

**MINISTERUL SĂNĂTĂȚII, MUNCII ȘI PROTECȚIEI SOCIALE  
AL REPUBLICII MOLDOVA  
INSTITUȚIA PUBLICĂ UNIVERSITATEA DE STAT DE MEDICINĂ ȘI FARMACIE  
„NICOLAE TESTEMIȚANU”**

Cu titlu de manuscris  
C.Z.U.: [616.341-008.1-056.3-07-053.2+615.874.2](043.2)

**CLICHICI DIANA**

**EVALUAREA PARTICULARITĂȚILOR CLINICE, SEROLOGICE  
ȘI MORFOLOGICE ÎN DIAGNOSTICUL PRECOCE AL BOLII  
CELIACE LA COPII**

**322.01 - PEDIATRIE ȘI NEONATOLOGIE**

**AUTOREFERATUL**  
**tezei de doctor în științe medicale**

**Chișinău, 2018**

Teza a fost elaborată în cadrul Departamentului Pediatrie al Universității de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu” din Republica Moldova

**Conducător științific:**

**Mihu Ion**, doctor habilitat în științe medicale, profesor universitar

**Referenți oficiali:**

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

**Havkin Anatolii**, doctor habilitat în științe medicale, profesor universitar (Rusia)

Consiliul Științific Specializat a fost aprobat de către Consiliul de Conducere al ANACEC prin decizia nr. 1 din 25.05.2018, în următoarea componență:

**Hadjiu Svetlana**, președinte, doctor habilitat în științe medicale, conferențiar universitar

**Rotari Adrian**, secretar științific, doctor în științe medicale, conferențiar univervitar

**Andrieș Lucia**, membru, doctor habilitat în științe medicale, profesor universitar

**Donos Ala**, membru, doctor habilitat în științe medicale, conferențiar universitar

**Voloc Alexandru**, membru, doctor habilitat în științe medicale, conferențiar universitar

**Sinițina Lilia**, membru, doctor în științe medicale, conferențiar cercetător

**Horodișteanu-Banuh Adela**, membru, doctor în științe medicale, conferențiar cercetător

Susținerea va avea loc la 11.07.2018, ora 12<sup>00</sup>, în ședința Consiliului Științific Specializat D 50 322.01-03 din cadrul Universității de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu” (bd. Ștefan cel Mare și Sfânt 165, Chișinău, MD-2004).

Teza de doctor în științe medicale și autoreferatul pot fi consultate la biblioteca Universității de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu” și la pagina web a CNAA/ANACEC ([www.cnaa.md](http://www.cnaa.md)).

Autoreferatul a fost expediat la data de 11 iunie 2018.

**Secretar științific al Consiliului Științific Specializat,**  
Doctor în științe medicale, Conferențiar universitar

Rotari Adrian

**Conducător științific,**  
Doctor habilitat în științe medicale, profesor universitar

Mihu Ion

**Autor:**

Clichici Diana

## REPERELE CONCEPTUALE ALE CERCETĂRII

**Actualitatea și importanța temei abordate.** Boala celiacă constituie o dilemă a gastroenterologiei moderne, deoarece tabloul clinic, pe parcursul ultimilor ani, s-a modificat: *vechea paradigmă* – afecțiune a intestinului subțire caracterizată prin diaree și malnutriție, întâlnită doar la copiii mici – a fost înlocuită cu *noua paradigmă* – patologie multisistemică, cu afectare extraintestinală, ce implică adesea tergi-versarea diagnosticului, cu impact negativ asupra stării de sănătate a copilului [1].

Conform mai multor studii prevalența generală a bolii celiace este similară în Europa și în America de Nord, estimată de la 0,3% la 1,0%, ponderea maximă globală constituie 5,6% și a fost înregistrată în populația pediatrică Saharawi, comunitate care se remarcă printr-un consum exagerat de gluten și căsătorii consanguine. Raportul de gender este de 2/3:1, iar incidența bolii atinge în grupurile de risc până la 20% [2, 3]. În Europa raportul dintre cazurile nediate diagnosticate și cele diagnosticate ale bolii celiace este de 5/1 până la 13/1 [4, 5].

Factorii prioritari care ar induce boala celiacă la copii rezultă din interacțiunea factorilor genetici și celor de mediu [6]. Susceptibilitatea față de boala celiacă este conferită de genele HLA clasa II, și anume HLA-DQ2 și HLA-DQ8 [6].

Elucidarea factorilor de mediu, cum ar fi tipul alimentației, erorile de diversificare prin introducerea glutenului în primul an de viață, a constituit obiectul mai multor cercetări [6]. Astfel, un studiu (2015) multicentric dublu-orb, care a inclus 944 de sugari dotați cu gena HLA-DQ2 sau DQ8 și având cel puțin o rudă de gradul I cu boală celiacă, a sugerat ipoteza că alimentația naturală nu constituie un factor protectiv, chiar și la introducerea timpurie a unei cantități minime de gluten (100 mg) în perioada de 16-24 săptămâni, incidența fiind practic similară – 5,2% în ambele loturi (ÎI 95%, 3,6-6,8) [7]. O altă cercetare (2013), realizată de savanți norvegieni, a evaluat interacțiunea dintre apariția bolii celiace și unii factori perinatali (creșterea fătului, greutatea la naștere, fumatul părinților, educația maternă) și alimentari (vârsta de suplimentare cu gluten și durata alăptării), constatând că introducerea întârziată a glutenului s-a asociat cu un risc crescut de apariție a bolii celiace [8].

Boala celiacă, datorită polimorfismului clinic, reprezintă o adevărată provocare pentru specialiști, fiind denumită de unii clinicieni și „patologie-cameleon” [9]. În trecut, boala celiacă era considerată o patologie rară, care afectează exclusiv sugarii și se manifestă cu diaree, retard fizic și distensie abdominală. Însă pe parcursul ultimilor ani, patologia a suportat metamorfoze, devenind o maladie sistemică ce afectează toate categoriile de vârstă, iar tabloul clinic este definit preponderent prin manifestări clinice extraintestinale, descrise de multiple studii [10]. Din cauza expresiei atipice a bolii, pe parcursul ultimilor decenii a crescut vârsta medie de diagnostic, estimată de la 2 ani la 6-9 ani în țările dezvoltate [11]. În Canada însă, conform unor studii ample, timpul mediu dintre debutul simptomelor și confirmarea diagnosticului bolii celiace constituie 12 ani [12].

Conform Societății Pediatriche Europene de Gastroenterologie, Hepatologie și Nutriție (2012) și ghidului Colegiului American de Gastroenterologie (2013), screeningul inițial al copiilor cu manifestări clinice tipice și atipice include determinarea IgA totale și a anticorpilor anti-TTG ai clasei IgA la copilul aflat la regim fără gluten, cu vârsta peste 2 ani [13, 14].

În pofida progreselor de diagnosticare oferite de disponibilitatea testelor serologice specifice, „standardul de aur” indispensabil în diagnosticul bolii celiace rămâne examenul histologic, deoarece niciunul dintre testele serologice specifice nu prezintă o sensibilitate de 100%. În prezent se vehiculează ideea cum că, pe lângă fiecare copil diagnosticat cu boala celiacă, există în medie alți 7 copii nediagnosticați [11].

Condiția esențială pentru stagnarea mecanismelor etiopatogenetice din boala celiacă, indiferent de formă, gravitatea semnelor clinice și vârsta pacientului, o constituie regimul fără gluten respectat pe parcursul vieții. Excluderea glutenului din alimentație pare a fi simplă, însă în practică se dovedește a fi un deziderat greu de atins, impasul fiind atât lipsa complianței la regim a copiilor și a părinților, cât și lipsa produselor autohtone fără gluten, care ar asigura o diferență minimă de aport nutrițional și energetic, la un preț accesibil.

Pornind de la aceste premise, sunt de reală valoare cercetările care vizează elucidarea factorilor de risc ce mediază apariția patologiei, a particularităților vârstei de debut și evidențierea manifestărilor clinice sugestive de vârstă, reprezentând un instrument eficient în vederea optimizării diagnosticului precoce al bolii celiace la copii. Din aceste considerente, ne-am propus realizarea unui studiu bazat pe investigații clinice și paraclinice, care ar permite delimitarea particularităților clinice sugestive de vârstă, corelate cu testele serologice și morfologice, pentru reducerea numărului de cazuri nediagnosticate de boală celiacă prin elaborarea unui management de diagnostic și conduită curativă rațională și accesibilă la orice nivel al asistenței medicale, care să asigure diagnosticul precoce și monitorizarea pe parcursul respectării dietei fără gluten a copiilor cu diverse forme ale bolii celiace.

**Scopul studiului** constă în elucidarea factorilor de risc, aprecierea criteriilor clinice sugestive de vârstă și a interconexiunii acestora cu examenul serologic și cel morfologic, pentru diagnosticul bolii celiace la copii.

#### **Obiective de investigare:**

1. Estimarea ponderii pediatrice a bolii celiace la nivel național și determinarea factorilor-trigger în apariția patologiei.
2. Delimitarea manifestărilor clinice sugestive de vârstă și elaborarea unui algoritm de diagnostic clinic al bolii celiace.
3. Corelarea testelor serologice specifice cu modificările morfologice ale mucoasei intestinale.
4. Monitorizarea respectării regimului fără gluten și aprecierea conduitei terapeutice în evoluția patologiei.

#### **Metodologia cercetării științifice**

Pentru realizarea scopului studiului în aprecierea criteriilor clinice sugestive de vârstă și interconexiunea acestora cu examenul serologic și cel morfologic pentru diagnosticul precoce al bolii celiace la copii, au fost combinate două tipuri de studiu: *descriptiv* și *caz-control*. Dintre metodele de investigare au fost utilizate: evaluarea documentației medicale a copilului (fișa medicală de staționar și fișa de ambulatoriu), chestionarea anamnestică, examenul clinic și investigațiile paraclinice (examinări de

laborator generale, teste serologice specifice, examenul ecografic al organelor interne, radiografia radiocarpală, examenul endoscopic cu prelevarea biopsiei). Procesarea statistică a datelor colectate a fost realizată cu ajutorul programelor: SPSS Statistics pentru Windows, versiunea 20, și Microsoft Excel 2010.

### **Noutatea științifică a rezultatelor obținute**

Estimarea ponderii pediatrice a bolii celiace la nivel național a fost efectuată prin elaborarea cartogramelor. Au fost reliefați factorii-trigger implicați în dezvoltarea patologiei, precum și particularitățile clinice sugestive de vârstă, relevante pentru diagnosticul clinic precoce. Algoritmul clinic de diagnostic precoce elaborat pentru copiii preșcolari, prin prisma factorilor de risc și a manifestărilor clinice sugestive de vârstă, precum și pentru copiii de toate categoriile de vârstă, constituie un instrument eficient de management de diagnostic precoce la nivelul asistenței medicale primare, facilitând stabilirea în timp util a diagnosticului. Aprecierea testelor serologice, corelate cu leziunile histologice, a permis elaborarea unor principii de optimizare a diagnosticului. Au fost reliefate aspectele clinico-evolutive ale patologiei la respectarea regimului fără gluten. Pentru prima dată în plan național au fost relevate cele mai frecvente dificultăți întâmpinate în respectarea regimului fără gluten și impactul dietei de restricție asupra familiilor acestora.

