

**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

Teză de doctor în științe medicale

Conducător științific:
dr. hab. în șt. med., prof. univ.

MIHU ION

Autor

TIGHINEANU Olga

Chișinău, 2016

© Tighineanu Olga, 2016

CUPRINS

ADNOTARE (în română, rusă, engleză)	5
LISTA ABREVIERILOR.....	8
INTRODUCERE	9
1. VIZIUNI MODERNE PRIVIND MALADIILE INFLAMATORII INTESTINALE LA COPII.....	15
1.1. Tendințe epidemiologice și factorii de risc	15
1.2. Aspecte clinice și de diagnostic	25
1.3. Strategii terapeutice.....	36
1.4. Concluzii la capitolul 1	38
2. MATERIAL ȘI METODE DE CERCETARE.....	39
2.1. Protocolul studiului descriptiv	39
2.2. Protocolul studiului analitic	42
2.3. Metodologia de cercetare	44
2.4. Metodele de evaluare statistică.....	49
2.5. Concluzii la capitolul 2	53
3. ASPECTE EPIDEMIOLOGICE, FACTORII DE RISC ȘI PARTICULARITĂȚILE CLINICO-EVOLUTIVE	54
3.1. Aspecte epidemiologice	54
3.2. Factorii de risc	56
3.3. Particularitățile clinico-evolutive	62
3.4. Algoritm de diagnostic clinic precoce.....	73
3.5. Concluzii la capitolul 3	76
4. STATUSUL IMUN ÎN INTERCONEXIUNE CU EVOLUȚIA MALADIILOR INFLAMATORII INTESTINALE LA COPII.....	77
4.1. Teste de laborator clinic	77
4.2. Testarea citokinelor proinflamatorii și antiinflamatorii	81
4.3. Examenul endoscopic și histologic	85
4.4. Dinamica citokinelor, a patternului endoscopic și histologic.....	91
4.5. Formele evolutive.....	95
4.6. Concluzii la capitolul 4	101
SINTEZA REZULTATELOR OBTINUTE	103
CONCLUZII GENERALE ȘI RECOMANDĂRI	112

BIBLIOGRAFIE	115
ANEXE	124
Anexa 1. Distribuția geografică, rezidențială și repartiția pe vârste a lotului de studiu.	124
Anexa 2. Incidența colitei ulceroase și bolii Crohn la copii, 2014 (la 10 mii populație).	125
Anexa 3. Prevalența colitei ulceroase și a bolii Crohn la copii, 2014 (la 10 mii populație).	126
Anexa 4. Indicele pediatric de activitate clinică al colitei ulceroase – PUCAI.....	127
Anexa 5. Indicele pediatric de activitate clinică al bolii Crohn – PCDAI.....	128
Anexa 6. Indicele pediatric abreviat de activitate clinică al bolii Crohn – abbrPCDAI.....	129
Anexa 7. Implimentări în practică.....	130
Anexa 8. Implimentări în practică.....	131
Anexa 9. Implimentări în practică.....	132
DECLARAȚIA PRIVIND ASUMAREA RĂSPUNDERII	133
CURRICULUM VITAE	134

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 maladiei.

Obiective de investigare

- Identificarea factorilor cu rol de trigger în declanșarea și menținerea bolilor inflamatorii cronice intestinale la copiii din Republica Moldova.
- Delimitarea particularităților clinice ale copiilor cu colită ulceroasă și boala Crohn și monitorizarea în funcție de caracterele de debut.
- 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.
- Estimarea formelor evolutive, pentru monitorizare curativă rațională și evaluare prognostică 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.

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

- Выявление факторов, являющихся триггерами возникновения и течения хронических воспалительных заболеваний кишечника у детей в Республике Молдова.
- Разграничение клинических особенностей у детей с язвенным колитом и болезнью Крона, а также мониторинг, в зависимости от причин возникновения.
- Динамическое наблюдение за сывороточным уровнем про-и противовоспалительных цитокинов в качестве маркеров активности хронического воспалительного процесса в сочетании с клиническими, эндоскопическими и гистологическими особенностями.
- 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:

- To identify factors involved in triggering the onset and persistence of chronic inflammatory bowel diseases in children in the Republic of Moldova.
- To delimitate clinical features of children with ulcerative colitis and Crohn's disease and to monitor them depending on the onset peculiarities.
- 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.
- 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 al bolii Crohn
PCR	Proteina C reactivă
PUCAI	Indicele pediatric de activitate a colitei ulceroase
RA	Risc atribuabil
TNF-α	Factorul de necroză tumorală

INTRODUCERE

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 că 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 din 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 nici această incidență nu este una reală, datorită managementului de 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 efectiv 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 2005 până la 32 cazuri la 100 mii în 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 [17] 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) care 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 prognostic favorabil.

Blocarea 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 immunopatologiei 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 prognosticul, 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 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.

Obiective de investigare

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 prognostică 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 Pediatriei de Activitate ai 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 reliefăți factorii triggeri 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 pediatriei de activitate ai 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 prognosticului 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 triggeri 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 prognostică 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 prognostic, inclusiv pentru previziunea riscului de a dezvolta cancer de colon.

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.

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

- Conferința Științifică anuală a colaboratorilor și studenților USMF „Nicole Testemițanu”, 2012, 2013, 2014.
- 8th Congress of ECCO. Austria Center Vienna. 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 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 гепатологов РГА; 21-23.014.2014.

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 IM și C 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).

SUMARUL COMPARTIMENTELOR 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 figuri. 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.

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

În *Introducere* este elucidată situația în domeniul de studiu și argumentată actualitatea temei de cercetare. Reperetele 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 determinanți în inducerea, menținerea și recidivarea patologiei. S-au analizat publicațiile ce abordează particularitățile clinico-evolutive, indicatorii de activitate clinică ai colitei ulceroase și bolii Crohn. Sunt stipulate manifestările extra-intestinale, 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 (Materialul și metodele de cercetare)** este afișat design-ul studiului, metodele de investigare, este descrisă caracteristica generală a lotului de studiu, care a inclus 59 de pacienți cu boli inflamatorii intestinale, dintre care 46 de 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.

În **Capitolul 3** sunt reliefate tendințele epidemiologice ale BII, la copii și adulți, atât la nivel național, cât și la cel european, date preluate din studiu internațional multicentric prospectiv, cu protocolul unic – *European Cooperative Study of Inflammatory Bowel Disease – EC IBD*, instituit *Organizația Europeană de studiere a bolii Crohn și a colitei ulceroase (European Crohn's and Colitis Organization)*, în 2010, la care au participat 31 de centre europene, inclusiv Republica Moldova. Au fost estimate condițiile cu rol în inducerea, menținerea și recidivarea BII, prin definirea acestora în factori de risc sau factori protectivi. Indicatorii pediatrici de activitate clinică – PUCAI și abbrPCDAI au fost analizați, conform criteriilor de includere. A fost constatăată ierarhizarea manifestărilor clinice în funcție de entitatea nozologică, în asocierie cu manifestările extra-intestinale și comorbidități.

În **Capitolul 4** sunt prezentate rezultatele investigațiilor paraclinice focalizate pe indicatorii markerilor imunologici (TNF- α , IL-6, IL-10, CIC, PCR), pe leziunile endoscopice (localizare și paternul) și particularitățile morfologice. Este conturată cota pacienților cu remisiune clinică, endoscopică și histologică, dar și factorii posibili de declanșare a recidivelor.

Sinteza rezultatelor obținute este un compartiment de analiză și deliberări argumentate asupra rezultatelor investigațiilor proprii confruntate cu evidențele și opiniile expuse în literatura de specialitate cu referire la domeniul abordat.

1. VIZIUNI MODERNE PRIVIND MALADIILE INFLAMATORII INTESTINALE LA COPII

1.1. Tendințe epidemiologice și factorii de risc

Începând cu cercetările originale [Morgagni, 1761; Wilks 1859; Fenwick, 1889; Dalziel, 1913; de Crohn, Ginzburg, Oppenheimer, 1932] și până în ultimele decenii ipotezele etiopatogenice conceptuale cu implicarea verigii imunologice a bolilor inflamatorii intestinale s-au dezvoltat, au fost revăzute, reconsiderate, fiind implementate și noi abordări terapeutice, inclusiv „terapia biologică”, care are ca substrat conceptul imunologic în dezvoltarea maladiilor inflamatorii intestinale, și anume rolul TNF- α [18].

Analizând datele MEDLINE (1950-2010; 8103 citații) și EMBASE (1980-2010; 4975 citații), fundamentate pe 167 studii din Europa (1930-2008), 52 studii din Asia și Orientul Mijlociu (1950-2008), precum și 27 studii din America de Nord (1920-2004), Molodecky N. (2012) remarcă o ascensiune constantă a acestor maladii indiferent de regiunea geografică. Astfel pentru CU în Europa se atestă rata de 24,3 la 100.000 populație/anual, în Asia și Orientul Mijlociu – 6,3 la 100.000 și în America de Nord – 19,2 la 100.000, iar pentru BC - 12,7 la 100.000 populație/anual în Europa, 5,0 la 100.000 în Asia și Orientul Mijlociu și 20,2 la 100.000 - în America de Nord.

Cercetările asupra populațiilor migrante și a țărilor în curs de dezvoltare au raportat o creștere în funcție de vârstă a incidenței CU, cu vârful poziționat în intervalul 10-18 ani și cu o afectare gender egală [2,19]. La fel și în BC această perioadă de vârstă se caracterizează prin creșterea incidenței de la 6-15 până la 50-200 cazuri la 100.000 de persoane [2]. Astfel, dacă la început incidența BC era relativ joasă comparativ cu cea a CU, treptat s-au atins nivele similare [2]. Deși în cele mai multe țări industrializate rata incidenței BC, începând cu anii 1980, pare să se fi stabilizat, totuși se face remarcată o creștere a formelor cu debut în copilărie [2,8,20,21,22]. În Spania tendințele epidemiologice pe o perioadă de 25 de ani (1985-2009) s-au reliefat prin creșterea incidenței BII de 17 ori [23].

Pentru aprecierea distribuției geografice a colitei ulceroase și bolii Crohn în Europa a fost elaborat protocolul unic – *European Cooperative Study of Inflammatory Bowel Disease – EC IBD*, de care s-au condus 31 de centre europene. Astfel, din anul 2010 Organizația Europeană de studiere a bolii Crohn și a colitei ulceroase (*European Crohn's and Colitis Organization*) a inițiat un nou studiu internațional multicentric prospectiv, căruia i s-au alăturat și statele Europei de Est, inclusiv Republica Moldova. La nivel național au existat 2 centre: pentru populația pediatrică - IMSP Institutul Mamei și Copilului, Departamentul de gastroenterologie și hepatologie, iar pentru populația adultă - Spitalul Clinic Republican, Clinica Gastroenterologie [4,14,24,25].

Încercând conturarea unei viziuni de anvergură internațională în reflectarea situației epidemiologice a maladiilor inflamatorii intestinale la copiii din Republica Moldova, ne-am propus să includem în lucrarea actuală și rezultatele studiului dat (tabelul 1.1, figura 1.1). Datele epidemiologice naționale remarcă o creștere lentă a incidenței bolilor inflamatorii intestinale printre populația pediatrică. Astfel, cota de 2,9 cazuri la 100 mii populație califică Republica Moldova printre regiunile cu incidență mică în Europa de Est, iar în Europa de Vest țara noastră o devansează doar pe Italia de Nord (1,5 la 100 mii populație). Europa de Vest are incidența cea mai mare (6,9 la 100 mii populație), urmată de Europa de Centru (5,6 la 100 mii populație) și în urma clasamentului vine Europa de Est (4,7 la 100 mii populație) [4,25].

Tabelul 1.1. Incidența maladiilor inflamatorii intestinale - boala Crohn, colita ulceroasă și colita nedeterminată – în populația de copii din Europa, 2010 (la 10 mii populație).

Regiunea	Nr. abs.	BII	BC	CU	CN
Europa de Vest					
Danemarca, Funen	6	7,1	4,7	2,4	0,0
Danemarca, Herlev	4	8,1	2,0	2,0	4,0
Islanda	1	9,4	0,0	9,4	0,0
Grecia, Ioanninia	0	0,0	0,0	0,0	0,0
Italia de Nord	4	1,5	0,4	1,1	0,0
Spania, Vigo	5	6,7	4,0	2,7	0,0
Europa de Est					
Republica Cehă, Praga	3	8,0	2,7	2,7	2,7
Estonia de Sud	3	5,6	5,6	0,0	0,0
Ungaria, Veszprem	2	4,7	2,3	2,3	0,0
Lituania, Kaunas	0	0,0	0,0	0,0	0,0
Moldova, Chișinău	17/10*	2,9/4,3*	0,2	2,7	0,0
Media					
Europa de Vest	20	6,9	1,2	2,2	0,0
Europa de Est	25	4,7	2,3	2,3	0,0
Europa de Centru	45	5,6	2,0	2,3	0,0
Notă: *pentru populația adultă					

SURSA: Burish J. et al. (2014).

Tendențe similare se remarcă și în populația adultă din Europa de Vest, care domină clasamentul cu o incidență de 18,5 la 10 mii de populație, țările cu cea mai mare incidență sunt Insulele Faroe (81,5 la 10 mii populație), Suedia, Linköping (38,3 la 10 mii populație), Danemarca, Funen (30,7 la 10 mii populație), iar cea mai mică - Grecia, Ioanninia (9,2 la 10 mii populație). Această răspândire susține că frecvența și evoluția bolii sunt influențate de nivelul socio-economic, incidența maximă înregistrându-se în țările cu un nivel înalt de dezvoltare economică, cu un nivel medical și igienic avansat [4,14,24,25].

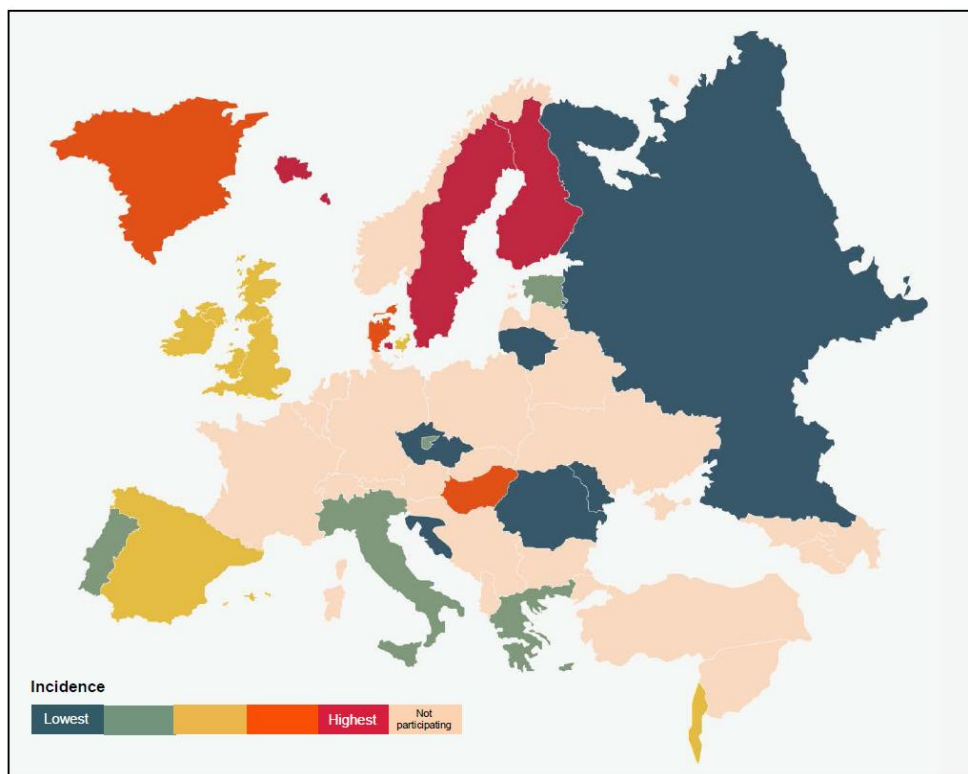


Fig. 1.1. Distribuția geografică a maladiilor inflamatorii intestinale în Europa, 2010 (la 10 mii populație pediatrică) [4].

Cercetările epidemiologice efectuate în țările din estul Europei au arătat o răspândire mai joasă a BII - 8,1 (7,2-9,2) la 10 mii populație, comparativ cu Europa de Vest. Astfel, în Europa de Est regiunea cu cea mai înaltă incidență este Ungaria, provincia Veszprem (23,0 la 10 mii populație), urmată de Republica Cehă, Praga (12,2 la 10 mii populație), pe când cea mai mică incidență o deține România și Republica Moldova cu 4,3 și, respectiv, 4,1 la 10 mii de populație (figura 1.1). Deși incidența rămâne a fi mică comparativ cu Europa de Vest, datele epidemiologice recente relevă o creștere constantă a acestor patologii [4]. Printre explicațiile creșterii răspândirii BII în aceste regiuni este „vesternizarea” modului de viață. Europa de Centru s-a evidențiat ca o mediană epidemiologică între Europa de Vest și cea de Est, având o incidență de 15,2 (14,4-16,0) la 10 mii populație. Burisch J. (2014) confirmă gradientul vest – est, prin ratele incidenței de două

ori mai mare în Europa de Vest (BC 6,3/100000 și CU 9,8/100.000), comparativ cu Europa de Est (BC - 3,3/100.000 și CU - 4,6/100.000). Însă acest gradient n-a evidențiat diferențe marcate pentru implicarea factorilor de mediu sau pentru accesibilitatea investigațiilor de diagnostic [4,25].

Datele epidemiologice cu referire la populația adultă sunt multiple și variate (tabelul 1.2-1.3), în schimb cele ce vizează populația pediatrică sunt rezervate, deși la fel se caracterizează printr-o progresie evidentă.

Tabelul 1.2. Incidența generală a bolii Crohn și colitei ulcerose.

Țara	Regiunea	Perioada	BC (10 ⁵)	CU (10 ⁵)
<i>Europa de Est</i>				
Republica Cehă	Bohemia de Nord	1978	-	1,3
Estonia	Țara Tartu	1993-1998	1,4	1,7
Ungaria	Ungaria de Vest	2002-2006	8,9	11,9
România	La nivel național	2002-2003	0,5	0,97
<i>Europa de Centru</i>				
Belgia	Liege	1993-1996	4,5	3,6
Croația	Primorsko-Goranska	2000-2004	6,5	4,6
Croația	Zagreb	1980-1989	0,7	1,5
Franța	Franța de Nord	2006-2007	6,7	3,4
Germania	Oberpfalz	2004-2006	6,6	3,9
Grecia	Grecia de Nord-Vest	1983-2005	2,7	0,9
Italia	Florența	1990-1992	3,4	9,6
Italia	8 regiuni italiene	1989-1992	2,3	5,2
Olanda	Limburg de Sud	1991-2003	6,2	7,7
Spania	Navara	2001-2003	5,9	9,6
Spania	Oviedo	2000-2002	7,5	9,1
Spania	Madrid	2003-2005	7,3	7,1
<i>Europa de Nord</i>				
Danemarca	Copenhaga	1962-1987	4,1	8,1
Danemarca	Copenhaga	2003-2005	8,6	13,4
Danemarca	Iutlanda de Nord	1978-2002	6,7	12,2
Insulele Feroe	La nivel național	1981-1988	3,6	20,3
Finlanda	Tampere	1986-1999	7,2	16,5
Islanda	La nivel național	1990-1994	5,5	16,5
Norvegia	Norvegia de Sud-Est	1990-1993	5,8	13,6
Suedia	Stockholm	1990-2001	8,3	NA
Suedia	Orebro	1963-1987	6,1	13,1
Suedia	Uppsala	2005-2007	NA	17,5
Regatul Unit	Derby	1991-1992	10,6	NA
Regatul Unit	Tees de Nord	1990-1994	8,3	13,9
Regatul Unit	Cardiff	1996-2005	6,6	NA

SURSA: Burish J. et al. (2014).

Tabelul 1.3. Prevalența generală a bolii Crohn și colitei ulcerose.

Țara	Regiunea	Perioada	BC (10 ⁵)	CU (10 ⁵)
<i>Europa de Est</i>				
Republica Cehă	Bohemia de Nord	1968-1978	NA	17,6
Ungaria	Provincia Veszprem	1991-2001	52,9	142,6
România	La nivel național	2004	1,5	2,4
<i>Sud/Europa Centrală</i>				
Croația	Zagreb	1989	8,3	21,4
Bosnia și Herțegovina	Tuzla	2006	28,2	43,1
Italia	Florența	1992	40	121
Olanda	Leiden	1979-1983	48	58,4
Germania	Tubingen	1984	54,6	24,8
Spania	Asturias	1997	87,5	110,0
Spania	Madrid	1988	19,8	43,4
Elveția	Canton Vaud	2003-2004	100,7	105,0
<i>Europa de Nord</i>				
Danemarca	Copenhaga	1987	54	161,2
Danemarca	Iutlanta de Nord	2002	151	294
Insulele Feroe	La nivel național	1986	31,8	157,3
Finlanda	Tampere	1986-1999	82	205
Islanda	La nivel național	1950-1979	6	72
Suedia	Țara Stockholm	2001	213	NA
Suedia	Orebro	1987	146	198
Regatul Unit	Derby	1985	85	NA
Regatul Unit	Tees de Nord	1994	144,8	243,4

SURSA: Burish J. et al. (2014).

Cercetătorii sloveni au dezvoltat un studiu ce avea drept obiectiv aprecierea incidenței bolilor inflamatorii intestinale la copiii și adolescenții din Slovenia, apreciind că în perioada 2002-2010 incidența medie a BII a fost de 7,6 cazuri la 100.000 de copii/anual, a BC de 4,5 cazuri la 100.000 de copii/anual și a CU de 2,9 cazuri la 100.000 de copii/anual. Însă, rata incidenței a crescut de la 5,8 la 100.000 de copii în perioada 2002-2004 până la 8,6 în perioada 2005-2007, menținându-se ulterior stabilă. Totodată s-au făcut remarcate diferențe statistice semnificative ($p=0,025$) ale incidenței între zonele de nord-est și cele de sud-vest ale țării [26]. Incidența în creștere a BII pediatrice a fost raportată atât în țările din Europa de Vest [26,27,28,29,30,31], cât și în Europa de Est [32,33,34,35].

În Finlanda s-a înregistrat aproape o dublare a incidenței BII printre copiii și adolescenți, în ultimele 2 decenii (1987-2003) fiind identificate 604 cazuri noi, dintre care 203 (34%) cazuri de BC, 317 (52%) cazuri de CU și 83 (14%) de colită nedeterminată [36]. În alte studii s-a estimat

creșterea incidenței de la 3,9 la 100.000 în 1987 la 7,0 la 100.000 în 2003, cu debut predominant între 12 și 15 ani (33%), la 14% din copii boala apare sub vârsta de 6 ani și în 5,1% cazuri - până la cea de 3 ani ai copilului [2,36]. Un studiu prospectiv, ce-a inclus 1370 copii cu BII a constatat că CU și BC sunt la fel de răspândite printre copiii de vârstă mică (0-2 ani), ba mai mult - diagnosticul de BII este stabilit definitiv la 1% din copiii cu vârsta de până la 1 an. Ca și în studiile anterioare, CU a fost mai frecventă la copiii cu vârstă de 3-5 ani, în timp ce incidența BC a crescut odată cu vârsta, atingând un nivel de 66% la vârsta de 13-17 ani. Agregarea familială a BII a fost observată la 3% din frați, la 9% dintre părinți și la 22% din rudele de gradul doi, anamneza eredocolaterală fiind pozitivă, în special la copiii suferind de CU (44%) [37].

Müller et al. (2014) și-au propus a analiza tendințele temporale ale incidenței pediatrice a bolii Crohn în perioada 1990-2010 [34]. Pentru o viziune complexă a incidenței BII la copii, unii cercetători și-au propus a studia tendințele epidemiologice, conform stratificării pe vârstă. Departajând copii în trei grupe de vârstă (0-5 ani, 6-10 ani și 11-15 ani) aceștia din urmă au analizat incidența a două perioade (1990-1995 și 2003-2008). Astfel, la copiii mai mici de 5 ani, diferențe semnificative n-au fost evidențiate, incidența a fluctuat de la 0,9 la 1,5 la 10^5 copii ($p=0,292$), iar în grupul de 6-10 ani s-a constatat o creștere semnificativă a incidenței de la 4,3 la $7,4/10^5$ copii ($p=0,039$) și la copiii de 11-15 ani de la 7,8 la $11,8/10^5$ ($p=0,052$) [30,34].

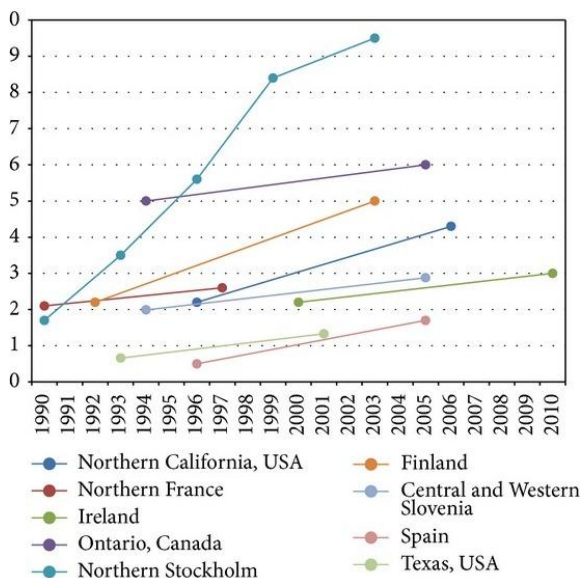


Fig. 1.2. Tendințele incidenței pediatrice a bolii Crohn în perioada 1990-2010 [34].

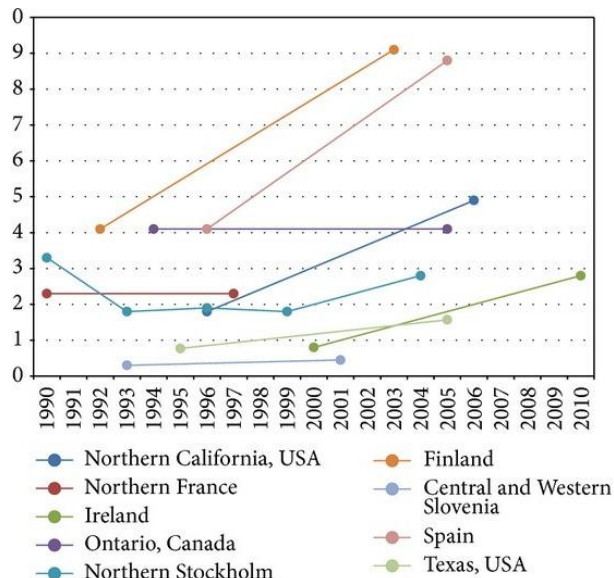


Fig. 1.3. Tendințele incidenței pediatrice a colitei ulceroase în perioada 1990-2010 [34].

Într-un alt studiu, realizat în nordul Franței în perioada 1988-1990 și 2006-2007, Chouraki et al. (2011) au stratificat pacienții în două grupe de vârstă (0-9 ani și 10-19 ani), raportând, la fel, o creștere evidentă a BII la copiii mai mari și o ușoară creștere la copiii mai mici [49,113]. În contrast cu cele relatate, o altă sursă raportează creșteri semnificative statistice ale incidenței la copiii de vârstă 0 – 4 ani (5%/anual, $p=0,03$) și 5 – 9 ani (7,6%/anual, $p<0,0001$), dar nu și în grupurile de 10 – 14 ani și 15 – 17 ani [34,38].

Mai mulți cercetători afirmă, că incidența bolii Crohn crește odată cu vârsta, primul vârf conturându-se în adolescență sau la vârsta de adult tânăr (până la 25 ani), iar al 2-lea vârf, atât al BC, cât și al CU, se atestă în cea de a 6-a sau a 7-a decadă [1,2,37,39]. În alte cohorte pediatrice este remarcat un vârf secundar la copii de vârstă preșcolară (4-5 ani) [2,39]. O altă sursă ce stipulează creșterea incidenței bolii Crohn, cu 29% - de la 5,2 cazuri (1988-1990) la 6,7 la 100.000 de persoane (2006-2007) este Registrul EPIMAD, ce include o regiune din nordul Franței, populată de aproape 6 milioane de locuitori, reprezentând 9,3% din întreaga populație franceză, de vreme ce incidența CU a diminuat în această perioadă [40,41]. Conform registrului CEDATA-GPGE, Germania, 2004-2014, incidența bolii Crohn crește concomitent cu vârsta [42].

Cea mai înaltă prevalență și incidență a maladiilor inflamatorii intestinale este în Canada [43]. Rocchi et al. (2012) au diagnosticat aproximativ 233.000 canadieni cu BII, dintre care 129.000 cu BC și 104.000 cu CU, ceea ce corespunde o prevalență de 0,67%, anual diagnosticându-se cca 10.200 cazuri, cu debut tipic în decada a 2-a sau a 3-a de viață [44], însă ținem să menționăm că până la această perioadă manifestările atipice predomină copii fiind diagnosticați eronat. Autorii au enumerat și lacunele maladiilor inflamatorii intestinale, care de fapt sunt similare și pentru republica noastră, acestea fiind – lipsa de conștientizare a BII ca o patologie cronică, diagnostic eronat și tardiv, accesul inechitabil la servicii de sănătate, medicamente costisitoare, diminuarea calității vieții [2,45].

Potrivit cercetărilor, China are cea mai elevată incidență a BII din Asia (3,44 la 100.000 populație), un motiv fiind urbanizarea și dezvoltarea socio-economică [2,46]. Într-un studiu prospectiv, 2011-2012, din regiunea Zhongshan, China au înregistrat 48 cazuri noi de BII, dintre care 17 cazuri cu BC și 31 cu CU. Rata de incidență a fost pentru BII, CU și BC respectiv de 3,14; 2,05 și 1,09 la 100.000 persoane [47,48]. În același timp, autorii afirmă că incidența BII în China este similară cu cea din Japonia și Hong Kong, dar sub cea din Coreea de Sud și țările din emisfera vestică [48].

Sintetizând referințele analizate, putem reitera că prevalența și incidența BII variază, atât printre populația adultă, cât și cea pediatrică. Este, însă, evidentă tendința de creștere continuă, în

special, la copii mai mari de 10 ani, iar referitor la grupul de copii mai mici de 10 ani și copii de vârstă fragedă cercetările sunt minime. Luând în considerație, că maladiile inflamatorii intestinale au fost înregistrate și la sugari, studiile avizate, la acest lot de copii, ar ajusta imaginea complexă vizavi de BII pediatrie și ar ameliora managementul de diagnostic timpuriu al colitei ulceroase și bolii Crohn.

Ponderea în creștere poate fi explicată și de geneza multifactorială [49,50], reflectată ca o interacțiune a factorului genetic și factorilor de mediu [51]. În mod normal, cascada proceselor inflamatorii active și distructive, de regulă, este guvernată de către sistemul imunitar al mucoasei intestinale [17,48,52,53,54,55,56,57,58,59], însă în BII reglarea imunologică se prezintă deficitară sau doar parțial eficientă.

Dovezi care confirmă implicarea factorilor genetici în patogeneza BII au fost obținute prin metode clinico-genealogice încă în anii 60' ai secolului XX: cazurile de boală familială, descrierea concordanței gemenilor mono- și dizigoți, ponderea diferită a bolnavilor cu BII în diferite grupuri etnice și populaționale [14]. Colita ulceroasă și boala Crohn nu sunt afecțiuni clasice genetic transmisibile, însă au o predispoziție poligenică interesând câteva gene predispozante, implicate în reglarea răspunsului imun pentru BII, acestea fiind: genele complexului major de histocompatibilitate HLA clasa a II-a situate pe cromozomul 6 (BC asociindu-se cu haplotipul DR1/DQw5, iar CU cu haplotipul HLA-DR2), genele pentru lanțul greu (cromozomul 14) și ușor (cromozomul 2) al imunoglobulinelor, genele reglatoare ale expresiei complementului (cromozomii 6, 19), genele care codifică receptorul antigenic al celulelor T (cromozomii 7, 14) [60,61,62,63].

Deoarece BII sunt mai frecvente la rudele de gradul I, decât la populația generală, unii cercetători au sugerat că poate exista o predispoziție genetică pentru această entitate [17,54,64]. Riscul dezvoltării BII se apropie de 50% la fratele unui geamăn monozigot, în comparație cu 3% la un geamăn dizigot [65]. În momentul diagnosticului, probabilitatea constatării unei BII la o rudă de prim grad a unui proband este între 5 și 25%; frații indivizilor au o probabilitate 17-35 de ori mai mare de a dezvolta boala decât cei din populația generală [65]. Weinstein et al. (2003), sugerează că istoricul familial nu se corelează cu vârsta de debut și evoluția BII [66].

Impactul sistemului imun în imunopatogeneza BII este indiscutabil, fiind confirmat de disfuncția imunității naturale, cât și de cea adaptivă. Multiple cercetări recente afirmă rolul mecanismelor de interacțiune locală a celulelor imunocompetente, realizat prin intermediul citokinelor [49,67,68,69]. Spectrul de acțiune al citokinelor este unul larg, dar din punct de vedere al efectelor asupra inflamației, tradițional, acestea se divizează în citokine proinflamatorii (IL-1, IL-2, IL-6, IL-8, TNF- α , IF- γ etc.) și antiinflamatorii (IL-4, IL-10, IL-13, antagoniștii receptorilor IL-1

etc.). Însă, cel mai studiat este rolul TNF- α , produs de monocite, macrofage, limfocite, neutrofile și alte celule, posedând un spectru larg de acțiuni biologice, componente ale răspunsului imun și ale inflamației.

Rezultatele acestor studii au fost puse la baza terapiei biologice, prin introducerea anticorpilor monoclonali anti-TNF- α . Dacă TNF- α este asociat cu evoluția recidivantă a BII, atunci IL-10 inhibă secreția TNF- α de către monocitele sanguine și limfocitele intestinale la bolnavii cu BII, stipulându-se în mai multe cercetări că deficitul acestuia, în cazul deficienței celulelor T de reglementare [70,71], se corelează cu o evoluție mai severă a BII. Heuschkel et al. (2008), remarcă impactul IL-6 în geneza retardului staturo-ponderal la copii cu boala Crohn [47]. Astfel, fezabilitatea acestor citokine în practica clinicianului gastroenterolog este eligibilă și necesită studii suplimentare, în special la populația pediatrică.

Chouraki et al. (2011) opinează cum că factorii de risc implicați în declanșarea bolii Crohn ar trebui estimați la populația sub 20 de ani, deoarece din 1988 până în 2007, în nordul Franței, incidența bolii Crohn a crescut cu 29%, inclusiv cu 71% la pacienții cu vârstă de 10-19 de ani [38].

Ca factor trigger, factorul alimentar, în declanșarea BII, a fost revăzut în multiple studii, astfel că produsele alimentare, asociate cu apariția BII au fost carnea, peștele/crustaceele, grăsimile/uleiurile, dulciurile și zahărul/produsele de patiserie [72]. Un studiu caz-control a subliniat riscurile relativ ridicate, la consumul de fast-food-uri, în etiopatogeneza BII, în special în țările dezvoltate [73]. O altă cercetare a evidențiat cum că consumul de carne (OR 3,2 95% ÎI 1,3-7,8), în special carnea roșie procesată (OR 5,19, 95% ÎI 2,1-12,9) și alcoolul (OR 2,71, 95% ÎI 1,1-6,67) sunt factorii primordiali de recidivă [74]. Unul din motivele expuse este că hidrogenul sulfurat, fiind o substanță nocivă, ce determină lezarea mucoasei intestinale, este produs în intestinul gros din carne și lapte [74]. Tot mai mulți cercetători argumentează rolul benefic al regimului alimentar în eficiența tratamentului BII. Dezvoltarea economică a unei țări constituie un progres remarcabil, dar nu și din punct de vedere al sănătății. În țările dezvoltate consumul de grăsimi de origine animală, băuturile carbogazoase, ciocolata, citricele s-au asociat în mod evident cu incidența CU și BC.

Factorul medicamentos este sugerat ca un factor nociv direct, în cazul antiinflamatoarelor nesteroidiene și este discutabil în cazul administrării antibioticelor. Chan R., Bergmann H.(2011) consideră, că etiologia BII este necunoscută, cu toate că inițierea și menținerea inflamației la nivelul tractului gastrointestinal este definită de factori genetici, imunologici și de mediu, iar un posibil factor de risc cauzal, pentru care există mecanisme imunopatologice plauzibile, sunt antiinflamatoarele nesteroidiene [75]. Aceste efecte ar putea fi mediate prin proprietățile acide și

lipofile ale AINS care le permit să acționeze ca detergenți, care modifică membranele celulelor lipidice [36]. Într-un studiu de cohortă prospectiv 1993-2004 (Danemarca, Germania) s-a constatat, că utilizarea regulată de aspirină este asociată cu un risc crescut de BC și că viitoarele studii epidemiologice ar trebui să cerceteze impactul acestui grup de medicamente în etiologia BII [76].

Cercetătorii americani susțin, că persoanele cărora li s-a administrat un număr mare de antibiotice, tind să aibă un risc mai mare de BII, însă Dr. Charles N. Bernstein, coautor la acest articol susține ipoteza că modificarea florei intestinale este factorul dezavantajos în declanșarea maladiei și nu acțiunea directă a antibioticului. Studiile anterioare susțineau că utilizarea antibioticelor este în raport direct cu dezvoltarea BII [77]. Cercetătorii canadieni au remarcat că la 12% dintre persoanele diagnosticate cu BC și CU le-au fost prescrise trei sau mai multe antibiotice pe parcursul ultimilor 2 ani de la stabilirea diagnosticului, comparativ cu 7% în lotul de control [78]. Această diferență a fost consecventă pe o perioadă de cinci ani, deoarece odată ce cercetătorii au luat în considerație și alți factori, ei au estimat că 50% din persoanele, cărora li s-a prescris antibiotice aveau șanse de a dezvolta BC în următorii 2-5 ani, indiferent de recomandarea antibioticelor. Deși, articolul este fundamentat pe impactul microflorei intestinale în patogenia BII, și nu a antibioticelor, un alt coautor recomandă ca antibioticele să fie administrate justificat, și că sunt necesare studii suplimentare pentru a determina rolul acestora în declanșarea maladiei [78]. Un studiu retrospectiv finlandez (1994-2008) a urmărit 595 de copii cu BII (233 cu boala Crohn și 362 cu colita ulceroasă) au apreciat, că administrarea cefalosporinelor este asociată cu boala Crohn (odds ratio 2,82), însă cu colita ulceroasă n-au fost evidențiate diferențe statistice [79].

O ipoteză paradoxală se constituie din rolul protectiv al unor paraziți intestinali. Cercetătorii din Germania, Danemarca (2011) au remarcat o asociere între invazia de helminți și riscul scăzut de dezvoltare a BC, helmintozele, favorizând menținerea activității imunității native și celei achiziționate, prevenind răspunsul imunologic inadecvat din BII [80]. Cu toate că „ipoteza igienică” în etiopatogenia BII nu este susținută unanim de experți, ea este argumentată de raportul dintre reducerea riscului de dezvoltare a BII la persoanele cu helmintoze, de incidența minimă a BII concomitent cu răspândirea înaltă a helmintozelor în Africa, Asia de Sud și Asia de Sud-Est [81]. Astfel, în perioada copilăriei, condițiile igienice riguroase cu evitarea expunerii cronice la diverse microorganisme cu transmisie intestinală definesc scăderea toleranței sistemului imun al intestinului, cu dezvoltarea locală a inflamației, prin activarea florei patogene, dar și a celei condiționat-patogene și nepatogene.

Există tot mai multe dovezi că stresul și dereglările de dispoziție sunt asociate direct, afectând negativ evoluția BII [82,83,84,85]. Mawdsley et al. (2006) sugerează că impactul stresului asupra

intestinului, în cadrul BII, este lent dezlegat, și face parte din domeniul nou de cercetare, și anume *psihoneuroimunologia* [86].

Un studiu recent, fundamentat pe evaluarea a 302 pacienți cu BII, a raportat necesitatea tratamentului psihologic suplimentar, deoarece 1/3 din pacienți au solicitat personal sprijin psihologic [84], astfel că tot mai mulți cercetători susțin ipoteza necesității studierii mecanismelor psiho-neuro-imunologice în patogeneza BII [83]. Indiferent de mecanismele neuroimunologice implicate în debutul și recidivarea frecventă a BII, măsurile de prevenție a stresului ameliorează simptomatologia și reduce activitatea patologiei de bază.

Rezumând asupra celor relatate în literatura de domeniu asupra BII, se poate consemna, că pe lângă progresele care s-au realizat la acest capitol, bolile inflamatorii intestinale, în special pentru pediatri, rămân în continuare o provocare terapeutică, dar și etiopatogenetică. Studiul acestora, ca și descifrarea mecanismelor producerii dezechilibrului imun, pot constitui cheia descifrării particularităților clinico-evolutive cu optimizarea schemelor terapeutice și aprecierea pronosticului acestor pacienți.

1.2. Aspecte clinice și de diagnostic

Variabilitatea vârstei de debut, severitatea manifestărilor intestinale și extraintestinale, extensia afectării intestinale determină diverse „paterne” de prezentare clinică, care necesită o abordare individuală. Debutul colitei ulceroase și bolii Crohn nu este unul caracteristic, în special la copiii de vârstă fragedă (0-2 ani), ba mai mult - diagnosticul de boală inflamatorie intestinală este stabilit definitiv doar într-un 1% de cazuri la vârsta de până la 1 an. Deși copiii pot prezenta simptomele clasice – scaun cu sânge, diaree, dureri abdominale, pierderea în greutate, majoritatea acestora invocă simptome atipice sau manifestări extra-intestinale [22,40,87], cu implicare intestinală extinsă și evoluție progresivă [88]. Variabilitatea clinică presupune lacune în stabilirea diagnosticului precoce, de aceea Yong Hoon Kwon sugerează necesitatea unui examen clinic minuțios, pedant la pacienții „pseudo-sănătoși” [89].

