

*Opšti pregledi/
General reviews*

IZAZOVI U LEČENJU HRONIČNE
INFLAMATORNE BOLESTI CREVA KOD
DECE U SRBIJI

CHALLENGES IN THE TREATMENT OF
INFLAMMATORY BOWEL DISEASE IN
CHILDREN IN SERBIA

Correspondence to:

Mirjana Stojšić, MD, PhD
pediatrician-gastroenterohepatologist
Chief of Cabinet for GI endoscopy
Department of gastroenterology, hepatology
and nutrition / Institute of Child and Youth
Health Care of Vojvodina
Hajduk Veljkova 10, 21000 Novi Sad,
Serbia
mobil : +381 62 20 33 40
e-mail: drstojasic@gmail.com

Mirjana Stojšić^{1,2}, Olgica Latinović^{2,3}, Tatiana Jocić³,
Alesandar Knežević³

¹ Institut za zdravstvenu zaštitu dece i omladine Vojvodine, Novi Sad,
Srbija

² Medicinski fakultet Univerziteta u Novom Sadu, Srbija

³ Klinički centar Vojvodine, Novi Sad, Srbija

Ključne reči

hronična inflamatorna bolest creva, dete,
adolescent

Key words

inflammatory bowel disease, child,
adolescent

Sažetak

Hronične inflamatorne bolesti creva (HIBC) uključuju hronične upale celog ili dela digestivnog trakta, a prvenstveno podrazumevaju ulcerozni kolitis i Kronovu bolest. HIBC kod male dece se razlikuje fenotipski, genetski i prognostički. Pre svega jer je nasleđe dominantan etiološki faktor. Etiologija HIBC je primer složene zapaljenske bolesti. Kod većine pacijenata HIBC se razvija zbog dejstva uglavnom nepoznatih faktora spoljne sredine, uključujući crevnu mikrofloru, koji deluju na genetski predisponiranog domaćina. Što se bolest javi u ranijem uzastu dominantniji su genetski faktori (familiarno javljanje bolesti), a ako se kasnije javi prediminirantni su faktori spoljne sredine (sporadični slučajevi). Najveća učestalost oboljevanja od HIBC je između 15 i 25 godine života. HIBC kod dece ima svoje specifičnosti. Karakteristike HIBC kod dece, za razliku od obolelih adultnih osoba su: teža forma bolesti, ekstenzivnija bolest, poremećaji rasta i razvoja, seksualno sazrevanje, manja psihosocijalna uklopljenost i proces tranzicije.

UVOD

Prvi korak ka rešavanju teškoća je suočavanje sa njima ili kako je kineski filozof Konfučije je rekao: „Početak mudrosti je nazvati stvari pravim imenom”¹.

Hronične inflamatorne bolesti creva (HIBC) uključuju hronične upale celog ili dela digestivnog trakta, a prvenstveno podrazumevaju ulcerozni kolitis i Kronovu bolest (KB). Obe bolesti se manifestuju najčešće prolivom, bolom u trbuhu, umorom i nenapredovanjem, a mogu dovesti do komplikacija opasnih po život. Kronova bolest je hronično oboljenje koje uzrokuje zapaljenje sluzokože digestivnog sistema. Zapaljenje može da zahvati bilo koji deo digestivnog sistema, od usta do anusa, ali najčešće se javlja na završnom delu tankog creva (terminalni ileum) ili debelom crevu. Ulcerozni kolitis je hronična inflamatorna bolest koja izaziva kontinuirano zapaljenje sluzokože debelog creva, bez granuloma na biopsiji, a najčešće zahvata rektum i varijabilnu dužinu debelog creva u kontinuitetu².

HIBC se prema pedijatrijskom uzrastu kada je dijagnostikovana deli na neonatalnu HIBC (ukoliko je uzrast bolesnika ispod 28 dana života), odojčadsku HIBC (uzrast od 1 meseca do kraja 2 godine), veoma rana HIBC (kod dece starosti 2 do 6 godina), rana HIBC (kod dece uzrasta 6 do 10 godina) i pedijatrijska HIBC (kod dece od 10 do 18 godina)^{3,4,5}.

HIBC kod male dece se razlikuje fenotipski, genetski i prognostički. Pre svega jer je nasleđe dominantan etiološki faktor. Oni imaju visoku učestalost u odnosu na starije obolele od HIBC: nenapredovanja na telesnoj masi TM (44%), zahvatanja kolona (89%), penetrirajući oblik bolesti (34 %) i usporen rast kod rane KB (29%). Kako imunodefijencije često zahvataju gastrointestinalni trakt (GIT) i imaju slične simptome, potreban je oprez pri likom imuno supresije kod bolesnika sa imuno defijencijom⁴.

