

Józef Ryzko, Jarosław Kierkuś

Klinika Gastroenterologii, Hepatologii i Zaburzeń Odżywiania, Instytut Pomnik Centrum Zdrowia Dziecka, Warszawa

Postępy w terapii nieswoistych zapaleń jelit u dzieci

Advances in therapy of inflammatory bowel disease in children

STRESZCZENIE

Niedożywienie u pacjentów z nieswoistymi chorobami zapalnymi jelit jest najczęstszym powikłaniem, co szczególnie odbija się na rozwoju fizycznym pacjentów pediatrycznych przed zakończeniem okresu wzrastania. Dotyczy to zwłaszcza dzieci z chorobą Leśniowskiego-Crohna, u których w 65% stwierdzano niedobór wysokości ciała, a u 87% niedobór masy ciała. W pracy przedstawiono korzystne wyniki leczenia żywieniowego, które u dzieci nie ustępuje steroidoterapii. Podsumowano korzystne wyniki leczenia biologicznego w chorobie Leśniowskiego-Crohna zarówno po zastosowaniu infliksimabu, jak i adalimumabu. Pozwala ono nie tylko na uzyskanie remisji, ale także na jej dłuższe utrzymanie, uniknięcie powikłań, a co ważniejsze — na wygojenie zmian zapalnych błony śluzowej jelita. Własne obserwacje wskazują na korzystny efekt leczenia operacyjnego polegającego na usunięciu zwężonego lub znacznie zmienionego zapalnie odcinka je-

lita cienkiego i/ lub grubego, co skutkuje poprawą przyrostów wysokości i masy ciała, znaczną poprawą samopoczucia, a u zdecydowanej większości pacjentów wieloletnimi remisjami w przebiegu choroby.

Monitorowanie stężenia 6-tioguaniny (6-TGN) zapewnia bezpieczeństwo leczenia tiopurynami przy jednoczesnym stosowaniu innych leków wpływających na metabolizm azatiopryny i merkaptopuryny, na przykład allopurinolu. Wydaje się zatem celowe unowocześnienie terapii tiopurynami przez oznaczenie 6-TGN w erytrocytach.

Podawana doustnie lub dożylnie cyklosporyna może przynieść bardzo szybką poprawę zarówno u pacjentów dorosłych, jak i dzieci, ale jej rola w podtrzymaniu remisji jest znikoma, o czym świadczy wysoki wskaźnik kolektomii w trakcie pierwszego roku od rozpoczęcia leczenia.

Gastroenterologia Kliniczna 2013, tom 5, nr 2–3, 97–105

Słowa kluczowe: nieswoiste zapalenia jelit, dzieci, leczenie

ABSTRACT

Malnutrition is the most frequently found complication of IBD and has a negative impact on physical development of pediatric patients during their growth period. Crohn's disease (CD) is particularly concerned — height deficiency is found in 65% of patients with CD, while weight deficiency in 87% of them. This article describes positive impact of the nutritional treatment in pediatric patients with IBD, which is as effective therapy as steroids in children. The positive impact of biologic therapy with both infliximab and adalimumab in CD has been summarized as well. This treatment leads not only to induction of remission, but also to its longer maintenance, to avoid of complications and, what is even more important — induction of mucosal healing. The efficacy of biologic therapy may be even higher in children than in the adults.

Personal observations lead to the statement that the positive impact of surgical intervention which is the resec-

tion of the stenosed or inflammatory affected segment of the intestine (both small and large one) results in both weight and height increase, better condition, and longer period of clinical remission in most of the patients.

Monitoring of 6-TGN ensures safety of the therapy with thiopurines and concomitant medications, such as allopurinol which has an impact on the metabolism of azathioprine and 6-mercaptopurine. Therefore, it is advisable to identify 6-TGNave in erythrocytes.

Oral or intravenous cyclosporine may result in rapid clinical improvement (induction of remission) in both pediatric and adult patients, but its impact on maintenance of remission is insignificant. The proof for that is a high rate of colectomies performed during the first year of cyclosporine therapy.

Gastroenterologia Kliniczna 2013, tom 5, nr 2–3, 97–105

Key words: inflammatory bowel disease, children, treatment

Adres do korespondencji:

Prof. dr hab. n. med. Józef Ryzko
Klinika Gastroenterologii,
Hepatologii i Zaburzeń
Odżywiania
Instytut Pomnik Centrum
Zdrowia Dziecka
Al. Dzieci Polskich 20
04–730 Warszawa
tel.: 22 815 73 84
faks: 22 815 73 82
e-mail: j.ryzko@czd.pl

Liczba nowych zachorowań na nieswoiste choroby zapalne jelit (NChZJ) wzrasta, a co więcej, choroba pojawia się u chorych w coraz młodszym wieku, sięgając nawet okresu niemowlęcego. Spostrzeżenia kliniczne wskazują, że u ¼ chorych pierwsze objawy pojawiają się w okresie dzieciństwa, a u 5% poniżej 5. roku życia.

U dzieci obserwuje się większe nasilenie objawów oraz cięższy przebieg choroby w porównaniu z pacjentami dorosłymi, zarówno w odniesieniu do wrzodziejącego zapalenia jelita grubego (WZJG), jak i choroby Leśniowskiego-Crohna (ChLC), co potwierdzają także obserwacje własne [1].

Główny problem terapeutyczny u dzieci wynika z opóźnienia wzrastania i dojrzewania. Występuje przy tym zależność od postaci choroby, ciężkości jej przebiegu, lokalizacji i rozległości zmian w przewodzie pokarmowym, schorzeń towarzyszących oraz powikłań i terapii. W związku z tym duży nacisk w leczeniu dzieci z nieswoistymi zapaleniami jelit, głównie z ChLC, przykładą się do odpowiedniego żywienia, rozumianego nie tylko jako dostarczanie składników pokarmowych, ale też jako sposobu leczenia samego procesu zapalnego jelit.

