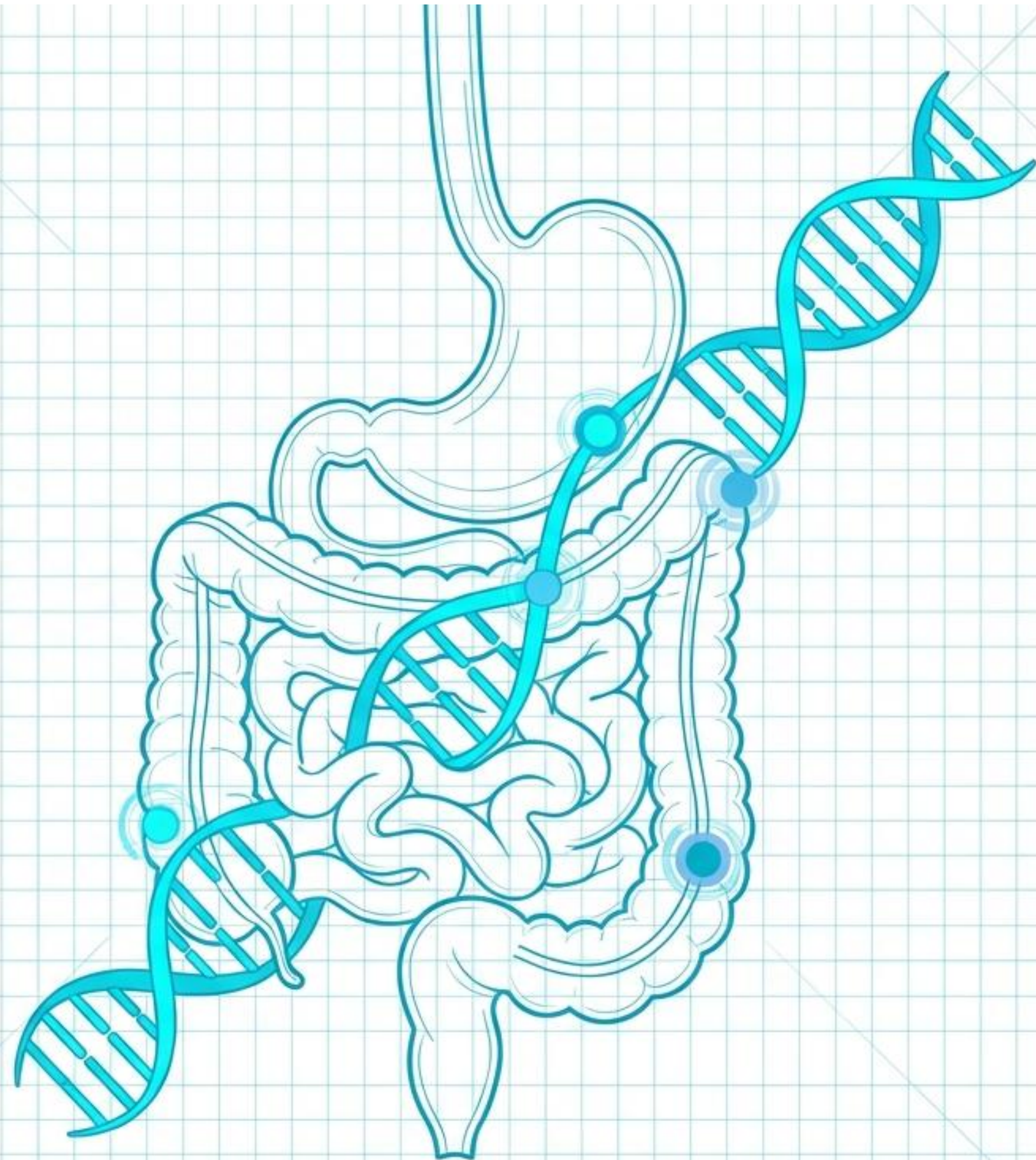
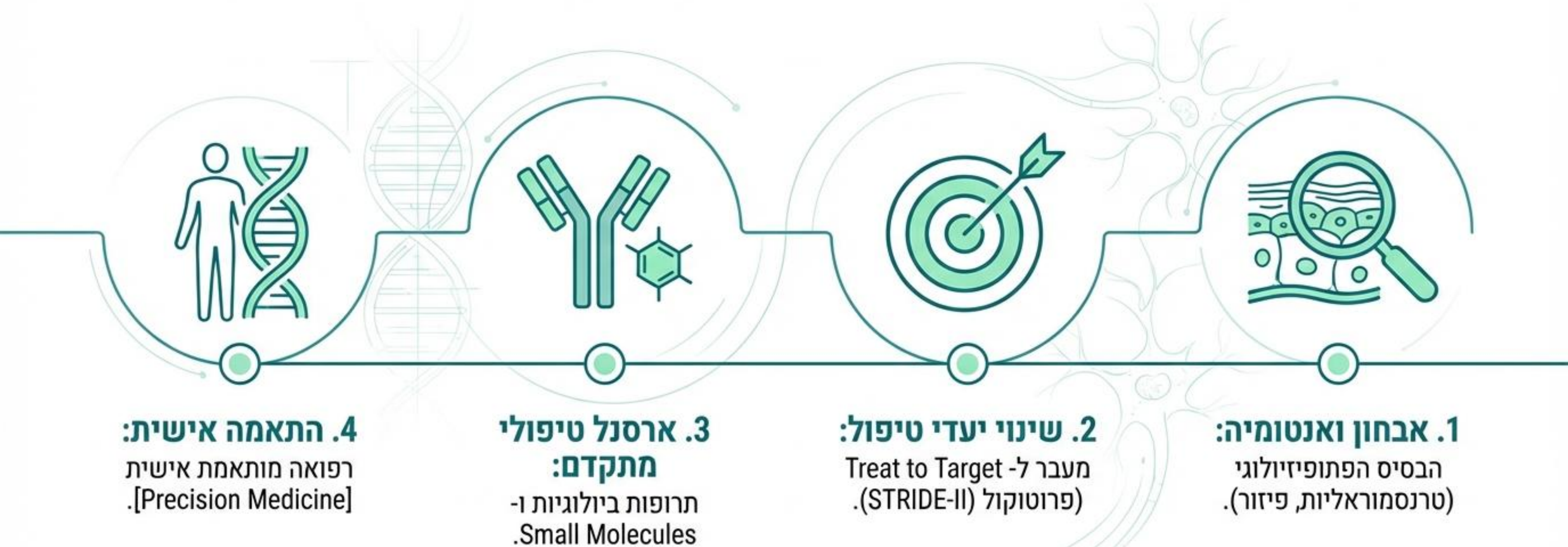


מחלת קרוהן: המסע הקליני והמולקולרי

גישת הטיפול המודרנית –
מהסתמנות סמויה ועד לשינוי
לשינוי מהלך המחלה
[Disease Modification]

