

داء الأمعاء الالتهابي (IBD) Inflammatory bowel disease

د. نعمة كامل حسن*، نور علي شريقي**، إيمان سامر داود***

* (كلية الصيدلة، جامعة المنارة، البريد الإلكتروني: nouma.hasan@manara.edu.sy)** (كلية الصيدلة، جامعة المنارة، البريد الإلكتروني: nour.shrekky@outlook.com)*** (كلية الصيدلة، جامعة المنارة، البريد الإلكتروني: dawodemar@gmail.com)

الملخص

داء الأمعاء الالتهابي (IBD) مرض التهابي مزمن يضم كل من داء كرون (CD)، والتهاب الأمعاء (القولون) التقرحي (UC)، تختلف الأمراض في UC و CD بشكل كبير عن بعضها البعض، وتتعدد العوامل المؤدية لظهور هذه الالتهابات من استعداد وراثي وعوامل بيئية وغيرها، يمكن أن يساعد التشخيص الفوري وتحديد أهداف العلاج المحددة (مثل شفاء الغشاء المخاطي) في تحقيق نتائج أفضل على المدى الطويل للمرضى. العلاجات التقليدية الرئيسية لمرض التهاب الأمعاء هي الساليسيلات، المعدلات المناعية، والأدوية البيولوجية، فضلاً عن تغيير بيئة الأمعاء الحيوية وفي بعض الحالات اللجوء للعلاج الجراحي، وقد نجد بعض العلاجات البديلة المركزة على مركبات لها فعالية مضادة للالتهاب مشتقة من بعض النباتات.

كلمات مفتاحية _ داء الأمعاء الالتهابي، أمينوساليسيلات، معدلات مناعية، بيولوجيات

ABSTRACT

Inflammatory bowel disease (IBD) is a chronic inflammatory disease that includes both Crohn's disease (CD) and ulcerative colitis (UC). The pathogenesis of UC and CD differs significantly from each other, and there are multiple factors that lead to the emergence of these infections, including genetics and environmental factors, and others. Prompt diagnosis and setting specific treatment goals (e.g., mucosal healing) can help achieve better long-term outcomes for patients. The main traditional treatments for inflammatory bowel disease are salicylates, immune modulators, and biologics, in addition to changing the intestinal microbiome and in some cases resorting to surgical treatment. We may also find some alternative treatments based on compounds that have anti-inflammatory activity derived from some plants.

Keywords _ Inflammatory bowel disease, Amino salicylate, Immune modulators, Biologics

1. مقدمة

يعد داء كرون والتهاب القولون التقرحي من الأمراض المناعية المعقدة التي تنشأ بسبب الاستجابة المناعية غير المنتظمة تجاه الكائنات الدقيقة المتعايشة في أمعاء المضيفين مختلفي الاستعداد الجيني، وتتعدد العوامل المؤدية لظهور هذه الالتهابات من استعداد وراثي وعوامل بيئية وغيرها. حالياً، لا يوجد "معياري ذهبي" لتشخيص التهاب القولون التقرحي. يعتمد تشخيص UC على نتائج الاختبار التي تم الحصول عليها عن طريق تنظير القولون، والتشريح المرضي، واختبار الدم،

داء الأمعاء الالتهابي Inflammatory bowel disease (IBD) مرض التهابي مزمن يضم كل من داء كرون Crohn's disease (CD)، والتهاب الأمعاء (القولون) التقرحي (ulcerative colitis (UC). تم وصف التهاب القولون التقرحي لأول مرة في عام 1859، وداء كرون في عام 1932. يعد كل من التهاب القولون التقرحي وداء كرون من الأمراض المزمنة والموهنة التي ليس لها علاج حقيقي.

للإصابة بهذا المرض بين 4 إلى 20 ضعفاً. يميل داء كرون للانتقال وراثياً بشكل أكبر بكثير من ميل التهاب القولون التقرّحي لذلك.

كان معدل الإصابة بداء الأمعاء الالتهابي أعلى في أمريكا الشمالية وأوروبا الغربية، حيث تشير العديد من الدراسات الاحصائية إلى زيادة كبيرة بالإصابة خلال النصف الثاني من القرن العشرين.

ومع ذلك، فإنّ معدّل الإصابة بالمرض يتزايد في المجتمعات الناشئة مثل آسيا، مما يشير إلى أنّ العوامل البيئية المتغيرة تلعب دوراً مهماً، واعتبر كل من التدخين واستئصال الزائدة الدودية في البداية عوامل تزيد من خطر الإصابة بداء كرون لكن على الجهة الأخرى تزيد الحماية من داء التهاب الأمعاء التقرّحي، إلّا أنّ كل هذه العوامل والمتغيرات تتعلّق بالجينات. من الصعب تحديد نسبة الوفيات بأمراض داء الأمعاء الالتهابي بدقة، لكن نسبة وفيات المرضى الذين يعانون من داء كرون تفوق نسبة الوفيات في داء التهاب القولون التقرّحي. لوحظ تزايد في حدوث وانتشار داء التهاب الأمعاء (IBD) في آسيا على مدى العقدين الماضيين؛ وقد افترض أن هذه الظاهرة تكون مرتبطة بتغيير أنماط الحياة westernization of lifestyles، بما في ذلك التغيير في العادات الغذائية والتغيرات البيئية مثل نمط الصرف الصحي ونمط التصنيع الغذائي واستعمال المعلبات، لكن تظل معدلات الإصابة بمرض التهاب الأمعاء وانتشاره في آسيا منخفضة مقارنة بالغرب.

III. الفرق بين داء كرون و التهاب الأمعاء التقرّحي

في العادة، يتم تشخيص أمراض الأمعاء الالتهابية في جيل المراهقة أو ما بعده بقليل (في سن 15-35 عاماً بالنسبة لداء كرون، وفي سن الطفولة بالنسبة لالتهاب القولون التقرّحي)، لكن هذا النوع من الأمراض يمكن أن يصيب أي شخص، وفي أي جيل كان. بالنسبة لداء كرون وصف لأول مرة من قبل الطبيب بوريل كرون عام 1932م، وتكون ذروته في سن الثلاثين تقريباً، ويتسم بإمكانية الإصابة على امتداد الجهاز الهضمي كاملاً، ابتداءً من الفم ووصولاً إلى فتحة الشرج. لكن أكثر الأماكن المعرضة للإصابة بأعراض التهاب الأمعاء - بشكل عام - هي الأمعاء الغليظة ونهاية الأمعاء الدقيقة ولاسيما منطقة اللفائفي. في داء

