

**MINISTERUL SĂNĂTĂȚII AL REPUBLICII MOLDOVA
IMSP INSTITUTUL MAMEI ȘI COPILULUI**

Cu titlu de manuscris
C.Z.U.: 616.34-002-036.12-053.2:612.017.1

TIGHINEANU OLGA

**IMPACTUL FACTORULUI IMUN ASUPRA MANIFESTĂRILOR
PARTICULARITĂȚILOR CLINICO-EVOLUTIVE ÎN MALADIILE
CRONICE INTESTINALE LA COPII**

322.01 – PEDIATRIE ȘI NEONATOLOGIE

AUTOREFERATUL

tezei de doctor în științe medicale

Chișinău, 2016

Teza a fost elaborată în Laboratorul Științific de Pediatrie din cadrul IMSP Institutul Mamei și Copilului din Republica Moldova.

Conducător științific:

MIHU Ion – doctor habilitat în științe medicale, profesor universitar.

Referenți oficiali:

Șciuca - doctor habilitat în științe medicale, profesor universitar

Svetlana

Andrieș Lucia - doctor habilitat în științe medicale, profesor universitar

Componenta Consiliului Științific Specializat:

Revenco Ninel - **Președinte**, doctor habilitat în științe medicale, profesor universitar

Cracea Angela - **Secretar științific**, doctor în științe medicale, asistent universitar

Țibîrnă Ion - doctor habilitat în științe medicale, profesor universitar

Țurea Valentin - doctor habilitat în științe medicale, profesor universitar

Stasii Ecaterina - doctor habilitat în științe medicale, profesor universitar

Tofan-Scutaru Ludmila - doctor în științe medicale, conferențiar universitar

Horodișteanu-Banuh - doctor în științe medicale, cercetător științific superior

Adela

Susținerea va avea loc la 22.07.2016, ora 14⁰⁰, în ședința Consiliului Științific Specializat DH 53-14.00.09-27.03.08 din cadrul IMSP Institutul Mamei și Copilului. Adresa: str. Burebista, 93, Municipiul Chișinău. MD-2062. Republica Moldova (et. 2, sala de conferințe a blocului Pediatrie).

Teza de doctor în științe medicale și autoreferatul pot fi consultate la biblioteca IMSP Institutul Mamei și Copilului și pe pagina web a Consiliului Național pentru Acreditare și Atestare (www.cnaa.md).

Autoreferatul a fost expediat la data de ____ iunie 2016

Secretar științific al Consiliului Științific Specializat,
doctor în științe medicale,
asistent universitar

Cracea Angela

Conducător științific,
doctor habilitat în științe medicale,
profesor universitar

Mihu Ion

Autor

Tighineanu Olga

REPERELE CONCEPTUALE ALE CERCETĂRII

Actualitatea și importanța temei abordate. Bolile inflamatorii cronice ale intestinului persistă în atenția serviciilor de resort datorită incidenței lor în creștere pe parcursul ultimilor 50 de ani [1,2,3]. Cca 3 mln. din populația mondială este afectată anual prin acestea, având un cost anual de 4,6–5,6 mld euro/an [4]. Astfel, Munkholm P. et al. (2010) și Manichanh C. et al. (2012) le-au poziționat alături de *diabetul zaharat insulino-dependent* ca fiind de parametrii unei „epidemii” a secolului XXI, cu o prevalență medie în populația generală, în țările occidentale de 1/1000 de locuitori [4]. Și dacă în populația adultă acestea par a avea o tendință de stabilizare, atunci în cea pediatrică acestea se remarcă printr-un trend în creștere [5,6,7,8].

De fapt această incidență nici nu este una reală, datorită managementului diagnostic deficient în raport cu aceste entități. În Europa de Nord, de la 13 până la 20% din pacienții cu maladii inflamatorii intestinale sunt diagnosticați tardiv, din cauza erorilor diagnostice, dar și în aceste condiții ponderea maladiilor inflamatorii intestinale la copii și adolescenți este în creștere, iar între 15 și 25% din pacienți au debutul înainte de 20 de ani [3,9,10]. Același trend și aceleași lacune se pot constata și în situația populației de copii din Republica Moldova, unde bolile inflamatorii intestinale sunt în creștere evidentă: de la 15 cazuri la 100 mii populație pediatrică în anul 2005 până la 32 cazuri la 100 mii populație pediatrică în anul 2010 [11,12,13,14,15,16].

Factorii prioritari ce ar induce bolile inflamatorii cronice intestinale la copii rămân obscure, iar boala este catalogată ca fiind o patologie multifactorială [3,10]. În prezent există suficiente dovezi ce indică impactul factorilor genetici, imuni, ca și aportul factorilor de mediu, infecțioși și psihoemoționali în definirea etiopatogenică a acestor afecțiuni.

Langholz E. et al. (1997), în urma unui studiu de cohortă, constata că nu ar exista diferențe pentru debutul, particularitățile clinico-evolutive și de pronostic la copii comparativ cu adulții, însă Benchimol E. et al. (2009) a urmărit creșterea clară a incidenței bolilor inflamatorii cronice intestinale care debutează în intervalul de vârstă 0-9 ani, iar Ishige T. et al. (2010), în temeiul analizei registrului național al pacienților cu boli inflamatorii cronice ale intestinului din Japonia, a delimitat clare particularități clinice, de evoluție și pronostic la copii, comparativ cu adulții.

Actualmente, implicarea factorului imun în etiopatogenia bolilor inflamatorii intestinale este indiscutabilă, fiind confirmată de multiple cercetări. În aceste situații citokinele se impun pe poziția de molecule cheie în patogenia bolilor inflamatorii intestinale. Scaldaferrri F. et al. (2010) fără să renege valoarea monitoring-ului curativ atent al acestor pacienți, consemnează faptul că doar prin elucidarea factorilor genetici și imuni implicați în etiopatogenia afectului se poate reuși elaborarea unei terapii personalizate și patogenetic argumentate, care să rezulte cu un pronostic favorabil.

Stagnarea cascadei imunologice active și distructive a proceselor inflamatorii este dirijată de sistemul imun al mucoasei intestinale, însă în maladiile inflamatorii intestinale, reglarea imunologică pare a fi deficitară sau doar parțial eficace. Sub acest aspect, Drosman (2011) consideră că subînțelegerea imunopatologiei în cadrul maladiilor inflamatorii intestinale va permite explorarea noilor abordări genetice și imunologice, cum ar fi terapia de substituție a genelor afectate, administrarea de citokine supresoare, de anticorpi monoclonali umanizați anti-citokine proinflamatorii.

Lakatos P. et al. (2006), dezvoltând ipoteza expusă, consideră că dilema majoră a bolilor inflamatorii intestinale o constituie pronosticul, prin rata complicațiilor severe și ireversibile, și că doar relevarea factorilor etiologici cu operarea examenului de laborator al markerilor moleculari ar permite monitorizarea curativă adecvată prin departajarea pacienților în grupuri în funcție de factorii enumerați.

Pornind de la aceste premise, sunt de reală valoare cercetările care vizează elucidarea factorilor trigger care mediază dezvoltarea și perpetuarea inflamației intestinale la copii. Am considerat de interes aparte studiul citokinelor proinflamatorii și antiinflamatorii în calitate de markeri de activitate a bolilor inflamatorii cronice ale intestinului, care ar permite supravegherea copiilor prin metode neinvazive, în special în raport la cei cu procese inveterate care sunt supuși la examene endoscopice de cel puțin o dată în an (*screening* pentru cancerul de colon - NIH, 2006), la fel ar permite și evaluarea de noi strategii terapeutice pentru a menține remisiunea. Intențiile relevante au constituit puncte de reper în inițierea studiului dat.

Scopul studiului. Evaluarea parametrilor imunologici ai copiilor cu boli inflamatorii cronice ale intestinului, în corelație cu examenul endoscopic și histologic, în vederea unui diagnostic neinvaziv și monitoring curativ ajustat perioadei evolutive a maladii.

Obiectivele cercetării

1. Identificarea factorilor cu rol de trigger în declanșarea și menținerea bolilor inflamatorii cronice intestinale la copiii din Republica Moldova.
2. Delimitarea particularităților clinice ale copiilor cu colită ulceroasă și boala Crohn și monitorizarea în funcție de caracterele de debut și vârstă.
3. Observarea dinamică a nivelului seric de citokine proinflamatorii și antiinflamatorii ca markeri de activitate a procesului cronic inflamator în corelație cu particularitățile clinice, endoscopice și histologice.
4. Estimarea formelor evolutive, pentru monitorizare curativă rațională și evaluare pronostică a bolilor inflamatorii intestinale.

Metodologia cercetării științifice

Pentru realizarea studiului, a determina rolul interleukinelor în definirea particularităților clinico-evolutive ale colitei ulceroase și bolii Crohn a fost proiectat un studiu de cohortă. Indicatorii epidemiologici au fost apreciați conform studiului multicentric *European Cooperative Study of Inflammatory Bowel Disease – EC IBD, 2010* și din datele colectate de la Centrul Național de Management în Sănătate, pe parcursul anilor 1994-2014. Activitatea clinică a pacienților a fost evaluată după Indicatorii Pediatrici de Activitate a colitei ulceroase – PUCAI și bolii Crohn – PCDAI. Metodele de investigare au inclus epidemiologia analitică și descriptivă, examenul clinic complex și examinări paraclinice (examenul endoscopic și histologic), dar și metode de investigare specială IL-6, IL-10 și TNF- α (ELISA). Analiza datelor a fost realizată prin funcțiile și modulele programelor IBM SPSS Statistics pentru Windows, versiunea 20 și Microsoft Excel 2010, prin diferite metode de apreciere a veridicității.

Noutatea științifică a rezultatelor obținute. Studiul realizat a permis estimarea tendințelor epidemiologice ale maladiilor inflamatorii intestinale, atât la nivel național, prin elaborarea cartogramelor, cât și calificarea acestora pe arealul european. Au fost reliefați factorii trigger în determinismul bolilor inflamatorii intestinale la copii, în menținerea sau recidivarea frecventă a maladiei. Particularitățile clinico-evolutive ale bolilor inflamatorii intestinale au fost apreciate prin prisma indicatorilor pediatrici de activitate a colitei ulceroase și bolii Crohn – PUCAI și abbrPCDAI, fiind un instrument eficient de evaluare a activității clinice la nivelul asistenței medicale primare, facilitând monitorizarea rațională a acestor copii. Elucidarea nivelului seric sangvin a citokinelor proinflamatorii în evoluția bolilor inflamatorii intestinale la copii a permis elaborarea algoritmului de conduită terapeutică personalizată și patogenetic orientată, pentru ameliorarea pronosticului și minimalizarea recidivelor.

Problema științifică soluționată în cercetare rezidă în estimarea factorilor de risc pentru inducerea, menținerea și recidivarea bolilor inflamatorii intestinale, cu specificarea clară a particularităților clinico-evolutive în funcție de impactul statusului imun (TNF- α , IL-6, IL-10), pentru a reuși optimizarea formulei de management terapeutic, care să inducă remisiune în termeni restrânși și să ajute menținerea acesteia pe o perioadă îndelungată.

Importanța teoretică și valoarea aplicativă a cercetării. Cercetarea a adus un aport important în conceperea imaginii de ansamblu a maladiilor inflamatorii intestinale la copii din Republica Moldova. Aprecierea factorilor cu valoare de trigger crește eficiența și oportunitatea tratamentului, formând premise pentru prelungirea remisiunilor. Monitorizarea dezechilibrelor imune și corelarea acestora cu evidențele morfologice apreciate în dinamică a permis elaborarea

strategiilor terapeutice, monitorizare eficientă și evaluarea pronostică a copiilor cu boli inflamatorii intestinale. Cele elucidate pe parcursul acestui studiu au completat protocoalele clinice naționale „Boala Crohn la copil” și „Colita ulceroasă la copil” cu teste de monitoring evolutiv și de pronostic, inclusiv pentru previziunea riscului de a dezvolta cancer de colon.

