

Роль диетотерапии при болезни Крона у детей

Сара Паулино^{✉1}, Хорхе Амиль Диас^{1,2}¹Медицинский факультет, Университет Порто. Португалия, Порто, Монтейро, 4200-319;²Отделение детской гастроэнтерологии и педиатрии Госпиталя S. João, г. Порто, Португалия[✉]sara.geraldes.paulino@gmail.com

Болезнь Крона (БК) является хроническим воспалительным заболеванием, частота которого у детей растет во всем мире. Диетотерапия рассматривается в настоящее время как возможный способ индукции ремиссии заболевания, при этом более безопасный, чем фармакологические методы.

Цель настоящего обзора – изучение роли энтерального питания в процессе индукции/поддержания ремиссии БК у детей и сравнение диетотерапии с использованием кортикостероидов. В рамках публикации обсуждается значение диет, обогащенных омега-3 жирными кислотами, глутамином и трансформирующим фактором роста-β (ТФР-β). Поиск публикаций был осуществлен с использованием баз PubMed, Scopus и Web of Science. После оценки названий, тезисов и в ряде случаев полных текстов 45 статей были включены в анализ. Ряд исследований показали, что полное энтеральное питание (ПЭП) аналогично по эффективности в индукции клинической и биохимической ремиссии БК. Кроме того, ПЭП способствует восстановлению слизистой оболочки кишечника, улучшению параметров роста, массы тела и индекса массы тела. Дотация омега-3 жирных кислот не продемонстрировала эффективности в терапии БК. В ряде исследований изучалась роль дотации глутамина, однако убедительных доказательств превосходства данного подхода над стандартной диетотерапией получено не было. Помимо достижения клинической и биохимической ремиссии БК, ТФР-β продемонстрировал эффективность в процессе восстановления слизистой кишечника и снижения уровня провоспалительных цитокинов. Частичное энтеральное питание (ЧЭП) не показало эффективности в процессе индукции ремиссии, однако может быть эффективным способом поддержания ремиссии.

Основные выводы. ПЭП является наиболее оптимальным способом индукции ремиссии в большинстве случаев БК у детей. Целесообразность обогащения рациона омега-3 жирными кислотами и глутамином требует дальнейшего изучения, в то время как ТФР-β продемонстрировал свою эффективность, способствуя снижению активности заболевания. Несмотря на то что ЧЭП не является эффективным методом в индукции ремиссии БК, метод может стать эффективным дополнением к стандартной терапии с целью поддержания ремиссии.

Ключевые слова: болезнь Крона, лечение, питание, энтеральное питание, полимерная диета, педиатрия, дети.

Для цитирования: Сара Паулино, Хорхе Амиль Диас. Роль диетотерапии при болезни Крона у детей. Педиатрия (Прил. к журн. Consilium Medicum). 2018; 2: 10–16. DOI: 10.26442/2413-8460_2018.2.10-16

Role of nutritional approach in the management of pediatric Crohn's disease

Sara Paulino^{✉1}, Jorge Amil Dias^{1,2}¹Faculdade de Medicina da Universidade do Porto. Portugal, Porto, Hernâni Monteiro, 4200-319;²Serviço de Pediatria, Centro Hospitalar São João, Porto, Portugal[✉]sara.geraldes.paulino@gmail.com

Crohn's disease (CD) is a chronic inflammatory condition whose incidence is increasing in children worldwide. Nutritional diet is now seen as a way to induce remission of pediatric CD and is considered to be more secure than pharmacological therapies.

The aim of this review is to examine the role of enteral nutrition in the induction and/or maintenance of remission in pediatric CD and compare it to corticosteroid therapy. Novel diets enriched with omega-3 fatty acids, glutamine and transforming growth factor-β (TGF-β) will also be addressed. A search was performed based on PubMed, Scopus and Web of Science. After screening titles, abstracts and some full texts, 45 articles were included. Several studies proved that exclusive enteral nutrition (EEN) is as effective in inducing clinical and biochemical remission of CD as corticosteroids. However, EEN is also capable of healing mucosa, improving height, weight and body mass index (BMI). Omega-3 supplementation has not been proven to be beneficial in the treatment of CD. Some trials investigated glutamine supplementation, but it was not demonstrated its superiority over standard diet. Besides achieving clinical and biochemical remission, TGF-β showed efficacy in mucosal healing and decreasing pro-inflammatory cytokine levels. Partial enteral nutrition (PEN) was not proved to be effective in inducing remission, but seems that it can be beneficial in the maintenance of remission.

Conclusions. EEN has shown to be the best option to induce remission in most cases of pediatric CD. The role of enrichment with omega-3 fatty acids and glutamine is not conclusive, while TGF-β appears to be effective, leading to improvement of disease activity. Although PEN is not effective in inducing remission, it seems to be beneficial as a supportive therapy for maintenance of disease remission.

Key words: Crohn's disease, treatment, nutrition, enteral nutrition, polymeric diet, pediatric, children.

For citation: Sara Paulino, Jorge Amil Dias. Role of nutritional approach in the management of pediatric Crohn's disease. Pediatrics (Suppl. Consilium Medicum). 2018; 2: 10–16. DOI: 10.26442/2413-8460_2018.2.10-16

Вступление

Болезнь Крона (БК) является хроническим воспалительным заболеванием, способным поражать любые отделы желудочно-кишечного тракта. Заболевание может дебютировать в любом возрасте, преимущественно во второй декаде жизни. Стоит отметить, что частота заболевания у детей растет повсеместно и около 1/4 всех случаев в настоящее время диагностируется в периоде детства [1].

Заболевание имеет разнообразную этиологию и зависит от ряда генетических, иммунологических и средовых факторов. В настоящее время имеются убедительные доказательства того, что средовые факторы могут влиять на состояние слизистой оболочки, состав микробиома и его взаимодействие с кишечной стенкой, инициируя прогрессирующий адаптивный иммунный ответ у генетически предрасположенных лиц и приводя к воспалению и повреждению слизистой. Доказано, что диета является одним из таких средовых факторов [2–5].