وفحص البراز، والدراسات الشعاعية. المرضى الذين تم تشخيص إصابتهم بـ UC في سن أكبر يكونون أقل عرضة لخطر استئصال القولون من أولئك الذين تم تشخيصهم في سن أصغر (أقل من 16 عاماً). وفقاً لتحليل تلوي لدراسات الأتراب القائمة على السكان، فإنّ خطر الإصابة بسرطان القولون والمستقيم أعلى بمقدار 2.4 مرة في المرضى الذين يعانون من التهاب القولون التقرّحي، ويكون الخطر أعلى لدى الذكور مقارنة بالإناث وبالنسبة لأولئك الذين تم تشخيص إصابتهم بسرطان القولون والمستقيم والتهاب القولون الشامل في سن مبكرة. على الرغم من وجود العديد من خيارات العلاج، لا يوجد علاج لمرض التهاب الأمعاء. أدى تزايد حدوث وانتشار مرض التهاب الأمعاء (IBD) والافتقار إلى خيارات العلاج الفعالة على المدى الطويل إلى عبء اقتصادي كبير على نظام الرعاية الصحية في جميع أنحاء العالم.

بدأت البيولوجيا التي تستهدف السيتوكينات الالتهابية التحول من السيطرة على الأعراض نحو أهداف العلاج الموضوعية مثل شفاء الغشاء المخاطي. هناك سبعة علاجات بالأجسام المضادة وحيدة النسيلة باستثناء البدائل الحيوية الخاصة بها والتي تمت الموافقة عليها من قبل إدارة الغذاء والدواء الأمريكية للحفاظ على الهدأة السريرية في مرض التهاب الأمعاء. الآثار الجانبية الضارة المرتبطة بجميع الأدوية المتوفرة حالياً تقريباً، وخاصة الأدوية البيولوجية، هي التحدي الرئيسي في تدبير مرض التهاب الأمعاء. تتمتع المنتجات الطبيعية بإمكانات كبيرة كعوامل علاجية مع دور متزايد في الرعاية الصحية. وبما أن المنتجات الطبيعية تعرض تنوعاً بنوياً كبيراً ومن السهل نسبياً تعديلها كيميائياً، فإنها تمثل بنى مثالية يمكن من خلالها توليد علاجات جديدة.

II. الوبائية والانتشار

يُصيب الداء الالتهابي جميع الفئات العمرية ولكنه يبدأ عادةً قبل سن 30 عاماً، حيث يبدأ بين سن 14 إلى 24 عاماً عادةً. وقد تبدأ هجمة المرض الأولى عند بعض الأشخاص بين سن 50 إلى 70 عاماً. تتساوى نسبة إصابة الجنسين بهذا الداء وتتراوح نسبة زيادة خطر تعرّض الأقارب من الدرجة الأولى (الأم أو الأب أو الأخت أو الأخ) للأشخاص المصابين بالداء المعوي الالتهابي

البيض، كما أنَّ المرضى الذين يعانون من التهاب القولون التقرحي أكثر عرضة للإصابة بسرطان القولون، وظهور الدم في البراز شائع.

IV. الفيزيولوجيا المرضية والتشخيص

تختلف الأمراض في UC و CD بشكل كبير عن بعضها البعض. إنَّ التغير في التنوع الميكروبي للمعي (dysbiosis)، وضعف حاجز الطبقة الظهارية، والمخاطية عن طريق تخريب الوصلات الضيقة (tight junctions) متورط بقوة في التسبب في UC. على الرغم من أنَّ مرضى UC يظهرون تنوعاً أقل في Firmicutes ونسبة أعلى من بكتيريا جاما البروتينية والبكتيريا المعوية، وبكتيريا دلتا بروتوبكتيريا التي تقلل الكبريتيت، إلا أنَّ ما إذا كانت هذه التغيرات ناجمة عن الالتهاب المعوي أو العكس تظل مثيرة للجدل. IL-13 (Interleukin) الذي تنتجه الخلايا التائية المساعدة من النوع 2 (Th2) والخلايا التائية القاتلة الطبيعية غير الكلاسيكية (خلايا NKT) يتوسط أيضاً UC لأنَّه يتأزر مع عامل نخر الورم $TNF-\alpha$ لتنظيم التعبير عن الجينات المسؤولة عن تكوين الخلايا الظهارية المعوية ذات الوصلات الضيقة. يزعم IL-13 أيضاً سلامة الغشاء عن طريق زيادة معدل موت الخلايا المبرمج (الذي يتكثف عند التعرض لـ $TNF-\alpha$)، وعن طريق تغيير تركيبة البروتين في الوصلات الضيقة. يؤدي ضعف الوصلات الضيقة إلى زيادة نفاذية القناة الهضمية، مما يؤدي إلى تعزيز تدفق المستضدات المعوية. يتم تنشيط الخلايا التي تقدم المستضد (APC) مثل الخلايا البلعمية والخلايا الجذعية عند التعرف على البكتيريا غير المسببة للأمراض (الميكروبات الحيوية المتعايشة) من خلال مستقبلات تشبه Toll (مستقبلات TLR2 و TLR4). تبدأ APCs المنشطة بدورها في تمايز الخلايا التائية الساذجة $CD4^+$ إلى مجموعات فرعية مختلفة من الخلايا التائية المساعدة المستجيبة مثل Th2 و Th9 والخلايا التائية التنظيمية (Treg) في UC. في الصفيحة المخوصصة (lamina propria) الملتهبة لمرضى UC، يهيمن التعبير عن IL-4، وهو السيتوكين المميز لخلايا Th2، عن طريق التعبير عالي المستوى عن السيتوكينات الأخرى المرتبطة بـ Th2 مثل IL-5 و IL-13،

كروون لا تكون البؤر الالتهابية متواصلة، حيث من الممكن أن تنتشر في أماكن مختلفة من الجهاز الهضمي مع وجود مواقع أخرى سليمة من الجهاز بين كل بؤرة التهابية وأخرى تسمى هذه الحالة بـ Skip Lesions لهذا السبب، من الممكن أن يخضع المصابون بداء كروون لعدد من العمليات الجراحية خلال حياتهم، دون أن يكون بالإمكان الوصول إلى حالة من الشفاء التام عبر هذه العمليات، وتصيب الالتهابات جدار الجهاز الهضمي، بكامل سُمكه؛ ولذلك فإنها تكون أعمق ومن الممكن أن تسبب عدداً من المضاعفات الجراحية مثل الانتقاب، الناسور أو التضيق أو غير ذلك، هنالك أيضاً بعض الإصابات التي تحصل خارج الجهاز الهضمي مثل الالتهابات في العينين، في المفاصل، والطفح الجلدي وغيرها، ظهور دم في البراز غير شائع، ومن مضاعفات داء كروون الحصيات المرارية، والتهاب القرنية، والآفات الجلدية، وقد تنتقل النواسير إلى المثانة والنواسير التي تنتشر بشكل كبير في فتحة الشرج تسمى ناسور العجان.