ODRĘBNOŚCI W LECZENIU CHLC

Postępowanie u dzieci z niedożywieniem

Niedożywienie u pacjentów z NChZJ jest najczęstszym powikłaniem, co szczególnie

odbija się na rozwoju fizycznym pacjentów pediatrycznych przed zakończeniem okresu wzrastania. Dotyczy to zwłaszcza dzieci z ChLC, u których w 65% stwierdzano niedobór wysokości ciała, a u 87% niedobór masy ciała. W WZJG niedobór wysokości ciała występuje u 34% dzieci. U 32% chłopców z ChLC niedobór wysokości ciała występował na 1–3 lat przed pojawieniem się innych objawów choroby [2]. Często obserwuje się także opóźnienie wieku kostnego i dojrzewania płciowego.

Nawet w okresie remisji ChLC i WZJG, przy prawidłowej, a nawet nadmiernej masie ciała, u wielu dzieci występują jednocześnie bardzo niskie wartości beztłuszczowej masy ciała (LBM, *lean body mass*) oraz obniżone stężenia witamin i pierwiastków śladowych we krwi, a podczas pomiarów antropometrycznych — zmniejszenie obwodu ramienia i osłabienie siły mięśniowej ręki w badaniu dynamometrycznym. Przyczyny niedoboru masy i wysokości ciała według Hartman i wsp. [3] oraz Seidmana i wsp. [4] przedstawiono w tabeli 1.

Niedostateczna podaż pożywienia jest spowodowana obniżonym spożyciem pokarmów w następstwie słabego łaknienia, wczesnego uczucia nasycenia, zmienionego odczuwania smaku, obawy przed nawrotem choroby z bólami brzucha lub biegunką i zaburzeniami elektrolitowymi. Osłabienie łaknienia wiąże się z niedoborami cynku, podwyższeniem stężenia cytokin prozapalnych (TNF- α [*tumor necrosis factor alfa*], IL-1 [*interleukin*], IL-6), kinin

Tabela 1. Klasyfikacja ostrego zapalenia uchyłków z perforacją według Hincheya i wsp. [5]

Przyczyna	Mechanizm
Niedobór energii i składników pokarmowych	Niedobór energii, makroskładników i mikroskładników
Zapalenie/cytokiny prozapalne	Efekt anorektyczny Zaburzenie osi hGH/IGF-1 Zaburzenia metabolizmu kostnego Efekt hipermetaboliczny/kataboliczny
Ciężkość przebiegu i lokalizacja zmian	Ciężki przebieg choroby Lokalizacja w jelicie cienkim
Zaburzenia metabolizmu kostnego	Działanie cytokin prozapalnych Zaburzenie osi hGH/IGF-1 Niedobór wapnia i witaminy D Opóźnienie dojrzewania płciowego Glukokortykosteroidy
Opóźnienie dojrzewania płciowego	Hipogonadyzm
Zaburzenie osi IGF-1	Niskie stężenie IGF-1 i IGF-1 BP Cytokiny prozapalne
Leki	Glukokortykosteroidy

hGH (*human growth hormone*) — ludzki hormon wzrostu; IGF-1 (*insulin-like growth factor-1*) — insulinopodobny czynnik wzrostu; IGF-1 BP (*insulin-like growth factor binding protein*) — białko wiążące insulinopodobny czynnik wzrostu

pochodzących z tkanki tłuszczowej (leptyna, adiponektyna, rezystyna), a być może też ze zmianami stężenia serotoniny w podwzgórzu [5]. Inną przyczyną mogą być działania jatrogenne, na przykład nieuzasadnione stosowanie diety eliminacyjnej, które dodatkowo może pogłębiać niedobory żywieniowe. Analiza spożycia wykazywała niedostateczny dowód nie tylko energii, ale i nienasyconych kwasów tłuszczowych, błonnika, wapnia, witamin C, D, E i K [3].

Zespół złego wchłaniania zależy od zmniejszenia powierzchni chłonnej w następstwie mniej lub bardziej nasilonego zaniku kosmków jelitowych, obecności przetok jelitowych lub częściowego usunięcia jelita u pacjentów z ChLC. Inną przyczyną zespołu jest rozrost flory bakteryjnej jelita cienkiego w wyniku niesprawnej zastawki Bauhina. Ponadto bakteryjna dekonjugacja kwasów żółciowych zaburza wchłanianie lipidów i witamin rozpuszczalnych w tłuszczach. Wtórnie utrudnione jest wchłanianie wapnia (tworzenie mydeł wapniowych z niewchłoniętymi kwasami tłuszczowymi). W wyniku fermentacji bakteryjnej składników pokarmowych wytwarzane są gazy powodujące wzdęcie i bóle brzucha, co dodatkowo nasila niechęć do jedzenia.

W okresie wzrastania występuje u dzieci zwiększone zapotrzebowanie na składniki pokarmowe, ponieważ oprócz konieczności pokrycia podstawowego wydatku energetycznego istnieje potrzeba pokrycia zwiększonego zapotrzebowania energetycznego spowodowanego zakażeniami, stanami gorączkowymi, stratami jelitowymi oraz niedostatecznym wchłanianiem jelitowym. Należy też uwzględnić dodatkową energię do nadrobienia niedoborów wagowych i wzrostowych z powrotem do właściwego kanału centylowego.