**Problema științifică soluționată în cercetare** constă în elucidarea manifestărilor clinice sugestive de vârstă ale bolii celiace la copii, corelate cu testele serologice specifice și particularitățile histologice morfofuncționale ale mucoasei intestinale, în vederea optimizării diagnosticului clinic precoce și inițierea oportună a dietei fără gluten, care are urmări semnificative pentru dezvoltarea copilului cu boală celiacă. Algoritmul clinic de diagnostic precoce al bolii celiace la preșcolari, precum și la copiii de toate categoriile de vârstă, în lipsa investigațiilor invazive și costisitoare, la nivelul asistenței medicale primare, va permite optimizarea managementului de diagnostic, cu reducerea numărului de cazuri nedepistate.

### **Importanța teoretică și valoarea aplicativă a cercetării**

Cercetarea științifică a adus un aport important în conceperea imaginii de ansamblu a manifestărilor clinice ale bolii celiace la copii în Republica Moldova. Reliefarea factorilor de risc în apariția patologiei, delimitarea aspectelor clinice de vârstă, corelate cu testele serologice și histologice, au permis optimizarea conduitei de diagnostic oportun al bolii celiace la copii și au oferit întregului spectru de servicii abilitate posibilitatea de diagnosticare timpurie a patologiei, cu evitarea lacunelor în diagnostic și minimizarea invalidității definite de această suferință. Cele elucidate pe parcursul acestui studiu au completat Protocolul Clinic Național *Boala celiacă la copil* cu teste de diagnostic clinic precoce.

### **Implementarea rezultatelor științifice**

Rezultatele cercetării științifice au fost implementate în activitatea practică a specialiștilor secției de gastroenterologie și hepatologie a IMSP Institutul Mamei și Copilului, contribuind la recunoașterea manifestărilor clinice sugestive de vârstă,

completate cu examenele serologice și histologice, care au permis stabilirea în timp util a diagnosticului și inițierea timpurie a dietei fără gluten – condiție esențială în creșterea și dezvoltarea copilului cu boală celiacă.

**Aprobarea rezultatelor.** Materialele tezei au fost prezentate la diferite foruri științifice naționale și internaționale:

- Congresul V al federației pediatriilor țărilor CSI și Congresul VI al pediatriilor și neonatologilor din Republica Moldova, (Chișinău, 2013);
- Congresul al III-lea de gastroenterologie și hepatologie cu participare internațională „Actualități în gastroenterologie și hepatologie”, (Chișinău, 2013);
- Conferința națională de gastroenterologie și hepatologie cu participare internațională, (Chișinău, 2014; 2017);
- Conferința științifică anuală a cadrelor științifico-didactice ale Universității de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu”, (Chișinău, 2014; 2015);
- Конгресс детских гастроэнтерологов России и стран СНГ, „Актуальные вопросы абдоминальной патологии у детей”, (Москва, 2014; 2016; 2018);
- Международной осенней сессии национальной школы гастроэнтерологов, гепатологов РГА, „Панорама современной гастроэнтерологии”, (Москва, 2013; 2014; 2015);
- Международной весенней сессии национальной школы гастроэнтерологов, гепатологов РГА, „Большая академическая гастроэнтерология”, (Москва, 2014);
- Российская гастроэнтерологическая неделя РФ, (Москва, 2013; 2014; 2015);
- XII Национальный конгресс терапевтов, (Москва, 2017);
- XX Конгресс педиатров России с международным участием „Актуальные проблемы педиатрии”, (Москва, 2018).

Teza a fost discutată, aprobată și recomandată spre susținere la Ședința Departamentului Pediatrie a IP Universității de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu” din 21.03.2018, (proces-verbal nr. 9), și la Ședința Seminarului Științific de profil Pediatrie și Neonatologie a IP Universității de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu” din 24.04.2018, (proces-verbal nr. 2).

**Publicații la tema tezei.** Materialele cercetării au fost publicate în 20 lucrări științifice, inclusiv 11 articole în reviste recenzate, 2 culegeri de Protocoale Clinice Naționale, 2 rapoarte și 7 comunicări rezumative la foruri internaționale.

**Volumul și structura tezei.** Teza este scrisă în limba română cu titlul de manuscris. Lucrarea este expusă pe 120 de pagini de text electronic și se compartimentează în: introducere, 4 capitole, concluzii generale și recomandări, bibliografie cu 152 de surse citate. Materialul iconografic conține 33 de tabele, 48 de figuri și 6 anexe.

**Cuvinte cheie:** *boala celiacă, manifestări clinice sugestive, diagnostic precoce.*

## SUMARUL COMPARTIMENTELOR TEZEI

Compartimentul **Introducere** reflectă situația în domeniu de studiu, argumentând actualitatea și importanța temei de cercetare, scopul și obiectivele cercetării, noutatea și problema științifică soluționată, importanța teoretică și valoarea aplicativă a lucrării, aprobarea rezultatelor și sumarul compartimentelor tezei.

În **Capitolul 1** „Aspecte contemporane privind boala celiacă la copii”, revista literaturii, se analizează viziunile contemporane privind tendințele epidemiologice ale bolii celiace în populația pediatrică de pe mapamond, precum și factorii de risc în declanșarea patologiei, fiind explicată gena multifactorială, reflectată ca o interacțiune a factorului genetic și a factorilor de mediu. Au fost analizate studiile ce se referă la particularitățile clinice de vârstă ale bolii celiace, la modul atipic de prezentare a patologiei. În mod separat au fost studiate publicațiile privind sensibilitatea și specificitatea testelor serologice specifice pentru confirmarea patologiei. De asemenea, au fost documentate multiple cercetări ce redau particularitățile leziunilor endoscopice și histologice, specifice în boala celiacă, precum și răspunsurile clinic și paraclinic la regimul fără gluten.

În **Capitolul 2** „Materialul și metodele de cercetare” sunt descrise cele două tipuri de studiu la care s-a recurs: descriptiv și caz-control, designul studiului (Figura 1), metodele de investigare și caracteristica detaliată a lotului de studiu, care a inclus 58 de copii cu boală celiacă și 58 de copii cu malabsorbție intestinală.

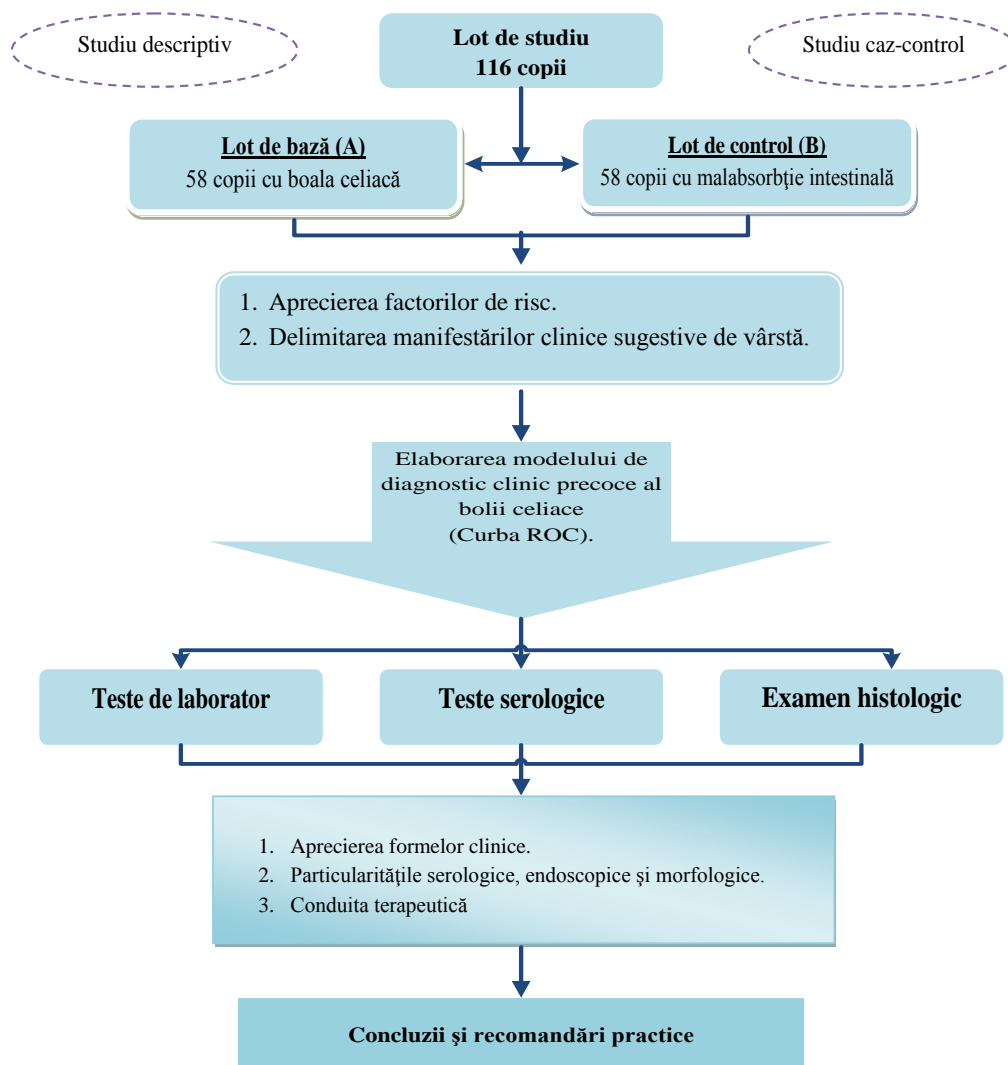


Fig. 1. Designul studiului

Materialul acumulat a fost analizat cu ajutorul programelor de prelucrare statistică: SPSS Statistics pentru Windows, versiunea 20, și Microsoft Excel 2010 și teste statistice specifice, pentru un număr redus de cazuri (testul Fisher). Vârsta medie de debut a manifestărilor clinice la pacienții cu boală celiacă a constituit ~4 ani ( $45,41 \pm 4,56$  luni), iar vârsta medie de stabilire a diagnosticului clinic a fost de ~7 ani ( $86,09 \pm 7,15$  luni) astfel durata medie de stabilire a diagnosticului a constiutit ~3 ani ( $40,67 \pm 3,45$  luni).

Conform repartizării după gen, în eșantionul copiilor cu boală celiacă au predominat fetițele 62,07%, iar băieții au fost 37,93%, raportul fetițe/băieți 1,63. În lotul copiilor cu malabsorbție intestinală, raportul gender a fost identic 50,0%.

