

Skuteczność różnych metod leczenia przewlekłej zapalnej choroby jelit u psów

ANDRZEJ RYCHLIK, RENATA NIERADKA, ANDRZEJ DEPTA,
ARTUR PALUSZEWSKI, KAROLINA SARTI

Zespół Diagnostyki Klinicznej Katedry Nauk Klinicznych Wydziału Medycyny Weterynaryjnej UWM w Olsztynie,
ul Oczapowskiego 14, 10-957 Olsztyn

Rychlik A., Nieradka R., Depta A., Paluszewski A., Sarti K.

Efficacy of different treatment methods in dogs' inflammatory bowel disease

Summary

The aim of study was to determine the effectiveness of different treatments of IBD in dogs, with special attention to treatment solely with mesalazine and its combination with intestinal diet in comparison to combined treatment with (amoxycilin, metoclopramide, famotidine) and intestinal diet alone. The research was carried out on 22 dogs of different sex divided in 4 groups. All dogs showed characteristic symptoms of small intestinal disease. In all groups clinical, hematological, biochemical, urine, endoscopic and histopathological examinations were carried out twice (before and after treatment). The most effective treatment of dogs' IBD was the application of mesalazine in combination with an intestinal diet. Pharmacological treatment supported with intestinal diet improved its effectiveness and excluded disease recidivism. Panendoscopic examination was demonstrated to be a useful method of examination in IBD diagnosis in dogs showing vomiting and small intestinal diarrhea. The collection of tissues with intestinal biopsy and histopathological analysis of samples enabled the credible diagnosis and treatment of dog IBD.

Keywords: inflammatory bowel disease, mesalazine, dogs, endoscopy

Przewlekła zapalna choroba jelit (PZCJ) u psów to zróżnicowana grupa zaburzeń jelitowych, charakteryzujących się naciekami komórkowymi błony śluzowej jelita w okolicy blaszki właściwej (1, 14, 16, 17, 27). Prawidłowe rozpoznanie PZCJ u psów we wszystkich ośrodkach gastroenterologicznych stawia się na podstawie wyników badań histopatologicznych (uzyskanych drogą biopsji jelita) i wykluczeniu znanych przyczyn stanu zapalnego jelit w oparciu o badania parazytologiczne i mikrobiologiczne kału oraz pokarmowy test prowokacyjny (4, 11, 13, 20).

Większość pacjentów z przewlekłą zapalną chorobą jelit wymaga leczenia farmakologicznego. Najczęściej podawanymi lekami u psów są kortykosteroidy, ponieważ ich działanie jest zarazem immunosupresyjne i przeciwzapalne (9, 10, 24, 25). Inne preparaty o działaniu immunosupresyjnym, jak azatiopryna, mogą być stosowane samodzielnie albo w połączeniu z kortykosteroidami. W związku z podejrzeniem istotnej roli bakterii w etiopatogenezie PZCJ często stosowane są chemioterapeutyki. Pośród nich najczęściej używane to metronidazol i amoksycylina (5, 21). Często te preparaty stosuje się w terapii standardowej w połączeniu z metoklopramidem, który reguluje perystaltykę żołądka i jelit, jednocześnie nie zaburzając innych funkcji przewodu pokarmowego. Dopełnieniem takiej terapii jest podawanie leku z grupy antagonistów receptorów histaminowych H_2 , np. famotydyny, który hamuje wydzielanie kwasu żołądkowego.

Podstawowym lekiem w leczeniu nieswoistych zapaleń jelit u ludzi są preparaty kwasu 5-aminosalicylowego

(5-ASA). Mesalazyna to nowsza pochodna kwasu 5-aminosalicylowego (19). Uwalnianie leku rozpoczyna się już w żołądku i może oddziaływać na zmiany zapalne w jelicie cienkim oraz grubym. Ta właściwość leku może być szczególnie przydatna u psów, u których częściej obserwuje się PZCJ dotyczące jelit cienkich (6, 13, 15). Mimo że różni autorzy zalecają stosowanie mesalazyny w leczeniu tego schorzenia, do tej pory brak jest szczegółowych badań dotyczących skuteczności stosowania tego preparatu w leczeniu PZCJ u psów.