W pediatrii dużą wagę przywiązuje się do działań zmierzających do jak najszybszego opanowania zaostrzenia choroby i uzyskania remisji. W efekcie działania te powodują zmniejszenie stężenia cytokin prozapalnych, zwiększenie syntezy IGF-1 (*insulin like growth factor*) oraz wydzielania hormonów płciowych. U dzieci przed i w okresie dojrzewania stosuje się leki immunomodulacyjne, które nie hamują wzrastania, a przedłużając okres remisji, pozwalają na ograniczenie steroidoterapii. Podobny efekt przynosi leczenie biologiczne (infliksimab, adalimumab). Znany jest niekorzystny wpływ długotrwałego stosowania glukokortykosteroidów (GKS) na wzrastanie dziecka, zwłaszcza przed okresem dojrzewania.

Dla zminimalizowania tego i innych niepożądanych działań GKS, w ChLC zlokalizowanej w okolicy krętniczo-kątniczej stosuje się budezonid.

Obserwacje własne oraz dane literaturowe wskazują na przyspieszenie tempa wyrównywania niedoborów wysokości ciała u chorych z ChLC po zabiegu chirurgicznym polegającym na usunięciu najbardziej zmienionego odcinka jelita lub wytworzeniu ileostomii lub kolostomii.

Leczenie żywieniowe

Zasadniczym celem leczenia żywieniowego jest tłumienie procesu zapalnego jelita oraz osiągnięcie długotrwałej remisji z jednoczesną minimalizacją skutków ubocznych terapii oraz zainicjowanie gojenia się błony śluzowej [3]. Leczenie żywieniowe odgrywa rolę prewencyjną, zapobiegając zaburzeniom wzrastania i dojrzewania, osteoporozie oraz leczeniu chirurgicznemu [2]. Zasady leczenia żywieniowego przedstawiono w tabeli 2 [6].

W przypadku, kiedy dziecko nie jest w stanie przyjąć odpowiedniej ilości mieszanki z diety przemysłowej, proponuje się żywienie przez zgłębnik dożołądkowy lub dodwunastniczy, względnie przez gastrostomię (jeżeli planowane jest żywienie przez dłuższy okres czasu). Wykazano, że stosowanie mieszanki do żywienia enteralnego pozwala na skrócenie czasu steroidoterapii, a nawet może ją zastąpić. Metaanalizy Heuschkel i wsp. [7] oraz Dziechciarza i wsp. [8], obejmujące grupy liczące odpowiednio 147 i 394 dzieci, wykazały skuteczność leczenia żywieniowego sięgającą 85%, co jest porównywalne ze steroidoterapią. Prace te wykazały poprawę przyrostu wysokości i masy ciała, z jednoczesnym uniknięciem skutków ubocznych steroidoterapii [7–9].

W piśmiennictwie występują rozbieżne opinie odnośnie do stosowania leczenia żywieniowego w ChLC u dzieci w zależności od lokalizacji zmian. Obecnie nie ma wystarczających dowodów, aby wskazania ograniczać do pacjentów z lokalizacją wyłącznie w jelicie cienkim. Jeżeli zmiany występują w jelicie grubym, lepsze wyniki osiąga się przy jednoczesnym zajęciu jelita cienkiego [10, 11].

Efekt terapeutyczny leczenia żywieniowego tłumaczy się mniejszą stymulacją antygenową organizmu przez osłabioną barierę jelitową. Ponadto żywienie dietą elementarną przynosi korzystne efekty immunologiczne: zmniejszenie stężenia cytokin prozapalnych i mediatorów

Tabela 2. Żywnienie enteralne jako podstawowe leczenie choroby Leśniowskiego-Crohna (ChLC) u dzieci [wg 6]

Wskazania	Indukcja remisji Niedobór wysokości ciała Utrzymanie remisji
Postępowanie w celu uzyskania indukcji remisji	Wyłącznie dieta polimeryczna przez 6 tygodni (jeżeli jest to możliwe — doustnie, jeżeli niemożliwe — ciągłe lub nocne żywienie przez zgłębnik nosowo-żołądkowy) Nic doustnie poza czystymi płynami Kalorie i białko: 140–150% codziennego zapotrzebowania wg wysokości i wieku
Postępowanie w celu uzyskania indukcji remisji	Jeżeli kontynuacja leczenia — zgłębnik nosowo-żołądkowy lub PEG Żywnienie nocne 5/7 nocy w tygodniu lub okresowe w ciągu dnia przez 1–4 miesiące
Ocena w czasie remisji	Ocena REE Badania antropometryczne (wysokość, masa ciała, fałdy skórne, stopień dojrzałości płciowej) Po instruktażu szpitalnym ew. kontynuacja leczenia w domu Nauka pacjenta zakładania zgłębnika na noc i wyjmowania na dzień Przed założeniem PEG wykluczyć lokalizację ChLC w żołądku

PEG (*percutaneous endoscopic gastrostomy*) — endoskopowa przezskórna gastrostomia; REE (*resting energy expenditure*) — spoczynkowy wydatek energetyczny

zapalenia, przyspieszenie regeneracji błony śluzowej, zmniejszenie przepuszczalności ściany jelita, mniejszą podaż antygenów makromolekularnych (pokarmowych i bakteryjnych), zmianę flory bakteryjnej jelit i zahamowanie ucieczki limfocytów z przewodu pokarmowego [4]. Dieta ta w mniejszym stopniu stymuluje motorykę jelita (*bowel rest*), przyspieszając jednocześnie procesy gojenia, a z drugiej strony ułatwia kolonizację bakteryjną jelit.

