

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

Cu titlu de manuscris
CZU: [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

Teză de doctor în științe medicale

Conducător științific:

Mihu Ion,
doctor habilitat în științe medicale,
profesor universitar

Autor:

Clichici Diana

Chișinău, 2018

© Clichici Diana, 2018

CUPRINS

ADNOTARE (în limbile română, rusă, engleză)	5
LISTA ABREVIERILOR	8
INTRODUCERE	9
1. ASPECTE CONTEMPORANE PRIVIND BOALA CELIACĂ LA COPII	16
1.1. Date epidemiologice și factori de risc	16
1.2. Particularitățile clinice ale bolii celiace la copii	25
1.3. Screeningul serologic, examenul endoscopic și cel morfologic pentru confirmarea bolii celiace la copii	32
1.4. Conduita terapeutică	39
1.5. Concluzii la capitolul 1	42
2. MATERIAL ȘI METODE DE CERCETARE	43
2.1. Caracteristica generală a loturilor de studiu	43
2.2. Metode de cercetare aplicate în studiu.....	48
2.3. Metode de procesare statistică a datelor obținute	51
2.4. Concluzii la capitolul 2	54
3. PONDEREA, FACTORII DE RISC ȘI MANIFESTĂRILE CLINICE DE VÂRSTĂ ALE BOLII CELIACE LA COPII	55
3.1. Ponderea și factorii de risc în apariția patologiei în Republica Moldova.....	55
3.2. Particularitățile clinice sugestive de vârstă	62
3.3. Algoritmul de diagnostic clinic precoce	73
3.4. Concluzii la capitolul 3	77
4. CARACTERISTICILE SEROLOGICE, ENDOSCOPICE ȘI HISTOLOGICE ÎN DIAGNOSTICUL BOLII CELIACE LA COPII	78
4.1. Teste de laborator și screening serologic	78
4.2. Particularități endoscopice și histologice.....	85
4.3. Evoluția bolii celiace la copii sub aspect terapeutic	91
4.4. Concluzii la capitolul 4	99
SINTEZA REZULTATELOR OBȚINUTE	100
CONCLUZII GENERALE ȘI RECOMANDĂRI	108
BIBLIOGRAFIE	110
ANEXE	121

Anexa 1. Distribuția geografică a pacienților cu boală celiacă	121
Anexa 2. Distribuția rezidențială și repartiția pe vârste a pacienților cu boală celiacă	122
Anexa 3. Act de implementare	123
Anexa 4. Act de implementare	124
Anexa 5. Certificat de inovator.....	125
Anexa 6. Certificat de inovator.....	126
DECLARAȚIA PRIVIND ASUMAREA RĂSPUNDERII	127
CURRICULUM VITAE	128

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

Кликич 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*.

LISTA ABREVIERILOR

ACG	Colegiul American de Gastroenterologie
AGA	Anticorpi anti-gliadină
ALT	Alaninaminotransferază
AST	Aspartataminotransferază
CIC	Complexe imune circulante
Cr	Cripte
DFG	Dietă fără gluten
DGP	Anticorpi anti-peptidă gliadină deamidată
Ec	Enterocit
EMA	Anticorpi anti-endomisiu
ESPGHAN	Societatea Europeană de Gastroenterologie, Hepatologie și Nutriție Pediatrică
Ig A	Imunoglobulina clasei A
IMSP	Instituție medico-sanitară publică
LIE	Limfocite intraepiteliale
NASPGHAN	Societatea Pediatrică Nord Americană de Gastroenterologie, Hepatologie și Nutriție
TSH	Hormonul stimulator tiroidian
TTG	Anticorpi anti-transglutaminază tisulară
UI	Unități internaționale
Vt	Vilozități

INTRODUCERE

Actualitatea și importanța problemei 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 tergiversarea 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 nediagnosticate și cele diagnosticate ale bolii celiace este de 5/1 până la 13/1 [4, 9]. În 1991, epidemiologul englez Richard Logan a trasat o analogie între aspectul unui aisberg și boala celiacă, consemnând faptul că pacienții diagnosticați reprezintă doar „vârful aisbergului”, partea subacvatică constituind cazurile nediagnosticate ale bolii [5].

Factorii prioritari care ar induce boala celiacă la copii rezultă din interacțiunea factorilor genetici și celor de mediu [11]. Susceptibilitatea față de boala celiacă este conferită de genele HLA clasa II, și anume HLA-DQ2 și HLA-DQ8. Circa 90-95% din pacienți sunt purtători ai genei HLA-DQ2, iar 5% au gena HLA-DQ8 [11].

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 [11]. 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) [13].

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 [14].

Boala celiacă, datorită polimorfismului clinic, reprezintă o adevărată provocare pentru specialiști, fiind denumită de unii clinicieni și „patologie-cameleon” [70]. 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 [44]. 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 [71]. În Canada însă, conform unor studii ample, timpul mediu dintre debutul simptomelor și confirmarea diagnosticului bolii celiace constituie 12 ani [72].

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 [15, 49].

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 [71].

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 este 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, cu aplicarea setului de programe statistice *SPSS v18.0*, *QUANTO v1.2*, *Review Manager (RevMan) v5.1*, *GMDR software Beta 0.9*.

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 copii preșcolari, prin prisma factorilor de risc și a manifestărilor clinice sugestive de vârstă, precum și pentru copii 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 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 serologic și histologic, 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).

Studiul a fost realizat în baza temei aprobate la Ședința Departamentului Pediatrie, IP USMF Nicolae Testemițanu, din 12.12.2012, proces-verbal nr. 5, la Ședința Seminarului Științific de profil Pediatrie și neonatologie, IP USMF Nicolae Testemițanu, din 06.02.2013, proces-verbal nr. 3, și la Consiliul Științific, IP USMF Nicolae Testemițanu, din 28.03.2013, proces-verbal nr. 3.

Teza a fost discutată, aprobată și recomandată spre susținere la Ședința Departamentului Pediatrie al IP USMF Nicolae Testemițanu din 21.03.2018, proces-verbal nr. 9, și la Ședința Seminarului Științific de profil Pediatrie și Neonatologie al IP USMF Nicolae Testemițanu din 24.04.2018, proces-verbal nr. 2.

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

Sumarul compartimentelor tezei

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: *boală celiacă, manifestări clinice sugestive, diagnostic precoce.*

Introducerea reflectă situația din domeniul 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 geneza 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 – *Material și metode de cercetare* – sunt descrise cele două tipuri de studiu la care s-a recurs: descriptiv și caz–control, designul studiului, 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. Materialul acumulat a fost analizat cu ajutorul programelor de prelucrare statistică: SPSS Statistics pentru Windows, versiunea 20, și Microsoft Excel 2010, cu aplicarea setului de programe statistice *SPSS v18.0, QUANTO v1.2, Review Manager (RevMan) v5.1, GMDR software Beta 0.9*. Considerând numărul restrâns de pacienți înrolați în cercetare în subloturile de studiu, procesarea statistică a fost realizată cu ajutorul unor teste statistice specifice, pentru un număr redus de cazuri (testul Fisher).

În Capitolul 3 – *Ponderea, factorii de risc și manifestările clinice de vârstă ale bolii celiace la copii* – sunt reliefate tendințele epidemiologice ale bolii celiace și ale malabsorbției intestinale la nivel național, pe parcursul ultimilor ani. Au fost estimați factorii de risc

semnificativi ca: anamneza eredocolaterală agravată și caracteristicile factorului alimentar în apariția patologiei. Au fost definitivate aspectele clinice de vârstă sugestive ale bolii celiace, precum și manifestările extraintestinale ale maladiei. În temeiul evidențelor acumulate, a fost elaborat un algoritm clinic de diagnostic precoce al bolii celiace în baza factorilor de risc și a manifestărilor clinice sugestive la preșcolari, aria curbei ROC fiind de 0,934 (95%, ÎI 0,0881-0,988), deci modelul este considerat foarte bun pentru implementare, instrument care nu face recurs la investigații invazive și costisitoare, accesibil la orice nivel de asistență medicală. De asemenea, a fost elaborat algoritmul de diagnostic precoce la copiii de toate categoriile de vârstă doar în baza manifestărilor clinice, aria curbei ROC constituind 0,831 (95%, ÎI 0,754-0,908), deci modelul este considerat foarte bun pentru aplicare.

Capitolul 4 – *Caracteristici serologice, endoscopice și histologice în diagnosticul bolii celiace la copii* – prezintă rezultatele investigațiilor de laborator clinice și specifice, cu o descriere profundă a sensibilității și a specificității testelor serologice, precum și a leziunilor morfologice ale mucoasei intestinale. Dinamica testelor serologice specifice (anticorpii anti-TTG de clasele IgA și IgG) este conturată concomitent cu particularitățile morfologice ale mucoasei intestinale la respectarea dietei fără gluten. În aceeași ordine de preocupări au fost relevate cele mai frecvente dificultăți invocate în respectarea dietei fără gluten.

Sinteza rezultatelor obținute este un compartiment de analiză și deliberări argumentate asupra rezultatelor științifice ale studiului, confruntate cu datele publicate în literatura de specialitate, și trasează perspectivele de aplicare a acestora în practica medicală, pentru optimizarea managementului de diagnostic precoce al bolii celiace la copii.

1. ASPECTE CONTEMPORANE PRIVIND BOALA CELIACĂ LA COPII

1.1. Date epidemiologice și factori de risc

Boala celiacă reprezintă o patologie sistemică, cu afectare multiorganică, determinată de intoleranța la gluten și la prolaminele înrudite a persoanelor susceptibile genetic, singurul tratament fiind dieta fără gluten, respectată pe tot parcursul vieții [1, 15, 16].

