

Streszczenie

Choroba Leśniowskiego - Crohna (ChLC) jest nawracającą chorobą zapalną przewodu pokarmowego. W ostatnich dekadach obserwowany jest stały wzrost zapadalności zarówno wśród dzieci jak i osób dorosłych, przy czym im młodszy jest wiek postawienia diagnozy tym mniej optymistyczne jest rokowanie. Do typowych objawów należą te z przewodu pokarmowego, aczkolwiek mogą współwystępować lub stanowić jedyną manifestację mniej specyficzne objawy pozajelitowe i/lub powikłania zaawansowanego stanu zapalnego. Mnogość często trudnych do kontrolowania objawów w sposób istotny wpływa na pogorszenie jakości życia chorego.

Pomimo niekwestionowanego postępu wiedzy wyleczenie ChLC wciąż nie jest możliwe. Terapia ma charakter przewlekły i jest skoncentrowana na łagodzeniu objawów i hamowaniu postępu choroby, a w przypadku dzieci także na zapewnieniu prawidłowego tempa wzrastania, rozwoju i dojrzewania. Strategią leczenia, o fundamentalnym znaczeniu w perspektywie długofalowego utrzymania efektów terapeutycznych, jest wprowadzenie chorego w stan głębokiej remisji tj. wyciszenia objawów klinicznych oraz wygojenia zmian zapalnych w przewodzie pokarmowym. Stosowana w tym celu terapia farmakologiczna ma jednak liczne ograniczenia, a skuteczne leczenie ChLC pozostaje dużym wyzwaniem dla specjalistów.

Dorobek naukowy ostatnich lat wskazuje na ogromny potencjał terapii żywieniowej, stosowanej jako alternatywa dla leczenia farmakologicznego w aktywnej postaci ChLC. Zachęcające wyniki prezentowane w kolejnych doniesieniach naukowych rodzą potrzebę prowadzenia dalszych badań nad możliwością szerszego zastosowania tej metody terapeutycznej. Ustalenie miejsca leczenia żywieniowego w algorytmie terapeutycznym ChLC ma szczególne znaczenie w populacji pediatrycznej, gdzie każde odroczenie leczenia farmakologicznego ma nieoceniony wpływ na rozwój i rokowanie w chorobie przewlekłej.

Celem mojej rozprawy doktorskiej była ocena skuteczności dwóch metod leczenia żywieniowego tj. wyłącznego żywienia enteralnego oraz innowacyjnej diety eliminacyjnej Crohn's Disease Exclusion Diet u dzieci z aktywną postacią choroby Leśniowskiego - Crohna.

Historia leczenia żywieniowego ChLC sięga pierwszej połowy XX wieku, kiedy zaczęto stosować żywienie enteralne w celu poprawy stanu odżywienia pacjentów w ciężkim stanie/przygotowywanych do zabiegów chirurgicznych. Z czasem zaobserwowano, że takie postępowanie wpływa korzystnie nie tylko na stan odżywienia chorych, ale także na ich

kondycję kliniczną i wyniki badań laboratoryjnych (w tym na parametry stanu zapalnego). W kolejnych latach wysoka skuteczność wyłącznego żywienia enteralnego (ang. *exclusive enteral Nutrition*, EEN) w indukcji remisji klinicznej u dzieci została potwierdzona w wielu badaniach. W pierwszych latach XXI wieku pojawiły się doniesienia wskazujące na porównywalną skuteczność EEN i glikokortykosteroidów w indukowaniu remisji klinicznej, przy większym profilu bezpieczeństwa oraz istotnie korzystniejszym wpływie leczenia żywieniowego na gojenie śluzówki jelita oraz na wzrastanie i rozwój młodego organizmu. Z tych względów 10 lat temu wyłączne żywienie enteralne zajęło miejsce steroidoterpii i do dziś jest rekomendowane jako leczenie pierwszego wyboru w aktywnej zapalnej postaci ChLC u dzieci.