Celem badań było określenie skuteczności różnych sposobów leczenia PZCJ u psów ze szczególnym uwzględnieniem zastosowania mesalazyny, jej połączenia z dietą leczniczą typu intestinal, w porównaniu z leczeniem łącznym kilkoma preparatami (amoksycylina, metoklopramid, famotydyna) oraz samej dietoterapii. Oceniono również przydatność panendoskopii z równoczesnym pobraniem materiału do badania histopatologicznego w rozpoznawaniu tego schorzenia.

Materiały i metody

Psy wstępnie zaklasyfikowane do badań wykazywały objawy charakterystyczne dla PZCJ, to jest przewlekłe wymioty i biegunki z jelit cienkich o zbliżonej częstotliwości i natężeniu. U wszystkich zwierząt wykonano badania rentgenologiczne i ultrasonograficzne narządów jamy brzusznej, parazytologiczne i mikrobiologiczne kału oraz pokarmowy test prowokacyjny. Przez okres jednego tygodnia podawano dietę zawierającą białko, którego pacjent wcześniej nie spożywał. Przeprowadzone badania

miały na celu wykluczenie pasożytniczych, infekcyjnych przyczyn PZCJ oraz nietolerancji pokarmowej. W wyniku takiego postępowania do doświadczenia zaklasyfikowano 22 psy, obu płci, o wadze od 10 do 30 kg, różnych ras, w wieku od trzech do ośmiu lat, pochodzące zarówno od właścicieli (12 zwierząt), jak i ze schroniska (10 zwierząt). Zwierzęta podzielono na cztery grupy.

Pierwszą grupę stanowiły 4 psy w wieku od trzech do dziesięciu lat. Psy poddano leczeniu antybiotykiem: amoksycyliną w dawce 15 mg/kg m.c. 2 × dz. – preparat Tamox, metoklopramidem w dawce 0,3 mg/kg m.c. 2 × dz. w postaci preparatu Metoclopramidum oraz famotydyną w dawce 0,5 mg/kg m.c. 2 × dz. – preparat Famogast. Wszystkie leki podawano przez okres 6 tygodni.

Drugą grupę stanowiło 7 psów w wieku 3-8 lat. Psy z tej grupy poddano leczeniu preparatem zawierającym mesalazynę w postaci preparatu Pentasa w dawce 12,5 mg/kg m.c. podzielonej na 2 podania w trakcie doby co 12 godzin przez okres 6 tygodni. Leczenie wspomagano dietą, podając zwierzętom powszechnie dostępną karmę przeznaczoną dla psów ze schorzeniami żołądkowo-jelitowymi (Eukanuba EVD Intestinal Formula for Dog).

Trzecia grupa obejmowała 5 psów od drugiego do siódmego roku życia. Zwierzęta poddano leczeniu przez 6 tygodni tylko preparatem zawierającym mesalazynę w postaci preparatu Pentasa w dawce 12,5 mg/kg m.c. podzielonej na 2 podania w trakcie doby co 12 godzin. Zwierzętom w trakcie doświadczenia nie zmieniano tradycyjnego sposobu żywienia.

Czwarta grupa składała się z 6 psów od drugiego do szóstego roku życia. Jediną podjętą terapią było podawanie zwierzętom, przez czas trwania doświadczenia (czyli 6 tygodni), powszechnie dostępnej karmy przeznaczonej dla psów z problemami żołądkowo-jelitowymi (Eukanuba EVD Intestinal Formula for Dog). Ilość karmy podawanej zwierzętom w grupie trzeciej i czwartej była zgodna z zaleceniami producenta.

Ostatecznie różna liczba zwierząt w grupach doświadczalnych wynika z braku zgody niektórych właścicieli na kontynuację leczenia i końcowe badania.

U wszystkich zwierząt doświadczalnych przeprowadzono badania kliniczne, hematologiczne, biochemiczne, endoskopowe oraz histopatologiczne przed rozpoczęciem leczenia i po jego zakończeniu. Po 6 tygodniach doświadczenia psy, którym podawano karmę leczniczą, powróciły do poprzedniego sposobu żywienia. Pacjenci wszystkich grup po leczeniu byli badani klinicznie co dwa tygodnie przez sześć miesięcy, aby określić skuteczność podjętej terapii (procent nawrotów).

Badania hematologiczne wykonano przy pomocy aparatu Horiba Abx Vet 16, oznaczając standardowe parametry.