Przy stosowaniu mieszanek bezreszkowym obniża się bakteryjna fermentacja polisacharydów (głównie błonnika) w jelicie grubym, przez co zmniejsza się zawartość krótkołańcuchowych kwasów tłuszczowych (SCFA, *short-chain fatty acid*). Dieta polimeryczna ma przyjemniejszy smak od elementarnej, niższą osmolarność (rzadziej powoduje biegunkę), a co najważniejsze, niewiele ustępuje diecie elementarnej w indukowaniu remisji. Obserwowano również korzystny efekt diety zawierającej połowę pokrycia kalorycznego przez mieszanki elementarne i polimeryczne u dzieci z ChLC w okresie remisji. Wykazali to Tanagi i wsp. [12], badając grupę liczącą 51 pacjentów, wśród których u dzieci otrzymujących dietę mieszaną liczba zaostrzeń w ciągu 2 lat wynosiła 34%, a u dzieci pozostających na diecie dowolnej — 64%.

Tolerancja leczenia żywieniowego jest oceniana jako dobra. Działania niepożądane występują u blisko ¼ pacjentów i są to nudności, bóle brzucha, wzdęcia lub biegunki. Natomiast z poważniejszych powikłań wymienia się "refeeding syndrome", czyli zespół ponownego odżywienia. Wykazano, że u dzieci skuteczność leczenia żywieniowego jest większa niż u pacjentów dorosłych [17]. Prowadzi ono do wygojenia zmienionej zapalnie śluzówki jelita, ma korzystny wpływ na markery przemiany kostnej oraz na stan odżywienia pacjentów, niezwykle istotny w okresie dorastania [18].

Stanowisko wypracowane na spotkaniu *European Cancer Conference (ECCO)* w 2010 roku stwierdza, że żywienie enteralne, jest (obok GKS) skuteczne w indukowaniu remisji u dzieci przy uwzględnieniu aktywności choroby i lokalizacji zmian. Ma przy tym mniej działań niepożądanych i poprawia rozwój fizyczny dziecka. U pacjentów dorosłych (w odróżnieniu od dzieci) żywienie enteralne jest odpowiedniejsze jako leczenie wspomagające, a nie jako główna forma terapii. Może być ono stosowane przy niechęci pacjenta do leczenia farmakologicznego. Natomiast nie jest ono zalecane w steroidozależnych i steroidoopornych postaciach ChLC. Według zaleceń ECCO powinno się monitorować wysokość i masę ciała

oraz przebieg procesu dojrzewania, a wszelkie niedobory żywieniowe powinny być rygorystycznie uzupełniane.

Leczenie biologiczne w ChLC

Do leków biologicznych należą przeciwciała wiążące i neutralizujące TNF- α — cytokinę prozapalną odgrywającą kluczową rolę w patomechanizmie stanu zapalnego w NChZJ. Głównymi przedstawicielami tej grupy leków są infliksimab (IFX) — monoklonalne przeciwciała chimeryczne anty-TNF- α oraz adalimumab (ADA) — przeciwciała humanizowane. Obecnie w pediatrii zarejestrowany jest jedynie IFX przeznaczony do leczenia indukcyjnego i podtrzymującego dzieci między 6. a 17. rokiem życia z aktywną, ciężką i umiarkowaną ciężką postacią ChLC, u których nie była skuteczna terapia konwencjonalna lub doszło do wytworzenia przetok okołoodbytowych.

Zastosowanie leczenia biologicznego u dzieci przyczyniło się do postępu w terapii ChLC. Pozwala ono nie tylko na uzyskanie remisji, ale także na jej dłuższe utrzymanie, uniknięcie powikłań, a co ważniejsze — na wygojenie zmian zapalnych błony śluzowej jelita. Dotychczasowa ocena terapii biologicznej, zarówno u pacjentów dorosłych, jak i u dzieci z ChLC wypada korzystnie. Wyniki badań przeprowadzonych u dzieci wykazały większy odsetek remisji w porównaniu z terapią standardową [19–21]. Skuteczność leczenia biologicznego jest też większa u dzieci niż u dorosłych [22].

Modelowymi badaniami oceniającymi skuteczność terapii biologicznej w populacji pediatrycznej, wielokrotnie cytowanymi w piśmiennictwie, są 2 prospektywne badania kliniczne Baldassano i wsp. (2003) [23] oceniające zmianę aktywności choroby, jakości życia oraz występowanie działań niepożądanych w trakcie leczenia IFX, i Hyamsa i wsp. (badanie REACH 2007 [*Registration, Evaluation, Authorization of Chemicals*]) [24]. W dużym, otwartym badaniu wieloośrodkowym Baldassano i wsp. zademonstrowali bezpieczeństwo i efektywność pojedynczej infuzji infliksimabu u pacjentów pediatrycznych. W czasie trwającego 12 tygodni badania uzyskali odpowiedź kliniczną u 100% chorych oraz remisję u 48% chorych z istotną poprawą indeksu aktywności choroby (PCDAI, *Pediatric Crohn's Disease Activity Index*). W badaniu REACH Hyams i wsp. udowodnili większą skuteczność IFX podawanego co 8 tygodni niż co 12 tygodni.

Odpowiedź kliniczną w 54. tygodniu (koniec terapii) zanotowano u 63,5% u pacjentów przyjmujących lek co 8 tygodni i u 33,3%, gdy lek był podawany co 12 tygodni w terapii podtrzymującej. Wyniki badań Cezarda i wsp. [25] oraz Lamireau i wsp. [26] wskazują, że terapia infliksimabem była dobrze tolerowana i skuteczna u większości dzieci i młodzieży z ChLC wykazujących oporność na standardowe leczenie immunosupresyjne. W żadnym z tych badań nie zanotowano poważnych, zagrażających życiu działań niepożądanych wynikających z podawania leku. Krótkotrwałe działania niepożądane były rzadkie i niegroźne, a polegały przede wszystkim na pojawianiu się odczynów miejscowych.