Implementarea rezultatelor științifice, în activitatea curativă a specialiștilor secției de gastroenterologie și hepatologie a IMSP IMȘIC a contribuit la stabilirea cât mai timpurie a diagnosticului de colită ulceroasă sau boala Crohn și la optimizarea conduitei terapeutice. Indicatorii de activitate clinică – PUCAI și PCDAI au fost implementați și la nivelul asistenței medicale primare, fiecare pacient beneficiind de programul de monitorizare.

Aprobarea rezultatelor. Rezultatele cercetării au fost raportate la foruri de nivel național și internațional:

- Conferința Științifică anuală a colaboratorilor și studenților USMF „Nicolae Testemițanu”, 2012; 2013; 2014.
- 8th Congress of ECCO. Vienna, Austria, 2013.
- Congresul V al Federației Pediatriilor Țărilor CSI și Congresul VI al Pediatriilor și neonatologilor din RM, 2013.
- Congresul al III-lea de Gastroenterologie și Hepatologie cu participare internațională „Actualități în Gastroenterologie și Hepatologie”, 2013; 2014.
- 75 Международная Осенняя Сессия Национальной Школы гастроэнтерологов и гепатологов РГА, 2013; 2014; 2015.
- IXX Российская гастроэнтерологическая неделя РФ, 2013; 2014; 2015.
- XXI Конгресс детских гастроэнтерологов России и стран СНГ, 18-20.03.2014.
- 75 Международная Весенняя Сессия Национальной Школы гастроэнтерологов и гепатологов РГА, 21-23.04.2014.

Studiul a fost efectuat în baza temei aprobate la Ședința Seminarului de profil „Pediatria” de pe lângă Ministerul Sănătății din RM, din 15.12.2010, proces verbal nr. 18 și la Consiliul Științific al IMSP IMȘIC din 23.02.2011, proces verbal nr. 2.

Teza a fost discutată, aprobată și recomandată spre susținere la ședința Laboratorului Științific de Pediatrie din cadrul IMSP Institutul Mamei și Copilului (proces verbal nr. 56 din 08.02.2016) și la Seminarul Științific de profil Pediatrie și Neonatologie 322.01 (proces verbal nr. 22 din 24.02.2016).

Publicații la tema tezei. Materialele cercetării au fost reflectate în 22 de publicații științifice, inclusiv 14 articole în reviste recenzate, 2 publicații de monoautorat, coautor la 1 monografie și 3

culegeri de Protocoale Clinice Naționale, 3 rapoarte și 6 comunicări rezumative la foruri internaționale.

Volumul și structura tezei. Lucrarea este expusă pe 123 pagini de text electronic și se compartimentează în: introducere, 4 capitole, concluzii generale și recomandări, indicele bibliografic cu 155 de surse citate. Materialul ilustrativ include 29 de tabele și 50 de figuri.

Cuvinte cheie: *maladii inflamatorii intestinale, colită ulceroasă, boala Crohn, factori de risc, PUCAI, PCDAI, interleukine, tratament.*

SUMARUL COMPARTIMENTELOR TEZEI

În *Introducere* este elucidată situația în domeniul de studiu și argumentată actualitatea temei de cercetare. Repererele conceptuale ale lucrării sunt redată prin scopul și obiectivele studiului, noutatea științifică a rezultatelor obținute, importanța teoretică și semnificația practică.

În **Capitolul 1 (Revista literaturii)** se analizează viziunile conceptuale contemporane privind tendințele epidemiologice ale maladiilor inflamatorii intestinale la copii, factorii de risc determinați în inducerea, menținerea și recidivarea patologiei. S-au analizat publicațiile ce abordează particularitățile clinico-evolutive, indicatorii de activitate clinică a colitei ulceroase și bolii Crohn. Sunt stipulate manifestările extraintestinale, ca ipoteză imunopatogenetică în geneza patologiei. În mod aparte s-au cercetat publicațiile ce redau particularitățile leziunilor endoscopice, localizarea și paternul BII, conform clasificării de la Paris, 2014, dar și modificările morfologice în funcție de entitate și activitate.

În **Capitolul 2 (Material și metode de cercetare)** este redat design-ul studiului, metodele de investigare, este descrisă caracteristica generală a lotului de studiu, care a inclus 59 pacienți cu boli inflamatorii intestinale, dintre care 46 copii cu colită ulceroasă și 13 copii cu boala Crohn. Materialul acumulat a fost analizat statistic, aplicându-se programele IBM SPSS Statistics pentru Windows, versiunea 20 și Microsoft Excel 2010, prin diferite metode de apreciere a veridicității: criteriul de corespundere χ^2 , criteriul *t*-Student de comparare a valorilor medii. Însă, luând în considerație că în cercetarea noastră lotul de pacienți cu boala Crohn este mic au fost efectuate și teste specifice, pentru un număr redus de pacienți, precum criteriul - U Fisher.

3. ASPECTE EPIDEMIOLOGICE, FACTORII DE RISC ȘI PARTICULARITĂȚILE CLINICO-EVOLUTIVE

3.1. Aspecte epidemiologice

Conform *Organizației Europene de Studiere a Bolii Crohn și a Colitei Ulceroase (ECCO – European Crohn's and Colitis Organization)*, ediția 2010, incidența maladiilor cronice inflamatorii intestinale la copiii din Republica Moldova este de 2,9 la 100 mii populație. Ponderea dată a fost

apreciată conform studiului internațional multicentric prospectiv, cu protocolul unic – *European Cooperative Study of Inflammatory Bowel Disease – EC IBD*, la care au participat 31 de centre europene, inclusiv și Republica Moldova.

Vârsta medie de debut al CU a fost de $47,89 \pm 8,08$ luni, iar cea a BC – de $61,23 \pm 14,30$ luni. La momentul examinării copiii cercetați aveau vârsta medie $59,74 \pm 8,59$ luni și, respectiv, $93,15 \pm 16,23$ și $67,10 \pm 7,75$ luni. Desprindem că intervalul mediu debut - stabilirea diagnosticului de maladie inflamatorie intestinală a fost de 16,27 luni, inclusiv pentru CU – 11,85 luni, iar pentru BC – 31,92 luni. Motivele acestei lacune pot fi adresarea tardivă, accesibilitatea disproporționată la servicii medicale calificate, refuzul părinților la investigațiile invazive (colonoscopie, examen histologic).

În studiul nostru au prevalat cazurile provenind din raioanele de centru – 36 (61,1%) cazuri, dintre care CU – 29 (63,1%) și BC – 7 (53,8%) cazuri (Figura 3.1). Au urmat ca număr de cazuri raioanele de nord BII – 14 (23,7%), dintre care CU – 11 (23,9%) cazuri și BC – 3 (23,1%) cazuri, apoi raioanele de sud BII – 9 (15,2%), a câte 6 (13,1%) cazuri pentru CU și 3 (23,1%) cazuri pentru BC. Maladiile inflamatorii intestinale domină în mediul urban (o devansare de 1,56 ori) 36 (61,1%) total cazuri, inclusiv CU – 29 (63,1%) și BC – 7 cazuri (53,8%), comparativ cu cele 23 (38,9%) cazuri per total parvenite din zonele rurale: CU – 17 (36,9%) și BC – 6 (46,1%) cazuri.

3.2. Factorii de risc

Pentru a estima factorii trigger în inducerea, menținerea și recidivarea maladiilor cronice inflamatorii intestinale *Organizația Europeană de Studiere a Bolii Crohn și a Colitei Ulceroase* (2010) a emis un protocol unic – *European Cooperative Study of Inflammatory Bowel Disease – EC IBD* în cadrul proiectului EpiCom-study, care a încadrat 31 de centre europene, inclusiv și Republica Moldova.

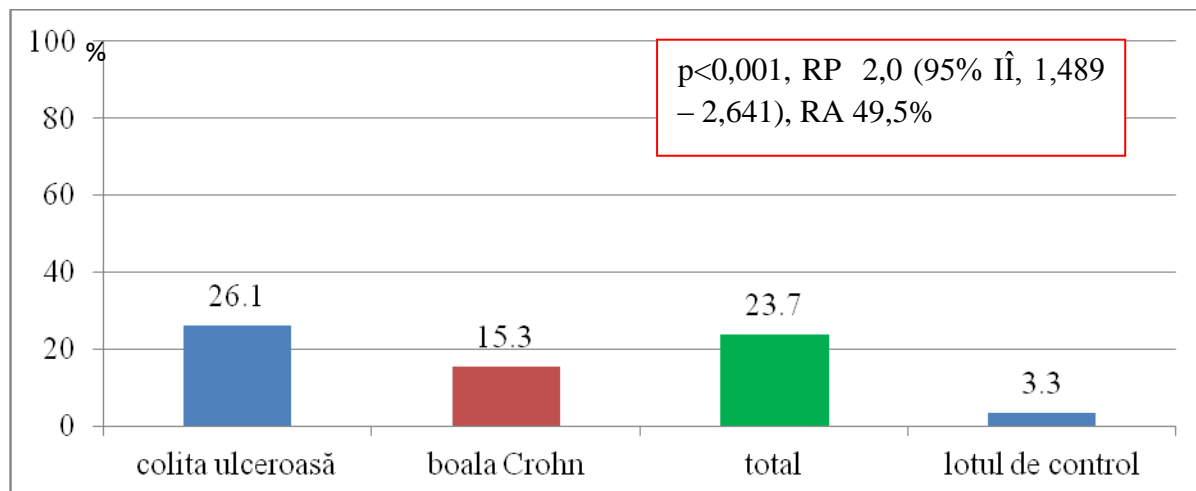


Figura 1. Anamneza eredocolaterală, la copiii incluși în studiu (%).

Anamneza eredocolaterală a fost cercetată la 14 pacienți (23,7%), dintre care 12 copii (26,1%, $p < 0,001$) cu CU și 2 copii (15,3%, $p < 0,05$) cu BC (Figura 1), iar în lotul de control 2 pacienți (3,3%), $p < 0,001$. Astfel, putem reitera că anamneza eredocolaterală pozitivă crește dublu (95 % ÎÎ, 1,489 – 2,641) probabilitatea de dezvoltare a maladiei, RA 49,5%.

Un alt factor de risc controversat este vaccinarea copiilor. Thompson et al. (2005) au estimat un risc de 2,5 ori mai mare pentru CU și de 3 ori mai mare pentru BC la copiii vaccinați împotriva rujelei. În studiul nostru, însă, erau vaccinați 36 (61,1%) pacienți din lotul de studiu și 47 pacienți (79,6%, $p < 0,05$) din lotul de control, astfel că ipoteza vaccinării a fost infirmată.

Factorul alimentar s-a găsit implicat în 47 (79,6%) de cazuri ale lotului de studiu, iar în lotul de control – în 44 (74,5%) cazuri, însă cu o structură neomogenă a precondițiilor incluse de acest factor. Alimentația naturală constituie un factor protectiv în inducerea maladiilor inflamatorii intestinale, riscul relativ de a dezvolta BII fiind de 2,12 ori mai mic (95 % ÎÎ, 0,323 – 0,683) la copiii aflați la alimentație naturală. S-a dedus că doar alimentația artificială poate crește de 2,2 ori (95% ÎÎ, 1,588 – 3,054) probabilitatea de inducere a BII, RA 54,6% (Figura 2). Diversificarea incorectă ca timp și componentă a fost atestată la 38 (59,3%) copii din lotul de studiu și la 35 (64,4%) copii din lotul de control, factorul respectiv majorând riscul de apariție a BII de 1,2 ori (95% ÎÎ, 0,761 – 1,635), RA 10,3%.