W badaniach biochemicznych w osoczu uwzględniono aktywność aminotransferazy alaninowej (ALT), fosfatazy zasadowej (ALP) oraz poziomu glukozy (GLU), mocznika (UREA) i kreatyniny (CREA). Wskaźniki biochemiczne oznaczono aparatem Reflovet. Krew do badań pobierano z żyły przedramiennej zawsze w jednakowych warunkach.

Od każdego psa przed leczeniem i po jego zakończeniu pobierano mocz w celu określenia właściwości fizycznych i chemicznych oraz składników osadu moczu. Badanie przeprowadzono przy pomocy testów Multistix 10 SG przy użyciu aparatu Clinitec Status.

Endoskopię przeprowadzano wideoendoskopem giętkim Olympus GIF 145 o długości roboczej 1030 mm, średnicy 9,8 mm. Podczas każdego badania zawsze pobierano po cztery wycinki z dwunastnicy (po dwa z części zstępującej i wstępującej). Pobrane wycinki błony śluzowej dwunastnicy barwiono hematoksyliną i eozyną (HE). Uzyskane preparaty oceniano przy użyciu mikroskopu w różnych powiększeniach, określając rodzaj uszkodzenia morfologicznego oraz przy użyciu komputerowego programu analizy obrazu mikroskopowego (program komputerowy Lucia 3,52a) oceniano procentowy skład komórek w *lami-*

na propria i występowanie limfocytów śród nabłonkowych we wszystkich pobranych kosmkach określając indeks w przeliczeniu na 100 enterocytów nabłonka kosmków dwunastnicy.

Wyniki i omówienie

Objawy kliniczne biegunki z jelit cienkich w postaci rozrzedzenia kału (często podbarwionego krwią), zgazowanych, bolesnych i napiętych jelit, utraty masy ciała oraz wymiotów ustąpiły po zakończeniu leczenia całkowicie we wszystkich grupach, jednakże w różnym czasie. Najszybciej nastąpiło to w grupie II (po 7 dniach leczenia), a następnie III (po ok. 14 dniach od rozpoczęcia terapii). Najpóźniej objawy ustąpiły w grupie IV (po 21 dniach) i grupie I (po okresie 28 dni). U badanych zwierząt nie zaobserwowano objawów biegunki z jelit grubych.

W czasie sześciu miesięcy od zakończenia leczenia oceniano procent nawrotów objawów klinicznych w poszczególnych grupach. Nie zaobserwowano ich jedynie w grupie II. W grupie I wymioty i biegunka pojawiły się u wszystkich zwierząt (100% nawrotów), w grupie III stwierdzono 40% nawrotów, a w grupie IV – 67%. U wszystkich zwierząt z grup I, III i IV objawy ograniczone były tylko do wymiotów i biegunki z jelit cienkich.

Wyniki badań hematologicznych u psów wszystkich grup przed i po leczeniu nie wykazywały odchylenia od norm uznanych za fizjologiczne. Podobnie w badaniach biochemicznych wszystkie oznaczone parametry w poszczególnych grupach mieściły się w granicach wartości referencyjnych.

W wynikach badania moczu, zarówno fizycznych, chemicznych, jak i osadu, u wszystkich psów we wszystkich grupach, przed jak i po leczeniu, nie wykryto żadnych odchylenia od norm fizjologicznych.

Błona śluzowa jelit zwierząt doświadczalnych przed leczeniem wykazywała zmiany barwy od niewielkiego do znacznego zaczerwienienia, a jej powierzchnia była matowa i wykazywała różnego stopnia pofałdowanie, przypominając swoim wyglądem kostkę brukową. U wszystkich badanych zwierząt stwierdzono obecność wybroczyn i nadżerek. W części zstępującej dwunastnicy widoczne były grudki limfatyczne – kępki Peyera, twory o kształcie owalnym, kraterowatym, głębokości ok. 2-3 mm. U dwóch psów z grupy III, z najbardziej zaawansowanymi objawami klinicznymi, występowały naloty pseudodifteroidalne. Krwawienie po wykonaniu biopsji było nieznaczne. Przed zastosowaniem leczenia nie zaobserwowano większych różnic w obrazie makroskopowym błony śluzowej dwunastnicy pomiędzy grupami.

Po zakończeniu leczenia błona śluzowa dwunastnicy u wszystkich psów była koloru różowego, połyskująca. Pofałdowanie błony śluzowej było mniejsze, jednakże obecne u zwierząt we wszystkich grupach.