Ze względu na możliwość uaktywnienia się gruźlicy, przed leczeniem biologicznym wymagane jest przeprowadzenie badań profilaktycznych (odczyn tuberkulinowy, badanie radiologiczne klatki piersiowej). Sygnalizuje się możliwość zwiększenia ryzyka wystąpienia zmian nowotworowych u osób leczonych IFX, ale okres badań jest zbyt krótki, aby potwierdzić lub wykluczyć to zagrożenie.

Mimo pozytywnych doświadczeń ze stosowaniem IFX, istnieje pewna grupa pacjentów niereagujących na ten lek albo wykazujących coraz słabszą odpowiedź. Alternatywą dla tych chorych może być przeciwciało ludzkie — adalimumab. Wynik badania *Retrospective Evaluation of the Safety and Effect of Adalimumab Therapy* (RESEAT), w którym analizowano 115 pacjentów pediatrycznych z ChLC (w większości przyjmujących wcześniej IFX), wykazał skuteczność i bezpieczeństwo adalimumabu przy jednoczesnej możliwości zmniejszenia dawek steroidów [27]. Największe do tej pory wieloośrodkowe, wykonane metodą podwójnie ślepej próby, badanie z randomizacją koordynowane przez Hyamsa potwierdza te wyniki.

Najpowszechniejszą i zaakceptowaną strategią postępowania farmakologicznego w NChZJ jest tak zwana taktyka „step-up”, która polega na włączaniu coraz silniejszych leków, w zależności od postępującego w czasie nasilania się choroby. Drugą strategią, która uzyskuje coraz więcej zwolenników, choć nie jest w pełni zaakceptowana przez ekspertów i towarzystwa gastroenterologiczne, jest terapia „top-down”, polegająca na rozpoczynaniu terapii od leków działających najsilniej, czyli od biologicznych [28]. Podstawą tej strategii jest opanowanie stanu zapalnego na samym początku choroby, przez co można uniknąć wielu powikłań jelitowych

i pozajelitowych [29]. Wyniki prezentowane przez Hommesa i wsp. [30], porównujące terapię "step-up" i "top-down" w leczeniu pacjentów ze świeżo rozpoznaną ChLC wskazują, iż rozpoczęcie farmakoterapii od IFX w skojarzeniu z azatiopryną "top-down" pozwalało na utrzymanie remisji po 6 i po 12 miesiącach odpowiednio u 75% i 77% pacjentów. Odnotowano znaczące różnice konieczności stosowania GKS — 70% pacjentów poddanych terapii "top-down" pozostawało w remisji bez konieczności podawania GKS w porównaniu z 50% dzieci leczonych "step-up".

Odrębny problem stanowią wczesne zachorowania (*early onset IBD*), czyli nieswoiste zapalenie jelit zdiagnozowane u dzieci poniżej 5. roku życia, charakteryzujące się swoistym fenotypem — ciężkim przebiegiem choroby, dominacją lokalizacji zmian w jelicie grubym, opornością na leczenie oraz silnym związkiem z podłożem genetycznym (mutacja IL-10 lub jej receptora) [31, 32]. Część z tych pacjentów, ze względu na ciężką postać choroby, wymaga leczenia immunosupresyjnego. Wyniki badań wykazują, że im młodszy wiek zachorowania u płci męskiej ze słabą odpowiedzią na GKS, tym większe ryzyko ciężkiego, postępującego przebiegu choroby i konieczności zastosowania terapii immunosupresyjnej [33]. Najnowsze dane wskazują, że allogeniczne przeszczepienie komórek macierzystych szpiku może prowadzić do remisji klinicznej u pacjentów z wczesnym początkiem choroby i mutacją IL-10 lub jej receptora [34].

Leczenie chirurgiczne

Alternatywą farmakoterapii jest leczenie chirurgiczne u pacjentów z ChLC, którzy nie odpowiedzieli na żadne leki. Wyniki badań dowodzą poprawy stanu odżywienia i szybszego wzrastania po operacji dzieci z ciężką postacią tej choroby, chociaż odnotowuje się wysoki odsetek nawrotów.

Własne obserwacje wskazują na korzystny efekt leczenia operacyjnego, polegającego na usunięciu zwężonego lub znacznie zmienionego zapalnie odcinka jelita cienkiego i/lub grubego, co skutkuje poprawą przyrostów wysokości i masy ciała, znaczną poprawą samopoczucia, a u zdecydowanej większości pacjentów wieloletnimi remisjami. U dzieci z przetokami okołodobytowymi założenie stomii na jelicie grubym przyspiesza ich wygojenie.

LECZENIE WRZODZAJĄCEGO ZAPALENIA JELITA GRUBEGO

U dzieci znacznie częściej niż u pacjentów dorosłych obserwuje się ciężki ostry rzut choroby, który wymaga szczególnego postępowania terapeutycznego. W 2011 roku opublikowano, opracowany przez ekspertów konsensus propozycji leczenia ciężkiego rzutu WZJG u dzieci, oparty na ocenie aktywności choroby według pediatrycznej skali aktywności (PUCAI, *Pediatric Ulcerative Colitis Activity Index*). Według tego konsensusu zaleca się rozpoczęcie leczenia od GKS podawanych dożylnie, a przy braku poprawy wczesne wprowadzenie leczenia cyklosporyną, takrolimusem lub IFX. Takie postępowanie zmniejsza ryzyko megacolon toxicum i zapobiega wczesnej kolektomii.

Współczesna strategia terapii WZJG polega na ograniczaniu leczenia GKS na rzecz leczenia żywieniowego i stosowania wysokich dawek 5-ASA w indukcji remisji, a dla jej podtrzymania na stosowaniu tiopuryn. Pozwala ona na ograniczenie niekorzystnych działań niepożądanych steroidoterapii.