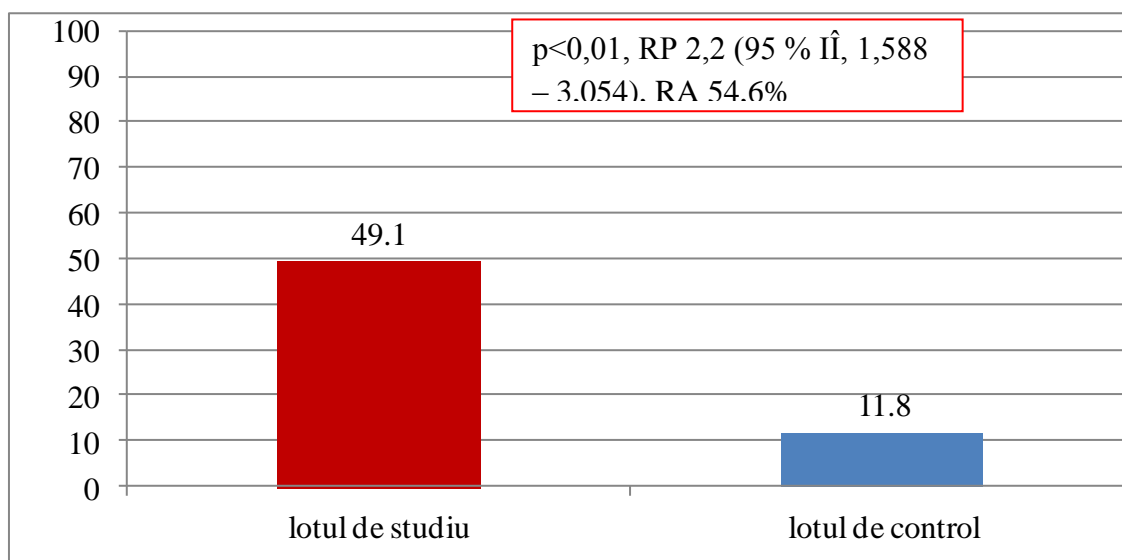


Figura 2. Alimentația artificială (%).

Factorul medicamentos (antibiotice, AINS) a fost reliefat în 25 cazuri (42,3%) din lotul de studiu (lotul A – 18 cazuri, 53,8% și lotul B – 7 cazuri, 53,8%), iar în lotul de control 10 cazuri (16,9%), $p < 0,001$, iar riscul relativ de dezvoltare a patologiei este de 1,7 ori (95% ÎÎ, 1,250 –

2,432), RA 42,6%. Din datele anamnestice am decelat că toți cei 24 (40,6%) de copii din lotul de studiu, cărora li s-au administrat antibiotice, au primit cefalosporine, în lotul de control au fost 4 (6,7%) asemenea copii, $p < 0,001$. Pentru administrarea grupului de peniciline nu s-a remarcat diferențe statistic semnificative, $p > 0,05$.

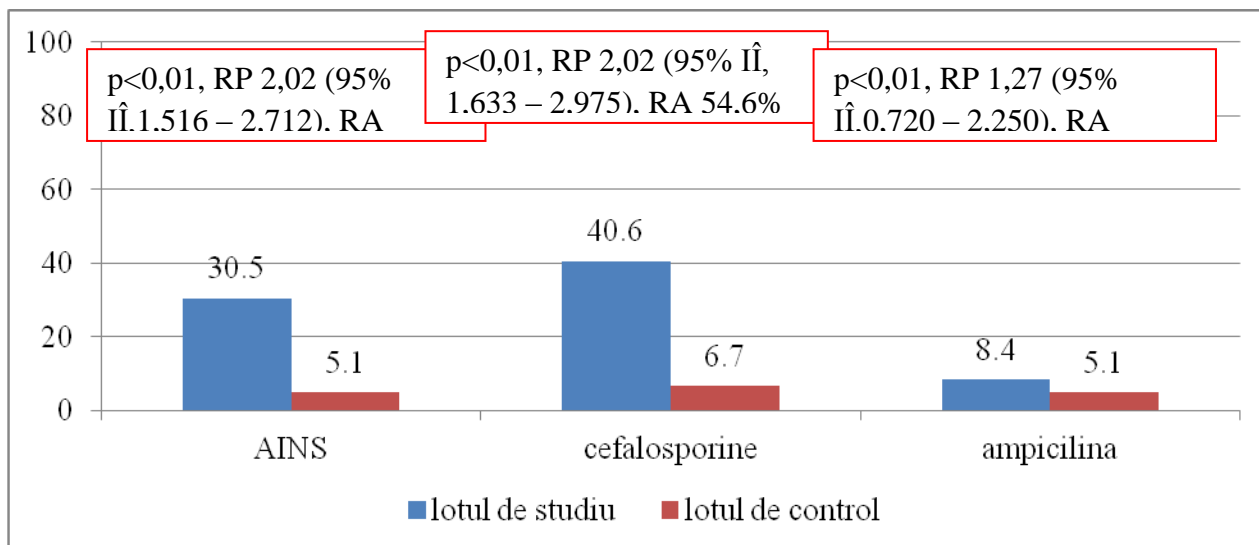


Figura 3. Factorul medicamentos (%).

Estimarea riscului relativ al cefalosporinelor a reliefat creșterea de 2,02 a riscului (95% ÎÎ, 1,633 – 2,975), RA 54,6%, la fel și AINS cresc de 2,02 riscul apariției patologiei (95% ÎÎ, 1,516 – 2,712), RA 50,6% (Figura 3).

Un factor protectiv în apariția BII sunt *apendectomia și tonzilectomia*, însă impactul calculat s-a dovedit ne semnificativ în studiul nostru (în lotul de studiu 6 (10,1%) copii și 10 copii (16,9%) în lotul de control, $p > 0,05$).

Rolul stării psihoemoționale, și anume impactul stresului (divorțul părinților, situații conflictuale la grădiniță, liceu) a fost conturat la 14 (23,7%) pacienți din lotul de studiu și la 9 (15,2%) din lotul de control, cu un risc relativ de apariție a fenomenului de 1,28 mai mare (95 % ÎÎ, 0,870 – 1,898), RA 22,2%. La copiii cu BC acesta poate fi considerat ca factor trigger, fiind apreciat la 6 (46,1%) copii, $p < 0,05$.

Potrivit datelor obținute, conform factorului de igienă precară, susținut ca factor de risc pentru BII, loturile s-au repartizat neuniform. Acesta din urmă s-a atestat prezent la 35 (59,3%) pacienți în lotul de studiu și la 12 (20,3%) din lotul de control, $p < 0,001$, în lotul A – 29 (63,1%) copii și în lotul B – 6 (46,1%) copii. În concluzie, putem consemna că diminuarea calității factorului igienic, ce include calitatea apei potabile, prelucrarea alimentelor, păstrarea alimentelor în condiții de frigider și la congelator, existența sistemului centralizat de canalizare, a apei calde, numărul membrilor familiei, posibilitatea dormitoarelor individuale etc., poate fi stipulat ca factor

de risc în apariția și evoluția BII. Riscul relativ calculat este de 2,02 (95% ÎÎ, 1,528 – 3,177), RA 54,6%.

3.3. Particularitățile clinico-evolutive

Societatea Pediatrică Nord Americană de Gastroenterologie, Hepatologie și Nutriție (NASPGHAN, 2012) stipulează că particularitățile clinice ale CU și BC pot fi similare, însă majoritatea pacienților acuză și simptome atipice sau manifestări extraintestinale. Astfel, cele mai frecvente manifestări de debut au inclus diareea, semnalată în 53 de cazuri (89,8%), scaunul cu sânge – în 43 (72,9%), durerea abdominală s-a semnalat în 28 (47,4%) de cazuri, retardul staturo-ponderal – în 17 (28,8%), pierderea în greutate – la 8 (13,6%) cazuri ($p < 0,05$), acestea fiind asociate cu alte simptome: garguimente intestinale – 34 cazuri (57,6%), senzație de golire incompletă după defecație – 25 cazuri (42,4%), meteorism – 13 cazuri (22%), $p < 0,05$. Succesivitatea manifestărilor clinice în CU și BC este următoarea: rectoragia – 90% și 23%, diareea – 89,1% și 92,3%, durerea abdominală – 37% și 85%, retardul staturo-ponderal – 17,4% și 69,2%. Acestea ar fi criteriile clinice sugestive esențiale, în special la nivelul asistenței medicale primare, pentru diagnosticul timpuriu al maladiilor denumite (Figura 4).

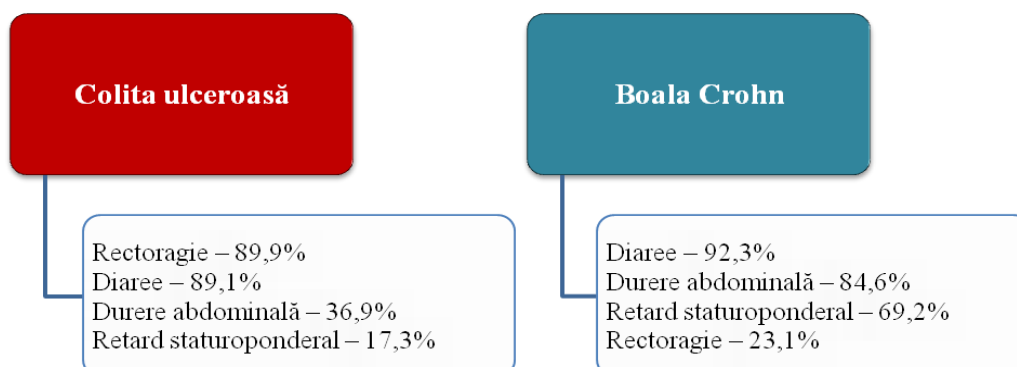


Figura 4. Manifestările clinice în colita ulceroasă și boala Crohn (%).

Indicele pediatric de activitate a colitei ulceroase (PUCAI), apreciat în prima zi de spitalizare, a remarcat 19 (41,1%) copii cu activitate ușoară, 20 (43,4%) copii cu activitate moderată și 7 (15,2%) copii cu activitate severă a procesului. *Indicele pediatric abreviat de activitate a bolii Crohn (abbrPCDAI)* a reliefat predominarea activității moderate/severe în 7(53,8%) cazuri și 6 cazuri (46,1%) de activitate ușoară.

Manifestările extraintestinale, în CU au fost prezente la 22 copii (47,8%), din totalul de 33 (55,9%) pacienți cu BII cu manifestări extraintestinale, iar în BC la 11 pacienți (84,6%), semnalându-se diferențe statistic semnificative, între loturile A și B, $p < 0,01$. Comorbidități au fost diagnosticate la 24 pacienți (40,6%), dintre care 14 cazuri (30,4%) din lotul A și 10 pacienți

(76,9%) din lotul B, incluzând gastrita (23,7%), duodenita (20,3%), boala de reflux gastroesofagian (15,2%), hepatită reactivă (8,4%), pancreatita și hemoroizi (5,1%), colecistita (1,6%).

3.4. Algoritm de diagnostic clinic precoce

Factorii de risc semnificativi și manifestările clinice sugestive pentru BII ne-au permis să elaborăm un algoritm clinic de triere și depistare timpurie a pacienților cu colită ulceroasă și boala Crohn, fără investigații costisitoare.

Factorii de risc cuantificați ca semnificativi (Tabelul 1), prin metoda regresiei logistice, au permis elaborarea unui model pentru stabilirea diagnosticului clinic prezumtiv timpuriu de BII, doar printr-un examen clinic minuțios. Modelul calculat al regresiei logistice a identificat 82,2% din cazurile studiate.

Tabelul 1. Factorii de risc cuantificați ca semnificativi, prin metoda regresiei logistice.