Prima descriere clară a fost dată de Samuel Gee, în 1888, conform căruia boala celiacă este o afecțiune de etiologie necunoscută, cu debut între 1 și 5 ani, caracterizată clinic prin diaree, distensie abdominală, retard fizic, și răspunde la dieta de restricție [25]. Pe când, la începutul anilor 1950, Dicke, Weijers și Van de Kamer au sugerat rolul patogen al gliadinei; ulterior, în 1956, Pallez, Royer și Shiner au argumentat histologic leziunile intestinale, după efectuarea primei biopsii intestinale [9, 25, 26, 27].

Până în anii 1980, prevalența bolii celiace a fost subestimată, fiind considerată o patologie întâlnită doar la populația de origine caucaziană din Europa și America de Nord, cu prevalența de 0,03% în populația generală [10]. Implementarea, spre finele anilor 1980, a testelor serologice specifice aplicate la persoanele din grupa de risc, apoi și identificarea genotipurilor HLA-DQ2 și HLA-DQ8 asociate bolii celiace (1990), au deschis noi orizonturi în diagnosticul bolii celiace. Astfel, a fost determinată o prevalență mai înaltă în Orientul Mijlociu, India și Africa de Nord, care a ajuns similară cu țările occidentale (de 0,3-1% în populația generală), dar cu variații largi între diferite țări, raportul bărbați/femei constituind 1/2,8 [1, 4, 16, 19, 29, 35, 36].

Analizând literatura de specialitate cu ajutorul bazelor de date *PubMed* și *Medline* (anii 1950-2008), am remarcat că prevalența bolii celiace în Orientul Mijlociu și Africa de Nord este similară cu cea din țările occidentale în rândul populației cu risc scăzut, variind de la 0,14% până la 1,17%, însă patologia este mult mai frecventă la nivelul populației cu risc crescut, pe fond de diabet zaharat tip 1, estimată de la 2% până la 15% [16, 19, 39, 40]. Această diferență poate fi atribuită atât eterogenității populației studiate, cât și metodelor serologice sau histologice de confirmare a diagnosticului.

Un studiu de screening multicentric (2010), care a inclus atât populația pediatrică, cât și cea adultă din Finlanda, Italia, Marea Britanie și Germania, a determinat o prevalență generală a bolii celiace de aproximativ 1% (ÎI 95% 0,9-1,1). Ca instrument de diagnostic a servit testarea serologică la anticorpii anti-TTG, anti-EMA, astfel încât 68% au prezentat leziuni histologice Marsh II/III, argumentând suplimentar importanța examinărilor serologice în diagnosticul bolii

celiace [41]. Pe când un studiu epidemiologic din Catalonia (2015) a determinat o prevalență de cinci ori mai mare a bolii celiace în rândul copiilor (1/71), comparativ cu populația adultă (1/357) [20]. Studii similare, efectuate în Brazilia și India, apreciază și ele o prevalență de două ori mai înaltă a bolii celiace în rândul copiilor [42, 43].

Screeningul serologic al populației generale, având ca bază cercetările italiene, a însemnat o etapă calitativ nouă în studiul epidemiologic și evolutiv al bolii celiace. În 2011, un studiu efectuat pe un eșantion de 17.201 studenți italieni sănătoși, a reliefat o prevalență mai mare decât cea înregistrată anterior, fiind de 5,44 la 1000 sau de 1:184 locuitori, cu raportul de 1/7 între cazurile diagnosticate și cele nediate diagnosticate [44].

Este cunoscut faptul că majoritatea cazurilor de boală celiacă rămân nedetectate în lipsa screeningului activ, iar raportul dintre cazurile diagnosticate și cele nediate diagnosticate variază de la o țară la alta, de exemplu: în Finlanda – 1/2, iar în SUA, Argentina și Germania – 1/10 [16].

Un studiu internațional multicentric (2011) a determinat prevalența bolii celiace în populația din patru țări europene: prevalența globală a constituit 1%, pe când în Finlanda – 2,0%, în Italia – 1,2%, în Irlanda de Nord – 0,9%, în Germania – 0,3%, constatările demonstrând că multe cazuri de boală celiacă rămân nediate diagnosticate în lipsa unui screening activ [44]. În perioada 2003-2006, în cadrul unui studiu german KIGGS care estima sănătatea a 17.000 de copii și adolescenți, prevalența bolii celiace a fost de 0,9% [45].

Conform mai multor studii (2012), prevalența bolii celiace la nivel mondial se prezintă precum se redă în figura 1.1, însă unele studii au relatat prevalența doar în baza serologiei pozitive, iar altele au avut ca suport leziunile histologice specifice bolii celiace [1].

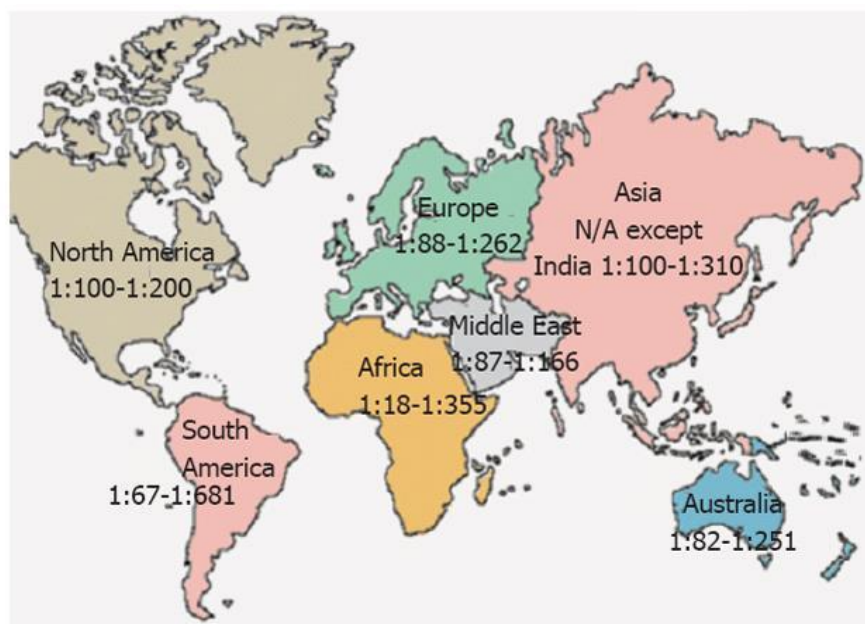


Fig. 1.1. Prevalența bolii celiace la nivel mondial, 2012 [1]

În SUA, pe parcursul ultimilor 30 de ani, prevalența bolii celiace a crescut de circa 5 ori, dublându-se la fiecare 15 ani [36]. Astfel, Fasano et al. (2012) au estimat o prevalență generală de 1:133, iar în grupele de risc – de 1:22 la prezența rudelor de gradul I, 1:39 a rudelor de gradul II și de 1:56 la pacienții simptomatici [1].

În America de Sud, boala celiacă era considerată o patologie rară, însă în ultimii ani, unele studii au evidențiat o prevalență de 1:681 în Brazilia, la donatorii de sânge sănătoși, și de 1:473 la adulții sănătoși [1, 44]. Într-o zonă din Argentina, prevalența a fost estimată a fi de 1:167, fiind dublă la femei, comparativ cu bărbații [1, 44]. În baza analizei a 72 de studii din America de Sud s-a apreciat o prevalență a bolii celiace între 0,46 și 0,64% în populația generală, iar la persoanele din grupele de risc cu rude de gradul I a fost de 5,5%, în diabetul zaharat de tip I – 4,6-8,7%, în funcție de metoda de diagnostic: serologică sau histologică [36].

În populația Europei de Vest, prevalența bolii celiace este de 1% și poate atinge cote mai mari în Europa de Nord [1]. Irlanda, Anglia și Țările Scandinave au înregistrat o prevalență de 1,0-1,5% [1]. În populația generală din nordul Spaniei, prevalența bolii celiace a fost estimată de 1:389, iar la adolescenții din Elveția de Est – de 1:132 (0,75%) [1]. În baza unui studiu din Finlanda, care a inclus 3.654 de copii cu vârste cuprinse între 7 și 16 ani, prevalența bolii celiace a fost de 1:99, în baza serologiei și a leziunilor histologice specifice [1].

Boala celiacă a fost diagnosticată la 2-8% din pacienții cu diabet zaharat tip I din Iran, Irak și Kuwait; printre donatorii de sânge din Iran, Israel, Siria, Turcia și Anatolia, prevalența a fost de 1:166, 1:157, 1:62, 1:87 și, respectiv, 1:100, fiind similară în rândul copiilor iranieni (1:165 sau 0,6%) și celor turci (1:115 sau 0,9%) [40].

Conform unui studiu realizat în India (2015), prevalența bolii celiace la 71 de copii cu diabet zaharat tip I a fost stabilită în baza serologiei la 15,49% din aceștia, ulterior diagnosticul fiind confirmat histologic în 7,04% cazuri, concomitent la acești bolnavi fiind depistată și prezența patologiei tiroidiene autoimune în 29,6% din cazuri [46]. Diverse studii (2012) au estimat prevalența bolii celiace de la 3% până la 16% (o medie de 8%) [46]. Conform datelor raportate în 2015 de Societatea Internațională pentru Diabet Zaharat la Copii și Adolescenți, se recomandă efectuarea screeningului serologic (anticorpii transglutaminază tip IgA) pentru boala celiacă la toți pacienții cu diabet zaharat tip I, însă, cu regret, această sugestie nu constituie o practică universală, îndeosebi în cazul resurselor limitate [46].