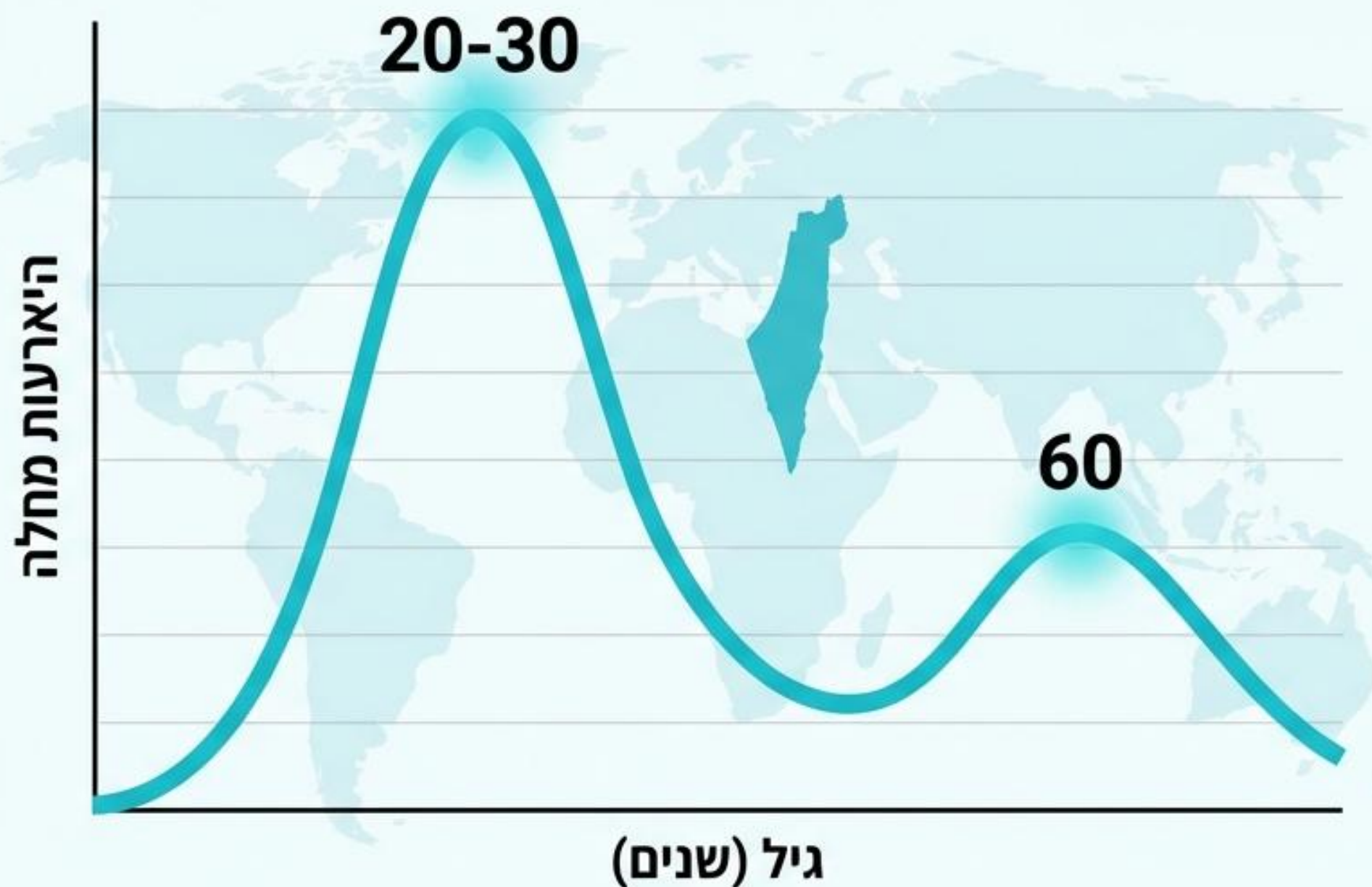


מפת דרכים [Roadmap]: המסלול הקליני והמולקולרי



גישה הוליסטית למחלה כרונית דורשת ניהול ארוך טווח. הבנת ה-Roadmap מסייעת בתכנון אסטרטגיה של חלון הזדמנויות [Opportunity Window of] לפני הופעת סיבוכים.

רקע ואפידמיולוגיה

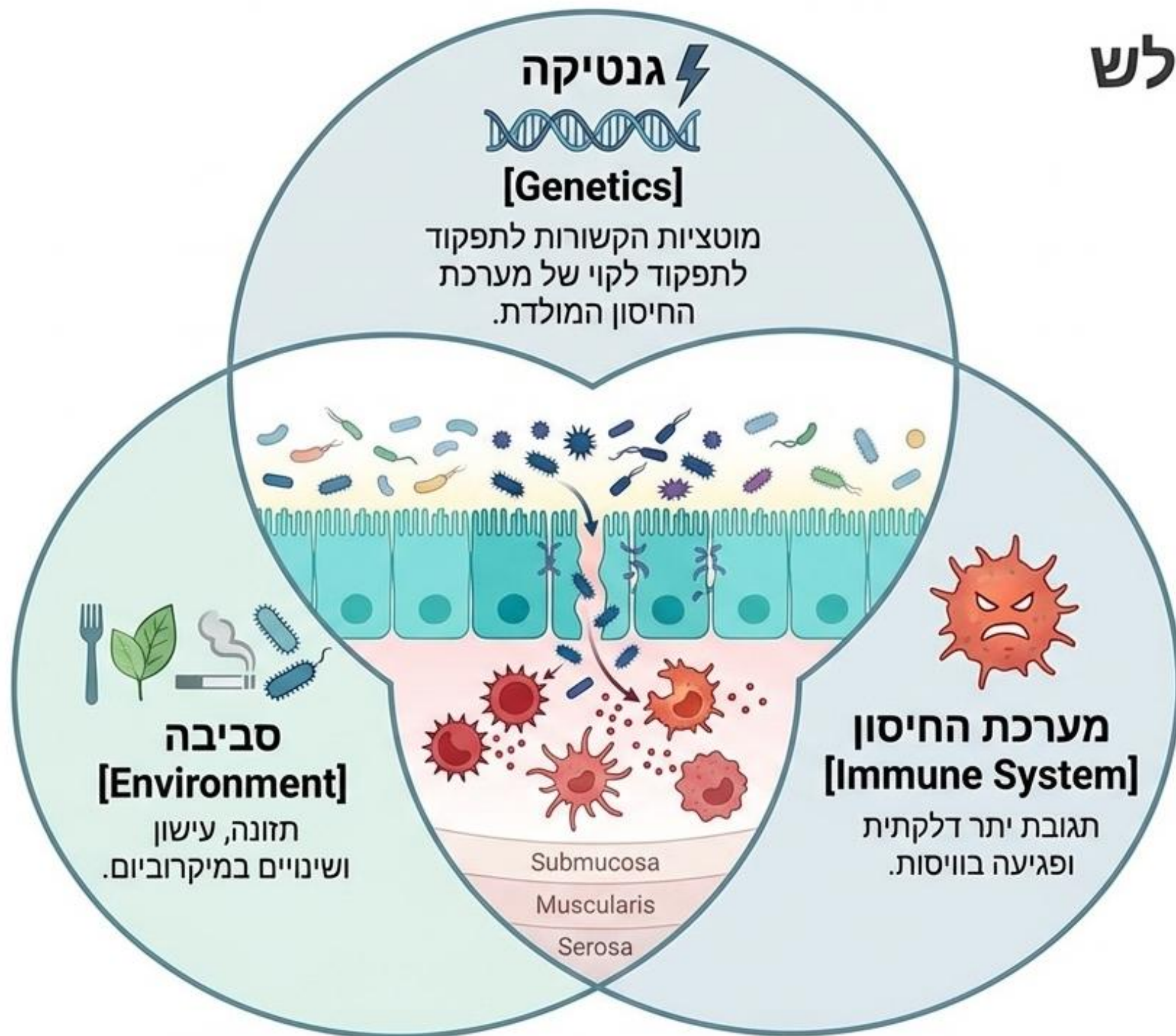


- מחלת קרוהן היא מחלת מעי דלקתית כרונית [IBD] העלולה לפגוע בכל חלקי מערכת העיכול.
- שכיחות גבוהה בישראל – כ-500 ל-100,000 איש.
- התפלגות גילאים בימודאלית, עם שיאי אבחון בעשור השלישי (20-30) ובגילאי 60.

עלייה בשכיחות במדינות מתפתחות. המחלה מפסיקה להיות נחלתן הבלעדית של מדינות מערביות מתועשות.

פתוגנזה: המפגש המשולש

[Pathogenesis]

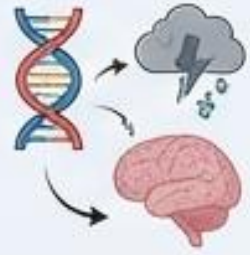


Focus Box

אובדן הסבילות החיסונית [Immune Tolerance]

מערכת החיסון מזהה בטעות את חיידי המיקרוביום הטבעיים כאויב, ומייצרת סערה דלקתית.

פתוגנזה של מחלת קרוהן: הסערה המושלמת



מחלת קרוהן (CD) נובעת
משילוב של פגיעה גנטית,
טריגרים סביבתיים ותגובה
חיסונית אברנטית.