Factor de risc	Coeficient de regresie	ES	p
Anamneza eredocolaterală	3,452	0,923	0,000
Alimentația artificială	2,190	0,605	0,000
Factorul igienic precar	2,214	0,546	0,000
Factorul medicamentos	1,970	0,586	0,001
Constant	-2,503	0,502	0,000

Pentru a favoriza accesibilitatea acestui model, în special la nivelul asistenței medicale primare, noi am testat dacă un scor simplu de puncte pentru prezența acestor factori (un factor = 1 punct) la un anumit pacient poate fi folosit pentru identificarea patologiei. Acest scor de puncte a fost testat prin analiza curbei ROC (Figura 5). Ca rezultat am identificat că prezența a cel puțin doi factori de risc din patru este suficientă pentru a clasa pacientul ca suspect la prezența patologiei.

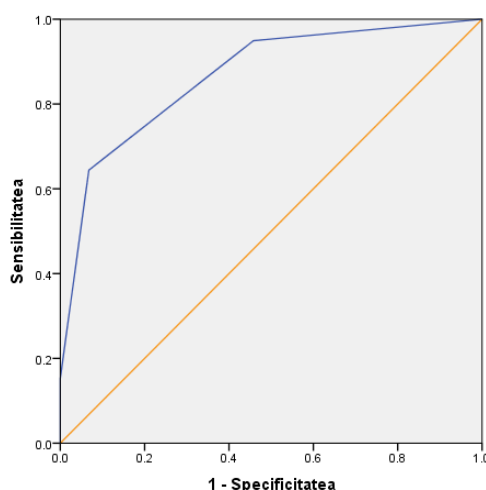


Figura 5. Curba ROC a modelului probabilității de identificare a bolilor inflamatorii intestinale, conform factorilor de risc.

Aria inclusă de curba ROC este de 0,86 (ÎÎ 0.801 – 0.931), deci modelul elaborat este foarte bun pentru implementare în practică, lucru pe care-l putem observa și din analiza valorii $p = 0,000$. Manifestările clinice, evaluate prin metoda regresiei logistice și calificate ca sugestive sunt redată în Tabelul 2.

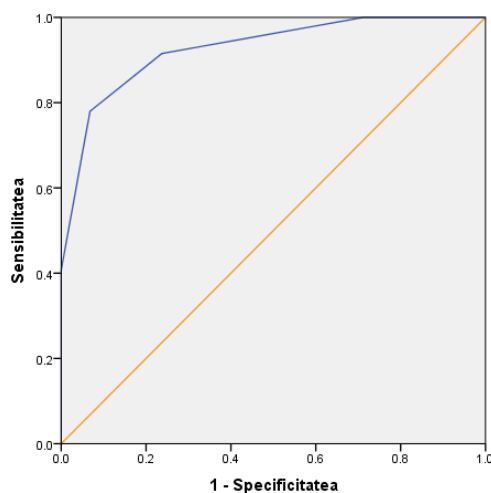


Figura 6. Curba ROC a modelului probabilității de identificare a bolilor inflamatorii intestinale, conform factorilor de risc și manifestărilor clinice.

Tabelul 2. Manifestările clinice

	Coeficient de regresie	ES	p
Rectorație	5,728	1,537	0,000
Durerea abdominală	4,352	1,362	0,001
Constant	-6.262	1,589	0,000

Modelele elaborate au fost unificate într-un model mai complex cu includerea atât a factorilor de risc – anamneza eredocolaterală, alimentația artificială, factorul igienic precar și factorul medicamentos, cât și a manifestărilor clinice sugestive – scaunul cu sânge și durerea abdominală. Pentru implementarea acestui model în practica clinicianului a fost efectuată analiza curbei ROC (Figura 6).

Astfel, că un pacient ce include cel puțin 3 criterii din cele 6 incluse poate fi suspect la CU sau BC. Aria sub curba ROC este 0,92 (ÎÎ 0,881– 0,972), deci modelul elaborat este excelent pentru implementare în practică, lucru pe care-l putem observa și din analiza valorii $p = 0,000$. În concluzie putem reitera că algoritmul clinic elaborat constituie un scor clinic eficient, neinvaziv, accesibil, necostisitor, ce permite trierea pacienților și stabilirea timpurie a diagnosticului clinic sugestiv de colită ulceroasă sau boala Crohn.

4. STATUSUL IMUN ÎN INTERCONEXIUNE CU EVOLUȚIA MALADIILOR INFLAMATORII INTESTINALE LA COPII

4.1. Teste de laborator clinic

Hemoleucograma, prin nivelul hemoglobinei și numărului de eritrocite, este în corelație cu gradul de activitate clinică (PUCAI/PCDAI) a BII, în special la pacienții cu CU. În activitatea ușoară $112,84 \pm 2,92$ g/l și $3,72 \pm 0,10 \times 10^{12}$, activitatea moderată $108,95 \pm 2,68$ g/l și $3,64 \pm 0,09 \times 10^{12}$, iar în activitatea severă $90,71 \pm 4,35$ g/l și $2,77 \pm 0,15 \times 10^{12}$, $p < 0,01$. Pe când în BC n-au fost remarcate diferențe statistic semnificative între activitatea ușoară $122,83 \pm 5,79$ g/l și $3,95 \pm 0,19 \times 10^{12}$, activitatea moderată/severă $109,57 \pm 6,74$ g/l și $3,47 \pm 0,23 \times 10^{12}$.

Gradul de corelare între activitatea BII și numărul de eritrocite și hemoglobină indică un raport moderat invers proporțional, statistic semnificativ, $p < 0,01$ (CU: hemoglobina – de la -0,33 până la -0,69 și eritrocitele – de la -0,4 până la -0,63; BC: hemoglobina – de la -0,39 până la -0,66 și eritrocitele – de la -0,41 până la -0,53), ilustrând reducerea semnificativă a numărului de eritrocite și a nivelului de hemoglobină odată cu creșterea gradului de activitate a patologiei.

Testele biochimice analizate nu s-au distins prin diferențe statistic semnificative între activitatea clinică a maladiilor, dar nici între lotul de control.

Coprograma, prin multitudinea indicatorilor incluși, s-a evidențiat prin avansarea numărului de leucocite și eritrocite concomitent cu severitatea activității clinice. În CU, valoarea medie a leucocitelor a oscilat de la valori în limitele normei, $2,42 \pm 1,679$ la pacienții cu activitate ușoară până la valori de $28 \pm 2,46$, în activitatea severă, remarcându-se printr-o corelație puternică ($r=0,7$). Deși, eritrocitele au semnalat un coeficient de corelație mediu ($r=0,5$), acestea, la fel, au indicat o interdependență cu activitatea clinică, fluctuând de la $1,79 \pm 1,23$ la $17,14 \pm 4,59$ eritrocite în c/v. În BC coeficientul de corelație a fost $r=0,2$, indicând o corelație slabă.

Testele imunologice au inclus indicatorii imunității umorale (nivelul de IgA, IgE, IgM, IgG), CIC, PCR. Pentru un diagnostic diferențial au fost excluse imunodeficiența primară (IgA, IgM, IgG), infecția cu citomegalovirus CMV (CMV IgM și IgG), fondalul alergic (IgE), hepatita virală B, B+D și C, parazitotozele (ascaride, toxocara și lamblia).

Complexele imune circulante, în CU activitate ușoară ($n=19$), au avut nivelul seric de $56,11 \pm 5,55$, în activitatea moderată ($n=20$) – de $79,60 \pm 7,21$ și în activitatea severă ($n=7$) – de $89,00 \pm 15,5$, $p < 0,05$, însă fără diferențe statistic semnificative în BC (Figura 7).

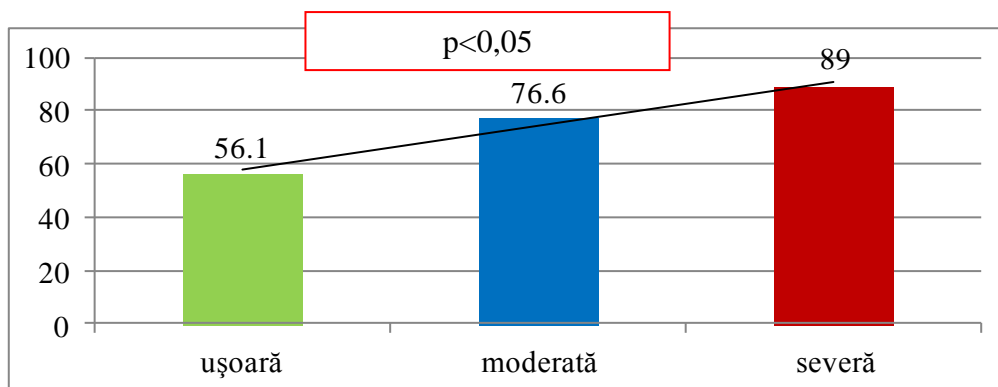


Figura 7. Complexele imune circulante în colita ulceroasă.

În colita ulceroasă de activitate ușoară 1 pacient (5,2%) a avut titrul 1:12, pe când subgrupul cu activitate clinică moderată s-a menționat prin repartizarea neuniformă a titrelor, 2 pacienți (10%) cu titrul 1:6 , 1 pacient (5%) cu titrul 1:8; 7 pacienți (35%) – cu titrul 1:12; 4 pacienți (20%) – 1:24; 1 pacient (5%) – 1:48. Activitatea clinică severă se caracterizează prin nivele înalte ale PCR, 2 cazuri (28,5%) – titrul 1:12, 4 cazuri (57,1%) – 1:24 și 1 caz (14,2%) – 1:48. ASL-O a fost negativă la toți pacienții cu activitate ușoară, la 80 la sută în activitatea moderată și 5 pacienți (71,4%) cu activitate severă. Titrul de 1:400 a fost atestat la 1 pacient (5%) cu activitate moderată, titrul 1:800 la câte 2 pacienți (10% și 28,5%) cu activitate moderată și severă și titrul cel mai înalt de 1:1000 la 1 caz (5%) cu activitate moderată. Atât PCR, cât și ASL-O, în CU, s-au remarcat prin diferențe statistic semnificative ($p < 0,001$), pe când în BC nu s-a semnalat o interdependență între titrele serice și activitatea clinică.

4.2. Testarea citokinelor proinflamatorii și antiinflamatorii

În CU citokinele proinflamatoare TNF- α și IL-6 s-au evidențiat prin creșterea simultană cu activitatea clinică, pe când IL-10 antiinflamatoare nu s-a remarcat prin devieri de la normă nici într-un lot. Media TNF- α a fost de $54,20 \pm 12,92$ pg/ml ($p < 0,05$), cu diferențe statistic semnificative între activitate moderată $59,09 \pm 19,28$ pg/ml și severă $124,73 \pm 58,45$ pg/ml, $p < 0,05$. Nivelul majorat al TNF- α relaționează cu activitatea clinică înaltă, astfel coeficientul de corelare oscilând între +0,34 ($p < 0,05$) și +0,74 ($p < 0,01$), desemnând o corelație directă medie/puternică (Figura 8).

IL-6 a înregistrat o medie de $138,22 \pm 20,80$ pg/ml, cu diferențe statistic semnificative între subloturile cu activitate ușoară $92,89 \pm 23,66$ pg/ml și moderată $244,13 \pm 87,76$ pg/ml, $p < 0,05$, indicând coeficientul de corelație între +0,3 ($p < 0,05$) și +0,87 ($p < 0,01$), semnalând o corelație medie/puternică dintre nivelul seric al IL-6 și activitatea clinică PUCAI.