Etiologija HIBC je primer složene zapaljenske bolesti. Kod većine pacijenata HIBC se razvija zbog dejstva uglavnom nepoznatih faktora spoljne sredine, uključujući crevnu

mikrofloru, koji deluju na genetski predisponiranog domaćina. Što se bolest javi u ranijem uzastu dominantniji su genetski faktori (familijarno javljanje bolesti), a ako se kasnije javi prediminirantni su faktori spoljne sredine (sporadični slučajevi). Kao mogući pokretač lošeg imunološkog odgovora razmatra se i infekcija, ali to nije dokazano².

Interakcije gena i faktora spoljne sredine su prema sadašnjim saznanjima važni u nastanku HIBC. Incidencija HIBC je u svetu u neprestanom porastu^{6,7}.

Najveća učestalost oboljevanja od HIBC je između 15 i 25 godine života. Smatra se da je oko ¼ bolesnika mlađa od 18 godina^{8,9}.

HIBC kod dece ima svoje specifičnosti. Deca nisu mali odrasli ljudi. Razlika nije samo u veličini haljine ili ceni igračaka. Sa druge strane deca nastavljaju da žive u nama i kada odrastemo. Kod dece obolele od HIBC, ostaje bolest i kada napune 18 godina i postanu odrasle osobe².

Karakteristike HIBC kod dece, za razliku od obolelih adultnih osoba su: teža forma bolesti, ekstenzivnija bolest, poremećaji rasta i razvoja, seksualno sazrevanje, manja psihosocijalna uklopljenost i proces tranzicije^{6,7,8,9,10}.

Izazovi u lečenju HIBC kod dece u Srbiji možemo podeliti na nekoliko oblasti (Slika 1):

Dijagnostički izazovi: nepoznati epidemiološki podaci, pridržavanje Porto dijagnostičkih kriterijuma, kao i klasifikacija bolesti, otkrivanje HIBC u najmanjem uzrastu.

Terapijski izazovi: usvajanje terapijskih vodiča i nepoznata adherencija pacijenta.

Problemi prilikom praćenja obolelih: poremećaji rasta i razvoja, procenjivanje kvaliteta života, poteškoće u pohađanju škole, procena psihosocijalnog statusa, aktivnosti organizacije obolelih i vakcinacija obolelih.

Izazovi vezani za timski rad: organizovan multidisciplinarni pristup, tranzicija punoletnih ka adultnim ustanovama, i nacionalni registar obolelih.

Izazovi u budućnosti: standardizacija lečenja HIBC dece, telemedicina, upotreba probiotika i biomarkera.



Slika 1. Izazovi u lečenju HIBC kod dece u Srbiji

Dijagnostički izazovi

Nepoznati su epidemiološki podaci o HIBC kod dece u Srbiji.

U Srbiji prema procenama Republičkog zavoda za statistiku u tekućoj 2017. živi 7.040.272 stanovnika, a od toga 1.376.350 dece uzrasta od rođenja do 20 godina starosti. Prosečan životni vek u Srbiji pri rođenju iznosi 74,8 godina. Srbija ima jednu od najstarijih populacija u svetu, sa prosečnom starosnom dobi od 42,9 godina, ali nažalost jer se njeno stanovništvo smanjuje sa jednom od najbržih stopa na svetu i jer je stopa smrtnosti prekoračila stopu nataliteta, a ukupna stopa fertiliteta od 1,43 dece po majci, jedna je od najnižih na svetu.

Na osnovu ovih činjenica i literaturnih podataka o globalnoj incidenciji 10/100.000 dece, možemo pretpostaviti da svake godine u Srbiji ima oko 137 dece novoobolele od HIBC. Kao i da se u Srbiji trenutno leči oko 1370 dece od HIBC, a na osnovu prevalencije 100/100.000 dece¹¹.

Sa duge strane adultni gastroenterolozi na osnovu epidemioloških podataka iz okolnih zemalja procenjuju da je broj obolelih od HIBC u Srbiji oko 10.000, što bi značilo da je dece oko 2.500, a na osnovu udela od 25% pacijenata mlađih od 20 godina u ukupnom uzorku obolelih.

Prema podacima referentnih pedijatrijskih ustanova u Srbiji u kojima se obolela deca leče sa biološkom terapijom, broj dijagnostikovane dece je značajno manji i iznosi oko 250, s obzirom da 25 dece trenutno prima biološku terapiju za HIBC, a da je to svega 10% ukupno obolelih.

