

داء الأمعاء الالتهابي (داء كرون – التهاب القولون التقرحي)

د. نتالي موسى*، هند محمد عدلي دراو**، هزار محمد لؤي النحلاوي***

* (كليية الصيدلة، جامعة المنارة، البريد الإلكتروني: nathali.moussa@manara.edu.sy)

** (كليية الصيدلة، جامعة المنارة، البريد الإلكتروني: drawhind@gmail.com)

*** (كليية الصيدلة، جامعة المنارة، البريد الإلكتروني: hazarnahlawi.business@gmail.com)

الملخص

لقد اجتذب مرض التهاب الأمعاء (IBD)، باعتباره مرضاً عالمياً، الكثير من الاهتمام البحثي، وقد أدى البحث المستمر إلى فهم أفضل لحالة المرض وتعزيز تدبيره. قمنا هنا بمراجعة ملخصة لنوعي IBD مع أهم التظاهرات السريرية التي تترافق معها وتأثير آليات المناعة المختلفة على مسار المرض، ثم قمنا بعرض الأدوية والعلاجات التقليدية والجديدة، التي أظهرت نتائج واعدة في الدراسات قبل السريرية ومن المرجح أن تكون علاجات فعالة في المستقبل. تهدف العلاجات التقليدية إلى السيطرة على الأعراض من خلال العلاج الدوائي، بما في ذلك الأمينوساليسيلات، والقشرانيات السكرية، ومعدلات المناعة، والمستحضرات البيولوجية، مع تدابير عامة أخرى و/أو الاستئصال الجراحي إذا لزم الأمر. أدت التطورات الحديثة في تدبير IBD إلى تحول نموذجي في أهداف العلاج، من استهداف يجعل الحياة اليومية بدون أعراض إلى استهداف الآليات الأساسية للمرض من أجل شفاء الغشاء المخاطي.

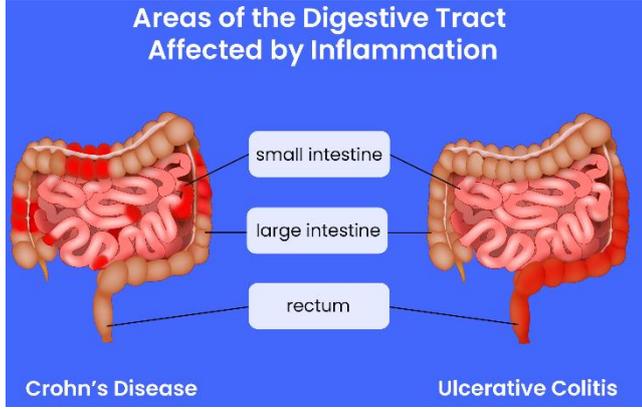
كلمات مفتاحية _ داء الأمعاء الالتهابي، داء كرون، التهاب القولون التقرحي، العلاجات، التقدم الحديث.

ABSTRACT

Inflammatory bowel disease (IBD), as a global disease, has attracted much research interest. Constant research has led to a better understanding of the disease condition and further promoted its management. We briefly reviewed the two types of IBD, along with the most important associated clinical manifestations and the impact of variable immune mechanisms on the course of the disease. Then we presented conventional and the novel drugs and therapies, which have shown promise in preclinical studies and are likely to be effective future therapies. The conventional treatments aim at controlling symptoms through pharmacotherapy, including aminosaliclates, corticosteroids, immunomodulators, and biologics, with other general measures and/or surgical resection if necessary. Recent advances in the management of IBD have led to a paradigm shift in the treatment goals, from targeting symptom-free daily life to shooting for mucosal healing. In this review, the latest progress in IBD treatment is summarized to understand the advantages, pitfalls, and research prospects of different drugs and therapies and to provide a basis for the clinical decision and further research of IBD.

Keywords _ inflammatory bowel disease, Crohn disease, ulcerative colitis, therapeutics, recent advance.

أو الناسور. يكون الموقع الأكثر شيوعاً هو المنطقة اللغافية الأعرية، يليها اللغافني الطرفي وحده، أو الأمعاء الدقيقة المنتشرة، أو داء القولون المعزول الذي يتمتع بترتيب تنازلي للترتيب [1].



الشكل 1: صورة لمناطق الجهاز الهضمي التي تتأثر في كل من داء كرون والتهاب القولون التقرحي

III. المظاهر السريرية

أ. التظاهرات المعوية

تعتبر السمة الأكثر وضوحاً لـ UC هي وجود الدم والمخاط الممزوج بالبراز، مصحوباً بتقلصات في أسفل البطن والتي تكون أكثر شدة أثناء مرور حركات الأمعاء. يُستخدم وجود الإسهال مع الدم والمخاط بدلاً من غياب الدم سريراً للتمييز بين التهاب القولون التقرحي ومتلازمة القولون العصبي. يعتمد موقع آلام البطن على مدى إصابة القولون، حيث يكون الألم موجوداً في الربع السفلي الأيسر في حالة المرض البعيد ويمتد إلى البطن بأكمله مع التهاب البنكرياس [1].

على عكس UC، غالباً ما يكون التظاهر في CD غير محدد ما يؤدي إلى تأخير في التشخيص. تعتمد أعراض الجهاز الهضمي على موقع ومدة وشدة الإصابة، مثلاً في المرضى الذين يعانون من إصابة اللغافني القولوني، عادة ما يكون ألم البطن بعد الأكل ويمكن إحالته إلى المنطقة المحيطة بالسرة، خاصة عند الأطفال. قد يحدد الفحص وجود ألم في الربع السفلي الأيمن، ويتم الشعور بكتلة التهابية في بعض الأحيان [1].