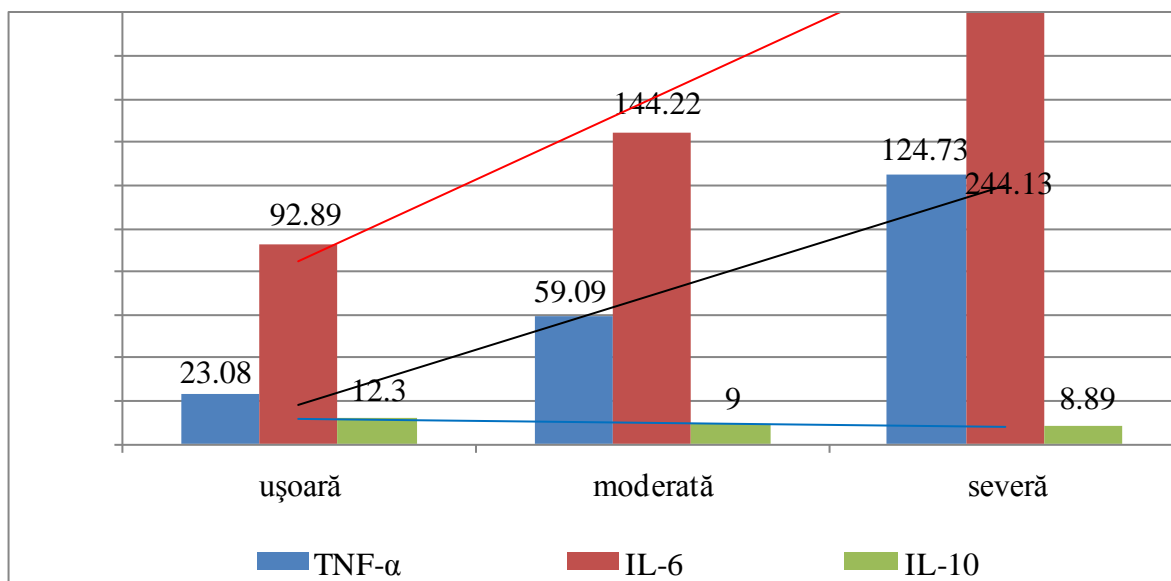


Figura 8. Nivelul citokinelor (pg/ml) și activitatea clinică la copiii suferind de colită ulceroasă.

IL-10 este o citokină antiinflamatorie de modelare a răspunsului imun la diverși factori patogeni, însă în studiul nostru impactul acesteia în veriga etiopatogenetică a CU s-a remarcat prin valoarea medie de $10,35 \pm 1,57$ pg/ml, ce corespunde nivelurilor de normă (0-31 pg/ml), $p > 0,05$.

În boala Crohn, TNF- α are media de $82,45 \pm 37,51$ pg/ml, cu avansarea nivelurilor în concordanță cu activitatea clinică, în activitatea ușoară a atins $13,47 \pm 4,06$ pg/ml, iar în activitatea moderată/severă $141,57 \pm 62,85$ pg/ml, însă fără diferențe statistic semnificative. Media valorilor de IL-6 a constituit $150,45 \pm 45,89$ pg/ml, cu diferențe statistic semnificative, între activitatea ușoară cu $38,35 \pm 10,04$ pg/ml și activitatea moderată/severă cu $246,54 \pm 66,45$ pg/ml, $p < 0,05$. IL-6 mediază o serie de efecte proinflamatorii la nivelul mucoasei intestinale, astfel că nivelul acesteia se majorează simultan cu scorul indicatorilor abbrPCDAI, fiind observată și o corelație medie/puternică de +0,3 și +0,71, $p < 0,01$.

La fel, ca și în colita ulceroasă, valorile IL-10 nu s-au diferit sensibil statistic, oscilând în limitele de referință, fiind înregistrată media de $8,68 \pm 2,06$ pg/ml, în activitatea ușoară $5,38 \pm 1,94$ pg/ml și în activitatea moderată $11,50 \pm 3,19$ pg/ml. Cu o deosebită atenție am evaluat relația dintre nivelul IL-10 și activitatea clinică a BII, deoarece anume IL-10 este considerată un puternic inhibitor al producției de citokine, iar nivelul acesteia și scorul indicilor de activitate ar forma o corelație directă. Acest postulat a fost confirmat doar în BC cu oscilații corelaționale doar la prima vizită, între +0,35 și +0,64 ($p < 0,05$).

Sensibilitatea și specificitatea a fost apreciată pentru TNF- α și IL-6, deoarece anume acestea s-au valorificat statistic ca indicatori imunologici susceptibili pentru BII. Sensibilitatea IL-6 și TNF- α a fost de 93,22%, specificitatea IL-6 – 98,30% și TNF- α – 94,92%, oferind posibilitatea practică

de a monitoriza activitatea BII, în cazurile în care colonoscopia în perioada acută este rezervată, pentru a minimaliza riscul complicațiilor (perforație, megacolon toxic), atunci valorile serice ale citokinelor proinflamatorii ar constitui un criteriu neinvaziv de optimizare a conduitei terapeutice, dar în același timp și de monitorizare rațională.

4.3. Examenul endoscopic și histologic

Localizarea și paternul procesului au fost apreciate prin particularitățile leziunilor endoscopice, reliefând o imagine complexă asupra arhitectonicii mucoasei intestinale. În CU predominat localizarea E1 (proctită) cu 25 cazuri (54,3%), urmată de E2 – colită de stânga (distal de flexura splenică) la 17 pacienți (36,9%). Localizarea E4 – pancolita (proximal de flexura hepatică) a fost stabilită în 3 cazuri (6,5%), E3 – colita extensivă (distal de flexura hepatică) a fost evidențiată într-un caz (2,1%). Extinderea localizării se caracterizează prin interrelația cu activitatea clinică (PUCAI). Astfel, localizarea distală – proctita (E1) corespunde activității clinice ușoare în 94,7% cazuri și activității moderate în 35% cazuri, $p < 0,001$, dar și cu diferențe statistic semnificative între aceste subloturi 1/2, $p < 0,05$. Colita de stânga (E2) a fost distribuită în toate subloturile, în activitatea ușoară 1 caz (5,2%), pe când în activitatea moderată 11 cazuri (55%), 1/2 $p < 0,05$, iar în activitatea severă 5 cazuri (71,4%), 1/3 - $p < 0,05$. Colita extensivă (E3) a fost caracteristică pentru activitatea moderată 1 caz (5%), $p > 0,05$, iar pancolita a fost repartizată în sublotul copiilor cu activitate severă 2 cazuri (28,5%) și 1 caz (5%) cu activitate moderată.

Realizând obiectivul primordial al cercetării, am analizat interrelația dintre statutul imun și localizarea endoscopică a CU, remarcând o corelație directă moderată, între localizarea E1, E2 și TNF- α , $r = 0,42$ și $r = 0,37$, iar între IL-6 $r = 0,46$ și $r = 0,39$, $p < 0,05$.

În BC prevalează localizarea L2 (la nivelul colonului) – 10 cazuri (76,9%) și L3 (iliocolonic) – 3 cazuri (23,1%), cu un patern B1 non-stenozant și non-penetrant în toate cazurile, dar și fără diferențe statistic semnificative între activitatea clinică și extinderea endoscopică a procesului. Localizările distale – L4a (proximal de lig. Treitz sau gastroduodenal) și L4b (distal de lig. Treitz sau jejunal/proximal ileal), precum și paternul B2 (stenozant), B3 (penetrant), B2:B3 (stenozant/penetrant simultan/consecutiv) n-au fost evidențiate la copii cu BC, remarcând lipsa formelor complicate.

Examenul histomorfologic. Biopsiile la debutul maladiei și cele în dinamică, în coraport cu norma au atestat o gamă largă de modificări, manifestate prin procese inflamatorii de diversă intensitate și caracter cu implicație preponderentă a mucoasei în 36 (61,1%) cazuri și în 23 (38,9%) cazuri înregistrând o implicare concomitentă inclusiv a lamei proprii musculare și submucoasa. Astfel, în funcție de particularitățile patologice atestate în lotul de studiu conform criteriilor de

caracter, activitate a procesului inflamator și realizarea arhitecturală a leziunilor la nivelul peretelui biopstat în evoluția BII, histomorfologic s-a determinat cu mici excepții două forme evolutive de colită: acută și subacută. În funcție de arhitectonica leziunilor în consecutivitate, acestea fiind clasate de noi în două entități nozologice și tratate ca: *Colita erozivă și/sau ulceroasă* și *Colita sugestivă pentru boala Crohn*.

Colitele desemnate ca colite erozive/ulcerative atestate în 46 cazuri, s-au caracterizat prin leziuni inflamatorii catarale predominante de dereglări circulatorii și inflamator-infiltrative exclusiv în limita mucoasei, superficial sau difuz la debutul maladiei. Dereglările circulatorii s-au reliefat prin manifestări moderate sau marcante, caracterizate prin edem seros și/sau sero-hemoragic, fenomen congestiv și de stază vasculară, agregate eritrocitare, trombi, plasmoragii și microhemoragii recente (Figura 9).



Figura 9. Colita ulceroasă, forma difuză.

- 1) atenuarea suprafeței epiteliale;
- 2) edem sero-hemoragic al mucoasei;
- 3) agregatii eritrocitare;
- 4) infiltrat inflamator polimorfocelular discret
- 5) × 100. Colorația H-E

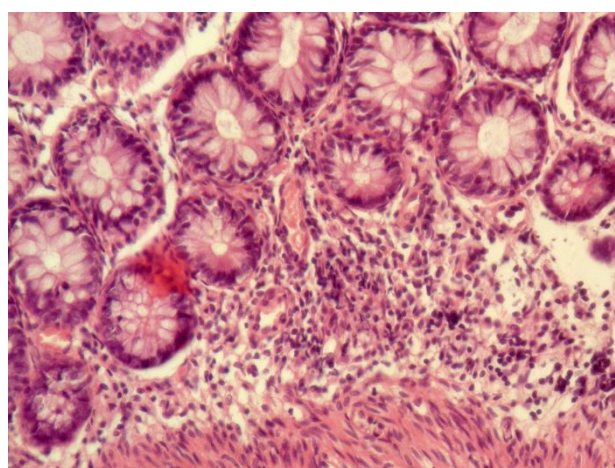


Figura 10. Zona bazală a mucoasei în boala Crohn.

- 1) proces inflamator limfo-histio-plasmocitar;
- 2) proces pseudo-nodular în boala Crohn;
- 3) × 100. Colorația H-E.

O altă entitate nozologică a constituit colita clasată în studiul nostru ca fiind colită acută sau subacută sugestivă pentru boala Crohn atestată în 13 cazuri. Actualmente sunt încă insuficiente criteriile ce ar permite diferențierea între colita ulceroasă și boala Crohn, în special prin biopsie în perioada preadolescentină. Comparativ cu colita ulceroasă, în boala Crohn procesul inflamator s-a caracterizat printr-o realizare discontinuă la nivelul mucoasei, fiind prezent în diversă intensitate și la nivelul submucoasei. Componenta celulară predominantă a fost cea limfocitară și/sau limfo-histiocitară și relativ limfo-plasmocitară, cea granulocitară fiind diminuată semnificativ, iar cele eozinofile - absente. Ultimele sunt atestate în număr redus în zonele superficiale concomitent cu

prezența dereglărilor circulatorii și edemul mucoasei, fapt ce pledează pentru acutizarea procesului (Figura 10).

4.4. Dinamica citokinelor, a patternului endoscopic și histologic

Marcherii imunologici, modificările lezionale endoscopice și histologice ne argumentează eficiența terapeutică. Astfel, pe parcursul monitorizării valorile serice ale interleukinelor s-au diminuat concomitent cu ameliorarea activității clinice, dar și cu particularitățile endoscopice și histologice. Deci, TNF- α , la un an, a înregistrat valoarea medie de $18,48 \pm 6,30$ pg/ml ($p < 0,001$), cu valoare minimă, la pacienții cu remisie clinică, de $3,29 \pm 0,41$ pg/ml și nivel maxim de 242 pg/ml, la copii cu activitate severă și deviații între subploturile 1/3 și 2/3, $p < 0,05$.

