

Przydatność wybranych wskaźników klinicznych, histopatologicznych i laboratoryjnych w ocenie aktywności nieswoistych zapaleń jelit u psów

ANDRZEJ RYCHLIK

Zakład Diagnostyki Klinicznej Wydziału Medycyny Weterynaryjnej UWM, ul Oczapowskiego 14, 10-957 Olsztyn

Rychlik A.

Usefulness of chosen clinical, histopathological and laboratory indices for the evaluation of disease activity in canine inflammatory bowel disease

Summary

Diagnosing Inflammatory Bowel Disease (IBD) is a difficult problem to a clinician. This results from its insufficiently explained aetiology, lack of specific changes in the clinical and laboratory picture and, above all, from various ways of interpreting the intensity of the disease process. This article summarizes research from recent years aimed at establishing clinical and histopathological standards which are necessary for diagnosing the intensity of this disease unit. Laboratory indices, especially those evaluating the intensity of the inflammatory process or the patient's immune status are in the process of identification, still at the stage of experimental research. Setting standards is essential for comparative studies of different research centres dealing with problems of non-specific enteritis.

Keywords: Inflammatory Bowel Disease (IBD), CIBDAI, CCECAI, criteria of histopathological evaluation, laboratory indices

Etiologia nieswoistych zapaleń jelit (NZJ) u psów nie jest w pełni poznana. Przeprowadzone dotychczas badania skłaniają do stwierdzenia, że zasadniczą rolę w patogenezie tego schorzenia u małych zwierząt odgrywa przełamanie stanu tolerancji immunologicznej na antygeny przenikające ze światła jelita (bakterie i składniki diety). Utrata tolerancji wynika prawdopodobnie z uszkodzenia bariery śluzówkowej, rozregulowania układu odpornościowego, zaburzeń mikroflory jelitowej lub współistnienia tych czynników (2, 11, 12). Nieustalona etiopatogeneza NZJ nastręcza lekarzom klinicytom znaczne trudności diagnostyczne. Rozpoznanie jest procesem żmudnym, wymagającym zastosowania wielu badań dodatkowych, w tym nowoczesnych technik laboratoryjnych i obrazowania. Zgodnie z wytycznymi sekcji gastroenterologicznej World Small Animal Veterinary Association – WSAVA (18), diagnozę powinno się stawiać w oparciu o takie elementy, jak: wykluczenie znanych przyczyn przewlekłego zapalenia jelit, obserwacja przewlekłych objawów ze strony układu pokarmowego i brak skuteczności wcześniejszego leczenia, badanie endoskopowe żołądka i jelit z pobraniem bioptatów błony śluzowej oraz oznaczanie wybranych wskaźników laboratoryj-

nych (wskaźniki procesu zapalnego, statusu immunologicznego i parametrów ogólnego profilu zdrowotnego).

Wskaźniki kliniczne

Istotnym elementem postępowania diagnostycznego jest analiza natężenia objawów klinicznych. Z klinicznego punktu widzenia nie istnieją specyficzne objawy związane z omawianym schorzeniem. Dominującym objawem NZJ są przewlekłe wymioty i biegunka z jelit cienkich lub/i grubych, przy braku skuteczności dotychczasowego leczenia. Nawracające wymioty i biegunka występują od 70% do 90% psów dotkniętych tym schorzeniem. Objawy kliniczne w NZJ cechują się dużą zmiennością, a ich występowanie zależy od miejsca i natężenia zmian anatomo-histopatologicznych (4, 7, 8). W związku z tym ocena stanu klinicznego pacjenta przez lekarzy może być podejmowana w oparciu o różne objawy, co utrudnia porównywanie poszczególnych przypadków chorobowych. Jergens i wsp (9) zaproponowali, na podstawie analizy najczęściej występujących objawów klinicznych, kryteria oceny wskaźnika aktywności nieswoistego zapalenia jelit u psów – Canine Inflammatory