I. مقدمة

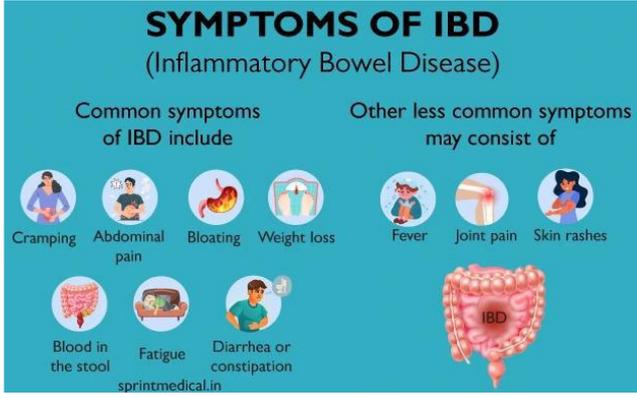
تعتبر أمراض الأمعاء الالتهابية المزمنة inflammatory bowel disease (IBD)، وداء كرون Crohn's disease، والتهاب القولون التقرحي (UC) Ulcerative colitis (CD)، من الأسباب المهمة لأمراض الجهاز الهضمي لدى الأطفال والبالغين، حيث يحدث IBD في جميع أنحاء العالم، وتتراوح معدلات الإصابة من 4 إلى 10 من كل 100000 شخص سنوياً ومعدلات انتشار تتراوح بين 40 إلى 100 من كل 100000 شخص [1].

يتم تشخيص IBD بشكل شائع بين العقدين الثالث والرابع من العمر، مع عدم وجود فرق ملحوظ بين الذكور والإناث، وتظهر الأعراض عند حوالي 20% من المرضى الذين يعانون من IBD أثناء الطفولة، ويتم تشخيص حوالي 5% منهم قبل سن العاشرة. يكون حوالي 25% من الأطفال المصابين ذوي تاريخ عائلي إيجابي للإصابة بالمرض، لكن لم تكن هناك فروق ملحوظة بين الأطفال العاديين والأطفال المصابين بـ IBD من ناحية الجنس، أو الرضاعة الطبيعية، أو عدم تحمل تركيبة طعام الأطفال، أو أمراض الجهاز الهضمي السابقة، أو الضغوط العاطفية [1].

II. تعريف التهاب القولون التقرحي وداء كرون

التهاب القولون التقرحي UC هو حالة تظل فيها الاستجابة الالتهابية والتغيرات المورفولوجية محصورة في القولون، ويصاب المستقيم عند 95% من المرضى بدرجات متفاوتة من الامتداد القريب. يقتصر الالتهاب في المقام الأول على الغشاء المخاطي ويتكون من إصابة مستمرة ذات شدة متفاوتة مع تقرح ووذمة ونزيف على طول القولون [1].

داء كرون CD، على العكس من UC، يمكن أن يشمل أي جزء من الجهاز الهضمي من البلعوم الفموي إلى المنطقة المحيطة بالشرج. يفصل بين الأجزاء المريضة في كثير من الأحيان بأجزاء من الأمعاء الطبيعية المتداخلة، الذي يشار إليه بمصطلح "مناطق التخطي skip areas". يمكن أن يكون الالتهاب عابر للجدار، وغالباً ما يمتد إلى الغشاء المصلي، ما يؤدي إلى تشكل التجاويف



الشكل 2: صورة لأهم التظاهرات السريرية المشاهدة في داء الأمعاء الالتهابي.

IV. الفيزيولوجيا المرضية لمرض الأمعاء الالتهابي

أ. مناعة الغشاء المخاطي

يمثل الجهاز المناعي المخاطي أكبر مكون في الجهاز المناعي، حيث يحتوي على حوالي 75% من جميع الخلايا الليمفاوية وينتج غالبية الغلوبولين المناعي في الأصحاء. على عكس المناعة الجهازية، يجب على المناعة المخاطية أن توازن في نفس الوقت بين المتطلبات المتعارضة المتمثلة في توفير مناعة وقائية ضد مسببات الأمراض مع منع الاستجابات المناعية المفرطة ضد المستضدات الغذائية غير الضارة والميكروبات المتعايشة.[2]

في الغشاء المخاطي للأمعاء، يمكن العثور على الخلايا المناعية في البنى اللمفاوية الثانوية المنظمة، والمعروفة كلها باسم الأنسجة اللمفاوية المرتبطة بالأمعاء gut-associated lymphoid tissue (GALT)، وكذلك في العقد اللمفاوية المساريقية التي تصب فيها الأنسجة المعوية، والمتوضعة بين الخلايا الظهارية السطحية، وضمن النسيج الضام الأساسي. تتلجج البلاعم، التي تتوضع تحت الظهارة، وتقتل الكائنات الحية الدقيقة الغازية وتتخلص من مسببات الأمراض والخلايا المصابة التي تستهدفها الخلايا المناعية التكيفية. تنظم الخلايا اللمفاوية الفطرية innate lymphoid cells (ILCs) توازن الأنسجة وإصلاحها وإعادة تشكيلها والدفاع الميكروبي، ويمكن تحديد مجموعات فرعية من هذه الخلايا من خلال إنتاجها للسيتوكينات.[2]

ب. التظاهرات خارج المعوية

الحمى: تظهر الحمى عند 40% من المرضى الذين يعانون من IBD في وقت العرض.[1]

فقدان الوزن: قد يكون فقدان الوزن سمة من سمات IBD لدى البالغين والأطفال. عند الأطفال، يعد فقدان الوزن أو الفشل في الحفاظ على سرعة النمو الطبيعية هي السمة الجهازية الأكثر شيوعاً لـ IBD ويتم ملاحظتها بشكل متكرر أكثر مع CD مقارنةً بـ UC.[1]

