

Inflamatorne bolesti creva

Kronova bolest i ulcerozni kolitis

Procenjeno je da 3% evropske populacije ima inflamatorne bolesti creva.

Zbog nespecifičnih simptoma često se prvo posumnja na sindrom nervoznih creva.

Fekalni kalprotektin omogućava neinvazivni pristup dijagnostici inflamatornih bolesti creva.



Termin **inflamatorne (zapaljenske) bolesti creva** (*inflammatory bowel disease, IBD*) uključuje autoinflamatorne bolesti digestivnog trakta: **Kronovu bolest**, **ulcerozni kolitis** i **nedeterminisani kolitis**. Klinički se ove bolesti manifestuju povremenim upalama delova gastrointestinalnog sistema sa različitim simptomima uz hroničan, nepredvidljiv tok bolesti. Svrstavaju se u **idiopatske inflamatorne bolesti creva**, što znači da uzrok nastanka još uvek nije sa sigurnošću utvrđen. Smatra se da nastaju kao posledica urođene sklonosti (genetske predispozicije) koja izaziva abnormalni imunski odgovor na crevne mikroorganizme. Inflamatorne bolesti creva se najčešće dijagnostikuju između 15. i 30. godine, dok se drugi starosni pik registruje između 55. i 65. godine života. Procenjeno je da 3% evropske populacije ima inflamatorne bolesti creva, što iznosi 2,5-3 miliona ljudi. U Srbiji ne postoji tačan podatak o učestalosti ovih bolesti, ali se smatra da je približna drugim evropskim zemljama. Pored toga, brojne studije tokom poslednjih godina pokazuju porast učestalosti ovih bolesti u različitim delovima sveta ukazujući na globalni zdravstveni problem. Na porast učestalosti utiču različiti faktori sredine: izostanak dojenja i upotreba antibiotika u ranom detinjstvu, način ishrane, pušenje, stres, poremećaj sna, deficit vitamina D.

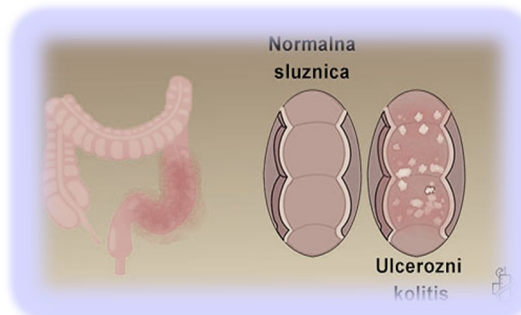
Kronova bolest (Crohn-ova bolest, *Morbus Crohn*) je hronična, sistemska bolest koja može zahvatiti bilo koji deo digestivnog trakta, ali su u najvećem broju slučajeva upalni procesi locirani u ileumu (drugi deo tankog creva) i kolonu (debelo crevo). Bolesni, inflamacijom zahvaćeni regioni tkiva creva su diskontinuirani, odnosno smenjuju se sa delovima zdravog tkiva. Kod Kronove bolesti upala se širi u dublje slojeve zida creva usled čega je zid zadebljan uz pojavu dubokih rana (ulkus) i gnojnih nakupina (apsces, fistula). Današnje pretpostavke o uzrocima nastanka Kronove bolesti se uglavnom fokusiraju na interakciju tri faktora: genetske predispozicije, faktora sredine i disregulacije imunskog odgovora. Smatra se da od faktora sredine, pušenje i upotreba nesteroidnih antiinflamatornih lekova povećava propustljivost (permeabilnost) crevne sluznice, dok infekcije digestivnog trakta i upotreba antibiotika utiču na promenu bakterijske crevne flore. Povećana propustljivost crevne sluznice indukuje aktivaciju i pojačanje (amplifikaciju) imunskog odgovora, što za posledicu ima oštećenje tkiva. Kao predisponirajući faktor Kronove bolesti navodi se i ishrana sa visokim sadržajem rafiniranih šećera i masnoća životinjskog porekla.