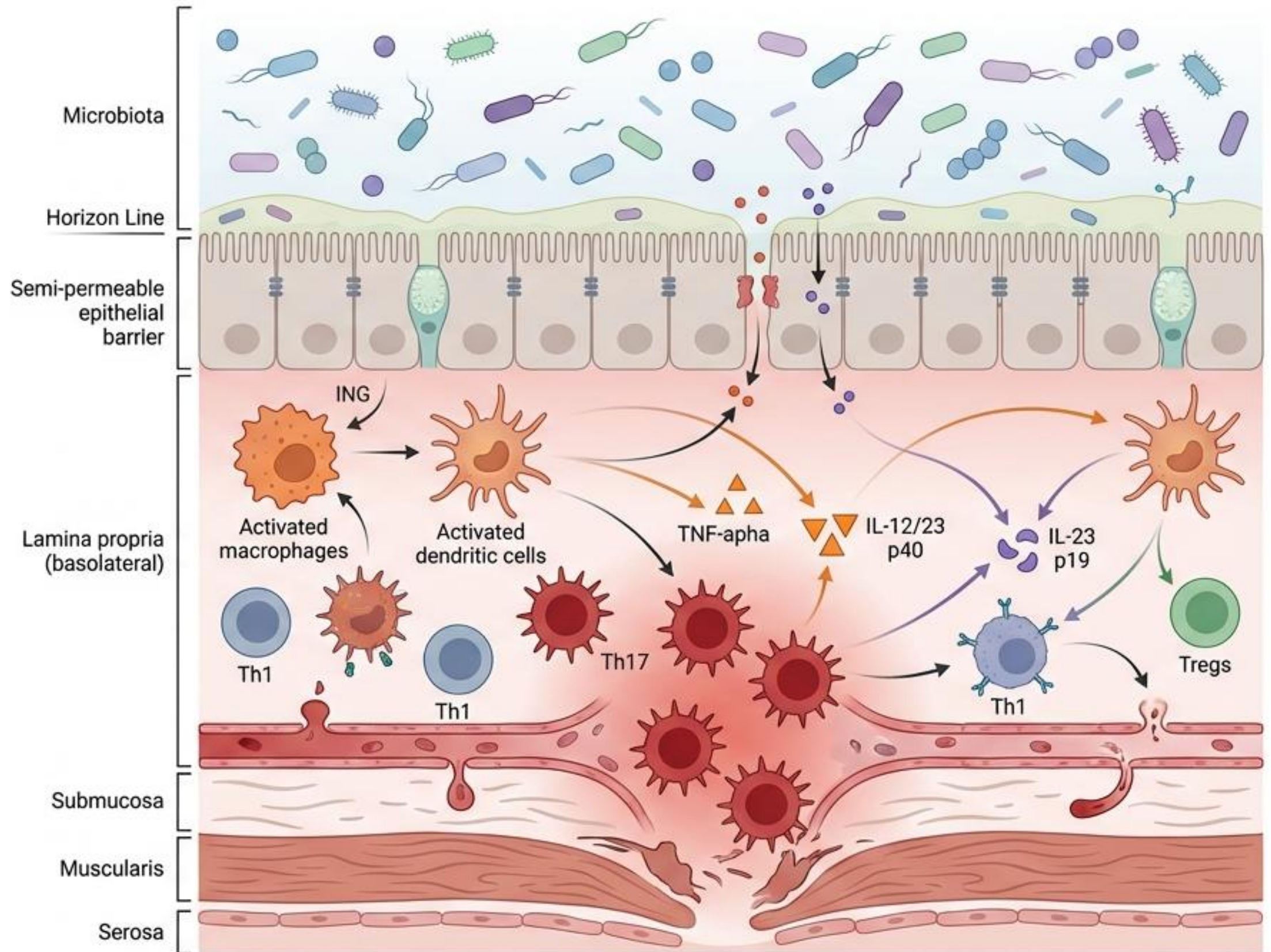
אובדן הסבילות החיסונית
(Immune tolerance)
כלפי המיקרוביום
הקומנסלי במעי.



דלקת טרנס-מוראלית
(Transmural inflammation)
הפוגעת בכל שכבות דופן המעי.



חוסר איזון בין תאים
אפקטוריים (Th1, Th17)
לתאים רגולטוריים (Tregs).



שפת הגוף: פענוח התסמינים המרכזיים

ירידה במשקל
נגרמת מחוסר תיאבון
ומספיגה לקויה של נוטריינטים
(תת-תזונה).



כאבי בטן
נוצרים כתוצאה מלחץ
והיצרות של חלל המעי
בזמן מעבר מזון.



עייפות כרונית
תוצאה ישירה של אנמיה,
חוסר ברזל והמאמץ
המטבולי של דלקת
מערכתית.



שלשולים
לרוב מימיים ולא דמיים
(בניגוד לקוליטיס), נובעים
מפגיעה ביכולת הספיגה
של המעי.



הסתמנות קלינית והקרחון הדלקתי [Clinical Presentation]



כאבי בטן



שלשול כרוני



ירידה במשקל



עייפות

סף התסמינים הקליניים

דלקת תת-קלינית
ונוזק טרנסמוראלי
מצטבר

Focus Box

התקופה הסמויה
[Silent period]

דלקת תת-קלינית המצטברת חודשים
ואף שנים לפני האבחון הרשמי.

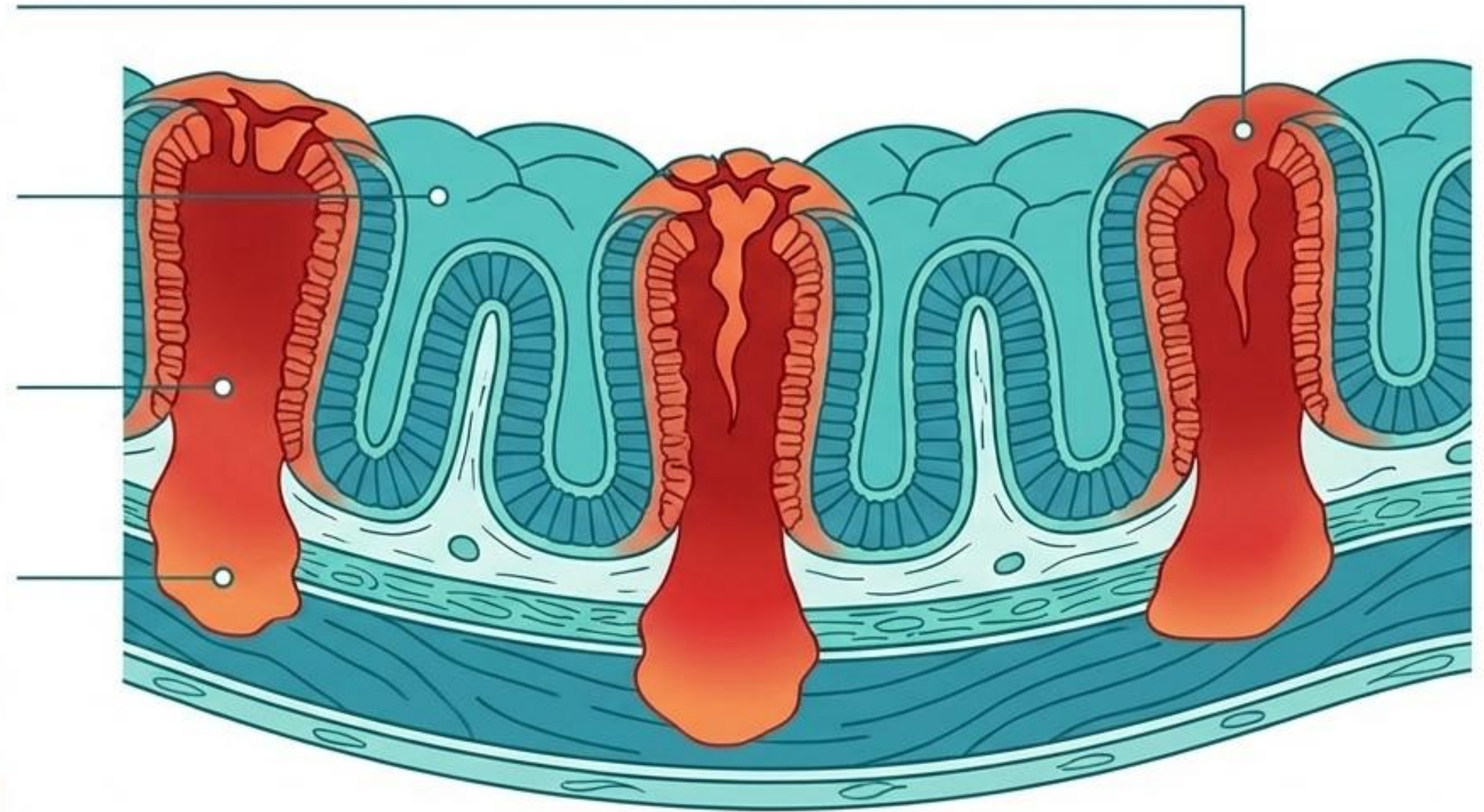
פתופיזיולוגיה ואנטומיה: פגיעה טרנסמוראלית ומקורטעת

דלקת טרנסמוראלית [Transmural]:
חדירת הדלקת דרך כל שכבות דופן המעי (מהמוקוזה ועד הסרוזה).

נגעים בדילוגים [Skip Lesions]:
הדלקת אינה רציפה - אזורים מודלקים מופיעים לצד רקמה בריאה לחלוטין.