Pe când, la vizita a III-a, a constituit $12,54 \pm 8,48$ pg/ml ($p < 0,001$), cu fluctuațiile de $1,88 \pm 0,27$ pg/ml, în remisie clinică și 390,5 pg/ml, în activitate severă și devieri în subploturile 1/2, $p < 0,05$. În BC, fermitate statistică a fost semnalată la vizita III-a, cu valoarea medie de $12,19 \pm 7,35$ pg/ml și deflexiune în subploturile cu remisie clinică $2,31 \pm 0,54$ pg/ml și activitate ușoară $63,35 \pm 33,05$ pg/ml, $p < 0,05$.

Nivelul seric al IL-6 a fost semnificativ înalt în toate subploturile de studiu ale copiilor cu CU, cu o medie, la a II-a vizită, de $51,75 \pm 16,22$ pg/ml și la a III-a vizită – de $49,20 \pm 19,68$ pg/ml ($p < 0,001$), cu intervale variaționale de la $4,45 \pm 0,58$ pg/ml (remisie clinică, la a III-a vizită) până la 603,90 pg/ml (evoluție severă, la a III-a vizită), limitele normei fiind de 0 – 10 pg/ml. Concomitent s-au semnalat și deviații semnificative în subploturi, în funcție de activitate, la vizita a II-a în subploturile 1/3 și 2/3 (remisie $6,50 \pm 1,32$ pg/ml și ușoară $42,18 \pm 17,40$ pg/ml, moderată $193,30 \pm 55,02$ pg/ml), la vizita a III-a în subploturile 1/2 (remisie $4,45 \pm 0,58$ pg/ml, ușoară $178,97 \pm 77,69$ pg/ml), pentru toate $p < 0,05$. Deflexiuni similare sunt caracteristice și pentru BC, creștere esențială pentru toate vizitele, I – $150,45 \pm 45,89$ pg/ml ($p < 0,05$), II – $78,65 \pm 37,85$ pg/ml și III – $34,06 \pm 21,11$ pg/ml ($p < 0,01$), cu deviații în subploturile 2/3 la vizita I și subploturile 1/2 la vizita II și III, $p < 0,05$.

IL-10 s-a remarcat prin valoarea medie la a II-a vizită de $8,85 \pm 1,39$ pg/ml și $6,07 \pm 0,72$ pg/ml la a III-a vizită, ce corespunde nivelurilor de normă, iar în BC $10,57 \pm 2,07$ pg/ml (a II-a vizită) și $7,92 \pm 1,54$ pg/ml (a III-a vizită), $p > 0,05$.

Atât IL-6, cât și TNF- α , mediază o serie de efecte proinflamatorii la nivelul mucoasei intestinale, astfel că nivelul acestora se majorează simultan cu scorul indicatorilor PUCAI și abrrPCDAI, fiind observată o corelație medie/puternică dintre aceste fenomene, în colita ulceroasă între +0,3 ($p < 0,05$) și +0,87 ($p < 0,01$), iar în BC între +0,3 și +0,71 ($p < 0,01$). Aceeași corelație

medie directă a fost evidențiată și între nivelul de IL-6 *per total*, cu coeficientul de corelație fluctuant între +0,35 ($p < 0,05$) și +0,56 ($p < 0,01$).

Între statutul imun și localizarea endoscopică a CU se face remarcată o corelație directă moderată, între localizarea E1, E2 și TNF- α , $r = 0,42$ și $r = 0,37$, iar între IL-6 $r = 0,46$ și $r = 0,39$, $p < 0,05$, pe toată perioada de supraveghere. La pacienții cu BC, deși, s-a conturat o corelație directă moderată, între localizarea endoscopică și nivelul seric al citokinelor proinflamatorii, coeficientul de corelație este ne semnificativ statistic, $p > 0,05$.

4.5. Formele evolutive

Traseul evolutiv al BII poate fi reliefat prin forma recidivantă, caracterizată prin alternanța de perioade de recidive și remisiune clinică (maladie inactivă) apreciată cu un scor PUCAI sau PCDAI mai mic de 10 puncte (Figura 11).

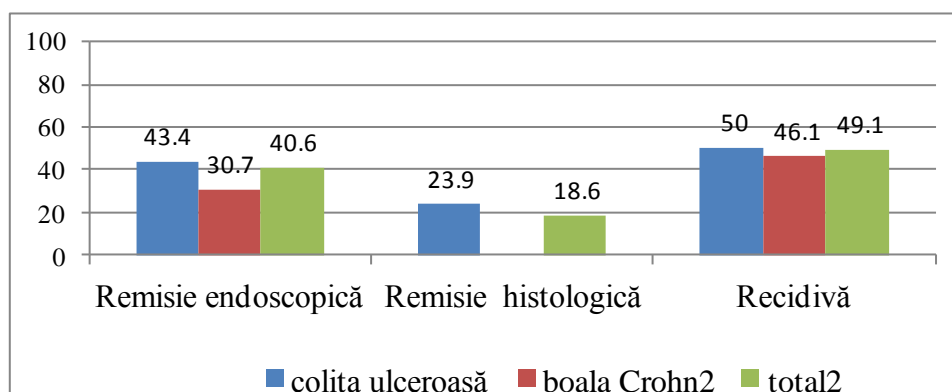


Figura 11. Evoluția maladiilor inflamatorii intestinale pe parcursul primului an de monitorizare (%).

La copiii bolnavi de CU, comparativ cu cei suferind de BC, au fost semnalate diferențe statistic semnificative pentru indicatorii evolutivi în diferite grupe de vârstă. Astfel, ponderea cea mai înaltă a remisiilor endoscopice a fost semnalată printre copiii cu vârsta de 2-6 ani – 7 copii (63,6%), urmează copiii cu vârsta de 7-11 ani – 4 (57,1%) cazuri de remisie și apoi copiii mici – 9 (45%) cazuri de remisiune, $p < 0,05$. Remisia histologică a fost remarcată la 11 pacienți (18,6%), toți cu diagnosticul de colită ulcerosă. La fel, ca și remisia endoscopică, remisia histologică s-a evidențiat prin același trend, conform repartiției de vârstă. Așadar, copiii cu vârsta de 2-6 ani au dominat cu 6 (54,5%) cazuri de remisie, apoi 2 copii (28,5%) de 7-11 ani și 3 copii (15%) de până la 2 ani.

La adolescenți remisia histologică n-a fost remarcată, asemenea copiilor cu diagnosticul de BC. În lotul total au fost semnalate diferențe statistic semnificative între evoluția recidivantă și vârstă, dacă celelalte forme evolutive (remisia endoscopică și histologică) n-au fost caracteristice pentru toate subloturile de vârstă, atunci recidiva a fost evidențiată în toate subclasele, dar cu

predilecție la adolescenți – 10 copii (83,3%), dintre care 4 (100%) cu BC și 6 (75%) cu CU. Din cei 29 (49,1%) copii ce au produs recidivă, cea mai mare parte – 13 copii (22,1%) au suportat-o în primul an de monitorizare, 9 copii (15,2%) pe perioada ambilor ani și 7 copii (11,8%) în anul doi.

Se cunoaște faptul că copiii de până la 2 ani se caracterizează printr-un sistem imun imatur, iar adolescenții sunt marcați de perturbări esențiale la nivel sistemic. Din aceste considerente, am cercetat coeficientul de corelare între evoluția recidivantă și nivelul interleukinelor serice (IL-6 și TNF- α), proteina C-reactivă și complexe imune circulante.

Analizând datele redate anterior, am determinat o corelație medie variațională între +0,31 și +0,47 dintre recidivă și TNF- α , CIC și PCR și o corelație slabă cu IL-6 ($r=0,18$), iar numărul de recidive s-a remarcat printr-o interdependență cu indicatorii imunologici, indicând o corelație medie oscilând între +0,37 și +0,58, iar în cazul pacienților cu BC s-a remarcat o corelație puternică +0,70 dintre numărul de recidive și TNF- α și +0,78 cu PCR.

Capitolul rezumativ. Această subdiviziune analizează rezultatele studiului prin prisma dezideratelor contemporane și a realizărilor ce s-au reușit până la moment în lume în abordarea problemelor medicale și sociale complexe ce le ridică BII. Concluzia de bază la care s-a ajuns argumentat este că studiul și-a adus aportul la dezvoltarea metodologiei complexe de studiere și analiza problemelor ce țin de diagnosticul, etiopatogenia și tratamentul BII la copii în relație cu factorii de risc ce le determină sau condiționează apariția acestora.

CONCLUZII

1. Incidența bolilor inflamatorii intestinale la copii, estimată la nivel național pentru perioada 1994-2014, se caracterizează de un trend lent ascensiv, de la 0,1 cazuri (1994) până la 0,3 cazuri la 10 mii populație (2014); prevalența acestor maladii a sporit de la 0,5 până la 0,8 cazuri la 100 mii populație (2014), la nivel european, Republica Moldova fiind raportată ca având o cotă de 4,1 cazuri la 100 mii populație.
2. Factorii de risc decelați cel mai frecvent la copiii cu maladii inflamatorii intestinale sunt anamneza eredocolaterală compromisă (23,7%), factorul medicamentos (antibiotice, AINS) (42,3%), factorul igienic precar, estimat la 59,3% pacienți ($p<0,001$) și un factor specific pentru boala Crohn – starea psihoemoțională (divorțul părinților, situații conflictuale la grădiniță, liceu), atestat la 46,1% copii ($p<0,05$), iar drept factor protectiv a fost conturată alimentația naturală (38,9%), $p<0,001$.
3. Manifestările clinice specifice în colita ulceroasă și boala Crohn sunt cele date de rectoragie, prezentă la 89,9% și, respectiv, 23,1%, diareea – 89,1% vs 92,3%, durerea abdominală – 36,9% vs 84,6%, retardul staturo-ponderal – 17,3% vs 69,2%, care pot asocia manifestări extra-

intestinale – la 33 (55,9%) pacienți cu maladii inflamatorii intestinale, dintre care 47,8% cu CU și 84,6% cu BC.

4. În colita ulceroasă TNF- α s-a evidențiat prin diferențe statistic semnificative între concentrațiile apreciate pe fond de activitate moderată – 59,09 \pm 19,28 pg/ml și în cea severă – 124,73 \pm 58,45 pg/ml ($p < 0,05$), coeficientul de corelare oscilând între +0,34 și +0,74 și desemnând o corelație directă medie/puternică.
5. IL-6 în colita ulceroasă a înregistrat o medie de 138,22 \pm 20,80 pg/ml, cu diferențe statistic semnificative între subloturile cu activitate ușoară (92,89 \pm 23,66 pg/ml) și activitate moderată (244,13 \pm 87,76 pg/ml), $p < 0,05$, iar coeficientul de corelație între +0,3 și +0,87 anunță o corelație medie/puternică. În boala Crohn, IL-6 s-a conturat prin diferențe statistic semnificative între activitatea ușoară (38,35 \pm 10,04 pg/ml) și cea moderată/severă (246,54 \pm 66,45 pg/ml), precum și o corelație medie/puternică de +0,3 și +0,71.
6. Localizarea endoscopică a colitei ulceroase a fost E1 (proctită) în 54,3%, E2 – colită de stânga (distal de flexura splenică) la 36,9%, E4 – pancolită (proximal de flexura hepatică) – 6,52%, E3 – colita extensivă (distal de flexura hepatică) – 2,1%, cu diferențe statistic semnificative între extinderea procesului și activitatea clinică ($p < 0,01$). În boala Crohn a prevalat localizarea L2 (la nivelul colonului) – 76,9% și L3 (iliocolonic) – 23,1%, cu un patern B1 non-stenozant și non-penetrant în toate cazurile.
7. Implementarea managementului de conduită terapeutică elaborat de noi a indus remisiune clinică la toți pacienții incluși în studiu, remisiunea endoscopică s-a atins la 40,6%, dintre care la 43,4% copii suferind de CU și 30,7% cu BC, remisiunea histologică a fost atinsă la 18,6%, toți copiii cu diagnosticul de colită ulceroasă.
8. Problema științifică soluționată în cercetare rezidă în estimarea factorilor de risc pentru inducerea, menținerea și recidivarea bolilor inflamatorii intestinale, cu specificarea clară a particularităților clinico-evolutive în funcție de impactul statusului imun (TNF- α , IL-6, IL-10), pentru a reuși optimizarea formulei de management terapeutic, care să inducă remisiune în termeni restrânși și să ajute menținerea acestora pe o perioadă îndelungată.