Bowel Disease Activity Index – CIBDAI. Podstawą do wyliczenia wskaźnika jest analiza sześciu objawów klinicznych najczęściej obserwowanych w przebiegu NZJ. Według autorów, u pacjentów należy ocenić: aktywność, apetyt, występowanie wymiotów, konsystencję kału, częstotliwość oddawanego stolca i stopień utraty masy ciała. Wymienione objawy są analizowane osobno i oceniane w zakresie od 0 do 3 w zależności od natężenia symptomów klinicznych. Objawy kliniczne u pacjentów z sumą punktów od 0 do 3 są uważane za nieistotne dla przebiegu NZJ, łagodny przebieg schorzenia występuje u psów z sumą punktów do 5, umiarkowany – z łączną punktacją do 8, natomiast za ciężki przebieg schorzenia uważa się przypadki kliniczne z sumą punktów 9 i więcej. Wskaźnik jest obliczany przede wszystkim na podstawie danych z wywiadu i dlatego należy szczegółowo poinformować właściciela o tym, na co ma zwrócić uwagę, np. ilość i charakter wymiotów, konsystencja, domieszki i częstotliwość oddawanego kału itp. Zwłaszcza dwa pierwsze punkty: aktywność i apetyt wymagają zwrócenia szczególnej uwagi opiekuna ze względu na ich najbardziej subiektywny charakter. Należy pamiętać, że część wymienionych objawów może mieć podłoże behawioralne. Oprócz podstawowego zadania omawianego wskaźnika, jakim jest wstępna klasyfikacja natężenia stanu za-

palnego u pacjenta, może on służyć do monitorowania leczenia i wczesnego wykrycia ewentualnych nawrotów (20). Wskaźnik nadaje się tylko do oceny NZJ i nie obejmuje pacjentów z enteropatią białkogubną i nietolerancją pokarmową. Zdaniem autorów, do zalet CIBDAI należy zaliczyć: włączenie najczęściej występujących objawów klinicznych, możliwość oceny rozwoju/remisji choroby na podstawie pojawiających się lub ustępujących objawów, łatwość obliczenia wskaźnika, wysoka korelacja z wskaźnikami histopatologicznymi i laboratoryjnymi oraz wykorzystanie jako wskaźnika prognostycznego w zastosowanej terapii (9). Zaletą wskaźnika może być również dobra

Tab. 1. Kryteria oceny histopatologicznej biopatów błony śluzowej jelita pobranych

Element struktury	Klasyfikacja zmian		
I – Nabłonek			
Wielkość enterocytów	0	prawidłowa, brak zmian	Wielkość enterocytów jest wartością zmienną; zależy od sposobu żywienia, rasy, wieku. Powinno określić się stosunek wysokości kosmka do jego szerokości.
	+	nieznacznie zmieniona	
	++	umiarkowanie	
	+++	znacznie zmieniona	
Ciągłość struktury	0	brak uszkodzeń	Ocena się liczbę ubytków i liczbę uszkodzonych kosmków. Nieznaczne zmiany to nieliczne ubytki od 1 do 3 w pojedynczych kosmkach. Umiarkowane to ubytki powyżej 3 do kilkunastu w kilku kosmkach jelitowych. Znacznymi uszkodzeniami określa się uszkodzenia powyżej 10 (kilkunastu) w prawie wszystkich widocznych kosmkach.
	+	nieznaczne uszkodzenia	
	++	umiarkowane uszkodzenia	
	+++	bardzo znaczne uszkodzenia	
Liczba i wielkość komórek kubkowych	0	prawidłowa	Powinno określać się liczbę komórek kubkowych na 100 enterocytów. Ponadto, jeżeli to możliwe, zwrócić uwagę na liczbę i zabarwienie wydzielanego przez te komórki (pH) śluzu.
	+	nieznacznie zmieniona	
	++	umiarkowanie zmieniona	
	+++	znacznie zmieniona	
Naciek komórkowy	0	brak	Brak do chwili obecnej liczbowych kryteriów tej oceny, gdyż komórki jednojądrzaste występują również u zdrowych osobników. W przypadku zwiększonej liczby należy podać rodzaj komórek (np. limfocyty, plazmocyty, eozynofile lub nacieki mieszane).
	+	nieliczny	
	++	umiarkowany	
	+++	znaczny	
II – Błazka właściwa			
Naciek komórkowy	0	brak	Ocena zbliżona do tej podanej w analizie nabłonka.
	+	nieliczny	
	++	umiarkowany	
	+++	znaczny	
Zwłóknienie	0	brak	Należy zwrócić uwagę, czy występują fibrocyty, spoczynkowe komórki tkanki łącznej, w które po okresie aktywności przekształcają się fibroblasty. W znacznym zwłóknieniu stwierdza się obecność włókien kolagenowych.
	+	nieliczne	
	++	umiarkowane	
	+++	znaczne	
Rozszerzenie naczyń chłonnych – lymphangiectasis	0	brak	Prawidłowo naczynia chłonne są szczelinowate, nieznacznie widoczne.
	+	nieznaczne	
	++	umiarkowane	
	+++	znaczne	