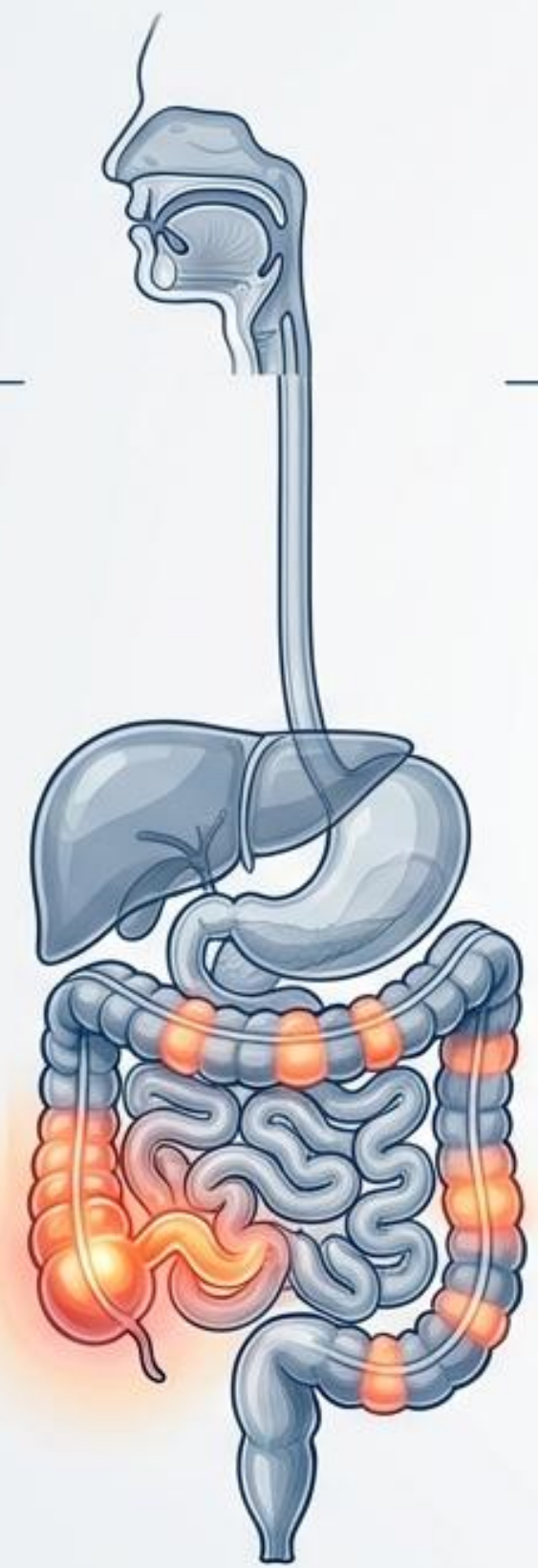
מראה אנדוסקופי: התפתחות כיבים
היוצרים מראה דמוי אבני מרצפת [Cobblestone Appearance].

מיקום שכיח: מעורבות דומיננטית של המעי הדק הסופי [Terminal Ileum] ואזור ה-Cecum (בכ-60% מהמטופלים).



הפגיעה הטרנסמוראלית היא המנוע הפתופיזיולוגי מאחורי הסורי הסיבוכים המבניים האופייניים לקרוהן (היצריות ופיסטולות), בניגוד לדלקת השטחית בקוליטיס כיבית.

מפת הפגיעה: גיאוגרפיה של מערכת העיכול



כ-60% מחולי הקרוהן חווים מעורבות של סוף המעי הדק (Terminal Ileum), מה שמסביר תלונות על כאב בבטן ימנית תחתונה.

מאפיין	מחלת קרוהן	קוליטיס כיבית
מיקום	פה עד פי הטבעת	מעוי גס בלבד
רציפות	אזורים נגועים לצד בריאים (Skip Lesions)	פגיעה רציפה
עומק הדלקת	טרנס-מוראלית	שטחית/רירית

המחלה אינה רציפה – רקמות חולות מופיעות לצד אזורים בריאים לחלוטין.

ארגז הכלים האבחנתי [Diagnostic Toolbox]

Tier 3: אנדוסקופיה [Endoscopy]

קולונוסקופיה (מדד הזהב) הכוללת לקיחת ביופסיות להערכה היסטולוגית.



Tier 2: הדמיה [Imaging]

סריקות CTE/MRE ואולטרסאונד מעי לאבחון סיבוכים מחוץ חמוץ המעי להלחלל המעי.



מעבדה: Tier 1 [Laboratory]

סמני דלקת בדם (CRP) וצואה.



Focus Box

קלפרוטקטין בצואה [Fecal Calprotectin]

כלי לא-פולשני מהפכני, בעל רגישות גבוהה לניטור רציף של פעילות המחלה ולהערכת סיכוי להתלקחות.

מעבר למעי: תופעות חוץ-מעיות [Extra-Intestinal Manifestations]

מפרקים (Joints):

דלקות פרקים
[Peripheral / Axial Arthropathy] –
התופעה השכיחה ביותר ביותר
מחוץ למעי.

כבד ודרכי מרה (Liver):

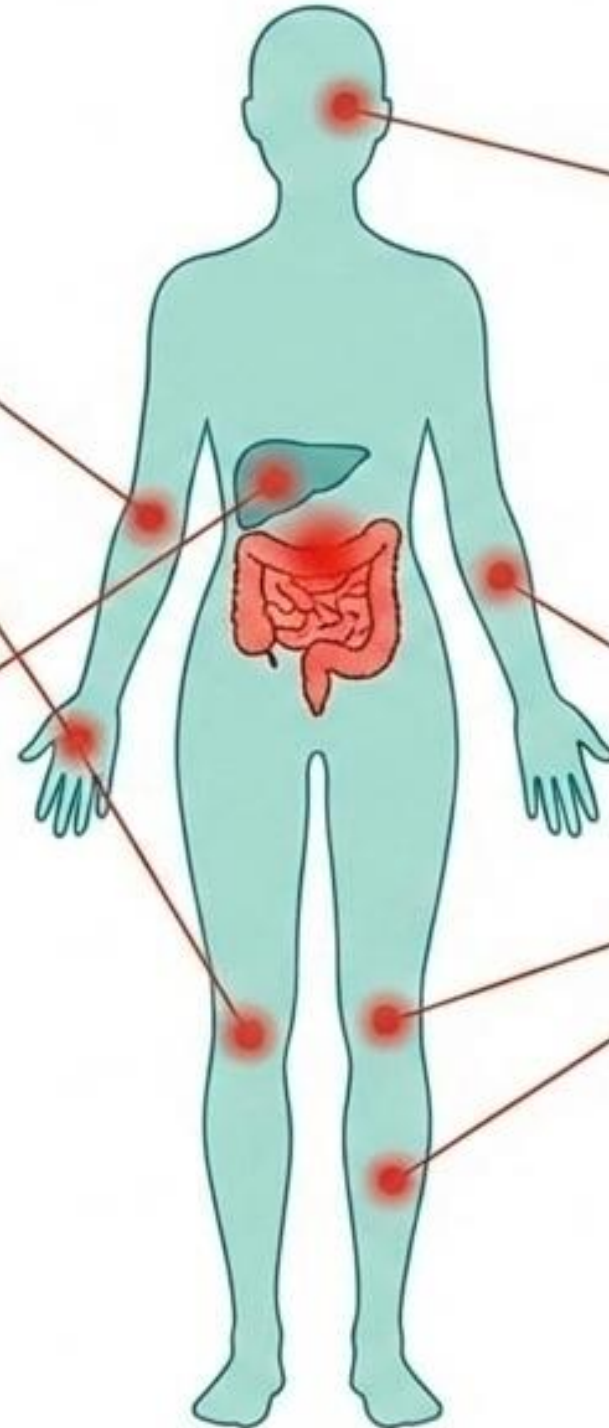
מעורבות נדירה יותר, כגון
חסימות בדרכי המרה.

עיניים (Eyes):

דלקת הענבייה [Uveitis]
או אפיסקלריטיס.