Pridržavanje Porto dijagnostičkih kriterijuma je otežano zbog nedostatka tehničkih mogućnosti.

Evropski vodič za dijagnostikovanje HIBC nazvan Porto kriterijum je usvojen 2005. godine, a potom revidiran 2014. godine^{12,13}.

Dijagnostički algoritam HIBC kod dece u Srbiji podrazumeva ileokolonoskopiju sa ezofagogastroduodenoskopijom i multiplim biopsijama, te patohistološkom verifikacijom bolesti kod svih obolelih. Standardni endoskopski pregled kod dece podrazumeva pristup i mogućnost izbora pregleda u anlgosedaciji ili opštoj anesteziji. U slučaju da se radi o Kronovom bolesti ili nedeterminisanoj HIBC neophodno je uraditi i MR enterografiju. Kod dece sa perianlnim abcesima i/ili fistulama u dijagnostičkom algoritmu je i MR pregled male karlice i endoanalni ultrazvuk. Navedeni algoritam odgovara originalnom Porto kriterijumu iz 2005. godine. Teškoće sa usvajanjem revidiranih Porto kriterijuma iz 2014. godine je nemogućnost svih tercijarnih pedijatrijskih ustanova u Srbiji da sprovede dijagnostiku endoskopskom kapsulom, kao i još uvek u nekim centrima nemogućnost testiranja na fekalne biomarkere, kao što je fekalni kalprotektin ili laktoferin.

Ezofagogastroduodenoskopija kod dece se radi u većini sekundarnih zdravstvenih pedijatrijskih ustanova u Srbiji, a ileokolonoskopija u gotovo svim tercijarnim pedijatrijskim zdravstvenim centrima. Druge endoskopske tehnike kao što je ERCP, enteroskopija i endoskopska kapsula nisu na raspolaganju pedijatrija gastroenterolozima u Srbiji, te u slučaju potrebe za ovim pregledima pedijatri se oslanjaju na pomoć adultnih gastroenterologa. MR enterografija je zamenila CT enterografiju, zbog štetnosti zračenja kod dece. Važnost MR enterografije i određivanja bar jednog od dva MR skora za

HIBC: PICMI (Pediatric Inflammatory Crohn's MRE Index) ili pMEDIC (Pediatric MREnterography-based Damage Index in Crohn's disease), pokazala je ImageKids studija, jer je kod polovine ispitivane dece u bilo kojoj fazi bolesti na MR enterografiji zabeležene su patološke promene^{14,15}.

U nekim tercijarnim centrima radiolozi su u mogućnosti da merenjem debljine crevnog zida kod dece obolele od HIBC olakšaju praćenje ovih bolesnika, jer je pregled neinvazivan i komforan za dete. Ali nažalost kontrast koji se koristi prilikom još detaljnijeg UZ prikaza creva nije registrovan za primenu u Srbiji.

Važnost pridržavanja revidiranih Porto kriterijuma je u različitom fenotipskom ispoljavanju ulceroznog kolitisa kod dece koji je samo kod polovine obolelih tipičnog endoskopskog nalaza sa kontinuiranim lezijama od rektuma na više u kolonu. Oko polovine dece sa ulceroznim kolitisom ima atipični endoskopski nalaz: sa zahvatanjem kratkog segmenta creva, poštedom rektuma, promenama na preskok i u cekumu, zahvaćenošću gornjih segmenata gastrointestinalnog trakta i transmuranim zahvaćanjem cele debljine zida kolona u slučaju najtežih formi¹³.

Nakon dijagnostičkog postupka potrebno je uraditi klasifikaciju bolesti, odnosno odrediti da li se radi o Kronovoj bolesti ili ulceroznom kolitisu, odnosno u nedovoljno jasnim slučajevima o nederminisanoj HIBC.

Prilikom dijagnostičke obrade pacijenta sprovodi se laboratorijsko testiranje: mikrobiološka analiza stolice (radi isključivanja infektivne etiologije), reaktanti akutne faze zapaljenja i drugi nalazi iz krvi (sedimentacija eritrocita, c-reaktivni protein, albuminemija, krvna slika, transaminaze i GGT), serološki i fekalni biomarkeri (pANCA, ASCA, fekalni kalprotektin)¹⁶.

Dodatna laboratorijska ispitivanja se rade u sledećim specijalnim situacijama kod dece sa simptomima mogućeg razvoja HIBC nakon transplantacije čvrstog organa, jer ih treba ispitati u pravcu „de novo HIBC”. Ukoliko je bolest dijagnostikovana kod deteta mlađeg od 2 godine (infantilna HIBC) potrebna je detaljna evaluacija u pravcu imunodeficiencije i alergijskog kolitisa. Preporučuje se genetska analiza HIBC kod dece mlađe od 6 godina (veoma rani HIBC) i kod pacijenata koji nisu odgovorili ni na jedan primenjen terapijski tretman. Genetski testovi osim što omogućavaju potvrđivanje dijagoze, značajni su prognostički faktori i omogućavaju predikciju odgovora na terapiju.