W ocenie histopatologicznej mianem ciężkiego (poważnego) nacieku określano stan, w którym następowało nagromadzenie bardzo dużej ilości komórek zapalnych prowadzące do uszkodzenia kosmków jelitowych, średnim (umiarkowanym) opisywano stan nagromadzenia wymienionych komórek wewnątrz kosmka bez uszkodzenia jego struktury, a niewielkim (nieznacznym) obraz mikroskopowy, w którym stwierdzano nieznacznie zwiększoną liczbę komórek zapalnych tylko w okolicy blaszki właściwej.

Tab. 1. Ocena makroskopowa i histopatologiczna błony śluzowej dwunastnicy badanych psów

Grupa	Nr psa	Przed leczeniem		Po leczeniu	
		Ocena makroskopowa	Ocena histopatologiczna	Ocena makroskopowa	Ocena histopatologiczna
I	A	++	++	++	++
	B	++	++	+	++
	C	+	++	n	++
	D	++	++	+	++
II	A	++	++	n	n
	B	++	++	n	n
	C	++/+	++	n	n
	D	+	++	n	+
	E	+	++	n	n
	F	+	++	n	n
	G	+	++	n	n
III	A	++	++/+	+	+
	B	+++	++	n	+
	C	+++	++	n	n
	D	++	++/+	n	n
	E	+	++	+/n	+
IV	A	+	+	+	+
	B	+	++	n	+
	C	+	++	+	++
	D	+	++	n	+
	E	++	++	+	++
	F	+	++	+/n	++

Objaśnienia: Ocena makroskopowa: n – brak zmian w obrazie makroskopowym błony śluzowej dwunastnicy (z wyjątkiem niewielkiego pofałdowania); + – lekkie pofałdowanie, lekkie zaczerwienienie; ++ – wyraźne pofałdowanie, znaczne zaczerwienienie, nieliczne wybroczyny; +++ – znaczne pofałdowanie, wyraźne zaczerwienienie, liczne wybroczyny. Ocena histopatologiczna: n – prawidłowa liczba komórek w okolicy *lamina propria*; + – naciek lekki (niewielki); ++ – naciek średni (umiarkowany); +++ – naciek ciężki (poważny)

W badaniu histopatologicznym biopsatów z błony śluzowej dwunastnicy badanych psów przed leczeniem stwierdzono zapalenie nieżytowe, przewlekłe, wytwórcze; zapalenia komórkowe, w tym: plazmocytarne, limfocytarne i limfocytarne-plazmocytarne. Nacieki komórkowe występowały głównie w *lamina propria* kosmków dwunastnicy, które ulegały nieznacznemu zniekształceniu, przekrwieniu lub dochodziło do zastojów chłonnicy. Procesy zapalne były obecne w głębszej części błony śluzowej, gdzie zazwyczaj występowały grudki limfatyczne. Ulegały one pobudzeniu i dochodziło do namnożenia się zwiększonej liczby komórek limfocytarnych. U pojedynczych psów stwierdzono komórki eozynochłonne. Efekty leczenia były widoczne w postaci odbudowy kosmków dwunastniczych oraz zmniejszenia liczby naciekających komórek w *lamina propria*. Zmniejszeniu ulegała przede wszystkim liczba plazmocytoz, natomiast liczba limfocytów wahała się w mniejszym zakresie. Najlepsze wyniki leczenia w ocenie nacieku komórkowego uzyskano

w grupie II gdzie u 6 z 7 psów stwierdzono prawidłową liczbę elementów komórkowych, a najgorsze efekty leczenia zaobserwowano w grupie I, gdzie klasyfikacja nacieku komórkowego nie uległa zmianie pomimo nieznacznego zmniejszenia liczby komórek zapalnych (tab. 1). W kosmkach jelitowych psów po zakończonej terapii stwierdzono także zwiększoną liczbę limfocytów śródnabłonkowych (najwięcej w grupie II – 7 do 16/100 limfocytów, a najmniej w grupie I – 5 do 7/100 limfocytów), które są odpowiedzialne za stan tolerancji pokarmowej.