أما بالنسبة لداء التهاب القولون التقرحي، فيتم بحصول تقرحات متواصلة ابتداءً من المستقيم الشرجي صعوداً على امتداد الأنبوب الهضمي؛ لهذا السبب فإنَّ أعراض التهاب القولون التقرحي عادةً ما تشمل الفتحة الشرجية، المستقيم، الأمعاء الغليظة في منطقة القولون السيني، ونسبة أقل في منطقة القولون الهابط، المستعرض والصاعد، في بعض الأحيان المتباعدة، تكون هنالك إصابة في نهاية الأمعاء الغليظة، علماً بأنَّ غالبية أجزاء الأمعاء الدقيقة أو بقية أجزاء الجهاز الهضمي، لا تُصاب، وعادةً تكون الإصابات الالتهابية متواصلة كما أسلفنا، كما أنها لا تكون عميقة، لذلك فإنَّ كمية المضاعفات التي قد تنتج عنها مع مرور الوقت عادةً ما تكون أقل من مضاعفات داء كروون، وغالباً ما يكون بالإمكان الوصول إلى شفاء المرض من خلال بتر الأجزاء المصابة جراحياً، عند الإصابة بهذا المرض من الممكن أن تصاب أيضاً بعض الأجهزة الأخرى في الجسم، وإن كان احتمال حصول الأمر أقل من معدل حصوله مع داء كروون، ومن مضاعفات التهاب القولون التقرحي حدوث تضخم قولون سُمي وهي حالة خطيرة تستدعي النقل السريع للمستشفى، إذ يعاني المريض من تضخم معوي وتبطل بطني وتسرع قلبي وحمى، مع ارتفاع في عدد الكريات

(التي تنتجها خلايا Th1 و Th17، على التوالي). علاوةً على ذلك، فإن مسار Th17 (بوساطة IL-17 المشتق من خلايا Th17) يؤثر بدوره على استجابة Th-1. يؤثر كل من IL-6 و IL-23 وعامل النمو المحول بيتا ($TGF-\beta$)، والتي يتم إنتاجها بواسطة الخلايا المناعية الفطرية والخلايا APCs، على مسار IL-17. إن التعبير عالي المستوى عن عوامل النسخ (مثل STAT4 و T-bet) ومستقبلات السيوتوكين (مثل IL-12R β 2) يعزز تمايز خلايا Th1، وهو ما يميز الصفيحة المخصصة الملتهبة لمرضى داء كرون. تعمل الـ APCs المشتقة من IL-12 على تحفيز عامل النسخ الرئيسي T-bet Th1. إن التعبير عن IL-23 بواسطة الخلايا الجذعية اللفافقية يحفز إنتاج IL-17، ونتيجة لذلك، يوجد كل من IL-17 و IL-23 بمستويات مرتفعة في مرضى CD. وبالتالي، يرتبط تطور داء كرون بكل من مسارات Th-1 و Th17. يرجع معدل الوفيات في مرض CD بشكل رئيسي إلى الأمراض الرئوية وسرطانات القناة الصفراوية والأنسجة اللمفاوية والأنسجة المكونة للدم.

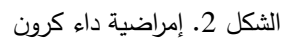
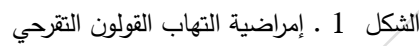
٧. العلاجات التقليدية

يُمكن أن يساعد التشخيص الفوري وتحديد أهداف العلاج المحددة (مثل شفاء الغشاء المخاطي) في تحقيق نتائج أفضل على المدى الطويل للمرضى. نظراً لعدم وجود "معيّار ذهبي" لتحديد شدة المرض. العلاجات التقليدية الرئيسية لمرض التهاب الأمعاء هي الساليسيلات، المعدلات المناعية، والأدوية البيولوجية.

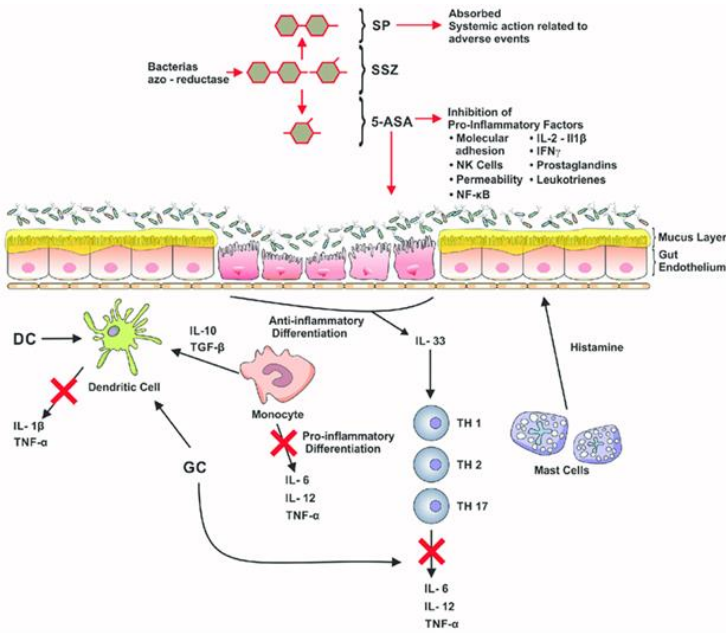
وعامل النسخ الرئيسي الخاص بـ Th2 (GATA3). وبالتالي، فإنّ UC هو في الغالب اضطراب مناعي بوساطة Th2، ولكن بالنظر إلى التعبير المنخفض المستوى لـ IL-4، فإن دور خلايا Th2 ككل في UC يظل غير حاسم. ترتبط أيضاً خلايا Th9 المنتجة لـ IL-9 بـ UC لأنها تمنع التئام الجروح المخاطية وتعطل الوظائف الوقائية للطبقة المخاطية.

تؤدي المستويات العالية من جزيء التصاق (MAdCAM-1) إلى زيادة تجنيد الخلايا اللمفاوية المرتبطة بالأمعاء في الجهاز الهضمي السليم ومواقع الالتهاب، مما يدل على دورها في التسبب في مرض التهاب الأمعاء. زيادة التعبير عن MAdCAM-1 في بطانة القولون الملتهب لدى الفئران الناجم عن عديد السكاريد الببتيدوغليكان، والتخفيف اللاحق لالتهاب القولون بواسطة الجسم المضاد MAdCAM-1، يشير ضمناً إلى دور حيوي لهذا الجزيء في تطور التهاب القولون. الشكل 1.