Societatea Europeană și Americană de Gastroenterologie, Hepatologie și Nutriție Pediatrică (ESPGHAN și NASPGHAN, 2012) stipulează că manifestările clinice ale colitei ulceroase și bolii Crohn pot fi similare [90,91,92]. Diareea și durerea abdominală sunt remarcate de la 50 până la 90% din pacienți, scaunul cu sânge este evidențiat mai frecvent la copiii suferind de CU (50-90%) decât la cei cu BC (15-60%), pe când pierderea în greutate prevalează la copiii cu BC - 40-90% față de 20-55% în CU. Aceeași tendință se atestă și pentru afectarea perianală - 44% și, respectiv, 7%.

Anorexia, greața, în asocieră cu inflamarea mucoasei intestinale induc malabsorbția intestinală, cu deficiențe de micronutrienți (fier, zinc, vitamina B12, acid folic, vitamina D, calciu) [92,93,94].

Societatea Britanică de Gastroenterologie, Hepatologie și Nutriție Pediatrică (2010) stipulează că colita ulceroasă se caracterizează prin scaun cu sânge (84%), diaree (74%) și dureri abdominale (62%), pe când pierderea în greutate (35%) este mai puțin caracteristică, decât pentru boala Crohn (58%). Artropatia constituie cea mai frecventă manifestare extra-intestinală. Triada clinică clasică pentru boala Crohn a fost considerată – diareea, durerea abdominală și pierderea în greutate, prezentă în 80 la sută din cazuri [90,95,96], însă în ultimele 2 decenii prezentarea clinică a BC în copilărie s-a modificat, ipoteză confirmată și de un studiu pediatric recent din Maria Britania, care a estimat triada clasică doar în 25% cazuri, diareea la 56% din copii, iar durerea abdominală - la 72% din copii, aceasta din urmă fiind acuzată ca un disconfort abdominal, fără particularități. Tabloul clinic, însă, este predominat de manifestări clinice vagi, ca anorexia, febra, greața, vărsăturile, pubertatea întârziată [90,96].

Pe lângă diferențele semnificative dintre simptomatologia clinică a bolilor inflamatorii intestinale la adulți și copii [97], mai multe cercetări sugerează despre divergențele clinice atestate între grupurile de copii de diferite vârste. Astfel debutul precoce la copiii de < 5 ani [98,99] sau < 6 ani [3,37,95,98] induce o afectare extinsă și o evoluție severă [100]. Astfel, NASPGHAN (2014) pentru a argumenta aceste ipoteze, a inițiat un studiu retrospectiv (2000-2007), cu includerea copiilor cu vârsta până la 6 ani, din 2 centre – Royal Children's Hospital Melbourne și Monash Medical Centre, cu abilități în diagnosticul BII la copiii de vârstă fragedă. Pe o durată de 8 ani au fost diagnosticați 30 (8%) de copii cu vârsta < 6 ani, din totalul de 360 copii nou-diagnosticați cu BII, cu vârsta de 7-18 ani, care au constituit lotul de control. Astfel, în lotul de studiu au fost de 2 ori mai multe cazuri de colită ulceroasă (20 copii), comparativ cu boala Crohn (8 copii), pe când în lotul de control, din contra, s-a remarcat 19 și, respectiv, 39 copii, concluzie la care subscriu și alte studii [3,31]. Discrepanțe clinice între loturi n-au fost atestate, cu excepția durerii abdominale, care este mai puțin caracteristică pentru copiii de < 6 ani, o explicație ar putea fi și inapținutudinea de-a reda sindromul dolor [101].

Un studiu realizat în Sudul Iranului și-a propus să analizeze spectrul manifestărilor clinice în funcție de entitatea nozologică (tabel 3.4), având în vizor un lot de 37 copii cu vârsta ≤ 18 ani, diagnosticați în perioada 2001-2007, dintre care băieți au fost 19 (52%) și fete 18 (48%), cu o vârstă medie de 10,3 ± 4,9 ani (interval: 2-17 ani). Colită ulceroasă aveau 26 copii (70%), boala Crohn 9 (25%) copii și colita nedeterminată 2 (5%) [22].

Tabelul 1.4. Tabloul clinic comparat al colitei ulceroase și bolii Crohn.

Simptome	Colita ulceroasă	Boala Crohn
Manifestările intestinale		
Diaree	16 (61,5%)	6 (66,7%)
Rectoragii	22(84,6%)	3 (33,3%)
Tenesme	3 (11,5%)	0
Dureri abdominale	12 (48%)	5 (55,6%)
Abcese perianale	0	1 (11,1%)
Fistule perianale	0	1 (11,1%)
Manifestările extraintestinale		
Paloarea tegumentelor	21 (80,8%)	7 (77,8%)
Febră	12 (46,2%)	5 (55,6%)
Retard fizic	13 (50%)	8 (88,9%)
Leziuni aftoase orale	0	5 (55,6%)
Artralgie	2 (7,7%)	2 (22,2%)
Eritem nodos	2 (7,7%)	1 (11,1%)
Colangită sclerozantă primară	1 (3,8%)	0

SURSA: Schildkraut V. et al. (2013).

Impactul manifestărilor clinice tipice în stabilirea diagnosticului prezumtiv de boală inflamatorie intestinală este major și evident, însă simptomele clinice esențiale se includ și în indicatorii de activitate clinică a maladiilor inflamatorii intestinale, astfel că prin intermediul acestora copiii pot fi monitorizați și la distanță, reper decisiv în conduita maladiilor inflamatorii intestinale la nivelul asistenței medicale primare.

Sathiyasekaran et al., 2014 (India) au cercetat un lot de 221 copii cu BII, dintre care 93 (42,1%) cu CU, 122 (55,2%) cu BC și 6 cazuri (2,7%) cu CN. Vârsta medie de prezentare pentru CU și BC a fost de 10,2±4,4 și 11,0±4,5 ani, fără diferențe de gender. Manifestările clinice pregnante cum ar fi diareea (69,9%, p=0,001) cu scaun sanguinolent (90,3%, p=0,0001) au fost frecvente în CU, în timp ce durerea abdominală (73,8%, p=0,01), febra (39,3%, p=0,0001), anemia (64,7%, p=0,001) și deficitul de creștere (76,2%, p=0,0001) au fost mai frecvente în BC [102].

O cercetare și mai recentă, din 2015, realizată în Grecia pe un lot de 483 copii (50,2% băieți) cu BII, dintre care CU 267 (55,2 %, băieți 51,8%), BC 167 (34,5% , băieți 50,9%) și CN 49 (10,1%, 38,6% băieți), a analizat tendințele tabloului clinic (tabel 3.5) prefigurate în ultimele 3 decenii, 1981-2011 [103].

Tabelul 1.5. Manifestările clinice în colita ulceroasă și boala Crohn.

Simptome	Total		Colita ulceroasă		Boala Crohn	
	N	%	n	%	n	%
Rectoragii	393	81,3	233	87,2	121	72,4
Dureri abdominale	216	44,7	118	44,1	75	44,9
Vome	298	61,7	158	59,1	107	65,2
RASH	20	4,1	6	2,2	11	6,5
Manifestări hepatice	16	3,3	7	2,6	7	4,1
Anemie	95	19,6	38	14,2	50	29,9
Artrită	24	4,9	5	1,5	16	9,5
Febră	78	16,1	20	7,4	51	30,5
Scădere ponderală	105	21,7	44	16,4	54	32,3
Retard în creștere	31	6,4	11	4,1	18	10,7
Manifestări orale	12	2,4	2	0,7	10	5,9
Manifestări oculare	3	0,6	1	0,3	1	0,6

SURSA: Dimakou K. Et al. (2015).

Un alt studiu recent, Aloï M. Et al. (2014), și-a propus să compare debutul precoce, la vârsta de 0 – 5 ani, cu debutul tardiv, în comparație cu intervalele de vârsta 6 – 11 și 12 – 18 ani. Localizarea și pattern-ul bolilor inflamatorii intestinale au fost deduse conform clasificării de la Paris, 2014 și a vizat 224 copii cu boala Crohn, 245 copii cu colită ulceroasă și 37 copii suferind de colită nedeterminată. Din aceștia 11% aveau vârsta de 0-5 ani, 39% - 6-11 ani și 50% aveau vârsta de 12-18 ani. Colita ulceroasă a fost diagnosticată cu predilecție la copiii din primele două grupuri de vârstă, în timp ce boala Crohn a fost atestată predominant la copiii mai mari. Colita nedeterminată s-a întâlnit preponderent la copiii de 0-5 ani, diferența fiind semnificativă cu celelalte grupuri ($p < 0,005$). Această constatare ne permite să admitem că debutul precoce este asociat cu criterii clinice, endoscopice și histologice incerte de clasificare sau că debutul bolii Crohn poate apare sub forma unei colite nedeterminate. Totodată, în această cercetare BC cu debut precoce s-a evidențiat prin localizare izolată pe colon ($p < 0,005$), fără implicare gastrointestinală superioară. Au avut pancolită 62% cazuri din lotul de 0-5 ani, comparativ cu 38% din lotul de 6-11 ani ($p = 0,02$) și 31% din lotul de 12-18 ani ($p = 0,002$). Conduita terapeutică la stabilirea diagnosticului a fost similară pentru toate grupurile de vârstă pe parcurs, însă copiilor de vârstă fragedă (0-5 ani) li s-au indicat mult mai frecvent glucocorticosteroizi, comparativ cu celelalte grupuri, $p < 0,05$ [104].

Nambu et al. (2016) într-un studiu retrospectiv (2004-2014), realizat în Japonia, au analizat 63 de copii cu CU, repartizați în 2 loturi: primul lot - CU ce a debutat precoce (intervalul de 0 -7 ani), a inclus 10 copii (16%) și lotul cu CU ce a debutat tardiv (intervalul de 8-15 ani) - 53 copii (84%). Durata medie de la debutul manifestărilor clinice până la stabilirea diagnosticului a constituit $9,0 \pm 14,1$ luni pentru CU cu debut precoce și $2,6 \pm 3,5$ luni pentru CU cu debut tardiv ($p < 0,01$). Ponderea manifestărilor extra-intestinale a fost semnificativ mai mare în primul lot (50% față de 11%, $p < 0,01$) [93].

Manifestările atipice prezente la pacienții cu boala Crohn pot fi explicate prin implicarea sistemului digestiv în totalitate, de exemplu, implicarea esofagiană se anunță cu odinofagie, disfagie, afectarea perianală este tradusă de durere, tumefiere. Este de la sine înțeles că copiii cu simptome atipice sau non-gastrointestinale impun dileme de diagnostic, cu stabilirea eronată sau tergiversarea diagnosticului corect [105].

Manifestările extraintestinale (MEI). Bolile inflamatorii intestinale constituie o patologie actuală, atât prin creșterea constantă a incidenței, cât și prin afectarea sistemică a diferitor organe [17,106-112]. Acestea impun necesitatea abordării multidisciplinare a cazurilor de boli inflamatorii intestinale, în care doar o echipă formată din gastroenterolog, endoscopist, radiolog, reumatolog, alergolog, dermatolog poate realiza cu succes managementul de conduită al pacienților [106,111].

Primele referiri la asocierea bolilor inflamatorii intestinale cu manifestările extraintestinale datează din 1976, acestea fiind clasificate în:

- grupul A, asociat cu colita – manifestări cutanate, oculare, articulare și bucale;
- grupul B, asociat disfuncției intestinului subțire – malabsorbție, litiază renală și veziculară, hidronefroză acalculoasă;
- grupul C comportă complicații nonspecifice – osteoporoză, boli hepatice, ulcer și amiloidoză [113,114].

Patogenia BII și a MEI rămâne obscură, fiind abordată în prezent ca o afectare produsă prin concursul diferitor disturbante genetice și dereglări imunologice determinate de interacțiunea microflorei enterice cu mucoasa, ce invocă lezarea barierei mucoasei intestinale și dezvoltarea BII cu formarea de complexe imune circulante sau răspuns inflamator sistemic [113]. O altă ipoteză presupune existența unui răspuns autoimun îndreptat împotriva unei isoforme a tropomiozinei, care se găsește la nivelul intestinului, pielii, sinovialei, ochilor și arborelui biliar, sugerând posibilitatea unui mecanism fiziopatologic comun, manifestat prin: artrită periferică, eritem nodos, afecțiuni ale arborelui biliar și ale ochilor [114]. Deși, boala Crohn și colita ulceroasă nu sunt afecțiuni clasice genetic transmisibile, este sugerat un model de susceptibilitate poligenică interesând câteva gene

predispozante, implicate în reglarea răspunsului imun pentru BII: genele complexului major de histocompatibilitate HLA clasa a II-a, situate pe cromozomul 6 (BC asociat cu haplotipul DR1/DQw5, iar CU cu haplotipul HLA-DR2) [113,115,116,117].

Cakir et al. (2015) susțin, că manifestările extraintestinale au fost prezente la aproximativ o cincime dintre pacienți, comorbidități prezentau 13,3% pacienți din totalul de 127. Respectivii autori fac remarcă cum că acestea din urmă au fost prezente preponderent în cazurile cu debut precoce al bolii ($p=0,017$, $OR=4,02$; $p=0,03$, $OR=4,1$) [118]. Însă, conform mai multor cercetări, manifestările extraintestinale sunt prezente la 25-60% din copiii și adolescenții cu BII, acestea afectând 40% din copiii cu BC, mai puțin pe cei cu CU, iar pentru 8,4% pacienți manifestările extraintestinale constituie simptomatologia de debut [119,120]. Sathiyasekaran (2014), din contra, a evidențiat că manifestările extraintestinale în CU au avut o pondere de 23,6%, iar în boala Crohn 36,1% [102].

Comparând frecvența afectărilor extraintestinale, la copii se remarcă o incidență mai diminuată a manifestărilor musculo-scheletale (13% în BC și 7% în CU versus 28% și respectiv, 26% la adulți); oculare (mai puțin de 1% în BC și CU, iar la adulți mai mult de 4% în CU); mucocutanate (7% în BC și 1% în CU, iar la adulți - 14% și respectiv 19%) [90,109,113].

Hoda et al.(2013) au conturat la 23 pacienți (20%) una sau mai multe MEI, dintre care la 11 copii (48%) diagnosticați cu artrită (axială, periferică sau ambele), 8 copii (35%) cu colangită sclerozantă primară și la 4 copii (17%) cu stomatită aftoasă. La 14 (61%) pacienți MEI au fost diagnosticate la momentul stabilirii diagnosticului, iar la 9 pacienți (39%) – pe parcursul perioadei de monitorizare [121].

Cercetând 1009 pacienți cu BII (vârsta medie $11,6\pm 3,1$ ani, 57,5% băieți), Dotson et al. (2010) au evidențiat 1 sau mai multe MEI la 285 copii (28,2%) pacienți, dintre care 87% s-au depistat în primul an de la debut, inclusiv artralgie ($p=0,024$), stomatită aftoasă ($p=0,001$) și eritem nodos ($p=0,009$), atât în colita ulceroasă, cât și în boala Crohn. Autorii consemnează și faptul că apariția MEI este dependentă și de severitatea și durata patologiei [122].

Mai mulți cercetători afirmă, că variabilitatea MEI este în funcție de veriga etiopatogenetică implicată (tabelul 3.6). Astfel, deosebim *manifestări extraintestinale primare* [113,123], având etiologie comună cu BII și *manifestări extraintestinale secundare*, dezvoltându-se în rezultatul persistenței sindromului inflamator cronic, iar manifestările extraintestinale mediate imun pot fi asociate activității inflamatorii intestinale, având un mecanism patogenetic comun (tabelul 1.6) și pot evolua ca maladii autoimune independente de boala intestinală [94,113,114].

Tabelul 1.6. Manifestările și complicațiile extraintestinale.

	Manifestările extraintestinale	Complicațiile extraintestinale
Musculo-scheletale	<ul style="list-style-type: none"> • Artrita periferică* • Spondilita anchilozantă • Sacroileita 	<ul style="list-style-type: none"> • Osteoporoza • Osteomalacia • Artrita septică
Mucocutanate	<ul style="list-style-type: none"> • Stomatita aftoasă* • Eritemul nodos* • Pyoderma gangrenosum* 	<ul style="list-style-type: none"> • Fisuri anale • Fistule • Vitiligo • Alopecia areata • Candidoza
Oftalmologice	<ul style="list-style-type: none"> • Irita/uveita* • Episclerita • Sclerita • Conjunctivita 	<ul style="list-style-type: none"> • Keratopatia • Infecțiile oportuniste
Hepatobiliare	<ul style="list-style-type: none"> • Colangita sclerozantă primară • Ciroza biliară 	<ul style="list-style-type: none"> • Colelitiiza • Steatoza hepatică
Pancreatice	<ul style="list-style-type: none"> • Pancreatita acută • Pancreatita cronică 	<ul style="list-style-type: none"> • Pancreatită indusă medicamentos • Pancreatita biliară
Vasculare	<ul style="list-style-type: none"> • Tromboembolii 	<ul style="list-style-type: none"> • Anemie • Leucocitoză • Trombocitoză • Hipercoagulare
Nefrouinare	<ul style="list-style-type: none"> • Proteinurie tubulară 	<ul style="list-style-type: none"> • Nefrourolitiiza • Nefrită interstițială acută • Insuficiență renală • Amiloidoză
Bronhopulmonare	<ul style="list-style-type: none"> • Bronșită cronică • Laringotraheită • Pleurezie 	<ul style="list-style-type: none"> • Fibroză pulmonară • Pleurezie • Infecții oportuniste
Cardiovasculare	<ul style="list-style-type: none"> • Pericardita 	<ul style="list-style-type: none"> • Pericardita
Neurologice	<ul style="list-style-type: none"> • Demielinizare • Nevrita optică 	<ul style="list-style-type: none"> • Neuropatie periferică • Encefalopatie

Notă: *manifestări extraintestinale comune BII.

SURSA: 1) Ghanchi F. et al (2003); 2) Mintz R. et al (2004); 3) Juillerat P. et al (2007); 4) Voiosu T. et al. (2010); 5) Mișu I. et al. (2013).

Manifestările musculo-scheletale. Relația dintre artrita periferică și BII a fost consemnată în 1920, iar la 1976 boala este redenumită ca artropatie enteropatică [113]. Artropatia enteropatică constituie cea mai comună manifestare extraintestinală în BII, ea afectând 10-35% din bolnavii respectivi și fiind atestată mai frecvent la pacienții cu BC [113], manifestându-se ca: *artrită periferică tip I* – forma pauciarticulară și *artrită periferică tip II* – forma poliarticulară; *artrita axială* - sacroileită și spondilită anchilozantă și *alte fenomene* - artralgi, entezite, tendinite, osteopatie hipertrofică, leziuni articulare granulomatoase [113,124,125]. Artrita axială se

caracterizează printr-o prevalență variabilă între 3-4% (la aplicarea criteriilor New York) și 17-18% (prin aplicarea criteriilor Grupului European de Evaluare a Spondiloartropatiei).

Un factor suplimentar ce contribuie la variabilitatea prevalenței artropatiei axiale este omiterea pacienților asimptomatici. Unele studii au estimat că peste jumătate dintre pacienții cu spondilită anchilozantă au colită microscopică și că mulți dintre aceștia dezvoltă ulterior boala Crohn clinic manifestă [126]. Osteoporoza sau osteopenia afectează 23-59% dintre pacienții cu BII [113], cu o prevalență variabilă de la 2% la 30% pentru osteoporoză și 40-50% pentru osteopenie. Cauzele posibile sunt tratamentul glucocorticoid, fenomenele inflamatorii sistemice, rezecțiile intestinale și deficitul de vitamina D. *Colegiul American de Gastroenterologie și Asociația Americană de Gastroenterologie (2009)* recomandă *screening*-ul selectiv al pacienților cu BII aflați la tratament cu glucocorticosteroizi mai mult de 3 luni sau prezența istoricului de fracturi, pe când pacienții fără tratament glucocorticoid au risc de a dezvolta osteoporoză similar cu populația generală, astfel că *screening*-ul acestora devine inutil. Osteonecroza aseptică este o complicație rară, dar gravă la pacienții cu BII care urmează glucocorticoterapie în doze mari, pentru mai mult de 3 luni [94,113,127,128,129,130,131].

Manifestările dermatologice. Incidența manifestărilor cutanate variază între 2 și 34%, dintre care 10% sunt apreciate la momentul stabilirii diagnosticului de BII, iar în 20% apar pe parcurs, fiind mai frecvent atestate la pacienții cu BC (24,3%) decât la cei cu CU (13,9%) [108,113,132,133]. *Stomatita aftoasă* afectează 10% dintre bolnavii cu CU și 20-30% dintre pacienții cu BC. Boala se caracterizează printr-o evoluție favorabilă și regresie clinică rapidă odată cu intrarea în remisiune a BII [108,113,132,133]. *Eritemul nodos* este cea mai frecventă manifestare cutanată prezentă până la 3% dintre copiii și adolescenții cu BC. Aproximativ 75% dintre pacienții cu eritem nodos dezvoltă în cele din urmă artrită. Mecanismele fiziopatologice rămân neelucidate, dar s-a observat asocierea eritemului nodos, similar uveitei și artritei din BII, cu gene angrenate în regiunea HLA-B a cromozomului 6 [113].

Anemia în BII are o etiologie plurifactorială, cu o pondere de la 8,8% până la 73,7% [134]. Rectoragiile cronice induc anemie hipocromă microcitară asociată cu hiposideremie și hipoferritinemie. În același timp citokinele proinflamatorii blochează transportul fierului la sistemul reticuloendotelial și inhibă producerea de eritropoietină [113,129,134]. Alte mecanisme care pot interveni sunt: malabsorbția fierului și vitaminei B₁₂, deficitul de folați (malabsorbție, reacții adverse ale terapiei cu sulfasalazină, azatioprină și metotrexat) [113,135,136]. *Concentrațiile crescute de factor V, VIII, fibrinogen și scăzute de antitrombină III* determină starea de

hipercoagulabilitate, care este evidentă mai ales în plin puseu de activitate a bolii, atât în boala Crohn, cât și în colita ulceroasă [113,137].

Spectrul investigațiilor paraclinice recomandate [13,20,26,138,139,140,141] în diagnosticul maladiilor inflamatorii intestinale este complex, constituit din teste de laborator, pentru a aprecia starea generală *per ansamblu*, teste imunologice, cu rol în estimarea activității patologiei, monitorizare, dar și pentru a exclude comorbiditățile, examenul endoscopic și examenul histologic - pentru confirmarea diagnosticului. Deși ghidurile internaționale recomandă examenul histologic ca „standardul de aur”, tot mai mulți cercetători – morfopatologi susțin că confirmarea histologică nu întotdeauna este obținută la debutul bolii.

Investigațiile inițiale de laborator, conform *Organizației Europene a colitei ulcerose și bolii Crohn (ECCO) și ESPGHAN, 2012* sunt hemoleucograma, albumina, enzimele hepatice, viteza de sedimentare a hematiilor, fierul seric, PCR. Însă, la copiii mai mici de 2 ani, sunt obligatorii teste imunologice suplimentare pentru a exclude colita asociată imunodeficienței primare (Ig A, M, G, IL-10) sau unor afecțiuni alergice (IgE) și virale (CMV IgM și G) [140].

Tot mai mulți cercetători stipulează că testele imunologice, și anume citokinele proinflamatorii și antiinflamatorii, sunt recomandate atât ca investigații inițiale, cât și ca instrumente neinvazive de monitorizare a bolilor inflamatorii intestinale [68,69,101], care se fundamentează pe producția în exces a citokinelor proinflamatoare (IFN, TNF- α , IL-1, IL-6) și eventuala reducere a ciokinelor antiinflamatoare (IL-4, IL-10).

Lochhead et al. (2016) stipulează, că disfuncția imună precede simptomatologia bolilor inflamatorii intestinale, iar caracterizarea inflamației sistemice preclinice ar putea contribui la stabilirea diagnosticului precoce al bolii și, totodată, la elaborarea strategiilor de intervenție timpurie. Cercetătorii care au evaluat nivelele serice ale IL-6 și PCR la pacienții înrolați într-un studiu caz-control, în care lotul de studiu a inclus 90 persoane cu CU și 83 persoane cu BC, iar lotul de control a fost constituit din 344 persoane fără BII, au ajuns la concluziile că nivelul seric crescut al IL-6 înainte de stabilirea diagnosticului este asociat cu un risc crescut de 4,68 ori pentru BC și de 3,43 ori pentru CU, iar nivelul seric crescut al PCR implică un risc crescut de 2,82 ori pentru BC și de 1,79 ori pentru CU [142].

Clasificarea de la Paris, 2010, a făcut un pas important în standardizarea definițiilor și clasificarea maladiilor inflamatorii intestinale la copii. Particularitățile fenotipice evolutive ale maladiei (localizarea, activitatea clinică în timp, retardul staturo-ponderal) nu sunt redate suficient în clasificarea Montreal [143], din aceste considerente aceasta a fost ajustată, atât pentru colita ulceroasă (tabelul 1.7), cât și pentru boala Crohn (tabelul 1.8).

Tabelul 1.7. Clasificarea colitei ulceroase, conform clasificării Montreal, 2005 și Paris, 2010.

Criteriu	Clasificarea de la Montreal, 2005	Clasificarea de la Paris, 2010
Localizare	E1: proctită – limitarea inflamației la rect (extinderea inflamației în sens distal de joncțiunea rectosigmoidiană). E2: Colită de stânga - colita distală (extinderea inflamației distal de flexura lienală). E3: Colită extensivă – pancolită (extinderea inflamației proximal de flexura lienală).	E1: proctită E2: colită de stânga (distal de flexura splenică) E3: extensivă (distal de flexura hepatică) E4: pancolită (proximal de flexura hepatică)
Severitate	S0: remisiune clinică S1: ușoară S2: moderată S3: severă	S0: Remisiune < 10 S1: Ușoară 10 – 34 S2: Moderată 35 – 64 S3: Severă ≥ 65

SURSA: Müller K. Et al. (2014); Mișu I. et al. (2015).

Tabelul 1.8. Clasificarea bolii Crohn, conform clasificării Montreal, 2005 și Paris, 2010.

Crtiteriu	Clasificarea de la Montreal, 2005	Clasificarea de la Paris, 2010
Vârsta	A1: < 17 ani A2: 17-40 ani A3: > 40 ani	A1a: 0 -< 10 ani A1b: < 17 ani A2: 17-40 ani A3: > 40 ani
Localizarea	L1: ileal terminal/ limitare la cec L2: colonic L3: iliocolonic	L1: 1/3 distal de ileum/limitare la cec L2: colonic L3: iliocolonic L4a: proximal de lig. Treitz L4b: distal de lig. Treitz
Pattern-ul	B1: non-stenozant, non-penetrant B2: stenozant B3: penetrant p: leziuni perianale	B1: non-stenozant, non-penetrant B2: stenozant B3: penetrant B2: B3: stenozant/ penetrant simultan/ consecutiv p: leziuni perianale
Retard		G0: fără retard G1: retard

SURSA: Müller K. Et al. (2014); Mișu I. et al. (2015).

Müller et al. (2014) au analizat distribuția conform acestui clasament a pacienților din mai multe țări din Europa. Proctita – E1 a prevalat în Irlanda - 14% (2/14), Stockholm de nord - 11% (3/29), urmată de Slovenia de nord-est - 5,2% (2/39), iar Ungaria și registrul Eurokids au prezentat câte 5% (6/121 și 27/578). E2 – colită de stânga (distal de flexura splenică) a predominat în Slovenia de nord-est 25,6% (10/39), Ungaria 24,8% (30/121), Eurokids 18% (104/578), pe când în Stockholm de nord și Irlanda erau câte 14% (4/29 și 2/14). Colita extensivă - E3 (distal de flexura hepatică): Ungaria - 13,2% (16/121), Eurokids - 9% (50/578), Slovenia de nord-est - 7,7% (3/39), Irlanda - 7% (1/14) și Stockholm de nord - 4% (1/29). Pancolită – E4b (proximal de flexura

hepatică): Stockholm de nord - 75% (21/29), Eurokids - 69% (397/578), Irlanda - 65% (9/14), Slovenia de nord-est - 61,4% (24/39) și Ungaria - 57% (69/121) [34].

Gradul de severitate a fost evaluat conform indicelui pediatric de activitate (PUCAI), astfel că din 6 centre europene incluse în cercetare, 3 n-au remarcat nici o activitate a colitei ulceroase și, doar, Ungaria și Irlanda au evidențiat activitatea clinică de 18,6% și 82,3% [34]. Dacă în cercetarea dată a predominat localizarea E4, atunci un alt studiu Sathiyasekaran et al. (2014) remarcă dominarea pancolitei (E3) în 70,9% cazuri [102].

Hoda et al. (2013) au evidențiat localizarea E1 – proctită în 25% cazuri, E2 - 40%, iar E3 – în 35%. Pe parcursul monitorizării 20% din pacienții cu localizarea E1 au progresat la E2 și 80% au progresat la E3, iar printre pacienții cu localizare E2 40% au progresat la E3 [121].

Conform clasamentului de la Paris (2010), pacienții cu boala Crohn au fost departajați după vârstă, astfel în Irlanda cazuri de A1a (<10 ani) au fost înregistrate la 26% (8/31), Eurokids a fixat asemenea cazuri la 20% (244/1221), în Ungaria - 11% (27/247), iar de A1b (10-17ani) Eurokids - 80%, Ungaria - 78% (197/247), Irlanda - 74% (23/31). Conform localizării, registrul Eurokids evidențiază predominarea L3 – 53%, similar și în Ungaria - 58,7% (145/247) și Slovenia de nord-est - 74,5% (32/43), iar în Stockholm de nord și Irlanda L2 - câte 71% (68/96) și, respectiv, 45% (14/31). Paternul B1:non-stenozant, non-penetrant a fost conturat în Stockholm de nord la 95% (91/96), în Irlanda - 90% (28/31), Slovenia de nord-est - 86% (56/65), Eurokids - 82% (959/1177), iar B2, B3, B2B3 s-a repartizat proporțional în toate regiunile studiate. Afectarea perianală n-a fost înregistrată doar în Slovenia de nord-est, pe când în Ungaria s-a semnalat cea mai înaltă pondere - 14,5% (37/247), urmată de Irlanda cu 10% (3/31), Eurokids - 9% (114/1207) și Stockholm de nord - 8% (8/96). Deficitul de creștere a fost reliefat în Ungaria - 6,6% (16/244) și Irlanda - 23% (4/31) [34].

Particularitățile morfologice tipice pentru BII sunt cele ale unei colite cronice active, ce include distorsiuni arhitecturale și plasmocitoză bazală, iar activitatea bolii este determinată de criptită, ulceratii și abcese, însă pot fi evidențiate și eozinofile [144].

Bass et al. (2015), într-un studiu retrospectiv, au comparat modificările histologice din biopstatele negative a 22 de pacienți care, ulterior, au fost diagnosticați cu BII, cu alte 20 de biopstate a 20 pacienți, cu dureri abdominale funcționale, apreciind concomitent și TNF- α la nivel local. Rezultatele studiului au demonstrat ca biopsiile inițiale la copii cu o eventuală diagnosticare de BII comparativ cu biopsiile copiilor cu dureri abdominale funcționale au remarcat distorsiune criptică în colon și eozinofilie în zona rectosigmoidiană [145].

Dehghan et al. (2012), cercetând 30 de copii cu BII, au decelat colită activă, inclusiv CU - 19 (73,1%) cazuri și BC - 3 cazuri (33,3%), colită cronică (CU – 7 cazuri, 26,9% și BC 4 cazuri, 44,4%), abcese criptice și foliculi limfoizi doar în CU câte 8 (30%) și 2 (8%), iar granulomul în BC 2 (22,2%) [146].

Un alt studiu, dezvoltat de Martin et al. (2011), a depistat granulom prin examen histologic la 38% pacienți cu BC. La 38% pacienți s-a semnalat inflamație microscopică în segmentele care endoscopic se prezentau în limitele normei [147]. Analizând cele expuse, putem reitera că semnul histologic patognomonic – granulomul din BC, nu este prezent în toate cazurile și, deci, emiterea diagnosticului de boala Crohn poate făcută și în lipsa acestuia.

1.3. Strategii terapeutice

Obiectivele managementului terapeutic al inflamației intestinale este remiterea simptomatologiei, inducerea și menținerea remisiunii clinice, endoscopice și histologice, prevenirea eventualelor recidive, ameliorarea calității vieții și ameliorarea pronosticului [21,134,148]. Conduita terapeutică se individualizează în funcție de: localizare, severitate, evoluție, prezența complicațiilor [45,148,149,150].

Hoda et al. (2013) au monitorizat (1986-2003) 115 pacienți cu CU, vârsta medie la diagnostic a acestora fiind de $10,6 \pm 5,1$ ani. După stabilirea diagnosticului, la 85% pacienți s-a administrat 5-ASA, iar 92% din copiii incluși în cohorta studiată au primit 5-ASA, cel puțin o dată pe parcursul monitorizării. În conformitate cu recentele orientări din SUA și Europa se recomandă 5-ASA ca terapie de primă linie în inducerea răspunsului și remisiune, precum și de întreținere [121]. La 1 an de supraveghere, la 60% pacienți s-au administrat steroizi sistemici, cotă persistentă și la 5 ani de la stabilirea diagnosticului. Administrarea imunomodulatorilor a fost redusă în primul an, dar a crescut pe parcursul perioadei de studiu, însă fără a reduce ponderea copiilor aflați sub tratament cu glucocorticosteroizi. Astfel, doar la 8% din copii aflați pe imunomodulatoare s-au anulat steroizii sistemici. În concluzie, cercetătorii au dedus că terapia imunomodulatoare este recomandată în locul terapiei de durată cu steroizi, pentru a evita reacțiile adverse de durată [121,151].

Un alt studiu recent, pe cea mai mare cohortă pediatrică de CU severă, cu vârsta medie de $12,1 \pm 3,9$ ani, cu durată medie a bolii de 2 luni (interval 0-14), PUCAI 69 ± 13 puncte, Choshen et al. (2015) a cercetat doza optimă de glucocorticosteroizi administrați intravenos. Dozele de prednisolon administrate în lotul I au fost de 1 mg/kgc/zi – 40 mg/zi, în lotul II - 1,25 mg/kgc/zi – 50 mg/zi și în lotul III - 2 mg/kgc/zi – 80 mg/zi. Autorii au concluzionat că dozele mari de steroizi

n-au indus rezultate mai eficiente, astfel că dozele de peste 1-1,5 mg/kgc/zi (maxim 40-60 mg/zi) nu sunt justificate în colita severă [75].

Alfadhli A. (2003, 2012), analizând datele MEDLINE, EMBASE, CENTRAL, au conchis că 25 mg de metotrexat, administrat intramuscular săptămânal, poate induce remisiune clinică și sistarea completă a glucocorticosteroizilor la pacienții cu boala Crohn, forma refractară [152]. Terapia biologică devine tot mai actuală în conduita terapeutică a BII, cu diverse scheme de administrare, în special la pacienții cu evoluție recidivantă [153].

Datele literaturii de specialitate cu referire la eficacitatea tratamentului antibacterian în BII sunt contradictorii [148]. Tradițional, încă din anii 70-80 ai secolului XX, antibioticele au fost folosite în tratamentul combinat al acutizărilor severe în BII. Investigațiile ulterioare au arătat, însă, lipsa efectului la suplimentarea schemelor standard cu vancomicină în cură per orală de 7 zile, cu metronidazol, injectat intravenos curs de 5 zile, și cu ciprofloxacina urmată per oral sau intravenos curs de 10 zile [148]. Această realitate a suscitat excluderea tratamentului antibacterian din ghidurile naționale și internaționale de management al BII. În Consensul de management al bolilor inflamatorii intestinale pentru Asia și zona Pacificului se specifică introducerea antibioticelor în complicațiile infecțioase ale BII [148]. Pe lângă terapia medicamentoasă standard, se estimează că jumătate dintre pacienți cu boala Crohn necesită intervenție chirurgicală în termen de 10 ani de la stabilirea diagnosticului, iar cca 80% vor necesita intervenție chirurgicală pe parcursul vieții [154].

Scopul acestei cercetări constă în 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 maladiei.

Pentru realizarea scopului au fost trasate următoarele obiective:

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 prognostică a bolilor inflamatorii intestinale.

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.

1.4. Concluzii la capitolul 1

1. Analizând datele relatate în literatura de domeniu asupra BII, se poate consemna faptul că etiologia BII rămâne în continuare neelucidată, chiar dacă se cunoaște că inițierea și menținerea inflamației la nivelul tractului gastrointestinal este sugerat de rolul factorilor genetici, imunologici și de mediu, iar posibili factori de risc cauzal, pentru care există mecanisme imunopatologice plauzibile, sunt factorul alimentar, medicamentos, psihoemoțional, în asociere cu dezechilibrul microflorei intestinale.
2. Ierarhizarea manifestărilor clinice în colita ulceroasă și boala Crohn este variabilă, diareea și durerea abdominală 50%-90%, scaunul cu sânge este caracteristic copiilor suferind de CU (50-90%) decât celor cu BC (15-60%), pierderea în greutate prevalează la copii cu BC (40-90%) decât în CU (20-55%), iar manifestările clinice sunt specifice pentru ambele entități nozologice. Spectrul investigațiilor paraclinice recomandate în diagnosticul maladiilor inflamatorii intestinale este complex, constituit din teste de laborator, pentru a aprecia starea generală *per ansamblu*, teste imunologice, cu rol în estimarea activității patologiei, monitorizare, dar și pentru a exclude comorbiditățile, examenul endoscopic și examenul histologic pentru confirmarea diagnosticului.
3. Managementul terapeutic vizează remiterea simptomatologiei, inducerea și menținerea remisiunii clinice, endoscopice și histologice, prevenirea eventualelor recidive, ameliorarea calității vieții și ameliorarea prognosticului.

2. MATERIAL ȘI METODE DE CERCETARE

Pentru a estima multidimensional impactul factorului imun în definirea particularităților clinico-evolutive ale bolilor cronice inflamatorii intestinale ne-am proiectat să realizăm în perioada 2010-2014 un studiu, prin care urma să apreciem tendințele epidemiologice, factorii de risc, interacțiunea statusului imun cu activitatea clinică și cu rezultatele examinărilor endoscopice și histologice la copiii cu maladii inflamatorii intestinale cronice de pe întreg arealul Republicii Moldova. Diversitatea obiectivelor investigaționale trasate a determinat necesitatea de integrare a diferitor metodologii științifice de studiu. Astfel, protocolul metodologic a abordat două tipuri de cercetări: studiu descriptiv și studiu caz-control. Ambele studii au fost orientate spre a releva maximal printr-un diagnostic precoce cazurile cu maladii inflamatorii cronice intestinale, la care să evalueze rolul sistemului imun în evoluția procesului morbid.

2.1. Protocolul studiului descriptiv

Cercetarea s-a desfășurat în cadrul IMSP Institutului Mamei și Copilului, secția Gastroenterologie și Hepatologie în perioada 2010 – 2014 și a primit avizul favorabil al Comitetului de Etică al Cercetării (Nr. 6 din 24.12.2015) al IMSP IMȘIC. Fiecare participant (rudele de gr. I sau tutela), la includerea în studiu, a semnat voluntar acordul informat.

Pentru evaluarea tendințelor epidemiologice, a factorilor de risc și particularităților clinico-evolutive ale copiilor cu maladii cronice inflamatorii intestinale, reprezentativitatea eșantionului a fost asigurată prin numărul minim necesar de pacienți, încât rezultatele obținute să fie reprezentative pentru totalitatea statistică generală, determinat prin formula de calcul pentru studiile descriptive:

$$n = P (1 - P) (Z\alpha/d)^2 \quad (2.1)$$

unde:

- **n** – volumul eșantionului reprezentativ
- **P**– probabilitatea de apariție a fenomenului. Conform datelor bibliografice/statistice oficiale cota bolilor cronice inflamatorii intestinale constituie 4,0% din numărul de maladii ale tractului gastrointestinal ($P=0,04$);
- **α** – nivelul de încredere – valoarea estimată în cadrul distanței proporției cercetate, pentru 95,0% de veridicitate a rezultatelor obținute $Z\alpha=1,96$;

- d – distanța sau toleranța – cât de aproape de proporția care ne interesează dorim să fie valoarea estimată ($d=0,05$). Introducând datele în formulă, am obținut:

$$n = 0,04 \times 0,96 \frac{(1,96/0,05)^2}{1} = 59$$

Pentru a facilita interpretarea informațiilor acumulate loturile de studiu au fost divizate în:

- lotul A – pacienții cu colita ulcerosă
- lotul B – pacienții cu boala Crohn
- lotul C – lotul de control, copii condiționat sănătoși

În baza rezultatelor obținute am stabilit că vârsta medie de debut maladiiv a fost în lotul A de ~4ani ($47,89 \pm 8,08$ luni), iar în lotul B ~5ani ($61,23 \pm 14,30$ luni), per total ~4ani ($50,83 \pm 7,02$ luni), iar la momentul examinării ~5ani ($59,74 \pm 8,59$ luni), ~8ani ($93,15 \pm 16,23$), și respectiv, ~6ani ($67,10 \pm 7,75$ luni), astfel durata medie pentru stabilirea diagnosticului de maladie inflamatorie intestinală a fost de 1,4ani, pentru colita ulcerosă, iar boala Crohn 2,6ani (Figura 2.1). Motivele acestei tergiversări diagnostice pot fi adresarea tardivă, accesibilitatea disproporționată la servicii medicale calificate, refuzul părinților la investigațiile invazive (colonoscopia, examenul histologic), diagnosticul eronat.