### 3. PONDEREA, FACTORII DE RISC ȘI MANIFESTĂRILE CLINICE DE VÂRSTĂ ALE BOLII CELIACE LA COPII

#### 3.1. Ponderea și factorii de risc în apariția patologie în Republica Moldova

Indicatorii epidemiologici privind incidența și prevalența bolii celiace și malabsorbției intestinale la copiii din Republica Moldova, cu regret, nu sunt raportați de către Centrul Național de Management în Sănătate, aceste entități nosologice nefiind înregistrate [145]. Din aceste considerente, ne-am propus analiza indicatorilor epidemiologici ai secției de gastroenterologie și hepatologie a IMSP Institutul Mamei și Copilului pe parcursul ultimilor nouă ani. Numărul cazurilor cu boală celiacă a semnalat o creștere începând cu anul 2010, odată cu implementarea examenului serologic (anticorpii anti-transglutaminază) ca screening al persoanelor din grupele de risc, conform liniilor directoare, înregistrând o pondere de 3 cazuri în anul 2010, iar în 2016 s-a atins deja cota de 19 cazuri (Figura 2):

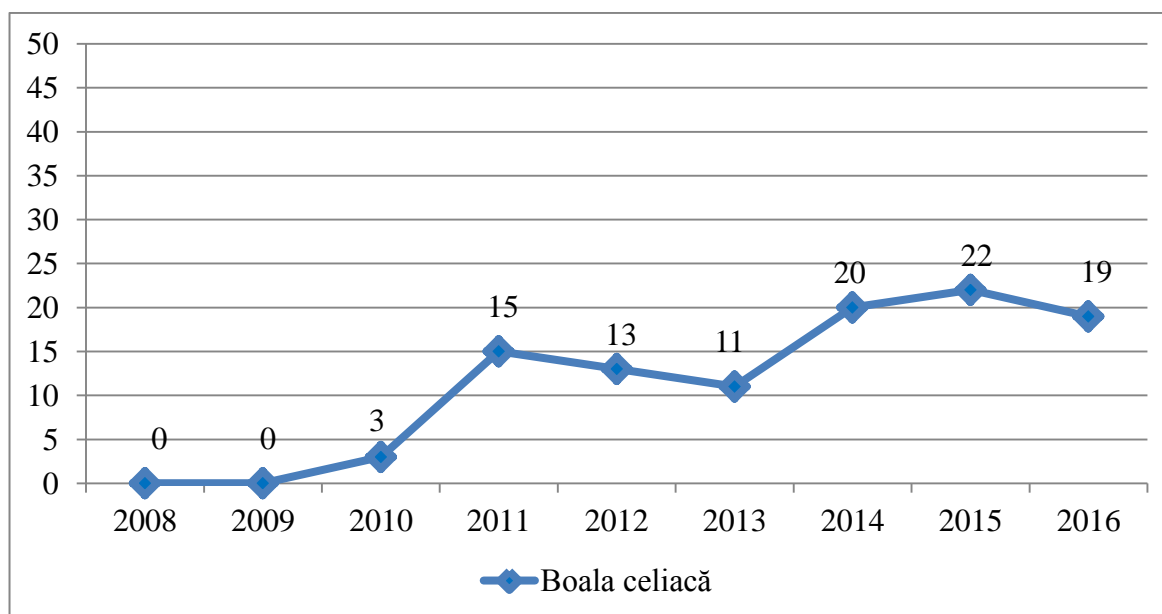


Fig. 2. Numărul total al pacienților cu boală celiacă externați din secția gastroenterologie și hepatologie 2008-2016

Conform mediului de reședință în lotul pacienților cu boală celiacă a predominat mediul urban 62,07%, comparativ cu cel rural 37,93%, date similare fiind remarcate



și în lotul de control la copii cu malabsorbție intestinală, mediul urban înregistrat în 58,62% cazuri și respectiv rural 41,38% cazuri.

Printre factorii de risc în apariția bolii celiace la copii - *perinatali* (patologia mamei în sarcină) și *postnatali* (tipul nașterii, greutatea la naștere, vaccinarea, tipul alimentației până la vârsta de 6 luni, corectitudinea diversificării alimentare, precum și vârsta introducerii glutenului – până sau după 6 luni; de asemenea, prezența rudelor de gradul I și/sau gradul II cu boală celiacă) au prezentat semnificație statistică: anamneza eredocolaterală agravată și factorul alimentar (Tabelul 1).

Anamneza eredocolaterală compromisă, cu prezența rudelor de gradul I și/sau II cu boală celiacă a fost remarcată la 34,48% copii din lotul copiilor cu boală celiacă și 8,62% în lotul de control cu malabsorbție intestinală. Dintre care rude de gradul I au fost prezente la 18,97% copii și rude de gradul II la 15,52% copii în lotul de bază, iar în malabsorbția intestinală au avut rude de gradul I - 3,45% copii, iar de gradul II - 5,17% copii.

Din cele semnalate, s-a constatat că anamneza eredocolaterală pozitivă crește riscul de a dezvolta boala celiacă de 5,57 ori (95% ÎÎ, 1,923-16,181), RR fiind 1,91.

Tabelul 1. Factorii de risc semnificativi evaluați în studiu

Factorii de risc	Lotul A		Lotul B		Total		$\chi^2$	p
	n	%	n	%	n	%		
<b>Anamneza eredocolaterală:</b>								
- rude gradul I cu BC	11	18,97	2	3,45	13	11,21	7,01	<0,01
- rude gradul II cu BC	9	15,52	3	5,17	12	10,34	3,34	<0,05
- rude de gr. I și II cu BC	20	34,48	5	8,62	25	21,55	11,4	<0,001
<b>Factorul alimentar:</b>								
<i>Tipul alimentației &lt;6 luni</i>								
- naturală	20	34,48	33	56,9	53	45,69	5,99	<0,05
- artificială	26	44,83	16	27,59	42	36,21		>0,05
- mixtă	12	20,69	9	15,52	21	18,1		>0,05
<i>Diversificarea corectă</i>	31	53,45	45	77,59	76	65,52	7,47	<0,01
<i>Inițierea diversificării cu:</i>								
- Pireu de legume	26	44,83	44	75,86	70	60,34	11,67	<0,001
- Terci cu gluten	30	51,72	9	15,52	39	33,62	17,03	<0,001
<i>Vârsta introducerii glutenului:</i>								
- <6 luni	31	53,45	15	25,86	46	39,65	15,34	<0,01
- >6 luni	27	46,55	43	74,14	70	60,34		>0,05

Un rol primordial în declanșarea patologiei îi revine factorului alimentar care include tipul alimentației până la 6 luni, corectitudinea inițierii diversificării alimentare, vârsta introducerii glutenului în alimentația copilului, până sau după 6 luni. În cercetarea dată vârsta medie de introducere a glutenului în alimentația copilului, a constituit la copii cu boală celiacă  $6,53 \pm 0,18$  luni, iar la copii cu malabsorbție intestinală  $7,34 \pm 0,16$  luni. Deci, s-a stabilit că introducerea timpurie a glutenului până la 6 luni în alimentația copilului crește riscul de dezvoltare a bolii celiace de 3,29 ori (95% ÎÎ 1,222-2,498), RR fiind de 1,74.

În dependență de tipul alimentației până la 6 luni, în lotul de bază la alimentație naturală au fost 34,48% copii, cu durata medie de  $5,52 \pm 0,55$  luni, iar în lotul de control au fost 56,90% ( $p < 0,05$ ,  $\chi^2 = 5,99$ ) copii, respectiv  $8,47 \pm 0,66$  luni, alimentația naturală servind ca factor protectiv în apariția bolii celiace, în special la copii de vârstă preșcolară.

La compararea loturilor de studiu în dependență de vârstă s-a apreciat că la copii preșcolari 63,64% ( $p < 0,001$ ) cu boală celiacă introducerea primară în diversificarea alimentației a terciului cu gluten, a servit ca factor de risc, în apariția timpurie a patologiei, iar începutul diversificării cu pireu de legume la școlarii mici 61,54% și mari 58,33% a condiționat apariția bolii celiace mai tardiv.

În urma celor relatate, s-a stabilit că diversificarea incorectă majorează riscul de dezvoltare a bolii celiace de 3,01 ori (95% ÎI 1,171-2,339), RR fiind 1,65

Probabilitatea apariției patologiei, estimată prin prisma factorilor de risc cu rol semnificativ în apariția bolii celiace enumerați anterior, au fost reliefați în figura 3:

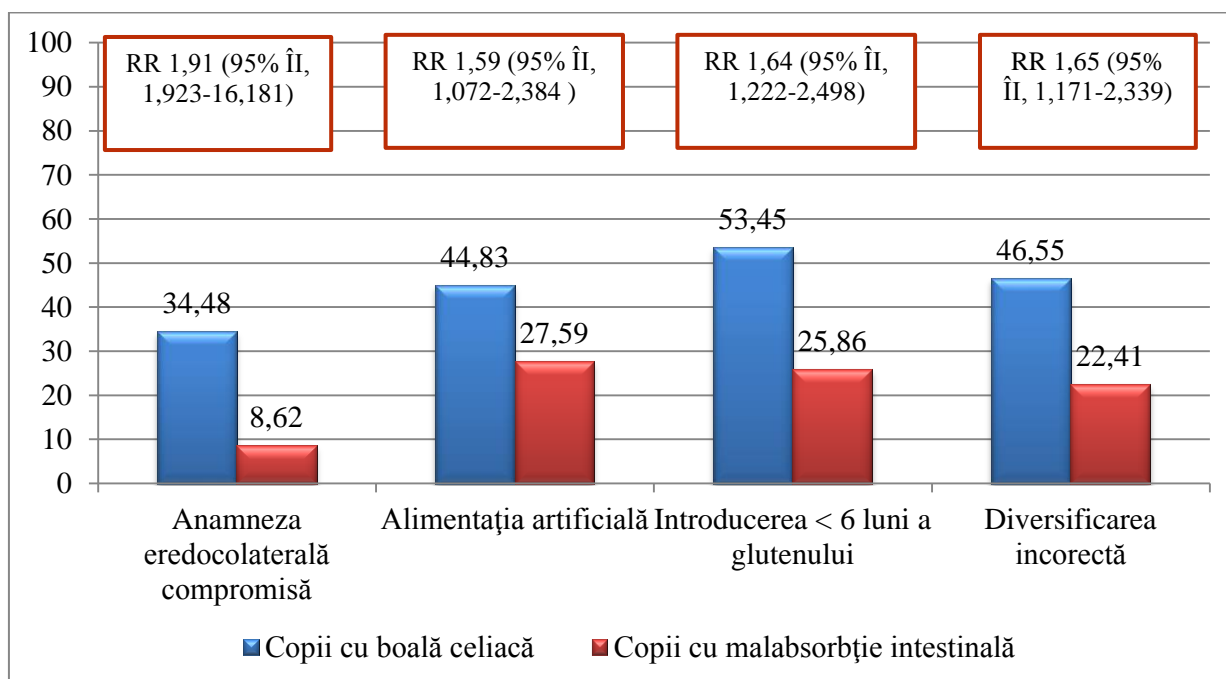


Fig. 3. Factorii de risc semnificativi în declanșarea bolii celiace (%)

Concluzionând, putem menționa că printre factorii de risc incriminați în studiu s-au remarcat statistic: anamneza eredocolaterală agravată, cu prezența rudelor cu boală celiacă de gradul I și/sau gradul II, și factorul alimentar – introducerea timpurie, până la vârsta de 6 luni, a glutenului în alimentația copilului, diversificarea incorectă, alimentația artificială.

### 3.2. Particularitățile clinice sugestive de vârstă ale bolii celiace

Diversitatea particularităților clinice induce tergiversarea diagnosticului de boală celiacă, astfel că, în funcție de forma clinică de prezentare a bolii, vârsta medie de debut a manifestărilor clinice în forma tipică a constituit  $\sim 8$  luni ( $9,91 \pm 1,46$  luni), iar cea de stabilire a diagnosticului –  $\sim 2$  ani ( $30,73 \pm 2,75$  luni), iar în forma atipică  $\sim 4$  ani ( $53,72 \pm 4,88$  luni) și, respectiv, 8 ani ( $99,04 \pm 7,65$  luni).

Ținem să remarcăm că forma tipică, caracteristică pentru preșcolari (18,97%), s-a evidențiat prin predominarea scaunului neformat, distensie abdominală, meteorism ( $p < 0,05$ ), comparativ cu forma atipică, care s-a remarcat prin prevalarea manifestărilor extraintestinale și a fost stabilită în toate categoriile de vârstă, însă cu predilecție la copiii mici (100,0%) și cei mari (100,00%), cu o pondere totală de 81,03%.

Analizând mai minuțios diferențele de vârstă, putem concluziona că preșcolarii au prezentat forma tipică în 33,33% cazuri, iar cea atipică – în 66,67%, comparativ cu școlarii mici și cei mari, la care a fost înregistrată doar forma atipică de prezentare a bolii,  $p < 0,01$ . Luând în considerație faptul că manifestările clinice digestive au fost prezente atât în forma tipică, cât și în cea atipică, ne-am propus evidențierea particularităților acestora pe loturi și subloturi de studiu.