Terapijski izazovi

Nacionalni vodiči za lečenje HIBC kod dece su usvojeni u decembru 2016. godine i zasnivaju se na preporikama ESPGHAN i ECCO za pedijatrijsku Kronovu bolest i ulcerozni kolitis^{17,18}.

Doslednu primenu vodiča za lečenje HIBC kod dece u Srbiji ometa nekoliko faktora. Ekskluzivna enteralna ishrana se preporučuje za ishranu sve dece sa luminalnom bolesti, uključujući i one koji zahvataju kolon, ali preparati za enteralnu ishranu nisu registrovani u Srbiji za indikaciju HIBC. Trajanje ekskluzivne enteralne ishrane se preporučuje u fazi indukcije do postizanja remisije, što je obično 6-8 nedelja, ali pacijenti imaju problem prihvatanja monotonog ukusa i izgleda hrane sa jedne strane i obično odustaju nakon 2 nedelje. Sa druge strane nasogastrična sonda ili endoskops-

ki postavljene gastrostome koje se u tim slučajevima predlažu bolesnicima, u Srbiji se izuzetno retko koriste kod neuspešnog postizanja adekvatnog oralnog unosa. Prednosti primene enteralne ishrane kod HIBC su višestruke: promovise mukozno zaceljenje, obezbeđuje adekvatnu mineralnu gustinu kostiju, poboljšava rast i omogućava izbegavanje upotrebe kortikosteroida za postizanje remisije.

Za lečenje pedijatrijskih bolesnika sa HIBC koji imaju fulminantni tok bolesti, veoma težak oblik bolesti ili nisu odgovorili na konvencionalnu terapiju, na raspolaganju su biološki lekovi, anti TNF agensi, infliksimab za Kronovu bolest i ulcerozni kolitis, i adalimumab kod obolelih od Kronove bolesti.

Primena imunomodulatora kod dece sa HIBC u Srbiji obuhvata dva leka azatioprin i metotreksat, dok ostali lekovi kao što su talidomid, takrolimus i drugi nisu registrovani za primenu u ovim indikacijama. Pre započinjanja terapije azatioprinom svi bolesnici segenetski testiraju na TPMT, dok određivanje fenotipa, odnosno aktivnosti enzima nije moguće u Srbiji. Preporučuje se i određivanje EBV statusa (serološki IgM i IgG na EBV, kao i PCR na EBV) pre započinjanja terapije azatioprinom zbog mogućnosti reaktivacije virusa odnosno razvoja limfoproliferativnih bolesti kod EBV naivnih bolesnika. Iz ličnog straha i zbog nepostojanja adekvatnih doznih oblika ovih lekova, pacijenti su neretko subdozirani. Primenu metotreksata otežava početna parenteralna primena leka (jednom nedeljno odsustvo iz škole) i odsustvo adekvatnog oblika za kućnu primenu u nekim zdravstvenim centrima (oblik leka u vidu penkale za subkutano samodavanje).

Poseban problem prilikom sprovođenja terapije je doziranje lekova prema uzrastu, telesnoj masi ili telesnoj površini i pri tome neadekvatni oblici lekova, koji su većinom u obliku tableta ili kapsula, neprimenjivi kod dece uzrasta ispod 7 godina. U nekim slučajevima oblik leka je adekvatan, ali je doza leka neadekvatna za decu, kao što je slučaj sa mesalazinskim klizmama od 1g ili 4g.

Adherencija pacijenta je nepoznata, oslanja se pretežno na anamnestičke podatke dobijene od pacijenta ili roditelja, dok je praćenje nivoa leka u krvi za većinu lekova nedostupno u Srbiji, kao što je azatioprin, ili moguće samo u privatnim laboratorijama, kao što je za biološku terapiju. Povezivanje elektronskih kartona bolesnika u zdravstvenim centrima i apotekama bi omogućio praćenje tempa izdavanja recepta i preuzimanja lekova, a dalje povezivanje sa školama i univerzitetima, odnosno sa radnim organizacijama bi omogućilo praćenje izostanaka iz škole, odnosno roditelja sa posla zbog HIBC. Poboľšanje adherencije se postiže obezbeđivanjem potpune informacije o prepisanoj terapiji, jednodnevnom doziranjem lekova kada je to moguće, redukcijom broja prepisanih lekova i korišćenjem kutijica za lekove.