Przeprowadzone badania kliniczne, laboratoryjne i endoskopowe psów poddanych różnym sposobom leczenia PZCJ jednoznacznie wykazały najwyższą skuteczność terapii w grupie II (mesalazyna łącznie z dietą typu intestinal). Potwierdzeniem tego było szybkie ustąpienie objawów klinicznych, brak nawrotów objawów klinicznych w postaci wymiotów i biegunki w okresie 6 miesięcy po leczeniu. Cipolla i współpracownicy, oceniając skuteczność leczenia niesterydowymi lekami przeciwzapalnymi PZCJ u ludzi, również analizowali natężenie i procent ustępowania objawów klinicznych (3). Potwierdzeniem dobrej oceny klinicznej był prawidłowy makroskopowy wygląd błony śluzowej jelit po leczeniu (tylko niewielkim pofałdowaniem jej powierzchni), a badania histopatologiczne wycinków błony śluzowej z dwunastnicy wykazały nieliczne komórki plazmatyczne w *lamina propria* z prawidłową liczbą limfocytów. W tej grupie po zastosowanym leczeniu dochodziło także do największego wzrostu liczby limfocytów śródnabłonkowych w kosmkach, co wskazuje, że tolerancja antygenowa na pokarm u tych zwierząt była najlepsza.

Nieco mniej efektywne jest podawanie samej mesalazyny (grupa III). Świadczy o tym ustąpienie objawów chorobowych po dwóch tygodniach leczenia, czterdziestoprocentowa ilość nawrotów oraz obraz histopatologiczny jelit potwierdzający znaczne zmniejszenie nacieków komórek zapalnych, ale z prawidłową ich liczbą tylko u dwóch pacjentów. Mesalazyna może być skutecznym lekiem w terapii przewlekłych stanów zapalnych jelit w związku z korzystnym jej działaniem poprzez ingerencję w metabolizm kwasu arachidonowego. W efekcie dochodzi do zablokowania produkcji leukotrienów, prostaglandyn, tromboksanów, czynnika aktywującego płytki, niektórych interleukin oraz zahamowania migracji komórek nacieku zapalnego. Aminosalicylany zapobiegają także miejscowemu uszkodzeniu tkanek, pełniąc rolę wymiatacza wolnych rodników tlenowych (uwolnionych przez aktywne neutrofile) i aktywując antyproteazy (2, 18, 26). Niektórzy autorzy donoszą o nefrotoksycznym działaniu pochodnych kwasu acetylosalicylowego po kil-

kumiesięcznym okresie ich stosowania u ludzi (7, 23). Przy braku zmian patologicznych w obrębie żołądka i ewentualnie niewielkich zmianach w przednim odcinku jelita cienkiego istniała możliwość wchłaniania preparatu i działania toksycznego na podatne narządy mięszo-we: nerki i wątrobę oraz rogówkę oka. Badania kliniczne i laboratoryjne nie wykazały ujemnego działania leku w przeprowadzonym doświadczeniu. Fakt ten może być związany z krótszym okresem podawania mesalazyny u psów w porównaniu do ludzi. Zgodnie z doniesieniami Hoffmanna i wsp. (12) oraz Jergensa i wsp. (15), okres podawania salicylanów u psów można ograniczyć do 6 tygodni.

W grupie IV, pomimo podawania chorym zwierzętom tylko karmy typu intestinal, stwierdzono lepsze rezultaty niż u zwierząt leczonych za pomocą kilku preparatów (grupa I). Objawy kliniczne ustąpiły dopiero po trzech tygodniach, a ponownie po zakończeniu leczenia obserwowano je u prawie 70% zwierząt. Zmiany histopatologiczne były znacznie mniej zaawansowane po leczeniu niż przed leczeniem, jednakże stwierdzano liczne pasma tkanki łącznej włóknistej pod nabłonkiem jelit oraz nacieki komórek zapalnych oceniany jako lekki i średni. Ponadto u żadnego z leczonych zwierząt nie zaobserwowano prawidłowej liczby komórek zapalnych. Korzystny wpływ diety jest związany z jej działaniem przeciwzapalnym (odpowiedni stosunek NNKT) i troficznym (glutamina i wapń) na błonę śluzową jelita (8, 22).