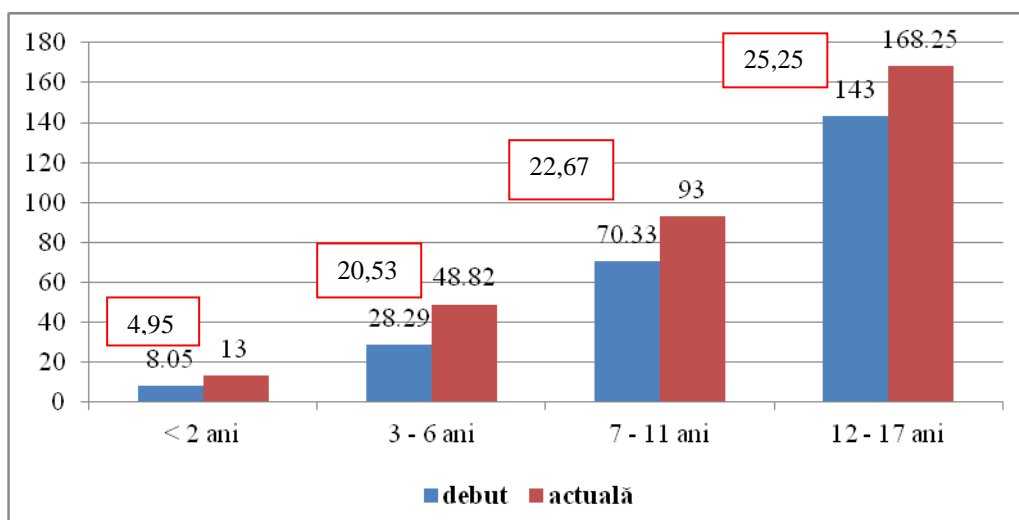


Fig. 2.1. Repartizarea pacienților după vârsta de debut și cea la momentul stabilirii diagnosticului (luni).

Pentru a evidenția factorii cu rol de risc sau protectiv, copiii cercetați au fost departajați în 4 subloturi (Figura 2.2), funcție de vârstă: sublotul I (4 luni – 2 ani) a inclus 21 (35,5%) copii; sublotul II (3 – 6 ani) – 17 (28,8%) copii; sublotul III (7 – 11 ani) – 9 (15,2%) copii; sublotul IV (12 – 17 ani) – 12 (20,3%) copii. Procesarea statistică a materialului informațional acumulat a utilizat teste statistice specifice pentru un număr redus de cazuri (testul Fischer).

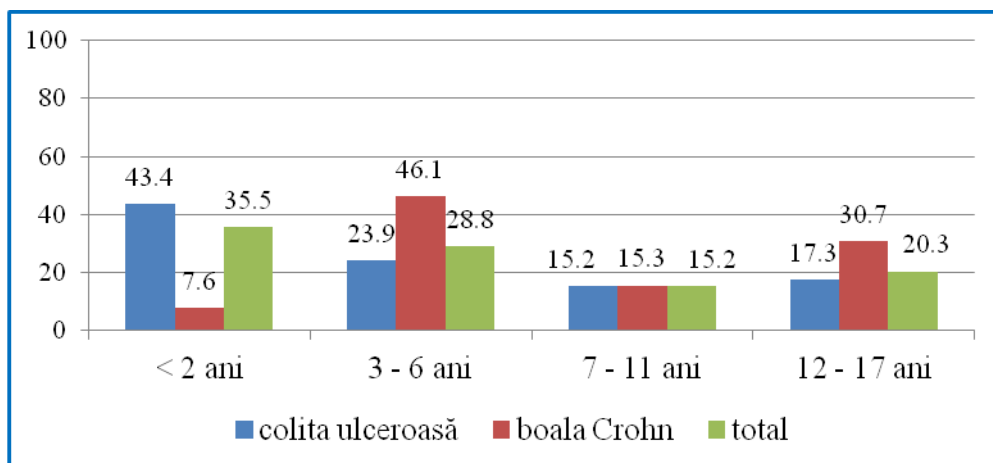


Fig. 2.2. Repartiția pacienților conform vârstei (%).

Sublotul I a inclus 20 (43,4%) de copii cu colită ulceroasă (CU) și 1 (7,6%) copil cu boala Crohn (BC) și vârsta medie de 13,00±1,41 luni; *sublotul II* - 11 (23,9%) copii bolnavi de CU și - 6 (46,1%) cu BC (media de vârstă - 48,82±3,68 luni); *sublotul III* - 7 (15,2%) copii bolnavi de CU și 2 (15,3%) cu BC (93,00±4,27 luni), *sublotul IV* - 8 (17,3%) copii bolnavi de CU și - 4 (30,7%) cu BC (168,25±5,16 luni) (Figura 2.2).

- <2ani: 21 (36%) copii (CU43,4% și BC7,6%), vârsta medie de 13,00±1,41 luni;
- 3-6ani: 17 (29%) copii(CU 23,9% și BC46,1%), vârsta medie - 48,82±3,68 luni;
- 7-11 ani: 9 (15%) copii, (CU15,2% și BC 15,3%) (93,00±4,27 luni);
- 12-17 ani: 12 (20%) copii (CU17,3% și BC30,7%) (168,25±5,16 luni).

Conform apartenenței de gender, în lotul de studiu n-au fost evidențiate diferențe statistice semnificative, raportul băieți/fetițe a fost de 1,03. Diagnosticul stabilit la debutul manifestărilor clinice a fost unul eronat în majoritatea cazurilor, doar la 7 (11,8%) copii s-a recunoscut maladie inflamatorie intestinală, la alți 30 (50,8%) de copii s-a constatat infecție intestinală, iar la 24 (40,6%) a fost stabilit un alt diagnostic: fisură, hemoroizi. Astfel că discrepanța dintre vârsta medie de debut și vârsta la momentul stabilirii diagnosticului definitiv a fost de semnificație statistică elocventă, $p < 0,05$ (Tabelul 2.1).

Tabelul 2.1. Caracteristica generală a lotului de studiu.

Parametrii evaluați	Colită ulceroasă		Boala Crohn		Total	
	n	%	n	%	n	%
1. Numărul total de pacienți	46	100	13	100	59	100
2. Mediul de reședință						
– Urban	29	63,1	7	53,8	36	61,1
– Rural	17	36,9	6	46,1	23	38,9
3. Distribuția geografică						
– Zona de Centru	29	63,1	7	53,8	36	61,1
– Zona de Nord	11	23,9	3	23,1	14	23,7
– Zona de Sud	6	13,1	3	23,1	9	15,2
4. Diagnosticul la debut:						
– BII	7	15,2			7	11,8
– infecție intestinală	25	54,3	5	38,4	30	50,8
– altele (fisuri, hemoroizi)	15	32,6	9	69,2	24	40,6

2.2. Protocolul studiului analitic

Cercetarea analitică, de tip caz-control, s-a fundamentat pe analiza interrelației dintre examinările de laborator, cele imunologice, endoscopice și histologice (Figura 2.3). La bază s-a aflat evaluarea rezultatelor în loturile:

I. Lotul de studiu – 59 de copii, dintre care 46 copii cu CU și 13 copii cu BC.

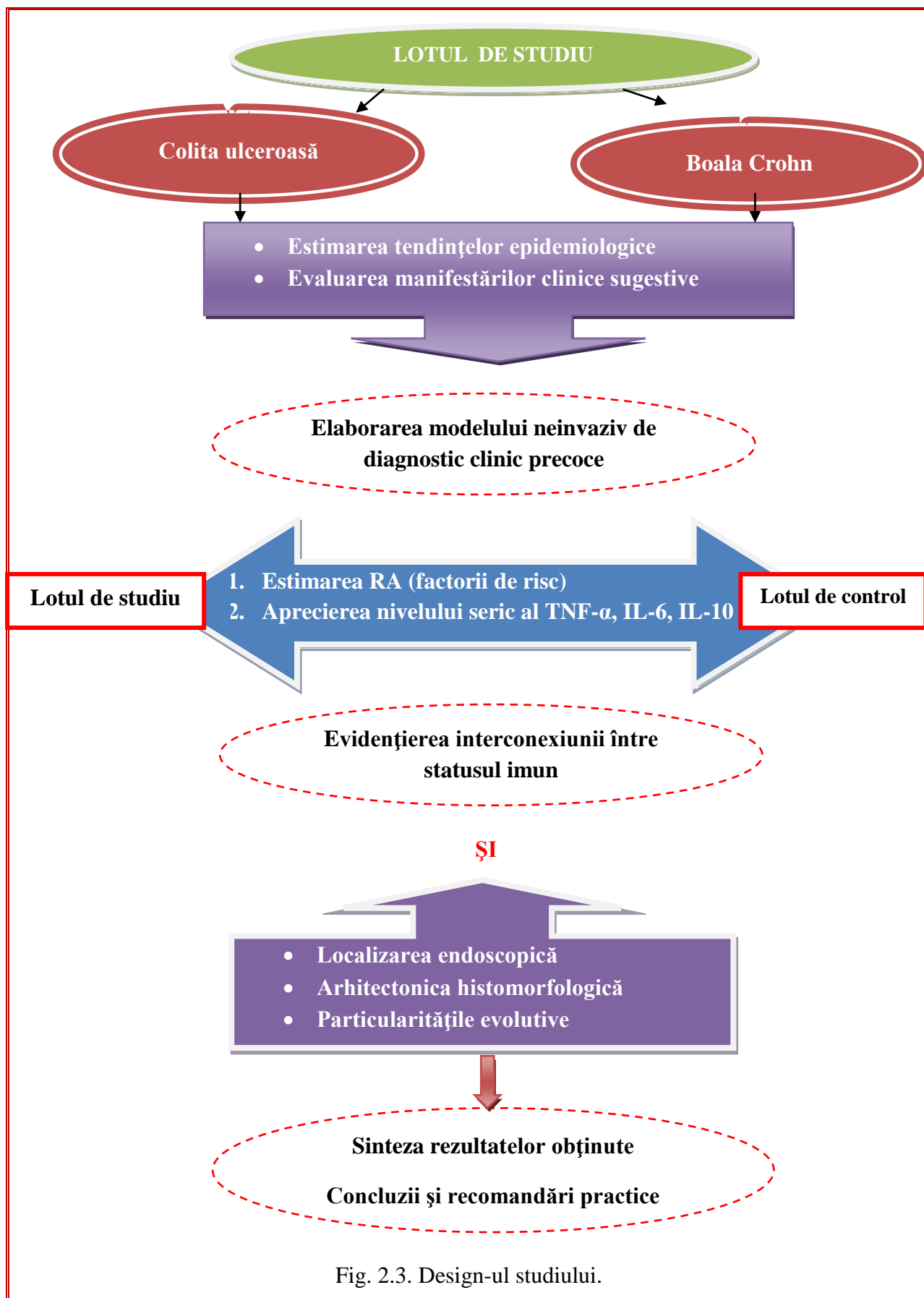
II. Lotul de control – 59 de copii convențional sănătoși.

Criteriile de includere în studiu:

1. Criterii generale: clinice, de laborator, endoscopice și histologice de diagnostic pozitiv pentru colită ulceroasă sau boala Crohn.
2. Criterii speciale: indicatorii de activitate clinică (PUCAI/abbrPCDAI), teste imunologice – TNF- α , IL-6, IL-10.
3. Pacienți cu vârsta de până la 17 ani, de ambele sexe.
4. Consimțământul informat.

Criteriile de excludere din studiu:

1. Colita nedeterminată, criterii insuficiente de suspectare a diagnosticului de CU sau BC.
2. Pacienții diagnosticați cu colită pe fond de imunodeficiență primară – IgA, M, G; colită alergică – Ig E; infecție cu citomegalovirus – CMV IgM și G; hepatită virală B, B+D, C.
3. Incompliance la monitorizare.



Grupurile au fost comparate conform înregistrărilor medicale, determinând expunerea la anumiți factori de risc (care s-au acumulat în baza aceluiași chestionar, utilizat pentru cercetarea descriptivă).

2.3. Metodologia de cercetare

Pentru realizarea obiectivelor propuse s-a apelat la diferite **metode de cercetare:** epidemiologie analitică, epidemiologie descriptivă, studiul clinic, paraclinic, procesarea matematică [155].

Acumularea datelor primare a inclus procesarea informației din:

- Registrele statistice ale Centrului Național de Management în Sănătate,
- Protocolul clinic de evaluare a pacientului,
- Datele fișelor de observație clinică,
- Datele fișelor de ambulator.

Metoda epidemiologică a presupus analiza indicatorilor epidemiologici raportați de Centrul Național de Management în Sănătate, pe perioada anilor 2004-2014, noi cercetând indicatorii de incidență și prevalență ai maladiilor inflamatorii intestinale la copii, repartizați după raioanele Republicii Moldova.

Totodată, pentru o cercetare epidemiologică complexă, atât la nivel național, cât și la cel internațional, au fost analizate și datele epidemiologice ale studiului european „*Is there an East-West gradient in Europe in IBD caused by environmental factors.*”, sub egida *European Crohn's and Colitis Organization – ECCO*, incluzând 31 centre europene, inclusiv și Republica Moldova, cu centrul pediatic. Baza de date a studiului european ne-a ajutat să identificăm și să cuantificăm factorii trigeri în dezvoltarea bolilor inflamatorii intestinale, în exacerbară recidivelor și menținerea acestora la bolnavii avuți în custodie.

Metoda clinică – a inclus Protocolul clinic de evaluare a pacientului, care a consemnat datele antropometrice, a fixat răspunsurile la întrebări despre acuzele pacienților, despre anamneza patologică (debutul maladiei, evoluția), anamneza vieții, anamneza eredo-colaterală (istoric familial de boală inflamatorie intestinală), despre prezența factorilor de risc (precipitanți sau agravanți), precum și aprecierea indicatorilor pediatriei de activitate a bolii Crohn și colitei ulceroase prin prisma manifestărilor clinice de bază, atât la momentul examinării primare, cât și în dinamică, pe parcursul tratamentului etc.

Examenul clinic a inclus evaluarea clasică a pacientului pediatic, datele antropometrice, evaluarea organelor și sistemelor *per ansamblu*, însă mai minuțios - a sistemului digestiv și hepatobiliar, conform metodelor standard de examinare, palpăre, percuție.

Datele antropometrice au inclus parametrii principali de creștere – greutatea și înălțimea. OMS recomandă 3 indicatori antropometrici pentru descrierea comprehensivă a creșterii: greutatea în raport cu înălțimea, vârstă raportată la înălțime și greutatea în raport de vârstă.

Înălțimea constituie măsurarea distanței între cortex și plante. La copiii sub vârsta de 2 ani talia a fost apreciată cu pedimetrul manual, cu implicarea a două persoane, iar după vârsta de 2 ani a fost apreciată cu stadimetrul. Marja de eroare la măsurarea înălțimii este de 0,1 cm.

Greutatea copiilor incluși în studiu a fost apreciată cu cântar electronic, în funcție de vârstă și kilogramele corespunzătoare, cu marja de eroare 0,1 kg.

Statutul nutrițional al copiilor a fost apreciat prin raportul greutății și înălțimii către vârsta copilului, utilizând indicele masei corporale, care ulterior este atribuit pe curbe și apreciată percentila corespunzătoare.

Indicele statural

IS = talia actuală / talia ideală pentru vârstă

Indicele masei corporale

$$IMC = G \text{ (kg)} / \hat{I}^2 \text{ (m}^2\text{)}$$

Indicele ponderal

IP = greutatea actuală / greutatea ideală pentru vârstă

Indicele nutrițional

IN = greutatea actuală / greutatea vârstei pentru talie

Protocolul clinic de evaluare a pacienților a fost fragmentat pe compartimente, pentru a garanta o analiză complexă a cazurilor cercetate, prin aprecierea manifestărilor clinice de debut al maladiilor inflamatorii intestinale, dar și a celor de activitate clinică a procesului, prin aprecierea *Indicelui pediatric de activitate a colitei ulceroase și a bolii Crohn*, la diferite etape de monitorizare a maladiei.

Indicele pediatric de activitate a colitei ulceroase (PUCAI) include durerea abdominală, prezența scaunului cu sânge, consistența scaunului, numărul de scaune în zi, prezența/lipsa scaunului nocturn, starea generală, fiecare criteriu fiind notat cu 0, 5, 10, 20 și 30 puncte, acumulând un scor maxim de 85 puncte. În dependență de scorul acumulat distingem 3 forme de activitate: < 10 puncte – remisiune clinică, 10-34 puncte – activitate ușoară, 35-64 puncte – activitate moderată, 65-85 puncte – activitate severă, ≥ 20 puncte – răspuns terapeutic semnificativ (Anexa 4).

Indicele pediatric de activitate a bolii Crohn (PCDAI) include particularitățile clinice, gradate în dependență de evoluția maladiei, dar conține și indicatori de laborator. *Manifestările clinice* incluse reprezintă simptomele clasice pentru boala Crohn, ca durerea abdominală, numărul de scaune în zi, starea generală, greutatea copilului, talia la stabilirea diagnosticului și ulterior administrării tratamentului, afectarea perirectală și manifestările extra-intestinale, notate fiecare cu 0, 5 și 10 puncte (Anexa 5). *Indicatorii de laborator* includ hematocritul cu valori în dependență de

gen și vârstă, viteza de sedimentare a hematiilor cotate cu 0, 2 și 5 puncte, și albumina cu 0, 5 și 10 puncte.

Luând în considerație complexitatea indicelui pediatric de activitate a bolii Crohn (PCDAI) și, în special, testele de laborator, care nu indică o evoluție clinică rapidă în timp, în rezultatul mai multor cercetări, a fost propus *Indicele Pediatric de Activitate al bolii Crohn Abreviat – Abbreviated PCDAI (abbrPCDAI)*, cu excluderea celor 3 indicatori de laborator (Anexa 3). Astfel, în studiul nostru, la prima vizită, am utilizat PCDAI complex, iar ulterior abbrPCDAI. Fezabilitatea celui din urmă este indiscutabilă, dacă ne referim, în deosebit, la monitorizarea acestor pacienți la nivelul asistenței medicale primare.

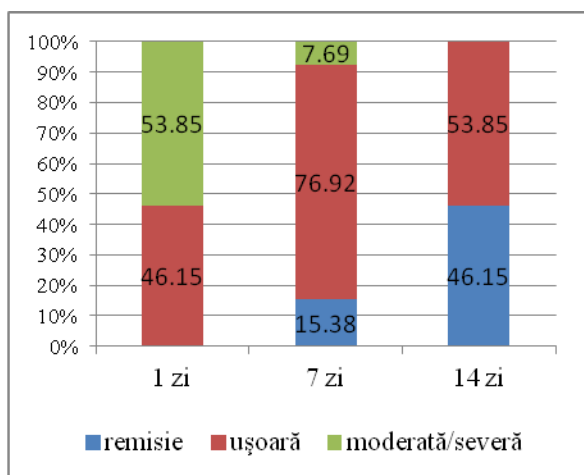


Fig. 2.4. Indicele pediatric de activitate al bolii Crohn – PCDAI

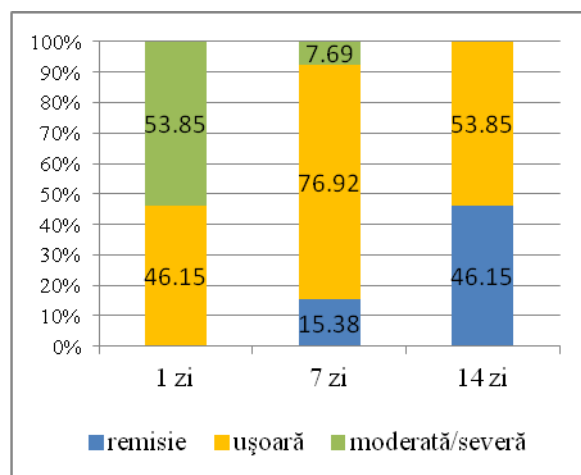


Fig. 2.5. Indicele pediatric de activitate al bolii Crohn, abreviat - *abbr PCDAI*, cu excepția datelor de laborator

Din figurile 2.4. și 2.5. rezidă, că datele obținute prin indicii estimativi nominalizați sunt identice, grație valorilor testelor de laborator (albumina, hematocritul, VSH) în limitele normei. Astfel, Indicele pediatric de activitate a bolii Crohn, abreviat - *abbr PCDAI* poate fi utilizat în monitorizarea activității clinice a pacienților cu boala Crohn, fără a efectua investigații suplimentare, motiv de implementare și în studiul nostru.

Investigațiile paraclinice

Investigațiile de laborator (hemoleucograma, coprograma, teste biochimice) au fost efectuate în laboratorul clinic al IMSP IMșiC, iar interpretarea rezultatelor s-a efectuat conform standardelor aprobate.

Testele imunologice de cercetare – PCR, CIC, CMV IgM și IgG, anticorpii antiparazitari – ascaride, toxocara, liamblia - au fost efectuate în laboratorul imunologic al IMSP Institutul Mamei și Copilului, iar interpretarea rezultatelor s-a efectuat conform intervalelor de referință aprobate.

Citokinele proinflamatorii - TNF- α , IL-6, IL-10 au fost determinate prin metoda analizei imunofermentative (setul de reagenți A-8756, A-8768, A-8774, Vector Best, FR) în laboratorul de microbiologie și imunologie al IMSP IMȘIC.

Examenul ecografic al organelor interne practicat la copiii cu maladii inflamatorii intestinale a avut drept obiectiv precizarea maladiilor asociate și a fost realizat cu utilizarea aparatului *Siemens Sonoline G20* (Germania) la IMSP IMȘIC.

Examenul endoscopic superior – fibroesofagogastroduodenoscopia (FEGDS) s-a efectuat în cadrul secției de diagnostic funcțional a IMSP IMȘIC, sub egida șefului secției dr. med. D-na Valentina Rașcova și a evidențiat pattern-ul mucoasei tractului gastrointestinal superior (esofagul, stomacul, duodenul).

Examenul endoscopic inferior – colonoscopia, efectuată în cadrul secției de diagnostic funcțional a IMSP IMȘIC sub egida șefului secției dr. med. D-na Valentina Rașcova, a apreciat pattern-ul mucoasei tractului gastrointestinal inferior prin estimarea particularităților lezionale și a localizării. Localizarea, paternul modificărilor lezionale au fost interpretate prin clasificarea de la Paris, 2010, pentru colita ulceroasă și boala Crohn, iar severitatea lezională în colita ulceroasă a fost descrisă prin scoruri endoscopice (tabelul 2.2).

Examenul morfopatologic. Exploarările morfopatologice sau efectuat la baza Laboratorului histomorfologic al Serviciului de Morfopatologie a IMSP IMȘIC cu suportul amabil al dr. med. conferențiar Virgil Petrovici și al d-nei dr. med. conferențiar cercetător Lilia Sinițana. Biopatele obținute prin prelevare la nivelul recto-sigmoidal și colonului în biopsia primară - 65 probe și 25 în cea repetată cu dimensiunile de 0,2-0,3× 0,3-0,4 cm, prealabil au fost fixate în sol. Formol de 4 - 10% timp de 6-12 ore. Ulterior fiind procesate conform protocolului standard de histomorfologie, utilizând histoprosesorul (firma „Diapath”) și rețeaua de colorație automatizată (firma „Raffaello”) a testelor histomorfologice bazate pe secțiuni cu grosimea de 3-4 μ efectuate la microtom „SLEE MANIS-CUT 6062”. La etapa de colorație sau utilizat metoda clasică *hematoxilină-eozină* (H&E) și selectiv *Van Gieson* (VG) spre evidențierea și testarea fibrelor conjunctive. Examinarea histologică s-a efectuat utilizarea microscoapelor: Nikon Labophot-2 și Calr Zeiss la *ocularul* ×10 și *obiectivele* × 2,5; × 10; × 20; × 40. Imaginile – Canon PowerShot A1000IS, captate în format – JPEG.

Tabelul 2.2. Scoruri endoscopice în colita ulceroasă.

Gradul	Baron, 1964	Schroeder, 1987	Feagan, 2005
0	Mucoasă cu aspect normal, ramificare vasculară cert vizibilă, fără hemoragii spontane sau de contact	În normă, maladie inactivă	Mucoasa normală, lucioasă, ne-friabilă, cu pattern vascular vizibil
1	Mucoasă cu aspect anormal, dar nehemoragic, caracteristică intermediară între gradele 0 și 2	Ușor: eritem, desen vascular slab vizibil, friabilitate ușoară	Mucoasa cu aspect granular, hiperemică, ne-friabilă, cu desen vascular șters
2	Aspect moderat hemoragic al mucoasei: hemoragii de contact, dar nu spontane	Moderat: eritem marcant, absența desenului vascular, friabilitatea mucoasei, eroziuni	Leziuni endoscopice caracteristice pentru gradul 1, mucoasa friabilă, fără hemoragii de contact
3	Aspect sever hemoragic al mucoasei: hemoragii spontane vizibile la inspecția inițială, hemoragii de contact	Sever: hemoragii spontane, ulcerații	Leziuni endoscopice caracteristice pentru gradul 2, cu hemoragii de contact

SURSA: Mișu I. et al (2012).

Pentru estimarea particularităților histomorfologice s-au utilizat doar biopțiile ce au inclus mucoasa și submucoasa - 77 de probe (57 din biopsia primară și 20 din biopsia repetată), ținând cont de aspectele morfologice obișnuite ale mucoasei (Figura 2.8-2.9). La evaluarea particularităților histomorfologice sa luat în cont atât particularitățile vasculare sanguine și limfatice cât și finețea țesutului conjunctiv, discreția celulară prezentă (fibroblaști, limfocite, plasmocite și unele granulocite segmentate și eozinofile) estimată ca variantă de normă.

Metode terapeutice

Managementul terapeutic a fost elaborat conform recomandărilor emise de ECCO (2014) și în conformitate cu Protocolul Clinic Național (2016), fiind implementat, prin algoritm de conduită terapeutică pentru ambele entități nozologice – colita ulceroasă și boala Crohn. Terapia de inducere a remisiunii clinice a fost recomandată în dependență de activitatea clinică (Figura 2.6).

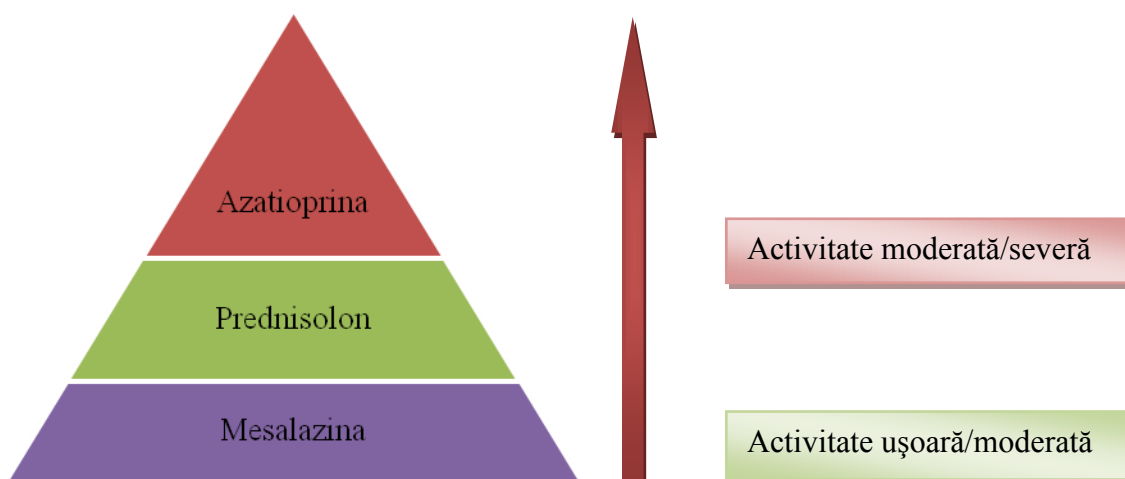


Fig. 2.6. Conduita terapeutică etapizată.

Astfel, la stabilirea diagnosticului de maladie inflamatorie intestinală cu activitate clinică ușoară s-a administrat Mesalazina, a câte 50 mg/kgcorp/zi, în activitatea severă a maladii - sol. Prednisolon 1 mg/kgc/zi, iar în procesele de activitate moderată, care sunt intermediare între activitatea ușoară și severă, se pot administra Mesalazină sau Prednisolon, în dependență de nivelul seric al citokinelor proinflamatorii TNF- α și IL-6. Prima evaluare a eficacității protocolului terapeutic, prin estimarea activității clinice, s-a efectuat în a 7–14-a zi. În caz de ameliorare a stării generale se continuă terapia de menținere, iar în cazul menținerii activității clinice sau agravării acesteia este recomandată următoarea treaptă.

Terapia de menținere include 5-ASA – Mesalazina sau imunosupresoare – Azatioprina, însă există posibilitatea de escaladare de la o treaptă mai superioară (imunosupresoare) la o treaptă inferioară (aminosalacilați), pas definit ca „*stepping down*”. Luând în considerație, că nu se cunosc clar niște criterii elocvente de trecere la alt nivel terapeutic, în cercetarea noastră acestea s-au constituit din menținerea remisiunii clinice și inducerea remisiunii endoscopice, apreciată la vizita a II-a (1 an) și la vizita a III-a (2 ani).

2.4. Metodele de evaluare statistică

Analiza statistică s-a efectuat prin intermediul programelor IBM SPSS Statistics pentru Windows, versiunea 20 și Microsoft Excel 2010, aplicând diferite metode de apreciere a veridicității: criteriul t-Student de comparare a valorilor medii. Însă, luând aminte că în cercetarea noastră lotul de pacienți cu boala Crohn este mic au fost efectuate teste specifice, pentru un număr redus de pacienți, precum criteriul - U Fisher. Diferența statistic semnificativă exprimă un $p < 0,05$ [155].

Testul χ^2 (chi pătrat) al lui Pearson s-a utilizat pentru compararea valorilor absolute sau a distribuțiilor de frecvență. Valoarea lui χ^2 obținută este definită valoarea lui „ χ^2 calculat”. Pentru a putea stabili dacă între distribuția colectivității generale și cea a eșantionului observat de noi este sau nu o diferență semnificativă din punct de vedere statistic, este necesar valoarea lui „ χ^2 tabelar”, ținând seama de gradul de libertate și de pragul de semnificație cu care vrem să garantăm semnificația sau lipsa de semnificație dintre cele două distribuții de frecvențe. Prin grad de libertate în tabelul testului χ^2 înțelegem produsul dintre numărul rândurilor tabelului (în care am introdus distribuțiile de frecvență) minus 1 și numărul coloanelor acestui tabel minus 1.

$$GL=(NrR-1)-(NrC-1)$$

În cazurile în care atribuțiile testului nu se respectau, și anume frecvența (numărul de observații) mică, în fiecare celulă a tabelului era de sub 5, sau, pentru tabele mai mari, în care peste 20% din celule aveau valori mai mici de 5, s-a folosit **testul exact Fisher** (Fisher’s Exact Test), recomandat pentru un număr redus de observații.

Testul Student este utilizat când cele două medii care se compară sunt medii de eșantion, stabilim diferența dintre cele două medii: $D = Me_1 - Me_2$. Calculăm apoi eroarea diferenței (σ_D) dintre cele două valori medii:

$$\sigma_D = \pm \sqrt{ES_1^2 + ES_2^2} \tag{2.2}$$

unde:

σ_D = eroarea diferenței

ES_1^2 = eroarea standard a eșantionului unu la pătrat

ES_2^2 = eroarea standard doi la pătrat.

Interpretare:

- “t calculat” > “t tabelar” = diferența **semnificativă** statistic.
- “t calculat” < “t tabelar” = diferență **insemnificativă** statistic.

Deci, pentru identificarea diferențelor statistice în valorile medii, s-a aplicat criteriul t Student, iar în cazurile când se cerea compararea a 3 și mai multe valori, s-a efectuat analiza de varianță (ANOVA) uni-factorială, cu *calculul statisticii F*.

Prin **raportul probabilităților (RP)** s-a estimat gradul de asociere a factorilor genetici și de mediu în inducerea maladiilor inflamatorii intestinale, implementând formula:

$$RP = \frac{a/c}{b/d} = \frac{ad}{bc} \tag{2.3}$$

unde:

a – numărul subiecților din lotul de studiu care au fost expuși factorului de risc;

b – numărul subiecților din lotul de studiu care nu au fost expuși factorului de risc;

c – numărul subiecților din lotul de control expuși factorului de risc;

d – numărul subiecților din lotul de control care nu au fost expuși factorului de risc.

Interpretare:

- $RP=1$ – factorul de expunere este indiferent producerii maladiei;
- $RP >1$ – expunerea reprezintă un *factor de risc* (1,2- 1,6 - risc redus/ 1,7-2,5- risc moderat/ >2,5 - risc înalt);
- $RP <0-1$ – expunerea reprezintă un *factor „protector”* (0,0-0,3 - factor de protecție puternic/ 0,4-0,5 - factor de protecție moderat/ 0,6-0,9 - factor de protecție redus).

Ponderea riscului atribuibil (RA%) reprezintă efectul unui factor în grupul expus sau proporția maladiei în grupul celor expuși care se datorează expunerii.

$$RA\% = \frac{Px(RP - 1)}{1 + Px(RP - 1)} \cdot 100 \quad (2.4)$$

unde:

$RA\%$ - ponderea riscului atribuibil;

RP – raportul probabilităților;

Px – expunerea populației la factorul de risc $Px = c/(c+d)$.

Pentru determinarea factorilor de risc în baza „Tabelului de contingență 2x2” sunt calculați RR (riscul relativ), ÎÎ (intervalul de încredere) etc.

Metoda regresiei logistice a fost aplicată pentru a estima rolul anumitor factori studiați asupra riscului de dezvoltare a maladiei, dar a permis și elaborarea modelului statistic al probabilității declanșării evenimentului în baza criteriilor disponibile, în cercetarea noastră aceștia au fost factorii de risc. Rezultatul analizei logistice regresionale este calculul coeficienților de regresie $b_0, b_1, b_2 \dots b_i$ din formula:

$$y = \beta_0 + \beta_1 x_1 + \beta_2 x_2 + \dots + \beta_i x_i \quad (2.5)$$

unde:

$x_1 \dots x_i$ – variabile independente (factorii de prognostic);

y - logaritmul natural al raportului probabilităților pentru evenimentul studiat.

Probabilitatea acestui eveniment P pentru fiecare subiect al cercetării poate fi calculată după formula:

$$P = \frac{e^y}{1 + e^y} \quad (2.6)$$

unde:

e - constanta matematică, egală cu -2,503.

Prelucrarea statistică a materialului a fost efectuată cu aplicarea setului de programe statistice *SPSS v18.0*, *QUANTO v1.2*, *Review Manager (RevMan) v5.1*, *GMDR software Beta 0.9*.

Curba ROC. Analiza curbelor ROC (Receiver Operating Characteristic) este utilă în interpretarea nivelului de sensibilitate, specificitate și la determinarea valorilor critice, dar compară și eficacitatea diagnostică a diferitor teste. Indicatorul principal de acuratețe diagnostică este *aria sub curba ROC*. Scara pentru a descrie aria sub curbă:

- Aria > 0,9 – excelent,
- 0,9 > Aria > 0,8 – foarte bun,
- 0,8 > Aria > 0,7 – bun,
- 0,7 > Aria > 0,6 – corect (fair),
- Aria < 0,6 – modelul se respinge.

Coeficientul de corelație liniară (simplă sau multiplă) al lui Bravais-Pearson apreciază legătura de dependență dintre două sau mai multe fenomene, sensul și intensitatea acesteia. În seriile statistice simple, când $n < 30$, coeficientul de corelație se obține raportând suma produselor dintre abaterile de la media aritmetică a valorilor frecvențelor primului fenomen și abaterile de la media aritmetică a valorilor frecvențelor celui de al doilea fenomen, la rădăcina pătrată din produsul realizat între suma pătratelor abaterilor de la media aritmetică a valorilor frecvențelor primului fenomen și suma pătratelor abaterilor de la media aritmetică a valorilor frecvențelor celui de al doilea fenomen, cu care se corelează. Valorile coeficientului de corelație oscilează între -1 și $+1$. Pentru interpretarea intensității legăturii de dependență dintre fenomene s-au utilizat următoarele criterii:

- ± 1 – corelație foarte puternică între fenomene;
- $\pm 0,99$ și $\pm 0,70$ corelație puternică;
- $\pm 0,69$ și $\pm 0,30$ corelație medie între fenomene;
- $\pm 0,0$ și $\pm 0,29$ corelație slabă între fenomene;
- 0 denotă că legătura dintre fenomene inexistentă, ele evoluând deci independent unul de altul.

2.5. Concluzii la capitolul 2

1. Cercetarea realizată a inclus un lot de 59 de pacienți cu maladii inflamatorii intestinale, dintre care 46 pacienți suferind de CU și 13 pacienți cu BC, cu vârsta medie de debut de $50,83 \pm 7,02$ de luni, iar cea la stabilirea diagnosticului - de $67,10 \pm 7,75$ luni, raportul băieți/fete fiind 1,07.
2. Pentru aprecierea gradului de activitate a bolii, inclusiv prin spectrul interleukinelor, severitatea leziunilor endoscopice și histologice, pacienții au fost evaluați prin metode generale și metode speciale.
3. Managementul terapeutic a fost elaborat conform recomandărilor ECCO, 2014, și în conformitate cu Protocolul Clinic Național, 2016. Terapia de inducere a remisiunii clinice a inclus 5-ASA, glucocorticosteroizi, imunosupresoare, în dependență de activitatea clinică, iar în menținerea remisiunii - 5-ASA și imunosupresoare.
4. Metoda regresiei logistice a fost aplicată pentru estimarea riscului atribuabil factorilor de risc, curba ROC pentru aprecierea eficienței modelului de triere a pacienților la nivelul asistenței medicale primare, iar coeficientul de corelare Pearson (r) pentru a aprecia corelația dintre activitatea clinică, interleukine, leziunile endoscopice și histologice.

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

3.1. Aspecte epidemiologice

Conform *Organizației Europene de Studiere a Bolii Crohn și 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 (Figura 3.1). 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 [25].

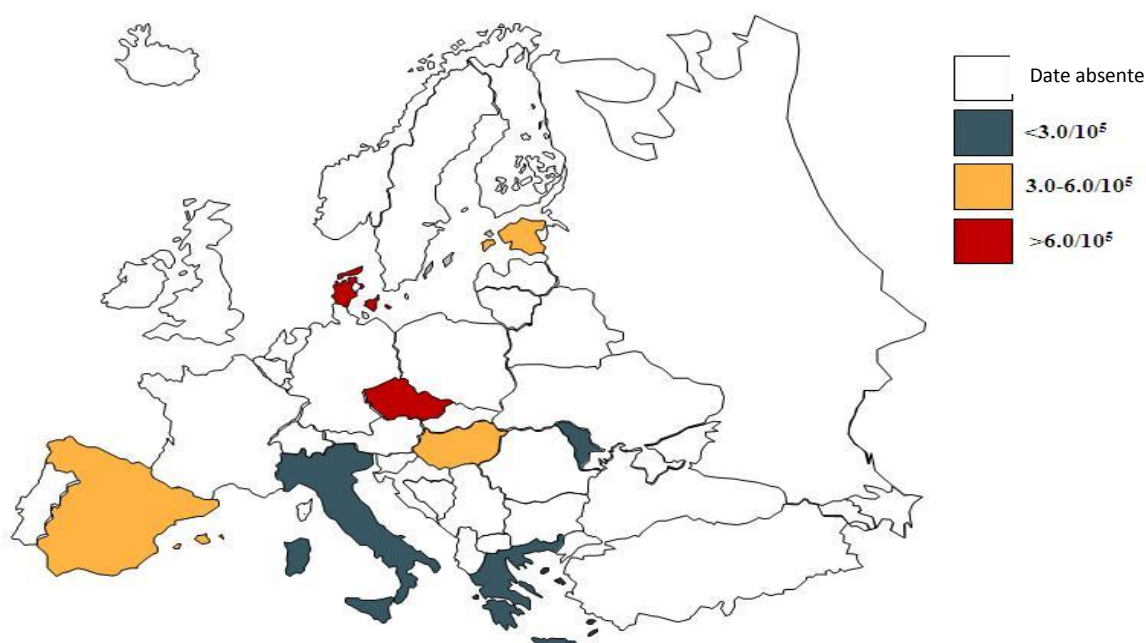


Fig. 3.1. Datele studiului EpiCom, 2010, vizând populația pediatrică (la 100 mii populație).

La nivel național, incidența bolilor inflamatorii intestinale relevă un trend pozitiv, pe o perioadă de 10 ani, atât printre populația pediatrică, cât și la cea adultă, de la 0,1 cazuri la 10 mii persoane, estimată la sfârșitul anului 1994 printre copii și 0,5 cazuri la 10 mii persoane adulte până la 0,3 cazuri la 10 mii de copii, și respectiv, 0,7 cazuri la 10 mii de adulți - în 2014 (Figura 3.2). Prevalența se remarcă printr-o creștere nesemnificativă, fiind la sfârșitul anului 1994 de 0,5 cazuri la 10 mii în populația pediatrică și de 4,8 cazuri la 10 mii de populație adultă, iar în 2014 – 0,8 cazuri la 10 mii de copii și, respectiv, 3,1 cazuri la 10 mii de persoane adulte (Figura 3.3) [12,16].

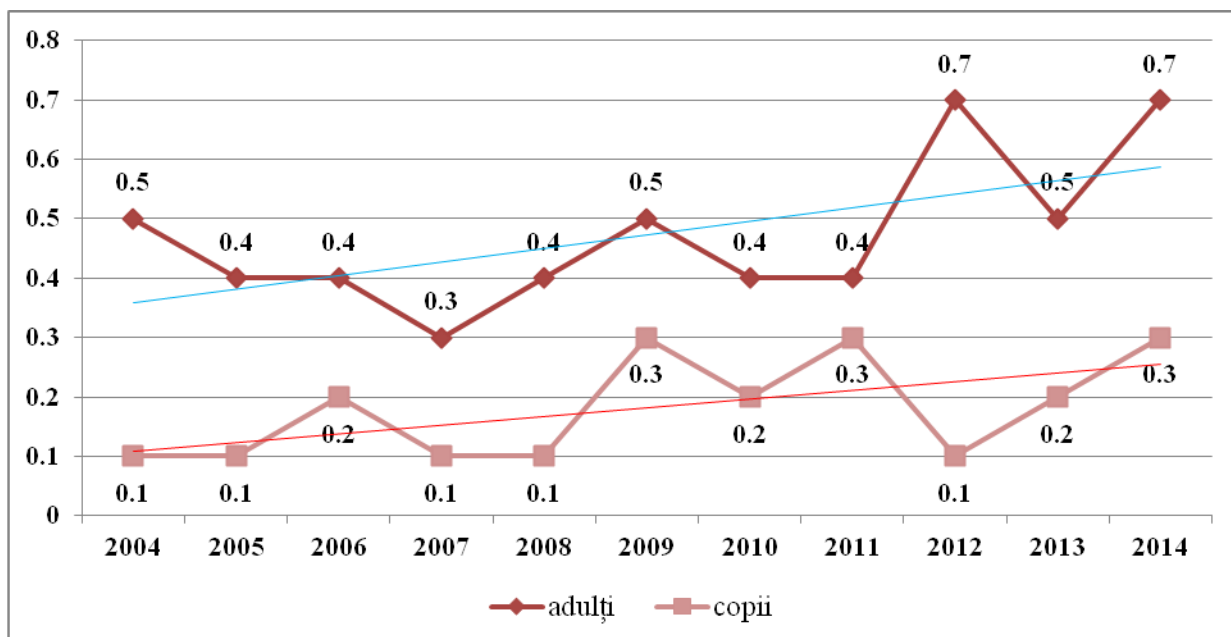


Fig. 3.2. Incidența bolilor inflamatorii intestinale la copii și adulți în Republica Moldova, în perioada 2004 – 2014 (la 10 mii populație).