تأخر النمو والنضج الجنسي عند الأطفال: قد يكون فشل النمو وتأخر النضج الجنسي في بعض الأحيان، هو العرض الأولي لـ CD عند الأطفال. قد يعاني المرضى أيضاً من تأخر متزامن في نضج الهيكل العظمي، والذي يتم تقييمه عن طريق التحديد الشعاعي لليد غير المسيطرة. يعد تأخر النمو أكثر شيوعاً في CD (60 إلى 88%) منه في UC (6 إلى 12%)، ويكون أكثر تواتراً عند الأطفال قبل البلوغ.[1]

الآفات الجلدية المخاطية: تحدث القرحة القلاعية الفموية بشكل شائع مع (IBD)، وعادةً ما تسبب القرحة انزعاجاً قليلاً، على الرغم من أنها تسبب أحياناً ألماً موهناً وهي تميل إلى موازنة نشاط المرض، ويتم توجيه العلاج نحو المرض الأساسي. تشمل المظاهر الجلدية الحمى العقدية وتقيح الجلد الغنغريني.[1]

مرض الكبد الصفراوي: التهاب الأقنية الصفراوية المُصلَّب الأولي primary sclerosing cholangitis (PSC) هو مرض الكبد الركودي المزمن الذي يتميز بالتهاب تليفي وانسداد القنوات الصفراوية وعادةً ما تتم رؤيته بالتزامن مع UC. قد يكون PSC غير عرضي ومن ثم يتم اكتشافه فقط بسبب ارتفاع مستويات الفوسفاتاز القلوية و-γ-غلوتاميل ترانسفيراز التي تُلاحظ أثناء فحص الدم الروتيني. يعاني المرضى في بعض الأحيان من الحكمة وPSC قبل ظهور الأعراض المعوية من IBD، ويبدو أن مسار PSC لا علاقة له بمرض الأمعاء الأساسي وقد يتطور بعد استئصال القولون.[1]

وتوفر مناعة دائمة. تتمتع خلايا CD4 + T المستجيبة بعدم تجانس إضافي، متأثرةً بالبيئة الدقيقة للسيتوكينات التي يتم فيها تفعيل الخلايا الساذجة.[2]

ث. السيتوكينات الفطرية التي تبدأ التهاب الأمعاء

يمثل إنتاج IL-1 β و IL-18 و TNF-a بواسطة MNPs و IECs أحداثاً رئيسية مسببة للالتهاب في بدء التهاب القولون. يمكن أن يكون لـ IL-33 و IL-6 تأثيرات متعكسة، اعتماداً على سياق المرض ومرحلته. يستحث IL-33 استجابة التهابية حادة مبكرة ولكنه يدفع إلى الإصلاح لاحقاً في مرحلة الحل، وبالمثل فإن التأثيرات الالتهابية لـ IL-6 في التهاب القولون تنشأ من قدرته على منع موت الخلايا المبرمج للخلايا التائية، ولكنه يمارس أيضاً وظائف رئيسية مؤيدة للحل والإصلاح من خلال التأثيرات على الحاجز الظهاري. يمثل السلوك الشبيه بـ Janus لبعض السيتوكينات الفطرية ذات الوظائف المفيدة والضارة في الأمعاء تحديات للاستهداف السريري، لكن قد تساعد المزيد من التحليلات الهيكلية والوظيفية وفهم السياق الخلوي في فصل الوظائف الوقائية عن الوظائف المرضية.[3]

٧. العلاجات الدوائية

أ. الأمينوساليسيلات

تشتمل الأمينوساليسيلات المستخدمة في علاج IBD بشكل رئيسي على السلفاسالازين التقليدي (SASP) وأنواع أخرى من أدوية حمض 5-أمينوساليسيليك (5-aminosalicylic acid-5-ASA). يتكون SASP من 5-ASA وسلفابيريدين sulphapyridine (SP) يجتمعان برابطة الديازو وقد تم استخدامه لعلاج IBD لمدة 80 عاماً. في علاج IBD، يعد SASP طليعة دواء، و SP هو الدواء الناقل، و 5-ASA هو الجزء الفعال. تتضمن آليات العمل mechanism of action (MOA) لـ 5-ASA و SASP التداخل مع استقلاب حمض الأراشيدونيك، وكس أنواع الأكسجين التفاعلية، والتأثيرات على وظيفة الكريات البيض وإنتاج السيتوكينات.[4]

تبدأ الخلايا التغصنية وتشكل الاستجابات المناعية في الأنسجة المخاطية عن طريق الحصول على المستضد من الخلايا ذات الطيات الدقيقة أو عن طريق التقاط وأخذ عينات من المستضدات الملصقة مباشرة، باستخدام العمليات الغشائية بين الخلايا الظهارية. بعد الحصول على المستضدات، تبقى الخلايا التغصنية في بقع باير أو تهاجر إلى العقد اللمفاوية المسارية للتفاعل مع الخلايا التائية الساذجة (أي الخلايا التائية التي لم تواجه بعد مستضدها القريب). تواجه الخلايا البائية الساذجة مستضدات في المناطق الحويصلية لبقع باير والغدد اللمفاوية المسارية وتخضع للتفعيل والتمايز إلى خلايا بلازمية تفرز الأجسام المضادة، أو خلايا ب مركزية نسيلية، أو خلايا ذاكرة ب.[2]

ب. الخلايا البائية

أكدت العديد من الدراسات طويلة الأمد بأن أنسجة IBD الملتهبة يكون فيها غلبة واضحة لـ IgG، على النقيض من سيطرة IgA المميزة لأنسجة الأمعاء السليمة، مما يزيد من احتمال أن ندرة IgA، أو زيادة IgG، أو كليهما قد يكون من أسباب المرض. كما لوحظت زيادة في أعداد IgG النوعية للميكروفلورا في الغشاء المخاطي للقولون لدى المرضى الذين يعانون من التهاب القولون التقرحي.[2]