Recomandări practice

Pentru ordonarea unui management rațional și eficient de conduită al bolilor inflamatorii intestinale la copii emitem câteva recomandări:

I. La nivel național:

1. Elaborarea Registrului Național de Stat pentru colita ulceroasă și boala Crohn la copii.

2. Continuarea studiului internațional multicentric prospectiv, cu protocolul unic – *European Cooperative Study of Inflammatory Bowel Disease – EC IBD*, sub egida *Organizației Europene de Studiere a Bolii Crohn și a Colitei Ulceroase (ECCO – European Crohn’s and Colitis Organization)*.

II. Pentru asistența medicală primară (medic de familie, pediatru și gastroenterolog pediatru)

1. Se vor valorifica perseverent protocoalele clinice naționale „Colita ulceroasă la copil”, „Boala Crohn la copil” și „Colita la copil”.
2. Pentru stabilirea diagnosticului precoce de boală inflamatorie intestinală la copil se recomandă algoritmul de diagnostic clinic, fundamentat pe estimarea factorilor de risc și a manifestărilor clinice sugestive.
3. Follow-up individualizat, în funcție de evoluția patologiei și suportul psihologic al pacienților și familiile acestora, pentru ameliorarea calității vieții.

III. Pentru asistența medicală specializată (gastroenterolog pediatru)

1. Implementarea metodelor neinvazive de monitorizare a pacienților cu maladii inflamatorii intestinale – indicatorii pediatrici de activitate clinică (PUCAI și abbrPCDAI), citokinele proinflamatorii – TNF- α , IL-6 ce au sensibilitatea de 93,22% și specificitatea de 98,30% și, respectiv, 94,92%, precum și markerul autoimun – CIC, completat cu indicatorul activității procesului antiinflamator – PCR, ca instrumente eficiente de supraveghere.

Literatura de suport metodologic

1. Cosnes, J.; Gowerrousseau, C.; Seksik, P. et al. Epidemiology and natural history of inflammatory bowel diseases. *Gastroenterology*. 2011, 140(6), pp. 1785–1794.
2. Gasparetto, M.; Guariso, G. Highlights in IBD Epidemiology and Its Natural History in the Paediatric Age. *Gastroenterol Res Pract*. Volume 2013, Article ID 829040, 12 pages.
3. Hyeon, A.; Jung, Y.; Sung, Y. et al. Characteristics of Pediatric Inflammatory Bowel Disease in Korea: Comparison with EUOKIDS Data. *Gut and Liver*. 2015, 9(6), pp. 756-760.
4. Burish, J.; Mihi, I.; Tighineanu, O. et al. East-West gradient in the incidence of inflammatory bowel disease in Europe: the ECCO-EpiCom inception cohort. In: *Gut*. 2014, 63(Issue 4), pp. 588-597. ISSN 1468-3288.
5. Benchimol, E.; Fortinsky, K.; Gozdyra, P. et al. Epidemiology of pediatric inflammatory bowel disease: a systematic review of international trends. *Inflammatory Bowel Diseases*. 2011, 17(1), pp. 423–439.
6. Benchimol, E.; Guttman, A.; Griffiths, A. et al. Increasing incidence of paediatric inflammatory bowel disease in Ontario, Canada: evidence from health administrative data. *Gut*. 2009, 58(11), pp. 1490–1497.
7. Malaty, H.; Fan, X.; Opekun, A. et al. Rising incidence of inflammatory bowel disease among children: a 12-year study. *Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition*. 2010, 50(1), pp. 27–31.
8. Phavichitr, N.; Cameron, D.; Catto-Smith, A. Increasing incidence of Crohn’s disease in Victorian children. *Journal of Gastroenterology and Hepatology*. 2003, 18(3), pp. 329–332.

9. Goodhand, J.; Hedin, C.; Croft, N. et al. Adolescents with IBD: the importance of structured transition care. *J Crohns Colitis*. 2011, 5, pp. 509–519.
10. Jung, Y.; Song, C.; Kim, E. et al. Seasonal variation in months of birth and symptom flares in Korean patients with inflammatory bowel disease. *Gut Liver*. 2013, 7, pp. 661–667.
11. Dumbrava, V.; Țurcanu, S.; Tofan-Scutaru, L. Colita ulceroasă la adult. *Protocol Clinic Național*. Chișinău, 2014. 49 p.
12. Mișu, I.; Tighineanu, O. Aspecte epidemiologice ale maladiilor inflamatorii intestinale la copiii din Republica Moldova. În: *Analele Științifice ale USMF „N. Testemițanu”*. Chișinău, 2013, 5(14), p. 327-331. ISSN 1857-1719.
13. Mișu, I.; Tighineanu, O. Boala Crohn la copil. *Protocol clinic național*. Ministerul Sănătății al Republicii Moldova. Chișinău, 2012, 65 p.
14. Țurcan, S. Colita ulceroasă nespecifică: particularitățile demografice, clinico-biologice, evolutive și managementul pacientului. 2012, 283 p.
15. Țurcanu, S. Colita ulceroasă. Chișinău, 2012, 192 p. ISBN 978-9975-4333-7-2.
16. Mișu, I.; Crudu, P.; Tighineanu, O. et al. Morbidity of gastrointestinal pathologies in children of the Republic of Moldova. *Curierul Medical*. 2013, 4(56), p. 17-23. ISSN 1875-0666.

Lista lucrărilor științifice publicate la tema tezei

Monografii

1. Mișu, I.; **Tighineanu, O.** Maladiile digestive la copii. Chișinău, 2013, 500 p. ISBN 978-9975-51-408-8. CZU 616.33-053.2.

Articole în reviste internaționale cotate ISI:

2. Vegh, Z.; Mișu, I.; **Tighineanu, O.** et al. Incidence and initial disease course of inflammatory bowel diseases in 2011 in Europe and Australia: Results of the 2011 ECCO-EpiCom inception cohort. In: *Journal of Crohn's and Colitis*. 2014, 8(Issue 11), pp. 1506-1515. ISSN 1873-9946. **Impact factor 6,23.**
3. Burish, J.; Mișu, I.; **Tighineanu, O.** et al. East-West gradient in the incidence of inflammatory bowel disease in Europe: the ECCO-EpiCom inception cohort. In: *Gut*. 2014, 63(Issue 4), pp. 588-597. ISSN 1468-3288. **Impact factor 14,66.**

Articole științifice din Registrul Național al revistelor de profil:

4. **Tighineanu, O.**; Gusicova, A. Contextul terapeutic în dereglările imunologice din maladiile cronice inflamatorii intestinale. În: *Analele Științifice ale USMF „N. Testemițanu”*. Chișinău, 2012, 5(13), p. 448-453. ISSN 1857-1719. Categoria C.
5. Mișu, I.; **Tighineanu, O.** Factorii etiologici posibili în patogenia maladiilor cronice inflamatorii intestinale la copii. În: *Analele Științifice ale USMF „N. Testemițanu”*. Chișinău, 2012, 5(13), p. 444-448. ISSN 1857-1719. Categoria C.
6. Mișu, I.; **Tighineanu, O.** Aspecte epidemiologice ale maladiilor inflamatorii intestinale la copiii din Republica Moldova. În: *Analele Științifice ale USMF „N. Testemițanu”*. Chișinău, 2013, 5(14), p. 327-331. ISSN 1857-1719. Categoria C.
7. Mișu, I.; **Tighineanu, O.** Extraintestinal manifestations of inflammatory bowel diseases in children. În: *Curierul Medical*. 2013, 56(3), p.72-76. ISSN 1875-0666. Categoria B.
8. Mișu, I.; Crudu, P.; **Tighineanu, O.** ș.a. Morbidity of gastrointestinal pathologies in children of the Republic of Moldova. În: *Curierul Medical*. 2013, 56(4), p. 17-23. ISSN 1875-0666. Categoria B.
9. **Tighineanu, O.** Inflammatory bowel diseases in the Republic of Moldova approached through the European Crohn's and Colitis Organization - EpiCom-ECCO. În: *Buletin de perinatologie*. 2015, 4(68), p. 35-39. ISSN 1810-5289. Categoria B.

10. **Tighineanu, O.** Maladies inflammatoires intestinales aux enfants dans le cadre de la classification de Paris 2010. În: Buletin de perinatologie. 2015, 3(67), p. 30-36. ISSN 1810-5289. Categoria B.

Materiale la foruri științifice naționale cu participare internațională:

11. Burisch, J.; Duricova, D.; **Tighineanu, O.** et al. Incidence and phenotype at diagnosis in paediatric IBD patients – AnECCO-EpiCom study. In: *Journal of Crohn's and Colitis*. 2013, 7(Issue 1), pp. 57. ISSN 1873-9946. **Impact factor 3,562.**
12. **Tighineanu, O.**; Mișu, I.; Nalbuș, O. The impact of antibiotics inducing inflammatory bowel diseases to children. În: Materialele al V-lea Congres al Federației Pediatriilor Țărilor CSI și al VI-lea Congres al Pediatriilor și neonatologilor din RM. Chișinău, 2013, p. 222.
13. **Tighineanu, O.**; Mișu, I. Le début des maladies intestinales inflammatoires chez les enfants. În: Materialele al V-lea Congres al Federației Pediatriilor Țărilor CSI și al VI-lea Congres al Pediatriilor și neonatologilor din RM. Chișinău, 2013, p. 222.
14. **Tighineanu, O.**; Mișu, I.; Rașcov, V. Particularitățile clinico-evolutive, endoscopice și morfologice ale maladiilor inflamatorii intestinale la copii. În: Materialele al III-lea Congres Național de gastroenterologie și hepatologie cu participare internațională. Chișinău, 2013, p. 62-66.
15. **Тигиняну, О. В.**; Миху, И. Я.; Гузган, М. Г. Эндоскопические особенности воспалительных заболеваний кишечника у детей. Russian journal of gastroenterology, hepatology, proctology. Москва, 2013, N5, XXIII, с. 91.
16. Миху, И. Я.; **Тигиняну, О. В.**; Фегю, Л. Г. Роль стресса в эволюции воспалительных заболеваний кишечника у детей. Russian journal of gastroenterology, hepatology, proctology. Москва, 2013, N. 5, XXIII, с. 88.
17. **Тигиняну, О. В.**; Миху, И. Я. Внекишечные проявления при воспалительных заболеваниях кишечника у детей. Russian journal of gastroenterology, hepatology, proctology. Москва, 2013, N5, XXIII, с. 90.
18. Миху, И. Я.; **Тигиняну, О. В.**; Кликич, Д. И. Внекишечные проявления при воспалительных заболеваниях кишечника и целиакии у детей. Russian journal of gastroenterology, hepatology, proctology. Москва, 2013, N5, XXIII, с. 88.