Tiopuryny w leczeniu WZJG

W leczeniu opornego lub steroidozależnego WZJG coraz powszechniejsza staje się strategia wczesnego włączania leczenia immunomodulującego tiopurynami (azatiopryna, 6-merkaptopuryna), chociaż dowody na skuteczność takiego postępowania są słabsze niż w przypadku ChLC [37]. Amerykański Urząd ds. Żywności i Leków (FDA, *Food and Drug Administration*) zaleca ocenę aktywności metylotransferazy tiopuryny (TPMT) przed takim leczeniem w celu uniknięcia neutropenii.

Gen TPMT, zlokalizowany na chromosomie 6, jest przekazywany w sposób autosomalny dominujący. Około 0,3% populacji wykazuje brak aktywności TPMT, a około 11% jest heterozygotami, wykazującymi zmniejszoną aktywność enzymu. Powoduje to nasilenie przemiany tiopuryn w kierunku 6-tioguaniny (6-TNG), która ma toksyczny wpływ na szpik kostny. W praktyce lekarskiej lepszym i tańszym rozwiązaniem od badania genu TPMT jest oznaczanie 6-TGN w krwinkach, które pozwala na dopasowanie dawki tiopuryn do indywidualnego zapotrzebowania pacjenta oraz na utrzymanie terapeutycznego stężenia leku. Z metaanalizy Ostermana

i wsp. [38] wynika, że efekt kliniczny występował przy stężeniu 6-TGN równym lub większym od $230\text{--}260\text{ pmol}/8 \times 10^8$ erytrocytów, a działanie toksyczne na szpik kostny — przy stężeniu 6-TGN powyżej $450\text{ pmol}/8 \times 10^8$ erytrocytów. Monitorowanie stężenia 6-TGN zapewnia bezpieczeństwo leczenia tiopurynami przy jednoczesnym stosowaniu innych leków wpływających na metabolizm azatiopryny i merkaptopuryny, na przykład allopurinolem. Wydaje się zatem celowe unowocześnienie terapii tiopurynami przez oznaczenie 6-TGN w erytrocytach.

Cyklosporyna i leczenie biologiczne u dzieci z WZJG

Cyklosporyna i IFX mogą być stosowane u chorych z opornym WZJG, u których leczenie GKS oraz tiopurynami okazało się nieskuteczne lub wystąpiły niekorzystne objawy działania tych leków (cukrzyca, zapalenie trzustki, neutropenia). Podawana doustnie lub dożylnie cyklosporyna może przynieść bardzo szybką poprawę (indukcję remisji) zarówno u pacjentów dorosłych, jak i dzieci, ale jej rola w podtrzymaniu remisji jest znikoma, o czym świadczy wysoki wskaźnik kolektomii w trakcie pierwszego roku od rozpoczęcia leczenia. Dlatego też, pomimo dobrego wstępnego efektu terapeutycznego cyklosporyny, lek ten powinien być uważany raczej jako przejściowy, a do utrzymania remisji należy stosować tiopuryny (jeżeli nie były jeszcze wykorzystane) bądź IFX.

Badania przeprowadzane u dorosłych pacjentów wskazują na skuteczność leku biologicznego w indukowaniu remisji oraz na ograniczenie kolektomii u chorych na WZJG oporne na aminosalicylany, GKS i tiopuryny [39]. Niestety, wciąż brakuje podobnych badań w populacji pediatrycznej, chociaż badania otwarte i opisy przypadków potwierdzają zarówno krótkotrwałą, jak i długoterminową skuteczność IFX w leczeniu WZJG [40, 41].

Takrolimus w leczeniu dzieci z WZJG

Takrolimus jest lekiem o działaniu immunosupresyjnym, którego mechanizm jest podobny do cyklosporyny. W leczeniu NChZJ wykorzystuje się hamujący wpływ leku na syntezę cytokin prozapalnych, zwłaszcza IL-2 i TNF- α . Toksyczność takrolimusu jest podobna do cyklosporyny, niemniej, lek ten rzadziej wywołuje nadciśnienie tętnicze,

hiperlipidemię i niewydolność nerek, na co wskazują obserwacje u pacjentów po transplantacjach narządów.

Takrolimus może być stosowany w celu uzyskania remisji choroby u dzieci z opornością lub powikłaniami steroidoterapii (np. osteoporoza, cukrzyca) oraz jako terapia pomostowa do leków immunomodulujących, które pełną aktywność wykazują dopiero po 2 miesiącach od ich wprowadzenia. Takrolimus może być też stosowany w terapii ciągłej przy nietolerancji azatiopryny, merkaptopuryny oraz metotreksatu [42].

Inne sposoby leczenia dzieci z NChZJ

Ostatnio w literaturze pojawiają się doniesienia o talidomidzie jako potencjalnym leku ratującym życie u pacjentów pediatrycznych z ciężką, oporną na leczenie ChLC, którzy nie odpowiedzieli na leczenie biologiczne. Wyniki leczenia wydają się lepsze u dzieci w porównaniu z dorosłymi, a remisja utrzymuje się przez dłuższy czas. Wciąż jednak niezbędna jest większa liczba badań na tym polu.

Najnowsze badania wskazują na potencjalne korzyści wynikające z zastosowania probiotyków w leczeniu WZJG. Niedawno przedstawiono wyniki leczenia tej choroby preparatem *Lactobacillus reuteri*, podawanym w zawiesinie per rectum jako dodatku do doustnej mesalazyny. U dzieci z dystalną postacią WZJG leczenie to spowodowało poprawę stanu zapalnego jelita oraz zmniejszenie ekspresji cytokin prozapalnych zaangażowanych w patogenezę choroby [43].