Дефицит нутриентов, развивающийся на фоне снижения аппетита и синдрома мальабсорбции, приводит к потере массы тела, формированию недостаточности питания, отставанию в росте (у 88% пациентов), задержке полового развития, а также нарушает процесс контроля над заболеванием [1–6]. Стоит отметить, что в случае дебюта в детском возрасте БК характеризуется большей распространенностью поражения и более осложненным течением по сравнению с взрослыми пациентами. Кроме того, учитывая, что роль генетических факторов при раннем дебюте БК очень значима, часто отмечаются повторные случаи заболевания в семье [3–7].

Фармакологическая терапия до настоящего времени играет ведущую роль при БК и включает кортикостероиды, иммуномодулирующие препараты, биологические агенты и антибиотики. При этом указанные препараты обладают определенными побочными эффектами, включая риск развития инфекционных осложнений и нарушение процессов роста у детей [3–6].

Наряду с тем, что питание является источником энергии и поддерживает темпы линейного роста у ребенка, в настоящее время существуют данные, позволяющие расценивать диетотерапию как безопасный способ индукции ремиссии при воспалительных заболеваниях кишечника. Диетотерапия при БК была впервые предложена в 1970-х годах [8] и в настоящее время рассматривается в качестве идеального метода терапии у детей [9]. Патогенетические аспекты диетотерапии при БК у детей остаются не до конца изученными, однако есть данные, что эффективность может быть обусловлена влиянием на кишечный микробиом, улучшением барьерных функций, изменением антигенных стимулов и непосредственным противовоспалительным воздействием на слизистую кишечника [4].

Целью настоящего обзора явилось изучение роли энтерального питания в процессе индукции/поддержания ремиссии БК у детей и сравнение диетотерапии с использованием кортикостероидов. В рамках публикации обсуждается значение диет, обогащенных такими противовоспалительными компонентами, как омега-3 жирные кислоты, глутамин и трансформирующий фактор роста β (ТФР- β), в качестве возможных направлений обеспечения контроля за заболеванием.

Методы

Поиск публикаций был осуществлен в январе 2017 г. в базах PubMed, Scopus и Web of Science с использованием следующих ключевых слов: болезнь Крона + лечение + диетотерапия/полимерные диеты + педиатрия + дети. В процессе поиска была идентифицирована 151 статья в PubMed, в Scopus – 173 и в Web of Science – 95. Из анализа были исключены продублированные публикации и те, которые были написаны не на английском языке. Ограничений по объему выборки, дате и типу публикации установлено не было. После первичного анализа заголовков и резюме 75 публикации представили интерес. Из них в последующем были исключены те, которые не имели полного текста статьи в указанных поисковых системах. Полные тексты статей были также проанализированы, при этом в окончательный обзор были включены те публикации, которые предоставили убедительные заключения по вопросам диетотерапии при БК у детей. В конечном итоге 45 статей были оставлены для анализа.

Результаты

Энтеральное питание – индукция ремиссии

С момента установления роли энтерального питания в терапии воспалительных заболеваний кишечника эффективность диетотерапии остается предметом дискуссий и исследований [8]. Полное энтеральное питание (ПЭП) в настоящее время рассматривается в качестве 1-й линии терапии в индукции ремиссии БК у детей [7] и заключается в использовании специализированных жидких смесей в качестве единственного источника питания для ребенка [10]. Смесей, используемых для ПЭП, могут включать такие компоненты, как гидролизированный белок или свободные аминокислоты, простые углеводы, жирные кислоты и витамины [3].

Эффективность ПЭП у пациентов педиатрического профиля была подтверждена рядом исследований [1, 10–13], зафиксировавших индукцию ремиссии заболевания у 85% пациентов на фоне диетотерапии [14]. J.Gavin и соавт. проанализировали данные 40 детей в возрасте 6–16 лет с впервые установленным диагнозом БК [15]. Через 8 нед диетотерапии с использованием полимерных смесей у всех пациентов были отмечены клиническое улучшение и прибавка массы тела. В 78% случаев было зафиксировано снижение уровня С-реактивного белка (СРБ) в сыворотке. В исследовании K.Frivolt и соавт. были включены 52 ребенка, получавшие ПЭП [16]. Несмотря на то что у большинства детей, включенных в исследование, заболевание характеризовалось умеренной или высокой степе-

нью активности, спустя 4 нед диетотерапии клиническая ремиссия была достигнута в 71% случаев, а улучшение – у 25% детей. К 12-й неделе терапии ремиссия была достигнута у 92% пациентов. Одной из целей исследования явилось сравнение эффективности 1 и 2-го курсов ПЭП. К 4-й неделе 2-го курса ПЭП ремиссия была достигнута у 62% пациентов, улучшение – у 20%. Спустя 1 год доля пациентов, достигших ремиссии, составила 77%. Соответственно, авторы продемонстрировали, что эффективность ПЭП снижается при повторных курсах его применения.

Руководство ECCO/ESPGHAN [7] определяет стандартный период индукционной терапии в 6–8 нед и отдает предпочтение полимерным смесям, используемым перорально, над элементными.