Dintre manifestările clinice studiate, pentru screeningul bolii celiace s-au evidențiat: durerile abdominale, retardul ponderal, retardul statural, dereglarea poftei de mâncare ( $p < 0,001$ ), distensia abdominală ( $p < 0,01$ ), meteorismul și scaunul neformat ( $p < 0,05$ ). Pe când în malabsorbția intestinală, topul clasamentului manifestărilor clinice îl deține scaunul neformat, urmat de durerile abdominale și retardul staturoponderal.

**Durerea abdominală.** Pentru îmbunătățirea screeningului clinic, am analizat durerea abdominală atestată ca cea mai frecventă manifestare clinică a bolii celiace, ea constituind totodată și cel mai frecvent criteriu de adresabilitate în patologia gastrointestinală, fiind calificată ca moderată la 51,72% copii cu boala celiacă și, respectiv, în 29,31% cazuri în lotul copiilor cu malabsorbție intestinală, pe când localizarea durerii a deviat: în mezogastru – la 77,59% copii cu boala celiacă și preponderent infraabdominal – la 25,86% copii cu malabsorbție intestinală.

**Retardul staturoponderal** a fost remarcat la majoritatea copiilor cu boală celiacă, însă valori semnificative statistic s-au evidențiat la copii preșcolari în 63,64% - retard statural ( $p < 0,001$ ) și în 69,70% - retard ponderal ( $p < 0,01$ ), comparativ cu copii cu malabsorbției intestinale în 27,27% și respectiv 21,21% cazuri.

**Dereglarea poftei de mâncare** cu predominarea hiporexiei în 51,72% cazuri, comparativ cu lotul de control, unde aceasta s-a remarcat în 36,21% cazuri. Diferențe semnificative statistic au fost desemnate între preșcolarii cu boală celiacă, care aveau hiporexie în 69,7% ( $p < 0,001$ ) și inapetență în 24,24% ( $p < 0,001$ ) cazuri, și copiii cu malabsorbție intestinală, care aveau pofta de mâncare păstrată în 51,16% ( $p < 0,001$ ) cazuri și hiporexie în 39,53%.

**Meteorismul și distensia abdominală.** Printre acuzele enumerate de copiii cu boală celiacă au fost meteorismul la 46,55% copii și distensia abdominală la 18,97%, comparativ cu pacienții cu malabsorbție intestinală, la care acestea au fost apreciate în 25,86% și, respectiv, 1,72% cazuri. Conform vârstei, la preșcolarii cu boală celiacă s-a determinat prezența meteorismului în 78,79% cazuri și a distensiei abdominale în 33,33% cazuri, diferențele fiind semnificative statistic –  $p < 0,001$ , iar în lotul preșcolarelor cu malabsorbție intestinală aceste simptome au fost relevate la 34,88% și, respectiv, 2,33% copii.

**Dereglările de scaun** la copii cu boală celiacă în studiul dat, caracterizate prin scaune nefermentate au fost prezente la 39,66% copii, de constituție terciformă – la 32,76% și lichidă – la 10,34% copii. Scaun păstos s-a observat la 22,41% copii și voluminos – 15,52%. În cazul copiilor cu malabsorbție intestinală, scaunele erau

formate la 75,86% copii, scaune nefermentate – la 22,41%, terciforme – 15,52%, păstoase – 10,34%, lichide – 3,45% copii.

Pentru a obține mai multe date privind caracteristicile scaunului, am efectuat o sinteză mai detaliată pe subloturi și am determinat următoarele devieri: preșcolarii cu boală celiacă au avut preponderent 3-4 scaune/zi în 60,61% cazuri, nefermentate – 69,70% ( $p<0,001$ ), terciforme – 57,58% ( $p<0,001$ ), păstoase – 39,39% copii ( $p<0,01$ ), voluminoase – 27,27% ( $p<0,001$ ), iar la copiii din lotul de control, cu malabsorbție intestinală, au predominat 1-2 scaune/zi la 86,05%, inclusiv formate la 72,09%, mai puțin scaune nefermentate – 25,58% și terciforme – 18,6%.

**Manifestările extradigestive** la copiii cu boală celiacă au fost prezente în 66,38% cazuri, predominând cele mucocutanate – 39,66% cazuri ( $p<0,001$ ), erupție dentară tardivă, după 1 an – 17,24% ( $p<0,05$ ), manifestări articulare – 12,07% ( $p<0,05$ ), dintre care la 25% copii a fost desemnată doar o manifestare, iar la 41,38% pacienți – două sau mai multe manifestări. Compararea loturilor de studiu – copiii cu boală celiacă și cei cu malabsorbție intestinală – privind manifestările clinice extradigestive este redată în figura 4.

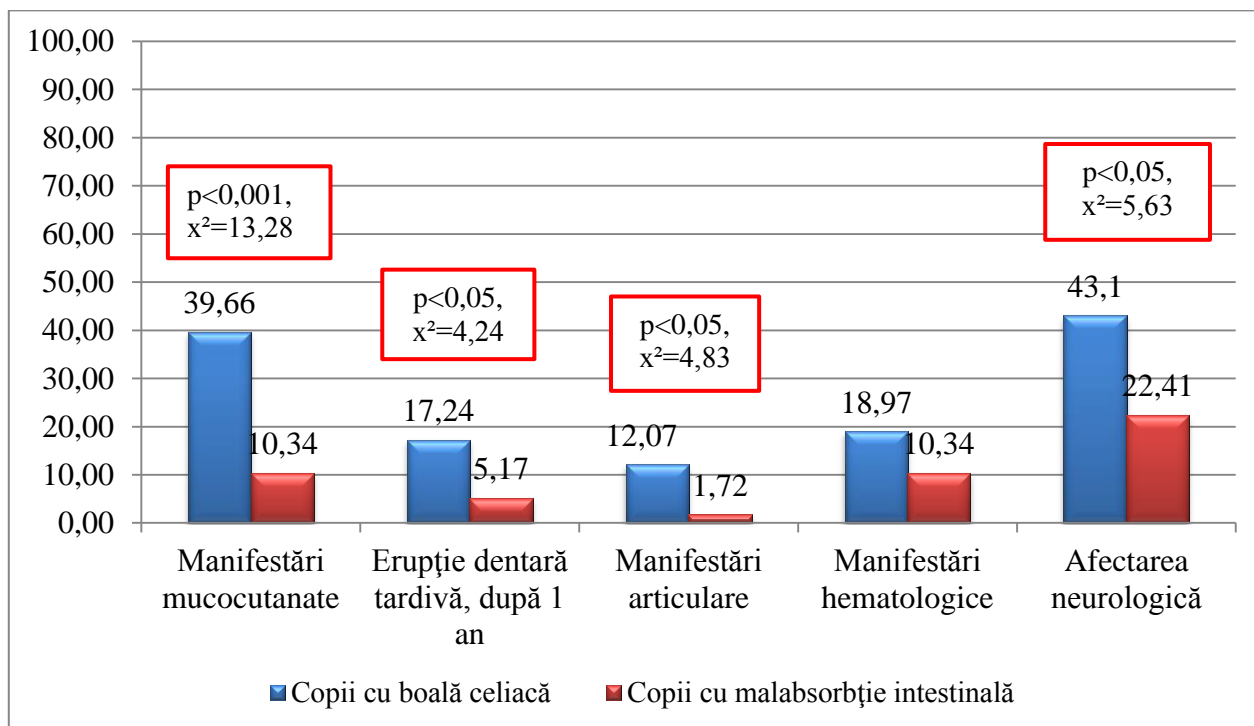


Fig. 4. Manifestările clinice extraintestinale la copiii din studiu

Pentru o precizare mai amplă a manifestărilor clinice extraintestinale, ne-am propus o sinteză mai detaliată conform repartizării pe vârste.

**Manifestările mucocutanate:** la preșcolarii au predominant dermatita atopică în 33,33% cazuri, la școlarii mici – stomatita recidivantă – la 30,77% copii, iar la școlarii mari – fisurile mucoaselor – 25% copii, stomatita recidivantă – 16,67% și alopecia – 16,67% cazuri.

**Erupția dentară tardivă, după 1 an,** a fost statistic semnificativă pentru copiii cu boală celiacă, comparativ cu cei cu malabsorbție intestinală, însă în subloturile de studiu doar preșcolarii au prezentat erupție dentară tardivă în 24,24% ( $p<0,05$ ) cazuri.

Școlarii mici cu boală celiacă au prezentat dinți sănătoși în 76,92% cazuri, iar cariile dentare aveau doar 15,38% copii, pe când școlarii mari au înregistrat dinți sănătoși doar în 50% cazuri, iar în 33,33% cazuri au fost descrise cariile dentare.

**Manifestările articulare** au fost mai distincte în studiul dat și au fost remarcate doar la școlarii mari, fiind caracterizate prin artralgiile la nivelul articulației genunchiului în 33,33% și articulației cotului în 16,67% cazuri, cu implicarea a două articulații la 50% copii, în lipsa dereglării motilității și funcției acesteia.

**Manifestările hematologice** au fost prezente la școlarii mici, fiind definite prin epistaxis, gingivoragii la 15,38% copii, pe când adolescentele din studiu au prezentat metroragii în 25% cazuri și amenoree în 8,33% cazuri.

**Afectarea neurologică** s-a caracterizat la preșcolari printr-un somn neliniștit în 15,15% și convulsii unice înregistrate în 6,06% cazuri, pe fond de febră, la școlarii mici a predominat cefaleea la 53,85%, iar la școlarii mari – în 50% și labilitatea emoțională – în 41,67% cazuri.

**Manifestările endocrinologice** s-au evidențiat la școlarii mari, fiind caracterizate prin pubertate întârziată la 33,33% copii și nanism izolat la 8,33%, de asemenea, au fost înregistrate 1,72% cazuri cu diabet zaharat tip I.

**Alte manifestări** – hepatobiliare, oftalmologice, nefrouinare, cardiologice și pulmonare – n-au fost sesizate la pacienții cu boală celiacă din studiul dat.

### 3.3. Algoritm de diagnostic clinic precoce

Delimitarea factorilor de risc semnificativi și analiza manifestărilor clinice sugestive de vârstă, ne-au permis să elaborăm un algoritm clinic de diagnostic precoce al bolii celiace, fără investigații invazive și costisitoare, doar la copii preșcolari, în model fiind incluse 65,5% din totalul cazurilor studiate, cu o acuratețe de 82,9%. Elaborarea unui asemenea algoritm pentru copiii mai mari nu a putut fi realizată în practică datorită numărului restrâns de observații.

Prin metoda regresiei logistice în studiul dat au fost evaluați factorii de risc semnificativi (anamneza eredocolaterală pozitivă cu prezența rudelor cu boală celiacă de gradul I și/sau II, vârsta timpurie de introducere a glutenului, până la 6 luni) și manifestările clinice sugestive la copii preșcolari (prezența retardului staturoponderal, 3-4 scaune/zi, preponderent nefermnetate și meteorismul), care au permis elaborarea unui model pentru stabilirea diagnosticului clinic precoce al bolii celiace, doar prin examen clinic detaliat, tabelul 2:

Tabelul 2. Factorii de risc și manifestările clinice evaluate prin metoda regresiei logistice

Factorii de risc și criterii clinice	Coefficient de regresie	p
1. Anamneza eredocolaterală pozitivă ( <i>prezența rudelor cu boală celiacă de gradul I și/sau II</i> )	2,506	0,023
2. Vârsta timpurie de introducere a glutenului (<6 luni)	2,285	0,013
3. Retard staturoponderal	3,580	0,003
4. 3-4 scaune/zi	3,872	0,000
5. Meteorism	1,452	0,061
Constant	-6,703	0,000

În rezultat s-a stabilit că toți copii care prezintă anamneză eredocolaterală pozitivă, cu prezența rudelor cu boală celiacă de gradul I și/sau II, obligatoriu sunt direcționați spre investigații specifice de confirmare sau infirmarea patologiei, astfel evitând lacunele în diagnosticul precoce al bolii celiace, în lipsa manifestărilor clinice și minimalizând riscul apariției complicațiilor tardive.

