

Agnieszka Jankowska,
Magdalena Słomińska-Frączek,
Karolina Śledzińska,
Magdalena Góra-Gębka,
Piotr Landowski,
Grażyna Sikorska-Wiśniewska,
Aneta Ciechanowska-Myszka,
Barbara Kamińska,
Anna Liberek

Katedra i Klinika Pediatrii, Gastroenterologii,
Hepatologii i Żywienia Dzieci,
Gdański Uniwersytet Medyczny

Cechy uszkodzenia wątroby w momencie rozpoznania nieswoistego zapalenia jelit u dzieci. Obserwacje jednego ośrodka

The features of liver lesions in children at the time of diagnosis of inflammatory bowel disease. Observations from one medical center

STRESZCZENIE

Wstęp: W przebiegu nieswoistych zapaleń jelit stosunkowo często procesem chorobowym objęte są inne narządy, w tym wątroba.

Cel pracy: Ocena częstości występowania biochemicznych cech uszkodzenia wątroby w momencie rozpoznania nieswoistego zapalenia jelit (NZJ) u dzieci.

Materiał i metody: Analizą objęto 49 dzieci z NZJ w wieku 2–18 lat. U wszystkich chorych przeprowadzono badanie kliniczne oraz diagnostykę laboratoryjną [między innymi aktywność aminotransferazy alaninowej (ALT) i asparaginowej (AST), gammaglutamylotranspeptydazy (GGTP) i stężenie bilirubiny w surowicy krwi]. Rozpoznanie choroby podstawowej ustalono na podstawie badania endoskopowego przewodu pokarmowego oraz oceny histopatologicznej wycinków błony śluzowej jelita. Jako podstawowe kryterium uszkodzenia wątroby przyjęto wartości aktywności ALT powyżej 45 j./l.

Wyniki: Podwyższoną aktywność ALT stwierdzono u 16 badanych dzieci (32%) z nieswoistymi zapaleniami jelit. Aktywność ALT mieściła się w granicach 45–157 j./l; średnio $75,8 \pm 40$ j./l.

Wnioski: U pacjentów pediatrycznych z nieswoistymi zapaleniami jelit stosunkowo często, już w momencie rozpoznania, obserwuje się cechy uszkodzenia wątroby.

U wszystkich chorych z nieswoistymi zapaleniami jelit należy monitorować parametry funkcji wątroby w celu wczesnego rozpoznania współistniejących powikłań hepatologicznych.

Obserwacje poczynione w niniejszym badaniu mają jedynie charakter wstępny i zobowiązują do pogłębienia diagnostyki „hepatologicznej” w celu ustalenia szczegółowego rozpoznania i wdrożenia właściwego leczenia. Konieczne są dalsze badania obejmujące liczniejsze grupy dzieci chorych na nieswoiste zapalenia jelit.

Forum Medycyny Rodzinnej 2013, tom 7, nr 5, 244–250

słowa kluczowe: nieswoiste zapalenia jelit, wątroba, dzieci

Adres do korespondencji:
dr n. med. Agnieszka Jankowska
Katedra i Klinika Pediatrii, Gastroenterologii,
Hepatologii i Żywienia Dzieci, GUMed
ul. Nowe Ogrody 1–6, 80–803 Gdańsk
tel./faks: 58 762 02 36
e-mail: ajankowska@gumed.edu.pl

Copyright © 2013 Via Medica
ISSN 1897–3590

ABSTRACT

Introduction: Patients with inflammatory bowel diseases (IBD) often develop complications involving other organs, including the liver.

Aim of study: To assess the prevalence of elevated liver enzymes in children suffering from inflammatory bowel disease (IBD).

Material and methods: We analyzed a group of 49 patients with IBD from 2 to 18 years old. Each patient had physical examination done, medical history taken and laboratory tests performed [alanine transaminase (ALT), aspartate transaminase (AST), gamma glutamyltranspeptidase (GGTP), bilirubin]. The diagnosis of IBD was based on endoscopic and histopathological criteria.