Simptomi Kronove bolesti zavise od stepena zahvaćenosti određenih regiona digestivnog trakta. Kod nekih pacijenata simptomi se povremeno pojačavaju (relaps bolesti) nakon perioda bez simptoma tj. mirne faze bolesti (remisija bolesti), dok su kod drugih pacijenata simptomi stalni. Među najčešće simptome Kronove bolesti se ubrajaju: proliv (dijareja), abdominalni bolovi, povišena telesna temperatura praćena umorom i

gubitkom na težini. Kod dece se uočava poremećaj rasta i razvoja. Komplikacije Kronove bolesti se javljaju i izvan digestivnog trakta u vidu kožnih osipa, promena na očima, bolnih zglobova, bolesti jetre i bubrega (često je formiranje bubrežnih i žučnih kamenaca). Rizik za razvoj kolorektalnog karcinoma zavisi od dužine trajanja i težine inflamatorne bolesti.

Ulcerozni kolitis (*colitis ulcerosa*) se karakteriše prisustvom specifičnih ulceracija i erozija na sluznici debelog creva. Oboljenje se primarno javlja u završnom delu debelog creva (rektumu) odakle se može proširiti i na ostale njegove delove. Ulcerozni kolitis ima nekih sličnosti sa Kronovom bolešću, međutim ulcerozni kolitis za razliku od Kronove bolesti zahvata isključivo debelo crevo, dok Kronova bolest može zahvatiti bilo koji deo digestivnog trakta. Kod ulceroznog kolitisa upala se širi ujednačeno bez preskakanja delova tkiva, dok se kod Kronove bolesti upala može javiti na različitim delovima digestivnog trakta sa regionima zdravog tkiva. Pored toga, kod Kronove bolesti upala zahvata i dublje slojeve zida creva, što nije slučaj kod ulceroznog kolitisa koji pogađa samo površinski sloj, sluznicu debelog creva. Međutim, u 10-20% slučajeva teško je razlikovati ulcerozni kolitis od Kronove bolesti (nedeterminisani kolitis).



Iako je uzrok ulceroznog kolitisa nepoznat, pretpostavlja se da genetski faktori i faktori sredine utiču na pojavu ove bolesti. Međutim, za razliku od Kronove bolesti smatra se da u slučaju ulceroznog kolitisa veći značaj imaju faktori sredine: upotreba nesteroidnih antiinflamatornih lekova i oralnih kontraceptiva, kao i pušenje koje u ovom slučaju neobično ima protektivnu ulogu, odnosno prekid pušenja povećava rizik za pogoršanje bolesti. Iako dijetetski režim ishrane može ublažiti simptome bolesti, smatra se da ulcerozni kolitis nije izazvan načinom ishrane. Pored toga, naglašena je povezanost bakterija iz debelog creva sa nastankom ulceroznog kolitisa, pošto imunološki sistem gubi toleranciju prema inače neškodljivim mikroorganizmima.

Klinička slika ulceroznog kolitisa zavisi od stepena zahvaćenosti debelog creva i karakteriše se periodima pogoršanja (relaps) i periodima bez tegoba (remisija). Glavni simptomi aktivne bolesti su učestale vodenaste stolice sa primesama krvi i sluzi koje traju nekoliko nedelja, abdominalni bolovi, blago povišena telesna temperatura, mučnina, povraćanje, gubitak na težini. Hronični gubitak krvi stolicom uzrokuje anemiju. Ulcerozni kolitis je povremeno praćen inflamatornim procesom koji zahvata i ostale delove tela: zglobove (artritis), usnu duplju (aftozne ulceracije), kožu, oči, žučne kanale. Kod dece, kao i u slučaju Kronove bolesti, uočava se poremećaj rasta i razvoja. Značajan rizik za razvoj kolorektalnog karcinoma se javlja nakon deset godina od ispoljavanja bolesti, zbog degenerativnih promena koje zahvataju sluznicu debelog creva.