zależność między jego wartością a natężeniem echenności błony śluzowej jelita cienkiego. W umiarkowanym i ciężkim przebiegu choroby w obrazie ultrasonograficznym zwiększa się echenność śluzówki w postaci większej ilości hyperechogennych obszarów owalnego kształtu lub prążków. Nie stwierdzono natomiast zadowalającej zależności między wartością wskaźnika a grubością ściany jelita (6).

Modyfikacją CIBDAI jest propozycja Allenspacha i wsp. (3), którzy zaproponowali rozszerzenie wskaźnika o ocenę występowania wodobrzusza i obrzęków obwodowych partii ciała, świądu oraz poziomu albumin w surowicy. Zaletą wskaźnika aktywności prze-

od psów z podejrzeniem NZJ

Element struktury	Klasyfikacja zmian		
III – Krypty			
Zanik/ głębokość krypt	0	brak/ prawidłowa	Nie zawsze jest możliwa ocena histologiczna krypt. Jest to uzależnione od sposobu pobrania (kąta odcięcia biopsatu).
	+	nieznacznie zmniejszona	
	++	umiarkowanie	
	+++	znacznie zmniejszona	
Przerost – hipertrofia	0	brak	Ocena się ewentualną zmianę kształtu.
	+	nieznaczna	
	++	umiarkowana	
	+++	znaczna	
Rozplem – hyperplazja	0	brak	Zwraca się uwagę na zwiększenie liczby krypt.
	+	nieznaczna	
	++	umiarkowana	
	+++	znaczna	
Zróznicowanie komórek kubkowych	0	brak	
	+	nieznaczne	
	++	umiarkowane	
	+++	znaczne	
Obecność komórek zapalnych	0	brak	Obecność komórek jednojądrzastych (lub innych) z określeniem typu tych komórek.
	+	nieznaczne	
	++	umiarkowane	
	+++	znaczne	
IV – Kosmki jelitowe			
Budowa (długość, szerokość, kształt)	0	prawidłowa	Najczęściej spotykana zmiana to maczugowaty lub pałeczkowaty kształt kosmka obserwowany w niewielkim lub umiarkowanym natężeniu objawów chorobowych. W cięższych stanach kosmki przypominają kształtem piramidę w wyniku znacznego nacieczenia jego podstawy komórkami stanu zapalnego.
	+	nieznaczne zniekształcenia	
	++	umiarkowane zniekształcenia	
	+++	znaczne zniekształcenia	

wleklej enteropatii u psów (Canine Chronic Enteropathy Clinical Activity Index – CCECAI) jest ocena natężenia objawów u pacjentów z enteropatią białkową i nietolerancją pokarmową. Zdaniem cytowanych autorów, proponowany przez nich wskaźnik jest lepszy w rokowaniu przebiegu choroby u pacjentów z przewlekłą enteropatią, w porównaniu do CIBDAI (3).

Obydwa wskaźniki pomimo niepodważalnych zalet posiadają również pewne wady. CIBDAI i CCECAI, jak wcześniej wspomniano, opierają się na sześciu lub ośmiu najczęściej występujących objawach klinicznych. Obserwowano jednak przypadki NZJ, w których w obrazie klinicznym choroby dominowały lub wyłącznie występowały objawy nie ujęte we wskaźnikach, np. bolesność po karmieniu czy spaczone łaknienie (5, 8). W praktyce klinicznej obserwowane są także przypadki, gdzie pomimo klasyfikacji pacjenta do grupy o przebiegu łagodnym lub umiarkowanym, stwierdzano badaniem endoskopowym i histopatolo-

gicznym zaawansowane zmiany (21). Tak więc zależność między wartością wskaźnika a natężeniem zmian histopatologicznych jest wysoka, ale nie stuprocentowa. Ponadto podkreślana przez Jergensa i wsp. (9) dobra korelacja z parametrami laboratoryjnymi, a właściwie białkami ostrej fazy dotyczy tylko przypadków o ciężkim lub umiarkowanym przebiegu. Allenspach i wsp. (2) w badaniach przeprowadzonych na 33 psach nie potwierdzili przydatności białka C-reaktywnego (CRP) w diagnostyce przewlekłych enteropatii. Reasumując, zdecydowanie więcej zalet przemawia za szerszym wprowadzeniem obu wskaźników i zgodnie z wytycznymi sekcji gastroenterologicznej WSAVA indeksy te należy włączyć do badań nad niespecyficznymi zapaleniami jelit i praktyki klinicznej.