ت. الخلايا التائية المستجيبة

تخضع الخلايا التائية الساذجة للتفعيل بواسطة الخلايا التغصنية الحاملة للمستضد في العقد اللمفاوية المسارية أو GALT وتزيد تنظيم مستقبلات منظمة محددة تسمح بإعادة توزيع الخلايا التائية على الأسطح المخاطية. وتشمل هذه مستقبلات الكيموكينات والإنتغرينات $\alpha 4\beta 7$ التي ترتبط بجزيء التصاق خلايا addressin المخاطي 1 (MAdCAM-1) المعبر عنها في بطانة الأوعية الدموية في الأنسجة المعوية.[2]

يمكن للخلايا التائية المفعلة أن تتمايز إلى مجموعات فرعية مستجيبة وتنظيمية وذاكرة. تنتج الخلايا المستجيبة السيتوكينات الالتهابية وتوفر حماية فورية من العدوى الميكروبية، وتخفف الخلايا التنظيمية من الالتهاب، وتكون خلايا الذاكرة طويلة العمر

والميثوتريكسات methotrexate (MTX)، ومثبطات الكالسينيورين، ومثبطات جانوس كيناز (JAK). [4].

1. *TPs*

يمكن لـ *TPs*، مثل الأزوثيوبرين (AZA) azathioprine، و6- ميركابنتوبورين 6-mmercaptopurine (MP)، و6- تيوغوانين 6-thioguanine (TG) التحكم في التهاب الأمعاء عن طريق تثبيط تكاثر الخلايا الليمفاوية التائية وتفعيلها. يتم استقلاب هذه الطلائع الدوائية غير الفعالة إلى ديوكسي-6- تيوغوانوزين فوسفات الفعال دوائياً (deoxy-6-TGNP). يمكن أن يتداخل Deoxy-6-TGNP مع تصنيع الحمض النووي ويمنع تكاثر الخلايا الليمفاوية، كما يمكن لـ 6-TGNP أن يرتبط بـ Rac1 لتكوين معقد 6-TGNP-Rac1، وبالتالي يمنع تفعيل Rac1 في الخلايا الليمفاوية التائية ويثبط بقيا الخلايا الليمفاوية التائية ووظيفتها. [4].

تمتلك *TPs* العديد من الآثار الجانبية الضارة، مثل تثبيط نقي العظم، والأذية الكبدية، وعدم تحمل الجهاز الهضمي، وما إلى ذلك وقد تم الإبلاغ عن أن ما يصل إلى 39% من المرضى الذين يعانون من IBD يتوقفون عن استخدام *TPs* بسبب الآثار السلبية، ومعظمها يحدث خلال 3 أشهر من العلاج. انخفض استخدام *TPs* في علاج IBD بسبب المخاوف بشأن التداخلات الدوائية الضارة. [4].

2. *MTX*

يمكن أن تثبط الجرعات المنخفضة من MTX وظيفة العديد من الإنزيمات المرتبطة بتصنيع DNA، وتقلل تنظيم مجموعة متنوعة من السيتوكينات الالتهابية، وبالتالي تثبيط تكاثر الخلايا الليمفاوية التائية والاستجابة الالتهابية. يمكن أن يسبب MTX التعب، والغثيان، والإقياء، والإسهال، والخراج البريتواني، ونقص ألبيومين الدم، والالتهاب الرئوي غير النمطي، والطفح الجلدي الشديد، وما إلى ذلك. [4].

تكون الآثار الجانبية المرتبطة بـ 5-ASA، مثل انتفاخ البطن والغثيان وآلام البطن والإسهال والصداع، خفيفة بشكل عام. في المقابل، فإن الآثار الجانبية لـ SASP، مثل العقم وفقر الدم الانحلالي والحساسية الضوئية وكثرة المحببات، هي أكثر بكثير من آثار 5-ASA. [4].

ب. القشرانيات السكرية (CSs) Corticosteroids

تم استخدام CSs الفموية لعلاج IBD منذ الخمسينيات من القرن الماضي، ويمكن أن تؤدي بشكل فعال إلى هجوع المرض عند اشتداده. تتحد CSs مع مستقبلات CSs في السيتوبلازم، ومن ثم يتم تنشيط مستقبلات CSs التي يمكنها الدخول إلى النواة والتفاعل مع عوامل النسخ المسببة للالتهابات المحددة (مثل العامل النووي-كابا B والبروتين المفعّل-1)، والتي ستقوم بتشغيل معقدات منشط مساعد لمنع نسخ بعض الجينات الالتهابية. قد تؤدي CSs الفموية الجهازية إلى العديد من الآثار الجانبية، مثل الالتهابات الانتهازية، ومرض السكري، وارتفاع ضغط الدم، وتأثيرات على العين، والانصمام الخثاري الوريدي venous thromboembolism (VTE)، وهشاشة العظام، وغيرها. يحدث الاعتماد على الستيروئيد في حوالي 15-40% من مرضى IBD. [4].

أصبح الجيل الثاني من CSs الفموية، مثل بوديزونيد، متوفراً وقد يكون له ملف أفضل للأمان والتحمل مقارنة بـ CSs التقليدية حيث من المحتمل أن يقلل الإيذاء المستهدف للستيروئيدات إلى موقع الالتهاب من الآثار الجانبية الجهازية. بوديزونيد هو CS صناعي ذو ألفة عالية لمستقبلات CSs، وفي حين تحد كبسولات بوديزونيد المعتمدة على pH من تحرر البوديزونيد في اللفائقي البعيد والقولون الصاعد، يتحرر قالب البوديزونيد المتعدد multi matrix (MMX) في جميع أنحاء القولون بأكمله. [4].