Za postavljanje dijagnoze inflamatornih bolesti creva pored anamnestičkih podataka, kliničkog pregleda koji uključuje digitorektalni pregled, primenjuju se i endoskopske i radiološke metode. Kolonoskopija predstavlja zlatni standard u dijagnostici inflamatornih bolesti creva, određivanju stepena aktivnosti i proširenosti bolesti. Ona pruža mogućnost direktnog pregleda sluznice debelog creva i eventualno uzimanje uzoraka tkiva kako bi se patohistološkim nalazom bolest potvrdila. Međutim, kolonoskopija je invazivna procedura, ograničene dostupnosti.

Kako kod Kronove bolesti, tako i kod ulceroznog kolitisa, zbog oštećenja na nivou digestivnog trakta vremenom dolazi do razvoja malapsorpcionog sindroma. U laboratorijskim nalazima dominira lakši ili teži stepen proteinskog i vitaminsko-mineralnog disbalansa (deficit vitamina B₁₂, folata, gvožđa, kalcijuma), dok hronična dijareja može uzrokovati poremećaj u koncentraciji elektrolita. Stepent anemije i inflamatornog sindroma su laboratorijski pokazatelji aktivnosti bolesti, a prate se periodičnim određivanjem **kompletne krvne slike** i **markera inflamacije (sedimentacije eritrocita i C-reaktivnog proteina (CRP))**.

Osnovna diferencijalno-dijagnostička razlika Kronove bolesti u odnosu na ulcerozni kolitis je dijareja bez vidljivih primesa krvi. Zbog toga je u slučaju sumnje na Kronovu bolest potrebno uraditi i **test na okultno krvarenje (fecal occult blood test, FOBT)** kako bi se proverila pojava mikroskopskih tragova krvi u stolici, dok je vidljiva (makroskopska) krv retka, znatno ređa nego kod ulceroznog kolitisa.

Tipičan laboratorijski nalaz kod inflamatornih bolesti creva:

Markeri inflamacije: ↑ CRP, fibrinogen, sedimentacija eritrocita

Kompletna krvna slika: anemija (↓ Hb, Hct); ↑ leukociti i trombociti

→ **Anemija:** ↓ gvožđe, feritin; vitamin B₁₂, folati

Elektrolitni disbalans: ↓ kalijum, kalcijum, magnezijum

Hipoproteinemija: ↓ albumin

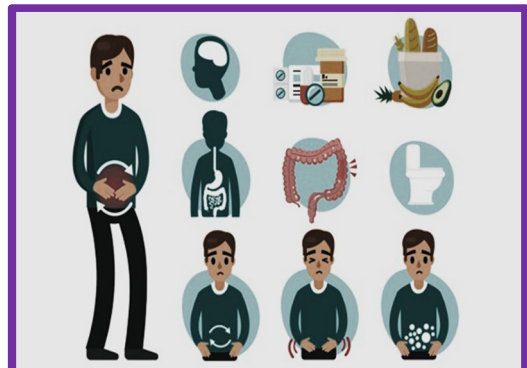
Hepatogram (enzimi jetre): ↑ ALT, AST; ALP, γ-GT (holestaza)

Koagulopatija: ↓ vitamin K

Feces: krv u stolici (FOBT +), steatoreja (povećan gubitak masnoća stolicom)

→ Dijagnostički protokol inflamatornih bolesti creva podrazumeva i njihovo razlikovanje u odnosu na funkcionalne gastrointestinalne poremećaje.