Prevalența la copii (la 10 mii populație) BII este maximă (2,70-4,30) în raioanele Ocnîța și Căușeni, urmează indicii de 1,60-2,70 la Telenești, Hâncești, Ștefan-Vodă; de 0,90-1,60 - la Edineț, Soroca, Chișinău; de 0,40-0,90 – la Florești, Glodeni, Călărași, Anenii-Noi, Ialoveni, Leova, Ceadâr-Lunga, Taraclia, iar lipsa cazurilor s-a estimat la Briceni, Dondușeni, Râșcani, Drochia, Râșcani, Bălți, Sângerei, Șoldănești, Rezina, Fălești, Orhei, Dubăsari, Criuleni, Strășeni, Ungheni, Nisporeni, Cimișlia, Basarabeasca, Comrat, Cantemir, Cahul, Vulcănești.

Prevalența la adulți este relevantă la Ungheni, Călărași, Anenii-Noi, Ștefan-Vodă, Basarabeasca (2,70-4,30), urmează cea de 1,60-2,70 Edineț, Soroca, Telenești, Strășeni, Leova, Comrat, 0,90-1,60 – Drochia, Florești, Dubăsari, Criuleni, Hâncești; 0,40-0,90 – Dondușeni, Râșcani, Orhei, Nisporeni, Vulcănești și prevalență negativă avem în Ocnîța, Briceni, Glodeni, Fălești, Bălți Sângerei Șoldănești, Rezina, Chișinău, Ialoveni, Căușeni, Cimișlia, Cantemir, Cahul, Ceadâr-Lunga, Taraclia.

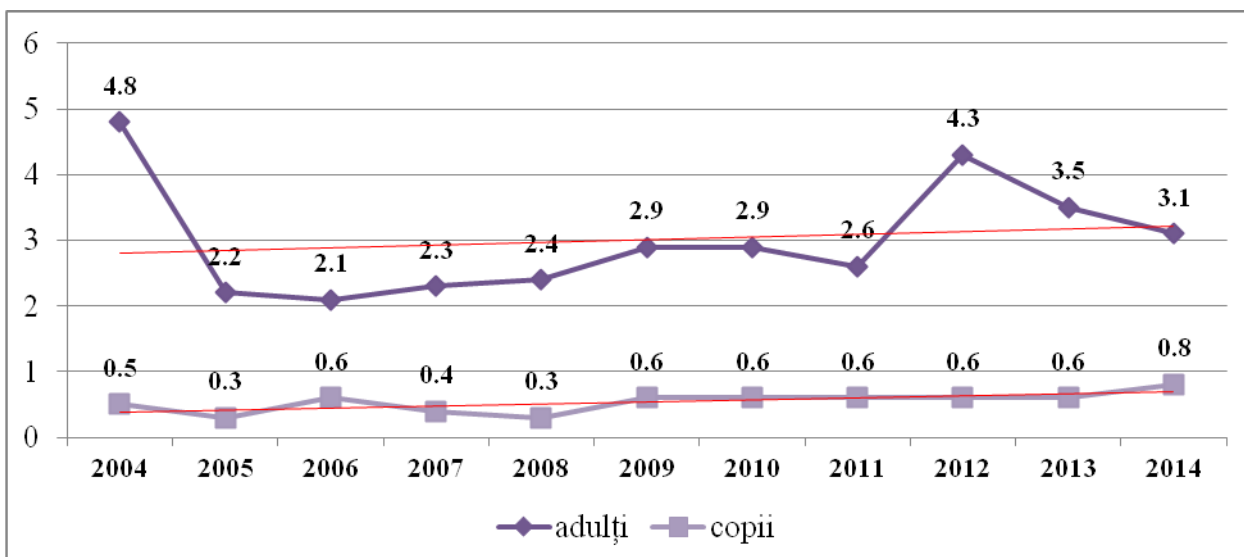


Fig. 3.3. Prevalența bolilor inflamatorii intestinale, la copii și adulți, în Republica Moldova, perioada 2004 – 2014 (la 10 mii populație).

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

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. Astfel, factorii de risc elucidați corespund anchetei EpiCom-study, ce include: anamneza eredocolaterală, factorul alimentar, respectarea calendarului de vaccinare, factorul medicamentos, factorul igienic precar, starea psihoemoțională (vezi Tabelul 3.1).

Anamneza eredocolaterală a fost cercetată la 14 pacienți (23,7%), dintre care 12 copii (26,1%, $p < 0,001$) cu colită ulceroasă și 2 copii (15,3%, $p < 0,05$) cu boala Crohn – figura 3.5, 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 maladii, RA 49,5% (Figura 3.4). Anamneza eredocolaterală pozitivă a fost remarcată la 9 mame (15,2%, $p < 0,01$), la 6

frați și/sau surori (10,1%, $p < 0,05$), iar între celelalte apartenențe n-au fost semnalate diferențe statistic semnificative.

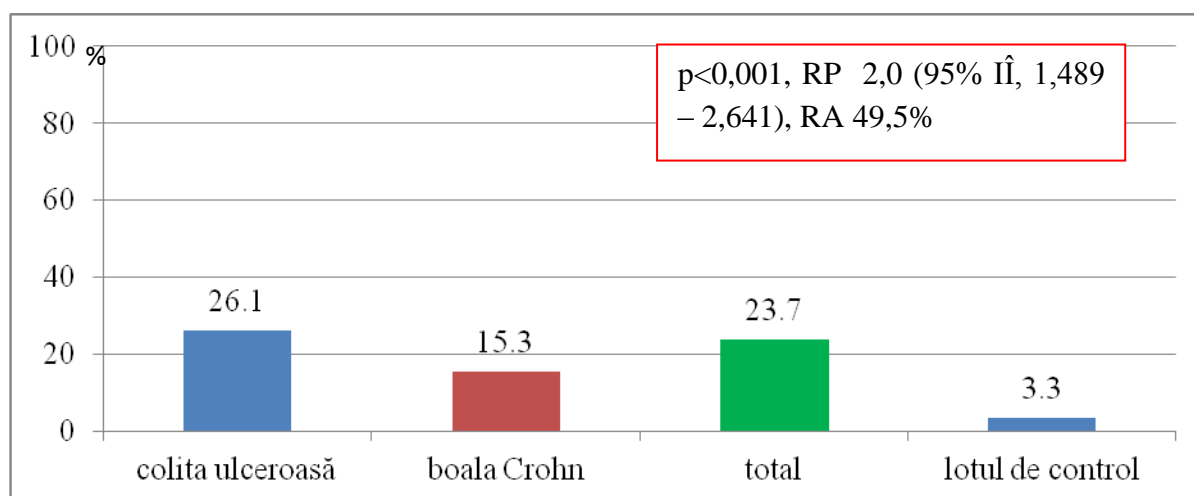


Fig. 3.4. Anamneza eredocolaterală, la copii incluși în studiu (%).

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 contra rujeolei [11]. 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 de cazuri (79,6%) ale lotului de studiu, iar în lotul de control – în 44 (74,5%) cazuri, însă cu o structură neomogenă a condițiilor incluse de acest factor. Astfel, alimentația naturală în lotul de studiu s-a constatat la 23 (38,9%) copii (colită ulceroasă aveau 18 (39,1%) din aceștia și boală Crohn – 5 (38,4%) copii. În lotul de control erau 45 (76,2%) asemenea copii, $p < 0,001$. Alimentația naturală constituie un factor protectiv în inducerea bolii inflamatorii intestinale, riscul relativ de a dezvolta BII fiind de 2,12 ori mai mic (95% Î, 0,323 – 0,683) la copiii aflați la alimentație naturală.

Tabelul 3.1. Factorii de risc elucidați în loturile de studiu.

Factorii	Lotul de studiu						Lotul C		χ^2	p	p A/C	p B/C
	Lotul A		Lotul B		Total		n	%				
	n	%	n	%	n	%						
Anamneza eredocolaterală compromisă (rude gr. I)	12	26,09	2	15,38	14	23,73	2	3,39	11,40	<0,01	>0,05	>0,05
Vaccinuri	25	54,35	11	84,62	36	61,02	47	79,66	9,36	<0,01	>0,05	>0,05
Factorul alimentar	35	76,09	12	92,31	47	79,66	44	74,58	1,94	>0,05	>0,05	>0,05
- <i>alimentația naturală</i>	18	39,13	5	38,46	23	38,98	45	76,27	20,92	>0,001		
- <i>alimentația artificială</i>	22	47,83	7	53,85	29	49,15	7	11,86				
- <i>alimentația mixtă</i>	6	13,04	1	7,69	7	11,86	7	11,86				
- diversificare incorectă	18	39,13	3	23,08	21	35,59	24	40,68	1,43	>0,05	>0,05	>0,05
- legume, fructe consum zilnic	34	73,91	8	61,54	42	71,19	41	69,49	0,78	>0,05	>0,05	>0,05
- fast-food săptămânal	7	15,22	2	15,38	9	15,25	15	25,42	1,88	>0,05	>0,05	>0,05
Factorul medicamentos	18	39,13	7	53,85	25	42,37	10	16,95	10,19	<0,01	<0,05	<0,05
Antibiotice	17	36,96	7	53,85	24	40,68	7	11,86	14,13	<0,01	<0,05	<0,05
- cefalosporine	17	36,96	7	53,85	24	40,68	4	6,78	20,32	<0,001	<0,05	<0,05
- 1 cură	7	41,18	2	28,57	9	37,50	3	75,00	2,29	>0,05	>0,05	>0,05
- 2 cure	10	58,82	5	71,43	15	62,50	1	25,00			>0,05	
- Ampicilină	4	8,70	1	7,69	5	8,47	3	5,08	0,55	>0,05	>0,05	>0,05
antiinflamatoare nesteroidiene	13	28,26	5	38,46	18	30,51	3	5,08	13,75	<0,01	<0,05	<0,05
Operații	5	10,87	1	7,69	6	10,17	10	16,95	1,24	>0,05	>0,05	>0,05
- tonzilectomie	3	6,52			3	5,08	5	8,47	1,21	>0,05	>0,05	>0,05
- apendectomie	2	4,35	1	7,69	3	5,08	5	8,47	0,71	>0,05	>0,05	>0,05
Stresul	8	17,39	6	46,15	14	23,73	9	15,25	6,69	<0,05	<0,05	<0,05
Igiena precară	17	36,96	7	53,85	24	40,68	47	79,66	19,91	<0,001	>0,05	>0,05
Infecție confirmată	4	8,70	1	7,69	5	8,47	7	11,86	0,38	>0,05	>0,05	>0,05

Alimentația artificială a sugarilor s-a constatat la 29 (9,1%) cazuri din lotul de studiu alimentație mixtă urmau 7 (11,8%) copii, în lotul de control alimentația artificială și cea mixtă a fost prezentă la câte 7 (11,8%) cazuri. S-a dedus că doar alimentația artificială s-a conturat că poate crește de 2,2 ori (95% ÎÎ, 1,588 – 3,054) probabilitatea de inducere a BII, RA 54,6% (Figura 3.5). Diversificarea incorectă ca timp și componență a fost atestată la 38 (59,3%) copii în 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%.

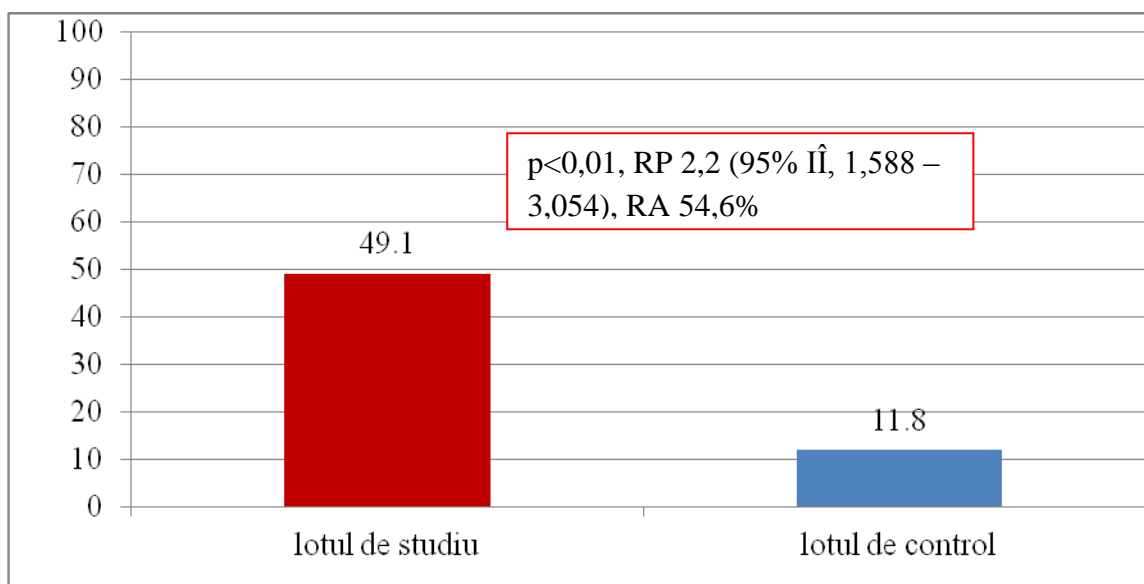


Fig. 3.5. Alimentația artificială ca factor de risc pentru BII (%).

Consumul zilnic de legume și fructe s-a atestat la 42 (71,1%) copii din lotul de studiu și la 41 (69,4%) din lotul de control, consumul săptămânal de fast-food era prezent în lotul de studiu la 9 copii (15,2%), iar în lotul de control – la 15 (25,4%), fără diferențe statistic semnificative ($p>0,05$).

Factorul medicamentos (antibiotice, AINS) a fost reliefat în 25 (42,3%) de cazuri din lotul de studiu (lotul A – 18 cazuri, 53,8%, și lotul B – 7 cazuri, 53,8%), iar în lotul de control – la 10 cazuri (16,9%), $p<0,001$; riscul relativ de dezvoltare a patologiei este crescut de 1,7 ori (95% ÎÎ, 1,250 – 2,432), RA 42,6%. Deoarece repartiția pe vârste este variată, ne-am orientat ca vector de cercetări spre evidențierea corelației dintre vârsta pacienților și administrarea medicamentelor. În conformitate cu datele redată în figura 3.9, diferențe statistic semnificative au fost constatate între grupele de vârstă și administrarea atât a cefalosporinelor, cât și a AINS ($p<0,01$).

Din datele prezentate în figura 3.6 rezidă, că factorul medicamentos, și anume antibioticele și AINS, sunt implicate, în special la copiii de până la 6 ani (72 luni), până la 2 ani – 24 copii (13 (61,9%) medicați cu cefalosporine și 11 (52,3%) – cu AINS), iar de la 3-6 ani – 15 copii (9 (52,9%) medicați cu cefalosporine și 6 (35,2%) – cu AINS). Aceste date confirmă administrarea nejustificată a antibioticelor și antipireticelor la copiii de până la 5 ani.

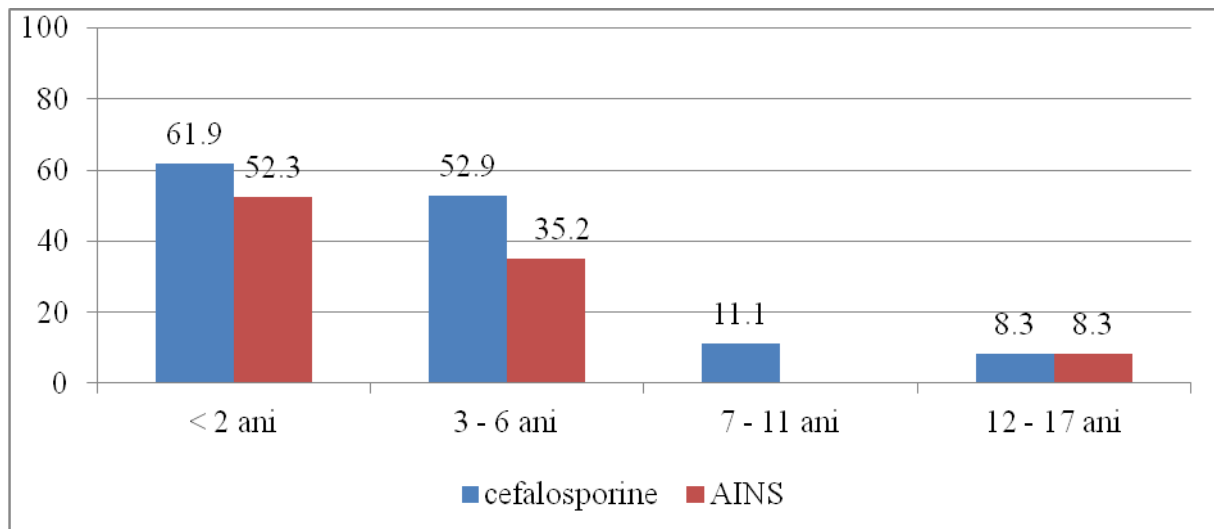


Fig. 3.6. Administrarea antibioticelor și AINS în dependență de vârstă, ca factor de risc pentru BII (%).

Ținând cont de faptul că 24 (40,6%) pacienți din lotul de studiu și 7 (11,8%) din lotul de control ($p < 0,001$) au declarat, că li s-au administrat antibiotice, am fost interesați să precizăm numărul de cure administrate. Astfel, 1 cură de cefalosporine li s-au administrat la 9 (37,5%) copii cu BII și la 3 (75%) din lotul de control, iar câte 2 cure ar fi urmat 15 (62,5%) și, respectiv, 1 (25%) copil, însă fără semnificație statistică între grupuri. 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, $p > 0,05$. Estimarea riscului relativ al cefalosporinelor a reliefat creșterea de 2,02 a riscului (95% ÎÎ, 1,633 – 2,975), RA de 54,6%, la fel și AINS cresc de 2,02 riscul apariției patologiei (95% ÎÎ, 1,516 – 2,712), RA de 50,6% (Figura 3.7).

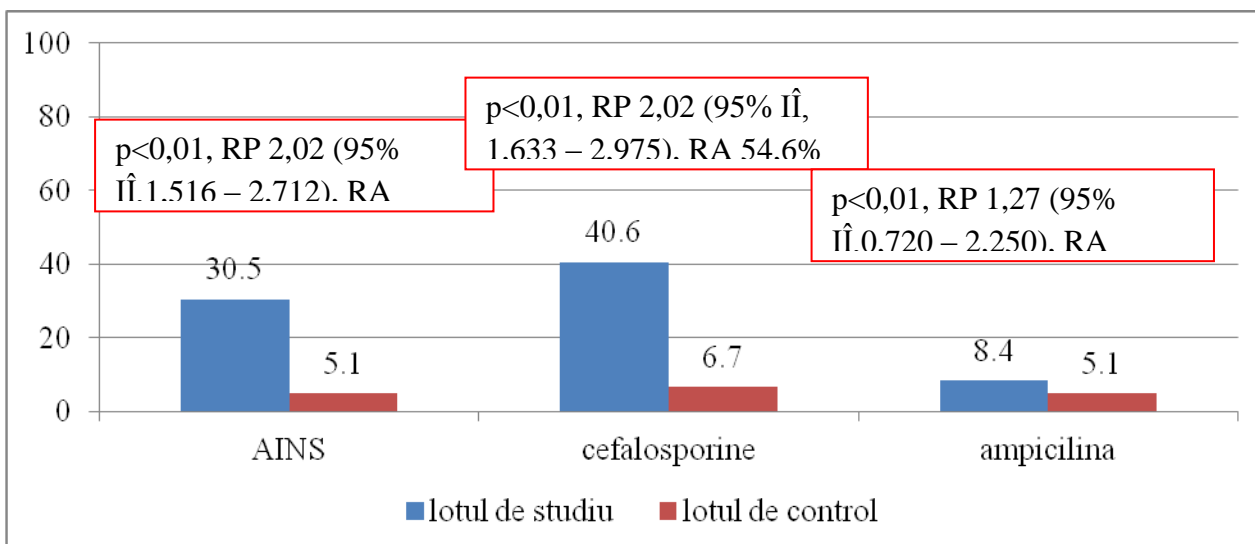


Fig. 3.7. Factorul medicamentos ca factor de risc pentru BII (%).

Un factor protectiv în apariția bolilor inflamatorii intestinale sunt *apendectomia și tonsilectomia*, însă impactul calculat s-a dovedit nesemnificativ în studiul nostru (în lotul de studiu au fost 6 (10,1%) asemenea copii și 10 (16,9%) în lotul de control, $p>0,05$).

Rolul stării psihoemoționale, și anume impactul stresului (divorțul părinților, situații conflictuale la grădiniță, școală, 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 boala Crohn 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 maladiile inflamatorii intestinale, loturile s-au repartizat neuniform (Figura 3.8). 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 factorul 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 bolilor inflamatorii intestinale. Riscul relativ calculat este de 2,02 (95% ÎÎ, 1,528 – 3,177), RA 54,6%.

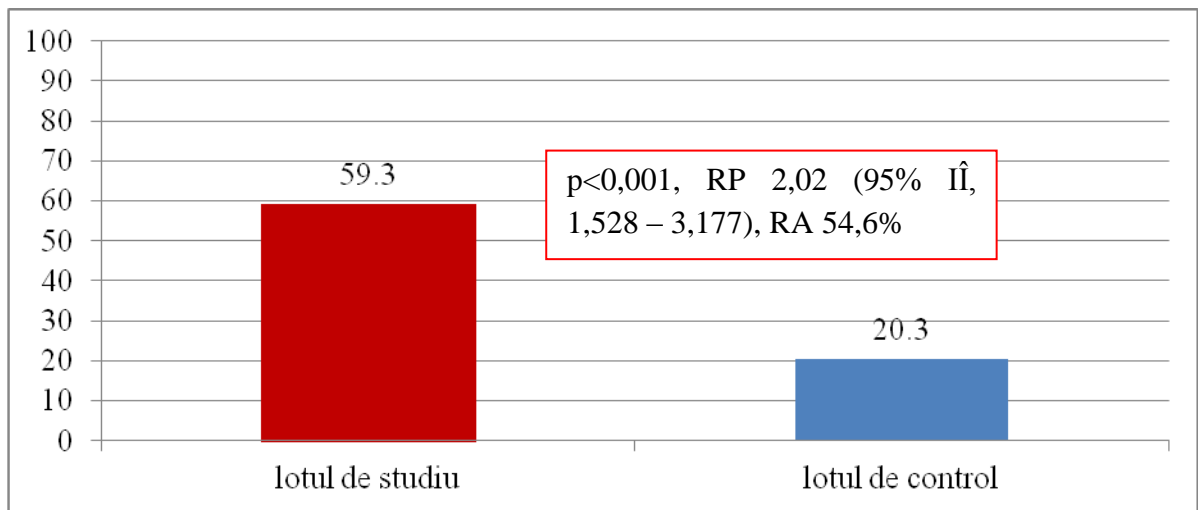


Fig. 3.8. Factorul igienei precare ca factor de risc pentru BII (%).

Probabilitatea apariției fenomenului, estimată prin prisma factorilor cu rol în declanșarea maladiilor cronice inflamatorii intestinale, este redată în Tabelul 3.2.

Tabelul 3.2. Factorii cu rol estimat de studiu prezent, în dezvoltarea bolilor inflamatorii intestinale.

	Lotul de studiu	Lotul de control	RR	95% Î	RA%
Alimentația artificială	29	7	2,2	1,588 – 3,054	54,6
Factorul igienic precar	35	12	2,02	1,528 – 3,177	54,6
Cefalosporinele	24	4	2,02	1,633 – 2,975	54,6
AINS	18	3	2,02	1,516 – 2,712	50,6
Anamneza eredocolaterală compromisă	14	2	1,98	1,489 – 2,641	49,5
Antibioticele	24	7	1,92	1,399 – 2,647	48,0
Factorul medicamentos	25	10	1,74	1,250 – 2,432	42,6
Starea psihoemoțională	14	9	1,28	0,870 – 1,898	22,2
Ampicilina	5	3	1,27	0,720 – 2,250	21,4
Diversificarea incorectă	38	35	1,11	0,761 – 1,635	10,3

3.3. Particularitățile clinico-evolutive

Variabilitatea vârstei de debut malativ, evoluția simptomelor intestinale, cât și a celor extra-intestinale determină diverse „pattern-uri” de prezentare clinică. Manifestările clinice atestate la pacienții cu maladii inflamatorii intestinale sunt redată în tabelul 3.3.

Tabelul 3.3. Manifestările clinice semnalate în debutul maladiilor inflamatorii intestinale.

Parametrii evaluați	Lotul A n=46		Lotul B n=13		Total n=59		χ^2	p	Lotul A/B
	n	%	n	%	n	%			
Rectorație	40	86,9	3	23,1	43	72,8	20,92	<0,001	<0,05
Diaree	41	89,1	12	92,3	53	89,8	2,57	>0,05	>0,05
Durere abdominală	17	36,9	11	84,6	28	47,4	9,23	<0,01	<0,05
Retard staturo-ponderal	8	17,3	9	69,2	17	28,8	13,27	<0,001	<0,05
Pierdere în greutate	4	8,7	4	30,7	8	13,5	4,21	<0,05	<0,05
Inapetență	29	63	7	53,8	36	61	6,74	>0,05	>0,05
Febră	12	26,1	3	23,1	15	25,4	0,04	>0,05	>0,05
Mucus în scaun	27	58,7	10	76,9	37	62,7	1,44	>0,05	>0,05
Puroi în scaun	-	-	1	7,6	1	1,6	3,59	>0,05	>0,05
Tenesme	16	34,7	8	61,5	24	40,6	3,00	>0,05	>0,05
Senzație de golire incompletă	16	34,7	9	69,2	25	42,3	4,92	<0,05	<0,05
Balonare	21	45,6	9	69,2	30	50,8	2,25	>0,05	>0,05
Meteorism	7	15,2	6	46,1	13	22	5,64	<0,05	<0,05
Garguimente intestinale	23	50	11	84,6	34	57,6	4,97	<0,05	<0,05
Constipație	5	10,8	0	0	5	8,4	1,54	>0,05	>0,05

Pornind de la premisa că intervalul între debutul manifestărilor clinice și inițierea tratamentului variază în limite mari - de la 5 luni până la 2 ani, am analizat manifestările clinice din debutul bolii, pentru a facilita diagnosticul timpuriu al maladiilor inflamatorii intestinale, în special la nivelul asistenței medicale primare.

Din cele prezentate pe figura 3.9 rezidă că diareea a fost prezentă în 53 (89,8%) cazuri, scaunul cu sânge – în 43 (72,8%), durerea abdominală – în 28 (47,4%), retardul staturo-ponderal – în 17 (28,8%), pierderea în greutate – în 8 (13,5%) cazuri ($p<0,05$), la acestea se asociază și alte simptome: garguimente intestinale - 34 (57,6%) cazuri, senzația de golire incompletă, după defecație - 25 (42,3%), meteorismul - 13 (22%) cazuri, $p<0,05$.

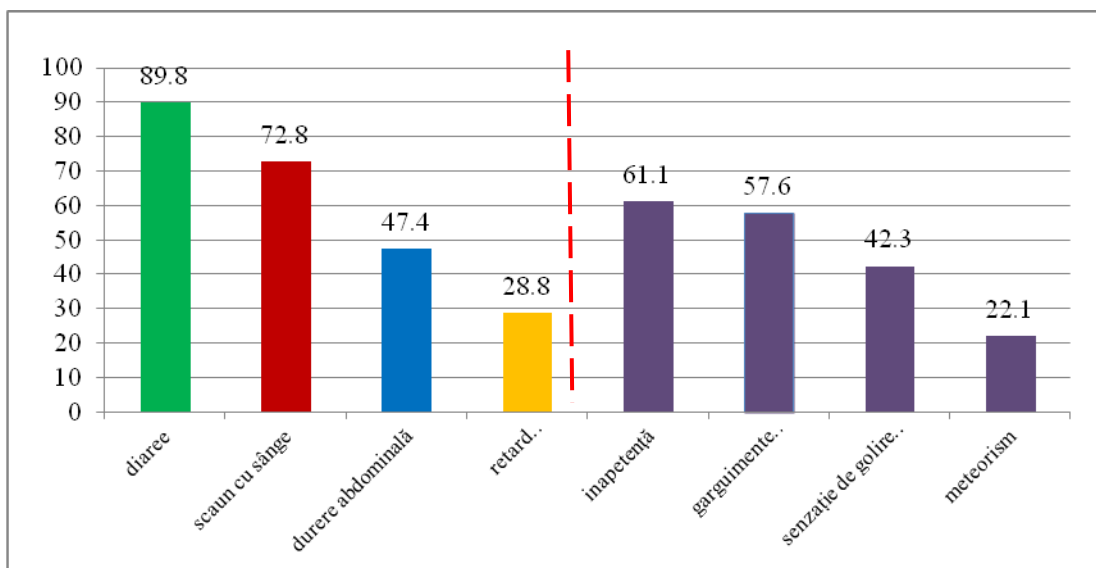


Fig. 3.9. Manifestările clinice, la copii cu BII (%).

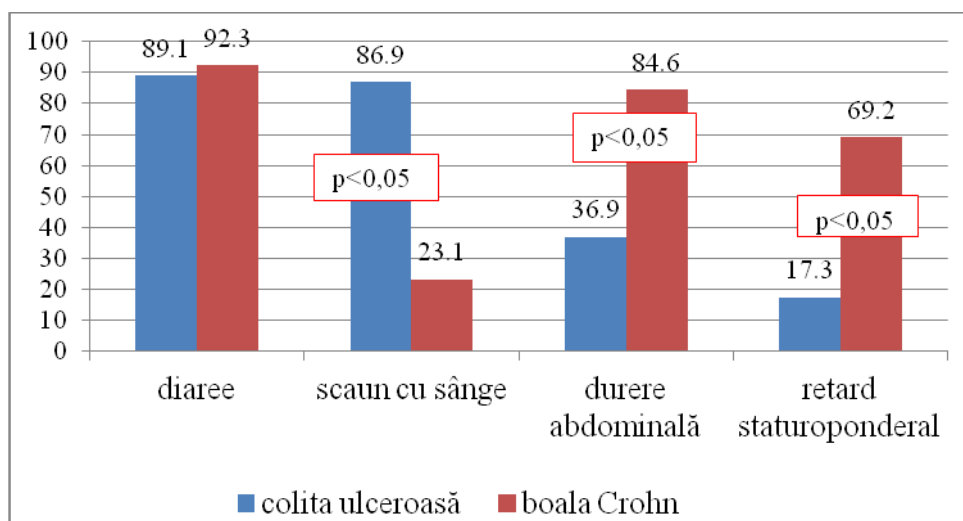


Fig. 3.10. Ponderea manifestărilor clinice, în funcție de entitatea nozologică (%).

Analiza comparată prin prisma manifestărilor clinice între grupuri a delimitat diferențe semnificative după astfel de simptome ca: rectoragia, durerea abdominală și retardul stauroponderal – Figura 3.10. Astfel, scaunul cu sânge a fost semnalat la 40 (86,9%) pacienți cu colită ulceroasă și doar la 3 (23,1%) pacienți cu boala Crohn, diferența indicând o valoare statistică semnificativă, $p < 0,05$. Durerea abdominală a fost remarcată la 17 (36,9%) copii cu colita ulceroasă, iar în boala Crohn – la 11 (84,6%) pacienți $p < 0,05$, la fel, și retardul staturo-ponderal este predominant la copiii cu boala Crohn – 9 (69,2%) pacienți și, respectiv, 8 (17,3%) copii cu colită ulceroasă, $p < 0,05$. Diareea a fost apreciată cu aceeași frecvență în ambele loturi de studiu,

fără diferențe statistic semnificative, $p > 0,05$; în cazul copiilor cu colită ulceroasă aceasta a fost prezentă la 41 (89,1%), iar în boala Crohn a fost notată în 12 (92,3%) cazuri. Câte 0-2 scaune produc 5 copii, 9,2% (CU 3 copii, 7,3% și BC 2 copii, 15,3%), 3-5 scaune - 25 copii, 46,3% (CU 20 copii, 48,7% și BC 5 copii, 38,4%), 6-8 scaune – 20 (37,1%) copii (CU - 16 copii, 39,1%, și BC - 4 copii, 30,7%) și mai mult de 8 scaune – 4 (7,4%) copii (CU 2 copii, 4,8% și BC 2 copii, 15,3%).

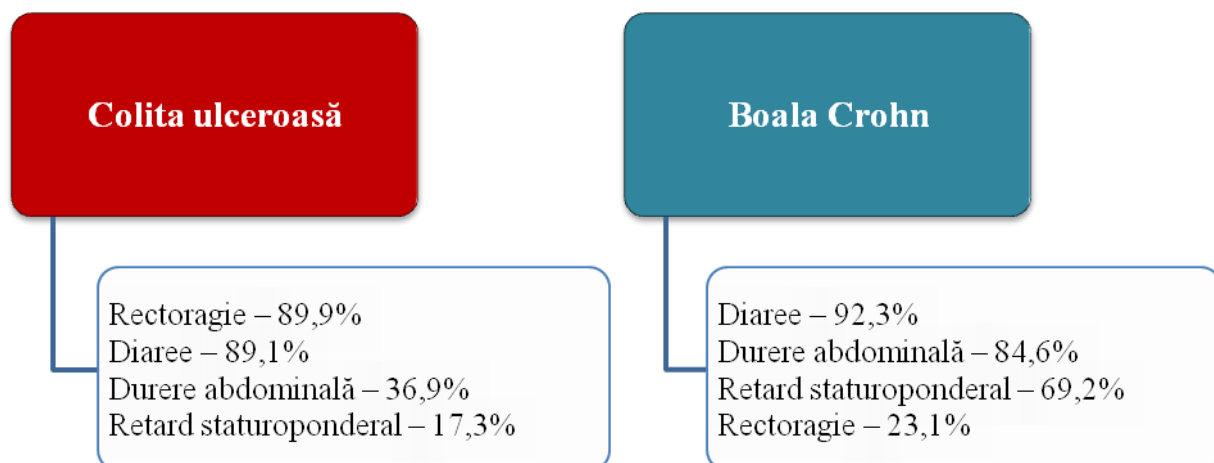


Fig. 3.11. Manifestările clinice în colita ulceroasă și boala Crohn (%).

Cuantificând în succesivitate rezultatele obținute, putem reitera ponderea de frecvență a manifestărilor clinice, în boala Crohn – diareea, durerea abdominală, retardul staturo-ponderal, rectoragia, iar în colita ulceroasă acestea sunt rectoragia, diareea, durerea abdominală, retardul staturo-ponderal (Figura 3.11).

Indicele pediatric de activitate al 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 – Figura 3.12.

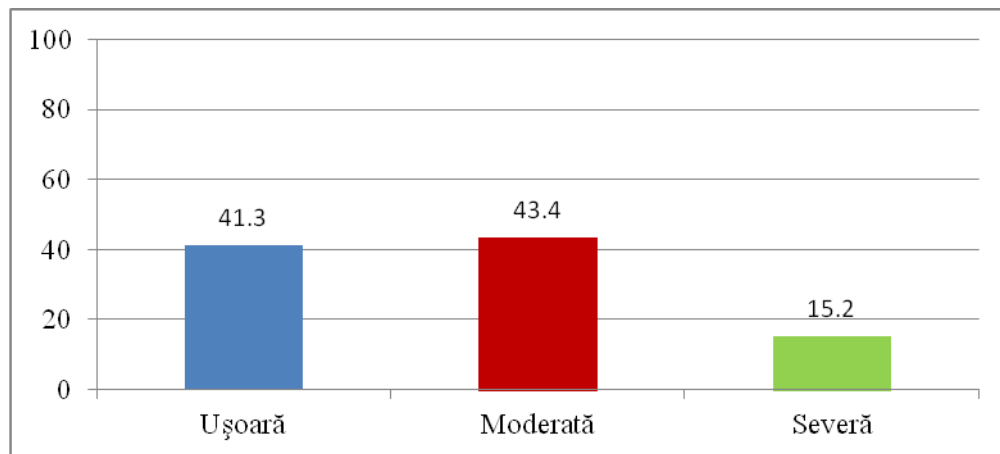


Fig. 3.12. PUCAI, 1-a zi de evaluare (%).

Criteriile de includere au fost durerea abdominală ce s-a caracterizat prin intensitate ușoară în 32 (69,5%) de cazuri, iar în 12 (26,1%) cazuri aceasta a fost intensă.

Rectoragiile s-au evidențiat de la strie, până la picături de sânge, fiind minime la 29 (63,1%) copii, moderate la 9 (19,5%), abundente la 6 (13,1%) și doar 2 (4,3%) copii n-au acuzat scaun cu sânge.

Tabelul 3.4. Indicele pediatric de activitate al colitei ulcerose.

Criterii	Parametri		1 zi de evaluare	
			n	%
Dureri abdominale	– absente	0	2	4,3
	– ușoare	5	32	69,5
	– intense, nocturne	10	12	26,1
Rectoragii	– absente	0	2	4,3
	– hemoragii minime (<50%)	10	29	63
	– hemoragii moderate	20	9	19,5
	– hemoragii abundente (>50%)	30	6	13
Consistența scaunului	– format	0	0	0
	– semiformat	5	36	78,2
	– aform	10	10	21,7
Numărul de scaune în zi	– 0-2	0	0	0
	– 3-5	5	28	60,8
	– 6-8	10	13	28,2
	– >8	15	5	10,8
Scaun nocturn	– nu	0	24	52,1
	– da	10	22	47,8
Starea generală	– bună, activități nelimitate	0	17	36,9
	– gravitate medie, ocazional	5	22	47,8
	– gravă, limitarea frecvență a activităților	10	7	15,2

Consistența scaunelor în 36 (78,2%) de cazuri a fost semiformat și în 10 (21,7%) - neformat. Numărul de scaune a variat: 3-5 scaune la 28 copii (60,8%), 6-8 scaune 13 copii (28,2%), mai mult de 5 scaune 5 copii (10,8%). Un criteriu important de gravitate este scaunul nocturn, invocat de 22 copii (47,8%). În pofida simptomatologiei nominalizate, 17 pacienți (36,9%) și-au calificat starea generală ca bună și cu activități nelimitate, 22 pacienți (47,8%) au prezentat stare de gravitate medie, cu activități ocazional limitate și 7 pacienți (15,2%) au acuzat limitarea frecventă a activităților, starea lor generală fiind una gravă (tabelul 3.4).

Indicele pediatric abreviat de activitate al bolii Crohn (abbrPCDAI) a reliefat predominarea activității moderat severe - în 7 (53,8%) cazuri și 6 cazuri (46,1%) de activitate ușoară – Figura 3.13.

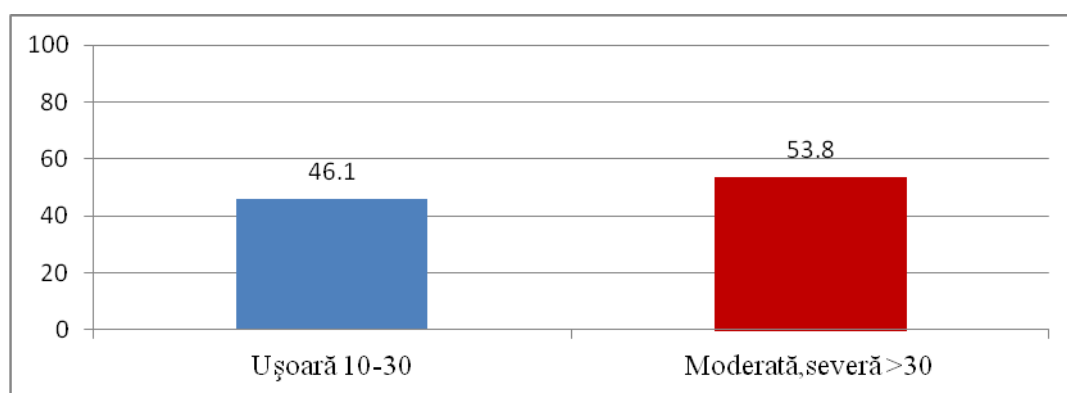


Fig. 3.13. abbrPCDAI, 1-a zi de evaluare (%).

Durerea abdominală a fost calificată ca ușoară, fără afectarea activității cotidiene de 5 copii (38,4%) și intensă, cu afectarea activităților, nocturne de 8 copii (61,5%). Numărul de scaune s-a caracterizat prin hemoragii abundente sau 6 scaune lichide la 7 copii (53,8%), ulterior 5 copii (38,4%) au acuzat 2 scaune semiformate, cu striuri sau 2-5 scaune lichide și doar 1 pacient (7,6%) a avut 1 scaun lichid, fără sânge. Starea generală a pacienților a fost etichetată ca fiind de gravitate medie, activitățile cotidiene fiind ocazional afectate în 5 cazuri (38,4%), iar starea generală satisfăcătoare și cea gravă au acumulat câte 4 cazuri (30,7%). Printre devierile de greutate au predominat pacienții cu retard de 1-9% la 8 cazuri (61,5%), apoi 4 pacienți (30,7%) cu curba ponderală stagnantă și 1 pacient (7,6%) a avut retard ponderal 10%. Criteriile ce țin de talie, atât la emiterea diagnosticului și după inițierea tratamentului, n-au conturat deviații de la normă. Formele severe cu afectarea perirectală n-au fost înregistrate (tabelul 3.5).