Лучший комплаенс достигается при пероральном использовании элементных формул, чем при введении их через назогастральный зонд. Кроме того, зондовое питание формирует определенные социальные трудности для детей и подростков, изолируя их в момент приема пищи от своих сверстников. С другой стороны, употребление смесей требует активной мотивации со стороны врача и родителей ребенка для завершения полного курса терапии [10]. Полимерные смеси в целом рассматриваются в качестве предпочтительных, учитывая их лучшие вкусовые качества и более низкую стоимость. Элементные смеси могут назначаться в определенных ситуациях, в частности, при наличии у пациента пищевой аллергии. В исследовании A.Rodrigues и соавт. были проанализированы 2 когорты пациентов – 45 детей, получавших полимерную смесь, и 53 ребенка, получавших элементную формулу. Доля пациентов, достигнувших ремиссии, достоверно не отличалась между группами [17]. Кроме того, авторы продемонстрировали, что использование полимерных смесей не снижало приверженность пациентов ПЭП, а необходимость перевода на зондовое питание в процессе терапии достоверно снижалась. Сравнимая эффективность в отношении достижения ремиссии при использовании различных смесей была показана в работе J.Grogan и соавт. [18], однако в процессе исследования были выявлены незначительные различия в сывороточном уровне полиненасыщенных жирных кислот (ПНЖК), что может быть значимо и требует дальнейшего изучения. В другом исследовании, сравнивавшем эффективность полимерных и элементных смесей, было показано, что дети, получавшие полимерные формулы, больше прибавляли в массу тела [19]. С учетом того, что восстановление массы тела является важным критерием адекватного физического развития в детском и подростковом периоде, полимерные смеси являются более предпочтительными по сравнению с элементными.

ПЭП не только индуцирует клиническую и биохимическую ремиссию, но также обеспечивает восстановление слизистой кишечника, в отличие от кортикостероидов, которые не способны влиять на воспалительный процесс в подслизистом слое [20, 21]. При этом, поскольку процесс восстановления слизистой определяет характер долгосрочного течения БК, данный эффект ПЭП представляет его существенное преимущество над глюкокортикоидами. Наряду с компенсацией нутритивной недостаточности, ПЭП оказывает положительное воздействие на темпы роста, параметры массы тела и индекса массы тела (ИМТ), в то время как прием кортикостероидов может привести к отставанию в росте [14]. В одном проспективном исследовании 34 ребенка получали ПЭП на протяжении 6 нед [22]. После курса диетотерапии клиническая ремиссия была достигнута у 84% пациентов, клиническая и биохимическая ремиссия – у 76%. Полное восстановление слизистой было зафиксировано у 42% детей; в 21% случаев отмечено трансмуральное восстановление стенки тонкой кишки.

В работе R.Berni Canani и соавт. было проведено сравнение эффективности диетотерапии и примене-

ния глюкокортикоидов у пациентов со средним возрастом 12 лет [21]. Спустя 12 нед наблюдения у всех детей, вне зависимости от терапии, было отмечено снижение индекса активности БК (PCDAI). В то же время эндоскопические параметры были достоверно лучше в группе детей, получавших ПЭП, и только у данных пациентов было зафиксировано достижение гистологической ремиссии заболевания.

Еще одно проспективное контролируемое исследование продемонстрировало аналогичные результаты у молодых пациентов с БК умеренно тяжелой степени активности [20]. Спустя 4 нед терапии индексы PCDAI, CRP и СОЭ одинаково снизились как в ходе диетотерапии с использованием полимерных смесей, так и на фоне применения гормонов. Положительная динамика со стороны параметров роста, массы тела и ИМТ была отмечена в обеих группах, однако дети, получавшие смесь, демонстрировали достоверно более высокие темпы прибавки массы тела (средняя прибавка 4,8 кг). Эндоскопическая и гистологическая ремиссия была зафиксирована только среди пациентов, получавших диетотерапию. Противовоспалительные эффекты диетотерапии с использованием полимерных смесей были изучены *in-vitro* с использованием модели поврежденных эпителиальных клеток [23]. По результатам ряда экспериментов было высказано предположение о том, что полимерные смеси способны оказывать непосредственное влияние на клетки эпителия, снижая продукцию интерлейкина (ИЛ)-8. Возможно, что отдельные компоненты полимерных смесей способны ингибировать процесс фосфорилирования I κ B α , индуцируемый провоспалительными стимулами. Данный механизм препятствует транслокации нуклеарного фактора κ B в ядро клетки и последующей транскрипции провоспалительных и иммунорегуляторных генов. Таким образом, данное исследование подтвердило непосредственный противовоспалительный эффект полимерных смесей на энтероциты посредством уменьшения продукции и высвобождения хемокинов под влиянием провоспалительных стимулов.

В контексте состояния опорно-двигательной системы БК приводит к дезорганизации структуры кости, снижению минеральной плотности костной ткани и увеличению риска развития переломов. В то же время ПЭП может оказывать анаболическое воздействие на костную ткань. В группе вновь диагностированных пациентов на фоне ПЭП были зафиксированы улучшение трабекулярной плотности костной ткани и активация процесса обновления кости. Ряд исследований доказали ассоциацию между ПЭП, повышением концентрации маркеров восстановления костной ткани и снижением степени резорбции кости у детей [24].

Результаты исследований в отношении эффективности ПЭП в индукции ремиссии заболевания суммированы в таблице.

В то время как индукция ремиссии БК может быть успешно достигнута на фоне ПЭП, поддержание ремиссии с помощью диетотерапии представляет собой гораздо более сложную задачу, в частности, в связи со снижением приверженности терапии с течением времени. Однако в группе детей, которые продолжили получать ПЭП в течение 8 нед после индукции ремиссии, риск развития рецидивов заболевания был существенно ниже.

В работе V.Lambert и соавт. были исследованы долгосрочные эффекты диетотерапии [25]. Авторы продемонстрировали, что частота рецидивов на фоне применения ПЭП была ниже по сравнению с использованием гормональной терапии. На протяжении 24 мес наблюдения в группе пациентов, получавших диетотерапию, отсутствие рецидивов заболевания отмечено в 39% случаев, в то время как на фоне приема кортикостероидов – только у 11% больных.

В другом исследовании было изучено долгосрочное влияние ПЭП на состояние кишечного микро-

биома [26]. ПЭП способно изменять соотношение микроорганизмов в составе микробиома, оказывая тем самым противовоспалительное действие. После завершения курса диетотерапии и возвращения к обычной диете было проведено сравнение образцов кала, взятых у пациентов в момент постановки диагноза и спустя 4 мес после курса применения ПЭП. Лишь 40% микроорганизмов были аналогичными в обоих исследованных образцах. Таким образом, спустя 4 мес после завершения диетотерапии кишечный микробиом частично восстанавливается до исходного состояния, однако не на 100%.