The liver damage was recognized when activity of ALT was above 45 U/l.

Results: Increased liver enzymes activity was found in a group of 32% of patients with IBD.

The activity of ALT ranged from 54 to 157 U/l.

Conclusions: 1. In pediatric population with inflammatory bowel diseases the liver damage might be present at the very beginning of the IBD. 2. In all the patients with IBD liver enzymes activity ought to be monitored in order to recognize hepatic complications. 3. Observations of this study oblige to extend diagnostic procedures enabling accurate recognition and appropriate treatment.

Forum Medycyny Rodzinnej 2013, vol 7, no 5, 244–250

key words: inflammatory bowel diseases, liver, children

WSTĘP

Nieswoiste zapalenia jelit (NZJ) to grupa pierwotnych, przewlekłych chorób zapalnych przewodu pokarmowego, obejmująca wrzodzące zapalenie jelita grubego (WZJG), chorobę Leśniowskiego-Crohna oraz inne, rzadziej występujące, niespecyficzne zapalenia jelit: mikroskopowe zapalenie jelit — kolagenowe i limfocytarne, eozynofilowe zapalenie przewodu pokarmowego, chorobę Behçeta, zapalenie zbiornika jelitowego Poucha (*pouchitis*) oraz wrzód samotny odbytnicy [1–5].

Nieswoiste zapalenia jelit występują u pacjentów w różnym wieku. Dane epidemiologiczne wskazują, że 30% chorych stanowią dzieci i młodzież w wieku 10–19 lat [6].

Etiopatogeneza NZJ nadal nie jest w pełni poznana. Uważa się, że u osób predysponowanych genetycznie, pod wpływem czynników środowiskowych, z udziałem mikroorganizmów (szczególnie bakterii), dochodzi

do zaburzenia procesów immunologicznych [7–11]. Nie bez znaczenia jest również wpływ diety, zwłaszcza dodatków do żywności (tak zwanych polepszaczy) i nadmiernie dużego spożycia kwasów tłuszczowych omega-6 [12].

Obraz kliniczny NZJ jest zróżnicowany i charakteryzuje się występowaniem okresów zaostrzeń i nawrotów. Do najczęściej obserwowanych objawów należą: bóle brzucha oraz biegunka z obecnością śluzu i krwi w stolcu.

W przebiegu nieswoistych zapaleń jelit stosunkowo często występują objawy spoza przewodu pokarmowego. Wśród nich należy wymienić przede wszystkim: zaburzenia rozwoju fizycznego, dojrzewania płciowego, choroby wątroby i dróg żółciowych, układu moczowego, zaburzenia hematologiczne, zmiany skórne i stawowe, powikłania okulistyczne, a także onkologiczne [13–15].

Szacuje się, że częstość występowania patologii w zakresie wątroby i dróg żółciowych w przebiegu NZJ dotyczy około 5% chorych

dorosłych [16]. Niejednokrotnie nieprawidłowe parametry funkcji wątroby obserwuje się już w chwili rozpoznania NZJ. Mają one najczęściej charakter przejściowy i zwykle korelują z aktywnością choroby podstawowej [17, 18], aczkolwiek dostępne dane nie są jednoznaczne [19]. Nadal bardzo nieliczne prace omawiają to zagadnienie u dzieci [20].

Celem pracy była ocena częstości występowania biochemicznych cech uszkodzenia wątroby w momencie rozpoznania nieswoistego zapalenia jelit u dzieci.