Najmniej efektywne wyniki otrzymano w grupie I, gdzie obserwowano najwolniejsze z wszystkich grup doświadczalnych tempo ustępowania objawów, 100-procentową ilość nawrotów oraz stwierdzone po leczeniu wyraźne zmiany histopatologiczne w postaci braku zmiany klasyfikacji nacieków komórkowych w kosmkach jelitowych, powiększenie grudek limfatycznych, a u 2 psów zwłóknienie kosmków. Jest to związane z brakiem właściwości przeciwzapalnych takiego leczenia, a pozytywne, lecz krótkotrwałe i słabe wyniki są prawdopodobnie efektem eliminacji bakterii patogennych z jelita.

W badaniach własnych wykazano, że dużej liczbie elementów komórkowych w okolicy blaszki właściwej nie towarzyszyły istotne zmiany w obrazie endoskopowym dwunastnicy (pies D, E, F grupy II oraz pies B, C, D grupy IV przed leczeniem czy pies C grupy I po leczeniu). Stwierdzano również przypadki, gdzie przy znacznych zmianach makroskopowych przewodu pokarmowego stwierdzano średni nacieki komórek w okolicy *lamina propria* (pies B i C grupy III przed leczeniem). Wykonując badanie endoskopowe należy zawsze pobierać wycinki do badania histopatologicznego, bez względu na obraz makroskopowy błony śluzowej żołądka i jelit.

Przeprowadzone badania histopatologiczne wykazały dużą przydatność metody endoskopowego pobierania wycinków błony śluzowej żołądka i dwunastnicy do oceny stanu morfologicznego tych narządów. Pobierane biopaty były niewielkich rozmiarów, tym niemniej uzyskany obraz mikroskopowy pozwalał na precyzyjne rozpoznanie składu komórkowego nacieków w błonie śluzowej i tym samym rozpoznanie rodzaju procesu zapalnego.

Podsumowując, na podstawie przeprowadzonych badań w poszczególnych grupach można uznać, iż mesalazyna w połączeniu z dietą okazała się najskuteczniejszym

preparatem w leczeniu PZCJ. Znacząca poprawa kliniczna stanu zdrowia pacjentów, brak efektów ubocznych przy standardowym okresie leczenia oraz łatwość stosowania (możliwość podzielna tabletki na dobowe dawki), działanie substancji czynnej już w dwunastnicy świadczą o znacznej przydatności mesalazyny w leczeniu PZCJ u psów. Potwierdzenie znalazły dane piśmiennictwa, iż uzupełnienie terapii dietą przeznaczoną dla psów ze schorzeniami żołądka i jelit (typu intestinal) znacząco podwyższa jej efektywność poprzez zapobieganie nawrotom.