Роль разнообразия кишечного микробиома в патогенезе развития БК и восстановления слизистой продолжает активно изучаться. Существуют данные, что снижение разнообразия кишечной микробиоты существенно увеличивает риск развития заболевания [27]. В то же время ПЭП, несмотря на индукцию ремиссии заболевания и восстановление слизистой кишечника, способствует снижению разнообразия кишечного микробиома [28]. Несмотря на такой парадокс, имеются данные, свидетельствующие о том, что последовательный анализ модификации микробиоты в процессе диетотерапии может прогнозировать, в какой группе пациентов будет достигнута стойкая ремиссия после курса ПЭП [27].

Частичное энтеральное питание (ЧЭП) также предположительно может стимулировать индукцию ремиссии. Это означает преимущественное использование смесей в дополнение к незначительному количеству обычной пищи в рационе [10]. В исследовании D.Lee и соавт. была проведена оценка эффективности ПЭП, биологической терапии и ЧЭП в индукции ремиссии БК. Авторы показали, что первые два терапевтических подхода более эффективны, чем ЧЭП, поскольку способствуют заживлению слизистой и демонстрируют более высокие уровни клинической и биохимической ремиссии [29]. В то же время параметры, характеризующие качество жизни, были аналогичными у детей, находившихся на ПЭП и ЧЭП, в то время как на фоне применения антифактора некроза опухоли были ниже.

В исследовании T.Johnson и соавт. были включены 26 детей на ЧЭП и 24 ребенка на ПЭП; авторы продемонстрировали, что частота достижения ремиссии в 1-й группе была достоверно ниже (15% vs 42% на фоне ПЭП) [30]. Снижение индексов PCDAI было достигнуто в обеих группах, однако у детей, получавших ПЭП, снижение активности было более выраженным. В отношении иных параметров активности заболевания ЧЭП не доказало четкого влияния на маркеры воспалительного процесса. Таким образом, можно заключить, что ЧЭП не является эффективным методом в достижении ремиссии БК.

Необходимо также отметить, что, несмотря на четкий положительный эффект ПЭП при локализации воспалительного процесса в тонкой кишке, ПЭП не является аналогично эффективным методом в случае перианального поражения, когда другие медикаментозные или хирургические методы лечения должны обсуждаться.

Энтеральное питание – поддержание ремиссии

ПЭП широко применяется в лечении активной БК у детей, однако рецидивы заболевания все же отмечаются довольно часто в процессе наблюдения [16]. Таким образом, вопрос поддержания ремиссии является крайне важным в аспекте долгосрочной терапии. С целью поддержания ремиссии обсуждались различные терапевтические стратегии, включая диетотерапию. Возможность использования ЧЭП также рассматривалось в данном аспекте. В одном проспективном исследовании был проанализирован эффект поддерживающего ЧЭП (ПЧЭП) у детей с БК [6]. В течение 1 года наблюдения было продемонстрировано, что параметры нутритивного статуса детей достоверно изменились на фоне

Эффективность ПЭП в индукции ремиссии БК у детей		
	Тип исследования	Результаты
J.Gavin и соавт.	Ретроспективный анализ данных 40 детей в возрасте 6–16 лет, получавших полимерную диету на протяжении 8 нед	<ul style="list-style-type: none"> • симптоматическое улучшение – 100% • прибавка массы тела – 100% • снижение уровня СРБ – 78%
K.Frivolt и соавт.	Ретроспективный анализ данных 52 детей, получавших ПЭП	<ul style="list-style-type: none"> • 4-я неделя: клиническая ремиссия – 71% • 12-я неделя: клиническая ремиссия – 92%
Z.Grover и соавт.	Проспективное исследование, включившее 34 ребенка (средний возраст 13 лет), получавших ПЭП в течение 6 нед	<ul style="list-style-type: none"> • клиническая ремиссия – 84% • биохимическая ремиссия – 76% • полное восстановление слизистой – 42% • полное трансмуральное восстановление – 21%
R.Berni Canani и соавт.	Ретроспективное исследование, включившее 37 детей (средний возраст 12 лет), получавших диетотерапию (элементные, полуэлементные и полимерные смеси), и 10 детей, получавших терапию кортикостероидами	<ul style="list-style-type: none"> • клиническая ремиссия – 86,5% • снижение воспалительного процесса в слизистой – 70,3% • полная эндоскопическая и гистологическая ремиссия – 18,9%
O.Borrelli и соавт.	Проспективное контролируемое исследование, включившее 19 детей, получавших полимерную смесь, и 18 детей, принимавших кортикостероиды, на протяжении 10 нед	<ul style="list-style-type: none"> • снижение PCDAI – 88% • снижение индекса эндоскопической активности – 88% • снижение индекса гистологической активности – 82% • достоверное снижение СРБ и СОЭ • достоверное повышение уровня альбумина • достоверное улучшение показателей массы тела (в среднем на 4,8 кг), роста и ИМТ
F.Sylvester	Обзор эффективности ПЭП в отношении костной ткани, линейного роста и состава тела у детей с БК	<ul style="list-style-type: none"> • анаболический эффект в отношении костной ткани • улучшение трабекулярной плотности костной ткани • активация процессов кортикального обновления костной ткани • повышение уровня маркеров формирования костной ткани и снижение резорбции кости • прирост мышечной массы • прирост тощей массы

ПЧЭП. Снижение индексов активности заболевания PCDAI было также достоверно более значимым в группе детей, получавших ПЧЭП, по сравнению с пациентами, не получавшими диетотерапии. Данное исследование доказало, что ПЧЭП как дополнение к стандартной медикаментозной терапии является эффективным методом улучшения нутритивного статуса пациентов и снижения активности заболевания. Следует отметить, что ЧЭП не является методом индукции ремиссии заболевания, но может быть эффективным в процессе поддержания ремиссии у детей с БК. Безусловно, успех диетотерапии требует долгосрочной мотивации как самого пациента, так и членов его семьи.