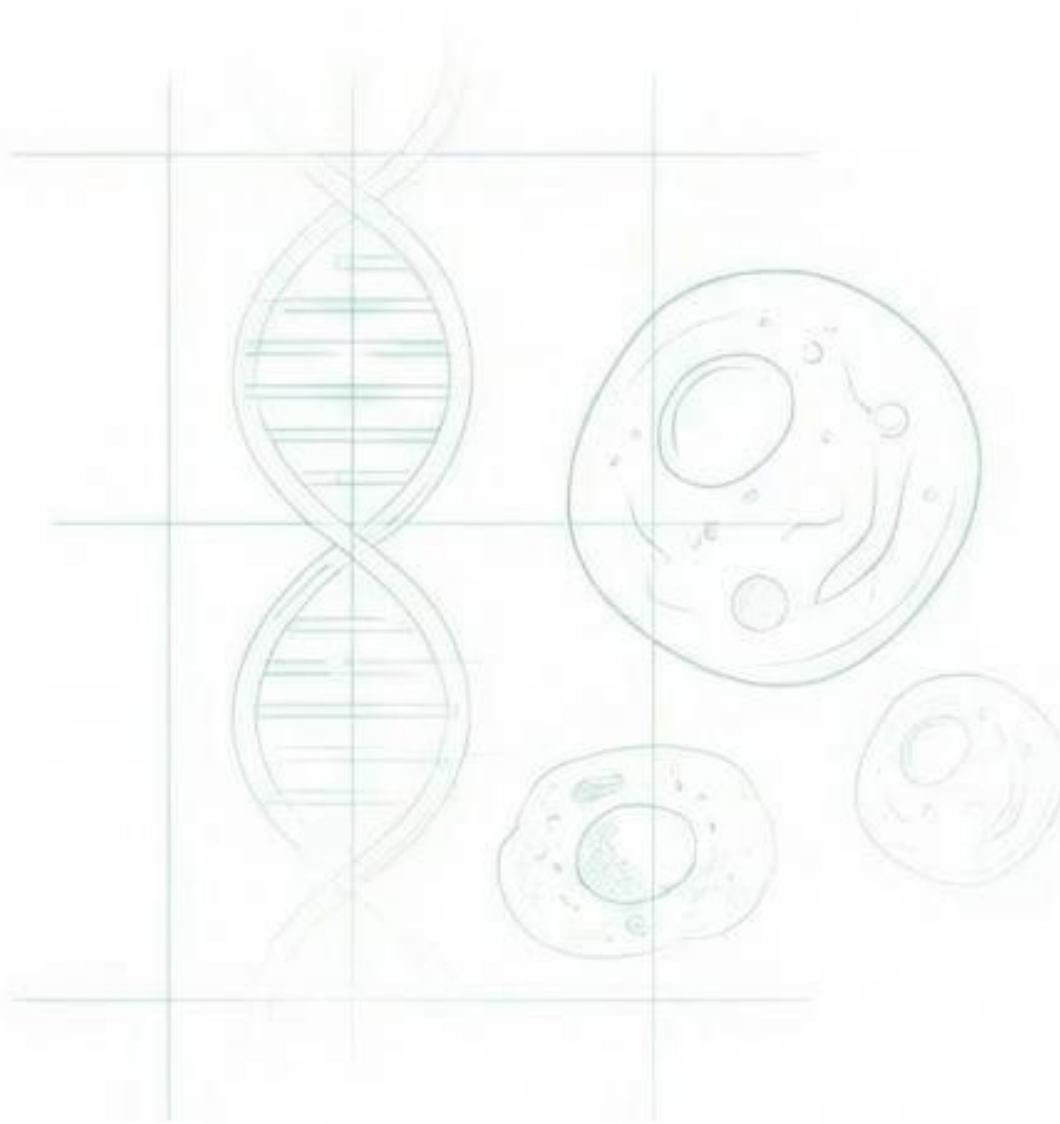
עור (Skin):

אריתמה נודוזום
[Erythema Nodosum]
(תלויה בפעילות המעי)
ופיודרמה גנגרנוזום
[Pyoderma Gangrenosum].



מחלת קרוהן הינה מחלה סיסטמית דלקתית. חלק
מהתופעות החוץ-מעיות פועלות באופן עצמאי
מפעילות המחלה במעי, ודורשות בחירת תרופה
ביולוגית החוצה מערכות (כגון Anti-TNF).

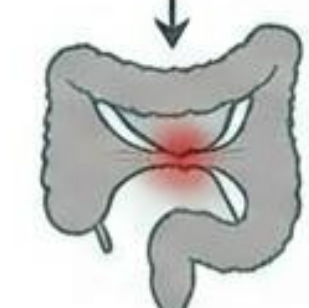
דינמיקה של סיבוכים מבניים: החשיבות בהתערבות מוקדמת



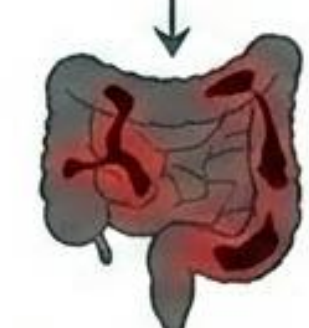
1. התלקחות דלקתית אקוטית
(נפיחות הדופן, בצקת, כאבי בטן).



2. תהליך צילוק כרוני [Fibrosis]:
החלפה של רקמה בריאה ברקמת
ברקמת צלקת נוקשה.



3. היצרות [Strictures]:
היצרות חלל המעי הגורמת ללחץ
תת-חסימתי או חסימת מעיים מלאה.



4. מחלה חודרנית [Penetrating Disease]:
יצירת תעלות (פיסטולות [Fistulas])
לאיברים שכנים או אבצסים [Abscesses]
מזיהום כלוא.

חלון ההזדמנויות [Window of Opportunity]: טיפולים
ביולוגיים או מולקולות קטנות שיינתנו בשלב הדלקתי
המוקדם יכולים לעצור את ההידרדרות לנזק מבני ולמנוע
כריתת מעי כירורגית. צלקת אינה מגיבה לתרופות.

שינוי הפרדיגמה הטיפולית: אסטרטגיית [STRIDE-II]



הסתפקות ב'הרגשה טובה' של המטופל מובילה לכישלון טיפולי. חלבון Calprotectin בצואה מהווה ביומרקר מדויק ופרוגנוסטי המנחה את העלאת מינון התרופות גם בהיעדר תסמינים.

'ארון התרופות' המודרני: מעבר לטיפולים ממוקדי-מטרה

קורטיקוסטרואידים (Corticosteroids):
טיפול 'הצלה' לטווח קצר בלבד (כגון בוזזונייד).
אינם יעילים לטיפול אחזקה [Maintenance].

תרופות ביולוגיות [Biologics]:

- מעכבי TNF
- מעכבי אינטגרנים (Integrin Inhibitors)
- מעכבי IL-12/23

מולקולות קטנות סינתטיות [Targeted Synthetic]:

- מעכבי JAK
- מעכבי S1P (נכנסים כעת לשימוש)

יעד הטיפול המודרני הוא הגעה להפוגה מתמשכת ללא צורך בסטרואידים [Free Clinical Remission]. שימוש מתמשך בסטרואידים מעיד על כשלון טיפולי ומחייב החלפת מנגנון (Switching).

טיפולם ביולוגיים: חסימת ציטוקינים [Anti-TNF]

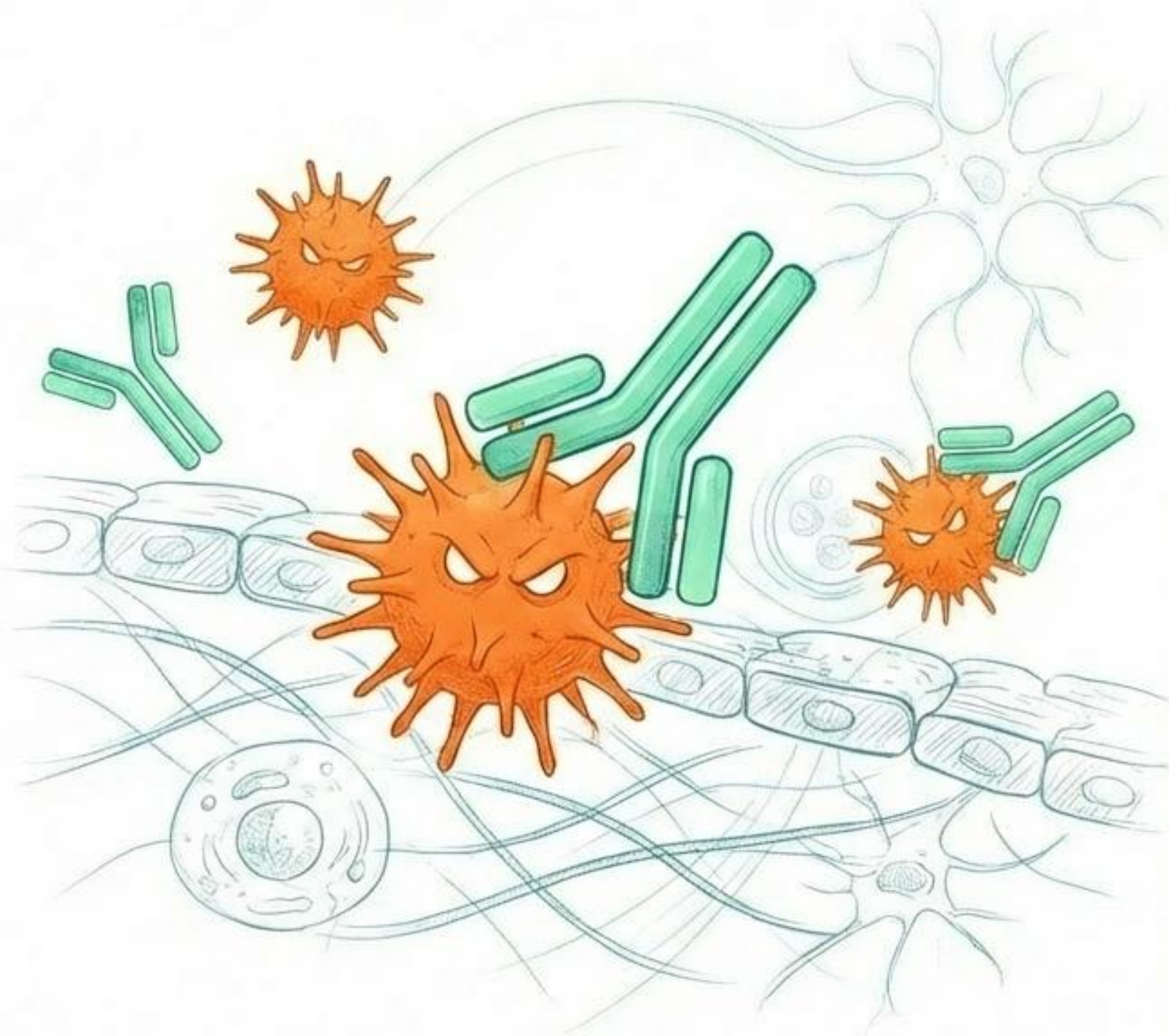
- התרופות: Infliximab (IV/SC), Adalimumab (SC).