Wskaźniki histopatologiczne

Prawidłowe rozpoznanie NZJ, wobec braku charakterystycznych objawów klinicznych opiera się głównie na wynikach badania histologicznego wycinków tkanek uzyskanych za pomocą biopsji endoskopowej jelita i do obecnej chwili uznawane jest za tzw. złoty standard (4, 16, 21). Niestety, zmiany histopatologiczne nie są przydatne w rokowaniu i słabo korelują z kliniczną oceną zastosowanej terapii. Badanie histopatologiczne, podobnie jak wskaźniki kliniczne, nie jest przydatne w różnicowaniu nietolerancji pokarmowej (bez powikłań) od NZJ (2, 3, 5). Podobnie jak w przypadku badania klinicznego sekcja gastroenterologiczna WSAVA proponuje wprowadzenie standardu oceny histopatologicznej (4). Za jego podstawę posłużyły kryteria stosowane w tzw. klasyfikacji SYDNEY wprowadzone do oceny histopatologicznej NZJ (IBD-Inflammatory Bowel Disease) u ludzi. Jednakże ze względu na pewne różnice w obrazie histologicznym tego schorzenia u zwierząt został on nieco zmodyfikowany. Zgodnie z zaleceniami sekcji, w obrazie histopatologicznym powinno się analizować zmiany w budowie poszczególnych elementów błony śluzowej oraz określić liczbę komórek w okolicy blaszki właściwej (14). W tab. 1 przedstawiono kryteria oceny histopatologicznej biopsatów błony śluzowej jelita pobranych od psów z podejrzeniem NZJ.

Analizując ciągłość struktury ocenia się, czy występuje nadmierne złuszczenie, ubytki, a zwłaszcza nadżerki, czyli świeże ubytki w błonie śluzowej bez otaczającego odczynu komórkowego. Ważna jest skala uszkodzeń nabłonka oraz liczba uszkodzonych kosmków. Jest to jeden z ważniejszych elementów oceny histopatologicznej błony śluzowej. W obrazie histopatologicznym można zwrócić uwagę na liczebność bakterii na powierzchni nabłonka. NZJ towarzyszy często przerost bakteryjny, jednakże obecnie panuje pogląd, że nieprawidłową reakcją immunologiczną może wywołać również prawidłowa liczba, jak i skład flory bakteryjnej. Ostatnio zwraca się uwagę na obecność bakterii z rodzaju *Campylobacter* lub *Leptospira*, które u ludzi i zwierząt mogą być istotnym czynnikiem zaburzającym prawidłowy status immunologiczny na terenie jelit. Problemem są również trudności w identyfikacji wspomnianych bakterii (10, 22).

Ocena histopatologiczna jest oceną subiektywną. W zależności od oceny natężenia zmian stosuje się odpowiednie oznaczenie w postaci znaku „+”. Oczywiście, im większa liczba tych znaków, tym zmiany są poważniejsze. Mniej przyjęło się oznaczanie natężenia zmian w skali liczbowej od 0 do 3, podobnie jak we wskaźniku klinicznym. Wspomniana sekcja zaleca, aby wszystkie wymienione (lub przynajmniej większość) punkty oceny histopatologicznej znalazły się w opisie przypadku. Określenie tylko liczby i typu komórek jednojądrzastych w okolicy blaszki właściwej czy w nabłonku, nie jest wystarczające. Podstawą prawidłowej oceny badań histopatologicznych jest pozyskanie nieuszkodzonych wycinków oraz doświadczenie histopatologa (4, 21).

Wskaźniki laboratoryjne

W badaniach laboratoryjnych stosowanych w celu postawienia rozpoznania NZJ stosowany jest podział wskaźników na cztery grupy: ogólnego profilu zdrowotnego, oceniające stan czynnościowy przewodu pokarmowego, stanu zapalnego oraz immunologiczne.