Inną metodą leczenia zastosowaną u pacjentów w NChZJ jest wybiórcza adsorpcyjna afereza granulocytów i makrofagów. U dzieci wykorzystano kolumnę Adacolumn, wypełnioną koralikami dwuoctanu celulozy. W czasie przepływu krwi, dochodzi do opłaszczenia kuleczek w kolumnie immunoglobuliną G i prawdopodobnie kompleksami immunologicznymi. Na białkach tych obecne są wiązania dla Fc receptorów granulocytów i monocytów, co pozwala na wychwytywanie tych komórek z przepływającej krwi. W czasie zabiegu usuwanych jest 65% granulocytów, 55% monocytów i tylko 2% limfocytów. W tym czasie do krążenia przechodzą młode, niedojrzałe granulocyty, co zapobiega pozabiegowej leukopenii. Komórki te produkują mniejsze ilości cytokin prozapalnych. Chociaż przydatność tej metody u pacjentów dorosłych przedstawiono w pierwszych latach naszego wieku, to o zasto-

sowanie tej metody u dzieci donieśli de Carpi i wsp. dopiero w 2008 roku [44]. Autorzy ci zastosowali Adacolumn u 5 dzieci w wieku 11–17 lat ze steroidozależną postacią WZJG i u 4 z nich uzyskali dobry efekt wyrażający się

remisją, która u 2 utrzymywała się po 52 tygodniach. Lepszy efekt aferazy u chorych z WZJG autorzy tłumaczą większym zaangażowaniem granulocytów w proces zapalny w tej grupie pacjentów niż w ChLC.

Piśmiennictwo

1. Ryżko J., Bartnik W., Socha P., Czubkowski P. Odrębności kliniczne nieswoistych zapaleń jelit u dzieci. *Ped. Pol.* 2003; 78: 355–361.
2. Hildebrand H., Karlsberg J., Kristianssen B. Longitudinal growth in children and adolescents with inflammatory bowel disease. *J. Ped. Gastr. Nutr.* 1994; 18: 165–175.
3. Hartman C., Eliakim R., Shamir R. Nutritional status and nutritional therapy in inflammatory bowel diseases. *World J. Gastroenterol* 2009; 15: 2570–2578.
4. Seidman E., LeLeiko N., Ament M. i wsp. Nutritional Issues in Pediatric Inflammatory Bowel Disease. *J. Ped. Gastr. Nutr* 1991; 12: 424–438.
5. Karmiris K., Koutroubakis IE., Xidakis C. i wsp. Circulating levels of leptin, adiponectin, resistin and ghrelin in inflammatory bowel disease. *Inflamm. Bowel Dis.* 2006; 12: 100–105.
6. Escher J., Taminiou J.A.J.M., Nieuwenhuis S. i wsp. Treatment of inflammatory bowel disease in childhood: Best Available Evidence. *Inflamm. Bowel Dis.* 2003; 9: 34–38.
7. Heuschkel R.B., Menache C.C., Megarian J.T. i wsp. Enteral nutrition and corticosteroids in the treatment of acute Crohn's disease in children. *J. Ped. Gastroenterol. Nutr.* 2000; 31: 8–15.
8. Dziechciarz P., Horvath A., Shamir R. i wsp. Meta-analysis: enteral nutrition in active Crohn's disease in children. *Aliment. Pharmacol. Ther.* 2007; 26: 795–806.
9. Zachos M., Tondeur M., Griffiths A.M. Enteral nutritional therapy for induction of remission in Crohn's disease. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2007; CD000542.
10. Van Assche G., Dignass A., Reinisch W. i wsp. The second European evidence-based consensus on the diagnosis and management of Crohn's disease: Special situations. *J. Crohn Colitis* 2010; 4: 63–101.
11. Dignass A., Van Assche G., Lindsay J.O. i wsp. The second European evidence-based consensus on the diagnosis and management of Crohn's disease: current management. *J. Crohn Colitis* 2010; 4: 28–62.
12. Tanagi S., Utsunomiya K., Huriyama S. i wsp. Effectiveness of an „half elemental diet” as maintenance therapy for Crohn's disease in children. *J. Ped. Gastroenterol. Nutr.* 2000; 31: 8–15.
13. Yamamoto T., Nakahigashi M., Saniabadi A.R. i wsp. Impacts of long term enteral nutrition on clinical and endoscopic disease activities and mucosal cytokines during remission in patients in Crohn's disease: a prospective study. *Inflamm. Bowel Dis.* 2007; 13: 1493–1501.
14. Johnson T., MacDonald S., Hill S.M. i wsp. Treatment of active Crohn's disease using partial enteral nutrition with liquid formula: a randomized controlled trial. *Gut* 2006; 55: 356–361.
15. Belli D., Seidman E.G., Bouthillier L. i wsp. Chronic intermittent elemental diet improves growth failure in children with Crohn disease. *Gastroenterology* 1988; 94: 603.
16. Afzal N.A., van der Zag-Loonen H.J., Arnaud-Battandier F. i wsp. Improvement in quality of life of children with acute Crohn's disease does not parallel mucosal healing after treatment with exclusive enteral nutrition Aliment. *Pharmacol. Ther.* 2004; 20: 167–172.
17. Travis S.P., Stange E.F., Lemann M. i wsp. European Crohn's and Colitis Organisation. European evidence based consensus on the diagnosis and management of Crohn's disease: current management. *Gut* 2006; 55 (supl.1): 16–35.
18. Day A.S., Whitten K.E., de Jong N.S.H. Nutrition and nutritional management of Crohn's disease in children and adolescents. *Nutr. Food Sci. Rev.* 2006; 2: 3–14.
19. Colombel J.F., Sandborn W.J., Reinisch W. i wsp. Infliximab, azathioprine, or combination therapy for Crohn's Disease. *N. Engl. J. Med.* 2010; 362: 1383–1395.
20. Griffiths A.M., Nguyen P., Smith C. i wsp. Growth and clinical course of children with crohn's disease. *Gut* 1993; 34: 939–943.
21. Kalyan R., Raghavendra P., Cuffari C. Infliximab therapy in pediatric Crohn's disease: a review. *Clin. Exp. Gastr.* 2010; 57–62.
22. Kugathasan S., Levy MB., Saeian K. i wsp. Infliximab retreatment in adults and children with Crohn's disease: risk factors for the development of delayed severe systemic reaction. *Am. J. Gastroenterol.* 2002; 97: 1408–1414.
23. Baldassano R., Braegger C.P., Escher J.C. i wsp. Infliximab (Remicade) therapy in the treatment of pediatric Crohn's disease. *Am. J. Gastroenterol.* 2003; 98: 833–838.
24. Hyams J., Crandall W., Kugathasan S. i wsp. Induction and maintenance infliximab therapy for the treatment of moderate to severe Crohn's disease in children. *Gastroenterol.* 2007; 132: 863–873.
25. Lamireau T., Cézard J.P., Dabadie A. French-Speaking Group for Pediatric Gastroenterology Nutrition: Efficacy and tolerance of infliximab in children and adolescents with Crohn's disease. *Inflamm. Bowel Dis.* 2004; 10: 745–750.
26. Lamireau T., Cezard J., Dabadie A. i wsp. P0614 Efficacy and tolerance of infliximab in children and adolescents with Crohn's disease.. *J. Ped. Gastr. Nutr.* 2004; 39: 290–291.
27. Rosh J.R., Lerer T., Markowitz J. i wsp. Retrospective evaluation of the safety and effect of adalimumab therapy (RESEAT) in pediatric Crohn's disease. *Am. J. Gastroenterol.* 2009; 104: 3042–3049.
28. Kim M.J., Choe Y.H. Change in the treatment strategy for pediatric Crohn's disease. *Korean J. Pediatr.* 2010; 53: 830–833.
29. Baert F., Caprilli R., Angelucci E. Medical therapy for Crohn's disease: top-down or step-up? *Dig. Dis.* 2007; 25: 260–266.
30. Hommes D., Baert F., van Assche C. i wsp. Management of recent onset Crohn's disease — a controlled randomized trial comparing step-up and top-down therapy. *Program and abstracts of Digestive Disease Week 2005; May 14–19, 2005; Chicago, Illinois.*
31. Heyman M.B., Kirschner B.S., Gold B.D., Ferry G., Baldassano R., Cohen S.A. Children with early-onset inflammatory bowel disease (IBD): analysis of a pediatric IBD consortium registry. *J. Pediatr.* 2005; 146: 35–40.