- מנגנון פעולה (MOA):

חסימת החלבון הפרו-דלקתי Tumor Necrosis Factor, עוצרת את התגובה החיסונית המולדת ומונעת הרס רקמה. רקמה.

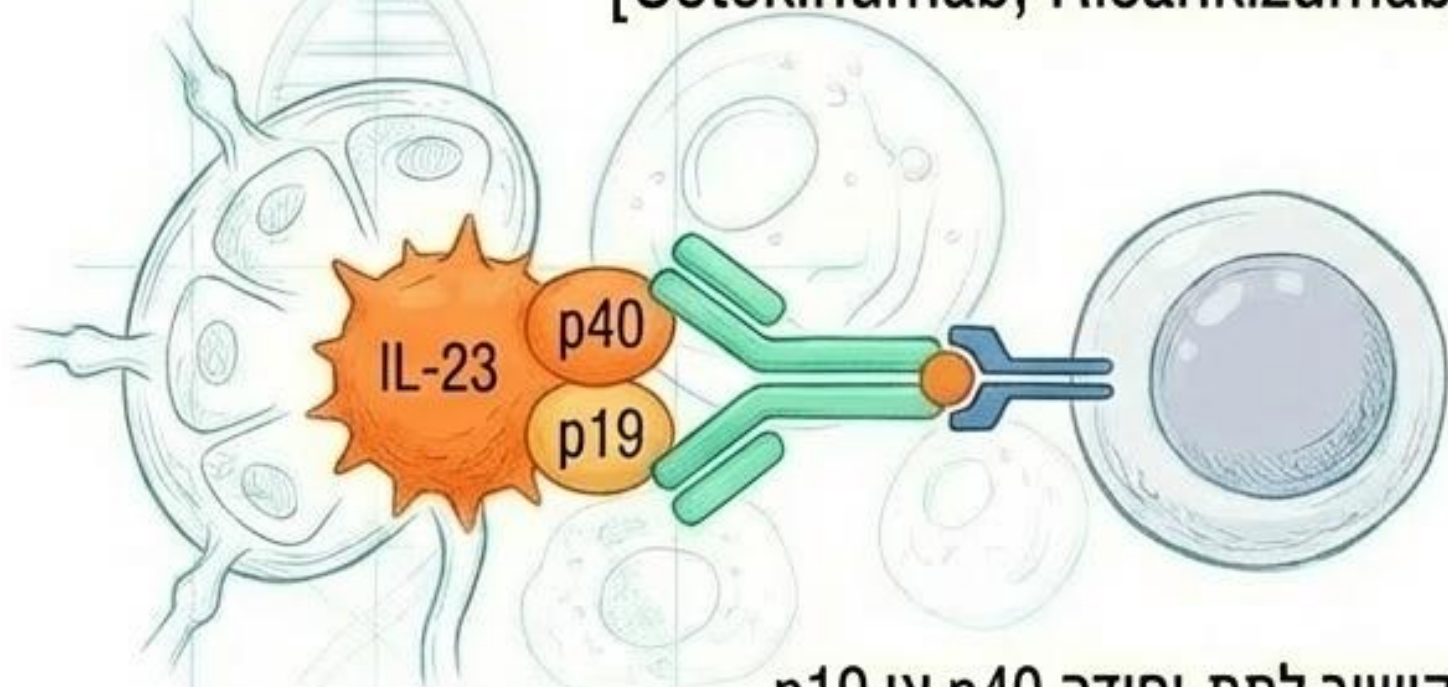
- חוזקות: יעילות קלינית מוכחת לאורך עשורים, מהירות תגובה גבוהה, ויעילות פנומנלית בטיפול במחלה פיסטולרית [Fistulizing Disease].

האתגר: התפתחות נוגדנים עצמיים נגד התרופה [Immunogenicity] המובילים לאובדן תגובה משני. לשם כך מבוצע מעקב וניטור תרופתי צמוד (TDM).



מנגנונים מתקדמים: עיכוב מסלולי IL-12/23 ואינטגרינים

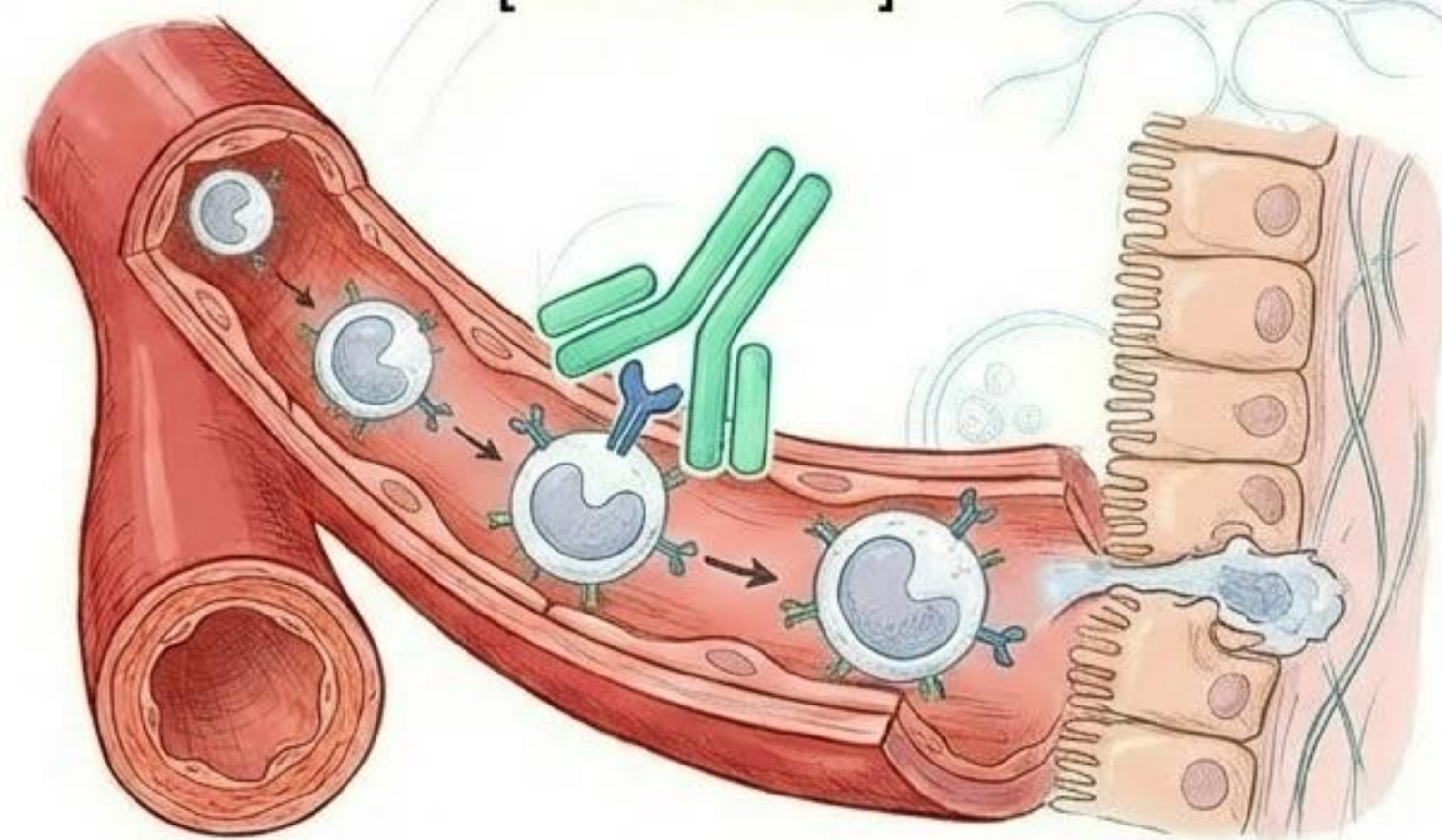
בלימת מפל הדלקת: עיכוב IL-12/23
[Ustekinumab, Risankizumab]



- קישור לתת-יחידה p40 או p19.
- בלימת שפעול של לימפוציטים מסוג Th1 / Th17,
עצירת התהליך כבר בבלוטות הלימפה.