Еще одним направлением исследований в отношении возможности поддержания ремиссии заболевания стали элиминационные диеты.

Специфические углеводные диеты

Элиминационные диеты, основанные на исключении определенных ингредиентов, несмотря на их сложность, в случае эффективности способствуют сохранению приверженности пациентов диетотерапии [11]. Специфические углеводные диеты (СУД) являются довольно привлекательным методом диетотерапии, который может позволить детям поддерживать относительно нормальный образ жизни. Данный метод диетотерапии подразумевает исключение из рациона рафинированных сахаров и ограничение сложных углеводов, поскольку процесс их ферментации в кишечнике способствует избыточному бактериальному росту и изменяет состав микробиоты в сторону провоспалительного состояния [31]. Данный диетологический подход приобрел существенный интерес в последнее время, поскольку продемонстрировал потенциальную эффективность при воспалительных заболеваниях кишечника [32, 33], а ряд исследований показал его положительное влияние при БК [33]. В исследовании S.Cohen и соавт. была исследована клиническая динамика и процесс восстановления слизистой у детей с активной формой БК [33]. Спустя 12 нед применения СУД 60% больных продемонстрировали клиническую ремиссию заболевания, 80% – значительное улучшение состояния слизистой кишечника (в 40% случаев достигнуто восстановление слизистой). D.Sus-

kind и соавт. проанализировал данные 7 пациентов, находившихся на СУД на протяжении 5–30 мес [32]. Лабораторные параметры и уровень фекального кальпротектина достоверно улучшились, а у некоторых пациентов даже нормализовались. Все пациенты указали на исчезновение имевшихся симптомов заболевания в течение 3 мес диетотерапии. Специалисты Центра воспалительных заболеваний кишечника при Детской клинике в Сиэтле разработали и внедрили диетическую программу с использованием СУД в качестве стартовой терапии воспалительных заболеваний кишечника или дополнительной терапии при частичном ответе на медикаментозное лечение [34]. Исследователями была проанализирована медицинская документация группы пациентов, получавших СУД. А в дальнейшем проведено сравнение клинической и лабораторной динамики заболевания в данной группе больных и у пациентов контроля. Ученые показали положительное влияние диетотерапии на активность заболевания, но в то же время указали на необходимость дальнейшего согласования диетического протокола, с учетом того, что у некоторых пациентов было отмечено снижение массы тела в условиях недостаточного комплаенса. Таким образом, данное исследование указало на потенциальную эффективность диетотерапии у детей с БК, однако полученные данные не явились достаточными для формирования четких клинических рекомендаций.

В исследовании J.Burgis и соавт. проведен ретроспективный анализ данных пациентов, получавших СУД [31]. Проанализированные пациенты были разделены на 2 группы. Пациенты 1-й группы получали СУД в качестве монотерапии или в сочетании с антибиотиками или 5-аминосалициловой кислотой, 2-я группа детей получала СУД в сочетании с иммуномодуляторами. Спустя период соблюдения строгой диеты пациентам было позволено расширить рацион, включив в него не разрешенный ранее ингредиент или продукт. Авторы показали, что уровень гематокрита улучшился с момента начала строгой СУД и оставался стабильным при расширении рациона в обеих группах. Уровень альбумина достоверно улучшился на фоне строгого соблюдения СУД, однако лучшая динамика была зафиксирована в группе детей, получав-

ших иммуномодулирующую терапию. К моменту расширения рациона альбумин несколько снизился в этой же группе. В обеих группах отмечено достоверное снижение СОЭ на фоне строгой диеты, при этом показатель оставался относительно стабильным при расширении рациона в отсутствие достоверных различий между группами. На фоне строгой диеты большинство детей продемонстрировали улучшение показателей массы тела (90%) и роста (82%). В процессе расширения рациона были отмечены лишь незначительное снижение массы тела пациентов (в среднем на 1 перцентиль) и увеличение роста, что свидетельствовало об относительно стабильном процессе роста. Таким образом, представляется возможным следование менее строгой углеводной диеты с постепенным введением в рацион некоторых продуктов и ингредиентов, что, предположительно, не влияет на поддержание ремиссии БК.

Необходимо отметить, что широкое применение данного терапевтического подхода, особенно, если диетотерапия назначается без сопутствующего медикаментозного лечения, требует очень четкого первичного обоснования. Элиминационная диета может способствовать формированию дефицитных состояний, и, действительно, у некоторых пациентов было зафиксировано снижение массы тела на фоне подобной диетотерапии. Также стоит отметить, что большинство случаев БК дебютирует в подростковом возрасте, где ростовой скачок имеет очень важное значение. Любое вмешательство в нормальные процессы роста может негативно сказаться на достижении индивидуального генетического потенциала роста. В то время как дополнительные исследования необходимы для ответа на многие вопросы и формирование четких рекомендаций в отношении использования диетотерапии с целью долгосрочного контроля БК, необходимо избегать поспешных решений, которые могут нанести вред пациенту.

Ряд новых подходов в отношении индукции ремиссии БК были также изучены, в частности, энтеральное питание с дополнительным введением омега-3 жирных кислот, глутамин и ТФР-β.

Омега-3 жирные кислоты

Хорошо известно, что диета с избыточным содержанием жира, особенно насыщенных жирных кислот, содержащихся в жирах животного происхождения, обладает провоспалительным эффектом. В отношении ПНЖК омега-6 жирные кислоты, по-видимому, также могут оказывать провоспалительное действие, в то время как омега-3 жирные кислоты обладают противовоспалительной активностью. По мнению J.Lewis и соавт., особенности питания в раннем возрасте могут определять предрасположенность к воспалительным заболеваниям кишечника [35]. Ряд исследований были проведены с целью доказать взаимосвязь между особенностями вскармливания в раннем возрасте и развитием БК. Однако интерпретация результатов довольно затруднительна, поскольку данные очень неоднородные и большинство исследований явились ретроспективными с большим количеством недостатков.