Do pierwszej grupy można zaliczyć badania najczęściej wykonywane, które służą do wykluczenia innych jednostek chorobowych, a także kwalifikacji pacjenta do zabiegu endoskopowego. Profil badań obejmuje podstawowe parametry oceniające stan czynnościowy wątroby, nerek, trzustki i wskaźniki hemogramu. Podczas analizy tych wyników czasami obserwuje się odchylenia od normy, jednak zwykle występujące w bardzo zaawansowanych stanach chorobowych. W obrazie hematologicznym widoczna jest anemia normocytarna i normobarwliwa, a przy dłuższej trwających niedoborach żelaza – mikrocytarna i niedobarwliwa. Trombocytopenię stwierdzano u około 2,3-3% pacjentów (15). Nieco częściej notowano eozynofilię lub neutropenię z przesunięciem lub nie, obrazu w lewo. W badaniach biochemicznych u pacjentów z enteropatią wysiękową obserwowano hypoalbuminemię, a w stanach upośledzonego wchłaniania hypocholesterolemie (1). U psów może zwiększyć się aktywność transaminaz i fosfatazy zasadowej (od 2 do 4 razy) z uwagi na towarzyszące NZJ wtórne uszkodzenie wątroby. U kotów nie obserwowano wzrostu aktywności tych enzymów prawdopodobnie ze względu na krótki okres ich półtrwania (20).

W drugiej grupie badań w przypadku podejrzenia enteropatii białkogubnej można określić poziom albumin, ale jeszcze lepszym wskaźnikiem jest oznaczenie inhibitora α_1 proteinazy w kale (α_1 -PI). Masa cząsteczkowa inhibitora jest zbliżona do albumin osocza i dlatego jest dobrym wskaźnikiem ich utraty (19). Znaczną zaletą diagnostyczną α_1 -PI jest jego oporność na enzymy trawienne, które rozkładają albuminy. U zdrowych zwierząt inhibitor występuje w kale w śladowych ilościach. Zaletą tego oznaczenia jest również wyprzedzenie klinicznych i laboratoryjnych objawów hypoalbuminemii. Test jest walidowany tylko dla psów.

W przypadkach klinicznych NZJ z podejrzeniem upośledzonego wchłaniania (wskaźnik CIBDAI – spadek masy ciała) można oznaczyć poziom kwasu foliowego i kobalaminy (19). Każda z witamin jest wchłaniana w różnym odcinku jelita cienkiego. Przewlekłe stany zapalne żołądka i jelit uszkadzają odpowiednie receptory, powodują spadek wchłaniania witamin i zmniejszenie ich stężenia w surowicy. Ostatnie badania wykazały, że ok. 60% kotów z przewlekłą enteropatią wykazuje niedobory witaminy B₁₂ (2, 17). Stan zapalny jelita biodrowego powoduje spadek poziomu kobalaminy, a dwunastnicy – kwasu foliowego. W rozległych stanach zapalnych jelit cienkich ze znacznym naciekiem komórkowym poziom obu witamin obniża się pomimo zwiększonej syntezy kwasu foliowego przez bakterie. Zmiany poziomu obu witamin obserwuje się również w zewnątrzwydzielniczej niewydolności trzustki i dlatego zawsze należy wykluczyć tę chorobę, oznaczając stężenie trypsyny i trypsynogenu w surowicy (TLI – Trypsin Like Immunoreactivity).

Nie każdy stan zapalny, nawet przewlekły, uszkadza receptory. Obniżony poziom kobalaminy w NZJ jest uważany za niekorzystny wskaźnik prognostyczny. Niedobór kobalaminy prawdopodobnie na tle genetycznym występuje u shar pei. Defekt wchłaniania ma miejsce również u sznaucerów olbrzymów.

Kilka lat temu duże nadzieje w diagnostyce laboratoryjnej NZJ wiązano ze wskaźnikami oceniającymi natężenie stanu zapalnego, czyli tzw. pozytywnymi białkami ostrej fazy (BOF). Niestety, okazało się, że u psów i kotów ze względu na ograniczony zasięg stanu zapalnego do błony śluzowej (wyj. histiocytarne zapalenie okrężnicy bokserów) w porównaniu do ludzi uzyskuje się nieznacznie podwyższone poziomy i dopiero przy wskaźniku CIBDAI powyżej 5 (CRP – białko C reaktywne) lub 6 (AGP – kwaśna glikoproteina) uzyskane wartości BOF są na tyle wysokie, że mogą być przydatne w procesie rozpoznania NZJ. Ponadto okazało się, że pewne BOF lepiej korelują z natężeniem zmian histopatologicznych, np. SAA – su-

rowiczy składnik amyloidu A a inne w monitoringu leczenia, np. HAP – haptoglobina (20).

