Gastroenterologia i Hepatologia*” Lublin 2003
- 85 Rachmilewitz D. 'New therapeutic modalities in Crohn's disease. *Harefuah* 1999; 136:943-5
- 86 Ramlow W. Emmrich J., Ahrenholtz I et al.” In vitro and in vivo evaluation of Adacolumn cytapheresis in healthy subjects.” *J Clin Apher* 2005; 20: 72-80
- 87 Summers RW, Elliot DE, Quadir K et al.” Trichuris suis seems to be safe and possibly effective in the treatment of inflammatory bowel disease.” *Am J Gastroenterol* 2003; 98: 2034-41
- 88 Laukoetter MG., Menningen R., Hannig C.M., et al.”Intestinal Cancer Risk in Crohn's Disease: A Meta-Analysis”. *J Gastrointest Surg* (2011) 15; 576-583
- 89 Coremans G., Margaritis V., Van Poppel H.P., et al. Actinomycosis a rare and unsuspected cause of anal fistulous abscess report of three cases and a review of literature. *Dis. Colon. Rectum.*, 2005, Mar 48(3): 575-81.
- 90 Parks A.G., Gordon P.H., Hardcastle J.D.: A classification of fistula in ano, *Br. J. of Surg.*, 1976, vol 63, 1-12
- 91 Pozza A., Scarpa M., Lacognata C., et al. „Magnetic Resonance Enterography for Crohn's disease: What the surgeon can take home.” *J Gastrointest Surg* (2011) 15:1689-1698
- 92 Lee SS., Kim AY., Yan SY., et al.” Crohn disease of the small bowel comparison of CT enterography, MR enterography and small bowel follow-through as diagnostic techniques.” *Radiology* (2009) 251:751-761
- 93 Siddiki HA., Fidler JL., Fletcher JG., et al. „Prospective comparison of state of the art MR enterography and CT enterography in small bowel Crohn's disease.” *Am J Roentgenol* (2009) 193:113-121
- 94 Low RN., Francis IR, Politoske D et al. „ Crohn's disease evaluation: comparison of contrast-

- enhanced MR imaging and single -phase helical CT scanning. *J. Magn. Reson. Imaging* (2000) 11:127-135
- 95 Wold PB, Fletcher JG., Jonhson CD., et al. Assessment of small bowel Crohn disease: noninvasive preoral CT enterography compared with other imaging methodes and endoscopy – feasibility study. *Radiology* 2003 229:275-281
- 96 Mesink P, Haringsma J, Kucharzik TF, et al. „ Complications of double balloon enteroscopy (DBE): a mulicenter study. *Endoscopy* 2007: 39:613-5
- 97 Gerson LB, Tokar J, Chiorean M et al. „Complications associated with double balloon enteroscopy at nine US centers.”*Clin Gastroenterol Hepatol* 2009;7:1177-82
- 98 Ross AS, Dye C, Prachand VN. „Laparoscopic-assisted double-balloon enteroscopy for small-bowel polyp surveillance and treatment in patients with Peutz-Jeghers syndrome. *Gatrintes Endosc.* 2006; 64:984-8
- 99 Li F, Gurufu SR, De Petris G et al. „Retention of the capsule endoscopy: a single center expierence of 1000 capsule endoscopy procedures.” *Gastrointest Endosc.* 2008;68:174-80
- 100Cheifetz AS, Kornbluth A, Legani P et al. „ The risk retention of capsule endoscopy in patients with known or suspected Crohn's disease” *Am J Gastroenterol* 2006:101;2218-22
- 101Pezzoli A, Cannizzaro R, Pennazio M, et al. „ Interobserver agreement in descrebing video capsule endoscopy findings: a mulicenter prospective study. *Dig Liver Dis.* 2011;43:126-31
- 102 Fidler JL, Guimares L, Einstein DM. „ MR imaging of the small bowel „, *Radigraphics.* 2009;29:1811-25
- 103 Rottgen R, Herzog H, Lopez-Hanninen E I wsp. Combination of dynamic MR enteroclysis (Sellink) and MR colonography to diagnose Crohn’s disease. *Rof* 2005; 177: 1131-1138
- 104 Masseli G, Brizi MG, Menchini L i wsp Magnetic Resonace Enteroclysis imaging of Crohn’s. *Radiol Med (Torino)* 2005; 110: 221-233