EEN polega na całkowitym wykluczeniu diety naturalnej i żywieniu wyłącznie specjalnym preparatem (dieta enteralną) przez kilka (najczęściej 6-8) tygodni. Trudny do zaakceptowania smak preparatów przystosowanych z założenia do podaży przez zgłębnik istotnie ograniczał możliwość realizacji EEN drogą doustną. Konieczność założenia sondy nosowo – żołądkowej, obok wysokich kosztów, była jednym z kluczowych czynników decydujących o rezygnacji pacjentów z tej metody leczenia. W 2013 r. został wprowadzony na rynek polski preparat Modulen IBD – dieta enteralna przeznaczona do leczenia żywieniowego pacjentów z ChLC. Zasadniczymi cechami odróżniającymi ją od dostępnych odpowiedników jest dodatek bioaktywnych peptydów TGF- β (transformujący czynnik wzrostu beta, ang. *transforming growth factor beta*) o udowodnionym działaniu przeciwzapalnym oraz atrakcyjny smak. Możliwość realizacji EEN w podaży doustnej stanowiła potencjalny czynnik poprawiający ogólną akceptację i co za tym idzie umożliwiającą szersze zastosowanie tej metody terapeutycznej. W pracy **“Oral exclusive enteral nutrition for induction of clinical remission, mucosal healing, and improvement of nutritional status and growth velocity in children with active Crohn's disease - a prospective multicenter trial”** podsumowano wyniki przeprowadzonego w 2014 roku wieloośrodkowego badania prospektywnego, w którym oceniono tolerancję wyłącznego żywienia enteralnego realizowanego drogą doustną oraz wpływ takiego leczenia na aktywność choroby i stan odżywienia u 20 polskich dzieci z aktywną postacią ChLC. Był to jeden z pierwszych projektów na świecie, w którym zbadano skuteczność kilkutygodniowego kursu EEN nowym preparatem Modulen IBD. Dodatkową wartością badania było wykorzystanie do oceny stanu zapalnego jelit nowego nieinwazyjnego markera tj. stężenia kalprotektyny w kale. U wszystkich pacjentów przez 6 tygodni stosowano EEN drogą doustną preparatem Modulen IBD. Brak akceptacji doustnej podaży diety stanowił

wskazanie do kontynuacji leczenia przez sztuczny dostęp do przewodu pokarmowego. Kliniczna aktywność choroby oceniana w skali PCDAI (pediatryczna skala oceny aktywności choroby Leśniowskiego – Crohna, ang. *Pediatric Crohn's Disease Activity Index*), stężenie kalprotektyny w kale i stan odżywienia były analizowane wyjściowo oraz w tygodniu 10 (tj. 4 tygodnie po zakończeniu EEN). Realizację zaleceń żywieniowych oraz tolerancję nowego preparatu oceniano na podstawie wywiadu z rodzicem/opiekunem dziecka.

Przeprowadzone badanie pozwoliło na wykazanie następujących wyników:

Wyłączne żywienie enteralne realizowane przez okres 6. tygodni drogą doustną preparatem Modulen IBD :

- było dobrze tolerowane przez większość pacjentów – zalecenia dotyczące dobowej podaży preparatu zostały zrealizowane przez 95% leczonych dzieci, w tym tylko u jednego pacjenta było konieczne założenie sondy nosowo-żołądkowej;
- wpłynęło korzystnie na kliniczną aktywność choroby – w 10 tyg. odnotowano istotny spadek punktacji w skali PCDAI, remisję kliniczną uzyskało 65% badanych, a odpowiedź kliniczną kolejnych 30%;
- sprzyjało gojeniu śluzówki jelita – w 10 tygodniu obserwacji odnotowano istotny spadek stężenia kalprotektyny w kale, przy czym normalizację tego parametru uzyskała ¼ badanych dzieci;
- pozwoliło poprawić stan odżywienia – w tygodniu 10. prawidłowy wskaźnik masy ciała do wzrostu (ang. *Body Mass Index*, BMI) w odniesieniu do siatek centylowych odnotowano u 2/3 pacjentów, u których wyjściowo stwierdzono niedożywienie.