MATERIAŁ I METODY

Analizą objęto 49 dzieci z NZJ, 32 chłopców i 17 dziewczynek, w wieku 2–18 lat (średnia wieku $13,84 \pm 5$ lat), hospitalizowanych w latach 2006–2010 w Katedrze i Klinice Pediatrii, Gastroenterologii, Hepatologii i Żywienia Dzieci Gdańskiego Uniwersytetu Medycznego. U 27 pacjentów rozpoznano chorobę Leśniowskiego-Crohna (15 chłopców, 12 dziewczynek; średnia wieku $14,5 \pm 5,6$ roku), u 22 wrzodziejące zapalenie jelita grubego (WZJG) (17 chłopców i 5 dziewczynek; średnia wieku $13,5 \pm 4,2$ lat).

Wobec obiektywnych trudności w jednoznacznej ocenie czasu trwania objawów klinicznych mogących sugerować rozpoznanie NZJ, dla potrzeb prowadzonej analizy, jako początek choroby uznano moment postawienia diagnozy (NZJ). W badaniu podmiotowym zwrócono szczególną uwagę na ewentualne stosowanie leków o działaniu potencjalnie hepatotoksycznym w okresie poprzedzającym rozpoznanie NZJ.

Rozpoznanie choroby podstawowej ustalano na podstawie:

- obrazu klinicznego;
- badań laboratoryjnych;
- badania endoskopowego przewodu pokarmowego (kolonoskopia pełna);
- oceny histopatologicznej wycinków błony śluzowej jelita.

W ocenie aktywności WZJG zastosowano skalę Truelove-Wittsa, zaś choroby Leśniow-

skiego-Crohna skalę PCDAI według Hyamsa (*Pediatric Crohn's Disease Activity Index*) [21, 22].

Dodatkowo, u wszystkich chorych:

- oceniono biochemiczne parametry funkcji wątroby i dróg żółciowych: aktywność w surowicy aminotransferazy alaninowej (ALT) i asparaginowej (AST), gammaglutamylotranspeptydazy (GGTP), fosfatazy alkalicznej (ALP), stężenie bilirubiny całkowitej i jej frakcji w surowicy krwi;
- wykonano badanie ultrasonograficzne jamy brzusznej.

Jako podstawowe kryterium uszkodzenia wątroby przyjęto wartość aktywności ALT powyżej 45 j./l. W przypadku wykazania podwyższonej aktywności ALT przeprowadzano diagnostykę różnicową w celu wykluczenia współistnienia zakażeń wirusami hepatotropowymi oraz wybranych zaburzeń metabolicznych. W uzasadnionych przypadkach poszerzono diagnostykę o badania poziomu gammaglobulin i immunoglobuliny klasy G (IgG), obecności autoprzeciwciał tkankowych [przeciwjądrowe (ANA), przeciw mięśniom gładkim (SMA), wątrobowo-nerkowe przeciwciała przeciwmikrosomalne (LKM), przeciwciała przeciw cytoplazmie neutrofilów (ANCA)] w surowicy chorych dzieci.

Charakterystykę badanej grupy przedstawia tabela 1.

WYNIKI

Podwyższoną aktywność ALT w chwili rozpoznania NZJ stwierdzono u ponad 32% (16/49) badanych dzieci: 9 z chorobą Leśniowskiego-Crohna (4 chłopców i 5 dziewczynek; średnia wieku 13,7) i 7 z WZJG (3 chłopców i 4 dziewczynki; średnia wieku 12,3 roku). Aktywność ALT w całej grupie dzieci z NZJ mieściła się w granicach 42–157 j./l (średnio $75,8 \pm 40$ j./l); 43–150 j./l (średnio $69,3 \pm 35$ j./l) u chorych z chorobą Leśniowskiego-Crohna oraz 42–157 (średnio $84,8 \pm 49$ j./l) u dzieci z WZJG. Mimo iż wyższe wartości występowały u chorych z WZJG, w porównaniu do pacjentów z chorobą Leśniowskiego-Crohna,