Pentru a favoriza accesibilitatea acestui model, de diagnostic clinic precoce, în special la nivelul asistenței medicale primare, la copii preșcolari care nu au rude de gradul I și/sau II cu boală celiacă, însă prezintă manifestări clinice sugestive, noi am testat dacă un scor simplu de puncte la un anumit pacient ar permite identificarea patologiei (1 variabilă = 1 punct), ulterior acest scor a fost testat prin analiza curbei ROC (Figura 5).

În rezultat s-a stabilit că prezența până și inclusiv a doi factori, din patru este suficientă pentru a putea clasa pacientul ca suspect la boala celiacă, șansa de a dezvolta patologia fiind de 82,67 ori mai mare, comparativ cu copii care prezintă doar 1 manifestare. Sensibilitatea testului constituie 97% și specificitatea 72,1%.

Aria inclusă de curba ROC este de 0,934 (95%, ÎI 0,0881-0,988), deci modelul elaborat este foarte bun pentru implementarea în practică,  $p=0,001$ .

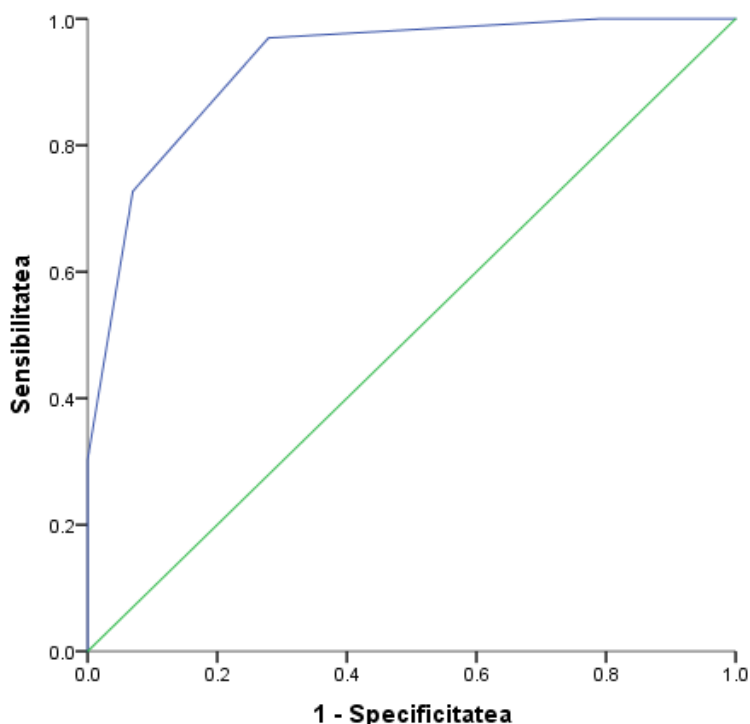


Fig. 5. Curba ROC pentru modelul probabilității de identificare a bolii celiace conform factorilor de risc și a manifestărilor clinice la copii preșcolari

De asemenea, prin metoda regresiei logistice, în studiul dat au fost evaluate manifestările clinice sugestive pentru copiii cu boală celiacă din toate categoriile de vârstă (durerea abdominală, distensie abdominală, manifestări hematologice, anemie și retard ponderal), care au permis elaborarea unui model pentru stabilirea diagnosticului clinic precoce al bolii celiace doar prin examen clinic detaliat (Tabelul 3):

Tabelul 3. Manifestările clinice sugestive, evaluate prin metoda regresiei logistice

Factori de risc și criterii clinice	Coeficient de regresie	p
1. Durere abdominală	1,587	0,004
2. Distensie abdominală	2,067	0,075
3. Manifestări hematologice	1,809	0,028
4. Anemie	1,069	0,042
5. Retard ponderal	2,067	0,000
Constant	-3,111	0,000

Pentru a favoriza accesibilitatea acestui model de diagnostic clinic precoce, în special la nivelul asistenței medicale primare, la copiii care prezintă două sau mai multe manifestări clinice enumerate anterior, noi am testat dacă un scor simplu de puncte la un anumit pacient ar permite identificarea patologiei (1 variabilă = 1 punct), ulterior acest scor a fost testat de asemenea prin analiza curbei ROC (Figura 6):

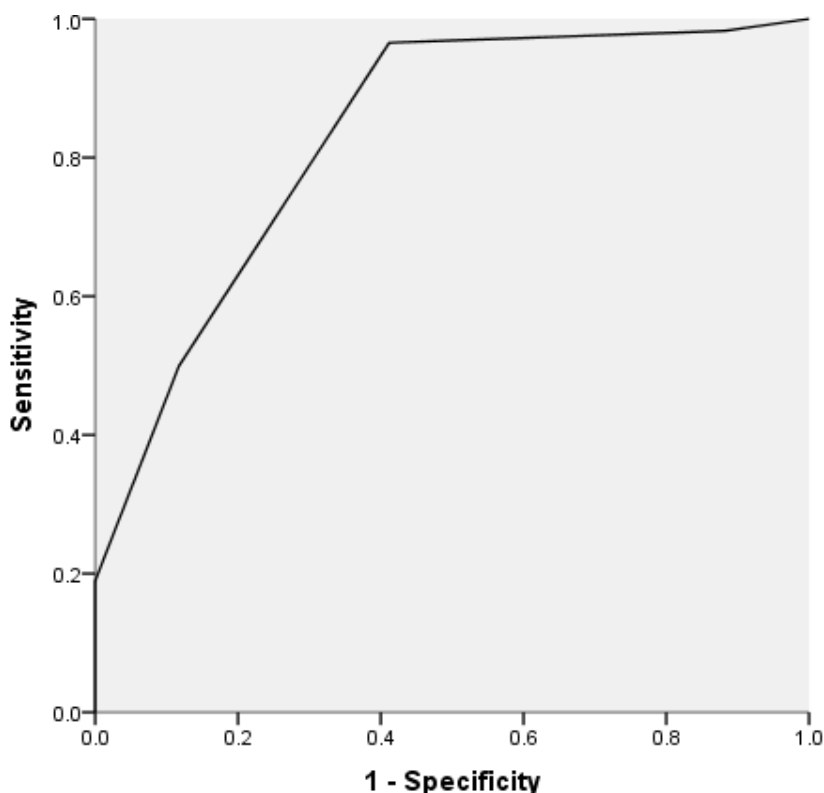


Fig. 6. Curba ROC pentru modelul probabilității de identificare a bolii celiace conform manifestărilor clinice sugestive

În consecință am stabilit că prezența doar a două manifestări din cinci este suficientă pentru a putea clasa pacientul ca fiind suspect la boala celiacă, șansa de a dezvolta patologia fiind de 40 ori mai mare, comparativ cu copiii care prezintă doar o manifestare. Sensibilitatea testului constituie 96,60%, specificitatea este de 58,80%.

Aria inclusă de curba ROC este de 0,831 (95%, ÎI 0,754-0,908), deci modelul elaborat este foarte bun pentru aplicarea în practică,  $p=0,001$ .

## 4. CARACTERISTICI SEROLOGICE, ENDOSCOPICE ȘI HISTOLOGICE ÎN DIAGNOSTICUL BOLII CELIACE LA COPII

### 4.1. Teste de laborator și screening-ul serologic

Boala celiacă reprezintă o patologie cu deficiențe esențiale în stabilirea timpurie a diagnosticului. Odată cu creșterea copilului, recunoașterea patologiei este mai dificilă, ca urmare stabilirea diagnosticului este mult prea tardivă, ceea ce se răsfrânge negativ asupra creșterii și dezvoltării copilului.

Cu ajutorul *hemoleucogramei*, prin aprecierea nivelului hemoglobinei și al eritrocitelor, s-a determinat prezența anemiei la pacienții cu boală celiacă: de gradul I – la 31,03% copii și de gradul II – la 24,14%, iar la copiii cu malabsorbție intestinală s-a înregistrat anemie de gradul I în 41,38% cazuri.

Diferențe statistice semnificative, au fost semnalate la școlarii mici cu prezența anemiei de gradul II determinată în 53,58 % ( $p < 0,01$ ), comparativ cu copii preșcolari cu boală celiacă la care a lipsit anemia în 63,64% cazuri. Conform studiului, anemia s-a determinat preponderent la copiii cu forma atipică a patologiei în 63,83% cazuri, inclusiv de gradul I la 36,17% și de gradul II la 27,66% copii ( $p < 0,05$ ), comparativ cu forma tipică a bolii, unde anemia a fost absentă la 81,82% pacienți.

**Coprograma** la copiii cu boală celiacă a desemnat în dependență de forma clinică parametri cu valoare statistică semnificativă în forma tipică în cantitate moderată a fibrelor musculare la 72,73% ( $p < 0,05$ ) copii, țesutului conjunctiv 100% ( $p < 0,000$ ) copii, grăsimilor neutre la 72,73% ( $p < 0,05$ ) copii și acizilor grași la 63,64% ( $p < 0,05$ ) copii, comparativ cu forma atipică.

Testele imunologice au determinat valori scăzute ale clasei imunoglobulinei A totale la 10,34% dintre copiii cu boală celiacă și un titru crescut al acesteia la 1,72% copii.

**Testele serologice specifice**, cu aprecierea anticorpilor anti-transglutaminază de clasele IgA și IgG, obligatorii pentru confirmarea bolii celiace la copii au prezentat următoarele valori conform vârstei, valoarea medie a anticorpilor anti-TTG de clasa IgA la copiii preșcolari a fost apreciată de  $51,50 \pm 8,18$  U/ml, la școlarii mici – de  $55,45 \pm 11,90$  U/ml și la cei mari – de  $149,13 \pm 23,74$  U/ml, iar anticorpilor anti-TTG de clasa IgG au înregistrat  $35,02 \pm 6,13$  U/ml,  $37,78 \pm 9,06$  U/ml și, respectiv,  $64,03 \pm 19,26$  U/ml

Pentru a aprecia pragul optim în nivelul anticorpilor TTG IgA și TTG IgG la clasificarea pacienților cu sau fără boală celiacă, s-a elaborat curba ROC pentru fiecare indicator. Ca rezultat pentru anticorpilor TTG IgA și TTG IgG aria curbei a constituit 0,89 (95% ÎI, 0,81-0,96) și 0,85 (95% ÎI, 0,78-0,93) respectiv, ambele statistici cu  $p < 0,001$  (Figura 7).

Analiza sensibilității și a specificității a permis aprecierea pragului optim în nivelul anticorpilor, care ar delimita pacienții veridici din lotul cu boală celiacă de cei din lotul cu malabsorbție intestinală. Acest prag a constituit 9 UI pentru anticorpilor TTG IgA și 7 UI pentru anticorpilor TTG IgG. Aceste valori asigură o sensibilitate pentru nivelul de anticorpilor TTG IgA de 82,76% și TTG IgG de 77,59%, iar specificitatea obținută respectiv este de 100% și 98,28% pentru anticorpilor TTG IgG, ceea ce ne permite să afirmăm că valoarea critică stabilită în nivelul de anticorpi se tratează la 100% din pacienții fără diagnostic de boală celiacă.