ت. معدّلات المناعة

تعد معدّلات المناعة مهمة للمرضى الذين يعانون من IBD وتشمل بشكل رئيسي الثيوبورين thiopurines (TPs)،

3. مثبطات الكالسينورين:

تتداخل مثبطات الكالسينورين، بما في ذلك السيكلوسبورين cyclosporine A (Csa) والتاكروليموس tacrolimus (TAC)، مع مسار الإشارة وبالتالي تمنع الاستجابة الالتهابية. يرتبط Csa و TAC ببروتين الارتباط 12 ب Cyclophilin A و FK داخل الخلوي، على التوالي، مما يشكل معقدات تثبط نزع فسفرة NFAT. بالإضافة إلى ذلك، تم الإبلاغ عن أن TAC ليس له تأثير مثبط للمناعة على الخلايا التائية فحسب، بل يثبط أيضاً التفعيل ويعزز موت الخلايا المبرمج، وبالتالي يثبط إنتاج السيتوكينات الالتهابية (IL-12/IL-23 و TNF- α). [4]

يمتلك TAC نسبة عالية من الآثار الجانبية الضارة، بما في ذلك الرعاش، وأذية وظائف الكلى، والأمراض المعدية، والتهبات الساخنة، وفرط بوتاسيوم الدم، والصداع، وما إلى ذلك، والتي ينبغي أخذها في الاعتبار أثناء الممارسة السريرية، كما يجب مراقبة تركيز الدم والحالة العامة للمريض عن كثب عند استخدام TAC. [4]

ث. العلاجات البيولوجية

1. العلاج بمضادات TNF:

يمكن تطبيق Infliximab لعلاج المرضى الذين لا يتحملون أو لا يستجيبون بشكل جيد لـ CSSs ومعدلات المناعة والذين يحصل لديهم اعتماد على الستيروئيد، ووجد أن معدل الاستجابة السريرية للمرضى الذين يعانون من CD كان 68% بعد الحقن الوريدي بجرعة 5 مغ/كغ من IFX، وكان معدل الشفاء الكامل للناصور 55%. ظهرت فعالية IFX خلال حوالي أسبوعين، وكان متوسط الوقت لانغلاق الناصور 3 أشهر. [4]

Golimumab هو جسم مضاد أحادي النسيلة IgG1 مؤنس بالكامل موجه ضد TNF- α بكفاءة وأمان جيدين. تمت الموافقة على استخدامه في المرضى الذين يعانون من UC و CD المتوسط إلى الشديد، والذين لا يستجيبون للعلاج التقليدي. [4]

2. العلاج بمضادات IL-12/23:

Ustekinumab هو جسم مضاد أحادي النسيلة IgG1 مؤنس بالكامل يرتبط بالوحدة الفرعية p40 المشتركة لـ IL-12 و IL-23 لمنع ارتباط IL-12 و IL-23 بمستقبل IL-12 على سطح غشاء الخلية التائية والخلايا القاتلة الطبيعية، وبالتالي تثبيط الالتهاب المعوي. تمت الموافقة على استخدام Ustekinumab حيث يكون فعالاً في علاج حالات CD و UC المتوسطة إلى الشديدة. [4]

Mirikizumab هو جسم مضاد أحادي النسيلة مؤنس يستهدف الوحدة الفرعية p19 الفريدة لـ IL-23. في تجربة المرحلة الثانية، تم تقسيم المرضى الذين يعانون من UC المعتدل إلى الشديد بشكل عشوائي إلى 4 مجموعات وتم إعطاؤهم علاجاً وهمياً عن طريق الوريد، و 50 مغ من ميريكيزوماب، و 200 مغ من ميريكيزوماب، و 600 مغ من ميريكيزوماب، على التوالي. تم الإبلاغ عن أن معدلات الشفاء السريري للمرضى الذين تم إعطاؤهم 200 مغ من ميريكيزوماب في الأسبوع 12 كانت أعلى بكثير من معدلات المرضى الذين تم إعطاؤهم العلاج الوهمي. [4]

يخضع Risankizumab، وهو جسم مضاد وحيد النسيلة IgG مؤنس موجه ضد الوحدة الفرعية p19 لـ IL-23، للتقييم السريري في المرحلة 2 والمرحلة 3. أظهرت دراسة في المرحلة الثانية العشوائية، مزدوجة التعمية، مضبوطة بالعلاج الوهمي، أن دواء ريزانكيزوماب كان متفوقاً على العلاج الوهمي في إحداث هجوع سريري لدى المرضى الذين يعانون من CD المعتدل إلى الشدي. [4]

3. العلاج بمضادات الإنتغرين:

يثبط Vedolizumab، وهو جسم مضاد أحادي النسيلة IgG1 مؤنس مؤشب، بشكل خاص ارتباط $\alpha 4\beta 7$ integrin بـ MAdCAM-1، مما يمنع هجرة الخلايا الليمفاوية إلى الأنسجة المعوية، وبالتالي يخفف الالتهاب المعوي الموضعي. أظهر فيدوليزوماب قدرة تحمل وسلامة كبيرة، وهو ما قد يكون بسبب أن الانتقائية المعوية تساعد على تجنب الآثار الضارة لتثبيط المناعة

أو 15 أو 30 أو 45 ملغ هي 8.5 و 14.3 و 13.5 و 19.6% على التوالي.[4]

Deucravacitinib هو نوع من مثبطات TYK2 الانتقائية للغاية ويمارس نشاطاً أقل أو لا يمارس أي نشاط تجاه JAK3. يمكن أن يقلل Deucravacitinib بشكل كبير من مستويات IL-12 و IL-23 والتي قد تكون مفيدة لعلاج مرض التهاب الأمعاء.[4]

VI. علاجات جديدة

أ. العلاج بالفضادة Apheresis therapy

العلاج بفضادة الدم هو علاج جديد لـ IBD تم تطويره في اليابان، وتتمثل آليته الرئيسية في تقليل الاستجابة الالتهابية الموضعية عن طريق عزل وامتصاص واحدة أو أكثر من الكريات البيض المحددة (مثل الخلايا المحببة والوحيدات والخلايا الليمفاوية المفعلة) في الدم المحيطي.[4]