Tabela 1

Charakterystyka badanej populacji dzieci z nieswoistymi zapaleniami jelit

	Pacjenci z wrzodziejącym zapaleniem jelit	Pacjenci z chorobą Leśniowskiego-Crohna	Pacjenci z nieswoistym zapaleniem jelit
Liczba pacjentów	22	27	49
Chłopcy	17	15	32
Dziewczynki	5	12	17
Średnia wiek (lata)	13,5 ± 4,2	14,5 ± 5,6	13,84 ± 5

Tabela 2

Wyniki badań laboratoryjnych w badanej grupie dzieci z nieswoistymi zapaleniami jelit

Badana grupa	ALT [j./l]	AST [j./l]	GGTP [j./l]	ALP [j./l]	T bil [mg/dl]
NZJ	69,3 ± 35 (43–150)	79,8 ± 39,19 (40–155)	81,4 ± 77,9 (19–305)	193 ± 67,07 (90–315)	0,8 ± 0,23 (0,5–1,4)
WZJG	84,8 ± 49 (42–157)	68,28 ± 32,9 (40–132)	114,71 ± 101,22 (21–305)	196,57 ± 75,81 (90–350)	0,95 ± 0,21 (0,8–1,4)
Choroba Leśniowskiego-Crohna	69,3 ± 35 (43–150)	87,33 ± 41,47 (50–155)	56,44 ± 35,98 (19–125)	190,33 ± 64,06 (107–290)	0,75 ± 0,22 (0,5–1,2)

NZJ — nieswoiste zapalenie jelit, WZJG — wrzodziejące zapalenie jelita grubego, ALT — aminotransferaza alaninowa, AST — aminotransferaza asparaginowa, GGTP — gammaglutamylotranspeptydazy, ALP — fosfataza alkaliczna, T bil — stężenie bilirubiny całkowitej. W nawiasach podano zakres wartości

różnica nie osiągnęła istotności statystycznej ($p > 0,5$).

U jednego dziecka z NZJ stwierdzono podwyższoną aktywność GGTP, u pozostałych pacjentów nie stwierdzono innych, istotnych laboratoryjnych wykładników uszkodzenia wątroby ani cech cholestazy (poziom bilirubiny całkowitej w surowicy krwi, aktywność GGTP, ALP). W przebiegu diagnostyki różnicowej nie potwierdzono także współistnienia infekcyjnych i metabolicznych chorób wątroby u żadnego dziecka z analizowanej grupy.

U jednego pacjenta z umiarkowaną aktywnością choroby Leśniowskiego-Crohna, poza podwyższoną aktywnością ALT, obserwowano także nieznaczny wzrost poziomu gammaglobulin w elektroforezie białek i IgG w surowicy krwi, jednak badania w kierunku obecności autooprzeciwciał i dalsza obserwacja kliniczna nie potwierdziły u tego chorego podejrzenia procesu autoimmunizacyjnego.

Tabela 2 przedstawia wyniki badań laboratoryjnych w badanej grupie dzieci z NZJ.

W badaniu ultrasonograficznym jamy brzusznej u żadnego z badanych dzieci nie wykazano patologii w obrazie wątroby i dróg żółciowych.

DYSKUSJA

Pierwsze doniesienia na temat współistnienia uszkodzenia wątroby i NZJ pochodzą z 1873 r. [23]. Obserwacje kliniczne wskazują, że proces chorobowy w tej grupie pacjentów obejmować może zarówno mięsz z wątroby, jak i drogi żółciowe. Spektrum współistniejących z NZJ zaburzeń ze strony wątroby i dróg żółciowych obejmuje przede wszystkim stwardniające zapalenie dróg żółciowych (PSC, *primary sclerosing cholangitis*), ale także stłuszczenie wątroby, autoimmunizacyjne zapalenie wątroby (AIH, *autoimmune hepatitis*), marskość wątroby czy raka dróg żółciowych (CC, *cholangiocarcinoma*) [24].