Stężenie kalprotektyny w kale jest dzisiaj standardowym markerem oceny stanu zapalnego jelit w ChLC. Modulen IBD od 2017 r. jest w Polsce refundowany w terapii indukującej remisję u dzieci z aktywną postacią ChLC i jest jedyną dietą enteralną objętą refundacją w podaży doustnej w tej grupie chorych. Potwierdzenie dobrej skuteczności doustnego wyłącznego żywienia enteralnego preparatem Modulen IBD oraz rozwiązanie problemu bariery finansowej umożliwiły rozpowszechnienie tej metody terapeutycznej w grupie polskich dzieci z aktywną postacią ChLC. Nie mniej, konieczność całkowitej rezygnacji ze zwyczajowej diety na kilka tygodni wciąż stanowiła poważną przeszkodę dla wielu chorych. Co więcej, kolejne doniesienia naukowe pokazały, że większość pacjentów po

zakończeniu kursu EEN i powrocie do diety sprzed leczenia szybko doświadcza nawrotu choroby.

Ograniczenia EEN stały się punktem wyjścia do poszukiwań innych możliwości leczenia żywieniowego. Wyniki badań realizowanych na przestrzeni ostatnich lat, w których oceniano możliwość zastosowania różnych znanych diet eliminacyjnych (m.in. specyficznej diety węglowodanowej, diety z ograniczeniem fermentujących oligo- di- i monosacharydów oraz polioli czy diety wegetariańskiej) w leczeniu aktywnej postaci ChLC u dzieci i dorosłych nie potwierdziły dostatecznej skuteczności żadnej z nich. Ponad 10 lat temu Profesor Arie Levine z zespołem opracował innowacyjną dietę eliminacyjną Crohn's Disease Exclusion Diet (CDED) przeznaczoną dla pacjentów z ChLC. Tworząc protokół diety naukowcy bazowali na dostępnej wiedzy, z której wynikało że wybrane elementy zachodniego (inaczej uprzemysłowionego) modelu żywienia są zaangażowane w patomechanizm ChLC oraz negatywnie wpływają na przebieg choroby. Na tej podstawie przyjęto założenie, że eliminacja z diety tych prozapalnych czynników w połączeniu z codzienną podażą produktów wspierających regenerację jelita może być skuteczną metodą leczenia stanu zapalnego. W kolejnych latach (2014 i 2017) przedstawiano pierwsze wyniki badań wskazujące na potencjalną skuteczność CDED stosowanej w połączeniu z częściowym żywieniem enteralnym (ang. *partial enteral nutrition*, PEN) w leczeniu dzieci i dorosłych z ChLC. Przełomem był rok 2019, kiedy opublikowano wyniki wieloośrodkowego badania z randomizacją, wykazując podobną skuteczność CDED + PEN oraz EEN w leczeniu dzieci z aktywną postacią ChLC, przy czym tolerancja nowej metody oraz jej skuteczność w perspektywie długofalowej były istotnie lepsze. W obu badanych grupach w żywieniu enteralnym zastosowano preparat Modulen IBD. Zagadnienia te poruszono w dwóch pracach poglądowych "**Nutritional Therapy in Pediatric Crohn's Disease - Are We Going to Change the Guidelines?**" oraz "**Crohn's Disease Exclusion Diet – nowoczesne leczenie żywieniowe w chorobie Leśniowskiego – Crohna**", których celem było podsumowanie aktualnej wiedzy na temat wpływu diety na rozwój i przebieg ChLC oraz omówienie mechanizmu działania, protokołu i wyników badań nad skutecznością nowej diety eliminacyjnej.

Przegląd piśmiennictwa pozwolił na wyciągnięcie następujących wniosków:

- analiza częstości zachorowań na mapie świata oraz wyniki badań epidemiologicznych wskazują, że w etiologii ChLC istotny udział mają czynniki środowiska zewnętrznego;