لقد ثبت أن فضاة الخلايا المحببة / وحيدات الخلية granulocyte/monocyte apheresis (GMA) فعالة في إحداث هجوع لدى المرضى الذين يعانون من UC و CD حيث أظهر التحليل التلوي أن GMA كان أكثر فعالية في إحداث هجوع سريري لدى المرضى الذين يعانون من UC النشط مقارنة بـ CSS وأن حدوث الأحداث الضائرة المرتبطة بـ GMA كان أقل بكثير من تلك الموجودة في CSS.[4]

ب. تحسين البيئة الدقيقة المعوية

تم العثور على تغييرات في تكوين ووظيفة الكائنات الحية الدقيقة المعوية في المرضى الذين يعانون من مرض التهاب الأمعاء. على الرغم من أن الآلية المحددة لداء الأمعاء الالتهابي لا تزال غير واضحة، إلا أن حدوثه يرتبط ارتباطاً وثيقاً باختلال التوازن بالبيئة الدقيقة المعوية. في مرضى IBD، انخفض التنوع البيولوجي للميكروبات المعوية، مع حدوث تغييرات أكثر وضوحاً في عدد البكتيريا اللاهوائية الطبيعية مثل Bacteroides، وبكتيريا Eubacteria، و Lactobacilli. على الأساس النظري

الجهازي. وبناءً على هذه النتائج، تمت الموافقة على استخدامه في الولايات المتحدة وأوروبا على المرضى البالغين الذين يعانون من UC و CD المعتدل إلى الشديد والذين لا يظهرون أي استجابة أو تحمل للعلاج التقليدي أو الأجسام المضادة وحيدة النسيلة المضادة لـ TNF- α .[4]

Etrolizumab هو جسم مضاد وحيد النسيلة يستهدف بشكل انتقائي الوحدة الفرعية $\beta 7$ لكل من إنتغرينات $\alpha 4\beta 7$ و $E\beta 7\alpha$. إن انتقائيته للقناة الهضمية وآلية التأثير المزوجة تجعله خياراً بديلاً لعلاج مرض التهاب الأمعاء.[4]

4. مثبطات جاك JAK inhibitors

Tofacitinib هو جزيء صغير فموي مثبط لـ JAK يمكنه تثبيط جميع JAKs، وبشكل تفضيلي JAK1 و JAK3، وقد تمت الموافقة على فعالية tofacitinib لعلاج UC النشط المعتدل إلى الشديد.[4]

وفقاً للدراسة التي نُشرت مؤخراً، فإن Tofacitinib له بداية تأثير سريعة ويبدو أنه فعال حتى في حالات UC الحادة الشديدة أو المقاومة لمضادات TNF- α . لا تزال سلامة توفاسيتينايب على المدى الطويل غير واضحة، والآثار الجانبية الرئيسية هي الإصابة بفيروس الهربس النطاقي والتخثر، كما أصدرت FDA مؤخراً تحذيراً بشأن عقار توفاسيتينايب، مشيرة إلى أن الدراسات الأولية تظهر زيادة خطر الإصابة بمشاكل خطيرة تتعلق بالقلب والسرطان من تناول هذا الدواء.[4]

Filgotinib هو مثبط انتقائي لـ JAK1 فموي. أفادت المرحلة الثانية من التجارب السريرية مزدوجة التعمية لمرضى CD أن 47% من المرضى في مجموعة filgotinib حصلوا على هجوع سريري مقابل 23% في مجموعة الدواء الوهمي.[4]

Upadacitinib هو مثبط انتقائي آخر لـ JAK1. وفي تجربة سريرية، لم يحقق أي مريض من الذين يتلقون العلاج الوهمي هجوع سريري في الأسبوع الثامن بينما كانت معدلات الهجوع السريري في المرضى الذين يتلقون upadacitinib بجرعات 7.5

والسكريات قليلة التعدد والألياف القابلة للذوبان. Synbiotics هي مزيج تآزري من البروبيوتيك والبريبوتيك الموجود في الأطعمة والأدوية والمكملات الغذائية. المستقلبات الرئيسية المشتقة من الميكروبات هي الـ postbiotics، بما في ذلك الأحماض الصفراوية، والأحماض الدهنية قصيرة السلسلة، ومستقلبات التريتوفان. [4]

من المرجح أن تكون مكملات البروبيوتيك التي تعتمد على Lactobacillus و Bifidobacterium أو أكثر من سلالة واحدة فعالة في إحداث هجوع مرض التهاب الأمعاء، واقتُرحت جرعة 1010-1012 CFU باليوم كمجال مرجعي لاستخدام البروبيوتيك لتخفيف مرض التهاب الأمعاء. [4]

3. زرع الميكروبات البرازية Fecal microbiota (FMT) transplantation

FMT هو علاج جديد يقوم بزراعة الكائنات الحية الدقيقة الوظيفية من براز المتبرعين الأصحاء إلى الجهاز الهضمي للمرضى الذين يعانون من اضطرابات الميكروبيوم المعوية لإعادة بناء البيئة الدقيقة المعوية وعلاج الأمراض. لقد ثبت أن FMT فعال في علاج CD المتكرر والمقاوم بمعدل نجاح مرتفع يصل إلى 90%. تكمن الميزة الرئيسية لـ FMT في النظام البيئي الكامل الذي توفره من الأفراد الأصحاء، بما في ذلك الطيف الكامل للكائنات الميكروبية، والتي قد تعالج داء dysbiosis المعوي (وهو اضطراب توازن البكتيريا المعوية) والخلل الوظيفي لدى المرضى الذين يعانون من IBD. [4]

4. الدعم الغذائي:

عندما يكون فقدان الوزن شديداً، قد يوصى باتباع نظام غذائي خاص يتم تقديمه عبر أنبوب التغذية (التغذية المعوية) أو حقن العناصر الغذائية في الوريد (التغذية الوريدية) لعلاج IBD. يمكن أن يؤدي ذلك إلى تحسين التغذية العامة والسماح للأمعاء بالراحة وهو ما قد يقلل الالتهاب على المدى القصير. [4]