W doniesieniach Rieglera i wsp. wykładniki uszkodzenia wątroby i dróg żółciowych obserwowano u około 12% chorych z NZJ, przy czym częściej patologia dotyczyła dróg żółciowych

niż samego miększu wątroby [25]. Podobne obserwacje innych autorów dotyczą głównie chorych dorosłych. Jednak w związku z coraz częściej rozpoznawanymi NZJ także u dzieci, zagadnienie uszkodzenia wątroby w tej grupie wiekowej wymaga szczególnej uwagi [26].

W badaniu własnym oceniono częstość występowania biochemicznych wykładników uszkodzenia wątroby u dzieci w chwili ustalenia rozpoznania NZJ. U ponad 32% badanych obserwowano podwyższoną aktywność aminotransferazy alaninowej. Nie stwierdzono istotnej różnicy w częstości występowania podwyższonej aktywności ALT między dziećmi, u których rozpoznano WZJG a dziećmi ze zdiagnozowaną chorobą Leśniowskiego-Crohna. Obserwacje powyższe są zgodne z doniesieniami innych autorów [19, 27]. Podkreślenia wymaga fakt, że niniejsze badanie przeprowadzono w momencie rozpoznania NZJ, w związku z tym nie analizowano zjawiska jatrogennych powikłań hepatologicznych opisywanych w przebiegu terapii chorych z NZJ (przede wszystkim azatiopryna) [28–30].

W piśmiennictwie najczęściej opisywanym problemem hepatologicznym, współwystępującym z NZJ, a zwłaszcza WZJG, jest stwardniające zapalenie dróg żółciowych (PSC) [31–32]. Jak podaje Mendes i wsp., schorzenie to dotyczy 4,5% pacjentów z NZJ [19]. Doniesienia innych autorów wskazują natomiast na stosunkowo częste współistnienie autoimmunizacyjnego zapalenia wątroby, około 15% chorych dorosłych z WZJG [33, 34]. Jakkolwiek patogeniza współistnienia NZJ i chorób wątroby (szczególnie WZJG i PSC) nadal pozostaje nie w pełni poznana, rozważania dotyczą przede wszystkim podłoża autoimmunologicznego obu schorzeń oraz udziału mikroorganizmów, dla których objęta procesem zapalnym błona śluzowa jelita jest bardziej przepuszczalna [35].

Według Bernstein i wsp. u dzieci z NZJ powikłania pozajelitowe występują rzadziej niż u dorosłych i obserwowane są zazwyczaj w okresach zaostrzeń choroby [36], mogą

one jednak również wyprzedzać objawy ze strony jelit. Mniejsza częstość objawów pozajelitowych w wieku rozwojowym wiąże się przede wszystkim z krótszym czasem trwania choroby. Badania Grzybowskiej i wsp., przeprowadzone w jednym z polskich ośrodków gastroenterologicznych, wskazują, że PSC występuje u 10% dzieci z WZJG [20]. Autorzy brytyjscy podają natomiast, iż PSC występuje częściej u pacjentów z WZJG, u których przebieg choroby jelit jest „niemy”, jako pierwsza manifestacja schorzenia z zajęciem zbiornika jelitowego (pouchitis) oraz współistniejącymi innymi objawami pozajelitowymi [33].

Uważa się, że ryzyko wystąpienia uszkodzenia wątroby i dróg żółciowych w przebiegu WZJG wzrasta wraz z czasem trwania choroby podstawowej [25]. Obserwacje te nie są tak jednoznaczne w odniesieniu do choroby Leśniowskiego-Crohna, w której większe ryzyko wystąpienia nieprawidłowych parametrów biochemicznych funkcji wątroby notowano w początkowym okresie choroby [25]. Ponadto, doniesienia z ostatnich lat wskazują, że większe ryzyko wystąpienia patologii wątroby istnieje u chorych z umiarkowaną i ciężką postacią WZJG, natomiast zajęcie dróg żółciowych obserwowano także w okresie remisji [25]. Jednak w opublikowanym przez Mendes i wsp. badaniu nie stwierdzono istotnej zależności między aktywnością NZJ a wartościami aktywności enzymów wątrobowych [19].