تنتج الوفيات بين مرضى UC بشكل رئيسي من الحالات المرضية المصاحبة مثل الأمراض المعدية وأمراض القلب والأوعية الدموية وسرطان القولون والقنوات الصفراوية. تعد مضاعفات ما بعد الجراحة والاعتلال المصاحب عوامل إضافية لزيادة معدل الوفيات خلال أول عامين بعد التشخيص بين المرضى الذين تزيد أعمارهم عن 50 عاماً والذين تم تشخيص إصابتهم بالتهاب القولون الممتد. داء كرون هو اضطراب بوساطة خلايا Th1. يُظهر التهاب الأمعاء الدقيقة في داء كرون مستوى متزايداً من السيوتوكينات المسببة للالتهابات مثل إنترفيرون جاما ($IFN-\gamma$) و IL-17A



الأدوية المعدلة للمناعة المستعملة في علاج IBD، نجد مركب الأزاوثيوبرين، والمركابتو بورين MP-6، وهو مستقلب للأزاوثيوبرين، وكلا المركبان يثبطان اصطناع البورينات، وتستعمل في الحالات التي لا يستجيب المريض فيها على GCS، أما الميتوتريكسات وهو مضاهي لحمض الفوليك، يثبط أنزيم DHFR دي هيدروفولات (ريدوكتاز)، يُستعمل حقنة عضلية بجرعة 15-25 ملغ مرة بالأسبوع، ولا سيما لعلاج داء كرون، يستعمل السيكلوسبورين أيضاً من مثبطات الكالسينورين في علاج داء التهاب الأمعاء التقرحي UC ولكن لا يفيد في علاج داء كرون.



الشكل 3. آلية عمل السلفاسالازين والكورتيزونات في علاج IBD.

VI. العلاج بالأدوية البيولوجية:

البيولوجيات هي مجموعة من الجزيئات، بما في ذلك السيتوكينات المؤتلفة، والأجسام المضادة وحيدة النسيلة، ومضادات محددة من السيتوكينات والمستقبلات القابلة للذوبان التي تشارك في تعديل الالتهاب أثناء العمليات المناعية. تُعتبر المواد البيولوجية علاجات اختيارية للمرضى الذين يعانون من ضعف أو عدم الاستجابة للأدوية الأخرى مثل مثبطات المناعة (الأزوثيوبرين، ميركابتوبورين، والميتوتريكسات)، أو المرضى الذين يعانون من آثار جانبية قوية لأدوية التهاب الأمعاء الالتهابية الأخرى.

الأمينوساليسيلات لخفض شدة التهاب القولون التقرحي ومنع حدوث هجمات للأعراض. سواء كانت هذه الأدوية تُستعمل عن طريق الفم أو المستقيم، فهي في أفضل الأحوال فعالة في معالجة الحالات الخفيفة أو المتوسطة من المرض النشط، ولكنها أشد فعاليةً عند استعمالها لمنع ظهور الأعراض.

تهتم عدة دراسات بمعرفة الآليات الدقيقة لتأثير الأمينوساليسيلات، إذ يمكنها أن تحفز فسفرة (AMPK) adenosine monophosphate-activated protein kinase، هذا التحفيز يساهم في إنقاص الوسائط الالتهابية و NF-κB فضلاً عن دورها في تثبيط مسارات السيتوكينات IL-2، IL-1β، والانتروفيرونات INF-γ. يمكن أن يكون لدورها الكانس للجذور الحرة أيضاً علاقة إيجابية في تعديل الأعراض.

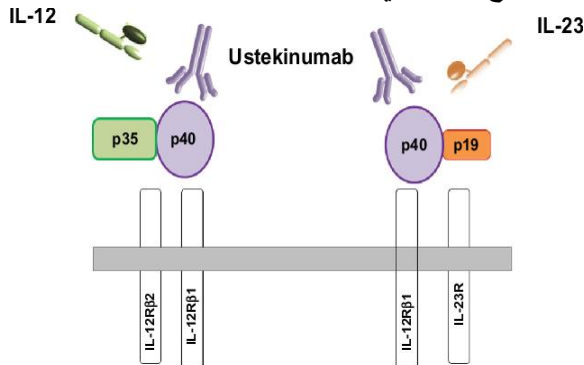
تمتلك الستيروئيدات القشرية السكرية GCS تأثيرات مضادة للالتهاب، وكابحة للمناعة، وهي فعالة في حالة النوبات الشديدة والهجمات المرضية، إذ يعطى الهيدروكورتيزون وريدياً، ثم يستبدل بمضغوطات فموية بعد عدة أيام. كما يمكن مشاركة GCS مع أمينوساليسيلات. بروتوكول العلاج: ثمانية أسابيع GCS وليس مدة أقصر، تجنباً من حدوث نكس.

البريدنيزلون أكثر GCS شيوعاً، يستخدم 40 ملغ منه لمدة أسبوعين، ثم 30 ملغ، ثم 20 ملغ لمدة شهر إلى أن تُخفَّض الجرعة إلى 5 ملغ في الأسبوع. يمكن استعمال البوديزونيد في الحالات الخفيفة من داء كرون، وهو قشري سكري صناعي يمتلك فعالية معدنية ضعيفة (حاسبة للأملاح). يظهر (الشكل 3) آلية عمل السلفاسالازين والكورتيزونات في علاج IBD. يتم تحويل السلفاسالازين بواسطة مختزل الأزو البكتيري إلى 5-ASA، الجزء المؤثر على UC، وإلى سلفابيريدين، الذي يتم امتصاصه ويرتبط بشكل عام بالأحداث الضارة. يعمل 5-ASA على العوامل المسببة للالتهابات مثل الالتصاق الجزيئي، وتنشيط الخلايا القاتلة الطبيعية، ونفاذية الأمعاء، وتنشيط العامل النووي كابا ب، و IL-1، و IL-2، وإنترفيرون غاما، والبروستاغلاندين، واللوكوترين. تعمل GCS على تقليل تنظيم السلسلة الالتهابية عن طريق تقليل السيتوكينات مثل IL-1β، IL-6، IL-12، TNF-α، بالإضافة إلى السماح بإطلاق السيتوكينات التنظيمية مثل IL-10.

لقدرة الدواء على إضعاف الجهاز المناعي لذا يجب التأكيد على عدم تلقي أي لقاحات حية مضعفة. الأداليموماب وهو ضد نوعي آخر موجه لاستهداف $TNF-\alpha$ ، وهو ضد بشري مئة بالمئة، يُستخدم حقناً تحت الجلد، في الحالات الشديدة من داء كرون ولاسيما الهجمات والحالات غير المستجيبة على الانفليكسيماب.