لاضطراب الكائنات الحية الدقيقة المعوية، وجد الباحثون طرق علاج فعالة محتملة لـ IBD من خلال تحسين البيئة الدقيقة المعوية بإنجازات تقدمية في السنوات الأخيرة، بما في ذلك المضادات الحيوية، والبروبيوتيك، والبريبوتك، والبوستبيوتيك، والسينيبيوتيك، وزرع الكائنات الحية الدقيقة البرازية fecal microbiota transplantation (FMT). [4]

1. المضادات الحيوية:

يمكن استخدام المضادات الحيوية بالإضافة إلى أدوية أخرى أو عندما تكون العدوى مصدراً للقلق مثل حالات مرض كرون حول الشرج. تشمل المضادات الحيوية الموصوفة بشكل متكرر سيبروفلوكساسين وميترونيدازول. [4]

يعد استخدام المضادات الحيوية في مرضى CD مناسباً للمضاعفات الإنتانية، والأعراض التي تعزى إلى فرط نمو البكتيريا أو المرض العجاني. قد يرتبط التعرض التراكمي العالي للعلاج بالمضادات الحيوية الجهازية، وخاصة العلاجات ذات الطيف الأكبر من التغطية الميكروبية، بزيادة خطر الإصابة بـ IBD الجديد. وُجد أن التغيرات في البكتيريا التكافلية المعوية الناجمة عن استخدام المضادات الحيوية عند الرضع والأطفال ارتبطت بتطور مرض IBD. [4]

2. Probiotics, Prebiotics, Synbiotics, and Postbiotics:

البروبيوتيك هي كائنات حية دقيقة تهدف إلى الحصول على فوائد صحية عند استهلاكها أو تطبيقها في الجسم حيث يمكنها تقليل الموت المبرمج للخلايا الظهارية وتخفيف التهاب الغشاء المخاطي المعوي. البروبيوتيك هي عادة بكتيريا تنتج حمض اللاكتيك، والذي يمكن الحصول عليه عن طريق تناول الأطعمة المخمرة، مثل الزبادي ومنتجات الألبان المخمرة والمنتجات الثانوية المخمرة من اللحوم المعالجة. يمكن أن تكون البريبوتك عبارة عن ركائز تعزز الصحة تستخدمها الميكروبات المضيئة بشكل انتقائي ويتم دعهما بتناول البقوليات والفواكه والخضروات. بشكل عام، تشتمل البريبوتك المفيدة على البوليولات (الكحولات السكرية)

ت. الجراحة

إذا لم تتجح التغييرات في النظام الغذائي ونمط الحياة أو العلاج الدوائي أو العلاجات الأخرى في تخفيف علامات وأعراض IBD ، فقد يوصي الطبيب بإجراء عملية جراحية.[4]

جراحة التهاب القولون التقرحي: تتضمن الجراحة إزالة القولون والمستقيم بالكامل وإنتاج كيس صغير داخلي متصل بالشرج يسمح بحركة الأمعاء بدون كيس. في بعض الحالات، يكون من غير الممكن إنشاء الكيس، وبدلاً من ذلك، يقوم الجراحون بإنشاء فتحة دائمة في البطن (فغرة اللفائفي) يتم من خلالها تمرير البراز لتجميعه في كيس متصل.[4]

جراحة داء كرون: سيحتاج ما يصل إلى ثلثي الأشخاص المصابين بمرض كرون إلى عملية جراحية واحدة على الأقل في حياتهم، ومع ذلك فإن الجراحة لا تعالج مرض كرون. أثناء الجراحة، يقوم الجراح بإزالة الجزء التالف من الجهاز الهضمي ثم يعيد توصيل الأجزاء السليمة، ويمكن أيضاً استخدام الجراحة لإغلاق النواسير وتصريف الخراجات. عادة ما تكون فوائد الجراحة لمرض كرون مؤقتة إذ يتكرر المرض غالباً، بالقرب من الأنسجة المُعاد توصيلها. تكون أفضل طريقة هي متابعة الجراحة بالأدوية لتقليل خطر تكرارها.[4]

ث. زراعة الخلايا الجذعية

تشمل الخلايا المشاركة في العملية الفيزيولوجية المرضية لـ IBD الخلايا الالتهابية في الصفيحة المخصوصة lamina propria والخلايا الميزانشيمية المعوية والخلايا الظهارية المعوية intestinal epithelial cells (IECs)، ولذلك فإن الخلايا الجذعية المكونة للدم haematopoietic stem cells (HSCs)، والخلايا الجذعية الميزانشيمية mesenchymal stem cells (MSCs)، والخلايا الجذعية المعوية intestinal stem cells (ISCs) هي مرشحة لعلاج IBD.[4]

1. زرع (HSCs) Haematopoietic stem cells:

تتمتع HSCs بالقدرة على الانتقال إلى الأنسجة المصابة وتسهيل تجديد الأنسجة وتجديدها وتوليدها. نختار عادةً HSCs ذاتية المنشأ لزراعة HSC transplantation (HSCT) بسبب اضطرابات الجهاز الهضمي وحتى ظهور IBD بعد HSCT الخيفي. يعيد HSCT الذاتي بناء الجهاز المناعي للمضيف عن طريق توليد خلايا ليمفاوية جديدة متحملة ذاتياً بعد الإزالة الناجمة عن العلاج الكيميائي للخلايا الليمفاوية ذاتية التفاعل. تكون المصادر النسيجية لـ HSCs للاستخدام العلاجي مستمدة بشكل رئيسي من نقي العظم والحبل السري والدم المحيطي، مع وجود العلامة الأكثر نوعية للبروتين السكري على سطح الخلية CD34.[4]