Piśmiennictwo

1. Allan R. N.: Metabolic problems in inflammatory bowel disease. *Netherlands Journal of Medicine* 1998, 53, S9-S12.
2. Aumais G., Lefebvre M., Massicotte J., Tremblay C., Kasbo J., Brunet J. S., Cardinal C., Grace M., Spénard J.: Pharmacokinetics and pilot efficacy of a mesalazine rectal gel in distal ulcerative colitis. *Drugs R D* 2005, 6, 41-46.
3. Cipolla G., Crema F., Sacco S., Moro E., de Ponti F., Frigo G.: Nonsteroidal anti-inflammatory drugs and inflammatory bowel disease: current perspectives. *Pharmacol. Res.* 2002, 46, 1-6.
4. Craven M., Simpson J. W., Ridyard A. E., Chandler M. L.: Canine inflammatory bowel disease: retrospective analysis of diagnosis and outcome in 80 cases (1995-2002). *J. Small Anim. Pract.* 2004, 45, 336-342.
5. Eaton K. A., Radin M. J., Krakowka S.: Animal models of bacterial gastritis: the role of host, bacterial species and duration of infection on severity of gastritis. *Int. J. Med. Microbiol. Virol. Parasitol. Infect. Dis.* 1993, 280, 28-37.
6. Gaag van der I.: The histological appearance of large intestinal biopsies in dogs with clinical signs of large bowel disease. *Can. J. Vet. Res.* 1988, 52, 75-82.
7. Gisbert J. P., Gonzalez-Lama Y., Mate J.: 5-Aminosalicylates and renal function in inflammatory bowel disease: a systematic review. *Inflamm. Bowel Disease* 2007, 13, 629-638.
8. Guilford W. G.: Nutritional management of gastrointestinal tract diseases of dogs and cats. *J. Nutr.* 1994, 124, 2663-2669.
9. Hanauer S. B.: Natural History of corticosteroid therapy for inflammatory bowel disease. *Rev. Gastroenterol. Disord.* 2002, 2, 93-94.
10. Hayden D. W., van Kruiningen H. J.: Lymphocytic-plasmacytic enteritis in German Shepherd Dogs. *J. Am. Anim. Hosp. Assoc.* 1982, 18, 89-96.
11. Hewicker-Trautwein M.: Przewlekłe zapalne enteropatie psów i kotów. *Gastroenterologia Małych Zwierząt. Materiały XIV Kongresu PSLWMZ Wrocław 2006*, s. 23-26.
12. Hoffmann J. C., Pawlowski N. N., Kuhl A. A., Hohne W., Zeitl M.: Animal models of inflammatory bowel disease: an overview. *Pathobiology. J. Immunopathol. Mol. Cellul. Biol.* 2003, 70, 121-130.
13. Jacobs G., Collins-Kelly L., Lappin M., Tyler D.: Lymphocytic-plasmacytic enteritis in 24 dogs. *J. Vet. Int. Med.* 1990, 4, 45-53.
14. Jergens A. E.: Inflammatory bowel disease. Current perspectives. *Vet. Clin. North. Am. Small. Anim. Pract.* 1999, 29, 501-521.
15. Jergens A. E., Gamet Y., Moore F. M., Niyo Y., Tsao C., Smith B.: Colonic lymphocyte and plasma cell populations in dogs with lymphocytic-plasmacytic colitis. *Am. J. Vet. Res.* 1999, 60, 515-520.
16. Jergens A. E., Schreiner C. A., Frank D. E., Niyo Y., Ahrens F. E., Eckersall P. D., Benson T. J., Eysan R.: A scoring index for disease activity in canine inflammatory bowel disease. *J. Vet. Intern. Med.* 2003, 17, 291-297.
17. Leblitz H., Mayer H.: Histologie von chronisch-idiopathischer Enteropathie bei dem Hund. *Pathologie.* 2001, 37, 721-726.
18. Pierik M., Rutgeerts P., Vlietinck R., Vermeire S.: Pharmacogenetics in inflammatory bowel disease. *World J. Gastroenterol.* 2006, 12, 3657-3667.
19. Ransford R. A. J., Langman M. J. S.: Sulphasalazine and mesalazine: serious adverse reactions re-evaluated on the basis of suspected adverse reaction reports to the Committee on Safety of Medicines. *Gut.* 2002, 51, 536-539.
20. Roth L., Leib M. S., Davenport D. J., Monroe W. E.: Comparisons between endoscopic and histologic evaluation of the gastrointestinal tract in dogs and cats: 75 cases (1984-1987). *J. Am. Vet. Med. Assoc.* 1990, 196, 635-638.
21. Rutgers H. C., Batt R. M., Kelly D. F.: Lymphocytic-plasmacytic enteritis associated with bacterial overgrowth in a dog. *J. Am. Vet. Med. Assoc.* 1988, 192, 1739-1742.
22. Strombeck D. R.: Chronic inflammatory bowel disease. D. R. Strombeck. *Small Animal Gastroenterology*. Stonegate Publishing, California 1997, 240-261.
23. Tadic M., Grgurevic I., Scukanec-Spojlar M., Bozic B., Marusic S., Horvatic I., Galesic K.: Acute interstitial nephritis due to mesalazine. *Nephrology* 2005, 10, 103-105.
24. Thomsen O. O.: Budesonide and mesalazine in active Crohn's disease: a comparison of the effects on quality of life. *Am. J. Gastroenterol.* 2002, 97, 649-653.
25. Thomsen O. O., Cortot A., Jewell D.: A comparison of budesonide and mesalazine for active Crohn's disease. *N. Engl. J. Med.* 1998, 339, 370-374.
26. Wiersma H., Escher J. C., Dilger H., Trenk D., Benninga M. A., Van Boxtel C. J., Taminiau J.: Pharmacokinetics of mesalazine pellets in children with inflammatory bowel disease. *Inflamm. Bowel Disease* 2004, 10, 626-631.
27. Wolf A. M.: Feline lymphocytic-plasmacytic enterocolitis. *Seminars. Vet. Med. Surg.* 1992, 7, 128-133.

Adres autora: dr hab. Andrzej Rychlik, prof. UWM, ul. Oczapowskiego 14, 10-957 Olsztyn; e-mail: rychlik@uwm.edu.pl