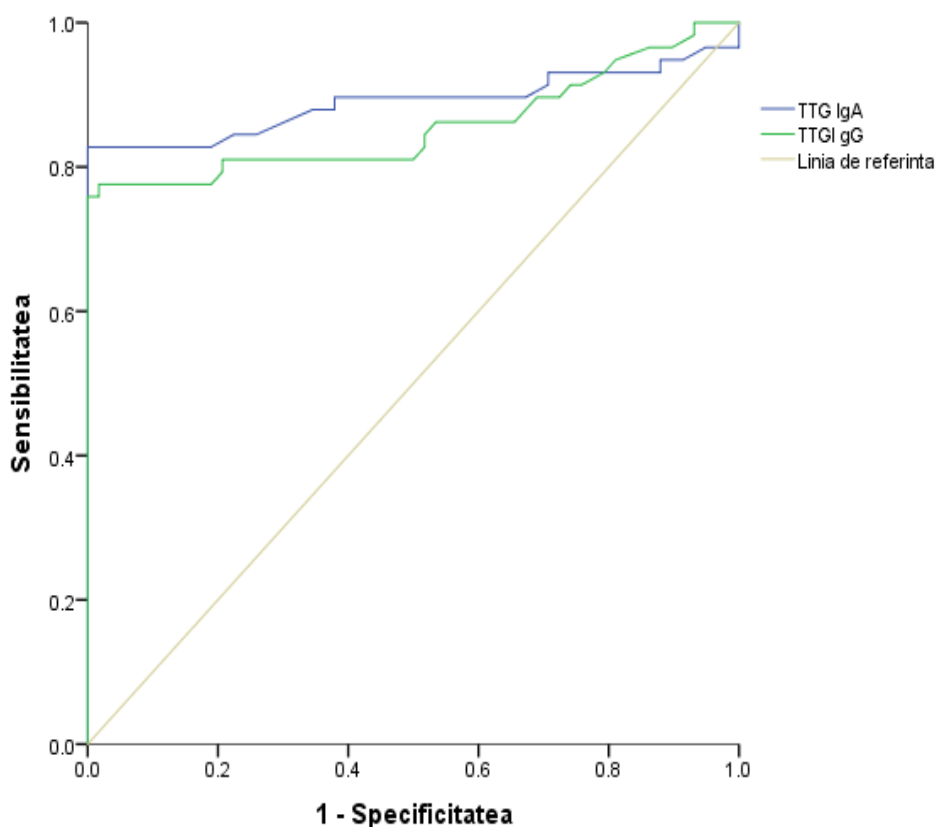


Fig. 7. Curba ROC a modelului probabilității de identificare a bolii celiace conform testelor serologice specifice (anticorpul TTG Ig A și IgG)

**Examenul endoscopic superior** a consemnat diverse leziuni la copiii cu boală celiacă: mucoasă eritematoasă – 86,21% copii, mucoasă hiperplazică – 39,66% pacienți, dezorganizarea rețelei vasculare – 10,34% cazuri, mucoasă palidă – 1,72% cazuri. La copiii cu malabsorbție intestinală s-a depistat mucoasă eritematoasă la 67,24% copii, mucoasă hiperplazică – la 25,86% și dezorganizarea rețelei vasculare – la 6,9% copii.

**Examenul histologic** a definitivat structurile vilozitare cu modificări de formă, volum, variații ale raportului dintre limfocite intrapiteliale la enteriocite (IEL/Ec), precum și diverse grade de atrofie. Astfel, varietățile morfologice atestate au fost divizate în două grupuri: mucoasa cu modificări *nonatrofice* în 37 (52,11%) cazuri și cu *atrofie* în 34 (47,88%) cazuri. Prezența atrofiei mucoasei intestinale stadiul Marsh 3, specifică bolii celiace, a fost divizată în 3 substadii: 3a 25 (35,21%) cazuri, Marsh 3b – 7 (9,8%), Marsh 3c – 2 (2,81%) cazuri (Figurile 8-13).

Aspectele morfologice în lotul de control au înregistrat varianta de normă convențională, la nivelul zonei duodenului raportul vilozitate/criptă a variat de la  $2,90 \pm 0,03/1$  până la  $3,09 \pm 0,01/1$ , iar la nivelul jejunului – de la  $3,07 \pm 0,03/1$  criptă până la  $5,04 \pm 0,03/1$ , componenta celulară fiind constituită din limfocite, plasmocite, macrofage și eozinofile unice la nivelul lamei mucosale, variind între  $22,62 \pm 0,95$  celule și  $29,87 \pm 0,82$  celule.

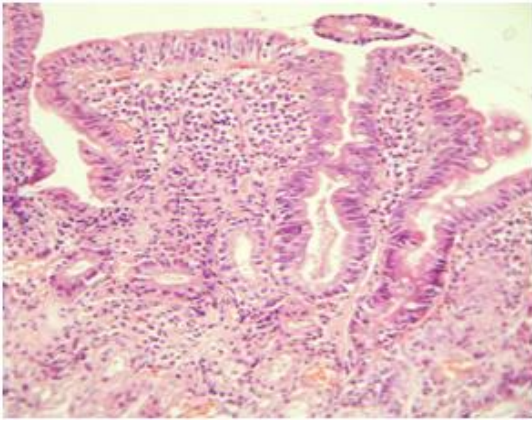


Fig. 8. Mucoasa duodenului - Marsh 3a:  
 - infiltrație difuză;  
 - procese proliferative vilozitate/criptă;  
 ×75, colorație H&E

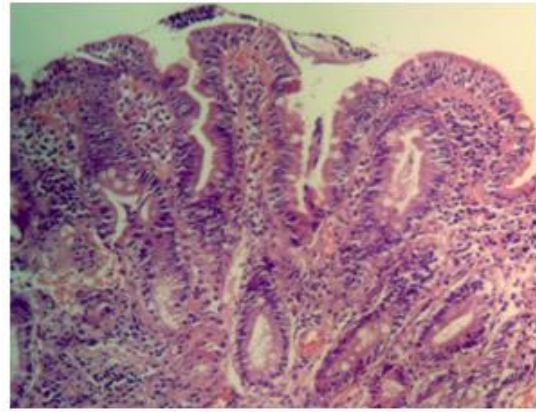


Fig. 9. Mucoasa jejunului - Marsh 3a:  
 - infiltrație difuză;  
 - procese proliferative vilozitate/criptă;  
 ×75, colorație H&E

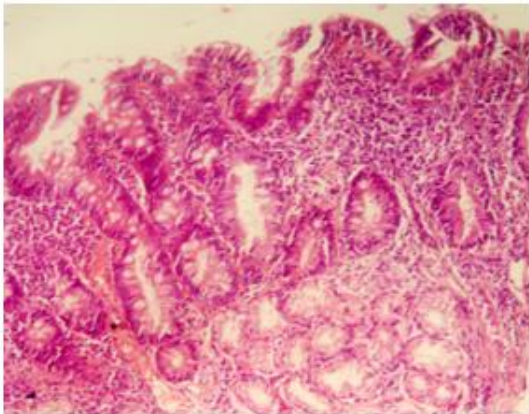


Fig. 10. Mucoasa duodenului - Marsh 3b:  
 - infiltrație difuză;  
 - procese proliferative vilozitate/criptă;  
 ×75, colorație H&E

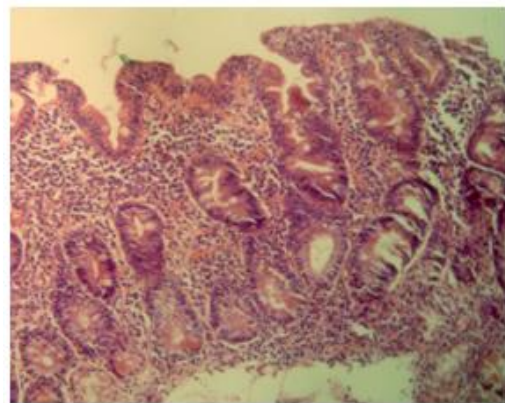


Fig. 11. Mucoasa jejunului - Marsh 3b:  
 - infiltrație difuză;  
 - procese proliferative vilozitate/criptă;  
 ×75, colorație H&E

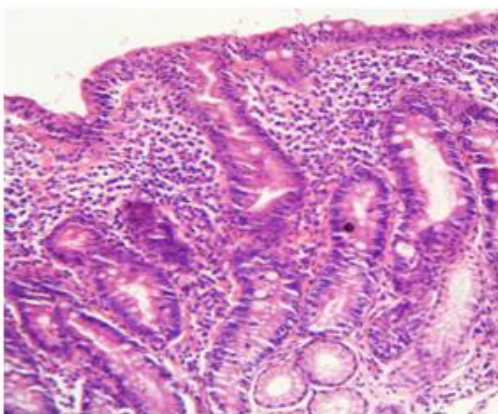


Fig. 12. Mucoasa duodenului - Marsh 3c:  
 - infiltrație difuză;  
 - procese proliferative vilozitate/criptă;  
 ×75, colorație H&E

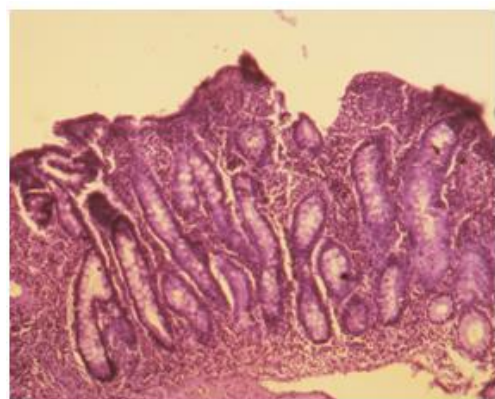


Fig. 13. Mucoasa jejunului - Marsh 3c:  
 - infiltrație difuză;  
 - procese proliferative vilozitate/criptă;  
 ×75, colorație H&E

### 4.3. Evoluția bolii celiace la copii sub aspect terapeutic

Din totalul pacienților incluși în studiu, regimul fără gluten a fost respectat timp de doi ani de doar 38 (65,52%) copii, cu o pondere aproximativ egală în toate subploturile.

Părinții copiilor care au respectat dieta fără gluten s-au confruntat cu următoarele dificultăți: lipsa produselor autohtone în țară – 84,21% copii, precum și lipsa produselor fără gluten în meniurile din instituțiile de stat preșcolare și școlare – 81,58% cazuri, posibilitățile financiare reduse – 71,05% și contaminarea accidentală – 28,95% cazuri [149].

Pe parcursul monitorizării, la toți copii incluși în studiu care au respectat regimul fără gluten s-a obținut remisiunea clinică treptată, odată cu dispariția sau diminuarea intensității manifestărilor clinice. Concomitent cu remisia clinică s-a produs și normalizarea indicatorilor de laborator. Testele serologice de asemenea au înregistrat un răspuns serologic pozitiv la termenul de 1 an de regim fără gluten, tradus prin scăderea semnificativă a valorilor medii de anticorpi anti-TTG de clasa IgA până la  $23,08 \pm 2,94$  U/ml, iar la 2 ani – până la  $12,72 \pm 4,43$  U/ml. Anticorpilor anti-TTG de clasa IgG, la 1 an demonstau valori medii de  $24,15 \pm 2,95$  U/ml, iar după 2 ani – de  $12,16 \pm 2,87$  U/ml. După 1 an de respectare a dietei fără gluten, anticorpilor anti-TTG de clasa IgA au atins valori negative la 24,21% copii și de clasa IgG la 23,68% copii, iar la 2 ani de regim – în 89,47% cazuri și, respectiv, 73,68% cazuri.