Тем не менее в ряде исследований было высказано предположение, что повышение соотношения омега-6/омега-3 может увеличить риск развития заболевания [14, 35, 36]. В одном исследовании была проанализирована роль полиморфизма генов, регулирующих метаболизм ПНЖК, а также соотношения омега-6/омега-3 жирных кислот в рационе в развитии БК у детей [37]. Результаты продемонстрировали, что только дети – носители определенного полиморфизма (CYP4F3 и FADS2) имеют повышенный риск развития заболевания. Было высказано предположение, что данные особенности генотипа способствуют метаболизму омега-6 ПНЖК и нарушают процесс метаболизма омега-3 ПНЖК, повышая уровень провос-

палительных цитокинов в условиях повышенного содержания жира в рационе.

Несмотря на то что замещение омега-6 на омега-3 жирные кислоты способно снизить риск развития БК, обогащение энтерального питания омега-3 жирными кислотами не способствует ремиссии заболевания и не предотвращает рецидивы. В Кохрановском обзоре было показано, что обогащение рациона омега-3 кислотами не является эффективным в поддержании или индукции ремиссии при БК [38]. С другой стороны, результаты одного двойного слепого рандомизированного многоцентрового исследования продемонстрировали эффективность снижения количества общего жира и омега-6 кислот в энтеральном питании, свидетельствуя о том, что жировой компонент рациона влияет на эффективность терапии [39]. Дополнительные исследования необходимы для определения роли омега-3 жирных кислот в терапии БК, при этом существующие данные указывают на потенциальную роль генетических факторов, определяющих эффективность диетических манипуляций.

Глутамин

Глутамин представляет собой заменимую аминокислоту, играющую важную роль в поддержании целостности кишечного барьера. В условиях катаболизма потребность в глутамине может существенно возрастать и не покрываться возможностями его синтеза, что приводит к дефициту данного нутриента и повышению проницаемости кишечного барьера [40]. Поскольку БК приводит к катаболической направленности обмена веществ, было высказано предположение, что в активную фазу заболевания может отмечаться дефицит глутамин и что его дополнительное введение может способствовать восстановлению эпителиального кишечного барьера [41]. Есть данные, указывающие на низкое содержание глутамин в плазме детей в активную фазу БК [40]. Однако экспериментальные исследования не подтвердили положительные эффекты дополнительного введения глутамин. Кроме того, данный подход может определять провоспалительный эффект [36]. В рамках двойного слепого рандомизированного исследования изучалась эффективность энтерального питания, обогащенного глутамином, у 9 детей в сравнении с 9 пациентами группы контроля, получавшими стандартную диетотерапию. Спустя 4 нед энтерального питания не было выявлено достоверных различий в отношении частоты достижения ремиссии, уровня тромбоцитов и орозомукоида, а также параметров массы тела. Индексы активности заболевания (PCDAI) были достоверно ниже в группе детей, получавших стандартную диетотерапию. Таким образом, обогащение энтерального питания глутамином не продемонстрировало эффективности, в сравнении со стандартной диетотерапией, при БК у детей. Одним из возможных объяснений может быть тот факт, что глутамин способен стимулировать Т-лимфоциты слизистой кишечника, поддерживая воспалительную активность, а также, являясь предшественником оксида азота, провоцируя повреждение слизистой.

Трансформирующий фактор роста β

ТФР-β является цитокином с установленной ролью в процессе дифференцировки, пролиферации и активации иммунных клеток, поддержания противовоспалительного состояния и иммунной толерантности, а также смягчении выраженности аутоиммунных реакций [36]. Подобные эффекты являются исключительно значимыми в лечении БК, в связи с чем данный пептид представляет собой, возможно, эффективную добавку к энтеральному питанию, что уже было продемонстрировано в ряде исследований.

В одном исследовании было проведено сравнение дробного орального энтерального питания и непрерывного энтерального питания через назогастраль-

ный зонд с использованием специфической полимерной смеси, обогащенной ТФР-β, на протяжении 8 нед [42]. Ремиссия была достигнута у 75% детей, получавших диетотерапию орально, и у 85% пациентов, находившихся на зондовом питании, при отсутствии достоверных различий в частоте достижения ремиссии и восстановления слизистой кишечника. В работе J.Fell и соавт. была проведена оценка влияния 8-недельной диетотерапии специализированной смесью, обогащенной ТФР-β, на клиническую и эндоскопическую картину, а также на матричную РНК (мРНК) провоспалительных цитокинов в слизистой кишечника [43]. В 79% случаев была достигнута клиническая ремиссия заболевания. Параметры массы тела и ИМТ улучшились. Достоверно снизился сывороточный уровень СРБ и фактора некроза опухоли α. Зафиксировано макроскопическое и гистологическое восстановление слизистой наряду со снижением в ней уровня провоспалительных цитокинов. В ходе исследования удалось доказать снижение уровня мРНК интерферона-γ и ИЛ-1β, а также снижение концентрации ИЛ-8. В дополнение авторы продемонстрировали повышение уровня мРНК ТФР-β. Снижение экспрессии мРНК описанных цитокинов и сопутствующая этому клиническая ремиссия подтверждают теорию о том, что активность БК является следствием воспалительного состояния кишечника [44]. Важно отметить, что спустя 1 год после диетотерапии с добавлением ТФР-β рецидив заболевания был отмечен лишь у 39% детей, что существенно ниже, чем при обычном энтеральном питании (65%) или использовании кортикостероидов (67%). В работе S.Hartman и соавт. было проведено сравнение динамики активности заболевания в 3 группах израильских детей: 28 пациентов получали смесь, обогащенную ТФР-β, 18 детей – стандартную полимерную смесь, 18 – не получали диетотерапию [45]. Достоверное сниже-

ние индексов активности PCDAI было отмечено в первых двух группах, в то время как в 3-й группе пациентов улучшения состояния достигнуто не было. Достоверное улучшение параметров ИМТ и уровня СОЭ было зафиксировано только в группе детей, получавших обогащенную ТФР-β смесь, что определило преимущество данных продуктов в терапии детей с задержкой роста.