Sindrom iritabilnog kolona ili **sindrom nervoznih creva (irritable bowel syndrome, IBS)** je čest gastrointestinalni funkcionalni poremećaj pokretljivosti (peristaltike) creva praćen bolom u stomaku, nadimanjem i prolivima koji su ponekad kombinovani sa zatvorom. Ovaj sindrom se javlja u svim starosnim grupama, ali najčešće između 20. i 40. godine života. Iako značajno utiče na kvalitet života, ne uzrokuje trajno oštećenje creva. Klinički simptomi sindroma iritabilnog kolona i inflamatornih bolesti creva mogu biti veoma slični. Razlikovanje ovih bolesti samo na osnovu kliničke slike i simptoma u velikom broju slučajeva može biti veoma teško. Takođe, nije retko da osobe sa inflamatornim bolestima creva imaju i simptome sindroma iritabilnog kolona.



Fekalni kalprotektin

Razlikovanje organske bolesti (inflamatornih bolesti creva) od funkcionalnog poremećaja (sindroma iritabilnog kolona) je izuzetno važno, međutim uočeno je da se sve veći broj pacijenata upućuje na invazivne endoskopske preglede i zbog funkcionalnih hroničnih smetnji gastrointestinalnog sistema. Određivanje koncentracije **fekalnog kalprotektina** predstavlja pouzdan i neinvazivan metod procene inflamacije na nivou gastrointestinalnog trakta, što je posebno bitno u pedijatrijskoj populaciji kada je potrebno izbeći invazivne dijagnostičke procedure.

Kod zapaljenskih i tumorskih promena u crevima, leukociti (bela krvna zrnca) migriraju kroz mukoznu barijeru u unutrašnjost creva pod dejstvom infektivnih agenasa ili drugih faktora zapaljenja i oslobađaju kalprotektin na mestu inflamacije sluznice čime povećavaju izlučivanje ovog proteina stolicom. Fekalni kalprotektin se pokazao kao pouzdan i tačan marker u različitim aspektima inflamatornih bolesti creva, od postavljanja dijagnoze do praćenja bolesnika zbog fluktuirajućeg toka bolesti (periodi remisije i relapsa). Određivanje kalprotektina je vrlo značajno za praćenje odgovora na primenjenu terapiju, ali i predviđanje budućeg relapsa bolesti što omogućava brzo započinjanje ili intenziviranje terapije. Pokazana je veoma dobra korelacija između koncentracije kalprotektina u stolici i endoskopske procene inflamatorne aktivnosti bolesti.

→ *Povišene vrednosti fekalnog kalprotektina nisu isključivo vezane za inflamatorne bolesti creva, ali sugerišu postojanje organske bolesti u gastrointestinalnom traktu.*

→ *Osobe sa sindromom iritabilnog kolona imaju normalne vrednosti kalprotektina u stolici.*

Dugotrajna primena nesteroidnih antiinflamatornih lekova, NSAIL (ibuprofen, diklofenak, indometacin, naproksen i dr.) može uzrokovati lažno pozitivan rezultat usled krvarenja u digestivnom traktu, oštećenja ćelija i oslobađanja veće količine kalprotektina. Pored NSAIL na rezultat testa može uticati i primena inhibitora protonske pumpe (omeprazol, pantoprazol, lanzoprazol, esomprazol i dr.) u smislu dobijanja lažno negativnih rezultata, zbog čega se savetuje obustava njihove primene nedelju dana pre izvođenja testa.

U diferencijalnoj dijagnostici inflamatornih bolesti creva vrlo je značajno i određivanje specifičnih autoantitela u krvi - **seroloških markera: antitela na citoplazmu neutrofila, perinuklearni tip (pANCA, anti-MPO) i anti-Saccharomyces cerevisiae antitela (ASCA)**, pri čemu je detekcija ASCA karakteristična za Kronovu bolest, a pANCA za ulcerozni kolitis.

*Svakako bi preporuka bila da se proveri i eventualna nepodnošljivost na pojedine komponente hrane testom **intolerancija na hranu**, jer svako postojanje netolerancije neposredno nakon konzumiranja namirnice može da dovode do značajnog pogoršanja bolesti.*

Da se život ne zaustavi!



Talija Lab - Ustanička 170, 11000 Beograd, +381 60 334 98 86, www.talijalab.com