Problemi prilikom praćenja obolelih

Problemi prilikom praćenja obolelih su: poremećaji rasta i razvoja, procenjivanje kvaliteta života, poteškoće u pohađanju škole, procena psihosocijalnog statusa, aktivnosti organizacije obolelih i vakcinacija obolelih.

Potencijalna posledica poremećaja ishrane kod dece sa HIBC uključuje zastoj rasta, neuhranjenost, anemiju, osteopeniju i odloženi pubertet, ali i gojaznost (Slika 2). Neka

deca sa HIBC mogu biti prekomerne težine (BMI > 85%) i / ili gojazna (BMI > 95%). Prevalencija prekomerne telesne mase kod dece sa HIBC je bila ukupno 23,3%, češće kod ulceroznog kolitisa, nego kod Kronove bolesti i prediktor je teže forme bolesti, naročito kod bolesnika u preoperativnom periodu^{19, 20}.



Slika 2. Izazovi u praćenju pedijatrijskih bolesnika sa HIBC

Zastoj rasta kod dece obolele od HIBC podrazumeva telesnu visinu ispod 5 percentila ili pad za više od dva kanala rasta na normogramu, a češće se viđa kod dečaka i obelih od Kronove bolesti, kao i kod bolesnika kod kojih je bolest utvržena u najranijem uzrastu, a zavisi i od lokalizacije, raširenosti i težine bolesti. Na rast direktno utiče i modalitet lečenja, recimo primena kortikosteroida, ali i genetski faktori. Zastoj u rastu se viđa kod čak oko 45% obolelih pedijatrijskih pacijenata.

U praćenju rasta i razvoja dece sa HIBC prilikom svakog pregleda određuju se percentili za telesnu visinu i masu, odnosno indeks telesne mase, a prema normogramima za odgovarajući pol i uzrast, zatim procenjuje se pubertetski razvoj po Taneru, određuju se serološki markeri (kalcemija, kalcijurija, Viatmin D), a jednom godišnje i RTG snimak leve šake i doručja radi procene koštane zrelosti ili ukoliko smo u mogućnosti osteodenzitometrija.

U prevenciji ovih poremećaja kod dece sa HIBC preporučuju se sledeće mere: redovna osteodenzitometrija, kod malnutricije primeniti visokoenergetsku enteralnu ishranu, izbegavanje pušenja, redovna fizička aktivnost, postizanje remisije bez kortikosteroida, izbegavanje korišćenja kortikosteroida duže od 3 meseca i terapija feriprivne anemije.

Problemi pohađanja škole za decu obolelu od HIBC su ograničen pristup toaletu koji je neretko neuslovan, češće odsustvo iz škole zbog tegoba, kontrola i parenteralne terapije, problemi sa učenjem zbog prisutnih tegoba, što kao posledicu ima slabija akademska dostignuća. Pedijatrijskim bolesnicima sa HIBC mogao bi se olakšati boravak u školi edukacijom nastavnog osoblja o samoj bolesti, radi obezbeđivanja produženog vremena za završavanje školskih obaveza i neograničen pristup toaletu, uključivanjem školskih psihologa u praćenje ove dece i potsticanjem roditelje da kontaktiraju školu o uspostavljanju medicinskog plana. Sa tim ciljem je Udruženje za Kronovu bolest i ulcerozni kolitis Srbije štampalo brošuru za nastavnike i roditelje dece obolele od HIBC.

Nakon postavljanja dijagnoze HIBC potrebno je proveriti vakcinalni status bolesnika, a obavezno na MMR, varicelu, hepatitis A i B, a preporučuje se vakcinacija protiv HPV, meningokoka, pneumokoka i influence. Ukoliko nije planirana imunosupresivna terapija u narednih 4 do 12 nedelja preporučuje se vakcinacija protiv varicelle i MMR^{21,22,23}.

Vakcinacija pacijenta sa HIBC zavisi od imunološkog statusa pacijenta. Ukoliko je visok nivo imunosupresije moguća je primena samo inaktivisanih vakcina, a što podrazumeva lečenje glukokortikoidima (prednizon > 20 mg / dan tokom ≥ 2 nedelje i u roku od 3 meseca od završetka lečenja), pacijenti koji primaju metotreksat (> 0,4 mg / kg / nedeljno), azatioprin (> 3,0 mg / kg / dan) ili merkaptopurin (> 1,5 mg / kg / dan) ili 3 meseca nakon završetka ove terapije, tretman sa biološkom terapijom ili 3 meseca nakon prekida ove terapije; dok je primena živih vakcina rezervisana za pacijente sa niskim stepenom imunosupresije²².