Joseph Jamnik et al. au inițiat un studiu (2017) privind prevalența serologiei pozitive la o populație multietnică adultă din Canada, cu genotipuri predispozante HLA-DQ2/DQ8, stabilind că 87% din cazuri rămân nediate, însă s-a observat o prevalență mai ridicată în rândul

caucazienilor (1,48%, 95% CI între 0,93% și 2,23%) și lipsa cazurilor în Asia sau Asia de Sud [48].

Conform Colegiului American de Gastroenterologie (2013), o frecvență mai ridicată a bolii celiace a fost înregistrată la rudele de gradul I și la gemenii monoziagoți, ipoteză confirmată de mai multe studii ce au înregistrat o rată de 5% la rudele de gradele I-II și o prevalență de până la 20% la frați și de 10% la rudele de gradul I [49].

În rândul populației generale din Africa de Nord (inclusiv Maroc, Algeria, Tunisia, Libia și Egipt) a fost înregistrată o incidență a bolii celiace de la 0,28% până la 5,6% [1, 10]. În Tunisia a fost apreciată o prevalență a bolii celiace de 1:157 la copiii asimptomatici din cadrul unei școli. Iar în Oran (Algeria) a fost determinată cea mai mare prevalență mondială – de 5,6% – a bolii celiace, datorată nivelului înalt de consangvinitate, frecvenței înalte a haplotipurilor HLA-DQ2 și consumului sporit de gluten [1, 15, 16].

În schimb, boala celiacă pare a fi rară în Indonezia, Coreea de Sud, Filipine și mai multe insule din Pacific, datorită consumului minim de grâu și unei frecvențe scăzute a haplotipurilor HLA specifice bolii celiace (Figura 1.2) [1, 16, 50].

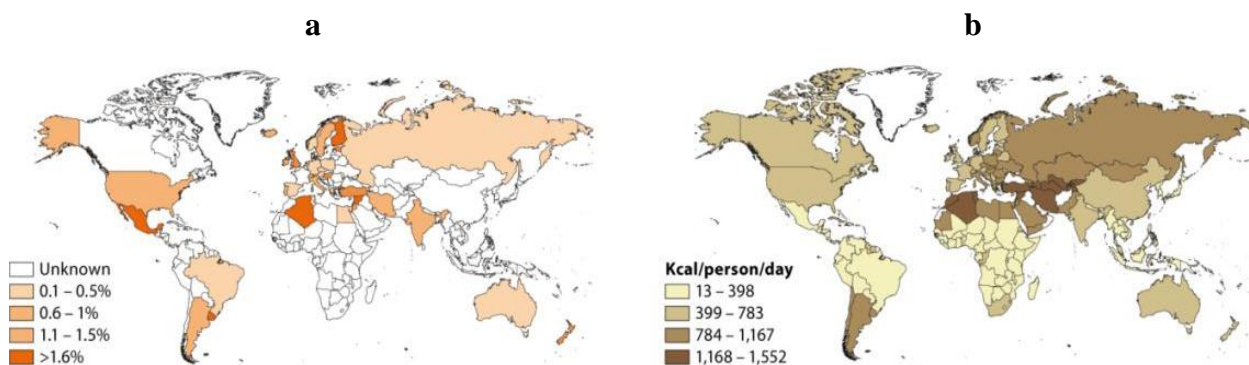


Fig. 1.2. Prevalența bolii celiace (a) și consumul de grâu (b) la nivel mondial [50]

În Australia și Noua Zeelandă s-a estimat o prevalență ridicată a consumului de grâu pe cap de locuitor – peste 150 kg/an, fiind efectuate doar două studii în populația adultă, în rezultatul cărora boala celiacă a fost confirmată serologic și histologic cu o prevalență de 1,2% (1:82), iar un alt studiu a relevat o prevalență generală de 0,4% (1:251) din populație [1]. Prevalența bolii celiace (2010), conform unei cercetări internaționale, a constituit 2,2 mil. printre copiii de până la cinci ani [17]. Însă, la nivel mondial, prevalența bolii celiace (2010), în majoritatea cazurilor, este similară între populația pediatrică și cea adultă (Tabelul 1.1) [10].

Tabelul 1.1. Prevalența generală a bolii celiace la copii și la adulți

Țara	Adulți	Copii
Europa		
Republica Cehă	0,45%	1,0%
Finlanda	0,55 - 2,0%	1%
Germania	0,19%	0,2%
Marea Britanie	1,2%	1,0%
Italia	0,18%	0,54-0,85%
Irlanda de Nord	0,82%	NA
Rusia	0,20%	NA
Spania	0,26%	NA
Suedia	0,46 – 0,53%	1,3%
Olanda	0,35%	0,5%
America de Nord		
Argentina	0,6%	NA
Brazilia	0,15%	NA
Mexic	2,6 %	NA
USA	0,4-0,95%	0,9-0,31%
Asia		
India	NA	1,0%
Iran	0,6%	0,6%
Israel	0,6%	0,17%
Kuweit	NA	0,02%
Turcia	1,3%	0,9%
Africa		
Algeria	NA	5,6%
Tunisia	0,28%	0,64%
Oceania		
Australia	0,4%	NA
Noua Zeelandă	1,2%	NA

Sursa: J. Greetje et al. (2010).

Potrivit liniilor directoare lansate de Organizația Mondială a Gastroenterologiei (2016), incidența bolii celiace la nivel mondial s-a remarcat printr-o creștere semnificativă pe parcursul ultimilor 20 de ani, datorită programelor de screening implementate în rândul populației din grupa de risc [16]. În toate zonele geografice în care au fost derulate studii epidemiologice nu s-au atestat diferențe substanțiale între proporția de pacienți simptomatici și pacienți detectați prin screening (majoritatea fiind cei cu manifestări clinice absente). Prevalența bolii celiace în populația cu risc minim, în țările în curs de dezvoltare, este de 0,14-5,7%, iar în populația cu risc înalt constituie 1,2-55% (Tabelul 1.2) [16].

Tabelul 1.2. Prevalența bolii celiace la nivel mondial

Țara	Prevalență	Țara	Prevalență
<i>Europa</i>		<i>Asia, Asia de Sud-Est, Australia</i>	
Bulgaria	2,65%*	Australia	1:82-1:125
Croația	1:519	India	0,3-1,04%
Republica Cehă	1:218	Japonia	1:20 000
Danemarca	6,9:100 000	Indonezia, Coreea	N/A
Estonia	0,34%	Kazahstan	N/A
Finlanda	2%	<i>Orientul Mijlociu</i>	
Franța	1:250	Egipt	0,5%
Germania	0,9%	Iran	1:100
Grecia	0,18**/8,6%***	Kuwait	1:18
Ungaria	1:166	Turcia	1:87
Irlanda	1:300	Arabia Saudită	12:100*
Italia	1:106	Siria	1,5:100
Letonia	0,35-0,49%	Yemen	1:18
Olanda	1:198	<i>Africa</i>	
Norvegia	1:262	Libia	0,8%
Polonia	1:404***	Sahara	5,6%
Portugalia	1:134	Tunisia, Zambia	1:18-1:335
România	3,9%	<i>America</i>	
Rusia	N/A	Argentina	1:67-1:681
Spania	1:118	Brazilia	1,66:1000
Suedia	1:190	Canada	0,9%
Elveția	1:132	Chile, Columbia, Mexic	1:67-1:681
Anglia	1:100	SUA	1:100-200
<p><i>Notă:</i> * – pacienți cu DZ tip I, ** – adulți, *** – copii, N/A – lipsa datelor.</p>			

Sursa: World Gastroenterology Organisation (2016).

În Federația Rusă, studiile epidemiologice (2017) denotă o creștere nesemnificativă (Tabelul 1.3) a prevalenței bolii celiace pe parcursul ultimilor ani – de la 0,02% la 0,03% [52]. A. Kondrashova et al. și M. Leja, conform unui studiu care a inclus populațiile din Karelia (Rusia) și Finlanda cu partajare genotipică similară, dar cu diverse nivele de dezvoltare, au concluzionat că boala celiacă este mai răspândită în rândul populației cu condiții socioeconomice mai înalte [54, 55].

Un alt studiu pediatric din Finlanda, pe un lot de 3.654 de copii (intervalul de vârstă 7-16 ani), a raportat o prevalență de 1:99 a bolii celiace [1].

Tabelul 1.3. Rezultatele screeningului serologic (anticorpii anti-transglutaminază) al bolii celiace în diferite regiuni ale Rusiei

Regiune	Anii de studiu	Grup de vârstă	Raport m/f, %	Total pacienți	Total BC	Prevalență
Karelia	1997-2001	copii	49,5/51,5	1988	8	1: 496 (0,20%)
Reazan	N/A	adulți	69,9/30,1	1740	41	1: 174 (0,57%)
Irkutsk	2011	copii	52,0/48,0	1441	390	1:18 (5,56%)
Irkutsk	2014	copii	51,9/48,1	1775	494	1: 40 (2,50%)
Krasnodar	2010	copii	46,9/53,1	742	54	1: 36,6 (2,73%)
Moscova	2003-2007	adulți	19,8/80,2	363	58	1: 6,2 (15,98%)
Moscova	2012	adulți	N/A	318	6	1: 106 (0,94%)
Nijni Novgorod	2008	adulți	N/A	1045	251	1: 7,6 (13,16%)
Reazan	2002-2006	copii	57,4/42,6	256	4	1: 57 (1,75%)

Sursa: L.V. Savvateeva et al. (2017).