Badania nad patogenezą tego schorzenia jednoznacznie wykazały udział układu immunologicznego. Obecnie analizowane są wskaźniki, które w codziennej praktyce potwierdzałyby to założenie. Ocenie podlegało wiele parametrów, takich jak: TNF- α , subpopulacja limfocytów T – CD4+, interferon γ lub interleukiny 2 i 12. W medycynie weterynaryjnej wskaźniki laboratoryjne, określające natężenie procesu zapalnego oraz charakteryzujące zaburzenia immunologiczne, w chwili obecnej wspomagają proces diagnostyczny. Podstawowym problemem jest brak powiązania między uzyskanymi wartościami wymienionych wskaźników laboratoryjnych a natężeniem objawów klinicznych (indeks CIBDAI) oraz zmianami histopatologicznymi w łagodnym i umiarkowanym przebiegu NZJ (13, 14, 20). Duże znaczenie ma również nie ustalona etiologia tego schorzenia. Większość tych wskaźników może być pomocna w potwierdzeniu zaburzeń immunologicznych stwierdzanych w tym schorzeniu, jednakże wymagania dotyczące sprzętu, koszty oznaczania, przygotowanie próbek obecnie nie pozwalają na ich wprowadzenie do powszechnej diagnostyki NZJ u psów czy kotów.

Reasumując należy zaznaczyć, że pewne trudności w rozpoznawaniu, ocenie natężenia i skuteczności leczenia niespecyficznego zapalenia jelit u psów i kotów wynikają z nie w pełni poznanej do chwili obecnej etiopatogenezy tego schorzenia, ograniczonej przydatności wskaźników procesu zapalnego czy określających status immunologiczny pacjenta oraz braku jednolitych kryteriów oceniających natężenie procesu chorobowego w aspekcie klinicznym i histopatologicznym. Wydaje się, że dalszy rozwój badań nad NZJ psów będzie zależał, oprócz postępu w badaniach naukowych, od wprowadzenia jednolitych kryteriów oceny klinicznej i histopatologicznej opisywanych przypadków chorobowych.