שני המנגנונים מתאפיינים בפרופיל בטיחות מעולה
[Excellent Safety Profile] בהשוואה ל-Anti-TNF,
עם סיכון נמוך משמעותית לזיהומים סיסטמיים,
עקב הספציפיות הגבוהה למערכת העיכול.

סלקטיביות למעי (Gut-Selective): עיכוב אינטגרינים
[Vedolizumab]



- חוסם את קולטן ה-a4b7 על גבי תאי T.
- מונע את הגירת תאי הדלקת מזרם הדם באופן
ספציפי לתוך רקמת המעי.

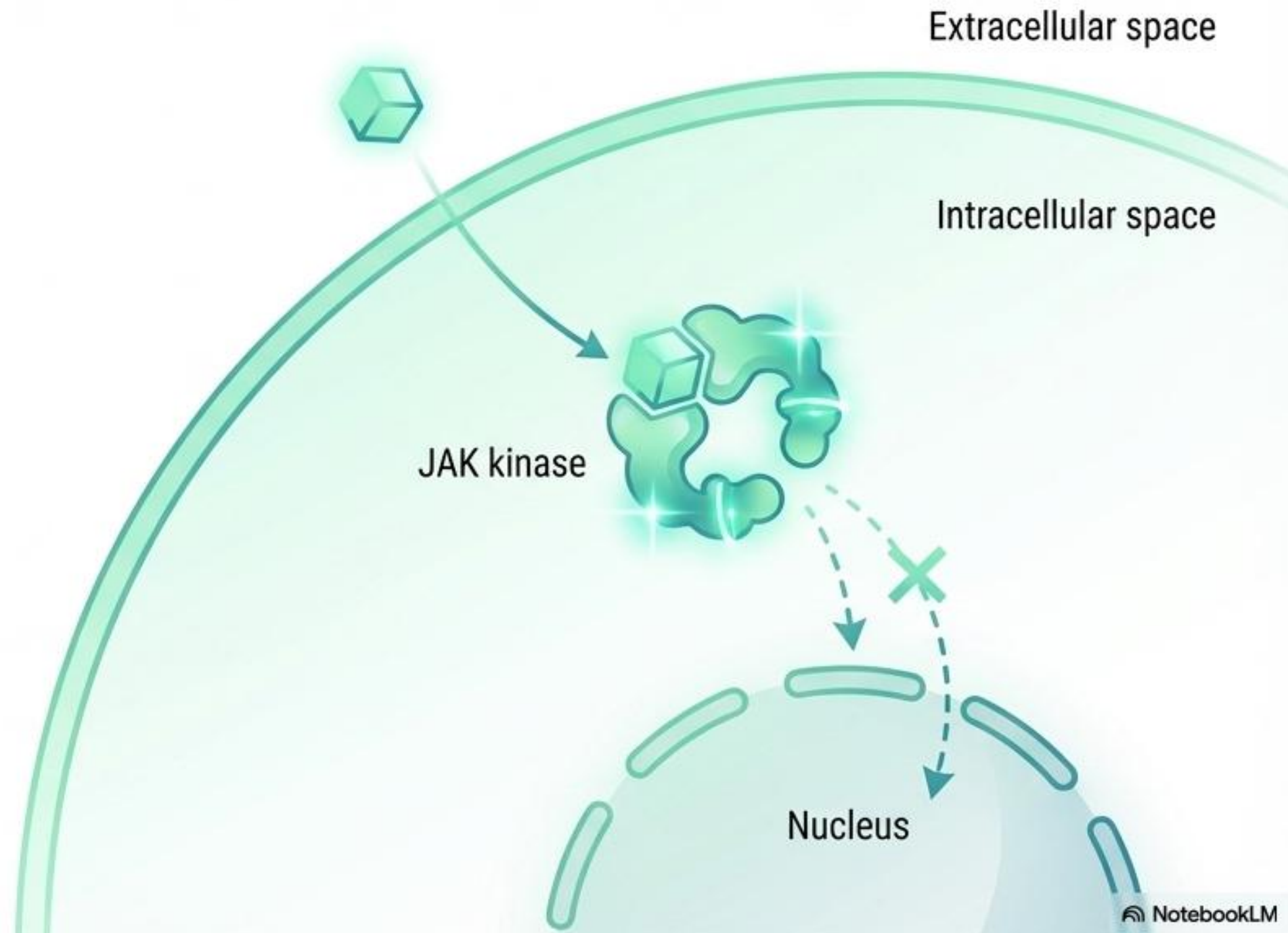
עידן המולקולות הקטנות [Targeted Synthetic Molecules]

- **מתן פומי [Oral Therapy]:**
קלות נטילה דרך הפה ללא צורך בהזרקה או עירוי (נוחות מטופל מקסימלית).

- **מעכבי JAK [Upadacitinib]:**
- חוסמים מסלולי איתות תוך-תאיים (Janus Kinase) החיוניים ליצירת ציטוקינים דלקתיים.
- זמן תגובה מהיר מאוד (Rapid Onset).

- **מעכבי S1P [Ozanimod]:**
כולאים את הלימפוציטים בתוך קשרי הלימפה הלימפה ומונעים את יציאתם למחזור הדם.

יתרונות מובהקים למולקולות הקטנות: היעדר מוחלט של אימונוגניות (גודלן מונע יצירת נוגדנים נגדן), וזמן מחצית חיים קצר [Short half-life] המאפשר פינוי מהיר מהגוף במקרה של זיהום.



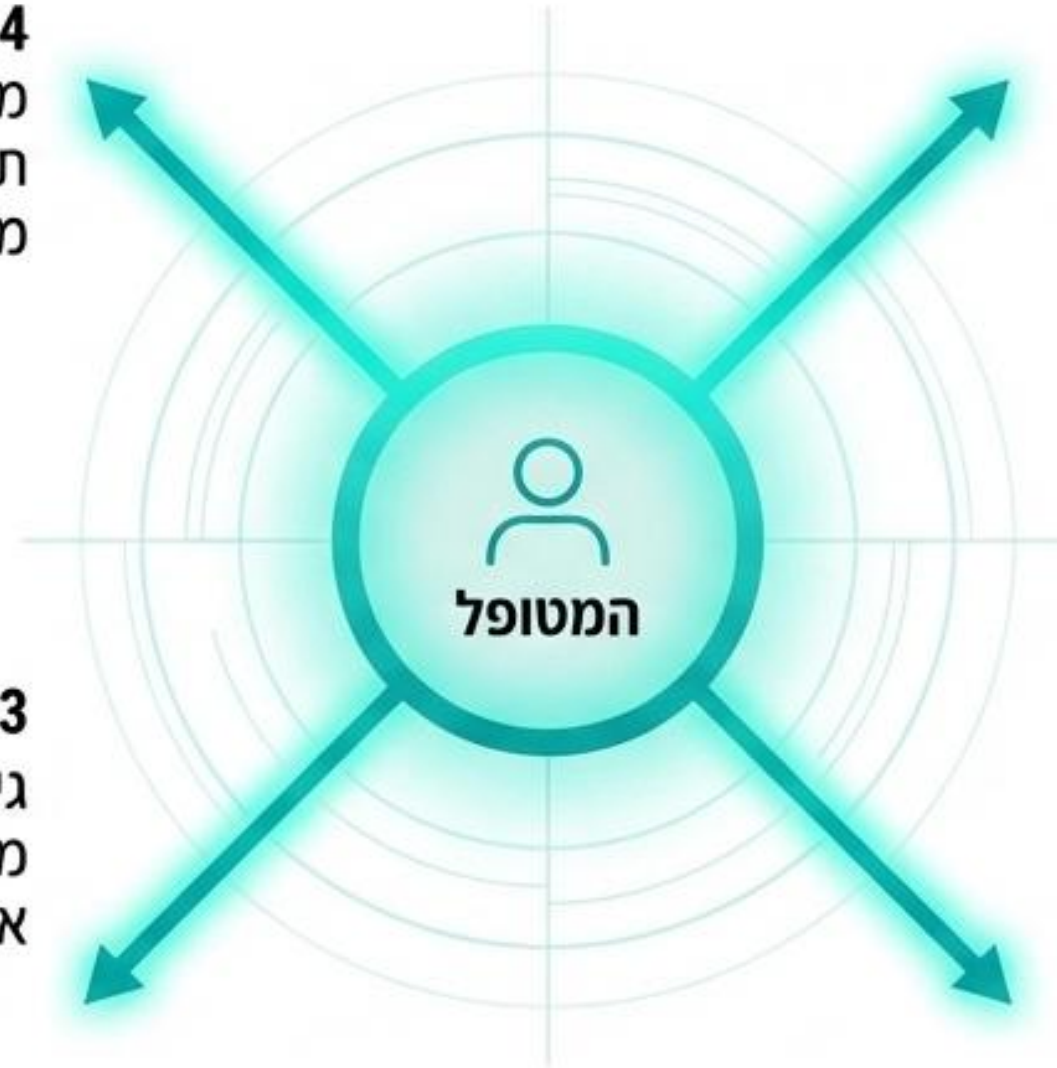
פוזיציונינג רפואי: אסטרטגיה של רפואה מותאמת אישית

1. פרופיל המחלה (Disease Characteristics):

עומק הסיבוכים (פיסטולות)? → נטייה ל-
(Anti-TNF), נוכחות EIMs נלווים.