Izazovi vezani za timski rad

Broj pedijatarata koji se bave gastroenterologijom u Srbiji je odgovarajući prema podacima iz literature koji navode 4.5 do 9.2 specijalista na milion dece. Problem su mali broj pedijatarata endoskopista i naročito subspecijalista ibdiologa i medicinskih sestara koji se bave HIBC^{24,25}.

Organizovan multidisciplinarni pristup deci oboleloj od HIBC podrazumeva simultani rad gastroenterologa, dečijih abdominalnih hirurga, naročito onih koji se bave laparoskopskim tehnikama, patologa i radiologa specijalizovanih za HIBC, nutricionista, psihologa, imunologa i genetičara. U periodu tranzicije naročito je važna saradnja pedijatarata i internista koji se bave HIBC. Ovakav timski rad se može učvrstiti formiranjem timova za HIBC koji bi se nedeljno sastajali.

Proces u kome se adolescenti sa hroničnom inflamatornom bolesti creva pripremaju za prelazak sa zdravstvene zaštite fokusirane na decu, ka onoj fokusiranoj na odrasle osobe nazivamo tranzicijom obolelih od HIBC. Tranzicija je po definiciji „svrsishodno, planirano kretanje adolescenata i mladih odraslih osoba sa hroničnim fizičkim i mentalnim oboljenjima od zdravstvene ustanove pedijatrijskog tipa kao onom koji je orjentisan ka lečenju odraslih“²⁶.

Svaki adolescent treba da budu uključen u tranzicione programe koji se mogu prilagoditi lokalnim organizacijama pedijatrijske i interne medicine. Adolescente treba ohrabriti da preuzmu odgovornost za lečenje i da posete pedijatrijsku kliniku barem jednom bez pratnje roditelja, kao pripremu za period kada će sami preuzeti odgovornost za sopstveno zdravlje. Vreme tranzicije treba individualno prilagoditi psihosocijalnoj spremnosti bolesnika, a ne roditelja. Smatra se da će većina adolescenata imati koristi od programa tranzicije između 12-te i 18-te godine starosti.

Uspešna tranzicija ima nekoliko ključnih karakteristika:

- proces – za razliku od transfera koji je događaj
- personalizovan - modeliran prema pojedincu
- planiran – koordinisan rad pedijatrijskog i internističkog gastroenterološkog tima
- sveobuhvatan – obuhvata sve bolesnike i njihove porodice².

Formiran je nacionalni registar obolelih od HIBC koji bi sa određenim tehničkim izmenama mogao da obuhvati i pedijatrijske bolesnike.

Izazovi u budućnosti

U budućnosti se očekuju: standardizacija lečenja HIBC dece, telemedicina, upotreba probiotika i biomarkera.

Međunarodna stručna komisija eksperata koji se bave HIBC kod dece priprema strukturirani program standardizacije praćenja bolesnika pomoću četiri metode: (a) procena simptoma, (b) endoskopija, (c) laboratorijski markeri i (d) snimanja. Na osnovu pretrage literature i stručnog mišljenja sastavljenog tokom međunarodnog konsenzusnog sastanka, biće date preporuke u vidu odgovora na pitanje „koja dijagnostička metoda, kada, i koliko često”²⁷.

Telemedicinski sistemi obezbeđuju sigurno i izvodljivo upravljanje HIBC, sa odličnim prihvatanjem od strane pacijenata. Omogućava kontinuiranu i personalizovanu terapiju na osnovu potreba pacijenta. Ove tehnologije mogu se primeniti kako bi se poboljšala adherancija i obrazovanje, osnaživanje pacijenata da kontrolišu svoju bolest, i optimizaciju lekova tokom perioda aktivnosti, što smanjuje ambulantne posete i odsustvo pacijenata iz škole i roditelja sa radnog mesta²⁸.

Prema podacima iz literature poznato je da je velik stepen disbioze kod obolelih od HIBC, čak i u odnosu na pacijente sa sličnim gastroenterološkim tegobama, kao što su

bolesnici oboleli od iritabilnog crevnog sindroma. Osim toga određivanje mikrobiološkog profila može pomoći u odabiru pacijenata sa teškom formom HIBC koji zahtevaju intenzivniji monitoring i agresivniji terapijski pristup. Upotreba probiotika u terapiji HIBC u Srbiji je do sada bila samo adjuvantna, iako su određeni probiotici dokazano efikasni u prevenciji paučitisa i postoperativnoj profilaksi ili terapiji održavanja remisije nakon antibiotikom indukovane remisije, naročito ulceroznog kolitisa^{29,30,31}.