LUCRĂRI ȘTIINȚIFICO-METODICE ȘI DIDACTICE

Protocoale clinice

19. Mișu, I.; **Tighineanu, O.** Colita ulceroasă la copil. Protocol clinic național. Ministerul Sănătății al Republicii Moldova. Chișinău, 2012, 56 p.
20. Mișu, I. ; **Tighineanu, O.** Boala Crohn la copil. Protocol clinic național. Ministerul Sănătății al Republicii Moldova. Chișinău, 2012, 65 p.
21. Mișu, I.; **Tighineanu, O.** Colita la copil. Protocol clinic național. Ministerul Sănătății al Republicii Moldova. Chișinău, 2015, 24 p.
22. Mișu, I.; **Tighineanu, O.** Gastroenterologia pediatrică. Protocoale clinice naționale. Chișinău, 2015. 80 p. ISBN 978-9975-51-689-1. CZU 616.32/.37-053.2. M71.

ADNOTARE

Tighineanu Olga

Impactul factorului imun asupra manifestărilor particularităților clinico-evolutive în maladiile cronice intestinale la copii

Teză de doctor în științe medicale. Chișinău, 2016

Structura tezei: Introducere, 4 capitole de cercetare, concluzii și recomandări practice, indice bibliografic – 155 de surse. Lucrarea este expusă pe 123 pagini de text electronic. Materialul iconografic include 50 figuri și 29 tabele.

Rezultatele obținute au fost raportate în cadrul a 22 de publicații științifice.

Cuvinte cheie: maladii inflamatorii intestinale, colita ulceroasă, boala Crohn, status imun, evoluție.

Domeniul de studiu: pediatrie, gastroenterologie.

Scopul. Evaluarea parametrilor imunologici ai copiilor cu boli inflamatorii cronice ale intestinului, în corelație cu examenul endoscopic și histologic, în vederea unui diagnostic neinvaziv și monitoring curativ ajustat perioadei evolutive a maladii.

Obiectivele cercetării

1. Identificarea factorilor cu rol de trigger în declanșarea și menținerea bolilor inflamatorii cronice intestinale la copiii din Republica Moldova.
2. Delimitarea particularităților clinice ale copiilor cu colită ulceroasă și boala Crohn și monitorizarea în funcție de caracterele de debut.
3. Observarea dinamică a nivelului seric de citokine proinflamatorii și antiinflamatorii ca markeri de activitate a procesului cronic inflamator în corelație cu particularitățile clinice, endoscopice și histologice.
4. Estimarea formelor evolutive, pentru monitorizare curativă rațională și evaluare pronostică a bolilor inflamatorii intestinale.

Metodologia: studiu în două etape: descriptiv și analitic neexperimental de tip caz-control, obiectul de studiu – copilul la care a fost confirmat diagnosticul de colită ulceroasă sau boala Crohn, prin metode generale și speciale, în incinta IMSP IMȘIC pe parcursul anilor 2010-2014.

Noutatea științifică și originalitatea științifică a rezultatelor obținute. Primar în RM s-au efectuat cercetări științifice orientate spre determinarea morbidității prin bolile inflamatorii intestinale la copii și impactul factorului imun în definirea particularităților clinico-evolutive a acestor entități.

Problema științifică soluționată în cercetare rezidă în estimarea factorilor de risc pentru inducerea, menținerea și recidivarea bolilor inflamatorii intestinale, cu specificarea clară a particularităților clinico-evolutive în funcție de impactul statusului imun (TNF- α , IL-6, IL-10), pentru a reuși optimizarea formulei de management terapeutic, care să inducă remisiune în termeni restrânși și să ajute menținerea acesteia pe o perioadă îndelungată.

Semnificația teoretică și valoarea aplicativă a lucrării. Rezultatele studiilor științifice au o valoare practică semnificativă, servind ca bază în acordarea asistenței medicale oportune și calitative pentru copiii cu boli inflamatorii intestinale.

Implementarea rezultatelor științifice, în activitatea curativă a specialiștilor secției de gastroenterologie și hepatologie IMSP IMȘIC a contribuit la stabilirea, cât mai timpurie a diagnosticului de colită ulceroasă sau boala Crohn și la optimizarea conduitei terapeutice. Indicatorii de activitate clinică – PUCAI și PCDAI au fost implementați și la nivelul asistenței medicale primare, fiecare pacient beneficiind de programul de monitorizare.

РЕЗЮМЕ

Тигиняну Ольга

Влияние иммунного фактора при определении клиничко-эволюционных особенностей хронических заболеваний кишечника у детей

Диссертация на соискание ученой степени кандидата медицинских наук. Кишинэу, 2016

Структура диссертации: введение, 4 главы, посвященные исследованиям, выводы и практические рекомендации, библиографический указатель – 155 источников. Работа изложена на 123 страницах текста в электронном виде. Иллюстрационный материал включает 50 рисунков и 29 таблиц.

Полученные результаты отражены в 22 научных публикациях.

Ключевые слова: воспалительные заболевания кишечника, язвенный колит, болезнь Крона, иммунный статус, эволюция.

Область исследования: педиатрия, гастроэнтерология.

Цель. Оценка иммунологических показателей у детей с хроническими воспалительными заболеваниями кишечника, в сочетании с эндоскопическим и гистологическим исследованием, с точки зрения неинвазивной диагностики и лечебного мониторинга, соответствующего периоду развития заболевания.

Параметры исследования

1. Выявление факторов, являющихся триггерами возникновения и течения хронических воспалительных заболеваний кишечника у детей в Республике Молдова.
2. Разграничение клинических особенностей у детей с язвенным колитом и болезнью Крона, а также мониторинг, в зависимости от причин возникновения.
3. Динамическое наблюдение за сывороточным уровнем про-и противовоспалительных цитокинов в качестве маркеров активности хронического воспалительного процесса в сочетании с клиническими, эндоскопическими и гистологическими особенностями.
4. Оценка форм развития заболевания, путем рационального лечебного контроля и прогностической оценки воспалительных заболеваний кишечника.

Методология: исследование состоит из двух этапов: описательный и аналитический неэкспериментальный по типу «случай-контроль», предмет исследования – ребенок с подтвержденным диагнозом «язвенный колит» или «болезнь Крона», при помощи общих и специальных методов, в рамках МСПУ ИМиР за 2010-2014 годы.

Научная новизна полученных результатов. Впервые в Республике Молдова были проведены научные исследования, направленные на определение склонности детей к воспалительным заболеваниям кишечника, влияние иммунного фактора при определении клиничко-эволюционных особенностей этих заболеваний.

Научная проблема, решенная в исследовании, состояла в анализе предпосылок для индукции, течения и рецидива клинических проявлений воспалительных заболеваний кишечника у детей, в соответствии с клинической деятельностью, для более эффективной ранней диагностики и оптимизации амбулаторного мониторинга, а также взаимосвязи иммунологических маркеров, эндоскопически выявляемых поражений и гистологических изменений, с целью исследуемого неинвазивного мониторинга, оптимизации терапевтического лечения, повышения качества прогноза и улучшения качества жизни.

Теоретическая значимость и практическая ценность работы. Результаты научных исследований имеют существенное практическое значение, выступая в качестве базы для оказания своевременной и качественной медицинской помощи детям с воспалительными заболеваниями кишечника.

Внедрение научных результатов в терапевтической деятельности специалистов отделения гастроэнтерологии и гепатологии МСПУ ИМиР способствовало ранней диагностике язвенного колита или болезни Крона, а также оптимизации терапевтического поведения.

SUMMARY

Olga Tighineanu

Impact of the immune factor on clinical and evolutionary peculiarities of chronic intestinal diseases in children

PhD thesis in medicine. Chisinau, 2016

Thesis structure: Introduction, 4 chapters, conclusions and recommendations, bibliographic index of 155 references. The thesis is exposed on 123 pages of printed text. Iconographic material includes 50 figures and 29 tables. The obtained results have been reported in 22 scientific publications.

Key words: inflammatory bowel disease, ulcerative colitis, Crohn's disease, immune status, evolution.

Field of study: pediatrics, gastroenterology.

Purpose: To evaluate immunological parameters in children with chronic inflammatory bowel diseases, in conjunction with endoscopic and histological examination in order to make a noninvasive diagnosis and curative monitoring of disease adjusted to the evolutionary period.

Objectives:

1. To identify factors involved in triggering the onset and persistence of chronic inflammatory bowel diseases in children in the Republic of Moldova.
2. To delimitate clinical features of children with ulcerative colitis and Crohn's disease and to monitor them depending on the onset peculiarities.
3. To observe follow-up serum levels of proinflammatory cytokines and anti-inflammatory activity as markers of chronic inflammatory process in correlation with clinical, endoscopic and histological features.
4. To estimate evolutionary forms for rational curative monitoring and prognostic evaluation of inflammatory bowel diseases.

Methodology: The study was designed in two stages: descriptive and analytical non-experimental case-control study; subject of study – the child confirmed with the diagnosis of ulcerative colitis or Crohn's disease, using general and special methods, at PMSI IMandC during 2010- 2014.

Scientific novelty of results. For the first time in the Republic of Moldova, a scientific research was conducted which aimed at determining the morbidity of inflammatory bowel disease in children and the immune factor defining the impact of clinical and evolutionary peculiarities of these entities.

Scientific problem solved in the research was to analyze preconditions of induction, persistence and recurrence of clinical manifestations of inflammatory bowel disease in children, according to clinical practice for more efficient early diagnosis and to streamline ambulatory monitoring, and to correlate immunological markers, endoscopic lesions and histological changes for a non-invasive investigational monitoring, therapeutic management optimization, and improvement of prognosis and quality of life.

Theoretical value and implementation of scientific results. The main research results have a significant practical value, serving as basis for timely and qualitative medical assistance for children with inflammatory bowel diseases.

Implementation of scientific results in the curative activity of the Department of Gastroenterology and Hepatology of PMSI IMC helped to establish early diagnosis of ulcerative colitis or Crohn's disease and to optimize therapeutic conduct.

LISTA ABREVIERILOR

abbrPCDAI	Indicele pediatric abreviat de activitate a bolii Crohn
AINS	Antiinflamatoare nesteroidiene
BC	Boala Crohn
BII	Boli inflamatorii intestinale
CIC	Complexe imune circulante
CMV	Citomegalovirus
CN	Colită nedeterminată
CSP	Colangită sclerozantă primară
CU	Colită ulceroasă
ECCO	Organizația Europeană a colitei ulceroase și bolii Crohn
ESPGHAN	Societatea Pediatrică Europeană de Gastroenterologie, Hepatologie și Nutriție
HAI	Hepatită autoimună
IL-10	Interleukina 10
IL-6	Interleukina 6
MEI	Manifestări extraintestinale
NASPGHAN	Societatea Pediatrică Nord Americană de Gastroenterologie, Hepatologie și Nutriție
PCDAI	Indicele pediatric de activitate a bolii Crohn
PCR	Proteina C reactivă
PUCAI	Indicele pediatric de activitate a colitei ulceroase
RA	Risc atribuabil
TNF-α	Factorul de necroză tumorală

TIGHINEANU OLGA

**IMPACTUL FACTORULUI IMUN ASUPRA MANIFESTĂRILOR
PARTICULARITĂȚILOR CLINICO-EVOLUTIVE ÎN MALADIILE
CRONICE INTESTINALE LA COPII**

322.01 – PEDIATRIE ȘI NEONATOLOGIE

**Autoreferatul
tezei de doctor în științe medicale**

Aprobat spre tipar: data 20.06.2016

Hîrtie ofset. Tipar ofset.

Coli de tipar.: 1,8

Formatul hîrtiei 60x84 1/16

Tiraj 60 ex.

Comanda nr.003

Denumirea și adresa instituției unde a fost tipărit autoreferatul:

„Grafic Centru” MD-2012, Chișinău, str. Armeneasca, 42