Tabelul 3.5. Indicele pediatric abreviat de activitate al bolii Crohn.

Criterii	Parametri	1 zi, de evaluare		
		n	%	
Dureri abdominale	– Absente	0	-	-
	– Ușoare, nu afectează activitatea cotidiană	5	5	38,4
	– Intense, cu afectarea activităților, nocturne	10	8	61,5
Numărul de scaune	– 0-1, lichide, fără sânge	0	1	7,6
	– 2, semiformate, cu striuri sau 2-5 scaune lichide	5	5	38,4
	– Hemoragii abundente sau > 6 scaune lichide	10	7	53,8
Starea generală	– Bună, activități nelimitate	0	4	30,7
	– Gravitate medie, ocazional se afectează activitățile	5	5	38,4
	– Gravă, limitarea frecventă a activităților	10	4	30,7
Greutatea	– Curbă ponderală în creștere sau stagnantă	0	4	30,7
	– Greutate stagnată, retard de 1-9%	5	8	61,5
	– Retard ponderal > 10%	10	1	7,6
Talia la stabilirea diagnosticului	– Scădere de < 1 scară (1 scară = 2 percentile)	0	13	100
	– Scăderea cu 1-2 scări	5	0	0
	– Scăderea > 2 scări	10	0	0
Talia după inițierea tratamentului	– > - 1 DS (deviere sigmală)	0	13	100
	– < - 1 DS > - 2 DS	5	0	0
	– > - 2 DS	10	0	0
Afectare perirectală	– Fără afectare sau papiloame cutanate	0	13	100
	– 1-2 fistule indolore, cu drenaj	5	0	0
	– Fistule active, cu drenaj, dureri la palpare sau abces	10	0	0
Manifestări extraintestinale	– Absente	0	2	15,3
	– 1 manifestare	5	1	7,6
	– \geq 2 manifestări	10	10	76,9

Durerea abdominală este un prim criteriu de includere în indicatorii de activitate a BII, dar și unul din simptomele cu o înaltă pondere de adresabilitate după asistență medicală, în special printre populația pediatrică, însă pentru a evidenția posibilitatea parametrilor specifici maladiilor inflamatorii intestinale, am continuat cercetarea prin evaluarea minuțioasă a durerii abdominale incluse în criteriile de diagnostic, redate în tabelul 3.6.

Așadar, am înregistrat că 28 (47,4%) pacienți cu BII au acuzat durere abdominală, dominând în lotul B – 11 (84,6%) copii, comparativ cu lotul A – 17 cazuri (36,9%), $p < 0,001$. Conform, localizării, per total, durerea abdominală a predominat în mezogastru - 18 (30,5%) pacienți, dar s-au evidențiat și diferențe statistice semnificative între loturile A și B, 11 (84,6%) pacienți cu boala Crohn și respectiv 7 (15,2%) pacienți cu colită ulceroasă, $p < 0,05$. Urmează

localizarea indefinită a durerii abdominale cu 11 (36,6%) cazuri în total, 2 (15,3%) cazuri în lotul BC și 9 (52,9%) în lotul de CU (diferențele sunt de valoare statistică semnificativă între loturile A și B; $p < 0,05$). Mai puțin semnificative au fost durerile localizate în flancul stâng și infraabdominal, câte 5 (8,4%) cazuri în fiecare din loturile A și B.

Tabelul 3.6. Particularitățile durerii abdominale, la pacienții cu BII.

Parametrii evaluați	Total		Lotul A		Lotul B		χ^2	p A/B
	n	%	n	%	n	%		
Durere abdominală	28	47,4	17	36,9	11	84,6	17,24	<0,001
<i>Localizare</i>								
– mezogastru	18	30,5	7	15,2	11	84,6	23,02	<0,01
– flancul stâng	5	8,4	3	6,5	2	15,3	1,02	>0,05
– infraabdominală	5	8,4	2	4,3	3	23,1	4,58	>0,05
– indefinită	11	36,6	9	52,9	2	15,3	0,73	<0,05
<i>Intensitate</i>								
– minimă	1	3,3	1	5,8	0	0	13,6	>0,05
– moderată	21	70	12	70,5	9	69,2	20,1	>0,05
– intensă	8	26,6	4	23,5	4	30,7	7,9	>0,05
<i>Exacerbare</i>								
– alimentația	19	63,3	10	58,8	9	69,2	10,47	<0,01
– actul de defecație	25	42,3	15	32,6	10	76,9	8,15	<0,01
– emoțiile	8	13,5	2	4,3	6	46,1	15,11	<0,01
– efortul fizic	9	15,2	2	4,3	7	53,8	12,9	<0,05
<i>Atenuare</i>								
– după actul de defecație	25	42,3	15	32,6	10	76,9	20,5	<0,05

Motivele unei astfel de distribuiri a durerii abdominale, conform localizării, probabil distinctă pentru populația pediatrică, poate fi justificată prin particularitățile anatomo-fiziologice, și anume localizarea în plexul solar (în mezogastru) a durerii abdominale, iar localizarea indefinită a durerii abdominale poate fi explicată prin perceperea ambiguă a copiilor și de inabilitatea lor de a analiza și a expune adulților senzația de durere.

Durerea abdominală s-a constatat fi preponderent de intensitate moderată în 21 cazuri (70%) în total, 12 (70,5%) în lotul A și 9 (69,2%) în lotul B, urmată de durerea intensă invocată în 8 cazuri (26,6%) de BII, a câte 4 cazuri (30,7% și 23,5%) pentru fiecare lot, iar durerea minimă a fost semnalată la 1 (3,3%) pacient cu colită ulceroasă.

Minimalizarea senzației dureroase sau anularea acesteia este un obiectiv primordial la pacienții cu maladii inflamatorii intestinale, luând în considerație impactul acesteia asupra calității vieții, în special la copii. Din aceste considerente ne-am propus să studiem factorii ce ar precipita durerea la acești pacienți. Precondițiile, analizate ca factor de imbold dolor au fost:

alimentația - 19 cazuri (63,3%), actul de defecație - 25 (42,3%), emoțiile 8 (13,5%) cazuri (și efortul fizic 9 (15,2%) cazuri. De consemnat valoarea statistic semnificativă a diferențelor reliefate între loturile de pacienți cu boala Crohn și colită ulceroasă pentru factorul ce ține de impactul emoțiilor - 6 (46,1%) și, respectiv, 2 (4,3%) cazuri, și pentru efortul fizic 7 (53,8%), și, respectiv, 2 (4,3%) cazuri cu dominarea lotului B, $p < 0,05$. Deci, putem admite că starea psihoemoțională și efortul fizic pot condiționa exacerbarea durerii abdominale la copiii cu boala Crohn. Supoziția, cum că durerea abdominală este indusă sau intensificată de actul de defecație este emisă de mai multe studii, însă cercetarea noastră n-a remarcat o astfel de interrelație. Astfel, nu avem convingerea că actul de defecație ar fi o precondiție de exacerbare a sindromului dolo.

Manifestările extraintestinale, în colita ulceroasă, au fost prezente la 22 (47,8%) copii, din totalul de 33 (55,9%) pacienți cu maladii inflamatorii intestinale ce asociază manifestări extraintestinale, precum și la 11 pacienți (84,6%) cu boala Crohn, diferențe statistic semnificative fiind apreciate între loturile A și B, $p < 0,01$ – figura 3.14.

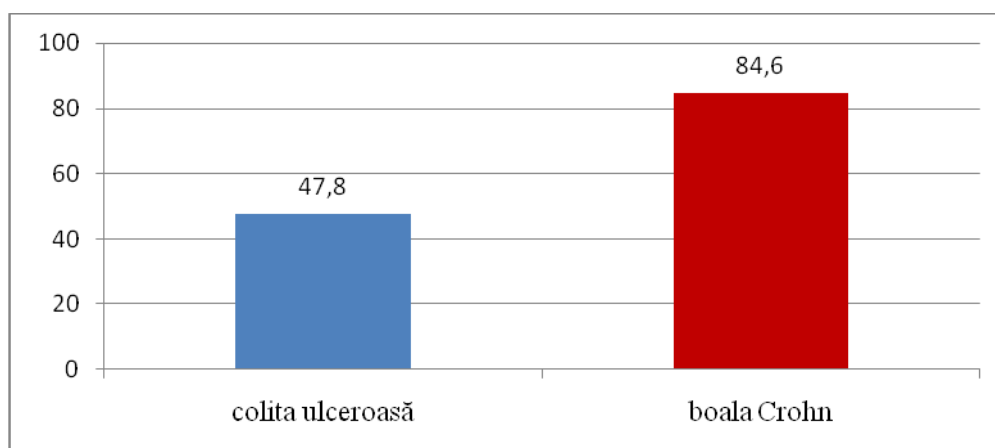


Fig. 3.14. Manifestările extraintestinale atestate în loturile de studiu (%).

Manifestări extraintestinale au prezentat 11 copii (84,6%) cu boala Crohn, dintre care la 1 (7,6%) pacient a fost desemnată doar o manifestare extraintestinală, la 10 pacienți (76,9%) două sau mai multe manifestări și doar la 2 copii nu s-a conturat nici o manifestare extraintestinală.

Din tabelul 3.7 se poate desprinde, că manifestările vasculare, traduse prin anemia deficitară de diferit grad, prevalează cu 28 cazuri (47,5%) per total, dintre care 22 cazuri (47,8%) sunt colită ulceroasă, redată prin simptomul clinic major – rectoragia, iar bolii Crohn îi revin 5 cazuri (38,5%). Manifestările mucocutanate sunt mai distincte în lotul B, înglobând 10 cazuri

(76,9%) de stomatită și 2 (15,4%) cazuri de dermatită atopică, $p < 0,001$, și mai puțin specifice pentru lotul A cu 8 (17,4%) cazuri, inclusiv 5 (10,9%) de stomatită. În top urmează manifestările articulare, în lotul de studiu 12 cazuri (20,3%), dintre care bolii Crohn îi revin 8 cazuri (61,5%) și colitei ulceroase 4 (8,7%), $p < 0,001$. În 8,5 la sută au fost implicate concomitent două articulații, caracter mai specific pentru lotul B cu 30,8% și 2,2% pentru lotul A, de altfel implicarea a peste 2 articulații a avut o marjă de 11,9 la sută, cu distribuția de 30,8% pentru boala Crohn și 6,5% pentru colita ulceroasă.

Tabelul 3.7. Manifestările extraintestinale la pacienții cu BII.

Manifestările atestate	Colita ulceroasă		Boala Crohn		Total	
	n	%	n	%	n	%
Numărul total de pacienți	22	47,8	11	84,6	33	55,9
Articulare	4	8,7	8	61,5	12	20,3
<i>Numărul de articulații</i>						
- 1 articulație	10	21,7	5	38,5	15	25,42
- 2 articulații	1	2,2	4	30,8	5	8,5
- >2 articulații	3	6,5	4	30,8	7	11,9
<i>Tipul articulației</i>						
- radio-carpene	3	6,5	4	30,8	7	11,9
- cot	1	2,2	3	23,1	4	6,8
- talocrurale	4	8,7	7	53,8	11	18,6
- genunchi	3	6,5	3	23,1	6	10,2
Mucocutanate	10	21,7	10	76,9	20	33,9
- stomatită	8	17,4	10	76,9	18	30,5
- dermatită atopică	5	10,9	2	15,4	7	11,9
Astm bronșic	0	0,0	1	7,7	1	1,7
Vasculare	22	47,8	5	38,5	28	47,5
- anemie	22	47,8	5	38,5	28	47,5

De notat că afectarea singulară a articulațiilor s-a constatat la 15 (25,4%) dintre pacienții cu maladii inflamatorii intestinale, 5 (38,5%) pacienți cu BC și 10 (21,7%) suferind de CU. Fiind interesați să sistematizăm structura articulațiilor implicate în procesul patologic, ne-am propus să

analizăm tipul articulației periferice afectate, bazându-ne pe acuzele pacienților (durere și tumefiere), dereglarea mobilității și funcției acestora. Astfel, articulațiile talocrurale au fost implicate cel mai frecvent - 11 cazuri (18,6%), dintre care 7 cazuri (53,8%) atribuite pacienților cu boala Crohn și 4 (8,7%) pacienților cu colita ulceroasă ($p < 0,001$). Urmează implicarea articulațiilor radiocarpene - 7 copii (11,9%), câte 4 copii (30,8%) și respectiv 3 copii (6,5%) pentru fiecare entitate, $p < 0,05$. Articulația genunchiului a fost afectată la 6 copii (10,2%), dintre care 3 (23,1%) din lotul B și 3 (6,5%) din lotul A. Articulațiile antebrăului au fost implicate în 4 cazuri (6,8%), câte 3 (23,1%) și, respectiv, 1 (2,2%) caz, $p < 0,05$. Manifestările hepatobiliare, oftalmologice, neurologice, nefrouinare, cardiologice și pulmonare n-au fost sesizate la pacienții cu maladii inflamatorii intestinale din lotul nostru.

Tabelul 3.8. Comorbidități la pacienții cu BII.

Comorbidități	Colita ulceroasă		Boala Crohn		Total	
	n	%	n	%	n	%
Boală de reflux gastroesofagian	5	10,8	4	30,7	9	15,2
Gastrită	8	17,3	6	46,1	14	23,7
Duodenită	7	15,2	5	38,4	12	20,3
Hepatită reactivă	3	6,5	2	15,3	5	8,4
Colecistită	0	0	1	7,6	1	1,6
Pancreatită	2	4,3	1	7,6	3	5,1
Hemoroizi	2	4,3	1	7,6	3	5,1
Total	14	30,4	10	76,9	24	40,6

Un alt reper în evaluarea pacienților cu maladii inflamatorii intestinale a fost aprecierea afecțiunilor concomitente, acestea fiind reliefate la 24 (40,6%) pacienți, dintre care 14 (30,4%) din lotul A și 10 (76,9%) din lotul B, același trend a fost stipulat și în cazul manifestărilor extraintestinale. Pentru a contura o imagine de ansamblu am optat să redăm panoramic conformația patologiei concomitente, în funcție de loturi (Tabelul 3.8). Prin intermediul examinărilor paraclinice – examenul ecografic, examenul endoscopic superior au fost decelate următoarele afecțiuni: gastrită – la 6 (46,1%) și, respectiv, 8 (17,3%) pacienți, duodenită - 5(38,4%) și 7(15,2%) pacienți, boală de reflux gastroesofagian - 4 (30,7%) și, respectiv, 5(10,8%) pacienți.

Reieșind din cele prezentate, putem presupune că BII (boala Crohn și colita ulceroasă) sunt patologii sistemice care afectează nu numai intestinul, dar practic, orice alt organ prin diverse mecanisme etiopatogenetice, ponderea acestora fiind de 55,9%, iar cea a afecțiunilor concomitente – de 40,6%. Rezultatele obținute atestă că pacienții cu BII necesită o evaluare multiaspectuală, pentru optimizarea managementului de conduită.

3.4. Algoritm de diagnostic clinic precoce

Factorii de risc semnificativi și manifestările clinice sugestive pentru bolile inflamatorii intestinale 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 3.9), 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 3.9. 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 3.15). 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.

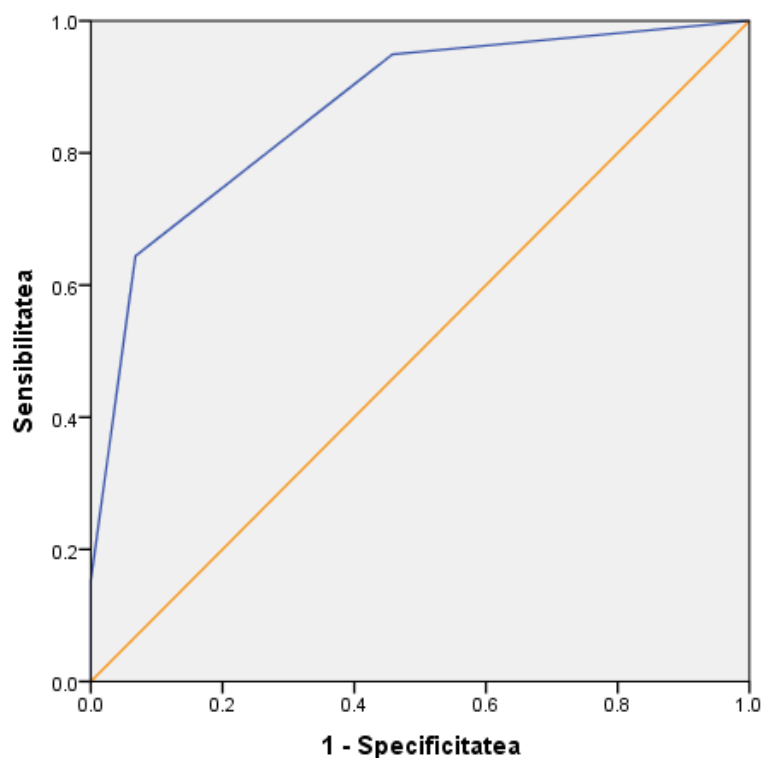


Fig. 3.15. Curba ROC a modelului probabilității de identificare a bolilor inflamatorii intestinale, conform factorilor de risc.

Aria inclusă de curba ROC este de 0,86 (Î 0,801 – 0,931), deci modelul elaborat este foarte bun pentru implementare în practică, $p = 0,000$.

Manifestările clinice, evaluate prin metoda regresiei logistice și calificate ca sugestive sunt redate în Tabelul 3.10.

Tabelul 3.10. Manifestările clinice

	Coeficient de regresie	ES	p
Rectoragie	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 3.16).

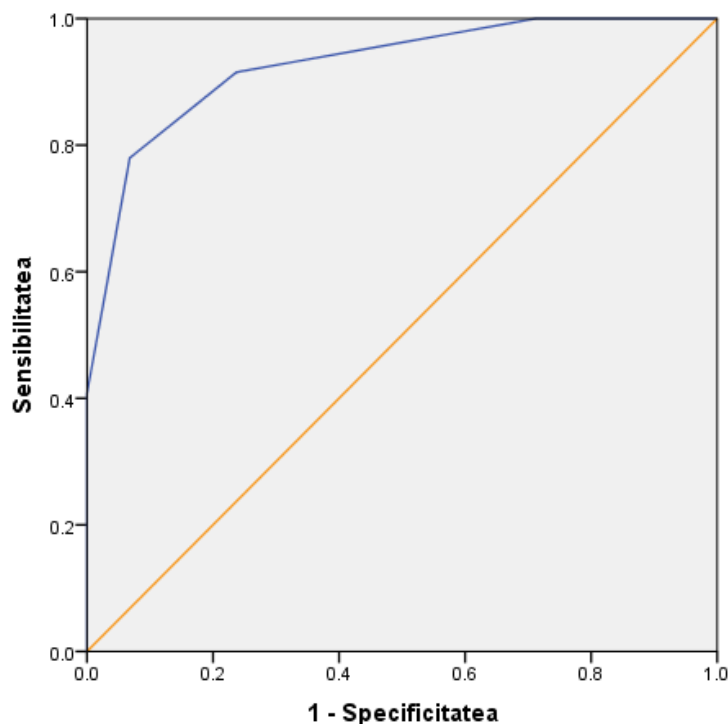


Fig. 3.16. Curba ROC a modelului probabilității de identificare a bolilor inflamatorii intestinale, conform factorilor de risc și manifestărilor clinice.

Astfel, că un pacient ce include cel puțin 3 criterii din cele 6 incluse poate fi suspect la colită ulceroasă sau boala Crohn. Aria sub curba ROC este 0,92 (Î 0,881– 0,972), deci modelul elaborat este excelent pentru implementare în practică, $p = 0,000$.

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.

3.5. Concluzii la capitolul 3

1. Incidența bolilor inflamatorii intestinale, în perioada 1994-2014, atât printre populația pediatrică, cât și adultă, se caracterizează printr-un trend lent ascensiv, de la 0,1 cazuri, și respectiv, 0,5 cazuri la 10 mii persoane (1994) până la 0,3, și respectiv 0,7 cazuri la 10 mii persoane (2014). Când privește prevalența acestor boli aceasta s-a majorat de la 0,5 cazuri, și respectiv 4,8 cazuri la 10 mii persoane până la 0,8 cazuri, și respectiv 3,1 cazuri la 10 mii persoane (2014). La nivel european, Republica Moldova s-a remarcat cu incidența de 4,1 la 100 mii populație (2010).
2. Factori de risc decelați la copii cu maladii inflamatorii intestinale a fost anamneza eredocolaterală desemnată în 23,7%, factorul medicamentos (antibiotice, AINS) - 42,3%, factorul igienic precar - 59,3%, $p < 0,001$, specific pentru boala Crohn a constituit starea psihoemoțională (divorțul părinților, situații conflictuale la grădiniță, liceu) - 46,1%, $p < 0,05$, iar ca factor protectiv a fost conturată alimentația naturală 38,9%, $p < 0,001$.
3. Expuse în ordinea de frecvență, manifestările clinice în colita ulceroasă și boala Crohn se prezintă astfel: rectoragia – 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%. Ele ar fi și criteriile clinice esențiale, sugestive în special pentru diagnosticul timpuriu la nivelul asistenței medicale primare.
4. Manifestările extraintestinale au fost semnalate în succesivitatea ce urmează - manifestări vasculare (47,5%), mucocutate (33,9%) și articulare (20,3%) - la 55,9% din copiii cu maladii inflamatorii intestinale, dintre care 47,8% suferind de CU și 84,6% - cu BC, $p < 0,01$.
5. Comorbidități ca gastrita (23,7%), duodenita (20,3%), boala de reflux gastroesofagian (15,2%), hepatita reactivă (8,4%), pancreatita și hemoroizi (5,1%), colecistita (1,6%) au fost diagnosticate la 40,6% din totalul de pacienți, dintre care 30,4% în lotul A și 76,9% - în lotul B.

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

Prezumția diagnosticului de colită ulceroasă sau boala Crohn necesită confirmare printr-o gamă vastă de investigații paraclinice, care includ teste de laborator și alte investigații cu scop de diagnostic diferențial. În acest compartiment s-au inițiat și dezvoltat analize pluridimensionale, s-a apreciat interconexiunea dintre statusul imun (TNF- α , IL-6, IL-10, PCR, CIC) și examenul endoscopic, histologic, la diferite etape de evoluție: la etapa de pretratament și pe durata terapiei de inducere și menținere a remisiunii clinice. Însă, luând în considerație disonanța dintre remisiunea clinică și remisiunea endoscopică, histologică, am ținut să analizăm eventualele forme evolutive în dependență de nivelul markerilor imunologici.

4.1. Teste de laborator clinic

Bolile inflamatorii intestinale, colita ulceroasă și boala Crohn, sunt entități cu deficiențe esențiale în stabilirea precoce a diagnosticului. Devierile testelor de laborator – hemoleucograma, testele biochimice, coprograma sunt atribuite altor patologii și doar examinarea complexă a pacienților, în special la nivelul asistenței medicale primare, ar permite stabilirea diagnosticului sugestiv, prin estimarea factorilor de risc, manifestărilor clinice și a testelor de laborator.

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

Gradul de corelare între activitatea maladiilor inflamatorii intestinale și numărul de eritrocite și hemoglobină indică un raport moderat invers proporțional, statistic semnificativ, $p < 0,01$ (*colita ulceroasă*: hemoglobina – de la -0,33 până la -0,69 și eritrocitele – de la -0,4 până la -0,63; *boala Crohn*: 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. Luând în considerație susceptibilitatea acestor indicatori s-a estimat sensibilitatea și specificitatea în determinarea activității clinice a colitei ulceroase și bolii Crohn (Tabelul 4.1).

Tabelul 4.1. Sensibilitatea și specificitatea hemoglobinei și eritrocitelor la pacienții cu BII (%).

Indicatorul	Sensibilitatea	Specificitatea
Hemoglobina < 105 g/l	85,7	66,7
Eritrocite < 2,9 10 ¹² /L	85,7	92,3

Conform datelor afișate, hemoglobina sub 105 g/l ca metodă de determinare a activității maladiilor inflamatorii intestinale a arătat o sensibilitate înaltă de 85,7% și o specificitate de 66,7%, iar pragul eritrocitelor pentru estimarea sensibilității (85,7%) și specificității (92,3%) a fost de 2,9x10¹²/l. Alți indicatori ai hemoleucogramei nu s-au remarcat prin diferențe statistic semnificative.

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 (Tabelul 4.2).

Tabelul 4.2. Leucocitele și eritrocitele în coprogramă la pacienții cu BII.

Activitatea clinică	Leucocite, c/v	Eritrocite, c/v
PUCAI		
Ușoară	2,42±1,679	1,79±1,230
Moderată	18.80±2.75	7.20±2,064
Severă	28±2.46	17.14±4.59
Total	13.43±2.02	6.48±1.432
coef. de corelație	$r=0,7, p<0,001$	$r=0,52, p<0,001$
PCDAI		
Ușoară	-	-
Moderată/severă	4.14±4.143	2.43±2.429
Total	2.23±2.231	1.31±1.308
Coeficient de corelație	$r=0,26, p>0,05$	$r=0,26, p>0,05$

În colita ulceroasă, valoarea medie a leucocitelor a oscilat de la valori în limitele normei, $2,42 \pm 1,679$ c/v, la pacienții cu activitate ușoară până la valori de $28 \pm 2,46$ c/v, 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 $1,79 \pm 1,23$ c/v la $17,14 \pm 4,59$ eritrocite în c/v. În boala Cron coeficientul de corelație a fost $r=0,2$, indicând o corelație slabă.

Testele imunologice, la copii mai mici de 2 ani ($n=21$), au inclus indicatorii imunității umorale care s-au reliefat prin rezultate în limitele normei: IgA $1,61 \pm 0,11$ g/L, IgG $10,85 \pm 0,58$ g/L, IgM $0,99 \pm 0,05$ g/L și IgE $14,13 \pm 0,63$ g/L.

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, parazitozele (ascarida, toxocara și liamblia).

Complexele imune circulante, în colita ulceroasă activitate ușoară ($n=19$), au avut concentrația serică de $56,11 \pm 5,55$ UDO, în activitatea moderată ($n=20$) – de $79,60 \pm 7,21$ UDO și în activitatea severă ($n=7$) – de $89,00 \pm 15,5$ UDO (Figura 4.1, 4.2, 4.3, 4.4).

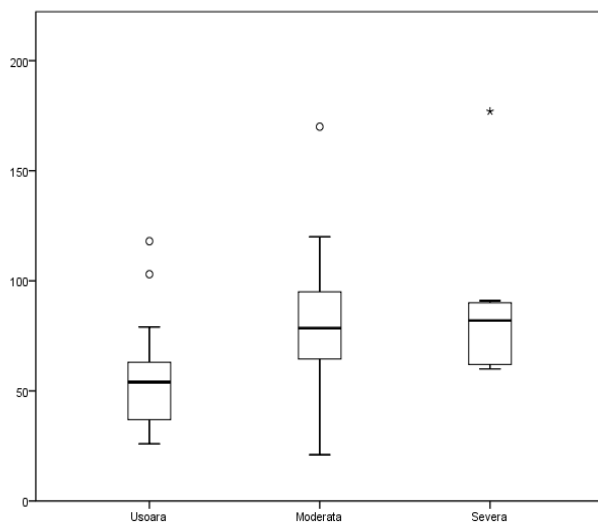


Fig. 4.1. Distribuția complexelor imune circulante apreciate în colita ulceroasă, în funcție de activitatea clinică.

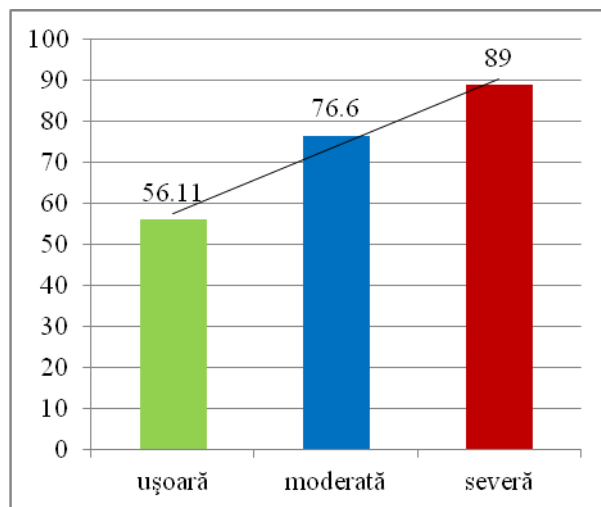


Fig. 4.2. Concentrația serică a complexelor imune circulante estimate în colita ulceroasă, în funcție de activitatea clinică.

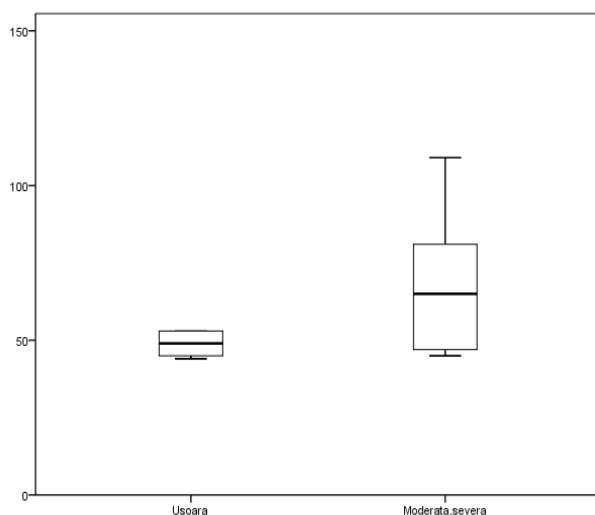


Fig. 4.3. Distribuția complexelor imune circulante prezentate în boala Crohn, în funcție de activitatea clinică.

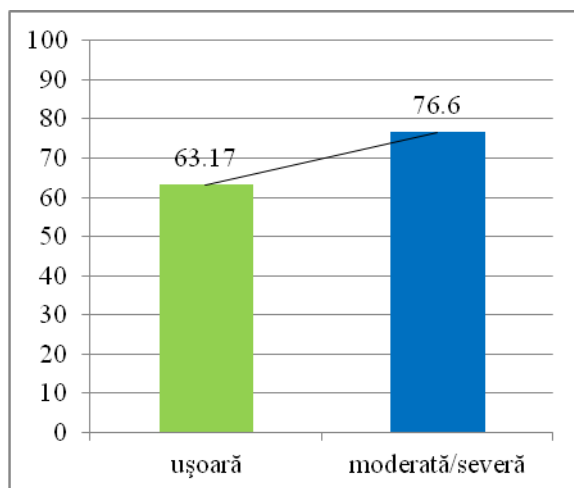


Fig. 4.4. Concentrația serică a complexelor imune circulante apreciate în boala Crohn, în funcție de activitatea clinică.

Activitatea procesului inflamator și afectarea extraintestinală au fost apreciate prin nivelul proteinei C-reactive, ASL-O și factorului reumatoid (tabelul 4.3).

Tabelul 4.3. Indicatorii procesului inflamator la pacienții cu BII.

Indicator	Titrul	Colita ulcerosă		Boala Crohn	
		n	%	n	%
PCR, mg/l	0	23	50	7	53,8
	1:6	2	4,3	0	0
	1:12	10	21,7	2	15,3
	1:24	8	17,3	3	23
	1:48	2	4,3	1	7,6
ASL-O, IU/ml	0	40	86,9	10	76,9
	1:200	0	0	2	15,3
	1:400	1	2,1	1	7,6
	1:800	4	8,7	0	0

În colita ulcerosă 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 titru 1:6 , 1 pacient (5%) cu titru 1:8; 7 pacienți (35%) – cu titru 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%) – titru 1:12, 4 cazuri (57,1%) – 1:24 și 1 caz (14,2%) – 1:48. ASL-O a fost neagativă la toți pacienții cu activitate ușoară, la 80 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 colita ulceroasă, s-au remarcat prin diferențe statistic semnificative ($p < 0,001$), pe când în boala Crohn nu s-a semnalat o interdependență între titrele serice și activitatea clinică.

4.2. Testarea citokinelor proinflamatorii și antiinflamatorii

În colita ulceroasă citokinele proinflamatoare TNF- α și IL-6 s-au evidențiat prin creștere simultană cu activitatea clinică, pe când IL-10 antiinflamatoare nu s-a remarcat prin devieri de la normă în nici 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 4.5).

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 un coeficient de corelație între +0,3 ($p < 0,05$) și +0,87 ($p < 0,01$) și semnalând o corelație medie/puternică dintre nivelul seric al IL-6 și activitatea clinică PUCAI.

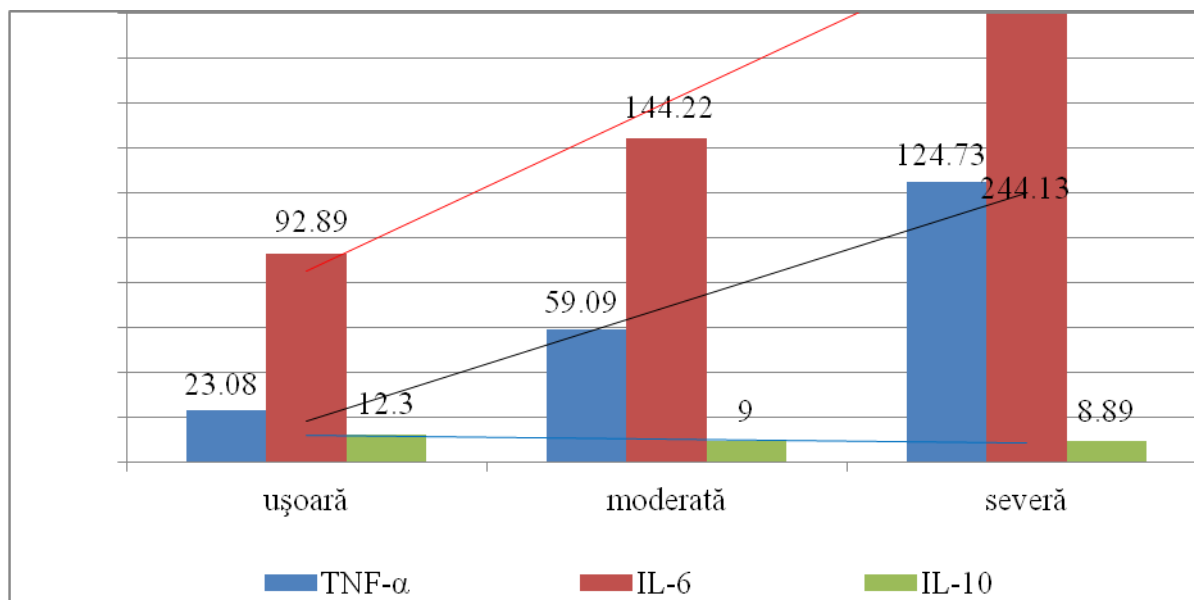


Fig. 4.5. Nivelul citokinelor (pg/ml) și activitatea clinică la copiii suferind de colită ulceroasă.

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 colitei ulceroase s-a remarcat prin valoarea medie de $10,35 \pm 1,57$ pg/ml, ceea ce corespunde titrului 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 statistice semnificative (Figura 4.6).

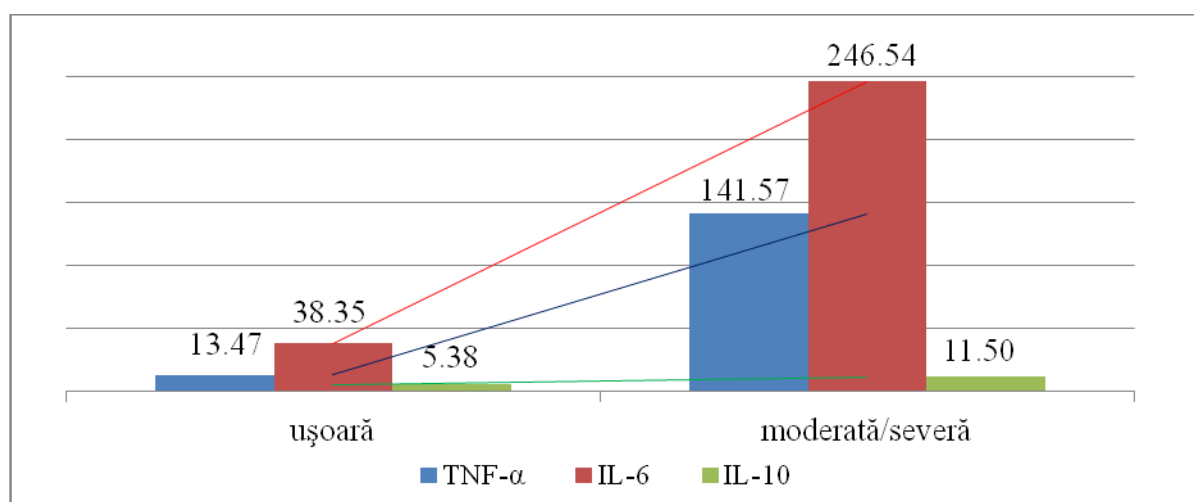


Figura 4.6. Nivelul citokinelor (pg/ml) și activitatea clinică la copiii cu boala Crohn.

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, nivelul IL-10 nu s-a remarcat 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 maladiilor inflamatorii intestinale, deoarece anume IL-10 este considerată un puternic inhibitor al producției de citokine proinflamatorii, iar nivelul acesteia și scorul indicilor de activitate ar forma o corelație directă. Acest postulat a fost confirmat doar în boala Crohn 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 maladiile inflamatorii intestinale. Astfel, IL-6 (sensibilitatea 93,2% și specificitatea 98,3%) și TNF- α (sensibilitatea 93,2% și specificitatea 94,9%) se caracterizează prin sensibilitate și specificitate înaltă, oferind posibilitatea practică de a monitoriza activitatea maladiilor inflamatorii intestinale, în cazurile în care colonoscopia în perioada acută este rezervată, pentru a minimaliza riscul complicațiilor (perforație, megacolon toxic).

Fezabilitatea testelor imunologice pentru diagnosticul și monitorizarea bolilor inflamatorii intestinale a fost motivată prin metoda regresiei logistice, ce a permis elaborarea curbei ROC (Figura 4.7, tabelul 4.4).

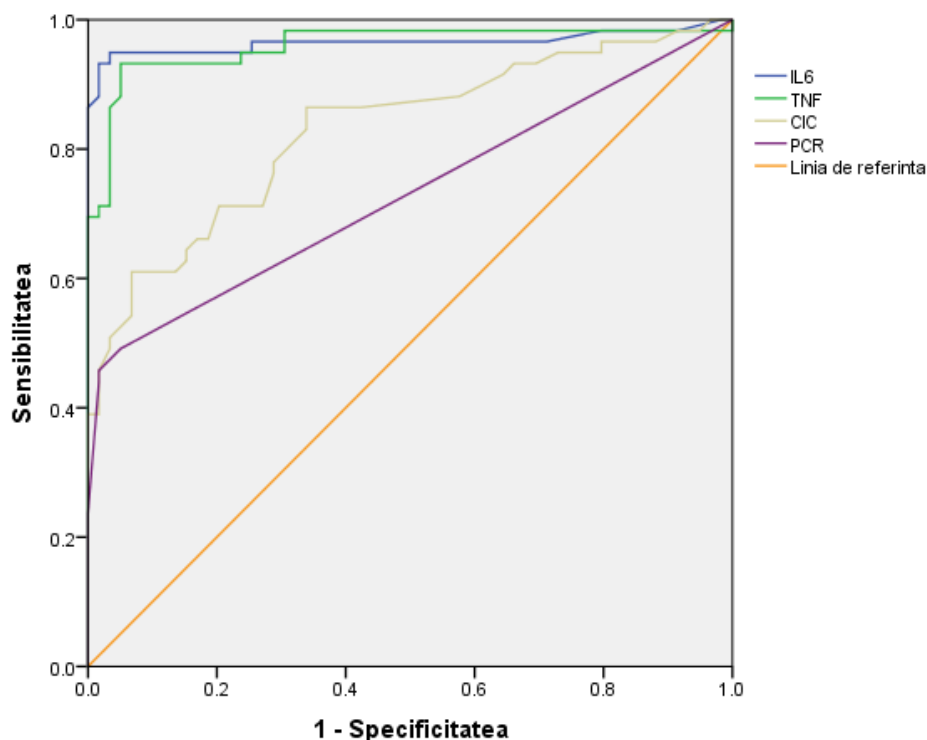


Fig. 4.7. Curba ROC a modelului probabilității de identificare a bolilor inflamatorii intestinale conform testelor imunologice.

Tabelul 4.4. Curba ROC a testelor imunologice cuantificate ca fiind semnificative la pacienții cu BII.

Indicator	Aria sub curba ROC	ES	ÎÎ 95%	P
IL-6	0,965	0,021	0,925 – 1,000	0,000
TNF- α	0,960	0,020	0,921 – 0,999	0,000
CIC	0,830	0,038	0,755 – 0,904	0,000
PCR	0,730	0,047	0,637 – 0,822	0,000

Rezultatele cercetării permit stipularea cum că concentrația serică a citokinelor proinflamatorii (IL-6 și IL-10), a CIC, dar și titrul PCR ar constitui criterii neinvazive de optimizare a conduitei terapeutice 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.