Poznato je da dosadašnji biomarkeri kao što su fekalni kalprotektin i CRP mogu predkazati aktivnost HIBC čak i 3 meseca pre kliničkog ispoljavanja bolesti. U skoroj budućnosti se očekuje pojava nekoliko novih biomarkera ili čak njihova kombinacija koja bi odgovarala neinvazivnom monitoringu pacijenata sa HIBC, a time bi kod dece smanjila potrebu za izvođenjem komplikovanih i zahtevnih procedura koje zahtevaju anesteziju³².

Zaključak

Broj obolelih od HIBC je u stalnom porastu u celom svetu, pa i u Srbiji. Sa tim u vezi se očekuje i veći broj dece obolele od HIBC. Poteškoće koje se javljaju prilikom lečenja dece sa hroničnom inflamatornom bolesti creva možemo shvatati kao probleme ili kao izazove, sa tendencijom ka njihovom rešavanju. Ovim radom pokušano je da se pristupi ovim poteškoćama u lečenju dece obolele od HIBC kao izazovima i da se za njih ponude neka konkretna rešenja.

Abstract

Inflammatory bowel disease (IBD) include chronic inflammation of the entire or part of the digestive tract, and primarily involves ulcerative colitis and Crohn's disease. IBD in small children differs phenotypically, genetically and prognostically. First of all, because the heritage is the dominant etiological factor. The etiology of IBD is an example of a complex inflammatory disease. In most patients, IBD develops due to the effects of largely unknown external factors, including the intestinal microflora, which act on the genetically-predicted host. The more common the disease occurs, the more genetic factors (familial appearance) are dominant, and if the lateral pre-emptive factors of the external environment (sporadic cases) appear. The highest incidence of IBD is between 15 and 25 years of age. HIBC in children has its own specificities. The characteristics of IBD in children, unlike adult adults, are: severe disease, more extensive disease, growth and developmental disorders, sexual maturation, minor psychosocial involvement and the transition process.