Boala celiacă reprezintă o tulburare multifactorială complexă, care implică atât factorii genetici, cât și factorii de mediu [44, 58]. Peptidele de gluten, modificate prin transglutaminaza tisulară, sunt capabile să provoace atât un răspuns imunitar înnăscut, cât și un răspuns imun specific HLA restricționat în mucoasa intestinală a subiecților predispuși genetic, având ca rezultat infiltrarea epiteliului cu limfocite și remodelarea tisulară, conducând la atrofie vilară [12, 58, 59]. Factorul genetic – prezența haplotipurilor HLA-DQ2 și/sau HLA-DQ8, sau variațiile genetice la nivelul genelor HLA nepredispozante (DQ 2.5) – este indiscutabil în etiopatogenia bolii celiace, fiind confirmat de multiple cercetări.

Asocierea puternică a genelor HLA-DQ2 (58-90%) și HLA-DQ8 (5-10%) cu boala celiacă s-a reliefat la aproximativ 95% pacienți, deși acestea sunt uneori prezente și la 40% din populația generală [6, 44, 49]. Prin urmare, prezența alelelor este necesară, dar nu și suficientă pentru dezvoltarea bolii, riscul estimat fiind de 36-53% [58, 60]. Studiile genetice recente au identificat 43 de loci predispozanți ce relevă aproximativ 50% din variațiile genetice ale bolii celiace, iar peste 90% din polimorfismele unice de nucleotide asociate cu boala celiacă se regăsesc în genomul necodificat [60, 61].

Boala celiacă apare frecvent la începutul copilăriei după primele expuneri la glutenul alimentar, care este considerat principalul declanșator al mediului, însă există un număr mare de pacienți care se confruntă cu apariția bolii celiace tardiv, în a treia sau a patra decadă a vieții, ceea ce sugerează și impactul factorilor de mediu în dezvoltarea patologiei [62].

Pe parcursul ultimilor decenii este discutată intens vârsta optimă pentru prima introducere a glutenului în alimentația copilului, precum și influența alăptării asupra reducerii riscului de apariție a bolii celiace. Conform mai multor studii, vârsta introducerii glutenului ar putea

influența debutul bolii [11]. Unii autori susțin că alăptarea servește drept factor protectiv și că ar putea reduce riscul apariției bolii celiace [11]. Societatea Pediatrică Europeană de Gastroenterologie, Hepatologie și Nutriție recomandă evitarea introducerii timpurii a glutenului (<4 luni), precum și a celei tardive (≥ 7 luni), fiind stipulată introducerea treptată a glutenului, astfel minimizând riscul apariției patologiei [15].

C.A. Aronsson et al. (2015) și-au propus un studiu de cohortă prospectiv, incluzând 6.436 de nou-născuți, pentru estimarea existenței asocierii dintre vârsta introducerii glutenului și riscul de apariție a bolii celiace. La copiii predispuși genetic din Suedia, introducerea glutenului a avut loc la 21,7 săptămâni, în Finlanda – la cca 26,1 săptămâni, în Germania și SUA – la 30,4 săptămâni. Pe parcursul perioadei de monitorizare de circa cinci ani, boala celiacă a fost diagnosticată la 307 (5%) copii. Astfel, riscul de apariție a maladiei a fost etalat cu 1,74 [95% CI: 1.47-2.06] pentru copiii suedezi și 1,76 [95% CI: 1.34-2.24] pentru cei americani ($p < 0,0001$).

Introducerea glutenului înainte de vârsta de 17 săptămâni sau mai târziu de 26 de săptămâni nu a fost asociată cu un risc crescut de apariție a bolii celiace, în funcție de țară, HLA, sex și antecedentele familiale de existență a patologiei. Se speculează că riscul crescut al bolii celiace la copiii suedezi, în comparație cu copii din alte țări, ar putea fi cauzat de un consum mai mare de cereale care conțin gluten în momentul ablactației, deși această ipoteză se propune a fi studiată în viitor. În concluzie, a fost stabilit că timpul de introducere a glutenului nu este un factor de risc independent pentru dezvoltarea bolii celiace la copii până la cinci ani, nici la nivel global, nici la nivel național. [7].

K. Stordal et al. (2013) au inițiat un studiu care a avut ca scop aprecierea corelației dintre timpul introducerii glutenului și riscul apariției bolii celiace, la 107.000 copii din Norvegia aflați la alimentație naturală, patologia fiind confirmată la 324 micuți. Glutenul a fost introdus la 8,0% până la 4 luni, la 45,3% – la 5-6 luni și la 46,6% – după 6 luni, în timp ce alăptarea a continuat să rămână stabilă la $\approx 78\%$ până la vârsta de 6 luni. Boala celiacă a fost diagnosticată în 3,68/1.000 la sugarii cu introducerea glutenului până la 5-6 luni, comparativ cu 4,15/1.000 la copii după 6 luni și 4,24/1.000 cu introducerea timpurie a glutenului, până la 4 luni. Deci, a fost constatat un risc crescut de BC la copiii la care glutenul a fost introdus după vârsta de 6 luni [14].

O explicație a rezultatelor acestei cercetări poate fi supoziția altui studiu, din anii 1984-1996 din Suedia, când a fost înregistrată o epidemie a bolii celiace la copiii de până la doi ani, cu o prevalență de cca 3%, care a fost explicată parțial prin modificările alimentare ale sugarii din acea perioadă, când se practica introducerea bruscă a glutenului în alimentația acestora, în lipsa alimentației naturale, contribuind la creșterea prevalenței [64].

Luând în considerație multitudinea deliberărilor vizavi de timpul de introducere a glutenului, M. Silano et al. (2016) au reconsiderat dovezile privind asocierea dintre durata alăptării și momentul introducerii glutenului și apariția bolii celiace, analizând datele MEDLINE, PubMed, EMBASE și Web of Science, susținând că nu există dovezi clare privind durata optimă a alăptării sau efectele evitării introducerii timpurii (<4 luni) sau tardive (≥ 6 sau chiar 12 luni) a glutenului la copiii cu risc de boală celiacă, cu excepția fetițelor homozigote DQ2, la care a fost remarcată asocierea dintre apariția patologiei și introducerea prea devreme a glutenului [65]. Astfel, diversitatea cercetărilor privind timpul de introducere a glutenului ne-a ghidat spre studiul actual.

În Institutul Norvegian de Sănătate Publică a fost realizat un studiu în 1999-2008, în baza a 95.200 de femei (incluse la aproximativ 18 săptămâni de gestație) și 114.500 de copii, cu monitorizare etapizată la 18-30 săptămâni de sarcină, 6-18 luni, 7-8 ani. Au fost evaluați următorii factorii: greutatea la naștere, vârsta gestațională, hipertensiunea și preeclampsia în sarcină, modalitatea de naștere, prezența bolii celiace și a diabetului zaharat tip I la mame, părinți fumători și nivelul de instruire al mamei [66]. În consecință, acest studiu a arătat că nu există o interacțiune între factorii prenatali la mamă și la făt cu apariția bolii celiace la copii, iar printre caracteristicile cu valori semnificative la pacienții cu boală celiacă comparativ cu lotul de control au fost: sexul feminin în 61,4%, prezența bolii celiace la mamă în 4% și a diabetului zaharat tip I în 1,1% cazuri, argumentând impactul anamnezei eredocolaterale.

Conform unor ipoteze, un rol important în apariția bolii celiace l-ar putea avea și vaccinurile, fapt infirmat de un studiu suedez (2012), care a analizat modificarea ratei de incidență a bolii celiace și asocierea cu vaccinarea sugarilor. S-a dovedit că nici vaccinarea împotriva pertussisului (RP 0,91, ÎI 95% 0,60-1,4), nici împotriva Haemophilus influenzae tip b, rujeolă/oreion/rubeolă, vaccinurile difterice/tetanice și polio nu au fost asociate cu apariția bolii celiace, acoperirea prin vaccinare fiind de 99%. Vaccinul BCG a fost asociat cu un risc redus pentru boala celiacă (RP 0,54; ÎI 95% 0,31-0,94), însă întreruperea vaccinării generale cu BCG nu a afectat incidența acestei maladii la copiii cu vârsta de 15 ani [67].

Un studiu din Marea Britanie, care a inclus 2.063.421 de copii, boala celiacă fiind stabilită la 1.247, cu predominarea fetelor, a semnalat o rată de diagnosticare cu 80% mai mare la copiii din zonele dezvoltate socioeconomic, decât în zonele defavorizate (rata incidenței 1,80, 95% ÎI 1,45-2,22). Totodată, savanții remarcă că incidența bolii celiace la micuții de până la doi ani a rămas stabilă în perioada monitorizării, pe când la copiii mai mari aceasta aproape că s-a triplat în ultimii 20 de ani [68].

Rezumând datele literaturii, putem afirma că ponderea bolii celiace este în creștere la nivel mondial, datorită implementării screeningului activ în rândul populației generale, iar evidențierea factorilor de risc semnificativi în declanșarea patologiei ar permite stabilirea unui diagnostic precoce, cu un prognostic favorabil asupra dezvoltării copilului cu boală celiacă.

1.2. Particularitățile clinice ale bolii celiace la copii

Condiția esențială pentru dezvoltarea bolii celiace este prezența glutenului în alimentația copilului. Aspectele clinice clasice ale bolii celiace, publicate în anii 1990, nu mai prezintă valoare aplicativă în cazul bolii contemporane. Expresia clinică poate fi extrem de variată, simptomele clinice pot fi absente sau subtile, în prezent nicio manifestare nu este patognomonică. Astfel, pentru stabilirea diagnosticului este necesar un grad crescut de suspiciune, cooperarea familiei și examinarea clinică multidisciplinară a copilului [15].