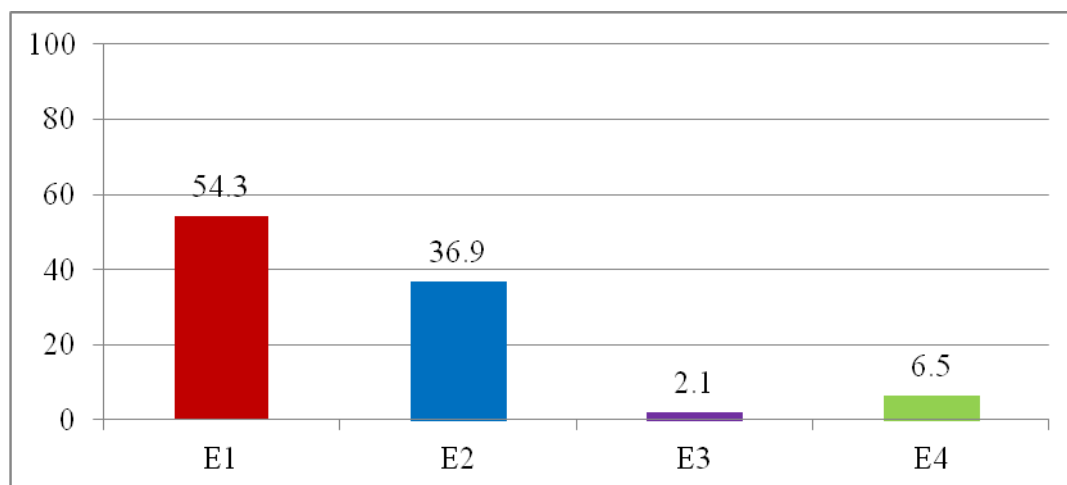


Fig. 4.8. Localizarea leziunilor endoscopice intestinale la copiii cu colită ulceroasă

În colita ulceroasă a predominat localizarea E1 (proctita) 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%) (Figura 4.8). Extinderea se caracterizează prin interrelația cu activitatea clinică (PUCAI). Astfel, localizarea distală – proctita (E1) corespunde activității clinice ușoare în 94,7% de cazuri și activității moderate - în 35% de 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 (tabelul 4.5).

Tabelul 4.5. Localizarea colitei ulceroase raportată la activitatea clinică a procesului (%).

Grad	PUCAI								χ^2	p
	1. Ușoară		2. Moderată		3. Severă		Total			
	n	%	n	%	n	%	n	%		
E1	18	94,7*	7	35	0	0	25	54,3	23,84	<0,001
E2	1	5,2	11	55*	5	71,4**	17	36,9	14,55	<0,01
E3	0	0	1	5	0	0	1	2,1	1,32	0,05
E4	0	0	1	5	2	28,5	3	6,5	6,98	<0,05

Notă: *1/2, **1/3 - $p < 0,05$

Realizând obiectivul primordial al cercetării, am analizat interrelația dintre statutul imun și localizarea endoscopică a colitei ulceroase, remarcând o corelație directă moderată, între localizarea E1, E2 și TNF, $r=0,42$ și $r=0,37$, iar între IL6 $r=0,46$ și $r=0,39$, $p < 0,05$.

În boala Crohn 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 (Figura 4.9).

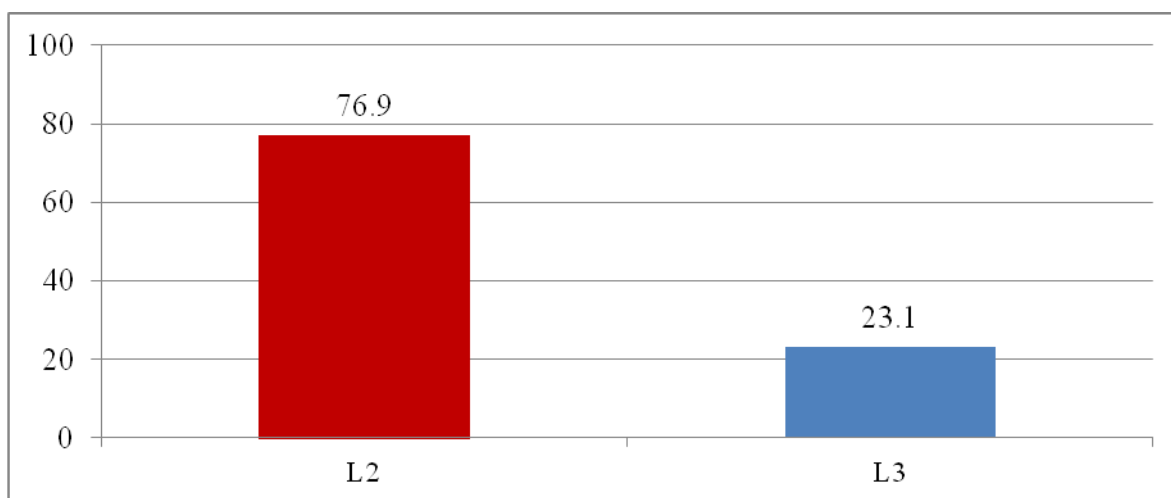


Fig. 4.9. Localizarea leziunilor endoscopice la copiii cu boala Crohn

Localizările distale – L4a (proximal de lig. Treitz sau gastroduodenal) și L4b (distal de lig. Treitz sau jejunal), precum și pattern-ul B2 (stenozant), B3 (penetrant), B2:B3 (stenozant/penetrant simultan/consecutiv) n-au fost evidențiate la copii cu boala Crohn, remarcând lipsa formelor complicate.

Pentru a ne convinge de fiabilitatea și exactitatea particularităților endoscopice evaluate, am considerat indispensabil să le valorificăm în scoruri endoscopice – Baron, Schroeder și Feagan, pentru colita ulceroasă, conform recomandărilor ECCO (2015). Transpunând parametrii endoscopici în scoruri endoscopice, am ținut să-i supunem analizei corelaționale, evidențiind o legătură puternică între aceste scoruri, coeficientul de corelație variind între 0,83 și 0,96 ($p < 0,001$). Această relevanță permite departajarea endoscopică a pacienților cu colită ulceroasă, facilitând și unificând conceptul endoscopic, atât pentru medicul endoscopist, cât și pentru clinician. Astfel, pe durata monitorizării (2 ani) toate trei scoruri s-au caracterizat prin tendința de descreștere a punctajului maximal de la 3 la 0, evoluție aflată în dependență de indicatorii pediatrici de activitate clinică – PUCAI și PCDAI, adică cu cât activitatea clinică e mai înaltă, cu atât scorul e mai ridicat.

Examenul histomorfologic. Biopsiile realizate la debutul maladiei și cele operate în dinamică 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, în 23 (38,9%) de cazuri înregistrând o implicare concomitentă a lamei proprii musculare și a submucoasei. Astfel, în funcție de particularitățile patologice reliefate în lotul de studiu conform criteriilor de caracter și activitatea inflamatorie la nivelul peretelui biopsat în evoluția maladiei, histomorfologic s-a determinat cu mici excepții două forme evolutive de colită: acută și subacută. În funcție de arhitectonica leziunilor, am conturat două entități nozologice, abordate ca: *Colita erozivă și/sau ulceroasă* și *Colita sugestivă pentru boala Crohn*.

În conformitate cu datele explorărilor histomorfologice, colitele desemnate drept colite erozive/ulcerative 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. Procesul inflamator s-a evidențiat prin infiltratpolimorfocelular de la discret la moderat, fiind predominant de elemente granulocitare și agranulocitare și în divers raport de limfocite, plasmocite, printre care s-au marcat și leucocitele segmentate și eozinofile, pe unele arii cu fenomene exudativ seroase și sero-fibrinoase (Figura. 4.10-4.11).

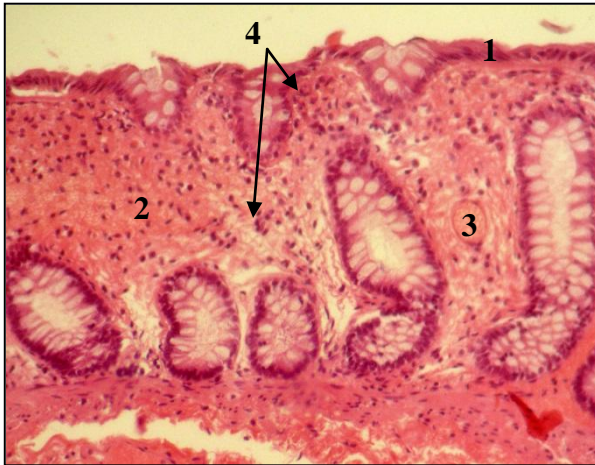


Fig. 4.10. Colită erozivă, forma difuză.

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



Fig.4.11. Colită erozivă, forma superficială.

- 1) exsudat seo-fibrinos cu fenomen de limfo-leicopedeză transepitelială;
- 2) trombi intravasculari;
- 3) hemoragii recente și schimbate;
- 4) infiltrat inflamator polimorfocelular moderat
× 75. Colorația H&E

La pacienții cu maladie de durată dereglările circulatorii au fost cu mult mai diminuate, iar procesul inflamator-infiltrativ a variat de la moderat la marcant cu predominarea componentei celulare limfocitare sau limfo-plasmocitare atestate în 78,26% cazuri.

De menționat, că elementele granulocitare, din lama propriei a mucoasei cu predilecție în jurul criptelor și la nivelul acestora au relevat mici aglomerări interepiteliale – „micoabcese”, la nivelul peretelui criptic cu distrucția prin erupere în lumenul acestora, formând abcesul criptic. În paralel cu componentul celular-infiltrativ s-a observat și o accentuare a fibrocitelor și a elementelor histiocitare.

La testarea componentului conjunctiv al mucoasei în manifestările acute acestea păstrau o discreție și un aspect fin (Figura 4.12-4.13). În cadrul patologiei de durată, cu predominarea procesului inflamator limfo-plasmocitar și prezența ulcerățiilor, componenta conjunctivă a fost mai accentuată prin fibre conjunctive dense (Figura 4.14-4.15).

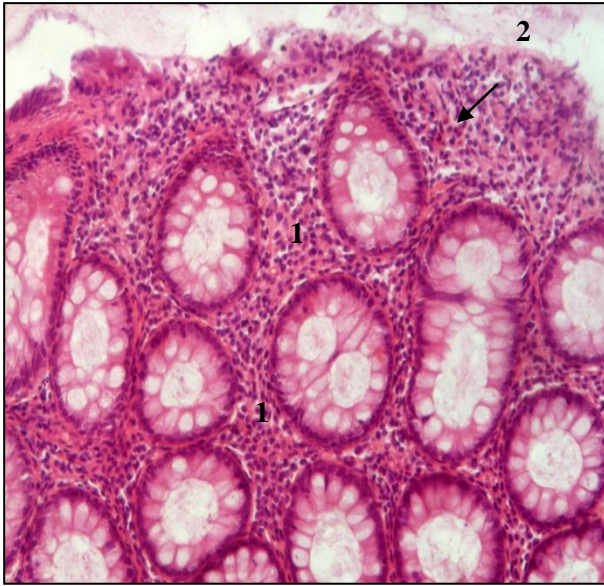


Fig. 4.12. Colită erozivă variantă difuză
 1) infiltrat limfo-plasmocitar difuz;
 2) infiltrate focale cu leucocite segmentate și
 eozinofile în zonele subiacent eroziunilor
 × 100. Coloratia H&F

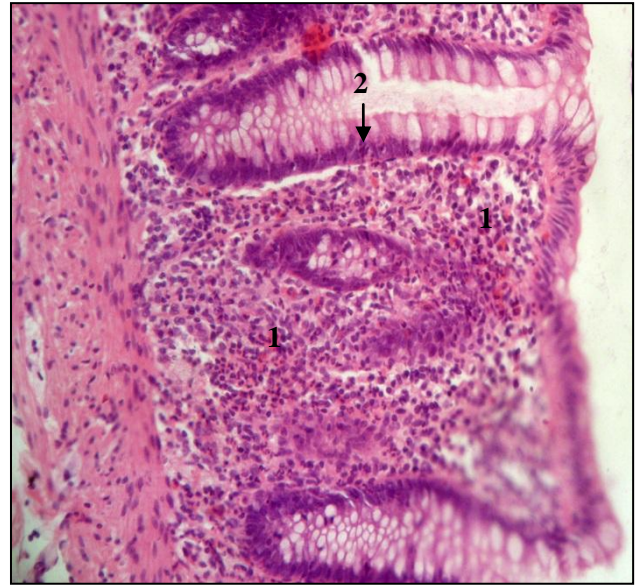


Fig. 4.13. Infiltrat difuz limfo-plasmocitar al
 mucoasei cu prezența leucocitelor segmentate
 și eozinofilelor în jurul criptelor (1) și
 interepitelial la nivel de cripte (2) × 150.
 Coloratia H&F



Fig. 4.14. Densitate discretă a țesutului
 conjunctiv în mucoasă. × 75. Colorația VG

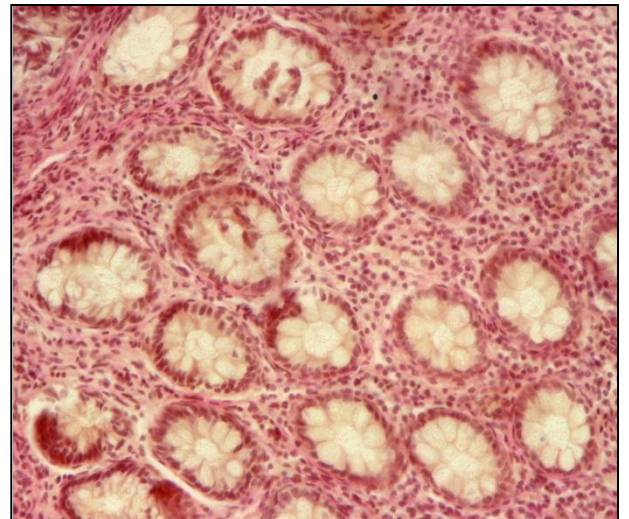


Fig. 4.15. Infiltrat limfo-plasmocitar moderat cu
 prezența proceselor proliferative a fibroblastelor
 și neoformare de fibre conjunctive de densitate
 accentuată. × 100. Colorația VG

O altă entitate nozologică a constituit colita clasată în studiul nostru ca colită acută sau subacută sugestivă pentru pacienții cu boala Crohn. Actualmente sunt insuficiente criteriile ce ar permite diferențierea dintre colita ulceroasă și boala Crohn, în special 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-plasmocitar, cel granulocitar fiind diminuat semnificativ, iar cele eozinofile absente. Ultimile în număr redus sunt atestate în zonele superficiale concomitent cu prezența dereglărilor circulatorii și edemului mucoasei, fapt ce pledează pentru acutizarea procesului (Figura 4.16-4.17).

O altă particularitate a constituit-o și densitatea neuniformă a infiltratului inflamator cu aspect mozaic, caracterizat de zone cu densitate sporită ce alternează cu zone de focare cu densitate redusă până la aspect dispers (Figura 4.18-4.19). Comparativ cu colita ulceroasă, o semnificație atestată în bioptatele respective s-a constituit din prezența macrofagelor repartizate separat în mici conglomerate sau dispersate atât în zonele superficiale cât și bazale, precum și în cadrul infiltratului limfo-histio-plasmocitar. În zonele bazale de asemenea sau atestat focare de hiper celularitate limfo-plasmocitară și limfo-histio-plasmocitară cu componentă macrofagică, asociate cu procese proliferative a angio-fibroblastelor, nefiind atestate în colita ulceroasă, au fost luat în cont ca infiltrat predecesor al pseudogranulomului la stadii incipiente.

Comparativ cu criptele din colita ulceroasă în cazurile respective în aria bioptatelor s-a atestat o arhitectonică structurală normală a criptelor cu un număr de celule caliciforme obișnuit sau zonal fiind mai accentuat. În zonele cu infiltrat inflamator marcant persista o reducere a celulelor caliciforme. Pe unele arii la nivelul criptelor s-a atestat și prezența unor mici aglomerări limfo-leucocitare interepiteliale. Rețeaua vasculară s-a prezentat cu o vasculită ușoară sau moderată de focar cu aspecte proliferative la nivelul mucoasei și submucoasei. Este de menționat că testarea fibrelor conjunctive nu a evidențiat o sporire a densității acestora, inclusiv în bioptatele cu aspect de subatrofie a mucoasei, fapt ce relevă, în opinia noastră, ipoteza că la copii procesele sclerogene sunt mai puțin evidențiate comparativ cu adulții.

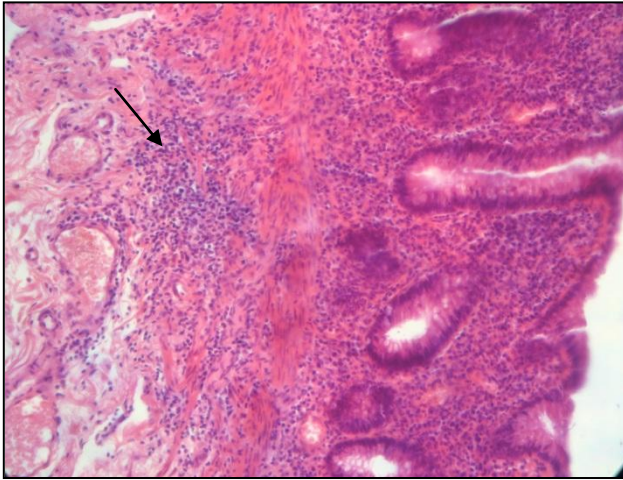


Fig. 4.16. Subatrofia mucoasei cu:

- 1) densitate marcantă a infiltratului inflamator la nivel de mucoasă și submucoasă,
 - 2) asociat cu vasculite și perivasculite
- × 75. Colorația H-E



Fig. 4.17. Zona superficială.

Densitate neuniformă marcantă și polimorfocelulară a procesului inflamator:

- 1) infiltrat limfo-plasmocitar cu amestec de histiocite
 - 2) elemente macrofagice
- × 150. Colorația H-E.

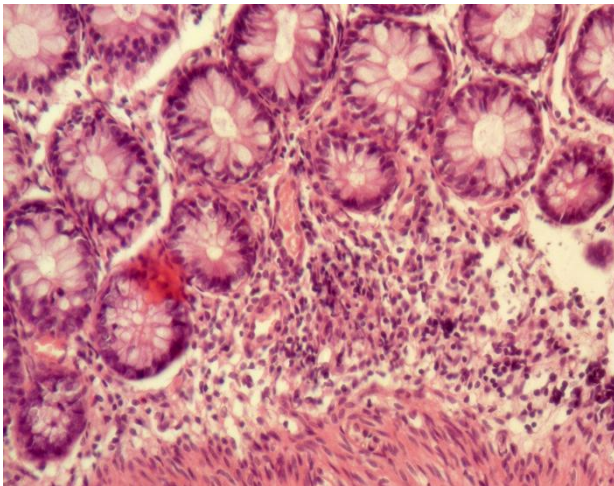


Fig. 4.18. Zona bazală a mucoasei. Proces inflamator limfo-histio-plasmocitar pseudo-nodular. × 100. Colorație cu H-E

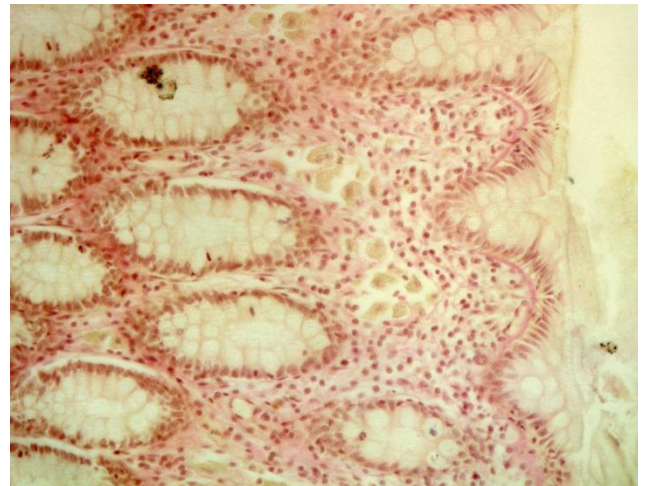


Fig. 4.19. Zona superficială. Densitate limfo-histiocitară ușoară asociată cu aglomerări de macrofage reacție nesemnificativă a țesutului conjunctiv. × 100. Colorație cu H-E

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 remisiune clinică, de $3,29 \pm 0,41$ pg/ml și nivel maxim de 242,0 pg/ml, la copii cu activitate severă și deviații între subloturile 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 remisiune clinică și 390,5 pg/ml, în activitate severă și devieri în subloturile 1/2, $p < 0,05$. În boala Crohn, fermitate statistică a fost semnalată la vizita III-a, cu valoarea medie de $12,19 \pm 7,35$ pg/ml și deflexiune în subloturile cu remisiune clinică $2,31 \pm 0,54$ pg/ml și activitate ușoară $63,35 \pm 33,05$ pg/ml, $p < 0,05$ (Figura 4.20-4.21).

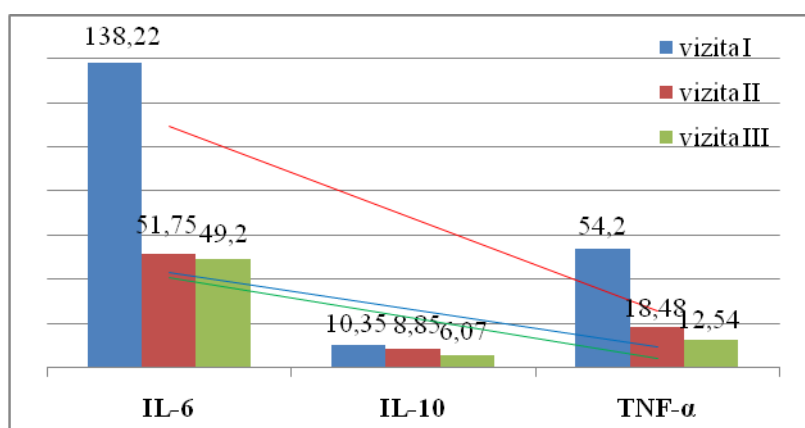


Fig. 4.20. Dinamica citokinelor pro- și antiinflamatorii la copii în colită ulceroasă (pg/ml).

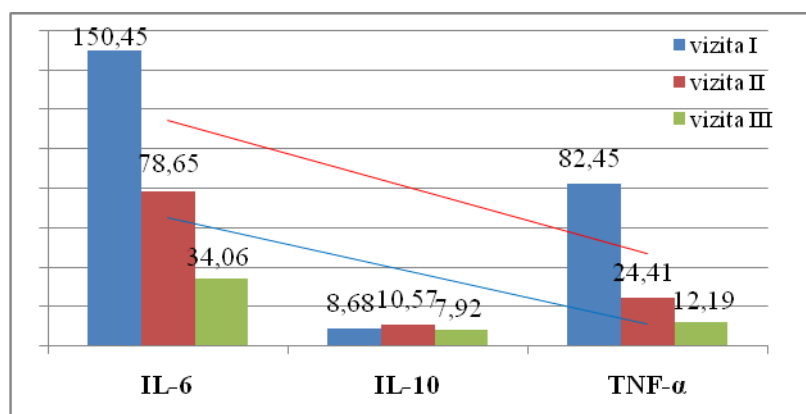


Figura 4.21. Dinamica citokinelor pro- și antiinflamatorii la copiii cu boala Crohn (pg/ml).

Nivelul seric al IL-6 a fost semnificativ înalt în toate subloturile de studiu ale copiilor cu colită ulceroasă, 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 (remisiune 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 subloturi, în funcție de activitate, la vizita a II-a în subloturile 1/3 și 2/3 (remisiune - 6,50±1,32 pg/ml, ușoară - 42,18±17,40 pg/ml și moderată - 193,30±55,02 pg/ml), la vizita a III-a în subloturile 1/2 (remisiune - 4,45±0,58 pg/ml și activitate ușoară - 178,97±77,69 pg/ml); pentru toate cele constatate - $p < 0,05$.

Deflexiuni similare sunt caracteristice și pentru boala Crohn, creștere esențială pentru toate vizitele, I – 150,45±45,89 pg/ml ($p < 0,05$), II – 78,65±37,85 pg/ml și III – 34,06±21,11 pg/ml ($p < 0,01$), cu deviații în subloturile 2/3 la vizita I și subloturile 1/2 la vizita II și III, $p < 0,05$.

Deflexiuni similare sunt caracteristice și pentru boala Crohn, creștere esențială pentru toate vizitele, I – 150,45±45,89 pg/ml ($p < 0,05$), II – 78,65±37,85 pg/ml și III – 34,06±21,11 pg/ml ($p < 0,01$), cu deviații în subloturile 2/3 la vizita I și subloturile 1/2 la vizita II și III, $p < 0,05$.

IL-10 s-a remarcat la a II-a vizită prin valoarea medie de 8,85±1,39 pg/ml și de 6,07±0,72 pg/ml la a III-a vizită, ceea ce corespunde titrelor normative, iar în boala Crohn - 10,57±2,07 pg/ml (a II-a vizită) și 7,92±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 ulcerosă între +0,3 ($p < 0,05$) și +0,87 ($p < 0,01$), iar în boala Crohn 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 ($p < 0,01$).

Tabelul 4.6. Corelația dintre interleukine și localizarea endoscopică la pacienții cu BII.

Vizita	Indicator		II vizită		III vizită	
			E1	E2	E1	E2
II	IL-6	r	0,43**	0,42**	0,34*	0,43**
		p	0,003	0,003	0,020	0,002
	TNF- α	r	0,37**	0,37**	0,29*	0,39**
		p	0,009	0,011	0,044	0,007
III	IL-6	r	0,37**	0,3**	0,29	0,32**
		p	0,010	0,038	0,051	0,029
	TNF- α	r	0,2	0,24	0,15	0,25
		p	0,179	0,102	0,313	0,083

Notă: **corelație medie; *corelație slabă.

Între statusul imun și localizarea endoscopică a colitei ulcerose 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 (tabelul 4.6). La pacienții cu boala Crohn, deși, s-a conturat o corelație directă moderată, între localizarea endoscopică și nivelul seric al citokinelor proinflamatorii, coeficientul de corelație este insemnificativ statistic, $p>0,05$.

Examenul histomorfologic în dinamică, după terapia standard, la 23,9% cazuri la distanță de 1-2 ani s-a atestat ameliorarea tabloului histomorfologic, caracterizat prin restabilirea morfo-funcțională, reducerea semnificativă a procesului inflamator, ultimul fiind prezentat de limfocite și plasmocite solitare dispersate (Figura 4.22-4.23).

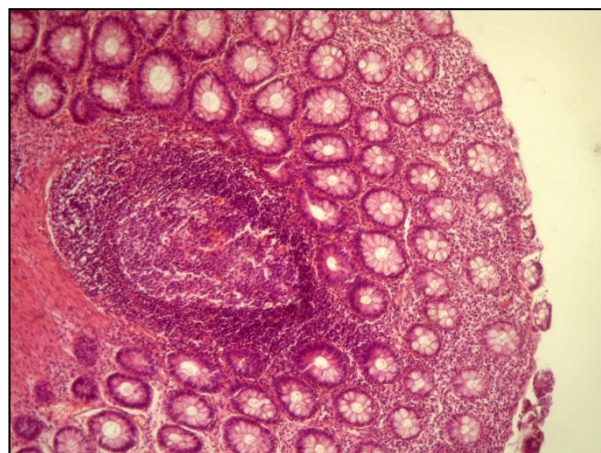


Fig. 4.22. Aspect de ansamblu al bioptatului de colon la distanța de 1 an. Restabilirea componentului celular al criptelor, diminuarea infiltratului inflamator cu mucoasă asclerogenizată $\times 150$. Colorația VG

Fig. 4.23. Aspect de ansamblu al bioptatului de colon la distanța de 2 ani. Infiltrat limfo-plasmocitar și hiperplazia structurilor foliculare cu centre germinative active $\times 75$. Colorația VG

Însă în 76,1% cazuri s-a conturat persistarea procesului inflamator cu infiltrate de densitate moderată fiind prezente structuri foliculare la nivel de mucoasă și la frontiera dintre mucoasă și submucoasă cu prezența centrelor germinative acute. De remarcat, că în cazurile date elementul discirculator și cel inflamator granular comparativ cu cel limfo-plasmocitar denotă o diminuare semnificativă. Criptele de asemenea se arată cu aspect morfologic indiferent față de procesul inflamator în mucoasă, iar epiteliul protector releva prezența microeroziunilor care pe alocuri prezintă procese nesemnificative regeneratorii epiteliale care caracterizează un proces în remisiune.

Prin urmare, atât în examinările efectuate la debutul maladiei cât și pe durata acesteia, inclusiv la distanță n-au fost depistate ulcerări profunde, acestea ce prezentau de caracter eroziv

sau microulcerativ, în limitele zonei superficiale a mucoasei. Astfel că putem reitera că în evoluția colitei eroziv/ulcerative la copii se disting 2 forme histomorfologice: colita ulcerativă superficială și difuză cu evoluție acută, subacută și remisiune cu capacitatea de restabilire morfo-structurală și cu șanse minime de cronicizare. Lipsa proceselor inflamatorii recurente argumentează cert evoluția mai ușoară a colitei ulcerative la copii comparativ cu adulții.

4.5. Formele evolutive

Traseul evolutiv al maladiilor inflamatorii intestinale 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. Gradarea indicatorilor pediatrici ne definește și noțiunea de răspuns terapeutic/ameliorare clinică cu diminuarea scorului PUCAI ≥ 20 puncte sau cu un scor PCDAI ≥ 12 puncte, apreciat pe parcursul terapiei de inducere a remisiunii. Însă, luând în considerație disonanța dintre remisiunea clinică și remisiunea endoscopică, histologică, am ținut să analizăm eventualele forme evolutive (Figura 4.24), în dependență de vârstă (tabelul 4.7).

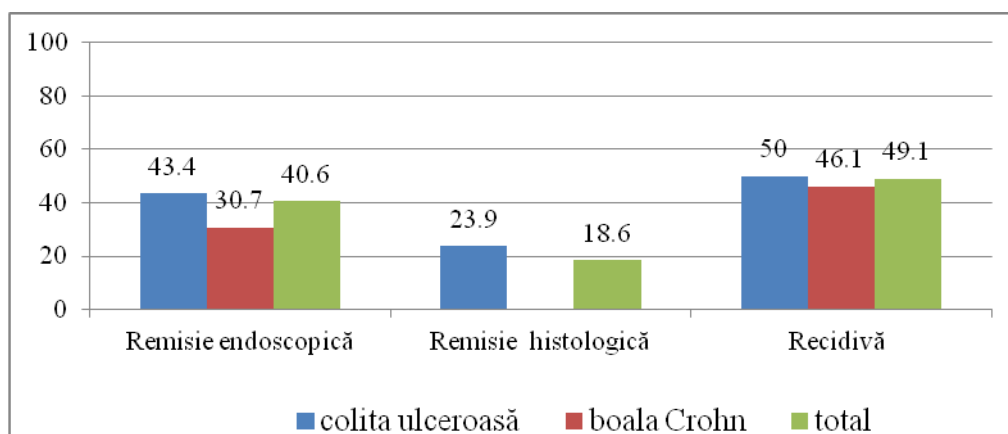


Fig.4.24. Evoluția maladiilor inflamatorii intestinale pe parcursul primului an de monitorizare.

Tabelul 4.7. Evoluția maladiilor inflamatorii intestinale urmărită în dependență de vârstă.

Evoluția	Lotul	Vârstă (luni)								χ^2	Total	
		< 2 ani		3 – 6 ani		7 – 11 ani		12 – 17 ani			n	%
		n	%	n	%	n	%	n	%			
<i>Remisiune endoscopică</i>	A	9	45	7	63,6	4	57,1	0	0	8,5	20	43,5*
	B	1	100	2	33,4	1	50	0	0	4,3	4	30,7
<i>Remisiune histologică</i>	A	3	15	6	54,5	2	28,5	0	0	9,14	11	23,9*
	B	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
<i>Recidivă</i>	A	9	45	4	36,36	4	57,14	6	75	3,16	23	50
	B	0	0	1	16,7	1	50	4	100	7,6	6	46,2

* $p < 0,05$

Pe parcursul monitorizării, la toți pacienții incluși în studiu s-a obținut remisiunea clinică, însă remisiunea endoscopică doar la 24 pacienți (40,6%), dintre care 4 pacienți (30,7%) cu BC și 20 pacienți (43,4%) cu CU. Conform repartiției pe vârstă, în lotul total (59 pacienți), remisiunea endoscopică a fost obținută cu predilecție în sublotul de copii cu vârsta de 7-11ani – 5 copii (55,5%), urmată de sublotul de 3-6 ani – 9 copii (52,9%), apoi sublotul de până la 2ani – 10 copii (47,6%), pe când la adolescenți (12-17ani) nu s-a obținut remisiunea endoscopică, $p < 0,01$. La copii cu colită ulceroasă, comparativ cu cei cu boala Crohn, au fost semnalate diferențe statistice semnificative între evoluție și grupele de vârstă. Astfel, ponderea cea mai înaltă a copiilor cu remisiune endoscopică a fost semnalată la vârsta de 3-6ani – 7 copii (63,6%), urmează copiii cu vârsta de 7-11ani – 4 (57,1%) și apoi cei de vârstă fragedă – 9 (45%) copii, $p < 0,05$.

Remisiune histologică s-a remarcat la 11 pacienți, toți 11 (23,9%) cu diagnosticul de colită ulceroasă. Asemeni remisiunii endoscopice, și în remisiunea histologică s-a evidențiat un trend conform repartiției de vârstă. Au dominat copiii cu vârsta de 3-6ani - 6 (54,5%), apoi și 2 (28,5%) copii de vârsta 7-11ani și încă 3 (15%) copii sub vârsta 2 ani; la adolescenți remisiunea histologică n-a fost constatată, ca și în cazul copiilor cu diagnosticul de boală Crohn.

Spre regret, practic fiecare al 2-lea copil inclus în studiu a dezvoltat cel puțin o recidivă – 29 copii (49,2%), dintre care 6 (46,1%) copii cu boala Crohn și 23 (50%) copii cu colită ulceroasă. În lotul total au fost semnalate diferențe statistice semnificative între evoluția recidivantă și vârstă, și dacă celelalte forme evolutive (remisiunea endoscopică și histologică) n-

au fost caracteristice pentru toate subloturile de vârstă, atunci recidiva a fost evidențiată în toate subclasele, deși cu predilecție la adolescenți – 10 copii (83,3%), dintre care 4 (100%) suferă de boala Crohn și 6 (75%) au colită ulceroasă. Urmează, în acest top lotul de vârstă 7-11 ani cu o cotă de 5 cazuri (55,5%), dintre care 4 cazuri (57,1%) de CU și 1 caz (50%) de BC. În lotul de vârstă mică de până la 2 ani au fost remarcate 9(42,8%) cazuri de recidive, toate fiind produse de pacienți din lotul A (45%), pe când în lotul B recidive la această vârstă n-au fost semnalate. Ultimii în clasament au fost copiii de vârstă 3-6 ani – 5 pacienți (29,4%), 1 pacient (16,6%) cu boala Crohn și 4 pacienți (36,3%) cu colita ulceroasă.

Din cele reiterate, rezidă că copiii de vârstă mică și adolescenții sunt subgrupele calificate cu o evoluție mai vulnerabilă, comparativ cu celelalte subclase, evidențele susținând probabil ipoteza imună în declanșarea, menținerea și recidivarea maladiilor inflamatorii intestinale. 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 (tabelul 4.8).

Analizând datele redată, am constatat o corelație medie 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 boala Crohn s-a remarcat o corelație puternică +0,702 dintre numărul de recidive și TNF- α și +0,784 cu PCR. Timpul apariției recidivei (primul sau al 2-lea an de monitorizare) o interrelație oscilantă cu statusul imun, de la o corelație slabă +0,234 (lotul A/IL-6 și lotul B/IL-6) la o corelație medie +0,48 și +0,65 (lotul B/IL-6/TNF- α). O corelație puternică +0,76 a fost semnalată între recidivă în primul an de monitorizare și PCR, iar o corelație slabă-medie variațională între +0,22 și +0,69 cu restul parametrilor. Recidiva în al 2-lea an de monitorizare s-a distins printr-o corelație medie fluctuantă între +0,31 (lotul C/PCR), +0,51 (lotul B/IL6 și lotul A/TNF), +0,53 (lotul A/CIC).

Tabelul 4.8. Corelația dintre evoluția recidivantă și indicatorii statusului imun la pacienții cu BII.

Evoluția	Lotul p	IL-6	TNF- α	CIC	PCR
Recidivă	A	0,17	0,29*	0,37**	0,44**
	p	0,247	0,047	0,010	0,002
	B	0,23	0,38	0,07	0,57*
	p	0,448	0,191	0,797	0,042
	Total	0,18	0,31**	0,31**	0,47**
	P	0,157	0,017	0,014	0,000
Numărul de recidive	A	0,37**	0,53**	0,54**	0,46**
	p	0,010	0,000	0,000	0,001
	B	0,61**	0,7**	-0,11	0,78**
	p	0,024	0,007	0,718	0,002
	Total	0,44**	0,58**	0,37**	0,55**
	p	0,000	0,000	0,003	0,000
Timpul recidivei	A	0,23	0,38**	0,51**	0,44**
	p	0,118	0,008	0,000	0,002
	B	0,48	0,65**	0,02	0,59**
	p	0,097	0,016	,942	,032
	Total	0,29*	0,46**	0,4**	0,48**
	p	0,022	0,000	0,002	0,000
Recidivă în primul an de monitorizare	A	0,27*	0,35**	0,34**	0,45**
	p	0,066	0,014	0,019	0,002
	B	0,6**	0,69**	-0,18	0,76***
	P	0,029	0,008	0,549	0,002
	Total	0,36**	0,45**	0,22*	0,53**
	P	0,005	0,000	0,091	0,000
Recidivă în al 2-lea an de monitorizare	A	0,33**	0,49**	0,53**	0,31**
	p	0,022	0,001	0,000	0,036
	B	0,51**	0,57**	-0,02	0,64**
	p	0,072	0,041	0,944	0,016
	Total	0,38**	0,51**	0,39**	0,4**
	p	0,003	0,000	0,002	0,002

Notă: ***corelație puternică; **corelație medie; *corelație slabă.

În continuare am urmat analiza pluridimensională a formelor evolutive, dar deja în acord cu timpul apariției acestora (tabelul 4.9). Este de consemnat, că la 84,7 la sută (50 copii) cazuri s-

a obținut remisiunea clinică în prima lună de la inițierea terapiei de inducere, 7 copii (53,8%) cu boala Crohn și 43 copii (93,4%) cu colită ulceroasă, deși la un copil (7,6%) din sublotul B remisiunea clinică a fost obținută pe parcursul primului an de monitorizare.

Tabelul 4.9. Evoluția maladiilor inflamatorii intestinale prezentată în raport temporal.

Remisiune clinică	Colita ulceroasă		Boala Crohn		Total	
	n	%	n	%	n	%
	46	100	13	100	59	100
până la 1 lună	43	93,4	7	53,8	50	84,7
până la 6 luni	3	6,5	5	38,4	8	13,5
până la 1 an	0	0	1	7,69	1	1,6
Remisiune endoscopică	20	43,4	4	30,7	24	40,6
la 1 an	3	6,5	2	15,3	5	8,4
la 2 ani	17	36,9	2	15,3	19	32,2
Remisiune histologică	11	23,9	0	0	11	18,6
la 1 an	0	0	0	0	0	0
la 2 ani	11	23,9	0	0	11	18,6
Recidivă	23	50	6	46,1	29	49,1
până la 1 an	12	26	1	7,6	13	22
în anul 2	4	8,70	3	23	7	11,8
în anii 1 și 2	7	15,2	2	15,3	9	15,2

Ipoteza stipulată, cum că maladiile inflamatorii intestinale necesită tratament continuu, este susținută și de cercetarea noastră, deoarece pe lângă inducerea remisiunii clinice, un obiectiv esențial este remisiunea endoscopică și histologică, iar în cazul nostru acestea n-au fost atinse la toți pacienții. Astfel, în primul an de monitorizare remisiunea endoscopică a fost obținută la 5 copii (8,4%), remisiunea histologică - la nici un copil, iar la finele anului doi de supraveghere la 19 copii (32,2%) și, respectiv, la 11 copii (18,6%), toți cu colită ulceroasă (23,9%).

Din 29 copii (49,1%) ce au produs recidivă, cea mai mare parte 13 (22%) copii au suportat-o în primul an de monitorizare, 9 copii (15,2%) pe perioada ambilor ani și 7 copii

(11,8%) în anul doi. Luând în considerație numărul mare de recidive, am fost interesați să apreciem care ar fi posibilele cauze ale apariției acestora (Figura 4.21).

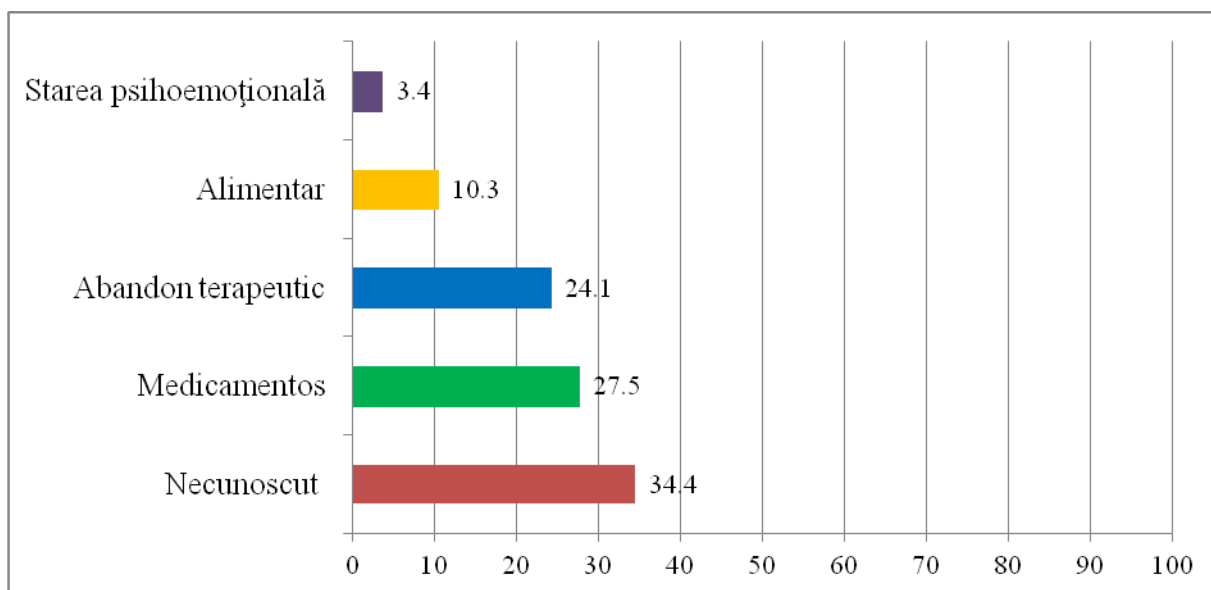


Fig. 4.25. Cauzele eșecului terapeutic la pacienții cu BII (%).