REFERENCES

1. Confucius. Great-Quotes.com, Gledhill Enterprises. <http://www.great-quotes.com/quote/>. 2017;accessed Wed Nov 8 15:35:34.
2. Stojišić M, Lazić J. Transition patients with Inflammatory bowel disease: A bridge or barriers. *MD-Medical Data*. 2017;9(1):039-044.
3. Uhlig HH, Schwerdt T, Koletzko S, et al. The diagnostic approach to monogenic very early onset inflammatory bowel disease. *Gastroenterology*. 2014;147(5):990-1007. doi:10.1053/j.gastro.2014.07.023.
4. Crandall W V, Baldassano R, Bousvaros A, Denson LA, Gupta N, Mackner LM. NASPGHAN Single-Topic Symposium: Discovering the Future of Pediatric IBD Care. 2014;58(1):130-138. doi:10.1097/MPG.0000000000000178.
5. Phavichitr N, Cameron DJS, Catto-Smith AG. Increasing incidence of Crohn's disease in Victorian children. *J Gastroenterol Hepatol*. 2003;18(3):329-332. doi:10.1046/j.1440-1746.2003.02975.x.
6. Goodhand J, Dawson R, Heffernon M, et al. Inflammatory bowel disease in young people: The case for transitional clinics. *Inflamm Bowel Dis*. 2010;16(6):947-952. doi:10.1002/ibd.21145.
7. Van Limbergen J, Russell RK, Drummond HE, et al. Definition of Phenotypic Characteristics of Childhood-Onset Inflammatory Bowel Disease. *Gastroenterology*. 2008;135(4):1114-1122. doi:10.1053/j.gastro.2008.06.081.
8. Abraham BP, Kahn SA. Transition of care in inflammatory bowel disease. *Gastroenterol Hepatol*. 2014;10(10):633-640.
9. Mamula P, Telega GW, Markowitz JE, et al. Inflammatory bowel disease in children 5 years of age and younger. *Am J Gastroenterol*. 2002;97(8):2005-2010. doi:10.1111/j.1572-0241.2002.05915.x.
10. Vernier-Massouille G, Balde M, Salleron J, et al. Natural History of Pediatric Crohn's Disease: A Population-Based Cohort Study. *Gastroenterology*. 2008;135(4):1106-1113. doi:10.1053/j.gastro.2008.06.079.
11. Rosen MJ, Dhawan A, Saeed SA, Bowel SI. Inflammatory Bowel Disease in Children and Adolescents. *JAMA Pediatr*. 2016;169(11):1053-1060.
12. Paper MP. Inflammatory Bowel Disease in Children and Adolescents : Recommendations for Diagnosis — The Porto Criteria. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2005;41(1):1-7.
13. Levine A, Koletzko S, Turner D, et al. ESPGHAN revised Porto criteria for the diagnosis of inflammatory bowel disease in children and adolescents. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2014;58(6):795-806. doi:10.1097/MPG.0000000000000239.
14. Greer ML, Turner D. Tandem talk: MRI shows the future. *Abstr 3rd Int Symp Pediatr Inflamm Bowel Dis 10-13 Sept 2014, Rotterdam, Netherlands*. 2014;8(November):S406-S407. doi:10.1016/S1873-9946(14)50049-9.
15. Church PC, Turner D, Feldman BM, et al. Systematic review with meta-analysis : magnetic resonance enterography signs for the detection of inflammation and intestinal damage in Crohn ' s disease. *Aliment Pharmacol Ther*. 2015;41:153-166. doi:10.1111/apt.13024.
16. Stojišić M, Kolarović J. Metronidazole in therapy of blastocystosis in children. *MD-Medical Data*. 2017;9(3):177-180.
17. Ruemmele FM, Veres G, Kolho KL, et al. Consensus guidelines of ECCO/ESPGHAN on the medical management of pediatric Crohn's disease. *J Crohn's Colitis*. 2014;8(10):1179-1207. doi:10.1016/j.crohns.2014.04.005.
18. Turner D, Levine A, Escher JC, et al. Management of Pediatric Ulcerative Colitis. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2012;55(3):340-361. doi:10.1097/MPG.0b013e3182662233.
19. Sondike SB, McGuire E, Kugathasan S. Weight status in pediatric IBD patients at the time of diagnosis. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2004;39:317.
20. Long MD, Crandall W V, Leibowitz IH, et al. The Prevalence and Epidemiology of Overweight and Obesity in Inflamm Bowel Disease. *Inflamm Bowel Dis*. 2011;17(10):2162-2168. doi:10.1002/ibd.21585.
21. Wasan SK, Baker SE, Skolnik PR, Farraye FA. A Practical Guide to Vaccinating the Inflammatory Bowel Disease Patient. *Am J Gastroenterol*. 2017;105:1231-1238. doi:10.1038/ajg.2009.733.
22. Reich J, Wasan S, Farraye FA. Vaccinating Patients With Inflammatory Bowel Disease. 2016;12(9):540-546.
23. Di Palma JA, Farraye FA. Crohn's Disease: The First Visit. *Gastroenterol Hepatol (N Y)*. 2011;7(3):163-169.
24. Morinville V, Drouin E Lévesque D, Espinosa VM, Jacobson K. Canadian pediatric gastroenterology workforce: Current status, concerns and future projections. 2007;21(10):653-664.
25. Day AS. Pediatric Gastroenterology — challenges great and small. 2013;1(February):1-3. doi:10.3389/fped.2013.00002.
26. Blum RW, Garell D, Hodgman CH, et al. Transition from child-centered to adult health-care systems for adolescents with chronic conditions. *J Adolesc Heal*. 1993;14(7):570-576.
27. Papay P, Ignjatovic A, Karmiris K, et al. Optimising monitoring in the management of Crohns disease: A physicians perspective. *J Crohn's Colitis*. 2013;7(8):653-669. doi:10.1016/j.crohns.2013.02.005.
28. Jong MJ de, Jong AE van der M, Mariëlle J Romberg-Camps MCB, et al. Telemedicine for management of inflammatory bowel disease (myIBDcoach): a pragmatic, multicentre, randomised controlled trial. *Lancet*. 2017;390(10098):959-968.
29. Stojišić M. Pedijatrijski aspekti primene Saccharomyces boulardii u Srbiji. *Prev Pedijatr*. 2017;3(1):70 – 74.
30. Ishikawa H, Akedo I, Umesaki Y, Tanaka R, Imaoka A OT. Randomized controlled trial of the effect of bifidobacteria-fermented milk on ulcerative colitis . *J Am Coll Nutr*. 2003;22(1):56-63.
31. Kruis W, Fric P, Pokrotnieks J, et al. Maintaining remission of ulcerative colitis with the probiotic mesalazine. *Gut*. 2004;53:1617-1623. doi:10.1136/gut.2003.037747.
32. Benitez J, Meuwis M, Reenaers C, Kemske C Van, Meunier P, Louis E. Role of endoscopy , cross-sectional imaging and biomarkers in Crohn's disease monitoring. 2013;1806-1816. doi:10.1136/gutjnl-2012-303957.