Необходимо помнить, что все представленные исследования основаны на анализе данных небольших групп детей, что может сказываться на достоверности результатов. Кроме того, большинство исследований являются ретроспективными, что также может снижать степень доказательности полученных результатов. Необходимо проведение новых исследований, проспективных и с включением большего числа пациентов, чтобы обеспечить репрезентативность выборки и надежность результатов.

Заключение

ПЭП является наилучшим методом индукции ремиссии в большинстве случаев БК у детей и приводит к клиническому, эндоскопическому и гистологическому улучшению, корректируя при этом дефицитные состояния и способствуя нормальным темпам линейного роста. С учетом аналогичной эффективности данный диетологический подход имеет преимущества перед кортикостероидами, применение которых у детей влечет за собой ряд побочных эффектов. В отношении возможных добавок к энтеральному питанию можно сказать, что эффективность омега-3 жирных кислот и глутамина не является однозначной и требует дальнейшего изучения. ТФР-β представляется перспективным компонентом диетотерапии, способствуя снижению активности заболевания и повышая эффективность ПЭП в индукции ремиссии БК. Следует отметить, что в

случаях БК с язвенным поражением толстой кишки, тяжелой степенью отставания в росте или при перианальных проявлениях заболевания будут эффективными другие терапевтические подходы, которые не обсуждались в данном обзоре, сфокусированном на возможностях диетотерапии. ЧЭП может быть эффективным дополнением к стандартной терапии в процессе поддержания ремиссии заболевания. Специфические элиминационные диеты также являются перспективным методом диетотерапии, поскольку они способны поддерживать клиническую ремиссию и восстановление слизистой, улучшают комплаенс со стороны пациентов и позволяют уменьшить активность медикаментозной терапии.