(2) العلاج باستخدام مثبطات IL-12/23:

تضم عائلة الانترلوكين 12 عدة سيتوكينات بينها IL-12، و IL-23، وعلى الرغم من أنها ذات بنى مشتركة لكن لها تأثيرات مختلفة، وتنتج IL-12 و IL-23 عن الاستجابة المناعية للعوامل المرضية في الأمعاء، ومسؤولة عن تمايز الخلايا التائية بشكل عام. يتكون IL-12 (وهو جزيء متماثر) من تحت وحدتين P40&P35 بروتين، ويرتبط بمستقبل ثنائي متغاير يدعى مستقبل لوكترين 12 بيتا 1 وبيتا 2، ويتم التعبير عنه على السطح الخلوي للخلايا التائية والخلايا القاتلة الطبيعية، وينتهي تفعيله في تحفيز وتمايز الخلايا التائية TH1. يتكون IL-23 من تحت وحدتين أيضاً هي P40 & P19، أي يوجد تحت وحدة مشتركة، كما أنّ المستقبل يكون مشترك في جزء منه مع مستقبل IL-12، وهو يحفز تمايز الخلايا التائية TH17. Ustekinumab ضد وحيد نسيلة بشري بالكامل يرتبط مع P40 ويثبط التحفيز المناعي المتوسط بـ IL 23 - IL 12. وقد تم دراسته على 140 مريض يعانون من داء كرون متوسط إلى شديد، بحقن تحت الجلد لمدة 7 أسابيع وقبلها ثلاثة أسابيع حقن دواء وهمي، والاستجابة كانت بفروق معنوية مقارنةً مع مجموعة أخرى تم استعمال فيها الدواء في الأسابيع الثلاثة الأولى والمتابعة بالدواء الوهمي، وتشير التقديرات أنّ احتمالية حدوث العدوى مع هذا الدواء أقل بكثير مقارنة مع كل الأدوية البيولوجية مثل مضادات $TNF\alpha$.



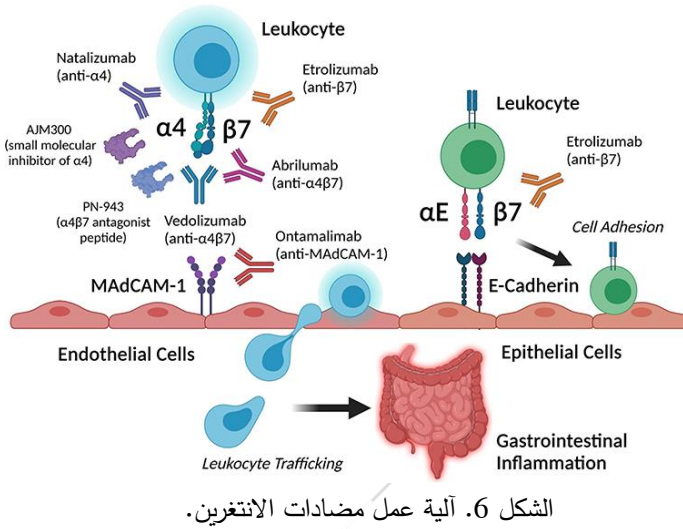
وافقت إدارة الغذاء والدواء الأمريكية (FDA) حتى الآن على سبعة علاجات قائمة على البروتين (علاج الأجسام المضادة وحيدة النسيلة) لعلاج مرض التهاب الأمعاء (IBD)، وهي فيدوليزوماب، وناتاليزوماب، وأداليموماب، وإنفليكسيماب، وغوليموماب، وسيرتوليزوماب بيغول، وأوستيكنوماب.

(1) العلاج باستخدام مثبطات $TNF-\alpha$:

تضم adalimumab، infliximab، و Golimumab، و Certolizumab pegol. يُستخدم الانفليكسيماب وهو ضد Ig G وحيد نسيلة خيمييري (مختلط: بشري بنسبة 75% والباقي فأري) موجه لاستهداف $TNF-\alpha$ ، إذ يعد هذا السيتوكين من الوسائط الالتهابية التي تساهم في تطور الأمراض الالتهابية المزمنة ولاسيما داء الأمعاء الالتهابي. ويسمى العلاج بهذا المركب بالعلاج البيولوجي لأنه يحضّر من خلايا حية! ينشط $TNF-\alpha$ الكريات البيض ويحفز المواد المتفاعلة في طور الحاد، وأنزيمات الميتالوبروتيناز. كما أنّه يمنع موت الخلايا المبرمج للخلايا الالتهابية. أكدت الأبحاث أنّ دور الانفليكسيماب لا يمكن أن يكون فقط في إيقاف نشاط TNF ولكنه يشمل وظائف مهمة أخرى مثل: تعديل الخلايا المنتجة لـ TNF عن طريق التثبيت، أو السمية الخلوية المعتمدة على الأجسام المضادة وموت الخلايا المبرمج للخلايا المفاوية التائية والخلايا الوحيدة التي يسببها جزء IgG1Fc من الجسم المضاد، والتنظيم التفاضلي للسيتوكينات المسببة للالتهابات الأخرى. ويمكن إثبات هذه الأنشطة في عينات الخزعة التي تم الحصول عليها من المرضى الذين عُولجوا بهذا الدواء ومن خلال قياس تركيز السيتوكين في المصل لديهم. يُستخدم الانفليكسيماب تسريباً وريدياً في الحالات الخفيفة والمتوسطة. لكنّه غالي الثمن ويمكن أن يحدث نتيجة حقنه آثار جانبية مزعجة للمريض كالطفح الجلدي أو حتى هبوط في الضغط الدموي. والحل هنا هو تخفيف سرعة التسريب الوريدي، ولكنها تأثيرات مؤقتة بالطبع. وتشير الدراسات إلى أنّ استخدامه أدى لزيادة فرصة الإصابة بالعدوى الجرثومية ولاسيما السل. برتوكول العلاج هو البدء بالحقنة الوريدية ثم الانتقال إلى الحقن تحت الجلد، ومن الجدير بالذكر أنه ليس كل الأشخاص المعالجين بالانفليكسيماب لديهم ذات الاستجابة. وعلى المرضى المتلقين للعلاج الانتباه

سطح الخلايا البطانية المعوية) ويمنع هجرة الكريات البيض إلى القناة الهضمية.