Din figura 4.25 rezidă, că la 10 pacienți (34,4%) cauza a rămas necunoscută, sau poate pacienții n-au dorit să o expună, în alte 8 cazuri (27,5%) exacerbarea a fost indusă de factorul medicamentos, cercetat și ca factor trigger, incluzând – antibioticele, AINS. Deși pacienții sunt informați despre necesitatea excluderii lor din tratamentele ulterioare, acestea oricum sunt administrate frecvent în sezonul rece al anului. O altă cauză este abandonul terapeutic – 7 cazuri (24,1%), explicat prin: ameliorarea stării generale (remisiunea clinică), imaginea confuză asupra gravității bolii (informarea eronată de la rude, vecini, internet), susțineri religioase, sentimentul de rușine de-a fi bolnav, la adolescenți. Factorul alimentar a fost cel cauzativ în 3 cazuri (10,3%) și starea psihoemoțională – într-un caz (3,4%).

4.6. Concluzii la capitolul 4

1. Nivelul hemoglobinei și numărului de eritrocite scade semnificativ și concomitent cu avansarea gradului de activitate clinică (PUCAI/abbrPCDAI), iar testele de determinare a acestora au înregistrat o specificitate de 85,7% pentru ambii indicatori și o sensibilitate de 66,6% pentru hemoglobină și de 92,3% - pentru eritrocite.
2. Testele biochimice, indicatorii imunității umorale (nivelul de IgA, IgE, IgM, IgG) infecția cu citomegalovirus CMV (CMV IgM și IgG), hepatită virală B, B±D și C, parazitozele (ascaride, toxocara și liamblia) s-au conturat prin titre în limitele normei, fără diferențe statistic semnificative.
3. Pentru complexe imune circulante, în colita ulceroasă de activitate ușoară (n=19), s-a estimat un nivel seric de $56,11 \pm 5,55$ UDO, în cea de activitate moderată (n=20) - de $79,60 \pm 7,21$ UDO și în cea de activitate severă (n=7) – de $89,00 \pm 15,5$ UDO, $p < 0,05$. În boala Crohn, însă, acești indicatori erau fără diferențe statistic semnificative. În colita ulceroasă atât PCR, cât și ASL-O s-au remarcat prin diferențe statistic semnificative ($p < 0,001$), pe când în boala Crohn nu s-au semnalat corelări între titrele serice și activitatea clinică.
4. TNF- α , în colita ulceroasă, s-a evidențiat prin diferențe statistic semnificative între procesele de activitate moderată $59,09 \pm 19,28$ pg/ml și cea severă $124,73 \pm 58,45$ pg/ml, $p < 0,05$, iar coeficientul de corelare a oscilat între +0,34 ($p < 0,05$) și +0,74 ($p < 0,01$), desemnând o corelație directă medie/puternică, pe când în boala Crohn nu s-au remarcat diferențe statistic semnificative, deși media TNF- α este de $82,45 \pm 37,51$ pg/ml și nivelurile serice sunt în concordanță cu activitatea clinică.
5. IL-6, în colita ulceroasă, a înregistrat o medie de $138,22 \pm 20,80$ pg/ml ($p < 0,05$) și 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 un coeficient de corelație între +0,3 ($p < 0,05$) și +0,87 ($p < 0,01$), ceea ce înseamnă o corelație medie/puternică. În boala Crohn, IL-6 s-a conturat prin diferențe statistic semnificative, între activitatea ușoară $38,35 \pm 10,04$ și activitatea moderată/severă - $246,54 \pm 66,45$ pg/ml, $p < 0,05$, și o corelație medie/puternică de +0,3 și +0,71, $p < 0,01$.

6. IL-10, atât în colita ulceroasă, cât și în boala Crohn s-a profilat prin valori medii de $10,35 \pm 1,57$ pg/ml și $8,68 \pm 2,06$ pg/ml, ceea ce corespunde valorilor normative, $p > 0,05$.
7. Localizarea endoscopică a colitei ulceroase a fost E1 (proctită) în 25 (54,3%) de cazuri, E2 – colită de stânga (distal de flexura splenică) la 17 (36,9%) pacienți, E3 – colită extensivă (distal de flexura hepatică) 1 caz (2,1%) și E4 – pancolită (proximal de flexura hepatică) 3(6,5%) cazuri, cu diferențe statistic semnificative ($p < 0,01$) între extinderea procesului și activitatea clinică. În boala Crohn a prevalat localizarea L2 (la nivelul colonului) – 10 (76,9%) cazuri și L3 (iliocolonic) – 3 (23,1%) cazuri cu patern B1 non-stenozant și non-penetrant în toate cazurile.
8. Pe parcursul terapiei medicamentoase, la toți pacienții incluși în studiu s-a obținut remisiunea clinică, remisiunea endoscopică - la doar 24 (40,6%) pacienți, dintre care 4 (30,7%) cu BC și 20 (43,4%) pacienți suferind de CU.
9. Cauzele recidivelor la 10 (34,4%) pacienți a rămas necunoscută, în 8 (27,5%) cazuri s-a incriminat factorul medicamentos, abandonul terapeutic – în 7 (24,1%) cazuri, factorul alimentar – în 3 (10,3%) și starea psihoemoțională – într-un caz (3,4%).

SINTEZA REZULTATELOR OBȚINUTE

Investigațiile s-au orientat metodologic pe două paliere de cercetare: **studiul descriptiv și studiul analitic** asupra parametrilor imunologici ai copiilor cu boli inflamatorii cronice ale intestinului, care s-au evaluat în corelație cu evidențele examenului endoscopic și histologic, pentru a modela formule de diagnostic non-invaziv și de monitoring curativ ajustat perioadei evolutive a maladiei.

Per total, cercetarea a inclus un lot de 59 de pacienți cu maladii inflamatorii intestinale, dintre care 46 copii suferind de colită ulceroasă și 13 cu boala Crohn (diagnostic emis în conformitate cu criteriile de la Porto, 2013, recomandate de ECCO). Pacienții incluși în studiu au fost examinați complex și pluridimensional prin examinări generale (examenul clinic general, antropometria, hemoleucograma, coprograma, teste biochimice, IgA, M,G,E, CMV IgM și G, anticorpi antiparazitari, PCR, CIC) și speciale (PUCAI, PCDAI, TNF- α , IL-6, IL-10, examenul endoscopic și histologic), programul de cercetare însumând 6 evaluări, dintre care 3 vizite în condiții de staționar (1 zi, la 1-2 ani) și 3 vizite în regim de ambulator (la 1-6-18 luni), cu evaluarea PUCAI și abbrPCDAI.

Conform mai multor cercetări, maladiile inflamatorii intestinale se certifică și printre populația pediatrică, iar Heyman et al. (2005), în urma unui studiu prospectiv asupra a 1370 copii cu BII, au remarcat că atât CU, cât și BC sunt la fel de răspândite printre copiii de vârstă 0-2 ani, ba mai mult, diagnosticul de BII este stabilit definitiv într-un 1% de cazuri la copii cu vârsta de până la 1 an.

În cercetarea noastră am reliefat că vârsta medie de debut a 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 din cercetare aveau în 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 colita ulceroasă – 11,85 luni, iar pentru boala Crohn - 31,92 luni. Motivele acestei lacune pot fi adresarea tardivă, accesibilitatea disproporționată la servicii medicale calificate, refuzul părinților la investigațiile invazive (colonoscopie, examen histologic).

Incidența în creștere a BII pediatrice a fost raportată atât în țările din Europa de Vest, cât și în Europa de Est. Tendințele epidemiologice ale bolilor inflamatorii intestinale în Republica Moldova anunță că incidența acestora pe perioada 1994-2014, atât printre populația pediatrică,

cât și cea adultă, se caracterizează printr-un trend lent ascensiv, de la 0,1 cazuri, și respectiv, 0,5 cazuri la 10 mii persoane în 1994, până la 0,3, și, respectiv, 0,7 cazuri la 10 mii persoane în 2014. Indicele de prevalență a sporit de la 0,5 cazuri, și respectiv, 4,8 cazuri la 10 mii persoane în 1994 până la 0,8 cazuri, și respectiv, 3,1 cazuri la 10 mii persoane – în 2014. La nivel european, Republica Moldova s-a înscris ca având o incidență de 4,1 la 100 mii populație (2010).

Printre explicațiile răspândirii în creștere a BII în Europa de Est se invocă „vesternizarea” stilului de viață al omului modern [14]. În studiul nostru, după locul de trai (mediu rural sau urban), domină copiii din mediul urban – 36 (61,1%) de cazuri, inclusiv cu colită ulceroasă – 29 (63,1%) cazuri și boală Crohn – 7 (53,8%) cazuri, comparativ cu proporția de copii provenind din mediul rural – 23 (38,9%) cazuri per total, inclusiv colită ulceroasă 17 - (36,9%) cazuri și boală Crohn – 6 (46,1%) cazuri.

După distribuția teritorială au predominat copiii din raioanele de centru – 36 (61,1%) de cazuri, dintre care 29 (63,1%) cazuri de colita ulceroasă și 7 (53,8%) cazuri de boala Crohn. Urmează ca pondere raioanele de nord (BII – 14 (23,7%) cazuri, colită ulceroasă – 11 (23,9%) cazuri, apoi raioanele de sud (BII – 9 (15,2%) cazuri de colită ulceroasă și 6 (13,1%) cazuri de boala Crohn.

Ponderea în creștere poate fi explicată și de geneza multifactorială, interpretată ca o interacțiune a factorului genetic cu factorii de mediu. Deoarece BII sunt frecvente la rudele de gradul I, unii cercetători au sugerat că poate exista o predispoziție genetică pentru această entitate. Astfel, anamneza eredocolaterală a fost elucidată la 14 pacienți (23,7%), dintre care 12 copii (26,1%, $p < 0,001$) cu colită ulceroasă și 2 copii (15,4%, $p < 0,05$) cu boala Crohn, iar în lotul de control 2 pacienți (3,4%), $p < 0,001$. La copii cu rude bolnave de gradul I, riscul de a dezvolta maladia este de 8,86 ori mai mare, comparativ cu grupul de control, iar riscul relativ al copiilor cu BII de a avea rude cu anamneză pozitivă este de 1,98, pe când în lotul de control – de 0,22. Conform distribuției familiale, anamneza eredocolaterală compromisă a fost remarcată la 9 mame (15,2%, $p < 0,01$), la 6 frați și/sau surori (10,1%, $p < 0,05$), iar între celelalte apartenențe n-au fost semnalate diferențe statistic semnificative.

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, pentru copii vaccinați împotriva rujeolei [14]. Însă, în studiul nostru, în lotul de studiu au fost vaccinați 36

pacienți (61,1%), comparativ cu lotul de control 47 pacienți (79,6%, $p < 0,05$), astfel ipoteza vaccinării este infirmată.

Rolul factorul alimentar de trigger în declanșarea BII a fost analizat în multiple studii, unii autori sugerând cum că proteinele din laptele de vacă pot iniția un răspuns imun în mucoasa intestinală și ar putea fi responsabile pentru activarea celulelor-mediate imun. Astfel, factorul alimentar a fost implicat în 47 (79,6%) cazuri din lotul de studiu, iar în lotul de control – în 44 (74,5%) cazuri, însă cu o structură neomogenă a precondițiilor incluse în acest factor. Alimentația naturală în lotul de studiu a constituit 23 (38,9%) cazuri (colita ulceroasă – 18 (39,2%) cazuri și boala Crohn – 5 (38,5%) cazuri, iar în lotul de control – 45 (76,3%) cazuri, $p < 0,001$. Posibilitatea de a dezvolta BII, la copii aflați la alimentație naturală este de 5 ori mai mic, în comparație cu copiii aflați la alimentație artificială sau mixtă. Astfel, putem reitera că alimentația naturală constituie un factor protectiv în inducerea maladiilor inflamatorii intestinale, riscul relativ fiind de 2,12 ori mai mic de a dezvolta BII la copii aflați la alimentație naturală. Alimentația artificială a sugarilor în lotul de studiu s-a atestat în 29 (49,1%) de cazuri, alimentația mixtă – în 7 (11,8%) cazuri, de vreme ce în lotul de control alimentația artificială și cea mixtă au însumat câte 7 (11,8%) cazuri. Diversificarea corectă ca timp și componență a rației a fost respectată doar la 21 copii (35,6%), iar în lotul de control – la 24 copii (40,9%). Consumul zilnic de legume, fructe s-a remarcat la 42 copii (71,2%) în lotul de studiu și la 41 copii (69,5%) în lotul de control, iar consumul săptămânal de fast-food, în lotul de studiu A – 9 (15,2%) copii, iar în lotul de control 15 (25,4%), fără diferențe statistic semnificative $p > 0,05$.

Factorul medicamentos este sugerat ca un factor nociv direct, în cazul antiinflamatoarelor nesteroidiene, cercetătorii americani susțin că persoanele, cărora li s-a administrat un număr mare de antibiotice, tind să aibă un risc mai mare de BII. Ipoteză confirmată și de rezultatele noastre, reliefând 25 cazuri (42,3%) din lotul de studiu (lotul A – 18 cazuri, 53,9% și lotul B – 7 cazuri, 53,9%), iar în lotul de control 10 cazuri (16,9%), $p < 0,001$. Astfel, din datele anamnestice am decelat că toți 24 copii medicați cu antibiotice au administrat remedii din grupul cefalosporinelor, de vreme ce în lotul de control au fost 4 asemenea copii (6,7%), $p < 0,001$. Pentru grupul penicilinelor nu s-au remarcat diferențe statistic semnificative. Calcularea riscului atribuit administrării medicamentelor a indicat o valoare de 3,6, pentru antibiotice am obținut un risc de 5,09, inclusiv riscul pentru cefalosporine este de 9,42, iar pentru AINS – de 8,19.

Factorul medicamentos, și anume antibioticele și AINS, este incriminat cu predilecție la copiii de până la 6 ani: până la 2 ani – 24 copii, inclusiv 13 (61,9%) copii urmase cefalosporine

și 11 (52,3%) au administrat AINS; de vârstă 3-6 ani erau 15 copii, dintre care 9 (52,9%) au urmat cefalosporine și 6 (35,2%) - AINS. Aceste date confirmă impactul administrării nejustificate a antibioticelor și antipireticelor la copiii de până la 5 ani. După numărul de cure administrate am sesizat că 1 cură de cefalosporine li s-a administrat la 9 copii (37,5%) cu BII și la 3 copii (75%) din lotul de control, iar 2 cure au fost atestate la 15 copii (62,5%) și, respectiv, 1 copil (25%), însă fără semnificație statistică între grupuri.

Apendicectomia, tonzilectomia nu s-au remarcat prin diferențe statistice semnificative pentru studiul nostru, în lotul de studiu fiind 6 (10,1%) asemenea pacienți și 10 (16,9%) în lotul de control, $p > 0,05$.

Există tot mai multe dovezi că stresul și dereglările de dispoziție sunt asociate direct, afectând negativ evoluția BII. Mawdsley et al., 2006, sugerează că impactul stresului, în cadrul BII, face parte din domeniul nou de cercetare, și anume *psihoneuroimunologia*. Susținere atestată și la pacienții incluși în cercetare, și anume impactul stresului (divorțul părinților, situații conflictuale la grădiniță, liceu) a fost conturat la 14 pacienți (23,7%) din lotul de studiu și la 9 (15,2%) din lotul de control, $p > 0,05$. Deși, *per ansamblu*, stresul a fost analizat fără valoare statistică, la copiii cu boala Crohn 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 în familie, posibilitatea dormitoarelor individuale etc., poate fi stipulat ca factor de risc în apariția și evoluția BII. Riscul relativ calculat este de 2,02 (95% ÎI, 1,528 – 3,177), RA 54,6%.

Societatea Pediatrică Nord Americană de Gastroenterologie, Hepatologie și Nutriție (NASPGHAN, 2012) estimează că particularitățile clinice ale colitei ulceroase și bolii Crohn 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%) copii

($p < 0,05$), acestea fiind asociate cu alte simptome: gurguimente 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 colita ulceroasă și boala Crohn este cea următoare: 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.

Manifestările extraintestinale, semnalate la 33 (55,9%) pacienți cu maladii inflamatorii intestinale, dintre care la 22 copii (47,8%) cu CU și la 11 (84,6%) cu BC ($p < 0,01$), s-au prezentat în proporția procentuală ce urmează: manifestări vasculare – 47,5%, mucocutate – 33,9% și articulare – 20,3%.

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%).

Investigarea paraclinică a pacienților cu maladii inflamatorii intestinale a fost una de formulă complexă și a inclus teste de laborator generale și teste specifice - TNF- α , IL-6, IL-10.

Nivelul hemoglobinei și numărului de eritrocite s-a semnalat în interdependență cu gradul de activitate clinică (PUCAI/PCDAI) a maladiilor inflamatorii intestinale, în special la pacienții cu colită ulceroasă. În activitatea ușoară – $112,84 \pm 2,92$ g/l și $3,72 \pm 0,10 \times 10^{12}/l$, în procesele de activitate moderată - $108,95 \pm 2,68$ g/l și, respectiv, $3,64 \pm 0,09 \times 10^{12}/l$, iar în cele de activitate severă - $90,71 \pm 4,35$ g/l și $2,77 \pm 0,15 \times 10^{12}/l$, $p < 0,01$. În boala Crohn n-au fost remarcate diferențe statistice semnificative pentru acești indicatori: în activitatea ușoară - $122,83 \pm 5,79$ g/l și $3,95 \pm 0,19 \times 10^{12}/l$, în activitatea moderată/severă – $1,09,57 \pm 6,74$ g/l și $3,47 \pm 0,23 \times 10^{12}/l$.

Gradul de corelare între activitatea maladiilor inflamatorii intestinale și numărul de eritrocite și hemoglobină indică un raport invers proporțional de valori moderate, dar statistic semnificativ, $p < 0,01$ (*colita ulceroasă*: hemoglobina – de la -0,33 până la -0,69 și eritrocitele – de la -0,4 până la -0,63; *boala Crohn*: 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. Hemoglobina sub 105 g/l ca metodă de determinare a activității maladiilor inflamatorii intestinale a arătat o sensibilitate

înalță - de 85,7% și o specificitate de 66,6%. Alți indicatori hemoleucografici nu s-au remarcat prin diferențe statistic semnificative.

Testele biochimice, indicatorii imunității umorale (nivelul de IgA, IgE, IgM, IgG) infecția cu citomegalovirus CMV (CMV IgM și IgG), hepatita virală B, B+D și C, parazitozele (ascarida, toxocara și liamblia) s-au prezentat cu valori încadrabile în limitele normei, fără diferențe statistic semnificative. Coprograma atestă, că numărul de leucocite și eritrocite s-a făcut remarcat prin creșterea acestora concomitent cu severitatea activității clinice, relevând o corelație puternică ($r=0,7$) pentru leucocite și un coeficient de corelație mediu ($r=0,5$), pentru eritrocite. În colita ulceroasă, valoarea medie a leucocitelor a oscilat de la valori în limitele normei - $2,42 \pm 1,679$ c/v la pacienții cu activitate ușoară până la valori de $28 \pm 2,46$ c/v în procesele de activitate severă, iar eritrocitele au fluctuat de la $1,79 \pm 1,23$ c/v la $17,14 \pm 4,59$ în c/v. În boala Crohn coeficientul de corelație a fost $r=0,2$, indicând o corelație slabă.

În colita ulceroasă citokinele proinflamatoare TNF- α și IL-6 s-au evidențiat prin creștere conformă 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 activitatea moderată - $59,09 \pm 19,28$ pg/ml și cea severă - $124,73 \pm 58,45$ pg/ml, $p < 0,05$. Nivelul majorat al TNF- α se relaționează cu activitatea clinică înaltă, astfel că coeficientul de corelare oscila între $+0,34$ ($p < 0,05$) și $+0,74$ ($p < 0,01$), ceea ce anunță despre o corelație directă medie/puternică.

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

IL-10 este o citokină antiinflamatorie de modelare a răspunsului imun la diverși factori patogeni, însă în studiul nostru impactul acesteia în veriga etiopatogenică a colitei ulceroase s-a remarcat prin valoarea medie de $10,35 \pm 1,57$ pg/ml, care se încadrează valorile de normă (0-31 pg/ml), $p > 0,05$.

În boala Crohn, TNF- α arată o medie de $82,45 \pm 37,51$ pg/ml, cu avansarea concentrațiilor în concordanță cu activitatea clinică, astfel că în activitatea ușoară s-a fixat valoarea de $13,47 \pm 4,06$ pg/ml, iar în activitatea moderată/severă - $141,57 \pm 62,85$ pg/ml, însă fără diferențe statistic semnificative.

Media IL-6 a constituit $150,45 \pm 45,89$ pg/ml, cu diferențe statistic semnificative între activitatea ușoară $38,35 \pm 10,04$ pg/ml și activitatea moderată/severă $246,54 \pm 66,45$ pg/ml, $p < 0,05$. IL-6 mediază o serie de efecte proinflamatorii la nivelul mucoasei intestinale, astfel că nivelul acesteia se majorează în ritm cu scorul indicatorilor abbrPCDAI, fiind observată o corelație medie/puternică de $+0,3$ și $+0,71$, $p < 0,01$.

La fel, ca și în colita ulceroasă, nivelul IL-10 a oscilat în limitele de referință, înregistrând 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 maladiilor inflamatorii intestinale, luând în calcul faptul că IL-10 este considerată un puternic inhibitor al producției de citokine, nivelul acesteia și scorul indicilor de activitate ar forma o corelație directă, însă acest postulat a fost atestat doar în boala Crohn cu oscilații corelaționale urmărite doar la prima vizită, între $+0,35$ și $+0,64$ ($p < 0,05$), certificând rolul anti-inflamator. Sensibilitatea IL-6 și TNF- α a fost de 93,2%, specificitatea IL-6 – 98,3% și TNF- α – 94,9%.

Localizarea endoscopică a colitei ulceroase a fost E1 (proctită) în 25 cazuri (54,3%), E2 – colită de stânga (distal de flexura splenică) la 17 pacienți (36,9%), E3 – colita extensivă (distal de flexura hepatică) la 1 caz (2,1%) și E4 – pancolită (proximal de flexura hepatică) la 3 cazuri (6,5%), cu diferențe statistic semnificative ($p < 0,01$), între extinderea procesului și activitatea clinică. În boala Crohn a prevalat 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. Scorurile endoscopice (Baron, Schroeder, Feagan), în colita ulceroasă, s-au remarcat printr-o interrelație puternică, coeficientul de corelație variind între 0,83 și 0,96 ($p < 0,001$). Această supoziție permite departajarea endoscopică a pacienților, facilitând și unificând conceptul endoscopic, atât pentru medicul endoscopist, cât și pentru clinician. Cercetările histologice efectuate relevă că leziunile arhitecturale, concomitent cu procesele inflamatorii identificate, sunt caracterizate de prezența diverselor populații celulare, reflectând o ierarhizare în patogeneza și evoluția leziunilor inflamatorii din BII.

Optimizarea conduitei terapeutice, cu scop de inducere și menținere a remisiunii, s-a remarcat prin ajustarea preparatelor medicamentoase, conform activității clinice, localizării endoscopice și în funcție de patternul stabilit.

Astfel, la emiterea diagnosticului de maladie inflamatorie intestinală cu activitate clinică ușoară a fost administrată – Mesalazina, a câte 50 mg/kgc/zi, în activitatea severă - sol. de

Prednisolon, 1 mg/kgc/zi, iar în activitatea moderată, care este o combinație de semne ce indică activitatea ușoară și severă, se administra Mesalazină sau Prednisolon, în dependență de nivelul seric al citokinelor proinflamatorii TNF- α și IL-6. Prima evaluare a eficacității protocolului terapeutic, prin estimarea activității clinice, s-a efectuat la a 7-a – a 14-a zi. În cazul ameliorării stării generale se continua terapia de menținere, iar în caz de menținere a activității clinice sau la agravarea acesteia se indică următoarea treaptă.

Terapia de menținere include 5-ASA – Mesalazină sau imunosupresoare – Azatioprină, există, însă, și posibilitatea de trecere de la o treaptă mai superioară (imunosupresoare) la o treaptă inferioară (aminosalacilați), pas definit ca „*stepping down*”. Luând în considerație, că nu au fost încă elaborate niște criterii elocvente de trecere la un alt nivel terapeutic, în cercetarea noastră acestea au constituit menținerea remisiunii clinice și inducerea remisiunii endoscopice, apreciată la vizita a II-a (1 an) sau la vizita a III-a (2 ani). Deci, pe parcursul terapiei medicamentoase, la toți pacienții incluși în studiu s-a obținut remisiunea clinică, remisiunea endoscopică s-a atins doar la 24 (40,6%) pacienți, dintre care 4 (30,7%) cu BC și 20 (43,4%) suferind de CU.

La copiii bolnavi de colită ulceroasă, comparativ cu cei suferind de boala Crohn, 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 3-6 ani – 7 copii (63,6%), urmează copiii cu vârsta de 7-11 ani – 4 (57,1%) cazuri de remisiune și apoi copiii mici – 9 (45%) cazuri de remisiune, $p < 0,05$. Remisiunea histologică a fost remarcată la 11 pacienți (18,6%), toți cu diagnosticul de colită ulceroasă. La fel, ca și remisiunea endoscopică, remisiunea histologică s-a evidențiat prin același trend, conform repartiției de vârstă. Așadar, copiii cu vârsta de 3-6 ani au dominat - cu 6 (54,5% cazuri de remisiune, apoi 2 copii (28,5%) de 7-11 ani și 3 copii (15%) de până la 24 luni. La adolescenți remisiunea histologică n-a fost remarcată, asemenea copiilor cu diagnosticul de boală Crohn. În lotul total au fost semnalate diferențe statistic semnificative între evoluția recidivantă și vârstă, și dacă celelalte forme evolutive (remisiunea 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 boala Crohn și 6 (75%) cu colită ulceroasă. 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 cel de al 2-a an de monitoring evolutiv.

Rezumând asupra celor constatate pe parcursul studiului, reiterăm că estimarea factorilor de risc în declanșarea bolilor inflamatorii intestinale contribuie la micșorarea ratei de evoluții nefavorabile prin minimalizarea recidivelor și ameliorarea pronosticului. Examinarea clinico-paraclinică complexă și multidisciplinară permite stabilirea precoce a diagnosticului, iar prin valorificarea metodelor neinvazive de monitorizare a pacienților cu maladii inflamatorii intestinale – indicatorii pediatrici de activitate clinică (PUCAI și abbrPCDAI), sensibilitatea (93,2%) și specificitatea (98,3% și 94,9%) înaltă a citokinelor proinflamatorii – TNF- α , IL-6, apoi și markerul autoimun – CIC, indicatorul activității procesului inflamator – PCR, putem beneficia, la orice nivel de asistență medicală, de niște instrumente eficiente de supraveghere a acestui contingent dificil de bolnavi.

CONCLUZII GENERALE ȘI RECOMANDĂRI

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 10 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 subploturile 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) -

6,5%, E3 – colita extensivă (distal de flexura hepatică) 2,1%, cu diferențe statistice 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 pattern 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 copii 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 acesteia 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:

- I. Elaborarea Registrului Național de Stat pentru colita ulceroasă și boala Crohn la copii.
- II. 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.

BIBLIOGRAFIE

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*. Published online 2013 Dec 24. doi: [10.1155/2013/829040](https://doi.org/10.1155/2013/829040).
3. Hyeon, A.; Jung, Y.; Sung, Y. et al. Characteristics of Pediatric Inflammatory Bowel Disease in Korea: Comparison with EUROKIDS Data. *Gut and Liver*. 2015, 9(6), pp. 756–760.
4. Burish, J.; Mihiu, 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.; Gozdyla, 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. Mihiu, 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. Mihiu, 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. 2014, 283 p.
15. Țurcanu, S. Colita ulceroasă. Chișinău, 2012, 192 p. ISBN 978-9975-4333-7-2.
16. Mihiu, I.; Crudu, P.; Tighineanu, O. et al. Morbidity of gastrointestinal pathologies in children of the Republic of Moldova. *Curierul Medical*. 2013, 4(56), p. 17–22. ISSN 1875-0666.
17. Mihiu, I.; Tighineanu, O. Maladiile digestive la copii. Chișinău, 2013, 500 p. ISBN 978-9975-51-408-8. CZU 616.33-053.2.

18. Kirsner, J. The Historical Basis of the Idiopathic Inflammatory Bowel Diseases. *Inflammatory Bowel Diseases* 1:2-26 0 1995 Crohn's & Colitis Foundation of America. DOI: 10.1002/ibd.3780010103.
19. Lehtinen, P.; Ashorn, M.; Iltanen, S. et al. Incidence trends of pediatric inflammatory bowel disease in Finland, 1987—2003, a nationwide study. *Inflammatory Bowel Diseases*. 2011, 17(8), pp. 1778–1783.
20. Day, A.; Lemberg, D.; Gearry, R. Inflammatory Bowel Disease in Australasian Children and Adolescents. *Gastroenterol Res Pract*. doi: 10.1155/2014/703890. Epub 2014 Mar 30.
21. Gearry, R.; Richardson, A.; Frampton, C. et al. High incidence of Crohn's disease in Canterbury, New Zealand: results of an epidemiologic study. *Inflammatory Bowel Diseases*. 2006, 12(10), pp. 936–943.
22. Schildkraut, V.; Alex, G.; Cameron, D. et al. Sixty-year study of incidence of childhood ulcerative colitis finds eleven-fold increase beginning in 1990s. *Inflammatory Bowel Diseases*. 2013, 19, pp. 1–6.
23. Carpi, J.; Rodríguez, A.; Ramos, E. et al. The complete picture of changing pediatric inflammatory bowel disease incidence in Spain in 25 years (1985–2009): the EXPERIENCE registry. *Journal of Crohn's and Colitis*. 2014, 8(8), pp. 763–769.
24. Burisch, J. Crohn's disease and ulcerative colitis. Occurrence, course and prognosis during the first year of disease in a European population-based inception cohort. *Dan Med J*. 2014, 61(1), pp. B4778.
25. Tighineanu, O. Inflammatory bowel diseases in the Republic of Moldova approached through the *European Crohn's and Colitis Organization - EpiCom-ECCO*. *Buletin de perinatologie*. 2015, 4(68), p. 35.
26. Urlep, D.; Blagus, R.; Orel, R. Incidence Trends and Geographical Variability of Pediatric Inflammatory Bowel Disease in Slovenia: A Nationwide Study. *Biomed Res Int*. 2015, Article ID 921730, 8 pages. <http://dx.doi.org/10.1155/2015/921730>
27. Armitage, E.; Aldhous, M.; Anderson, N. et al. Incidence of juvenile-onset Crohn's disease in Scotland: association with northern latitude and affluence. *Gastroenterology*. 2004, 127(4), pp. 1051–1057.
28. Ahmed, M.; Davies, I.; Hood, K.; Jenkins, H. Incidence of paediatric inflammatory bowel disease in South Wales. *Archives of Disease in Childhood*. 2006, 91(4), pp. 344–345.
29. Auvin, S.; Molinié, F.; Gower-Rousseau, C. et al. Incidence, clinical presentation and location at diagnosis of pediatric inflammatory bowel disease: a prospective population-based study in northern France (1988–1999) *Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition*. 2005, 41(1), pp. 49–55.
30. Henderson, P.; Hansen, R.; Cameron, F. L. et al. Rising incidence of pediatric inflammatory bowel disease in Scotland. *Inflammatory Bowel Diseases*. 2012, 18(6), pp. 999–1005.
31. Hope, B.; Shahdadpuri, R.; Dunne, C. et al. The rising incidence of paediatric-onset inflammatory bowel disease. *Archives of Disease in Childhood*. 2012, 97(7), pp. 585–586.
32. Karolewska-Bochenek, K.; Lazowska-Przeorek, I.; Albrecht, P. et al. Epidemiology of inflammatory bowel disease among children in Poland. A prospective, population-based, 2-year study, 2002–2004. *Digestion*. 2009, 79(2), pp. 121–129.
33. Müller, K.; Lakatos, P.; Arató, A. et al. Incidence, paris classification, and follow-up in a nationwide incident cohort of pediatric patients with inflammatory bowel disease. *Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition*. 2013, 57(5), pp. 576–582.

34. Müller, K.; Lakatos, P.; Papp, M. et al. Incidence and Paris Classification of Pediatric Inflammatory Bowel Disease. *Gastroenterol Res Pract.* 2014. Article ID 904307, 10 pages. <http://dx.doi.org/10.1155/2014/904307>.
35. Pozler, O.; Maly, J.; Bonova, O. et al. Incidence of Crohn disease in the Czech Republic in the years 1990 to 2001 and assessment of pediatric population with inflammatory bowel disease. *Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition.* 2006, 42(2), pp. 186–189.
36. Turunen, P.; Kolho, K.; Auvinen, A. et al. Incidence of inflammatory bowel disease in Finnish children, 1987–2003. *Inflammatory Bowel Diseases.* 2006, 12(8), pp. 677–683.
37. Heyman, M.; Kirschner, B.; Gold, B. et al. Children with early-onset inflammatory bowel disease (IBD): analysis of a pediatric IBD consortium registry. *J Pediatr.* 2005, 146, pp. 35–40.
38. Chouraki, V.; Savoye, G.; Dauchet, L. et al. The changing pattern of Crohn's disease incidence in northern France: a continuing increase in the 10- to 19-year-old age bracket (1988–2007) *Alimentary Pharmacology and Therapeutics.* 2011, 33(10), pp. 1133–1142.
39. Leichtner, A.; Higuchi, L. Epidemiology of ulcerative colitis. In: Goulet O-J, Kleinman R, Sherman P, et al., editors. *Pediatric Gastrointestinal Disease.* BC Decker International. 2004, p. 826.
40. Gower-Rousseau, C.; Vasseur, F.; Fumery, M. et al. Epidemiology of inflammatory bowel diseases: new insights from a French population-based registry (EPIMAD) *Digestive and Liver Disease.* 2013, 45(2), pp. 89–94.
41. Rosh, J.; Markowitz, J.; Hyams, J. et al. Demographic and age-related differences in the presentation of pediatric inflammatory bowel disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2003, 37, pp. 376–7.
42. Buderus, S.; Scholz, D.; Behrens, R. et al. Inflammatory Bowel Disease in Pediatric Patients. *Deutsches Ärzteblatt International | Dtsch Arztebl Int.* 2015, 112, pp. 121–127.
43. Bernstein, C.; Wajda, A.; Svenson, L. et al. The epidemiology of inflammatory bowel disease in Canada: a population-based study. *American Journal of Gastroenterology.* 2006, 101(7), pp. 1559–1568.
44. Rocchi, A.; Benchimol, E.; Bernstein, C. et al. Inflammatory bowel disease: a Canadian burden of illness review. *Canadian Journal of Gastroenterology.* 2012, 26(11), pp. 811–817.
45. Stein, R.; Hanauer, S. Comparative tolerability of treatments for inflammatory bowel disease. *Drug Saf.* 2000, 23, pp. 429–48.
46. Zeng, Z.; Zhu, Z.; Yang, Y. et al. Incidence and clinical characteristics of inflammatory bowel disease in a developed region of Guangdong province, China: a prospective population-based study. *Journal of Gastroenterology and Hepatology.* 2013, 28(7), pp. 1148–1153.
47. Heuschkel, R.; Salvestrini, C.; Beattie, R. et al. Guidelines for the management of growth failure in childhood inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis.* 2008, 14(6), pp. 839–49.
48. Zhonghui, W. Inflammatory Bowel Disease: Autoimmune or Immune-mediated Pathogenesis? *Clinical and Developmental Immunology.* 2004, 11(Issue 3-4), pp. 195–204.
49. Fiocchi, C. The multifactorial pathogenesis of IBD. *Inflam. bowel disease. Diagnostic and therapeutic strategies.* Falk Symposium 154. Moscow, 2006, p. 21–22.
50. Ogura, Y.; Bonen, D.; Inohara, N. et al. A frameshift mutation in NOD2 associated with susceptibility to Crohn's disease. *Nature.* 2001, 411, pp. 603–606.

51. Siew, C.; Bernstein, C.; Vatn, M. et al.. Geographical Variability and Environmental Risk Factors in Inflammatory Bowel Disease. *Gut*. 2013, 62(4), pp. 630-649.
52. 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.
53. Bernstein, C.; Vatn, M. et al. Geographical variability and environmental risk factors in inflammatory bowel disease. *Gut*. 2013, 62(4), pp. 630–649.
54. Bernstein, C. N.; Rawsthorne, P.; Cheang, M. et al. A population-based case control study of potential risk factors for IBD. In: *Am. J. Gastroenterol.* 2006, 101, p. 993-1002.
55. Geremia, A.; Biancheri, P.; Allan, P. et al. Innate and adaptive immunity in inflammatory bowel disease. *Autoimmun Rev.* 2014, 13(1), pp. 3-10. doi: 10.1016/j.autrev.2013.06.004. Epub 2013 Jun 15.
56. Kappelman, M.; Galanko, J.; Porter, C. et al. Association of paediatric inflammatory bowel disease with other immune-mediated diseases. *Arch Dis Child.* 2011, 96(11), pp. 1042-1046.
57. Lakatos, P.; Fischer, S.; Lakatos, L. et al. Current concept on the pathogenesis of IBD: crosstalk between genetic and microbial factors. Pathogenic bacteria, altered bacterial sensing or changes in mucosal integrity take? In: *World J. Gastroenterol.* 2006, 12, pp. 1829-1840.
58. Wallace, K.; Zheng, L.; Kanazawa, Y. et al. Immunopathology of inflammatory bowel disease. *World J Gastroenterol.* 2014, 20(1), pp. 6–21.
59. Xiao-Rong, Xu; Chang-Qin, Liu; Bai-Sui, Feng; Zhan-Ju, Liu. Dysregulation of mucosal immune response in pathogenesis of inflammatory bowel disease. *World J Gastroenterol.* 2014, 20(12), pp. 3255–3264.
60. Ahmad, T.; Satsangi, J.; Mcgovern, D. et al. Review article: the genetics of inflammatory bowel disease. *Aliment Pharmacol Ther.* 2001, 15, pp. 731–748.
61. Duer, R. Genome-wide association studies herald a new era of rapid discoveries in inflammatory bowel disease research. In: *Gastroenterol.* 2007, 132, pp. 2045-2062.
62. Kaser, A.; Zeissig, S.; Blumberg, R. Genes and environment: how will our concepts on the pathophysiology of IBD develop in the future? In: *Dig. Dis.* 2010, 28(3), pp. 395-405.
63. Orchard, T.; Thiyagaraja, S.; Welsh, K. et al. Clinical phenotype is related to HLA genotype in the peripheral arthropathies of inflammatory bowel disease. *Gastroenterology.* 2000, 118, pp. 274–278.
64. Halme, L.; Paavola-Sakki, P.; Turunen, U. et al. Family and twin studies in inflammatory bowel disease. *World J Gastroenterol.* 2006, 12(23), pp. 3668–3672.
65. Popeia, D. Boala Crohn la copil. *Revista română de pediatrie.* 2009, 2(LVIII), p. 150-163.
66. Weinstein, T.; Levine, M.; Pettei, M. et al. Age and family history at presentation of pediatric inflammatory bowel disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2003, 37, pp. 609–613.
67. Boden, E.; Snapper, S. Regulatory T cells in inflammatory bowel disease. *Curr Opin Gastroenterol.* 2008, 24(6), pp. 733-741.
68. Sartor, R. Cytokines in intestinal inflammation. Pathophysiological and clinical considerations. *Gastroenterology.* 1994, 106, pp. 533.
69. Undurti, N. Inflammatory bowel disease as a disorder of an imbalance between pro- and antiinflammatory molecules and deficiency of resolution bioactive lipids. *Das Lipids in Health and Disease.* 2016, 15, pp. 11.

70. Himmel, M.; Yao, Y.; Orban, P. et al. Regulatory T-cell therapy for inflammatory bowel disease: more questions than answers. *Immunology*. 2012, 136(2), pp. 115-122. doi: 10.1111/j.1365-2567.2012.03572.
71. Hua, F.; Ji, L.; Zhan, Y. et al. Aberrant frequency of IL-10-producing B cells and its association with Treg/Th17 in adult primary immune thrombocytopenia patients. *Biomed Res Int*. 2014. Article ID 571302, 10 pages. <http://dx.doi.org/10.1155/2014/571302>.
72. Owczarek, D.; Rodacki, T.; Domagała-Rodacka, R. et al. Diet and nutritional factors in inflammatory bowel diseases. *World J Gastroenterol*. 2016, 22(3), pp. 895-905.
73. Persson, P.; Ahlbom, A.; Hellers, G. Diet and inflammatory bowel disease: a case-control study. *Epidemiology*. 1992, 3(1), pp. 47-52.
74. Jowett, S. et al. Influence of dietary factors on the clinical course of ulcerative colitis: a prospective cohort study. *Gut*. 2004, 53, pp. 1479–1484.
75. Chan, S. et al. Aspirin in the aetiology of Crohn's disease and ulcerative colitis: a European prospective cohort study. *Aliment Pharmacol Ther*. 2011, 34(6), pp. 649-655.
76. Maiden, L.; Thjodleifsson, B.; Seigal, A. et al. Long-term effects of nonsteroidal anti-inflammatory drugs and cyclooxygenase-2 selective agents on the small bowel: a cross-sectional capsule enteroscopy study. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2007, 5, pp. 1040–1045.
77. Souradet, Y.; Blanchard, J.; Bernstein, C. Association Between the Use of Antibiotics and New Diagnoses of Crohn's Disease and Ulcerative Colitis. *Am J Gastroenterol*. 2011, 106, pp. 2133–2142.
78. Thrasybule, L. Antibiotic Use Tied to Crohn's, Ulcerative Colitis. *Am J Gastroenterol*. 2011, pp. 16–18.
79. Virta, L.; Auvinen, A.; Helenius, H. et al. Association of repeated exposure to antibiotics with the development of pediatric Crohn's disease--a nationwide, register-based finnish case-control study. *Am J Epidemiol*. 2012, 175(8), pp. 775-784.
80. Buening, J. et al. Helminths as governors of inflammatory bowel disease. In: *Gut*. 2008, 57, pp. 1182-1183.
81. Hafner, S.; Timmer, A.; Herfart, H. et al. The role of domestic hygiene in inflammatory bowel disease: hepatitis A and worm infestation. In: *Eur. J. Gastroenterol. Hepatol*. 2008, 20, pp. 561-566.
82. Миху, И. Я.; Тигиняну, О. В.; Фегю, Л. Г. Роль стресса в эволюции воспалительных заболеваний кишечника у детей. В: *Russian journal of gastroenterology, hepatology, coproctology*. Москва, 2013, 5(XXIII), с. 88.
83. Keefer, L.; Kiebles, J.; Martinovich, Z. et al. Behavioral Interventions may Prolong Remission in Patients with Inflammatory Bowel Disease. *Behav Res Ther*. 2011, 49(3), pp. 145–150.
84. Miehsler, W.; Weichselberger, M.; Offerlbauer-Ernst, A. et al. Which patients with IBD need psychological interventions? A controlled study. *Inflamm Bowel Dis*. 2008, 14(9), pp. 1273-80.
85. Rampton, D. Does stress influence inflammatory bowel disease? The clinical data. *Dig Dis*. 2009, 27(Suppl 1), pp. 76-79.
86. Mawdsley, J.; Rampton, D. The role of psychological stress in inflammatory bowel disease. *Neuroimmunomodulation*. 2006, 13(5-6), pp. 327-336.
87. Rosen, M.; Dhawan, A.; Saeed, S. Inflammatory Bowel Disease in Children and Adolescents. *JAMA Pediatr*. 2015, 169(11), pp. 1053-1060.
88. Van Limbergen, J. et al. Definition of phenotypic characteristics of childhood-onset inflammatory bowel disease. *Gastroenterology*. 2008, 135, pp. 1114–1122.