Datorită polimorfismului clinic, boala celiacă reprezintă o adevărată provocare pentru specialiști, fiind denumită de unii clinicieni și „patologie–cameleon” [70]. 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, care afectează toate categoriile de vârstă, iar tabloul clinic este definit preponderent prin manifestări clinice extraintestinale [44].

În ultimele decenii, vârsta medie de diagnostic a crescut de la 2 ani la 6-9 ani în țările dezvoltate [71]. În Canada, conform unor studii ample, timpul mediu dintre debutul simptomelor și confirmarea diagnosticului bolii celiace a constituit 12 ani [72]. Deci, recunoașterea timpurie a manifestărilor clinice ale bolii celiace impune o prudență deosebită, în special din partea clinicienilor-pediatri.

În anii 1990, Societatea Europeană de Gastroenterologie Pediatrică, Hepatologie și Nutriție propune criteriile de diagnostic al bolii celiace, recunoscute la nivel mondial, în baza manifestărilor clinice specifice, serologiei pozitive, examenului histologic cu atrofiie vilară, asociate cu creșterea limfocitelor intraepiteliale, precum și inducerea remisiunii la respectarea regimului fără gluten. În 2012 a fost creat un nou grup de lucru, care să reformuleze noi linii directoare în diagnosticarea bolii celiace, confirmate de studii științifice utilizând o abordare bazată pe dovezi, pentru stabilirea timpurie a diagnosticului [6, 15].

Conform Organizației Mondiale a Gastroenterologiei (2016), forma clasică a bolii celiace debutează de obicei în a doua jumătate a primului an de viață, după 2-8 săptămâni de la introducerea glutenului în alimentație, manifestată clinic prin diaree, vome, distensie abdominală, retard staturoponderal [16]. Pe parcursul ultimilor două decenii însă, s-a înregistrat

o creștere evidentă a formelor atipice, cu debut la 2-3 ani, după expunerea copilului, predispus genetic, la factori de mediu [6, 16]. De obicei, la acești copii predomină manifestările extraintestinale: anemie deficitară, osteopenie, dermatită herpetiformă, hipoplazie dentară, stomatită aftoasă recidivantă, cefalee, epilepsie, retard pubertar, iar manifestările digestive lipsesc sau trec pe plan secund.

În ceea ce privește forma silențioasă sau asimptomatică a bolii celiace, caracterizată prin absența manifestărilor clinice în prezența afectării mucoasei intestinale, în studiile de familie s-a dovedit că aproape 50% din pacienții nou-diagnosticați cu maladia dată au prezentat un tablou clinic asimptomatic [6, 16, 31, 44]. Forma latentă este caracterizată prin serologie pozitivă, în absența manifestărilor clinice și leziunilor intestinale [6, 16, 44]. Dintre patologiile asociate bolii celiace se enumeră: diabetul zaharat tip I, tiroidita autoimună, hepatita autoimună, ciroza biliară primitivă, colangita sclerozantă primară, sindromul Down, sindromul Turner, sindromul Williams, deficitul selectiv al clasei IgA.

Polimorfismul clinic prezent la pacienții cu boală celiacă poate fi explicat prin implicarea tuturor sistemelor, cauzând stabilirea eronată sau tergiversarea diagnosticului. În baza mai multor studii, în rândul populației pediatrice și adulte au fost raportate mai multe manifestări clinice, prezentate în tabelul 1.4 [75].

Tabelul 1.4. Manifestări clinice în populația pediatrică și cea adultă cu boală celiacă (%)

Manifestări clinice	%	Populația de studiu	Manifestări clinice	%	Populația de studiu
- diaree	12-75	adulti, copii	- anemie fierodeficitară	3-16	adulti, copii
- retard ponderal	44-60	adulti, copii	- anemie nespecificată	3-23	adulti, copii
- distensie abdominală	10-39	adulti, copii	- anorexie	8-35	adulti, copii
- dureri abdominale	11-90	copii	- retard statural	19-31	adulti, copii
- vome	26-33	adulti, copii	- iritabilitate	10-14	copii
- retard fizic	48-89	copii	- fatigabilitate	7	adulti, copii
- constipație	4-12	copii	- ALT, AST crescute	5	adulti, copii
- diaree/constipație	4-12	copii	- meteorism	5	adulti, copii

Sursa: S. Prashant et al. (2014).

Conform unui studiu pediatric (2016) din vestul New Yorkului, realizat în baza a 165 de copii cu boală celiacă, cu vârsta medie de 10,7±4,3 ani, dintre care 76 pacienți de sex masculin, a avut drept scop studierea modelului de prezentare a bolii celiace. Astfel, cel mai frecvent pacienții prezentau dureri abdominale – 52,7%, constipație – 38,9%, diaree – 31,1%, retard ponderal – 21,8%, reflux gastroesofagian – 15,1%, vome – 14,5%, oboseală – 9%, retard statural – 5,4%. Dintre patologiile asociate au fost înregistrate diabetul zaharat de tip 1 în 22,2% cazuri, patologiile tiroidiene în 5,4%, sindromul Down în 4,8% cazuri [76].

K.K. Prasad et al. (2009), într-un studiu clinic care a inclus 52 de copii cu boală celiacă, au evidențiat ca simptome predominante diareea la 82,7% copii, anemia la 76,9% și retardul fizic la 61,5% copii [77].

Un studiu a fost desfășurat pe parcursul a 22 de ani de către G. Leșanu et al. (2008) cu referire la modelul de prezentare a bolii celiace la copii în cadrul Spitalului de Urgențe pentru Copii, România, divizați în două grupuri: I grup din 1985-1995 și al II-lea grup din 1996-2006. În I grup au fost 20 de copii (vârsta medie de $5,9 \pm 4,7$ ani), în grupul II – 152 de copii (vârsta medie de $4,4 \pm 3,6$ ani). Simptome tipice gastrointestinale au fost prezente la 90% pacienți din I grup și la 51,9% din grupul II ($p < 0,002$). Simptome gastrointestinale atipice s-au raportat în grupul I la 10% și în grupul II la 32,2% pacienți ($p < 0,05$). Simptome extraintestinale nu au fost raportate în grupul I, dar au fost observate la 13,2% copii din grupul II. În grupul II, 2,6% pacienți au fost asimptomatici. Atrofie vilară totală a fost determinată la 15% dintre pacienții din grupul I versus 9,9% în grupul II, atrofie subtotală – la 60% versus 23% și atrofia parțială – la 25% versus 67,1% pacienți ($p < 0,002$). În concluzie, putem menționa că s-a înregistrat o creștere semnificativă a numărului de pacienți cu boală celiacă pe parcursul ultimilor ani, cu predominarea formelor atipice, caracterizate prin manifestări clinice extraintestinale [78].

Anjum Saeed et al. (2017) au inițiat un studiu retrospectiv (2009-2015), care a inclus 318 copii din Arabia Saudită, boala celiacă fiind confirmată la 59 de copii, cu o durată medie de stabilire a diagnosticului de $2,3 \pm 1,5$ ani. Simptomele clasice ale patologiei au fost înregistrate la 30,5% pacienți, în timp ce 69,5% copii au prezentat forma atipică. Caracteristicile clinice în forma tipică a bolii au fost următoarele: retard ponderal în 72% cazuri ($p < 0,001$), dureri abdominale – 33%, distensie abdominală – 27%, diaree – 18%, vome – 11% ($p = 0,003$), retard statural – 11% cazuri. Pe când în forma atipică a bolii au fost descrise următoarele aspecte: dureri abdominale – 24%, retard statural – 29%, retard ponderal – 14% și distensie abdominală – 9% [79].

C.R. Kahrs et. al. (2017) și-au propus un studiu de apreciere a dezvoltării fizice a copiilor cu boală celiacă în primii doi ani de viață, comparativ cu cei sănătoși. Studiul a cuprins 58.675 de copii născuți între anii 2000 și 2009, monitorizați în medie de 8,6 ani (intervalul 4,6-14,2 ani), 440 (0,8%) de copii au fost diagnosticați cu boală celiacă la o vârstă medie de 4,4 ani (intervalul 1,5-8,5). Copiii cu boală celiacă au avut scoruri Z semnificativ mai mici la înălțime de la 12 luni (-0,09 puncte de deviație-standard (SDS), 95% CI - 0,18 până la - 0,01) și la greutate de la 15 la 18 luni de viață (-0,09 SDS, 95% CI -0,18 la - 0,01), comparativ cu lotul de control. Astfel, copiii cu boală celiacă au prezentat o întârziere a creșterii de la 12 luni, urmată de apariția manifestărilor clinice [80].

Aprecierea interrelației datelor antropometrice cu vârsta de diagnosticare a bolii celiace a constituit obiectul unui studiu inițiat de L. Klimov et al. (2013), care a inclus 186 de copii cu boală celiacă confirmată morfologic. În consecință, s-a determinat că pacienții cu vârsta preșcolară au prezentat mai frecvent deficit ponderal, însă odată cu creșterea, dezvoltarea fizică normală a scăzut la 23,3%, iar frecvența nanismului a depășit 50%, demonstrând o corelație negativă între durata manifestărilor clinice ale bolii celiace și devierea curbelor de creștere [81].