يعد تسلسل الكريات البيض إلى الغشاء المخاطي للأمعاء عبر التفاعل بين الإنتغرينات الموجودة على الخلايا الليمفاوية وروابطها على الخلايا البطانية للأنسجة اللمفاوية المعوية (MAdCAM-1) حدثاً رئيسياً آخر في التسبب في مرض التهاب الأمعاء (IBD). يمكن تثبيط هجرة الكريات البيض عن طريق منع تفاعل integrin-MAdCAM-1. يمكن أن تكون العوامل المضادة للالتصاق مثل ناتاليزوماب، الذي يحجب الوحدات الفرعية $\alpha 4$ من الإنتغرينات على الخلايا الليمفاوية والايتروليزوماب الذي يحجب تحت الوحدة b7، خياراً لصيانة مرض التهاب الأمعاء ولكن من المحتمل أن تترافق مع زيادة خطر حدوث آثار جانبية محددة.



الشكل 6. آلية عمل مضادات الإنتغرين.

VII. العلاج بمثبطات JAK:

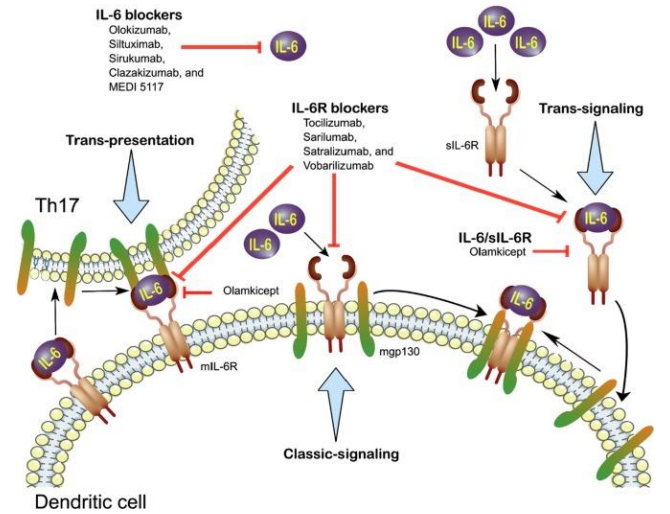
تستهدف هذه الأدوية كينازات عائلة JAK و JAK1 و JAK2 و JAK3 و تيروسين كيناز 2 (TYK 2) وهي مجموعة متنوعة من مسارات السيوكينات من خلال مستقبلات السيوكينات. يتم التعبير عن JAK1 و JAK2 و TYK2 على نطاق واسع في جميع أنواع الخلايا، ولكن التعبير عن JAK3 محدود داخل الخلايا المكونة للدم. تتداخل هذه العائلة مع الوحدة الفرعية المشتركة لسلسلة غاما المشتركة لستة مستقبلات من مستقبلات

الشكل 4. آلية عمل Ustekinumab

Brazikumab, risankizumab, mirikizumab, guselkumab
أضداد وحيدة نسيلة موجهة ضد P 19 تكبح الاستجابة المناعية المتوسطة بـ IL 23 فقط.

(3) استهداف الإنترلوكين 6:

استعمال أضداد وحيدة النسيلة تجاه مستقبلات الإنترلوكين IL-6 مثل (ACTEMRA®) toclizumab، الذي استعمل في عدة أمراض مناعية ذاتية، منها التهاب المفاصل الرثياني وداء كرون. حسن استعمال توسيليزوماب لعلاج داء كرون بنسبة 80% من أعراض المرض مقارنة بمجموعة الدواء الوهمي الذي قدم تحسين بنسبة 30% فقط. يمكن أيضاً استعمال مقاريات علاجية تستهدف محور الإشارة الذي يفعل بتفعيل الإنترلوكين 6، منها استعمال دواء الأولماكيست Olamkicept، المؤلف من جزيئي gp130 متصلتي بجزء FC من ضد IgG. يسبب الأولماكيست تثبيطاً قوياً لمحور STAT3 signaling pathway، كما أنه أظهر تحسناً كبيراً في الأعراض المرضية لكل من مرضى داء كرون والداء التقرحي مع عدم ظهور أي تأثير سلبي على انقسام وتكاثر الخلايا.



الشكل 5. آليات استهداف الإنترلوكين 6

(4) العلاج بمضادات الإنتغرين:

فيدوليزوماب vedolizumab مضاد للإنتغرين معتمد للاستخدام في UC، هو أكثر الأدوية البيولوجية المتاحة أماناً مع الحد الأدنى من الآثار الجانبية. يرتبط بـ integrin $\alpha 4\beta 7$ (الموجود على

السيطوكينات (IL-2، IL-4، IL-7، IL-9، IL-15، IL- و IL-21) لها دور حاسم في تكوين اللغافويات والتوازن الالتهابي المناعي.

tofacitinib هو مثبط JAK يعطى عن طريق الفم، بتوافر حيوي جيد، وهو جزيء صغير يمكنه تثبيط جميع مسارات JAK، وبشكل أكبر مسارات كل من JAK1 و JAK3 وقد تمت الموافقة على استعمال tofacitinib لعلاج UC النشط المعتدل إلى الشديد من قبل FDA حديثاً. وفقاً للدراسات التي نشرت مؤخراً، فإن Tofacitinib له بداية سريعة للعمل ويبدو أنه فعال حتى في حالات UC الحادة الشديدة أو المقاومة لمضادات TNF. ألفا. Filgotinib هو مثبط انتقائي لـ JAK1 عن طريق الفم. أفادت تجربة سريرية مزدوجة التعمية في المرحلة الثانية لمرضى CD أن 47% من المرضى في مجموعة Filgotinib بينما 23% في مجموعة الدواء الوهمي ($P = 0.0077$) حدث لديهم تحسن في الأعراض السريرية في غضون 10 أسابيع من العلاج.

VIII. علاجات تعتمد تغيير ميكروبيوم الأمعاء :

تقترح عدة دراسات الدور الفعال للصادات الحيوية في علاج داء كرون والداء التقرحي، ومن الصعب التحديد بدقة الآليات ولكن يمكن القول إن استعمال هذه الصادات ربما أثر في تنظيم البيئة الميكروبية في الأمعاء، وكل هذه الدراسات لم تدرس أي استجابة لاستعمال الصادات على بنية وشفاء الغشاء المخاطي، مع الإشارة للآثار السلبية لهذه الصادات على المدى الطويل. بينت إحدى الدراسات أن استعمال دورة علاجية من السيبروفلوكساسين أدى لتنظيم البيئة الميكروبية المعوية لعدة أشهر. ودراسة أخرى تبين أن استعمال الأزيثروميسين عند 35 طفل عانوا من داء كرون متوسط إلى شديد القوة، اختبروا عشوائياً، الجرعة 7 ونصف ملغ/كغ لمدة 5 أيام بالأسبوع لمدة 4 أسابيع يليه استعمال الميترونيدازول 20ملغ/كغ يومياً لمدة 4 أسابيع، ومجموعة أخرى استعملت الميترونيدازول لمفرده لمدة 8 أسابيع، وكانت الاستجابة مبنية على دراسة المشعر المرضي لداء كرون، وكانت الاستجابة أفضل عند استعمال المشاركة بين الميترونيدازول والأزيثروميسين، وبفروق معنوية. تعود هذه النتائج إلى التأثير