Литература/References

- Day AS, Lopez RN. Exclusive enteral nutrition in children with Crohn's disease. *World J Gastroenterol* 2015; 21 (22): 6809–16.
- Sigall-Boneh R, Pfeffer-Gik T, Segal I et al. Partial enteral nutrition with a Crohn's disease exclusion diet is effective for induction of remission in children and young adults with Crohn's disease. *Inflamm Bowel Dis* 2014; 20 (8): 1353–60.
- Cuiv PO, Begun J, Keely S et al. Towards an integrated understanding of the therapeutic utility of exclusive enteral nutrition in the treatment of Crohn's disease. *Food Function* 2016; 7 (4): 1741–51.
- Ahmed I, Roy BC, Khan SA et al. Microbiome, Metabolome and Inflammatory Bowel Disease. *Microorganisms* 2016; 4 (2).
- Chassaing B, Van de Wiele T, Gewirtz A. O-013 Dietary Emulsifiers Directly Impact the Human Gut Microbiota Increasing Its Pro-inflammatory Potential and Ability to Induce Intestinal Inflammation. *Inflamm Bowel Dis* 2017; 23 (Suppl. 1): S5.
- Kang Y, Kim S, Kim SY, Koh H. Effect of short-term partial enteral nutrition on the treatment of younger patients with severe Crohn's disease. *Gut Liver* 2015; 9 (1): 87–93.
- Ruemmele FM, Veres G, Kolho KL et al. Consensus guidelines of ECCO/ESPGHAN on the medical management of pediatric Crohn's disease. *J Crohn Colitis* 2014; 8 (10): 1179–207.
- Sanderson IR, Udeen S, Davies PS et al. Remission induced by an elemental diet in small bowel Crohn's disease. *Arch Dis Child* 1987; 62 (2): 123–7.
- Forbes A, Escher J, Hebuterne X et al. ESPEN guideline: Clinical nutrition in inflammatory bowel disease. *Clinical nutrition*. Edinburgh, 2016.
- Day AS, Burgess L. Exclusive enteral nutrition and induction of remission of active Crohn's disease in children. *Expert Rev Clin Immunol* 2013; 9 (4): 375–83.
- Penagini F, Dilillo D, Borsani B et al. Nutrition in Pediatric Inflammatory Bowel Disease: From Etiology to Treatment. *Sys Rev Nutrients* 2016; 8 (6).
- Lee D, Baldassano RN, Otle AR et al. Comparative Effectiveness of Nutritional and Biological Therapy in North American Children with Active Crohn's Disease. *Inflamm Bowel Dis* 2015; 21 (8): 1786–93.
- Dziedzic P, Horvath A, Shamir R, Szajewska H. Meta-analysis: enteral nutrition in active Crohn's disease in children. *Aliment Pharmacol Ther* 2007; 26 (6): 795–806.
- Rajendran N, Kumar D. Role of diet in the management of inflammatory bowel disease. *World J Gastroenterol* 2010; 16 (12): 1442–8.
- Gavin J, Anderson CE, Bremner AR, Beattie RM. Energy intakes of children with Crohn's disease treated with enteral nutrition as primary therapy. *J Hum Nutr Diet* 2005; 18 (5): 337–42.
- Frivolt K, Schwerdt T, Werkstetter KJ et al. Repeated exclusive enteral nutrition in the treatment of paediatric Crohn's 17 disease: predictors of efficacy and outcome. *Aliment Pharmacol Ther* 2014; 39 (12): 1398–407.
- Rodrigues AF, Johnson T, Davies P, Murphy MS. Does polymeric formula improve adherence to liquid diet therapy in children with active Crohn's disease? *Arch Dis Child* 2007; 92 (9): 767–70.
- Grogan JL, Casson DH, Terry A et al. Enteral feeding therapy for newly diagnosed pediatric Crohn's disease: a double-blind randomized controlled trial with two years follow-up. *Inflamm Bowel Dis* 2012; 18 (2): 246–53.
- Ludvigsson JF, Krantz M, Bodin L et al. Elemental versus polymeric enteral nutrition in paediatric Crohn's disease: a multicentre randomized controlled trial. *Acta Paediatrica* 2004; 93 (3): 327–35.
- Borrelli O, Cordischi L, Cirulli M et al. Polymeric diet alone versus corticosteroids in the treatment of active pediatric Crohn's disease: a randomized controlled open-label trial. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2006; 4 (6): 744–53.
- Berni Canani R, Terrin G, Borrelli O et al. Short- and long-term therapeutic efficacy of nutritional therapy and corticosteroids in paediatric Crohn's disease. *Dig Liver Dis* 2006; 38 (6): 381–7.
- Grover Z, Muir R, Lewindon P. Exclusive enteral nutrition induces early clinical, mucosal and transmural remission in paediatric Crohn's disease. *J Gastroenterol* 2014; 49 (4): 638–45.
- Jong NS, Leach ST, Day AS. Polymeric formula has direct anti-inflammatory effects on enterocytes in an in vitro model of intestinal inflammation. *Dig Dis Sci* 2007; 52 (9): 2029–36.
- Sylvester FA. Effects of exclusive enteral nutrition on bone mass, linear growth and body composition in children with Crohn's disease. *Nestle Nutrition Inst Workshop Ser* 2014; 79: 125–30.
- Lambert B, Lemberg DA, Leach ST, Day AS. Longer-term outcomes of nutritional management of Crohn's disease in children. *Dig Dis Sci* 2012; 57 (8): 2171–7.
- Leach ST, Mitchell HM, Eng WR et al. Sustained modulation of intestinal bacteria by exclusive enteral nutrition used to treat children with Crohn's disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2008; 28 (6): 724–33.
- Dunn KA, Moore-Connors J, MacIntyre B et al. Early Changes in Microbial Community Structure Are Associated with Sustained Remission After Nutritional Treatment of Pediatric Crohn's Disease. *Inflamm Bowel Dis* 2016; 22 (12): 2853–62.
- Gerasimidis K, Bertz M, Hanske L et al. Decline in presumptively protective gut bacterial species and metabolites are paradoxically associated with disease improvement in pediatric Crohn's disease during enteral nutrition. *Inflamm Bowel Dis* 2014; 20 (5): 861–71.
- Lee D, Baldassano RN, Otle AR et al. Comparative Effectiveness of Nutritional and Biological Therapy in North American Children with Active Crohn's Disease. *Inflamm Bowel Dis* 2015; 21 (8): 1786–93.
- Johnson T, Macdonald S, Hill SM et al. Treatment of active Crohn's disease in children using partial enteral nutrition with liquid formula: a randomised controlled trial. *Gut* 2006; 55 (3): 356–61.
- Burgis JC, Nguyen K, Park KT, Cox K. Response to strict and liberalized specific carbohydrate diet in pediatric Crohn's disease. *World J Gastroenterol* 2016; 22 (6): 2111–7.
- Suskind DL, Wahbeh G, Gregory N et al. Nutritional therapy in pediatric Crohn disease: the specific carbohydrate diet. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2014; 58 (1): 87–91.
- Cohen SA, Gold BD, Oliva S et al. Clinical and mucosal improvement with specific carbohydrate diet in pediatric Crohn disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2014; 59 (4): 516–21.
- Obih C, Wahbeh G, Lee D et al. Specific carbohydrate diet for pediatric inflammatory bowel disease in clinical practice within an academic IBD center. *Nutrition* 2016; 32 (4): 418–25.
- Lewis JD, Abreu MT. Diet as a Trigger or Therapy for Inflammatory Bowel Diseases. *Gastroenterology* 2017; 152 (2): 398–414.e6.
- Scholz D. The role of nutrition in the etiology of inflammatory bowel disease. *Curr probl pediatr* 2011; 41 (9): 248–53.
- Costea I, Mack DR, Lemaitre RN et al. Interactions between the dietary polyunsaturated fatty acid ratio and genetic factors determine susceptibility to pediatric Crohn's disease. *Gastroenterology* 2014; 146 (4): 929–31.
- Lev-Tzion R, Griffiths AM, Leder O, Turner D. Omega 3 fatty acids (fish oil) for maintenance of remission in Crohn's disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2014 (2): Cd006320.
- Gassull MA, Fernandez-Banares F, Cabre E et al. Fat composition may be a clue to explain the primary therapeutic effect of enteral nutrition in Crohn's disease: results of a double blind randomised multicentre European trial. *Gut* 2002; 51 (2): 164–8.
- Akobeng AK, Elawad M, Gordon M. Glutamine for induction of remission in Crohn's disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2016; 2: Cd007348.
- Akobeng AK, Miller V, Stanton J et al. Double-blind randomized controlled trial of glutamine-enriched polymeric diet in the treatment of active Crohn's disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2000; 30 (1): 78–84.
- Rubio A, Pigneur B, Garnier-Lengline H et al. The efficacy of exclusive nutritional therapy in paediatric Crohn's disease, comparing fractionated oral vs. continuous enteral feeding. *Aliment Pharmacol Ther* 2011; 33 (12): 1332–9.
- Fell JM, Paintin M, Arnaud-Battandier F et al. Mucosal healing and a fall in mucosal pro-inflammatory cytokine mRNA induced by a specific oral polymeric diet in paediatric Crohn's disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2000; 14 (3): 281–9.
- Fell JME. Control of systemic and local inflammation with transforming growth factor beta containing formulas. *J Parenter Enteral Nutrition* 2005; 29 (4): S126–S33.
- Hartman C, Berkowitz D, Weiss B et al. Nutritional supplementation with polymeric diet enriched with transforming growth factor-beta 2 for children with Crohn's disease. *IMAJ* 2008; 10 (7): 503–7.

Сведения об авторах

Сара Паулино – проф., Университет г. Порто. E-mail: sara.geraldes.paulino@gmail.com

Хорхе Амиль Диас – д-р мед. наук, проф. педиатрии, Университет г. Порто, рук. отд-ния детской гастроэнтерологии и педиатрии госпиталя S.João