Un studiu (2015) care a avut ca scop monitorizarea sistematică a creșterii la copii pentru detectarea timpurie a bolii celiace a fost realizat în cadrul a trei clinici ambulatorii spitalicești universitare din Finlanda, pe un lot de 51.332 de copii practic sănătoși, dintre care la 268 a fost stabilită boala celiacă. Retardul fizic a fost observat cu circa doi ani înainte de diagnosticul bolii celiace la 57% fete și 48% băieți, la un nivel de specificitate de 90%. S-a constatat că retardul fizic este frecvent întâlnit la pacienții cu boală celiacă. În momentul examinării, la 27% dintre copii simptomul care a precedat diagnosticul a fost durerea abdominală recurentă [82].

Un studiu prospectiv (2014), efectuat în cadrul Departamentului de Pediatrie al Spitalului Militar Combinat din Pakistan, pe parcursul anilor 2011-2012, a inclus copii cu vârsta de 1-12 ani cu diaree cronică și malnutriție. Prezența bolii celiace a fost determinată la 52 de copii, care au semnalat următoarele manifestări: diaree cronică – 73,1%, distensie abdominală – 57,7%, anemie fierodeficitară – 55,8% și malnutriție – 53,8% cazuri [63].

A. Muhammad et al. (2016) au inițiat un studiu pediatric ce a inclus 54 de copii cu boală celiacă, dintre care 48,1% băieți și 51,9% fete, divizați în două loturi: cu diaree și fără diaree. În cazul prezenței diareei, vârsta medie de stabilire a diagnosticului a constituit $5,86 \pm 3,23$ ani ($p=0,038$), iar printre manifestările clinice mai frecvent întâlnite au fost retardul statural – 87%, malnutriția – 70% și distensia abdominală – 61%. În forma clinică fără diaree, vârsta medie a constituit $7,76 \pm 3,27$ ani, iar printre cele mai frecvente manifestări clinice s-au regăsit malnutriția – 96% ($p=0,02$), retardul statural – 86% și distensia abdominală – 52% [83] cazuri. În consecință a fost stabilit că pacienții cu formă atipică a bolii prezentau o malnutriție mai semnificativă și o vârstă mai mare la diagnostic, versus copiii cu formă clasică a bolii.

D. Schuppan et al. (2013) au inițiat o cercetare privind aspectele clinice la 251 copii și 359 adulți cu boală celiacă din diferite studii realizate în Germania și în alte țări, fixând șirul de manifestări. Printre acestea, la copii mai frecvent s-au depistat: diareea – 25-88% cazuri, retardul fizic – 13-26%, durerile abdominale – 12-33%, distensia abdominală – 12-29%, anemia deficitară – 2-19%, pe când la adulți au predominat anemia deficitară – 38-51%, retardul fizic – 34%, diareea – 18-47%, distensia abdominală – 26% și durerile abdominale – 18-28% cazuri.

Așadar, s-a stabilit că printre manifestările clinice ale bolii celiace la copii au prevalat diareea și distensia abdominală, iar la adulții cel mai frecvent s-a atestat anemia deficitară [84].

Evidențierea formelor clinice ale bolii celiace a servit drept obiectiv într-un studiu pediatric din cadrul Spitalului de Pediatrie din Cluj-Napoca (2013), unde au fost diagnosticați cu boală celiacă 144 de copii din totalul 1.280 de cazuri care prezentau semne clinice sugestive specifice bolii. Forma tipică a bolii a fost înregistrată la 45,83% copii, cea atipică – la 47,92%, latentă – la 4,17% copii și silențioasă – la 2,08% [85].

B. Iwańczak et al. (2013) au realizat un studiu privind aspectele clinice ale bolii celiace la 78 de copii cu vârsta cuprinsă între 8 luni și 13 ani. Astfel, s-a determinat forma tipică a bolii la 51,3% copii, caracterizată prin diaree – la 90%, dureri abdominale – 70%, retard fizic – 65%, forma atipică – la 33,3% copii, cu dureri abdominale – 76,9%, retard fizic – 38,4%, hipostatură – 42,3%, anemie – 15,3%, valoarea transaminazelor majorată – 11,5%, patologia tiroidei – 11,5%, iar forma silențioasă – la 15,4% copii cu diabet zaharat tip I– 50% și în 33,3% cazuri la prezența rudelor bolnave de gradul I sau II [149]. În acest studiu a predominat prezentarea tipică a maladiei, comparativ cu forma atipică, demonstrând importanța examinării copiilor din grupele de risc chiar și în absența manifestărilor clinice [86].

Printre manifestările extraintestinale ale bolii celiace, anemia fierodeficitară predomină atât la copii, preponderent în formele atipice, cât și la adulți [87]. Un studiu (2013) pediatric a inclus 518 copii (314 fete și 178 băieți) cu boală celiacă, dintre care 30,1% de copii au înregistrat anemie, cuantificând această relație ca semnificativă, care necesită să fie luată în considerație de către medicii-specialiști în suspectarea diagnosticului [88]. Un alt studiu, desfășurat în Turcia (2013), recomandă efectuarea screeningului serologic la copiii cu anemie ca un examen de rutină [89]. Kochhar et al. (2012) au raportat într-un studiu că, din 434 de copii cu boală celiacă, 84% au prezentat anemie, la fel și un studiu similar realizat de Carroccio et al. a stabilit că, din 103 copii italieni cu boală celiacă, 70% au avut anemie [88]. Constatări similare au fost raportate și de Abd el Dayem et al. (2010), care au cercetat 25 de copii cu anemie refractară la tratament, dintre care la 44% a fost confirmată boala celiacă [90].

C. Navarra et al. (2017) au determinat prevalența bolii celiace la 78 de copii care prezentau constipație cronică (Criteriile Roma IV), dintre care 51,2% au prezentat serologie pozitivă și leziuni histologice Marsh 3b-3c. Pe lângă constipație, pacienții mai aveau defecte de smalț dentar – 10% cazuri, anemie – 7,5%, hipostatură – 32,5%, stomatită aftoasă – 20%, cefalee – 25% și dermatită atopică – 22,5% copii [91]. Astfel, a fost stabilită o prevalență crescută a bolii celiace în prezența constipației, fiind estimată la 51,2%, comparativ cu prevalența generală de 1% [91].

Kivela L. et al. (2015) au studiat tabloul clinic la 596 de copii cu boală celiacă timp de 50 de ani, din 1966 până în 2013, cu divizarea timpului de studiu în patru perioade, fiind înregistrate caracteristicile prezentate în tabelul 1.5 [92].

Tabelul 1.5. Prezentarea bolii celiace pe parcursul a 50 de ani

Caracteristici	Perioadele de studiu				p
	<1980	1980-1999	2000-2009	2010-2013	
<i>Manifestări digestive</i>	n=26	n=41	n=148	n=77	
- <i>Vârsta medie, ani</i>	4,4	7,0	7,8	7,4	0,101
- Diaree, %	69	78	50	53	0,008
- Vome, %	27	32	6	2	<0,001
- Dureri abdominale, %	50	61	75	84	0,003
- Constipație, %	4	2	21	27	0,002
<i>Manifestări extraintestinale</i>	n=46	n=69	n=318	n=163	
- <i>Vârsta medie, ani</i>	4,3	9,0	8,0	7,6	0,008
- Retard fizic, %	66	36	34	23	0,001
- Obezitate, %	-	-	10	14	0,305
- Anemie, %	23	23	14	26	0,014
<i>Comorbidități, %</i>					
- Diabet zaharat tip I	2	10	8	9	0,465
- Boli tiroidiene	7	4	2	1	0,076
- Sindromul Down	2	3	1	1	0,394

Sursa: Kivela L. et al. 2015.

În rezultatul cercetării a fost stabilită o creștere a vârstei medii de diagnostic de la 4,3 ani înainte de 1980 până la 7,6 și 9,0 ani în următoarele perioade; de asemenea, s-a determinat o scădere a incidenței formei tipice ale bolii, comparativ cu cea atipică sau silențioasă, care s-au majorat după anii 1990, fiind în creștere în anii 2000-2013 [92].

În clinicile din cadrul Universității din Chicago a fost realizat un studiu retrospectiv, din ianuarie 2002 până în octombrie 2014, având drept scop evaluarea manifestărilor clinice extraintestinale și eficacității dietei fără gluten la populația pediatrică și cea adultă. Au fost incluși în total 328 de pacienți cu boală celiacă confirmată histologic sau cu dermatită herpetiformă confirmată prin biopsie cutanată, dintre care 157 de copii mai mici de 18 ani. La copii, raportul feminin/masculin a constituit 2/1, iar vârsta medie de diagnostic a fost de 8,9 ani. Prezența simptomelor extraintestinale a fost similară la copii (60%) și la adulți (62%). La copii s-a atestat mai frecvent retard statural – 33%, oboseală – 28% și cefalee – 20%; iar la maturi au fost înregistrate: anemie – 48%, oboseală – 37% și tulburări neurologice – 24%. La respectarea regimului fără gluten, copiii au prezentat involuția simptomatice, comparativ cu adulții [93].

Tanpowpong P. et al (2012), într-un studiu pediatric din 2000-2010 din cadrul Spitalului General din Massachusetts, SUA, au cercetat prezentarea clinică a bolii celiace în funcție de vârstă la 411 copii, semnalând următoarele manifestări clinice semnificative statistic ($p < 0,05$): dureri abdominale – 45%, retard fizic – 43%, diaree – 24%, vome – 20%, constipație – 20%, manifestări extraintestinale – 20%. Pentru o caracteristică detaliată a pacienților din studiu, copii au fost departajați în subloturi conform vârstei de 0-5 ani (119 copii), care au prezentat: retard fizic – 56%, vome – 34%, diaree – 31%, dureri abdominale – 27%, constipație 25%, distensie abdominală – 20%, manifestări extraintestinale – 16%. Copiii cu vârsta de 6-11 ani (148) au înregistrat mai frecvent dureri abdominale – 58%, retard fizic – 34%, constipație – 21%, diaree – 20%, manifestări extraintestinale – 19%, vome – 15%, distensie abdominală – 5%. Pe când cei de 12-19 ani (144) au acuzat mai frecvent dureri abdominale – 46%, retard fizic – 39%, manifestări extraintestinale – 24%, diaree – 22%, constipație – 16%, distensie abdominală – 4%, vome – 1% copii [5].