الإيجابي المخفف للالتهاب. كما أنه لا توجد أي بيانات حول تأثير الصادات على النواسير أو التضيقات المعوية. لا توجد بيانات تظهر فائدة البروبيوتيك في علاج داء كرون، والبروبيوتيك هي أحياء دقيقة لها عدة تأثيرات إيجابية، مثل التأثير على الخلايا المخاطية والبطانية، وتقليل موتها المبرمج، والحد من الالتهابية، ومعظمها بكتيريا تنتج حمض اللاكتيك، نحصل عليها من الغذاء المخمر، مثل اللبن. وقد أظهرت الدراسات دور هذه الكائنات في التخفيف من الأمراض الالتهابية المعوية لاسيما العصيات اللبنية والبيفيدوبكتيريا *Lactobacillus and Bifidobacterium*.

VSL#3 وهو خليط من ثماني سلالات ميكروبية من العصيات اللبنية والبيفيدوبكتيريا ثبت أنه يحسن النتائج الالتهابية ويعزز النتائج في علاج داء كرون عند إضافته إلى ميسلايين، كما أن خميرة بروبيوتيك قد تكون ناجحة في تخفيف الالتهاب. قد يفيد زرع البراز Fecal microbiota transplantation في تخفيف أعراض داء الأمعاء الالتهابي، أظهرت دراسة أن 27% من الأشخاص الذين أجري لهم زرع براز مقارنة بـ 8% ممن استعمل لديهم زرع وهمي، حققوا استجابة علاجية أفضل على الكورتيزونات مع بقاء الأعراض محتملة ومضبوطة. يمكن أن تؤثر طريقة الزرع وتحضير العينات في النتائج، مثل استخدام عينات طازجة أو مجمدة أو استخدام عينات برازية مجموعة من متطوع واحد أو عدة متطوعين، وتشير الدراسات إلى أن استخدام عينات برازية مجموعة من متطوع واحد تعطي أفضل النتائج فضلاً عن أهمية استخدام صادات حيوية قبل الإجراء لمدة أسبوع أقل تقدير.

IX. العلاج الجراحي:

كان العلاج الجراحي هو العلاج الوحيد لداء كرون، كان دكتور بيرج في مستشفى Mount Sinai Hospital، في نيويورك الجراح الذي أجرى عمل جراحي لأربعين شخص مصاب بداء كرون، هذه العملية تدعى عملية بيرج. تضمنت العملية تجاوز الاستبعاد الضمني للمنطقة اللفائفية الأعورية، وقطع الأمعاء الدقيقة القريبة من اللفائفي المريض، وخياطة اللفائفي البعيد، ومفاغرة النهاية اللفائفية القريبة في القولون المستعرض الأوسط، في الواقع، كان هذا تدبير مرحلي، كون الخطوة الثانية المخطط لها هي استئصال

الأدوية العشبية أو النباتات، يعد *Plantago ovata* و *Aloe* و *Andrographis paniculata* و *Curcuma longa* و *Boswellia* و *Artemisia absinthium* و *vera* و *Cannabis sativa* و *serrata* و *Tripterygium* من أكثر العلاجات العشبية شيوعاً التي يستخدمها مرضى التهاب الأمعاء. توصلت مراجعة حديثة أجراها Triantafyllidi وزملاؤه (2015) حول العلاجات العشبية لعلاج مرض التهاب الأمعاء البشري إلى 27 دراسة سريرية على 11 علاجاً عشبياً شملت 1874 مريضاً بمرض التهاب الأمعاء. من بين 11 علاجاً عشبياً، سبعة منها كان لها آثار مفيدة في UC، في حين أدت أربعة منها إلى هداة سريرية في داء كرون. أظهر تسعة من أصل 30 مريضاً نشطاً في UC هداة سريرية بعد 4 أسابيع من تناول جل *A. vera* عن طريق الفم مقارنة بواحد من أصل 14 مريضاً في مجموعة الدواء الوهمي. أظهرت بذور *P. ovata*، عند مقارنتها مع الميسلامين، تأثيراً مكافئاً على الحفاظ على هداة التهاب القولون التقرحي بعد 12 شهراً. الكركمين المعزول من *C. longa* هو نبات نباتي آخر يستخدم في UC. أظهر كل من المستخلص الخام والمركب النقي (الأندروجرافوليد) المعزول من *A. absinthium* ضد التهابات UC الخفيفة إلى المعتدلة. وبالمثل، يبدو أن *A. absinthium* و *T. Wilfordii* يوفران هداة في داء كرون. في الولايات المتحدة الأمريكية، قامت 22 ولاية بإضفاء الشرعية على *C. sativus* للاستخدام الطبي، وحوالي 15-20% من مرضى IBD الأمريكيين يعتمدون على مستخلصات القنب. تنتج النباتات مستقلبات ثانوية، بما في ذلك القلويدات والفلافونويدات والمواد الكيميائية النباتية الفينولية، والتي يمكن أن تمتلك خصائص مضادة للالتهابات. وفقاً لعدة مراجعات هناك حاجة لمزيد من الدراسات لتحليل فعالية المواد/المركبات المشتقة من النباتات باستخدام نماذج IBD المزمنة والتجارب السريرية. بعض المركبات الطبيعية التي أظهرت أنشطة مضادة للالتهابات هي catechins من *Camellia sinensis*، و berberine و berberrubine من *Berberis vulgaris*، ريسفيراترول من *Polygonum cuspidatum*، 14-O- acetylneoline من *Aconitum laciniatum*، بروميلين من *Corydalis* و capnoidine من *Ananas comosus*