W badaniu własnym u wszystkich pacjentów zapalenie jelit, w chwili rozpoznania, miało charakter łagodny lub umiarkowany, a młody wiek chorych, krótki czas obserwacji oraz jedynie jednorazowe oznaczenie aktywności ALT, nie pozwalają na ustalenie, czy zachodzą podobne korelacje.

Różnorodność analizowanych przez poszczególnych autorów parametrów oceniających funkcję wątroby stwarza trudności interpretacyjne przy porównywaniu wyników badań.

Riegler i wsp. za najważniejsze wskaźniki uznali: aktywność ALT u chorych z chorobą

Leśniowskiego-Crohna oraz przejaśnienie mięszu wątroby w obrazie USG u chorych z WZJG [25]. Navaneethan i wsp. na podstawie nieprawidłowych wyników badań biochemicznych (LFTs, *liver function tests*): AST, ALT, ALP, poziom bilirubiny, wyróżnili trzy grupy pacjentów [37]. Do pierwszej zaliczyli chorych, u których stwierdzono odchylenia w jakimkolwiek z ocenianych parametrów, do drugiej pacjentów z cechami zapalenia wątroby, gdy aktywność AST i ALT przekraczała m.in. dwukrotnie wartości prawidłowe. Trzecią grupę stanowili chorzy z cholestazą rozpoznawaną, gdy aktywność ALP przekraczała 1,5 raza wartości prawidłowe. W przypadku utrzymywania się nieprawidłowych wyników LFTs do 3 miesięcy, traktowano je jako przejściowe, natomiast gdy odchylenia biochemiczne utrzymywały się dłużej — jako przewlekłe [37]. Na podstawie powyższych kryteriów za najczęstsze patologie wątroby i dróg żółciowych współistniejące z NZJ uznano przejściowe, nieprawidłowe LFTs, następnie stłuszczenie wątroby, uszkodzenie indukowane lekami oraz wirusowe zapalenie o etiologii HBV i/lub HCV [37].

Należy podkreślić, że obserwacje ostatnich lat wskazują, że zakres aktywności ALT uznawany za prawidłowy w populacji pediatrycznej budzi uzasadnione zastrzeżenia. Schwimmer i wsp. w analizie obejmującej 982 dzieci wykazali, że jako zakres referencyjny aktywności ALT należy

rozważyć przyjęcie wartości do 22 j./l u dziewczynki i do 26 j./l dla chłopców [38]. W świetle tych doniesień populacja dzieci z NZJ, która może wymagać specjalistycznej opieki hepatologicznej, jest znacznie liczniejsza.

Cytowane dane z piśmiennictwa oraz obserwacje własne wyraźnie wskazują na konieczność oceny funkcji wątroby u pacjentów z nieswoistymi zapaleniami jelit, nie tylko w trakcie leczenia choroby podstawowej, ale także w chwili rozpoznania. Konieczne są dalsze badania mające na celu ocenę rzeczywistej częstości oraz spektrum powikłań hepatologicznych u dzieci z nieswoistymi zapaleniami jelit.

WNIOSKI

U pacjentów pediatrycznych z nieswoistymi zapaleniami jelit stosunkowo często już w momencie rozpoznania obserwuje się cechy uszkodzenia wątroby.

U wszystkich chorych z nieswoistymi zapaleniami jelit należy monitorować parametry funkcji wątroby w celu wczesnego rozpoznania współistniejących powikłań hepatologicznych.

Obserwacje poczynione w niniejszym badaniu mają jedynie charakter wstępny i zobowiązują do pogłębienia diagnostyki „hepatologicznej” w celu ustalenia szczegółowego rozpoznania i wdrożenia właściwego leczenia.

Konieczne są dalsze badania obejmujące liczniejsze grupy dzieci chorych na nieswoiste zapalenia jelit.