Un alt studiu (2015), care a inclus 191 de copii cu boală celiacă evaluați retrospectiv în perioada 2005-2012, din cadrul a două spitale din Ankara, Turcia, cu vârsta medie de $8,41 \pm 4,38$ ani, a avut drept obiectiv evaluarea caracteristicilor bolii celiace la acești pacienți. Forma clasică a bolii a fost înregistrată la 43,9% copii, cea atipică – la 44,5% și cea silențioasă – la 10,5%. Printre cele mai frecvente manifestări clinice au fost: anemie deficitară – 61,3%, retard statural – 42,4%, diaree – 41,4%, distensie abdominală – 40,33%, dureri abdominale – 35,1%, retard fizic – 22,5%, retard ponderal – 18,3%, vome – 15,4%, anorexie – 17,3%, constipație – 8,4%, nanism izolat – 7,9%, stomatită aftoasă – 3,1%, epilepsie – 1,6%, dermatită herpetiformă – 1,1%, artrită – 0,5%. În baza studiului dat s-a remarcat o creștere a formelor atipice de prezentare a bolii celiace similară țărilor europene și SUA [73].

Conform unui studiu pediatric (2016) care a evaluat retrospectiv, pe parcursul anilor 2001-2012, 883 de copii cu vârsta medie de 9,8 ani (interval 3-19 ani), care prezentau cefalee persistentă, a fost determinată o prevalență crescută a bolii celiace la acești copii, estimată la 2,04%, comparativ cu 1,2% în populația generală ($p = 0,034$) [94].

Pe lângă aspectele clinice, în literatură au fost de asemenea cercetate afecțiunile concomitente ale bolii celiace, printre care se regăsesc o varietate de tulburări hepatobiliare, inițial descrise de către Hagander et al. (1977), iar mai târziu (2013), aceste constatări au fost regăsite în multiple studii cu transaminaze majorate în peste 20% cazuri. Totodată, a fost demonstrată existența corelației între boala celiacă și patologiiile hepatice autoimune ca: ciroza biliară primară, hepatita autoimună, colangita sclerozantă primară [95].

Printre cele mai frecvente asociații morbide ale bolii celiace se numără diabetul zaharat insulino-dependent de tip I, cu o prevalență de 2-11%, confirmată de multiple studii [47, 95, 97]. O rată crescută a prevalenței, de 2-7%, a înregistrat patologia autoimună a glandei tiroidiene [95, 96]. Cea mai frecventă patologie cutanată este dermatita herpetiformă, confirmată histologic și imunopatologic, descrisă pentru prima dată de Dühring (1884); de asemenea, au fost raportate cazuri unice de vitiligo și dermatomiozită [95].

Printre afecțiunile reumatologice se regăsesc lupusul eritematos sistemic, descris într-un studiu din 2012, care a apreciat un risc de 3 ori mai mare de dezvoltare a bolii celiace la acești copii; de asemenea, s-a estimat o rată de prevalență de 2,5-7% la pacienții cu artrită juvenilă idiopatică [95].

În iunie 2017, Fundația Națională pentru boala celiacă și Societatea Nord Americană de Gastroenterologie, Hepatologie și Nutriție Pediatrică (NASPGHAN) au elaborat un ghid clinic privind boala celiacă la copii, bazat pe dovezi din literatura de specialitate. Ghidul consolidează cele mai recente cercetări și opinii ale experților, în vederea optimizării serviciilor medicale acordate pacienților cu această patologie. Dr. Reilly, corespondent al NASPGHAN și profesor de pediatrie la Universitatea Columbia din New York, susține că diagnosticarea bolii celiace la copii este o provocare, deoarece semnele și simptomele maladiei variază de la simptomele gastrointestinale, incluzând durerea abdominală, diareea sau constipația, până la simptomele extraintestinale: fatigabilitate, retard fizic sau pubertate întârziată, care pot fi subtile, intermitente sau chiar inexistente [98].

1.3. Screeningul serologic, examenul endoscopic și cel morfologic pentru confirmarea bolii celiace la copii

„Standardul de aur” pentru confirmarea bolii celiace este considerat examenul histologic, în asociere cu teste serologice specifice, evaluare genetică și examinare multidisciplinară. În prezent se vehiculează ideea cum că, pe lângă fiecare copil diagnosticat cu boala celiacă, există în medie alți șapte copii nediagnosticați [71].

Organizația Mondială de Gastroenterologie și grupul OSLO au inițiat un proiect de studiu, în baza datelor PubMed, 1900-2014, stipulând necesitatea screeningului în masă al bolii celiace, efectuat la pacienții aflați la regim cu gluten, deoarece, conform mai multor studii, aderarea strictă la o dietă fără gluten timp de 6-12 luni favorizează apariția serologiei negative la 80%, iar după 5 ani – la peste 90% din bolnavi [16, 24, 99, 100].

Tabelul 1.6. Indicații pentru screeningul serologic al bolii celiace [7, 8]

Patologii	Grupurile de risc cu manifestări evocatoare
<ul style="list-style-type: none"> - malabsorbție intestinală, fără precizare - anemie feriprivă, B₁₂ - deficitară - osteoporoză - intoleranță la lactoză - sindromul intestinului iritabil - simptome gastrointestinale neprecizate - artrite neprecizate - citoliză hepatică neprecizată - ataxie, polineuropatie - dermatită herpetiformă 	<ul style="list-style-type: none"> - rudele de gradele I și II - patologii autoimune (diabet zaharat tip I, tiroidită și colangită autoimună) - sindromul Down - sindromul Turner - sindromul Williams - trisomia 21 - imunodeficit selectiv de Ig A

Conform celor stipulate de Societatea Europeană de Gastroenterologie, Hepatologie și Nutriție Pediatrică (2012) și ghidul Colegiului American de Gastroenterologie (2013), screeningul inițial al copiilor cu manifestări clinice tipice sau atipice include determinarea clasei IgA totale și a anticorpilor anti-TTG de clasa IgA la copilul aflat la regim fără gluten, cu vârsta peste 2 ani [15, 49]. În cazul prezenței anticorpilor anti-TTG de clasa IgA negativi și IgA totală în normă, se exclude diagnosticul bolii celiace, iar în prezența anticorpilor fals negativi anti-TTG de clasa IgA se exclude prezența terapiei imunosupresoare concomitente, imunodeficit selectiv de IgA, reducerea glutenului din alimentație și o eroare de laborator [15, 49, 71, 72].

Primii anticorpi utilizați pentru detectarea bolii celiace au fost anticorpilor antigliadinici în anii 1980, care, conform NASPGHAN 2008, au fost considerați mai puțin sensibili și specifici decât anti-EMA și anti-TTG; astfel, aceștia în prezent sunt considerați depășiți în diagnosticul patologiei [16, 72 102]. Anticorpilor endomisiali posedă o specificitate și o sensibilitate înaltă, însă necesită tehnici de imunofluorescență indirectă costisitoare, spre deosebire de anticorpilor anti-TTG determinați ușor prin tehnica ELISA, cu costuri reduse, implementați din 1997, care se utilizează pe larg în multe țări [49, 72]. Ultima generație de teste serologice include anticorpilor anti-DGP de clasa IgG, care sunt mai sensibili decât anticorpilor anti-TTG de clasa IgG și sunt utilizați la pacienții cu imunodeficit selectiv de IgA, la cei cu vârsta de până la 2 ani [49, 71, 72].

Pentru a evalua utilitatea anticorpilor anti-DGP în diagnosticul la copiii mai mici de 2 ani, M. Barbato et al. (2011) au realizat un studiu care a inclus 40 de copii (vârsta medie 16,8 luni, de la 4 la 24 luni), cu manifestări clinice ale unei enteropatii cronice și cu niveluri ridicate de anticorpi AGA, dar cu valori normale de anticorpi anti-EMA și anti-TTG. În consecință, la 29 de pacienți, anticorpilor anti-DGP au fost în normă, cu leziuni histologice după Marsh 1-2, care la respectarea dietei fără lactoză și lapte de soia cu gluten au înregistrat o ameliorare semnificativă. La 11 pacienți, anticorpilor anti-DGP au avut valori sporite, cu leziuni Marsh 2-3, la respectarea

dietei fără gluten care conținea lactoză și lapte de soia. Niciun pacient din grupul de control nu a prezentat valori pozitive pentru anticorpii anti-DGP [103].

Un studiu (2011) care a inclus 441 de rude de gradul I ale 208 pacienți cu boală celiacă a avut drept obiectiv evidențierea unei strategii optime de diagnostic al bolii celiace printre rude. În baza examinărilor serologice de laborator – anticorpii anti-TTG de clasa IgA și genetice HLA, boala celiacă a fost confirmată serologic la 40 de pacienți, iar cei cu serologia negativă au fost reevaluați la 2-3 ani. Din pacienții confirmați, 38 au purtat genele DQ2 sau DQ8, iar la 3 persoane, care inițial au avut rezultate negative ale testării serologice, pe parcurs testele serologice au devenit pozitive. În consecință, s-a determinat că pacienții cu HLA-DQ2 și HLA-DQ8 pozitivi necesită o supraveghere continuă pe parcursul vieții, iar la persoanele cu HLA-negativ se exclude din start boala celiacă [104, 105].