Piśmiennictwo

1. *Allan R. N.*: Metabolic problems in inflammatory bowel disease. *Ned. J. Med.* 1998, 53, 9-12.
2. *Allenspach K., Steiner J. M., Shah B. N., Berghoff N., Ruaux C., Williams D. A., Blum J. W., Gaschen F.*: Evaluation of gastrointestinal permeability and mucosal absorptive capacity in dogs with chronic enteropathy. *Am. J. Vet. Res.* 2006, 67, 479-483.
3. *Allenspach K., Wieland B., Gröne A., Gaschen F.*: Chronic enteropathies in dogs: evaluation of risk factors for negative outcome. *J. Vet. Intern. Med.* 2007, 21, 700-708.
4. *Day M. J., Minami T., Jergens A., Washabau R., Willard M., Mansell J., Bilzer T., Hall E. J., Wilcock B.*: Histopathological standards for the diagnosis of gastrointestinal inflammation in endoscopic biopsy samples from the dog and cat. A report from World Small Animal Veterinary Association Gastrointestinal Standardization Group. *J. Comp. Pathol.* 2008, 138, suppl. 1, s1-s43.
5. *Garcia-Sancho M., Rodriguez-Franco F., Sainz A., Mancho C., Rodriguez A.*: Evaluation of clinical, macroscopic, and histopathologic response to treatment in nonhypoproteinemic dogs with lymphocytic-plasmacytic enteritis. *J. Vet. Intern. Med.* 2007, 21, 11-17.
6. *Gaschen L., Kircher P., Stüssi A., Allenspach K., Gaschen F., Doherr M., Gröne A.*: Comparison of ultrasonographic findings with clinical activity index (CIBDAI) and diagnosis in dogs with chronic enteropathies. *Vet. Radiology&Ultrasound* 2008, 49, 56-64.
7. *German A. J., Hall E. J., Day M. J.*: Chronic intestinal inflammation and intestinal disease in dogs. *J. Vet. Intern. Med.* 2003, 17, 8-20.
8. *Guilford W. G., Center S. A., Strombeck D. R., Williams D. A., Meyer D. J.*: *Strombeck's Small Animal Gastroenterology.* Saunders W. B. Company, Philadelphia 1996, 451-483.
9. *Jergens A. E., Schreiner C. A., Frank D. E., Niyo Y., Ahrens F. E., Eckersall P. D., Benson T. J., Evans R.*: A scoring index for disease activity in canine inflammatory bowel disease. *J. Vet. Intern. Med.* 2003, 17, 291-297.
10. *Karlinger K., Gyorko T., Mester A., Tarjan Z.*: The epidemiology and pathogenesis of inflammatory bowel disease. *Eur. J. Radiol.* 2000, 35, 154-167.
11. *Kusugami K., Ina K., Ando T., Hibi K., Nishio Y., Goto H.*: Immunomodulatory therapy in inflammatory bowel disease. *J. Gastroenterol.* 2004, 39, 1129-1137.
12. *Linskens R. K., Huijsdens X. W., Savelkoul P. H., Vandenbroucke-Grauls C. M., Meuwissen S. G.*: The bacterial flora in inflammatory bowel disease: current insights in pathogenesis and the influence of antibiotics and probiotics. *Scand. J. Gastroenterol. Suppl.* 2001, 234, 29-40.
13. *Luckschander N., Allenspach K., Hall J., Seibold F., Grone A., Doherr M. G., Gaschen F.*: Perinuclear antineutrophilic cytoplasmic antibody and response to treatment in diarrheic dogs with food responsive disease or inflammatory bowel disease. *J. Vet. Intern. Med.* 2006, 20, 221-227.
14. *McCann T. M., Ridyard A. E., Else R. W., Simpson J. W.*: Evaluation of disease activity markers in dogs with idiopathic inflammatory bowel disease. *J. Small Anim. Pract.* 2007, 48, 620-625.
15. *Ridgway J., Jergens A. E., Niyo Y.*: Possible causal association of idiopathic inflammatory bowel disease with thrombocytopenia in the dog. *J. Am. Anim. Hosp. Assoc.* 2001, 37, 65-74.
16. *Rodriguez-Franco F., Sainz A., Garcia-Sancho M., Rodriguez-Castano A.*: Endoscopic study in a hundred dogs with lymphocytic-plasmacytic enteritis (LPE). *Proc. World Small Anim. Vet. Congr.* 2002, 204.
17. *Simpson K. W., Fyfe J., Cornetta A., Sachs A., Strauss-Ayali D., Lamb S. V., Reimers T. J.*: Subnormal concentrations of serum cobalamin (Vitamin B12) in cats with gastrointestinal disease. *J. Vet. Intern. Med.* 2001, 15, 26-32.
18. *Simpson K. W.*: Small bowel diarrhea: a diagnostic approach. *Proc. 33rd WSAVA & 14th FECAVA Congress, Dublin 2008*, s. 433-435.
19. *Steiner J. M.*: Gastrointestinal function testing. Why it is important. *Proc. 33rd WSAVA & 14th FECAVA Congress, Dublin 2008*, s. 373-374.
20. *Steiner J. M.*: *Small Animal Gastroenterology.* Schlütersche Verlagsgesellschaft mbH&Co.K, Hannover 2008, 312-324.
21. *Willard M. D., Mansell J., Fosgate G. T., Gualtieri M., Olivero D., Lecointre P., Twedt D. C., Collett M. G., Day M. J., Hall E. J., Fergens A. E., Simpson J. W., Else R. W., Washabau R. J.*: Effect of sample quality on the sensitivity of endoscopic biopsy for detecting gastric and duodenal lesions in dogs and cats. *J. Vet. Intern. Med.* 2008, 22, 1084-1089.
22. *Xenoulis P. G., Palculic B., Allenspach K., Steiner J., Van House A. M., Suchodolski J. S.*: Molecular-phylogenetic characterization of microbial communities imbalances in the small intestine of dogs with inflammatory bowel disease. *FEMS Microbiology Ecology* 2008, 66, 579-589.

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