PIŚMIENNICTWO

1. Lee C.M., Changchien C.S., Chen P.C. i wsp. Eosinophilic gastroenteritis: 10 Years experience. *Am. J. Gastroenterol.* 1993; 88: 70–74.
2. Landowski P. Atypowe postaci przewlekłego nieswoistego zapalenia jelita grubego. [W:] *Choroby jelita grubego u dzieci*, Korzon M., Kamińska B., Szarszewski A. (red.). Wydawnictwo Adam Marszałek 2004, 65–77.
3. Sakane T., Takeno M., Suzuki N., Inaba G. Behcet's disease. *N. Engl. J. Med.* 1999; 341: 1284–1291.
4. Macafee D.A.L., Abercrombie J.F., Maxwell-Armstrong C. Pouchitis. *Colorectal Disease* 2004; 6: 142–152.
5. Keighley M.R.B., Shouler P. Clinical and manometric features of the solitary rectal ulcer syndrome. *Dis. Colon. Rectum.* 1984; 27: 507–512.
6. Büller H.A. Problems in diagnosis of IBD in children. *Neth. J. Med.* 1997; 50: S8–S11.
7. Bartnik W. Inflammatory bowel disease. *J. Physiol. Pharmacol.* 2003; 54: 205–210.
8. Blumberg R.S., Strober W. Prospects for research in inflammatory bowel disease. *JAMA* 2001; 285: 643–647.
9. Ryzko J. Nieswoiste zapalenia jelit u dzieci. *Przegl. Ped.* 1999; 29: 288–295.