Particularitățile evolutive ale examenului histologic la respectarea dietei fără gluten au remarcat, la distanță de 1-2 ani, o restabilire variată a mucoasei în 67,6% cazuri, fiind direct proporțională cu stadiile atestate morfologic inițial, la internare.

### CONCLUZII GENERALE

1. Ponderea pediatrică a bolii celiace la nivel național, pe parcursul anilor 2010-2016, a cunoscut o creștere continuă, estimându-se de la 3 până la 19 cazuri anual, cu o frecvență maximă în raioanele din zona Centru (53% cazuri), urmate de raioanele din zona Sud (25%) și de cele din zona Nord (17%).

2. Factorii-trigger implicați în dezvoltarea patologiei au constituit anamneza eredocolaterală agravată, cu prezența rudelor cu boală celiacă de gradul I și/sau gradul II la 34% pacienți, și factorul alimentar cu introducerea prematură, până la vârsta de 6 luni, a glutenului în alimentația copilului; diversificarea incorectă și alimentația artificială.

3. Printre particularitățile clinice de vârstă ale bolii celiace la preșcolari s-au regăsit retardul staturoponderal și scaunele nefermentate, comparativ cu școlarii mici și cei mari, la care tabloul clinic a fost dominat de manifestările extraintestinale, care au indus majorarea vârstei medii de stabilire a diagnosticului, constituind ~ 3 ani.

4. Algoritmii clinici elaborați pentru diagnosticul clinic precoce la preșcolari și la copiii de toate categoriile de vârstă conține scoruri clinice accesibile și neinvazive, ceea ce permite trierea pacienților și stabilirea în timp util a diagnosticului clinic de boală celiacă, favorizând minimizarea apariției complicațiilor în timp.

5. În confirmarea diagnosticului cu ajutorul testelor serologice specifice, s-a elaborat curba ROC pentru aprecierea pragului optim al nivelului anticorpilor anti-TTG de clasele IgA și IgG, cu o sensibilitate de 82,76% și, respectiv, 77,59%, și o specificitate de 100% și, respectiv, 98,28%, corelate cu leziunile histologice: *nonatrofice* în 52,11% cazuri și *atrofice* în 47,88%, permițând elaborarea unor principii de optimizare a diagnosticului.

6. La pacienții care au respectat dieta fără gluten s-a apreciat remisiune clinică, cu normalizarea indicatorilor de laborator; la 1 an s-a înregistrat un răspuns serologic pozitiv, tradus prin scăderea semnificativă a valorilor medii de anticorpi anti-transglutaminază de clasa IgA, atingând valori negative la 24% copii, și IgG la 23% copii, iar la 2 ani de regim – în 89% și, respectiv, 73% cazuri; normalizarea indicatorilor endoscopici, cu restabilirea mucoasei intestinale după 1 an la 60% copii și la 2 ani la 87% copii, iar în 67% din cazuri s-a relevat o evoluție pozitivă diversă de restabilire a mucoasei, schimbările fiind direct proporționale cu stadiile atestate morfologic la stabilirea diagnosticului.

7. Regimul fără gluten timp de 2 ani a fost respectat de doar 65% de copii, care s-au confruntat cu următoarele dificultăți: lipsa produselor autohtone în țară – 84% cazuri, lipsa produselor fără gluten în meniurile din cadrul instituțiilor de stat preșcolare și școlare – 81% cazuri, posibilitățile financiare reduse – 71% și contaminarea accidentală – 28% cazuri.

8. Problema științifică soluționată în cercetare constă în elucidarea manifestărilor clinice sugestive de vârstă ale bolii celiace la copii, corelate cu testele serologice specifice și particularitățile histologice ale mucoasei intestinale, în vederea optimizării diagnosticului clinic precoce și inițierea oportună a dietei fără gluten, care are urmări semnificative pentru dezvoltarea copilului cu boală celiacă, iar algoritmul clinic de diagnostic precoce al bolii celiace la preșcolari, precum și la copiii de toate categoriile de vârstă, în lipsa investigațiilor invazive și costisitoare, la nivelul asistenței medicale primare, va permite optimizarea managementului de diagnostic, cu reducerea numărului de cazuri nedepistate.

## RECOMANDĂRI PRACTICE

Pentru optimizarea managementului de diagnostic precoce al bolii celiace la copii, propunem câteva recomandări:

### **I. La nivel național:**

1. Elaborarea Registrului Național de Stat pentru boala celiacă la copii

### **II. Pentru asistența medicală primară (medicul de familie, medicul pediatru și gastroenterolog pediatru)**

1. Se vor valorifica recomandările Protocolului clinic național „Boala celiacă la copil”.

2. Pentru optimizarea managementului de diagnostic precoce al bolii celiace la copii se recomandă implementarea algoritmului de diagnostic clinic precoce în baza factorilor de risc și a manifestărilor clinice sugestive de vârstă.

3. Aprecierea dezvoltării fizice periodice a copilului și depistarea timpurie a declinului curbei de creștere.

4. Suportul psihologic și consiliere continuă al pacienților și familiile acestora, pentru aprecierea și înlăturarea deficiențelor în respectarea regimului fără gluten

### **III. Pentru asistența medicală specializată (gastroenterolog pediatru)**

1. Evaluarea individuală clinică și paraclinică multidisciplinară a copiilor din grupurile de risc, suplinită cu testele serologice specifice (anticorpii transglutaminazici IgA și IgG) și corelate cu examenul histologic pentru stabilirea diagnosticului precoce al bolii celiace la copii.

## BIBLIOGRAFIE

1. Gujral, N.; Freeman, H.; Thomson, A. Celiac disease: Prevalence, diagnosis, pathogenesis and treatment. *World J Gastroenterol.* 2012, p. 6036-6059.
2. Guandalin, S.; Vallee, P.A; Cuffari, C. et al. Pediatric Celiac Disease. *Medscape.* Updated: 2017.
3. Reilly, N.; Green, P. Epidemiology and clinical presentations of celiac disease. *Semin Immunopathol.* 2012, p. 473-478.
4. Bai, J.; Fried, M.; Corraza G. et al. World Gastroenterology Organization global guidelines on celiac disease. *J Clin Gastroenterol.* 2013; doi: 10.1097/MCG.0b013e31827a6f83.
5. Tanpowpong, P; Broder-Fingert, S; Katz, A; Camargo, C. Age-Related Patterns in Clinical Presentations and Gluten-Related Issues Among Children and Adolescents With Celiac Disease. *Clinical and Translational Gastroenterology.* 2012. doi:10.1038/ctg.2012.4.
6. Sarno, M.; Discepolo, V.; Troncone, R. et al. Risk factors for celiac disease. *Ital J Pediatr.* 2015, p. 41-57.
7. Vriezinga, S.; Auricchio, R.; Bravi, E. et al. Randomized feeding intervention in infants at high risk for celiac disease. *N Engl J Med.* 2014, p. 1304-1315.
8. Stordal, K.; White, R.; Eggesbo, M. Early feeding and risk of celiac disease in a prospective birth cohort. *Pediatrics.* 2013; 132(5), p. 1202-1209.
9. Umberto, V.; Giacomo, C.; Vincenzo, S. et al. The changing clinical profile of celiac disease: a 15-year experience (1998-2012) in an Italian referral center. *BMC Gastroenterol.* 2014; 14: 194.
10. Lionetti, E.; Catassi, C. New clues in celiac disease epidemiology, pathogenesis, clinical manifestations, and treatment. *International Reviews of Immunology*, vol. 30, 2011, Issue 4.
11. Cecilia, M.; GianVincenzo, Z.; Dario, D. et al. Celiac disease in children. *International journal of digestive diseases.* 2015, vol. 1, p. 1-7.
12. Rashid, M. Tests sérologiques dans la maladie cœliaque. *Can Fam Physician.* 2016 p. 11-17.
13. Husby, S.; Koletzko, I.; Korponay-Szabo, M. et al. European society for pediatric gastroenterology, hepatology and nutrition guidelines for the diagnosis of coeliac disease. 2012, p. 136–160.
14. Rubio-Tapia, A.; Hill, I.; Kelly, C. et al. American college of gastroenterology. Clinical Guidelines: Diagnosis and Management of Celiac Disease. *The American Journal of Gastroenterology.* 2013, p. 656-676.

## LISTA LUCRĂRILOR ȘTIINȚIFICE PUBLICATE LA TEMA TEZEI:

### • Articole în revistele științifice din Registrul Național al revistelor de profil, cu indicarea categoriei:

#### - categoria B

1. Mișu I., Crudu P., Tighineanu O., **Clichici D.** Morbidity of gastrointestinal pathologies in children of the Republic of Moldova. În: Curierul Medical. 2013, vol. 56, nr. 4, p. 17-23. ISSN 1875-0666.
2. Mișu I., Tighineanu O., **Clichici D.** Evaluation of the effectiveness of Ferzym administration in digestive disease. În: Curierul Medical. 2014, vol. 57, nr. 4, p. 3-6. ISSN 1857-0666.
3. **Clichici D.** Epidemiological aspects of celiac disease in children in the Republic Moldova. În: Buletin de Perinatologie. 2015, nr. 4 (68), p. 39-42. ISSN 1810-5289.
4. **Clichici D.** Peculiarities of histological examination before and after gluten-free diet in children with celiac disease. În: Buletin de Perinatologie. 2016, nr.1 (69), p. 87-89. ISSN. 1810-5289.
5. Mișu I., **Clichici D.** Dificultăți în aderarea la regimul fără gluten la copii cu boală celiacă. În: Sănătate Publică, Economie și Management în Medicină. Chișinău, 2017, 4 (74), p. 56-58. ISSN 1729-8687.
6. Mișu I., **Clichici D.** Managementul de diagnostic al bolii celiace la copii. În: Sănătate Publică, Economie și Management în Medicină. Chișinău, 2017, 4 (74), p. 58-61. ISSN 1729-8687.
7. Mișu I., **Clichici D.** Evaluarea particularităților clinice sugestive în diagnosticul precoce al bolii celiace versus sindromul malabsorbției intestinale la copii: studiu caz-control. În: Moldovan Journal of Health Sciences. Revista de Științe ale Sănătății din Moldova. 2018, 1 (15). ISSN 2345-1467.

#### - categoria C

8. Mișu I., Tighineanu O., **Clichici D.** Sindromul Sylver-Russell sub aspect de malabsorbție intestinală. În: Anale Științifice ale USMF „Nicolae Testemițanu”. Chișinău, 2013, vol. 5, p. 331-336. ISSN 1857-1719.
9. Mișu I., **Clichici D.** Probleme actuale în diagnosticul bolii celiace la copii. În: Anale Științifice ale USMF „Nicolae Testemițanu”. Chișinău, 2013, vol. 5, p. 336-339. ISSN 1857-1719.

### • Articole în materialele congreselor, conferințelor, simpozioanelor științifice internaționale (peste hotare)

10. Муху И., **Кликич Д.** Факторы влияющих на развитие целиакии у детей. В: XXV Конгресс детских гастроэнтерологов России и стран СНГ „Актуальные вопросы абдоминальной патологии у детей” (Материалы конгресса). Москва, Россия, 2018, с. 198. ISBN 978-598809-382-0.

### • Articole în materialele congreselor, conferințelor, simpozioanelor științifice naționale cu participare internațională în republică

11. Mișu I., **Clichici D.** Opțiuni dietetice în menținerea regimului fără gluten la copii cu boală celiacă. În: Materialele celui de al III-lea Congres național de gastroenterologie și hepatologie cu participare internațională. În: Sănătate Publică, Economie și Management în Medicină. Chișinău, 5/2013, p. 36-40. ISSN 1729-8687.