- aktualna wiedza pozwala przyjąć założenie, że u osób predysponowanych genetycznie, w wyniku oddziaływania czynników zewnętrznych dochodzi do zaburzenia integralności bariery jelitowej i niekontrolowanej penetracji bakterii przez błonę śluzową jelita, co w efekcie prowadzi do powstania przewlekłego stanu zapalnego;
- w badaniach epidemiologicznych oraz na modelach komórkowych i zwierzęcych wykazano, że tzw. zachodni model żywienia, poprzez niekorzystny wpływ na mikrobiom i śluzówkę jelita, jest jednym z kluczowych czynników zewnętrznych odpowiedzialnych za uruchomienie procesu chorobowego w ChLC;
- udowodniona dobra skuteczność EEN potwierdza, że modyfikacja sposobu żywienia, głównie poprzez eliminację z diety czynników prozapalnych, stanowi skuteczną metodę leczenia ChLC u dzieci, jednak wady tej metody terapeutycznej mogą zniechęcać do szerszego jej zastosowania;
- innowacyjna dieta eliminacyjna CDED stosowana w połączeniu z częściowym żywieniem dojelitowym wydaje się być równie skuteczną i łatwiejszą w praktycznym zastosowaniu alternatywą dla wyłącznego żywienia enteralnego w indukcji remisji u dzieci z aktywną postacią ChLC;
- dodatkowe zalety nowej metody leczenia żywieniowego, tj. jej udowodniony korzystny wpływ na przepuszczalność jelitową i skład mikrobioty jelitowej oraz uwzględnienie w protokole diety zarówno fazy indukującej jak i podtrzymującej remisję, dają nadzieję na poprawienie efektów leczenia żywieniowego w perspektywie długofalowej;
- ustalenie miejsca CDED + PEN w algorytmie leczenia ChLC wymaga potwierdzenia skuteczności tej metody terapeutycznej w kolejnych badaniach naukowych.

Doniesienia z 2019 roku zapoczątkowały nową erę leczenia żywieniowego ChLC i wiele ośrodków na świecie, w tym nasz, rozpoczęło własne badania mające na celu ocenę przydatności nowego narzędzia terapeutycznego. Publikacja **“Effect of the Crohn's Disease Exclusion Diet (CDED) on the Fecal Calprotectin Level in Children with Active Crohn's Disease”** jest pierwszą i na dzień dzisiejszy jedyną, w której przedstawiono wyniki badania oceniającego skuteczność diety CDED + PEN stosowanej w grupie polskich dzieci z aktywną postacią ChLC. Do analizy włączono 48 dzieci leczonych w Klinice Gastroenterologii, Hepatologii, Zaburzeń Odżywiania i Pediatrii Instytutu „Pomnik – Centrum Zdrowia Dziecka”. W poprzednich projektach głównym kryterium włączenia do analizy i podstawą do oceny

skuteczności zastosowanej terapii był wynik w skali PCDAI - częściowo subiektywnej skali klinicznej aktywności choroby. W analizowanej grupie, zasadniczym warunkiem kwalifikacji do badania i podstawą do oceny skuteczności leczenia żywieniowego było stężenie kalprotektyny w kale - nieinwazyjnego i obiektywnego markera stanu zapalnego jelit. U wszystkich pacjentów stosowano leczenie indukujące remisję przez okres 12 tygodni, zgodnie z protokołem diety eliminacyjnej CDED + PEN. Wyjściowo oraz w tygodniu 12. oceniono parametry stanu zapalnego tj. stężenie kalprotektyny w kale i białko C-reaktywne (CRP), kliniczną aktywność choroby (mierzoną w skali PCDAI) oraz stan odżywienia.

Przeprowadzone badanie pozwoliło na wykazanie następujących wyników:

- dieta CDED + PEN miała korzystny wpływ na gojenie śluzówkowe - po 12. tygodniach leczenia stwierdzono istotny spadek stężenia kalprotektyny w kale, przy czym normalizację tego parametru odnotowano u 1/3, a spadek o co najmniej 50% u ponad połowy chorych;
- u pacjentów prezentujących wyjściowo objawy kliniczne ChLC, trwające 12. tygodni leczenia żywieniowe metodą CDED + PEN pozwoliło osiągnąć remisję kliniczną u połowy dzieci, a odpowiedź kliniczną u blisko 3/4 z nich;
- u dzieci prezentujących wyjściowo objawy kliniczne stan zapalny jelita była bardziej zaawansowany w stosunku do tych, które były w remisji klinicznej w momencie kwalifikacji do leczenia żywieniowego (mediana stężenia kalprotektyny w kale 1410 μg vs 939.5 μg , odpowiednio);
- obserwacja ta przełożyła się na skuteczność leczenia żywieniowego w obu podgrupach pacjentów - odsetek dzieci, u których odnotowano normalizację stężenia kalprotektyny w kale po zastosowaniu 12. tygodniowego kursu leczenia dietą CDED + PEN był 2. krotnie wyższy w grupie wyjściowo w remisji klinicznej, w stosunku do pacjentów prezentujących kliniczne objawy choroby w momencie rozpoczęcia leczenia żywieniowego;
- wszyscy pacjenci, u których odnotowano prawidłowe stężenie kalprotektyny w kale w tygodniu 12. byli w remisji klinicznej, a 94% z nich miało prawidłową wartość CRP;
- u wszystkich dzieci ze stwierdzonym wyjściowo niedożywieniem, które ukończyły 12. tygodniowy kurs leczenia żywieniowego, stwierdzono poprawę stanu odżywienia, w tym u ponad połowy BMI wzrosło o jeden kanał centylowy.