10. Radwan P. Etiopatogeneza nieswoistych zapaleń jelit. *Med. Sci. Rev.* 2000; 1: 41–46.
11. Fiocchi C. Inflammatory bowel disease: Etiology and pathogenesis. *Gastroenterology* 1998; 115: 182–205.
12. Reif S. Pre-illness dietary factors in inflammatory bowel disease. *Gut* 1997; 40: 754–760.
13. Loftus Jr. E.V. Epidemiology and risk factors for colorectal dysplasia and cancer in ulcerative colitis. *Gastroenterol. Clin. North. Am.* 2006; 35: 517–531.
14. Jess T., Gomborg M., Matzen P., Munkholm P., Sørensen T.I. Increased risk of intestinal cancer in Crohn's disease: A meta-analysis of population-based cohort studies. *Am. J. Gastroenterol.* 2005; 100: 2724–2729.
15. Canavan C., Abrams K.R., Mayberry J. Meta-analysis: Colorectal and small bowel cancer risk in patients with Crohn's disease. *Aliment. Pharmacol. Ther.* 2006; 23: 1097–1104.
16. Smyth C., Kelleher D., Keeling P.W. Hepatic manifestations of gastrointestinal diseases. Inflammatory bowel disease, celiac disease, and Whipple's disease. *Clin. Liver Dis.* 2002; 6: 1013–1032.
17. Loftus E.V. Jr, Sandborn W.J., Lindor K.D., LaRusso N.F. Interactions between chronic liver disease and inflammatory bowel disease. *Inflamm. Bowel Dis.* 1997; 3: 288–302.
18. Broomé U., Glaumann H., Hellers G. i wsp. Liver disease in ulcerative colitis: An epidemiological and follow-up study in the county of Stockholm. *Gut* 1994; 35: 84–89.
19. Mendes F.D., Levy C., Enders F.B. i wsp. Abnormal hepatic biochemistries in patients with inflammatory bowel disease. *Am. J. Gastroenterol.* 2007; 102: 344–350. Epub 2006 Nov 13.
20. Grzybowska-Chlebówczyk U., Woś H., Kajor M., Holon M., Więcek, S., Szymańska M. Stwardniające zapalenie dróg żółciowych w przebiegu nieswoistych zapaleń jelit u dzieci. *Pediatr. Współcz.* 2007; 9: 211–213.
21. Truelove S.C., Witts L.J. Cortisone in ulcerative colitis; preliminary report on a therapeutic trial. *Br. Med. J.* 1954; 2: 375–378.
22. Hyams J.S., Ferry G.D., Mandel F.S. i wsp. Development and validation of a pediatric Crohn's disease activity index. *J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr.* 1991; 12: 439–447.
23. Thomas C.H. Ulceration of the colon with a much enlarged fatty liver. *Trans. Pathol. Soc. Phil* 1873; 4: 87–88.
24. Riad M., Rahhal M.D., Bishop W.P. Initial clinical experience with allopurinol-thiopurine combination therapy in pediatric inflammatory bowel disease. *Inflamm. Bowel Dis.* 2008; 14: 1678–1682.
25. Riegler G., D'Incà R., Sturniolo G.C. i wsp. Hepatobiliary alterations in patients with inflammatory bowel disease: a multicenter study. *Caprilli & Gruppo Italiano Studio Colon-Retto. Scand. J. Gastroenterol.* 1998; 33: 93–98.
26. Cosgrove M., Al-Atia R.F., Jenkins H.R. The epidemiology of paediatric inflammatory bowel disease. *Archives of Disease in Childhood* 1996; 74 (3 supl.): 460–461.
27. Loftus E.V. Jr. Management of extraintestinal manifestations and other complications of inflammatory bowel disease. *Curr. Gastroenterol. Rep.* 2004; 6: 506–513.
28. Khokhar O.S., Lewis J.H. Hepatotoxicity of agents used in the management of inflammatory bowel disease. *Dig. Dis.* 2010; 28: 508–518. Epub 2010 Sep 30.
29. Coffin C.S., Fraser H.F., Panaccione R., Ghosh S. Liver diseases associated with anti-tumor necrosis factor-alpha (TNF- α) use for inflammatory bowel disease. *Inflamm. Bowel. Dis.* 2011; 17: 479–484.
30. Beaugerie L., Gerbes A.L. Liver dysfunction in patients with IBD under immunosuppressive treatment: do we need to fear? *Gut.* 2010; 59: 1310–1311.
31. Schrupf E., Elgjo K., Fausa O. i wsp. Sclerosing cholangitis in ulcerative colitis. *Scand. J. Gastroenterol.* 1980; 15: 689–697.
32. Shepherd H.A., Selby W.S., Chapman R.W. i wsp. Ulcerative colitis and persistent liver dysfunction. *Q. J. Med.* 1983; 52: 503–513.
33. Saich R., Chapman R. Primary sclerosing cholangitis, autoimmune hepatitis and overlap syndromes in inflammatory bowel disease. *World J. Gastroenterol.* 2008; 14: 331–337.
34. Knight C., Murray K.F. Hepatobiliary associations with inflammatory bowel disease. *Expert Rev. Gastroenterol. Hepatol.* 2009; 3: 681–691.
35. Chapman R.W., Cottone M., Selby W.S., Shepherd H.A., Sherlock S., Jewell D.P. Serum autoantibodies, ulcerative colitis and primary sclerosing cholangitis. *Gut* 1986; 27: 86–91.
36. Bernstein C.N. Extraintestinal manifestations of inflammatory bowel disease. *Curr. Gastroenterol. Rep.* 2001; 3: 477–478.
37. Navaneethan U., Remzi F.H., Nutter B., Fazio V.W., Shen B. Risk factors for abnormal liver function tests in patients with ileal pouch — anal anastomosis for underlying inflammatory bowel disease. *Am. J. Gastroenterol* 2009; 104: 2467–2475. Epub 2009 Jun 23.
38. Schwimmer J.B., Dunn W., Norman G.J. i wsp. SAFETY study: Alanine aminotransferase cutoff values are set too high for reliable detection of pediatric chronic liver disease. *Gastroenterology* 2010; 138: 1357–1364.