89. Yong Hoon, Kwon; Yong Joo, Kim. Pre-diagnostic Clinical Presentations and Medical History Prior to the Diagnosis of Inflammatory Bowel Disease in Children. *Pediatr Gastroenterol Hepatol Nutr*. 2013, 16(3), pp. 178–184.
90. Bousvaros, A.; Antonioli, D.; Colletti, R. et al. Differentiating ulcerative colitis from Crohn disease in children and young adults: report of a working group of the North American Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition and the Crohn's and Colitis Foundation of America. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2007, 44, pp. 653–674.
91. Rufo, P.; Denson, L.; Sylvester, F. et al. Health Supervision in the Management of Children and Adolescents With IBD: NASPGHAN Recommendations. *JPGN*. 2012, 55(1), pp. 93–108.
92. Turner, D.; Travis, S.; Griffiths, A. et al. Consensus for managing acute severe ulcerative colitis in children: a systematic review and joint statement from ECCO, ESPGHAN, and the Porto IBD Working Group of ESPGHAN. *Am J Gastroenterol*. 2011, 106, pp. 574–588.
93. Nambu, R.; Hagiwara, S.; Kubota, M. et al. Difference between early onset and late onset pediatric ulcerative colitis. *Pediatr Int*. 2016. doi: 10.1111/ped.12935.
94. Rothfuss, K.; Stange, E.; Herrlinger, K. Extraintestinal manifestations and complications in inflammatory bowel diseases. *World J Gastroenterol*. 2006, 12, pp. 4819–4831.
95. Bhupinder, K.; John, M.; Sally, G.; David, C. et al. Guidelines for the Management of Inflammatory Bowel Disease in Children in the United Kingdom. Behalf of the IBD Working Group of the British Society of Paediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition. *JPGN*. 2010, 50(Suppl 1), pp. S1–S13.
96. Sawczenko, A.; Sandhu, B. Presenting features of inflammatory bowel disease in Great Britain and Ireland. *Arch Dis Child*. 2003, 88, pp. 995–1000.
97. Mamula, P.; Markowitz, J.; Baldassano, R. Inflammatory bowel disease in early childhood and adolescence: special considerations. *Gastroenterol Clin North Am*. 2003, 32, pp. 967–995.
98. Gupta, N.; Bostrom, A.; Kirschner, B. et al. Presentation and disease course in early-compared to later-onset pediatric Crohn's disease. *Am J Gastroenterol*. 2008, 103, pp. 2092–2098.
99. Paul, T.; Birnbaum, A.; Pal, D. et al. Distinct phenotype of early childhood inflammatory bowel disease. *J Clin Gastroenterol*. 2006, 40, pp. 583–586.
100. Ledder, O.; Catto-Smith, A.; Oliver, M. et al. Clinical Patterns and Outcome of Early-Onset Inflammatory Bowel Disease. *JPGN*. 2014, 59(5), pp. 562–564.
101. Holtman, G.; Lisman, Y.; Reitsma, J. et al. Noninvasive Tests for Inflammatory Bowel Disease: A Meta-analysis. *Pediatrics*. 2016, 137(1), pp. 1–11. doi: 10.1542/peds.2015-2126. Epub 2015 Dec 17.
102. Sathiyasekaran, M.; Bavanandam, S.; Sankaranarayanan, S. et al. A questionnaire survey of pediatric inflammatory bowel disease in India. *Indian J Gastroenterol*. 2014, 33(6), pp. 543–549.
103. Dimakou, K.; Pachoula, I.; Stefanaki, K. et al. Pediatric inflammatory bowel disease in Greece: 30-years experience of a single center. *Ann Gastroenterol*. 2015, 28(1), pp. 81–86.
104. Aloï, M.; Lionetti, P.; Barabino, A. et al. Phenotype and disease course of early-onset pediatric inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis*. 2014, 20(4), pp. 597–605.
105. Ally, M.; Veerappan, G.; Koff, J. Treatment of recurrent Crohn's uveitis with infliximab. *Am J Gastroenterol*. 2008, 103, pp. 2150–2151.
106. Day, A.; Ledder, O.; Leach, S. et al. Crohn's and colitis in children and adolescents. *World J Gastroenterol*. 2012, 18(41), pp. 5862–5869.

107. Ardizzone, S.; Puttini, P.; Cassinotti, A. et al. Extraintestinal manifestations of inflammatory bowel disease. *Dig.Liver Dis.* 2008, 40(Suppl 2), pp. S253–259.
108. Bernstein, C.; Blanchard, J.; Rawsthorne, P. et al. The prevalence of extraintestinal diseases in inflammatory bowel disease: a population-based study. *Am J Gastroenterol.* 2001, 96, pp. 1116–1122.
109. Danese, S.; Semeraro, S.; Papa, A. et al. Extraintestinal manifestations in inflammatory bowel disease. *World J Gastroenterol.* 2005, 11(46), pp. 7227-7236.
110. Das, K. Relationship of extraintestinal involvements in inflammatory bowel disease: new insights into autoimmune pathogenesis. *Dig Dis Sci.* 1999, 44, pp. 1-13.
111. Mihiu, I.; Tighineanu, O. Extraintestinal manifestations of inflammatory bowel diseases in children. *Curierul Medical.* 2013, 3(56), p.72–75. ISSN 1875-0666.
112. Urlep, D.; Mamula, P.; Baldassano, R. Extraintestinal manifestations of inflammatory bowel disease. *Minerva Gastroenterol Dietol.* 2005, 51, pp. 147–163.
113. Voiosu, T. Manifestări extraintestinale în bolile inflamatorii intestinale – provocări vechi și terapii noi. *Practica medical.* 2010, 4(20), p. 251–258.
114. Williams, H.; Walker, D.; Orchard, T. Extraintestinal manifestations of inflammatory bowel disease. *Curr Gastroenterol Rep.* 2008, 10, pp. 597–605.
115. Larsen, S. et al. Extraintestinal manifestations of inflammatory bowel disease: Epidemiology, diagnosis, and management. *Annals of Medicine.* 2010, 42, pp. 97–114.
116. Loftus, E. Management of extraintestinal manifestations and other complications of inflammatory bowel disease. *Curr Gastroenterol Rep.* 2004, 6, pp. 506–513.
117. Ricart, E.; Panaccione, R.; Loftus, E. et al. Autoimmune disorders and extraintestinal manifestations in first-degree familial and sporadic inflammatory bowel disease: a case control study. *Inflamm Bowel Dis.* 2004, 10, pp. 207–214.
118. Cakir, M.; Unal, F.; Dinler, G.; Baran, M.; Yuksekkaya, H. A.; Turgor, G.; Kasirga, E.; Kalayci, A. G.; Aydogdu, S. Inflammatory bowel disease in Turkish children. *World J Pediatr.* 2015, 11(4), pp. 331-337.
119. Kethu, S. Extraintestinal manifestations of inflammatory bowel diseases. *J Clin Gastroenterol.* 2006, 40, pp. 467–475.
120. Tigas, S.; Tsatsoulis, A. Endocrine and metabolic manifestations in inflammatory bowel disease. *Annals of Gastroenterology.* 2012, 25, pp. 37-44.
121. Hoda, M.; Bincy, P.; Seema, M.; Elizabeth, A. Garnett; George, D. Ferry. The natural history of ulcerative colitis in a pediatric population: a follow-up populationbased cohort study. *Clinical and Experimental Gastroenterology.* 2013, 6, pp. 77–83.
122. Dotson, J.; Hyams, J.; Markowitz, J. et al. Extraintestinal manifestations of pediatric inflammatory bowel disease and their relation to disease type and severity. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2010, 51(2), pp. 140-145.
123. Levine, J.; Burakoff, R. Extraintestinal manifestations of inflammatory bowel disease. *Gastroenterol Hepatol (NY).* 2011, 7, pp. 235-241.
124. Cabré, E.; Domènech, E. Manifestaciones y complicaciones extraintestinales de la enfermedad inflamatoria intestinal. Unidad de EII, Servicio de Aparato Digestivo. Hospital Universitari Germans Trias i Pujol, Badalona. Centro de Investigación Biomédica en Red – Enfermedades Hepáticas y Digestivas (CIBERehd). Barcelona, 2007, pp. 483–496.
125. Orchard, T.; Wordsworth, B.; Jewell, D. Peripheral arthropathies in inflammatory bowel disease: their articular distribution and natural history. *Gut.* 1998, 42, pp. 387–391.

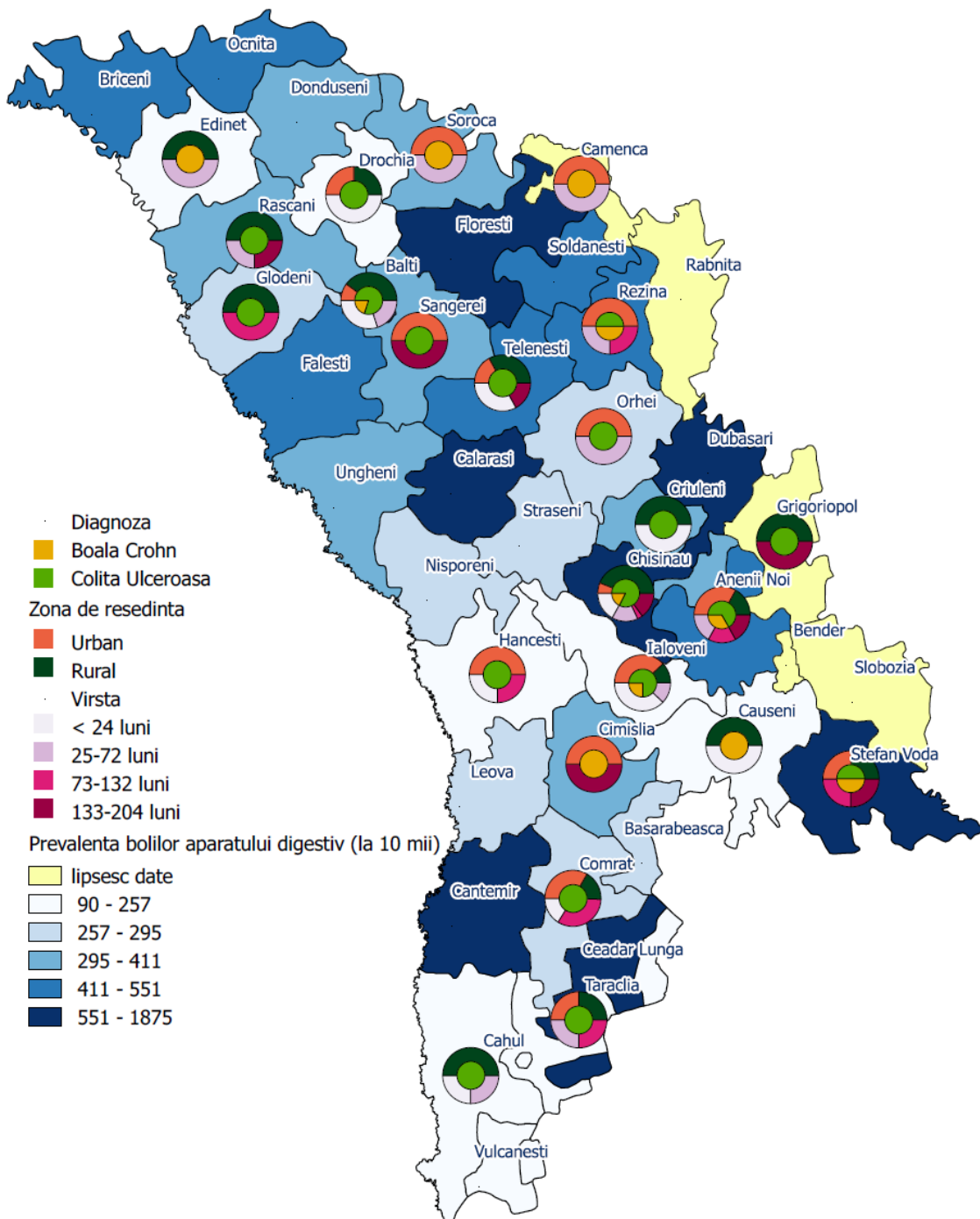
126. Sieper, J.; Rudwaleit, M.; Baraliakos, X. et al. The Assessment of SpondyloArthritis international Society (ASAS) handbook: a guide to assess spondyloarthritis. *Ann Rheum Dis.* 2009, 68(Suppl 2), pp. ii1–44. doi: 10.1136/ard.2008.104018.
127. Jahnsen, J.; Falch, J.; Aadland, E. et al. Bone mineral density is reduced in patients with Crohn's disease but not in patients with ulcerative colitis: a population based study. *Gut.* 1997, 40, pp. 313–319.
128. Kappelman, M.; Galanko, J.; Porter, C. et al. Risk of diagnosed fractures in children with inflammatory bowel diseases. *Inflamm Bowel Dis.* 2011, 17(5), pp. 1125–1130.
129. Lichtenstein, G.; Sands, B.; Pazianas, M. Prevention and treatment of osteoporosis in inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis.* 2006, 12, pp. 797–813.
130. Pappa, H.; Thayu, M.; Sylvester, F. et al. Skeletal health of children and adolescents with inflammatory bowel disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2011, 53, pp. 11–25.
131. Sylvester, F.; Wyzga, N.; Hyams, J. et al. Natural history of bone metabolism and bone mineral density in children with inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis.* 2007, 13, pp. 42–50.
132. Trost, L.; McDonnell, J. Important cutaneous manifestations of inflammatory bowel disease. *Postgrad Med J.* 2005, 81, pp. 580–585.
133. Yuksel, I.; Basar, O.; Ataseven, H. et al. Mucocutaneous manifestations in inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis.* 2009, 15, pp. 546–550.
134. Wilson, A.; Reyes, E.; Ofman, J. Prevalence and outcomes of anemia in inflammatory bowel disease: a systematic review of the literature. *Am J Med.* 2004, 116(Suppl 7), pp. 44S–49S.
135. Cronin, C.; Shanahan, F. Anemia in patients with chronic inflammatory bowel disease. *Am J Gastroenterol.* 2001, 96, pp. 2296–2298.
136. Gasche, C. Anemia in IBD: the overlooked villain. *Inflamm Bowel Dis.* 2000, 6, pp. 142–150.
137. Irving, P.; Pasi, K.; Rampton, D. Thrombosis and inflammatory bowel disease. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2005, 3, pp. 617–628.
138. Mișu, I.; Tighineanu, O. Colita la copil. Protocol clinic național. Ministerul Sănătății al Republicii Moldova. Chișinău, 2015, 24 p.
139. Mișu, I.; Tighineanu, O. Colita ulceroasă la copil. Protocol clinic național. Ministerul Sănătății al Republicii Moldova. Chișinău, 2012, 56 p.
140. Levine, A.; Koletzko, S.; Turner, D. et al. ESPGHAN Revised Porto Criteria for the Diagnosis of Inflammatory Bowel Disease in Children and Adolescents. *JPGN.* 2014, 58(6), pp. 795–806.
141. Carpi, J.; Vila, V.; Varea, V. Application of the Porto criteria for the diagnosis of paediatric inflammatory bowel disease in a paediatric reference centre. *An Pediatr (Barc).* 2011, 75(4), pp. 232–238.
142. Lochhead, P.; Khalili, H.; Ananthakrishnan, A. et al. Association Between Circulating Levels of C-reactive Protein and Interleukin-6 and Risk of Inflammatory Bowel Disease. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2016, pp. 818–824. S1542-3565(16)00108-7.
143. Tighineanu, O. Maladies inflammatoires intestinales aux enfants dans le cadre de la classification de Paris 2010. *Buletin de perinatologie.* 2015, 3(67), p. 30.
144. Shakhnovich, V.; Singh, V. et al. Investigation of potential early Histologic markers of pediatric inflammatory bowel disease. *BMC Gastroenterology.* 2015, 15:129. DOI: 10.1186/s12876-015-0359-2.

145. Bass, A. et al. Investigation of potential early Histologic markers of pediatric inflammatory bowel disease. *BMC Gastroenterology*. 2015,15:129. DOI: 10.1186/s12876-015-0359-2.
146. Dehghan, S.; Erjaee, A.; Abolfathi, L. et al. Epidemiology of Pediatric Inflammatory Bowel Diseases in Southern Iran. *Middle East Journal of Digestive Diseases*. 2012, 4(2), pp. 102–106.
147. Martín de Carpi, J.; Vila, V.; Varea, V. Application of the Porto criteria for the diagnosis of paediatric inflammatory bowel disease in a paediatric reference centre. *An Pediatr (Barc)*. 2011, 75(4), pp. 232-238.
148. Țurcan, S. ș.a. Rolul terapiei antibacteriene în colita ulceroasă nespecifică. *Curierul medical*. 2010, 1(313), p.19-25.
149. Sauer, C.; Kugathasan, S. Pediatric inflammatory bowel disease: highlighting pediatric differences in IBD. *Gastroenterol Clin North Am*. 2009, 38, pp. 611–628.
150. Travis, S.; Stange, E.; Lemann, M. et al. European evidence-based consensus on the management of ulcerative colitis: current management. *J Crohn Colitis*. 2008, 2, pp. 24–62.
151. Choshen, S.; Finnamore, H.; Bdolah-Abram, T. Corticosteroid Dosing in Pediatric Acute Severe Ulcerative Colitis: a Propensity Score Analysis. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2015. doi: 10.1097/MPG.0000000000001079.
152. Alfadhli, A.; McDonald, J.; Feagan, B. Methotrexate for induction of remission in refractory Crohn's disease. *Cochrane Database Syst Rev*. 2005. DOI: 10.1002/14651858.CD003459.pub3
153. Hyams, J.; Crandall, W.; Kugathasan, S. et al. Induction and maintenance infliximab therapy for the treatment of moderate-to-severe Crohn's disease in children. *Gastroenterology*. 2007, 132(3), pp. 863-873.
154. Byron, P. Prevention of post-operative recurrence of Crohn's disease. *World J Gastroenterol*. 2014, 20(5), pp. 1147–1154.
155. Spinei, L. ș.a. *Biostatistica*. 2009, 186 p. ISBN 978-9975-78-743-7.

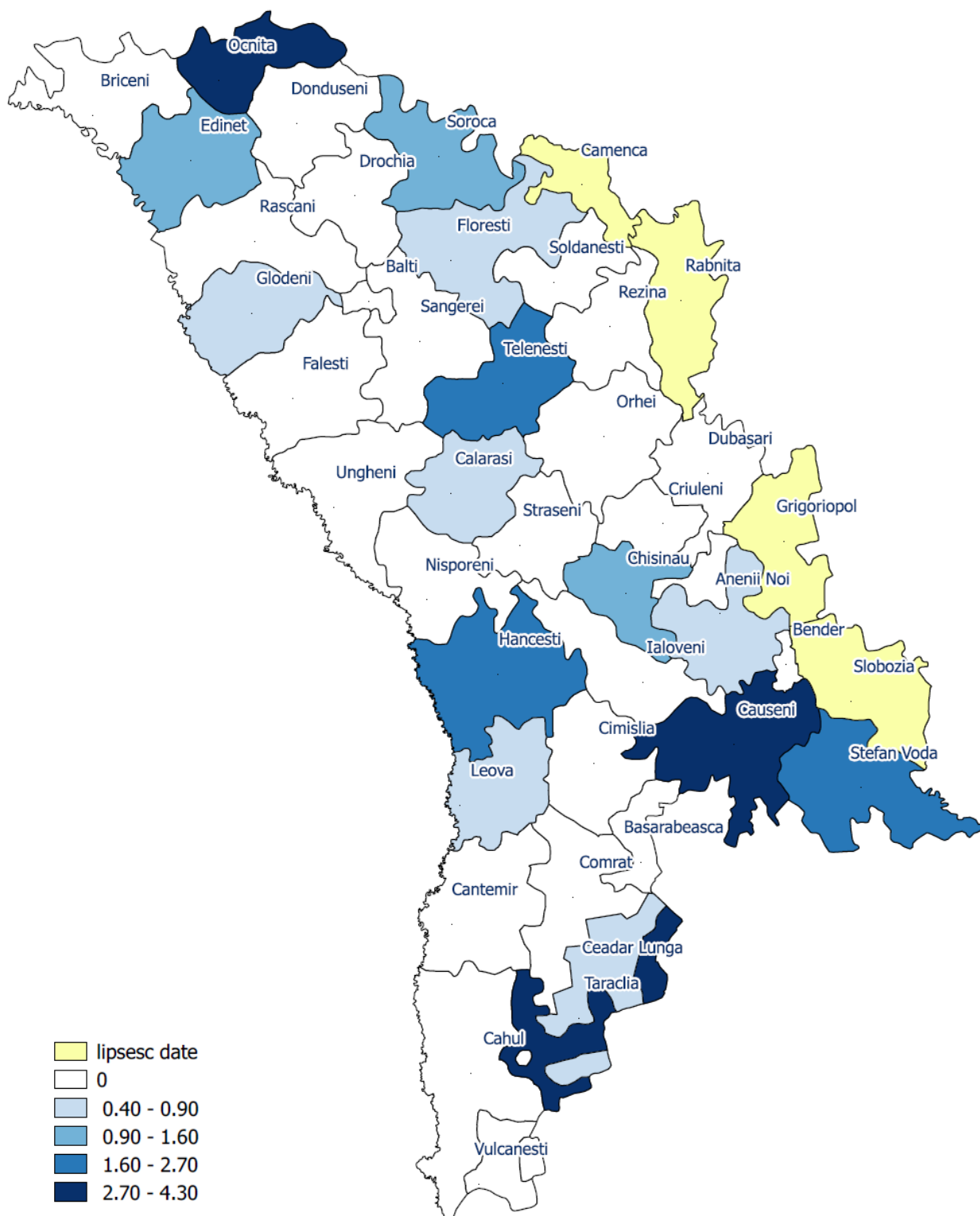
ANEXE

Anexa 1.

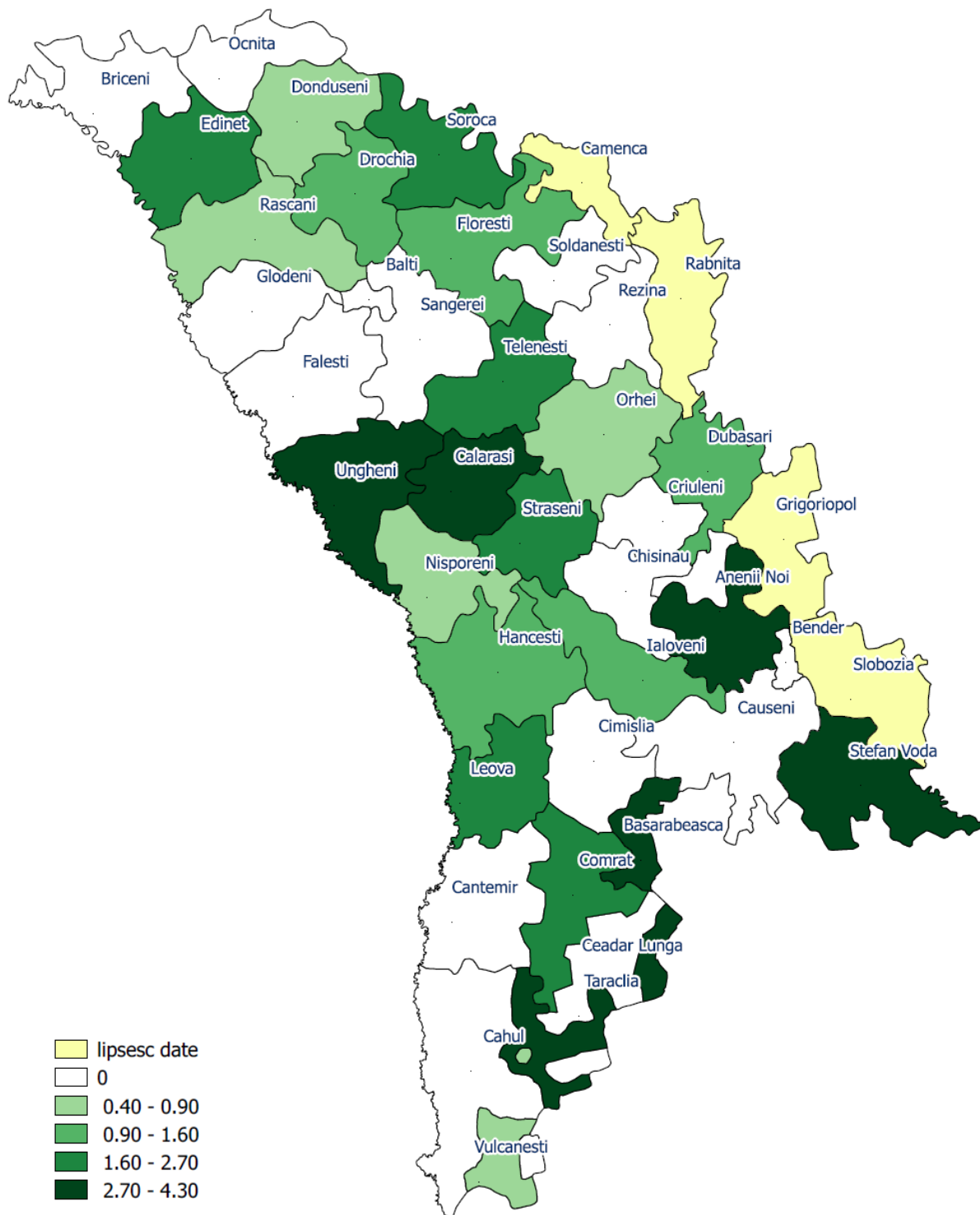
Distribuția geografică, rezidențială și repartitia pe vârste a lotului de studiu.



Incidența colitei ulceroase și bolii Crohn la copii, 2014 (la 10 mii populație).



Prevalența colitei ulceroase și a bolii Crohn la copii, 2014 (la 10 mii populație).



Indicele pediatric de activitate clinică al colitei ulceroase – PUCAI.

criterii	Parametri	Punctaj
Dureri abdominale	– Absente	0
	– Ușoare	5
	– Intense, nocturne	10
Rectoragii	– Absente	0
	– Hemoragii minime (<50%)	10
	– Hemoragii moderate	20
	– Hemoragii abundente (>50%)	30
Consistența scaunului	– Format	0
	– Semiformat	5
	– Neformat	10
Numărul de scaune în zi	– 0-2	0
	– 3-5	5
	– 6-8	10
	– >8	15
Scaun nocturn	– nu	0
	– da	10
Starea generală	– bună, activități nelimitate	0
	– gravitate medie, ocazional	5
	– gravă, limitarea frecventă a activităților	10

Indicele pediatric de activitate clinică al bolii Crohn – PCDAI.

criterii	Parametri	Punctaj
Dureri abdominale	– Absente	0
	– Ușoare, nu afectează activitatea cotidiană	5
	– Intense, cu afectarea activităților, nocturne	10
Numărul de scaune în zi	– 0-1, lichide, fără sânge	0
	– 2, semiformate, cu striuri, sau 2-5 scaune lichide	5
	– Hemoragii abundente sau mai mult de 6 scaune lichide	10
Starea generală	– Bună, activități nelimitate	0
	– Gravitate medie, ocazional se afectează activitățile	5
	– Gravă, limitarea frecvență a activităților	10
Greutatea	– Curbă ponderală în creștere sau stagnantă.	0
	– Greutate stagnată, retard de 1-9%	5
	– Retard ponderal > 10 %	10
Talía la stabilirea d-cului	– Scădere de < 1 scară (1 scară = 2 percentile)	0
	– Scăderea cu 1-2 scări	5
	– Scăderea > 2 scări	10
Talía după tratament	– > - 1 DS (deviere sigmală)	0
	– < - 1 DS > - 2 DS	5
	– > - 2 DS	10
Afectare perirectală	– Fără afectare sau papiloame cutanate	0
	– 1-2 fistule indolore, cu drenaj	5
	– Fistule active, cu drenaj, dureri la palpare sau abces	10
Manifestări extra-intestinale	– Absente	0
	– Un semn	5
	– Peste două manifestări	10
Hematocritul	>33	0
Copii de sub 10 ani	28-32	2
	< 28	5
Fetițe 11-19 ani	>34	0
	29-33	2
	< 29	5
Băieți 11-14 ani	>35	0
	30-34	2
	< 30	5
Băieți 15-19 ani	>37	0
	32-36	2
	< 32	5
VSH	până la 20 mm/h	0
	20 – 50 mm/h	2
	peste 20 mm/h	5
Nivelul albuminei	≥35g/l	0
	31–34g/l	5
	≤30g/l	10

Anexa 6.

Indicele pediatric abreviat de activitate clinică al bolii Crohn – abbrPCDAI.

criterii	Parametri	Punctaj
Dureri abdominale	– Absente	0
	– Ușoare, nu afectează activitatea cotidiană	5
	– Intense, cu afectarea activităților, nocturne	10
Numărul de scaune	– 0-1, lichide, fără sânge	0
	– 2, semiformate, cu striuri sau 2-5 scaune lichide	5
	– Hemoragii abundente sau > 6 scaune lichide	10
Starea generală	– Bună, activități nelimitate	0
	– Gravitate medie, ocazional se afectează activitățile	5
	– Gravă, limitarea frecventă a activităților	10
Greutatea	– Curbă ponderală în creștere sau stagnantă	0
	– Greutate stagnantă, retard de 1-9%	5
	– Retard ponderal > 10%	10
Talía, la stabilirea diagnosticului	– Scădere de < 1 scară (1 scară = 2 percentile)	0
	– Scăderea cu 1-2 scări	5
	– Scăderea > 2 scări	10
Talía, după inițierea tratamentului	– > - 1 DS (deviere sigmală)	0
	– < - 1 DS > - 2 DS	5
	– > - 2 DS	10
Afectare perirectală	– Fără afectare sau papiloame cutanate	0
	– 1-2 fistule indolore, cu drenaj	5
	– Fistule active, cu drenaj, dureri la palpare sau abces	10
Manifestări extraintestinale	– Absente	0
	– 1 manifestare	5
	– ≥ 2 manifestări	10

MINISTERUL SĂNĂTĂȚII
AL
REPUBLICII MOLDOVA

INSTITUȚIA MEDICO-SANITARĂ PUBLICĂ
INSTITUTUL
MAMEI ȘI COPILULUI
(IMSP IMȘIC)

str. Burebista, 93
MD-2062, mun. Chișinău
Tel. + 373 22 52-36-61;
www.mama-copilul.md e-mail: mamsicop@gmail.com



МИНИСТЕРСТВО
ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
РЕСПУБЛИКИ МОЛДОВА

ПУБЛИЧНОЕ МЕДИКО-САНИТАРНОЕ
УЧРЕЖДЕНИЕ
ИНСТИТУТ МАТЕРИ И РЕБЕНКА
(ПМСУ ИМнР)

ул. Бурбиста, 93
MD-2062, мун/г Кишинэу
Tel. + 373 22 52-36-61;
www.mama-copilul.md e-mail: mamsicop@gmail.com



APROB

Director IMSP IMȘIC
Dr. șt. med., conf. univ.
Sergiu GLADUN

ACT DE IMPLEMENTARE

1. **Denumirea propunerii de implementare:** aprecierea Indicelui pediatric de activitate a colitei ulceroase (PUCAI) și Indicelui Pediatric de Activitate a bolii Crohn Abreviat – (abbrPCDAI) la copii cu maladii inflamatorii intestinale.
2. **De cine a fost propusă:** **Mihu Ion, Tighineanu Olga**
3. **Unde a fost implementată:** Secția gastroenterologie și hepatologie IMSP Institutul Mamei și Copilului
4. **Anul implementării:** 2011.
5. **Sursa de informație:** Monitoring Disease Activity in Pediatric IBD Patients. NASPGHAN, 2011.
6. **Numărul investigațiilor:** 59 copii cu maladii inflamatorii intestinale, dintre care 46 copii cu colită ulceroasă și 13 copii cu boala Crohn.
7. **Rezultatele implementării metodelor** a permis monitorizarea clinică a pacienților cu maladii inflamatorii intestinale, evitând investigațiile invazive.
8. **Eficacitatea implementării:** Semnificația aplicativă a metodelor propuse constă în accesibilitatea, eficacitatea și neinvazivitatea evaluării activității clinice a copiilor cu maladii inflamatorii intestinale. Metode inevitabile în supravegherea corectă de către medicul de familie, pediatru și gastroenterolog pediatru, pentru ajustarea conduitei terapeutice și ameliorarea pronosticului.

**Șef secție gastroenterologie și hepatologie,
doctor habilitat în științe medicale,
profesor universitar**

Ion Mihu

MINISTERUL SĂNĂTĂȚII
AL
REPUBLICII MOLDOVA

INSTITUȚIA MEDICO-SANITARĂ PUBLICĂ
INSTITUTUL
MAMEI ȘI COPILULUI
(IMSP IMȘIC)

str. Burebista, 93
MD-2062, mun. Chișinău
Tel. + 373 22 52-36-61;
www.mama-copilul.md e-mail: mamsicop@gmail.com



МИНИСТЕРСТВО
ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
РЕСПУБЛИКИ МОЛДОВА

ПУБЛИЧНОЕ МЕДИКО-САНИТАРНОЕ
УЧРЕЖДЕНИЕ
ИНСТИТУТ МАТЕРИ И РЕБЕНКА
(ПМСУ ИМИР)

ул. Буребиста, 93
MD-2062, мун/г Кишинэу
Tel. + 373 22 52-36-61;
www.mama-copilul.md e-mail: mamsicop@gmail.com



APROB

Director IMSP IMȘIC
Dr.șt. med., conf. univ.
Sergiu GLADUN

ACT DE IMPLEMENTARE

1. **Denumirea propunerii de implementare:** Diagnosticul precoce al maladiilor inflamatorii intestinale la copii, fundamentat pe aprecierea 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.
2. **De cine a fost propusă: Mihu Ion, Tighineanu Olga**
3. **Unde a fost implementată:** Secția gastroenterologie și hepatologie IMSP Institutul Mamei și Copilului
4. **Anul implementării:** 2014.
5. **Numărul investigațiilor:** 59 copii cu maladii inflamatorii intestinale, dintre care 46 copii cu colită ulceroasă și 13 copii cu boala Crohn.
6. **Rezultatele implementării metodelor** a permis stabilirea prezumtivă, timpurie și neinvazivă a diagnosticului de maladie inflamatorie intestinală la copii, după punctajul acumulat, conform algoritmului elaborat. La fel, metoda va permite ajustarea Protocoalelor Clinice Naționale, în ghidarea medicului de familie și pediatrului în suspectarea diagnosticului de maladie inflamatorie intestinală și direcționarea pacientului către gastroenterolog, pentru confirmarea diagnosticului și tratament etiopatogenetic orientat.
7. **Eficacitatea implementării:** Semnificația științifică și practică a metodei clinice propuse 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, la toate nivelele de prestare a serviciilor medicale.

Șef secție gastroenterologie și hepatologie,
doctor habilitat în științe medicale,
profesor universitar

Ion Mihu

MINISTERUL SĂNĂTĂȚII
AL
REPUBLICII MOLDOVA

INSTITUȚIA MEDICO-SANITARĂ PUBLICĂ
INSTITUTUL
MAMEI ȘI COPILULUI
(IMSP IMȘIC)

str. Burebista, 93
MD-2062, mun. Chișinău
Tel. + 373 22 52-36-61;
www.mama-copilul.md e-mail: mamsicop@gmail.com



МИНИСТЕРСТВО
ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
РЕСПУБЛИКИ МОЛДОВА

ПУБЛИЧНОЕ МЕДИКО-САНИТАРНОЕ
УЧРЕЖДЕНИЕ
ИНСТИТУТ МАТЕРИ И РЕБЕНКА
(ПМСУ ИМЪР)

ул. Буребиста, 93
MD-2062, мун/г Кишинэу
Tel. + 373 22 52-36-61;
www.mama-copilul.md e-mail: mamsicop@gmail.com



APROB

Director IMSP IMȘIC
Dr.șt. med., conf. univ.
Sergiu GLADUN

ACT DE IMPLEMENTARE

- Denumirea propunerii de implementare:** monitorizarea neinvazivă a bolilor inflamatorii intestinale prin teste imunologice – concentrația serică a citokinelor proinflamatorii (IL-6 și IL-10), CIC și titrul PCR.
- De cine a fost propusă: Mihu Ion, Tighineanu Olga**
- Unde a fost implementată:** Secția gastroenterologie și hepatologie IMSP Institutul Mamei și Copilului
- Anul implementării:** 2014.
- Numărul investigațiilor:** 59 copii cu maladii inflamatorii intestinale, dintre care 46 copii cu colită ulceroasă și 13 copii cu boala Crohn.
- Rezultatele implementării metodelor** permit stipularea sugestivă că concentrația serică a citokinelor proinflamatorii (IL-6 și IL-10), a CIC, dar și titrul PCR ar constitui criterii neinvazive de optimizare a conduitei terapeutice, dar în același timp și de monitorizare rațională. La fel, metoda va permite ajustarea Protocoalelor Clinice Naționale, prin ghidarea medicului gastroenterolog în monitorizarea copiilor cu maladii inflamatorii intestinale prin metode neinvazive.
- Eficacitatea implementării:** Semnificația științifică și practică a metodei clinice propuse constituie un scor clinic eficient, neinvaziv, ce permite optimizarea formulei de management terapeutic, care să inducă remisiune în termeni restrânși și să ajute menținerea acesteia pe o perioadă îndelungată.

Șef secție gastroenterologie și hepatologie,
doctor habilitat în științe medicale,
profesor universitar



Ion Mihu

DECLARAȚIA PRIVIND ASUMAREA RĂSPUNDERII

Subsemnata Tighineanu Olga, declar pe răspundere personală că materialele prezentate în teza de doctorat sunt rezultatul propriilor cercetări și realizări științifice. Conștientizez că, în caz contrar, urmează să suport consecințele în conformitate cu legislația în vigoare.

Tighineanu Olga

20.06.2016

CURRICULUM VITAE

Numele, prenumele	Tighineanu Olga	
Data nașterii	15.01.1983	
Locul nașterii	or. Chișinău	
Cetățenie	Republica Moldova	
Educație și formare		
2010 - 2014	studii postuniversitare prin doctorat, cu frecvență redusă, IMSP Institutul Mamei și Copilului	
2007 - 2010	studii postuniversitare prin rezidențiat, facultatea „Pediatrie”, IP USMF „Nicolae Testemițanu”	
2000 - 2006	IP Universitatea de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu”, facultatea „Medicina generală”	
1989 - 2000	Școala medie nr. 31, or. Chișinău.	
Publicații	56 lucrări științifice în reviste medicale naționale și internaționale, inclusiv 22 la tema tezei	
Participări la Foruri Științifice		
2013	<ul style="list-style-type: none">• 8th Congress of ECCO. Austria Center Vienna.• Congresul V al Federației Pediatriilor Țărilor CSI și Congresul VI al Pediatriilor și neonatologilor din RM• Congresul al III-lea de Gastroenterologie și Hepatologie cu participare internațională „Actualități în Gastroenterologie și Hepatologie”• 75 Международная Осенняя Сессия Национальной Школы гастроэнтерологов гепатологов РГА• IXX Российская гастроэнтерологическая неделя РФ	
2014	<ul style="list-style-type: none">• Congresul al IV-lea de Gastroenterologie și Hepatologie cu participare internațională „Actualități în Gastroenterologie și Hepatologie”• 75 Международная Осенняя Сессия Национальной Школы гастроэнтерологов гепатологов РГА• IXX Российская гастроэнтерологическая неделя РФ• XXI Конгресс детских гастроэнтерологов России и стран СНГ• 75 Международная Весенняя Сессия Национальной Школы гастроэнтерологов гепатологов РГА	
2015	<ul style="list-style-type: none">• 75 Международная Осенняя Сессия Национальной Школы гастроэнтерологов гепатологов РГА• IXX Российская гастроэнтерологическая неделя РФ• medic pediatru, secția gastroenterologie și hepatologie, IMSP Institutul Mamei și Copilului	
Experiența profesională din 2012 prezent	–	
Limbi vorbite	română, rusă, franceză, engleză	
Adresa	or. Chișinău, str. Albița 32	
Date de contact	069907271, tighineanuolga@gmail.com	