32. Paul T., Birnbaum A., Pal D.K. i wsp. Distinct phenotype of early childhood inflammatory bowel disease. *J. Clin. Gastroenterol.* 2006; 40: 583–586.
33. Wenger S., Nikolaus S., Howaldt S. i wsp. Predictors for subsequent need for immunosuppressive therapy in early Crohn's disease. *J. Crohn Colitis* 2012; 6: 21–28.
34. Glocker E.O., Kotlarz D., Klein C., Shah N., Grimbacher B. IL-10 and IL-10 receptor defects in humans. *Ann. N Y Acad. Sci.* 2011; 1246: 102–107.
35. Hommes D., Baert F., van Assche G. i wsp. The ideal management of Crohn's disease: top down versus step up strategies, a randomized controlled trial. *Gastroenterology* 2006; 130: A108.
36. Kozuch P.L., Hanauer S.B. Treatment of inflammatory bowel disease: A review of medical therapy. *World J. Gastroenterol.* 2008; 21: 354–377.
37. Timmer A., McDonald J.W., Macdonald J.K. Azathioprine and 6-mercaptopurine for maintenance of remission in ulcerative colitis. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2007; 1: CD000478.
38. Osterman M.T., Kundu R., Lichtenstein G.R. Association of 6-thioguanine nucleotide levels and inflammatory bowel disease activity: a meta-analysis. *Gastroenterology* 2006; 130: 1047–1053.
39. Lawson M.M., Thomas A.G., Akobeng A.K. Tumour necrosis factor ablocking agents or induction of remission in ulcerative colitis. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2006; 3: CD005112.
40. Eidelwein A.P., Cuffari C., Abadom V. i wsp. Infliximab efficacy in pediatric ulcerative colitis. *Infl. Bow. Dis.* 2005; 11: 213–218.
41. Fanjiang G., Russell G.H., Katz A.J. Short- and long-term response to and weaning from infliximab therapy in pediatric ulcerative colitis. *J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr.* 2007; 44: 312–317.
42. Ziring D.A., Wu S.S., Mow W.S. i wsp. Oral tacrolimus for steroid-dependent and steroid-resistant ulcerative colitis in children. *J. Ped. Gastr. Nutr.* 2007; 45: 306–311.
43. Oliva S., Di Nardo G., Ferrari F. i wsp. Randomized clinical trial: the effectiveness of *Lactobacillus reuteri* ATCC 55730 rectal enema in children with active distal ulcerative colitis. *Aliment. Pharmacol. Ther.* 2012; 35: 327–334.
44. de Carpi J.M., Vilar P., Prieto G. i wsp. Safety and efficacy of granulocyte and monocyte adsorption apheresis in paediatric inflammatory bowel disease: a prospective pilot study. *J. Ped. Gastr. Nutr.* 2008; 46: 386–391.