Dzięki kolejnym doniesieniom z ośrodków na całym świecie w roku 2023 CDED + PEN po raz pierwszy znalazła się w rekomendacjach leczenia żywieniowego ChLC. Według

aktualnych wytycznych Europejskiego Towarzystwa Żywienia Klinicznego i Metabolizmu (ang. *European Society for Clinical Nutrition and Metabolism*, ESPEN) nowoczesna terapia żywieniowa jest zalecana jako alternatywa dla EEN w leczeniu łagodnej i umiarkowanej zapalnej postaci ChLC u dzieci. Dostępne dane naukowe wskazują, że nie należy bagatelizować roli CDED + PEN w leczeniu ciężkiej/powikłanej postaci ChLC, jednak kwestia ta wymaga weryfikacji w kolejnych badaniach naukowych.

Podsumowanie.

Zachodni model żywienia jest jednym z potencjalnych negatywnych czynników dla rozwoju i przebiegu ChLC. W badaniach naukowych zidentyfikowano elementy tego sposobu żywienia, które poprzez niekorzystny wpływ na funkcję bariery jelitowej, stanowią potencjalną przyczynę powstania przewlekłego stanu zapalnego. Według najnowszej literatury, modyfikacja sposobu żywienia polegająca na eliminacji tych prozapalnych czynników, stanowi skuteczną metodę leczenia ChLC u dzieci.

Wyłączne żywienie enteralne jest rekomendowane przez większość towarzystw naukowych jako metoda pierwszego wyboru w leczeniu aktywnej zapalnej postaci ChLC u dzieci. Brak efektów ubocznych, szansa na odroczenie farmakoterapii oraz korzystny wpływ na rozwój to niekwestionowane zalety tej metody leczenia w populacji pediatrycznej. Możliwość realizacji w podaży doustnej oraz wprowadzenie refundacji preparatu Modulen IBD w Polsce ułatwiły stosowanie EEN w praktyce. Niemniej monotonia wynikająca z konieczności wyłącznego żywienia preparatem przez kilka tygodni to wciąż poważna przeszkoda dla podjęcia takiej terapii wśród małych pacjentów. Z kolei świadomość wysokiego ryzyka szybkiej utraty efektów terapeutycznych może wpływać na spadek zaufania do tej metody leczenia wśród specjalistów.

Potwierdzona skuteczność oraz dodatkowe zalety nowej diety eliminacyjnej stosowanej w połączeniu z częściowym żywieniem enteralnym wydają się stanowić wystarczającą podstawę do zmian w algorytmie leczenia ChLC. Według najnowszych wytycznych ESPEN (2023) CDED + PEN należy brać pod uwagę jako alternatywę dla EEN u dzieci z łagodną i umiarkowaną zapalną postacią choroby. Analiza wyników własnych oraz doświadczeń innych badaczy wskazuje, że 12. tygodniowy kurs CDED + PEN wpływa korzystnie na kliniczną aktywność choroby oraz na gojenie śluzówki jelita, ale nie pozwala na całkowite wyleczenie zmian zapalnych u większości leczonych dzieci. Wydaje się, że efekty uzyskane w wyniku zastosowania leczenia żywieniowego są uzależnione od wyjściowego zaawansowania procesu

chorobowego. Można wnioskować, że u pacjentów z zaawansowanym procesem zapalnym wydłużenie czasu stosowania CDED + PEN, zależnie od rezultatów uzyskanych po planowym okresie leczenia indukującego remisję, może stanowić potencjalną strategię poprawiającą finalną skuteczność tej metody terapeutycznej, jednak na dzień dzisiejszy wyniki takich analiz nie były publikowane.