2. زرع (MSCs) Mesenchymal stem cells:

تكون المصادر النسيجية الرئيسية لـ MSCs المستخدمة للعلاج هي نقي العظم والحبل السري والأنسجة الدهنية ومصادر أخرى مثل الغشاء الأمنيوسي والغشاء الجنيني. أظهرت كل من الخلايا الجذعية المشتقة من الدهون adipose-derived stem cells (ADSCs) والخلايا الجذعية الميزانشيمية لنقي العظم (BMSCs) bone marrow mesenchymal stem cells الخصائص المورفولوجية والمناعية لـ MSCs، مع تعبير إيجابي عن علامات MSCs وتعبير سلبي عن العلامات المكونة للدم. بالمقارنة مع BMSCs، يمكن أن تفرز ADSCs مستويات أعلى من السيتوكينات المضادة للالتهابات (IL-6 و TGF-β) المشاركة في تنظيم المناعة. ولذلك، قد يكون لدى ADSCs قدرة معدلة للمناعة أقوى من BMSCs.[4]

يمكن أن يؤدي زرع MSCs ذات التأثيرات المناعية إلى تعزيز إعادة تشكيل الظهارة المعوية، والتي من المتوقع أن تكون وسيلة فعالة لعلاج IBD. أظهرت البيانات السريرية المتوفرة التأثير العلاجي المحتمل لزراعة MSCs على مرض التهاب الأمعاء ومضاعفاته، ولكن لم تتم الموافقة عليها للاستخدام السريري. ولذلك، هناك حاجة إلى المزيد من الدراسات المعشاة ذات الشواهد لدعم البيانات لتطبيق زرع MSCs.[4]

مزيد من البيانات السريرية حول سلامة هذه الأدوية على المدى الطويل.

في عملية التقدم نحو تحقيق العلاج الشخصي والدقيق، هناك فرص وتحديات. يجب على الأطباء فهم الاستجابات ومضادات الاستطباب والطب المسند إلى الدليل لمختلف الأدوية والعلاجات بشكل كامل، وذلك لتطوير خطط علاج فردية بناءً على التقييم الشامل للمريض. يجب أن يكون العلاج مرناً ويتغير وفقاً لاستجابة المريض للعلاج. بالإضافة إلى ذلك، لا ينبغي إهمال التدبير الذاتي والمتابعة المنتظمة للمرضى. يعد التواصل في الوقت المناسب والتعاون الوثيق بين الأطباء والمرضى ضروريين بنفس القدر لاستراتيجيات العلاج الفعالة. وكل ما سبق يلعب دوراً ضرورياً في تحفيز والحفاظ على الهجوع لدى المرضى الذين يعانون من مرض التهاب الأمعاء.

المراجع:

- [1]. Hendrickson, B. et al., Clinical Aspects and Pathophysiology of Inflammatory Bowel Disease, *Clinical Microbiology Reviews*, 2002.
- [2]. Chang, J. et al., Pathophysiology of Inflammatory Bowel Disease, *The New England Journal of Medicine*, 2020.
- [3]. Friedrich, M. et al., Cytokine Networks in the Pathophysiology of Inflammatory Bowel Disease, *Immunity*, 2019.
- [4]. Cai, Z. et al., Treatment of Inflammatory Bowel Disease; A Comprehensive Review, *Frontiers in Medicine*, 2021

3. زرع (ISCs) Intestinal stem cells:

تتكون الظهارة المعوية من الزغابات والتجاويف التي تتجدد كل 2-6 أيام لدى الأفراد الأصحاء بسبب الانتشار المستمر لISCs في قاعدة تجويف الأمعاء. تتمتع ISCs بالقدرة على التجدد والتميز إلى أنواع مختلفة من IECs، مثل الخلايا الكأسية وخلايا الغدد الصماء وخلايا الحزم والخلايا الامتصاصية. يدمر IBD ظهارة الأمعاء، ولذلك يأمل الباحثون في تجديد وإصلاح ظهارة الأمعاء التالفة من خلال زرع ISCs المزروعة في الزجاج، وبالتالي تعزيز شفاء الغشاء المخاطي للمرضى الذين يعانون من مرض التهاب الأمعاء. لكن لا تزال زراعة ISCs في الزجاج تمثل تحدياً في زرع ISCs [4].

ج. العلاج بالإكسوزوم

الإكسوزومات عبارة عن حويصلات دقيقة نانوية الحجم يتم إطلاقها من أنواع مختلفة من الخلايا وتنتزع على نطاق واسع في السوائل البيولوجية، وهي تحتوي على عوامل تنظيمية مهمة تعمل على الخلايا المجاورة أو البعيدة من خلال النظام الجهازى وتعمل في مجموعة متنوعة من مسارات الإشارات البيولوجية. لقد ثبت أن الاستجابات المناعية بوساطة الإكسوزوم تلعب دوراً مهماً في إمرضية IBD [4].

يمكن للإكسوزومات المشتقة من الخلايا المناعية (مثل البلاعم والوحيدات والخلايا التغصنية) أن تتجنب عملية الإزالة بواسطة الجهاز المناعي، وبالتالي إطالة دورتها ومدة عملها. أبلغ أن الإكسوزومات التي تنتجها الخلايا التغصنية المعالجة ب IL-10 تمنع التهاب القولون في نموذج الفأر [4].

VII. خاتمة واستنتاجات

في الوقت الحاضر، يعد علاج مرض التهاب الأمعاء IBD دوائياً في المقام الأول، ويتكون بشكل أساسي من الأمينوساليسيلات، وCSS، ومعدلات المناعة، والعوامل البيولوجية. ولكن يفشل عدد كبير من المرضى في تحقيق هجوع سريري بعد العلاج، أو يفقدون الاستجابة مع مرور الوقت. بالإضافة إلى ذلك، هناك حاجة إلى