2. נוחות המטופל (Patient Preference):

עירוי אשפוזי (IV), הזרקה תת-עורית בבית
(SC), או טיפול פומי (PO).



4. מהירות תגובה נדרשת:

מחלה סוערת המחייבת דיכוי מהיר דורשת
תרופות עם Onset מהיר (סטרואידים כגשר,
מעכבי JAK או Infliximab).

3. בטיחות (Safety):

גיל המטופל, מחלות רקע, נטייה לזיהומים או
ממאירויות בעבר (מוביל להעדפת מעכבי
אינטגרנים / IL-23).

הגישה הכירורגית אינה סוף הדרך.
שילוב טיפול כירורגי להסרת היצרות חמורה
(Strictureplasty/Resection) מלווה בטיפול
תרופתי ביולוגי משלים למניעת חזרה,
נותר אסטרטגיה לגיטימית ויעילה.

משמעויות קליניות וסיכום [Clinical Implications]

אבחון וטיפול מוקדם משנים חיים: שימוש אינטסיבי בחלון ההזדמנויות התרפויטי מונע פרוצדורות כירורגיות עתידיות.

רפואה מונחית-מטרה [Treat to Target]: סוף לעידן הניהול הסימפטומטי. שאיפה אובייקטיבית לרמיסיה עמוקה, היסטולוגית ויציבה ללא סטרואידים.

העצמת מטופלים ותזונה:
הקפדה על הפסקת עישון מוחלטת (כפקטור הסיכון החמור ביותר בקרוהן), ניהול מתחים והתאמה תזונתית (CDED/PEN).

אנו חיים בעידן של שפע טיפולי [Modification Disease, כיום, עם ניטור הדוק וגישה רב-תחומית מרמת המולקולה ועד לרווחה הנפשית, מטופל מודרני מנהל חיי משפחה וקריירה מלאים.

אסטרטגיות תזונתיות לשינוי מיקרוביאלי [Nutritional Strategies]



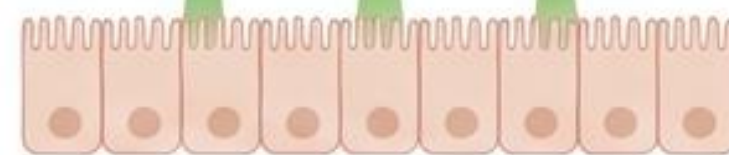
מזון אולטרה-מעובד יוצר סביבה
מעודדת דלקת (Dysbiosis).



mucosal damage [נזק לרירית]



- תזונה ים-תיכונית [Mediterranean Diet]:
עשירה בסיבים ושומנים בריאים.
- דיאטת CDED: תזונה מבוססת מחקר להדרת
רכיבים מעודדי דלקת והשראת הפוגה.



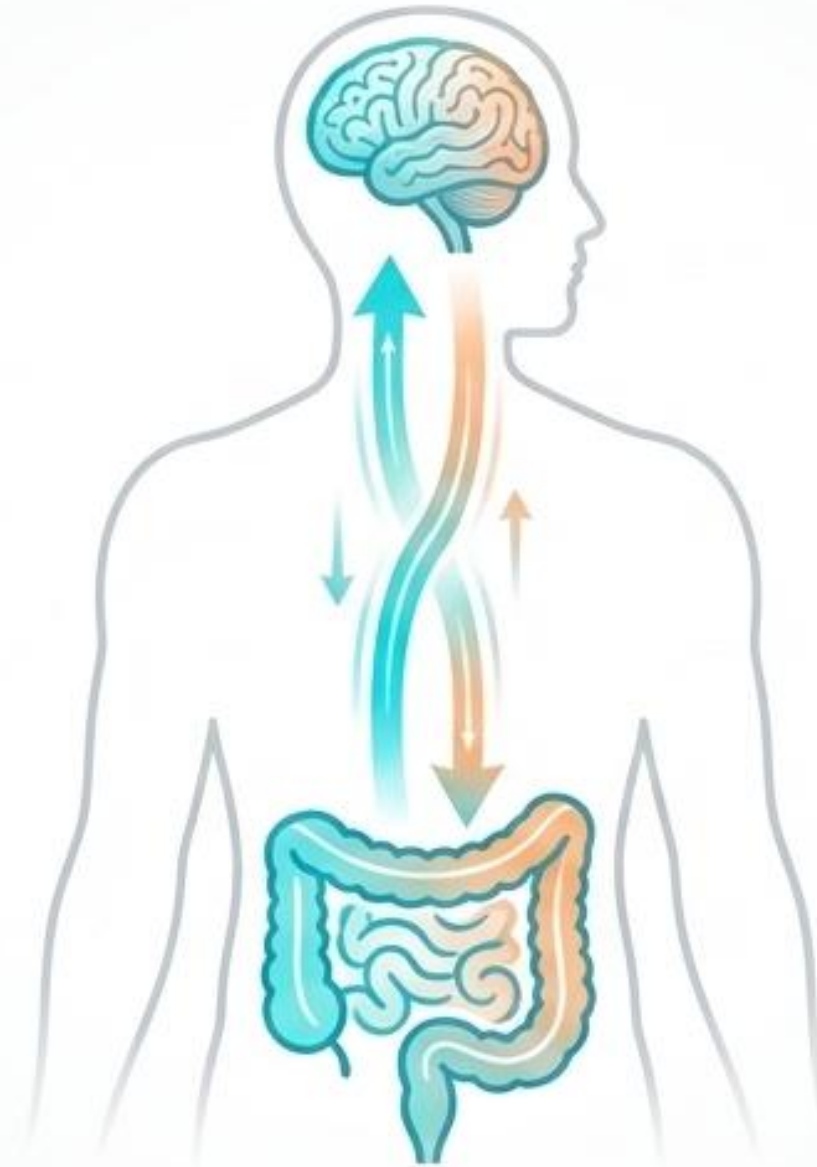
mucosal healing [ריפוי רירית]

Focus Box

מחקרים מוכיחים קשר ישיר ומובהק בין צריכת בשר מעובד לעלייה ניכרת בסיכון
להתלקחות מחודשת של המחלה.

היבטים פסיכוסוציאליים [Psychosocial Aspects]

העומס הנסתר: מעבר לכאב הפיזי, מטופלים מתמודדים עם שיעורים גבוהים של דיכאון [Depression], חרדה [Anxiety], ופגיעה קשה בדימוי גוף [Body image].



שילוב פרקטיקות של מיינדפולנס [Mindfulness] וטיפול התנהגותי-קוגניטיבי (CBT) הוכח מחקרית כמשפר דרמטית את איכות החיים ומסייע בשליטה על תסמינים.

NotebookLM

המטופל בכיסא הנהג: ניהול המחלה ואורח חיים

תפקיד המטופל

הסכנה שבעישון: גורם הסיכון המשמעותי ביותר. עישון מכפיל את הסיכון להתלקחויות, ניתוחים חוזרים וכישלון וכישלון של תרופות ביולוגיות.

בריאות הנפש: התמודדות עם מחלה כרונית מהווה עומס רגשי כבד. עד 30% חווים חרדה ו-25% תסמיני דיכאון. ניהול מתחים הוא קריטי.

תזונה מותאמת: אינה מרפאת, אך תזונה מדויקת חיונית לתיקון תת-תזונה, הקלה על תסמינים, ולעיתים משמשת כטיפול תומך יעיל.

התערבות קלינית



התערבות קלינית

תפקיד המטופל

מבט לעתיד: רפואת המחר כבר כאן [Future Horizons]

יעד העל: מעבר משליטה נקודתית בסימפטומים אל שינוי מהלך המחלה [Disease Modification] ומניעת נזק מבני עתיד.

- **טיפול מבוססי מיקרוביום:** פיתוחים בתחום השתלת צואה [FMT] לשיקום אוכלוסיית חיידקי המעי.
- **רפואה מותאמת אישית [Medicine Precision]:** התאמת התרופה הביולוגית או המולקולה הקטנה לפרופיל הגנטי והדלקתי הספציפי של המטופל.



חלון ההזדמנויות [Window of Opportunity]: אבחון מוקדם והתערבות ממוקדת-מטרה משנים לחלוטין את הסטטיסטיקה של סיבוכים וניתוחים.