الأمعاء المريضة بالكامل، وأثناء إجراء المزيد والمزيد من الحالات، لاحظ الجراحون أنه خلال المرحلة الثانية من الجراحة، شفاء الأمعاء اللفائفية. وانطلاقاً من هذه الملاحظة ومع ظهور تحسينات سريرية على المرضى، قرروا حذف الإجراء الثاني المخطط له. ومن الواضح أن جدلاً كبيراً قد نشأ حول هذا الإجراء وجميع المخاطر المبكرة والمتأخرة المرتبطة به: مثل إعادة تنشيط داء كرون مع ظهور آلام في البطن والتهابات، وحرمان جزء كبير من القولون من الامتصاص. وفي نهاية المطاف، تم التخلي عن إجراء المجازة بسبب نتائج سرطان غدي يحدث في الجزء المستبعد. أما الآن وبعد توفر العلاجات الدوائية، يتم اللجوء للجراحة في حالات محددة، عند وجود خطورة بعض المضاعفات التي يسببها المرض في حال لم تتجح الأدوية في السيطرة على الأعراض كما الآتي: تضيق أو انسداد الأمعاء بسبب النسيج الندبي، النزيف المعوي الغزير، حصول ثقب في جدار الأمعاء وظهور ناسور *Fistula*، عدوى الأمعاء، تضخم القولون السمّي، أو في حال صعوبة حياة مرضى كرون، أو إذا كانت أدويتهم تسبب الكثير من الآثار الجانبية، أو في حالة ظهور أعراض خطيرة لمرض كرون والتعرض لخطر الإصابة بسرطان القولون والمستقيم. تتضمن أنواع الجراحة رأب التضيق، فغر نهاية الفائفي، استئصال الناسور، استئصال المستقيم، استئصال الأمعاء، وتصريف الخراج. ومن مخاطر الجراحة العدوى، النزيف، الندبات التي تؤدي إلى التواء أو تضيق الأمعاء، انسداد الأمعاء، ونقص فيتامين ب 12.

X. العلاج البديل:

تشير التقارير إلى أنَّ حوالي 21-60% من مرضى داء الأمعاء الالتهابي استخدموا الطب التكميلي والبديل، والذي يشمل العلاج بالأعشاب، والتدخل بين العقل والجسم، والعلاج بالوخز بالإبر. يعد العلاج بالأعشاب والوخز بالإبر من أكثر العلاجات شيوعاً التي يستخدمها مرضى UC و CD. أدى الافتقار إلى الدراسات المصممة جيداً والتجارب السريرية العشوائية مزدوجة التعمية إلى استمرار التشكيك في سلامة وفعالية الطب التكميلي والبديل. تحظى النباتات بشعبية كبيرة بين مرضى التهاب الأمعاء الالتهابي بسبب سلامتها (أي عدم وجود آثار جانبية) وفعاليتها. من بين

لعلاج IBD وهو حالياً في المرحلة الثالثة من التجربة، مثلاً جيداً آخر لدواء IBD محتمل في طور التصنيع. في الحقيقة إنّ تصميم نظام توصيل أدوية IBD جديد وغير جراحي يستهدف مستقبلات محددة في القولون يمكن أن يساعد في المقام الأول في تخفيف تحديات العلاج الحالية المرتبطة بالعديد من الآثار الجانبية. وإنّ اكتشاف الأدوية الموجهة (المحددة الهدف) بالمعرفة، والذي يركّز بشكل رئيسي على الجزيئات الصغيرة والبيبتيدات المستخلصة من النباتات الطبية، يبشر بتطوير علاجات آمنة وجديدة لمرض التهاب الأمعاء.

المراجع:

- [1]. Ananthakrishnan, A.N., Epidemiology and risk factors for IBD. Nature Reviews Gastroenterology & Hepatology, 2015. 12(4): p. 205-217.
- [2]. Honap, S., et al., Anti-Mycobacterium paratuberculosis (MAP) therapy for Crohn's disease: An overview and update. Frontline Gastroenterology, 2021. 12(5): p. 397-403.
- [3]. Park, H., et al., Mesalazine activates adenosine monophosphate-activated protein kinase: implication in the anti-inflammatory activity of this anti-colitic drug. Current Molecular Pharmacology, 2019. 12(4): p. 272-280.
- [4]. Choi, J. and A. Fenando, Sulfasalazine. 2020
- [5]. De Mattos, B., et al., Inflammatory bowel disease: an overview of immune mechanisms and biological treatments. Mediators Inflamm, 2015. 2015(493012): p. 493012.
- [6]. Cushing, K. and P.D. Higgins, Management of Crohn disease: a review. Jama, 2021. 325(1): p. 69-80.
- [7]. Adegbola, S.O., et al., Anti-TNF therapy in Crohn's disease. International journal of molecular sciences, 2018. 19
- [8]. Petagna, L., et al., Pathophysiology of Crohn's disease inflammation and recurrence. Biology Direct, 202.

dubia, *zedoarondiol* من *Curcuma heyneana* وغيرها من الخضار والفواكه الملونة. على الرغم من أن العديد من المركبات الطبيعية النقية تظهر مجموعة من الأنشطة البيولوجية، بما في ذلك النشاط المضاد للالتهابات، وبعضها سام للخلايا البشرية. في حين أن الكركمين الموجود في *C. longa* آمن بعد ست تجارب بشرية باستخدام تركيزات تصل إلى 8000 ملغ/يوم لمدة 3 أشهر، إلا أن تحويل خيوط الدواء الجديدة من المصادر الطبيعية إلى أدوية علاجية فعالة وآمنة للاستهلاك البشري قد لا يزال معقداً وصعباً.

XI. الخلاصة:

يستمر مرض التهاب الأمعاء (IBD) في التسبب في معدلات مراضة كبيرة وخسارة هائلة في الإنتاجية على مستوى العالم. من الصعب تحديد آلية واحدة مسؤولة عن IBD بسبب التفاعل المعقد بين عوامل متعددة، بما في ذلك الاستعداد الوراثي للمضيف والعوامل البيئية والنمط الغذائي، وتتطلب الطبيعة الانتكاسية لمرض التهاب الأمعاء العلاج المتكرر، مما ينطوي على عبء مالي كبير على المرضى الأفراد ونظام الرعاية الصحية، وخاصة في الدول النامية. لقد أحدث تطوير Small molecules drugs SMDs ثورة في علاج مرض التهاب الأمعاء. ومع إدخال الأدوية البيولوجية مثل الأدوية المضادة لـ TNF، حدث انخفاضاً في معدل الجراحة المبكرة لدى مرضى التهاب الأمعاء. ومع ذلك، ما تزال هناك عدة تحديات في أنظمة علاج مرض التهاب الأمعاء الموجودة، وهناك حاجة ماسة إلى طرق علاجية جديدة. وقد أظهرت العديد من الجزيئات أو المركبات الصغيرة المشتقة من المنتجات الطبيعية القائمة على معرفة الاستخدام التقليدي، نتائج واعدة مضادة للالتهابات في نماذج تجريبية مختلفة لالتهاب القولون الفئران مع آثار جانبية قليلة. بعض الجزيئات الصغيرة المشتقة من النباتات مثل البربارين، والكركمين، وإبيغالوكاتشين-3-غاللات، وتريبتوليد هي بالفعل في مرحلة التجارب السريرية. ويعد الدواء المضاد للبكتيريا الفموي (RHB-104)، والذي تم إعادة استخدامه