• **Teze în materialele congreselor, conferințelor, simpozioanelor științifice internaționale (peste hotare)**

12. **Кликич Д.**, Миху И., Гуськова А. Клинические, серологические, гистологические аспекты при диагностике целиакии у детей. В: Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. Москва, Россия, 2013, № 5, XXIII, с. 87. ISSN 1382-4376.
13. Миху И., Тигиняну О., **Кликич Д.** и др. Внекишечные проявления при воспалительных заболеваниях кишечника и целиакии у детей. В: Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. Москва, Россия, 2013, № 5, XXIII, с. 88. ISSN 1382-4376.
14. **Mihu I., Clichici D.** Serologic spectrum in children with celiac disease. В: Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. Москва, Россия, 2015, № 5, XXIII, с. 92. ISSN 1382-4376.
15. **Кликич Д.** Клинические особенности целиакии у детей. В: XII Национальный конгресс терапевтов (Сборник тезисов). Москва, Россия, 2017, с. 67.
16. Миху И., **Кликич Д.** Отклонение физического развития у детей с целиакией. В: XXV Конгрес детских гастроэнтерологов России и стран СНГ „Актуальные вопросы абдоминальной патологии у детей” (Материалы конгресса). Москва, Россия, 2018, с. 200. ISBN 978-598809-382-0.

• **Teze în materialele congreselor, conferințelor, simpozioanelor științifice internaționale în republică**

17. **Mihu I., Clichici D.** The corelation between endoscopic and histological changes in the diagnosis of celiac disease to children. În: Materialele celui de al V-lea Congres al federației pediatriilor țărilor CSI și al VI-lea Congres al pediatriilor și neonatologilor din Republica Moldova. Chișinău, 2013, p. 217.
18. **Mihu I., Tighineanu O., Clichici D.** Afectarea multisistemică în bolile inflamatorii intestinale și boala celiacă la copii. În: Materialele celui de al V-lea Congres al federației pediatriilor țărilor CSI și al VI-lea Congres al pediatriilor și neonatologilor din Republica Moldova. Chișinău, 2013, p. 319.

## LUCRĂRI ȘTIINȚIFICO-METODICE ȘI DIDACTICE

• **Protocoale clinice**

19. **Mihu I., Clichici D.** Boala celiacă la copil. Protocol clinic național. Chișinău, 2016. 30 p.
20. **Mihu I., Clichici D.** Intoleranța lactozei la copil. Protocol clinic național. Chișinău, 2016. 25 p.

## LISTA ABREVIERILOR

<b>ALT</b>	Alaninaminotransferază
<b>AST</b>	Aspartataminotransferază
<b>DFG</b>	Dietă fără gluten
<b>DGP</b>	Anticorpi anti-peptidă gliadină deamidată
<b>Ec</b>	Enterocit
<b>ESPGHAN</b>	Societatea Europeană de Gastroenterologie, Hepatologie și Nutriție Pediatrică
<b>Ig A</b>	Imunoglobulina clasei A
<b>IMSP</b>	Instituție medico-sanitară publică
<b>TTG</b>	Anticorpi anti-transglutaminază tisulară
<b>UI</b>	Unități internaționale

**ADNOTARE**  
**Clichici Diana**

**Evaluarea particularităților clinice, serologice și morfologice  
în diagnosticul precoce al bolii celiace la copii**  
**Teză de doctor în științe medicale. Chișinău, 2018**

**Structura tezei.** Introducere, 4 capitole de cercetare, concluzii și recomandări practice, bibliografie cu 152 de surse. Lucrarea a fost expusă pe 120 pagini de text, materialul iconografic include 6 anexe, 48 de figuri și 33 de tabele. Rezultatele obținute au fost raportate în cadrul a 20 de lucrări științifice.

**Cuvinte-cheie:** boală celiacă, manifestări clinice sugestive, diagnostic precoce.

**Domeniu de studiu:** pediatrie, gastroenterologie.

**Scopul studiului.** Elucidarea factorilor de risc, aprecierea criteriilor clinice sugestive de vârstă și a interconexiunii acestora cu testele serologice specifice și cele morfologice, pentru diagnosticul bolii celiace la copii.

**Obiective de investigare:**

1. Estimarea ponderii pediatrice a bolii celiace la nivel național și determinarea factorilor-trigger în apariția patologiei.

2. Delimitarea manifestărilor clinice sugestive de vârstă și elaborarea unui algoritm de diagnostic clinic al bolii celiace.

3. Corelarea testelor serologice specifice cu modificările morfologice ale mucoasei intestinale.

4. Monitorizarea respectării regimului fără gluten și aprecierea conduitei terapeutice în evoluția patologiei.

**Metodologia.** Cercetarea a inclus două tipuri de studii: descriptiv și analitic experimental de tip caz–control, desfășurat în cadrul secției de gastroenterologie și hepatologie a IMSP Institutul Mamei și Copilului, pe parcursul anilor 2012-2016.

**Noutatea și originalitatea științifică.** Au fost efectuate cercetări științifice orientate spre determinarea ponderii bolii celiace la copii în Republica Moldova, cu aprecierea factorilor de risc, precum și a particularităților clinice sugestive de vârstă ale patologiei, corelate cu testele serologice și morfologice. De asemenea, au fost relatate aspectele evolutive ale patologiei la regimul fără gluten.

**Problema științifică soluționată** constă în estimarea manifestărilor clinice sugestive de vârstă ale bolii celiace la copii, pentru optimizarea diagnosticului clinic precoce și inițierea timpurie a dietei fără gluten, care are repercusiuni importante asupra dezvoltării ulterioare a copilului cu boală celiacă.

**Semnificația teoretică și valoarea aplicativă a lucrării.** Rezultatele cercetării au o valoare practică semnificativă, servind ca bază în acordarea asistenței medicale calitative pentru copiii cu boală celiacă.

**Implementarea rezultatelor științifice** în activitatea curativă a specialiștilor secției de gastroenterologie și hepatologie a IMSP Institutul Mamei și Copilului, a contribuit la optimizarea managementului de diagnostic al bolii celiace la copii. Datele elucidate au venit să completeze Protocolul clinic național *Boala celiacă la copil*.



## РЕЗЮМЕ

Кликвич Диана

**Оценка клинических, серологических и морфологических особенностей ранней диагностики целиакии у детей**

**Диссертация на соискание ученой степени кандидата медицинских наук.**

**Кишинэу, 2018**

**Структура диссертации:** введение, 4 главы, посвященные исследованиям, выводы и практические рекомендации, библиография из 152 источников. Работа изложена на 120 текстовых страницах. Иллюстрационный материал включает 6 приложений, 48 рисунков и 33 таблицы. Полученные результаты отражены в 20 научных статьях.

**Ключевые слова:** целиакия, клинические проявления, ранняя диагностика.

**Область исследования:** педиатрия, гастроэнтерология.

**Цель исследования.** Оценка основных клинических проявлений, в сочетании с серологическим и гистологическим исследованием, для неинвазивного раннего диагноза целиакии у детей.

**Задачи исследования:**

1. Определение частоты целиакии у детей в Республике Молдова и определение факторов риска в проявлении патологии.

2. Разграничение возрастных клинических проявлений при разработке алгоритма ранней диагностики целиакии.

3. Оценка серологического уровня антител трансглутаминазы и специфических гистологических поражений для эффективного определения диагноза и мониторинга целиакии.

4. Выделение трудностей соблюдения безглютеновой диеты и ее роли в эволюции патологии.

**Методология.** Исследование состоит из 2-х этапов: описательный и аналитический не экспериментальный по типу „случай–контроль”, в рамках отделения гастроэнтерологии и гепатологии МСПУ Институт Матери и Ребёнка за 2012-2016 годы.

**Новизна и оригинальность исследования.** Впервые в Республике Молдова были проведены научные исследования, направленные на определение заболеваемости целиакией у детей, оценку факторов риска и клинические возрастные особенности. Также выявлены наиболее распространенные трудности безглютеновой диеты.

**Решенная научная проблема.** Оценка возрастных клинических проявлении целиакии для оптимизации раннего клинического диагноза и своевременного назначения безглютеновой диеты, что имеет важные последствия для последующего развития ребенка.

**Теоретическая значимость и практическая ценность работы.** Результаты исследований имеют существенную практическую значимость и используются в качестве базы для оказания качественной медицинской помощи детям с целиакией.

**Внедрение научных результатов** в терапевтической деятельности специалистов отделения гастроэнтерологии и гепатологии МСПУ Институт Матери и Ребёнка способствовало оптимизации ранней диагностики целиакии у детей. Результаты исследований дополнили Национальный клинический протокол *Целиакия у детей*.

## SUMMARY

Clichici Diana

### Evaluation of clinical, serological and morphological particularities in early diagnosis of celiac disease in children

PhD thesis in medical science. Chisinau, 2018

**Structure of the thesis:** Introduction, 4 chapters of research, conclusions and practical recommendations, bibliography – 152 sources. The paper was exposed on 120 text pages, the iconographic material includes 6 annexes, 48 figures and 33 tables. The obtained results were reported in 20 scientific papers.

**Keywords:** celiac disease, clinical manifestations, early diagnosis.

**Field of study:** pediatrics, gastroenterology.

**Purpose of the research.** Assessment of suggestive age-related clinical criteria correlated with the serological and morphological examination for an early non-invasive diagnosis of celiac disease in children.

#### **Objectives of the research:**

1. To estimate the share of celiac disease in children in the Republic of Moldova and to determine the risk factors in the disease development.
2. To delimitate suggestive age-related clinical manifestations and to develop the algorithm of early diagnosis of Celiac disease.
3. To assess the serological level of transglutaminase antibodies and specific histological lesions for an effective management of diagnosis and monitoring of celiac disease.
4. To highlight the difficulties in compliance with the gluten free diet and to appreciate its role in the patients` quality of life.

**Research methodology.** The research included 2 types of studies: descriptive and case-control, conducted within the department of gastroenterology and hepatology PMSI Institute of Mother and Child, during 2012-2016.

**Scientific novelty and originality.** For the first time in the Republic of Moldova a scientific research aimed at determining the morbidity of celiac disease in children has been conducted, assessing the risk factors and suggestive age-related clinical particularities. Also, the most common difficulties in compliance with the gluten-free diet have been reported.

**The resolved scientific problem** consists in estimating age-related clinical manifestations suggestive of celiac disease to optimize early clinical diagnosis and early compliance with the gluten-free diet, which has important repercussions on the child's further development.

**Theoretical significance and applicative value of the research work.** The research results have a significant practical value, serving as a basis for high health care quality for children with celiac disease.

**The implementation of scientific results** has contributed to the recognition of early clinical manifestations and diagnosis.

**Implementation of the scientific results**, in the curative activity of specialists of the department of gastroenterology and hepatology, PMSI Institute of Mother and Child, with optimization of the process of early diagnosis of celiac disease in children. The elucidated data complement the National Clinical Protocol *Celiac disease in children*.

**Clichici Diana**

**EVALUAREA PARTICULARITĂȚILOR CLINICE, SEROLOGICE ȘI MORFOLOGICE  
ÎN DIAGNOSTICUL PRECOCE AL BOLII CELIACE LA COPII**

**322.01 - PEDIATRIE ȘI NEONATOLOGIE**

**Autoreferatul  
tezei de doctor în medicină**

---

Aprobat spre tipar: 06.06. 2018  
Hârtie ofset  
Coli de tipar: 2.00

Formatul hârtiei A4  
Tipar digital. Tiraj 50 ex.  
Comanda nr. 43

---

Tipografia "PRINT-CARO",  
str. Astronom Nicolae Donici 14, mun. Chișinău, MD-2049  
Tel. 022 85-33-86