Societatea de Boală Celiacă din Olanda (Dutch medical Celiac Disease Society) recomandă testarea serologică la anticorpii anti-TTG de clasa IgA la pacienții cu predispunere genetică, la fiecare 2 ani la adulți și la 5 ani la copii [144]. Colegiul American de Gastroenterologie (2013) recomandă testarea anticorpilor anti-TTG de clasa IgA pentru diagnosticul bolii celiace la pacienții mai mari de 2 ani, iar la cei cu deficit selectiv de IgA este necesară aprecierea anticorpilor anti-TTG de clasa IgG [49]. Deficiența selectivă de imunoglobulină A se atestă de la 1:400 la 1:800 cazuri în populația generală, iar la pacienții cu boală celiacă – de 10 ori mai frecvent [32, 49, 106, 107, 108]. Rezultatele negative la testarea imunologică a anticorpilor anti-TTG nu exclud diagnosticul bolii celiace, acești copii necesită efectuarea biopsiei intestinale în dinamică la prezența manifestărilor clinice sugestive [49].

Giersiepen K. et al. (2012) au analizat datele MEDLINE și EMBASE pentru studii pediatrice de diagnostic serologic al bolii celiace în baza anticorpilor anti-AGA, EMA, TTG și DPG, precum și datele examenului histologic, elucidate în 2.510 articole. Studiul a cuprins 3.110 copii cu boală celiacă și 1.234 fără această boală, care au remarcat o sensibilitate de $\geq 90\%$ și o specificitate de 98,2% pentru anti-EMA IgA, sensibilitate și specificitate de până la 98% pentru anti-TTG de clasa IgA, iar pentru anti-DGP IgA sensibilitatea a variat în limitele de 80,7%-95,1%, specificitatea – între 86,3% și 93,1%; pentru anti-DGP IgG – sensibilitatea 80,1%-98,6% și specificitatea 86,0-96,9% [111]. Sensibilitatea și specificitatea testelor serologice după R. Mohsin et al. (2016) sunt redată în tabelul 1.7, datele fiind similare în multiple studii [32, 109–113].

Tabelul 1.7. Sensibilitatea și specificitatea testelor de screening serologic pentru confirmarea bolii celiace (%)

Anticorp	Tipul de anticorpi	Testul	Sensibilitatea (%)	Specificitatea (%)
anti-AGA	IgA	ELISA	85 (57-100)	90 (47-94)
	IgG		80 (42-100)	80 (50-94)
anti-EMA	IgA	IFA	95 (86-100)	99 (97-100)
	IgG		80 (70-90)	97 (95-100)
anti-TTG	IgA	ELISA	98 (78-100)	98 (90-100)
	IgG		70 (45-95)	95 (94-100)
anti-GDP	IgA	ELISA	88 (74-100)	90 (80-95)
	IgG		80 (70-95)	98 (95-100)

Sursa: Rashid Mohsin et al. (2016).

Anjum Saeed et al. (2017) au desfășurat un studiu retrospectiv (2009-2015), care a inclus 318 copii din Arabia Saudită, boala celiacă fiind confirmată la 59 de copii cu ajutorul testelor serologice anti-TTG de clasa IgA, care au fost pozitive la 91,5%, și anti-TTG de clasa IgG la 81,3%, fiind similare în formele tipică și atipică de manifestare a bolii [79].

Examenul endoscopic la pacienții cu boală celiacă ne permite vizualizarea aspectului mucoasei intestinale și colectarea biopsiei, însă, cu regret, adesea este dificil de recunoscut modificările în endoscopia-standard a luminii albe [114]. Pentru evidențierea anomaliilor intestinale subtile, deseori se folosesc tehnici endoscopice avansate: de la imersia în apă și cromoendoscopia bazată pe coloranți (albastru de metilen sau indigo carmin) până la cromoendoscopia digitală, endomicroscopia confocală cu laser, tomografia de coerență optică și endocitoscopia. Prelucrarea computerizată a imaginilor capturate în timpul endoscopiei sau endocapsulei uneori poate evidenția aspectele patologice ale mucoasei intestinale, însă prezența atrofiei vilare poate fi întâlnită și în alte nosologii [114]. Unele studii (2016) au descris markerii endoscopici în boala celiacă, aceștia fiind însă descriși în caz de atrofie vilară marcată la adulți [114].

În pofida oportunităților de diagnosticare oferite de disponibilitatea testelor serologice, „standardul de aur” indispensabil în diagnosticul bolii celiace rămâne examenul histologic, deoarece niciunul dintre testele serologice specifice nu prezintă o sensibilitate de 100% [16, 26, 115, 116]. Pe când primele linii directoare europene din 1969 recomandau pentru diagnosticul bolii celiace trei biopsii duodenale consecutive, o orientare recentă ESPGHAN (din 2012) propune o metodă neinvazivă de diagnosticare a bolii celiace la anumiți pacienți pediatrici care îndeplinesc următoarele condiții: manifestări clinice specifice, nivelul anticorpilor anti-TTG de clasa IgA > 10 x limita superioară a valorilor normale (confirmată cu anti-EMA pozitiv în diferite probe de sânge) și prezența genelor HLA-DQ2 și/sau DQ8 [1, 49, 71, 73, 117].

Atrofia vilară, descrisă pentru prima dată în 1954 de Paulley, a fost considerată drept criteriu principal în diagnosticul bolii celiace. Ulterior, recunoașterea modificărilor subtile a permis, în 1992, introducerea clasificării histologice după Marsh, cu particularități morfologice specifice pentru boala celiacă, iar în 1999, Oberhuber realizează unele modificări [26, 73, 118]. În 2005, Corazza și Villanacci, iar ulterior Ensari (2006), au propus schema simplificată a leziunilor morfologice în boala celiacă, pentru a exclude dezacordul dintre morfopatologi și pentru a pune capăt confuziei actuale privind clasificarea morfologică specifică bolii celiace (Tabelul 1.8) [26, 27, 119, 120, 121, 152].

Tabelul 1.8. Clasificarea morfologică după Marsh în variantă modificată (Oberhuber),
Corazza – Villanacci

Marsh (Oberhuber)	Limfocite intraepiteliale*	Hiperplazie criptală	Atrofie vilară	Corazza – Villanacci
- Tipul 0	absente	absentă	absentă	Grad A
- Tipul 1	prezente	absentă	absentă	
- Tipul 2	prezente	prezentă	absentă	
- Tipul 3a	prezente	prezentă	prezentă (parțială)	Grad B1
- Tipul 3b	prezente	prezentă	prezentă (subtotală)	
- Tipul 3c	prezente	prezentă	prezentă (totală)	Grad B2

*Notă:** – > 40 limfocite intraepiteliale la 100 enterocite pentru Marsh modificat (Oberhuber); – > 25 limfocite intraepiteliale la 100 enterocite pentru Corazza.
A – nonatrofică: limfocite intraepiteliale în număr crescut;
B – atrofică: clasa B1 – raportul vilozități/cripte este mai mic de 3:1, atrofie vilară parțială; clasa B2 – atrofie vilară totală.

Sursa: F. Bao et al. (2012).

Boala celiacă afectează mucoasa proximală a intestinului subțire, cu deteriorări treptate în descreștere față de intestinul subțire distal, cu unele excepții [16]. Defectul histologic – atrofia vilară – este considerat caracteristic, dar nu și patognomic pentru boala celiacă, deoarece leziuni similare pot fi întâlnite în mai multe afecțiuni ca: sprue tropicală, enteropatia drog-asociată (olmesartan), boala Crohn, enteropatia autoimună, malnutriția, tuberculoza intestinală, limfomul intestinal ș.a. [16, 26, 122].

Societatea de Gastroenterologie din Marea Britanie (2014) recomandă testele serologice urmate de cel puțin patru biopsii obligatorii pentru confirmarea diagnosticului bolii celiace [33]. Aceste linii directe au fost verificate în cadrul unui studiu de audit retrospectiv, realizat în două etape de H. Nilofer et al.: prima – în anii 2014-2015, cu 924 de pacienți, și a doua etapă în februarie–mai 2016, care a inclus 278 de pacienți. Proporția pacienților care au prezentat ≥ 4 exemplare de biopsie a crescut de la 21,9% la 60,8% ($p < 0,001$). Rata de diagnosticare a bolii celiace de asemenea a crescut – de la 3,5% la 7,6% ($p = 0,004$). Deci, suspectarea bolii celiace și

rezultatul pozitiv al testelor serologice servesc drept indicație pentru efectuarea biopsiei și s-au dovedit a fi predictorii independenți ai probabilității de a respecta liniile directoare [1, 33].

Organizația Mondială de Gastroenterologie (2016) și Asociația Americană de Gastroenterologie (2013) recomandă 4-6 biopsii, dintre care 1-2 din bulbul duodenal și 3-4 din duodenul distal, pentru a reduce posibilitatea de eroare, care poate fi atribuită distribuției neomogene a bolii [16, 26, 49, 117].

Modificările neuniforme ale leziunilor impun o prudență deosebită din partea specialiștilor, fapt confirmat de un studiu pediatric (2008) ce a inclus 95 de copii cu leziuni histologice specifice la nivelul mucoasei bulbare, tip Marsh 3, depistată în 4,2% cazuri, singura zonă afectată a fost bulbul duodenal, iar celelalte probe fiind normale [123].

Bonamico M. et al. (2008) au efectuat un studiu ce a inclus 665 de copii cu boală celiacă confirmată serologic și la care au fost colectate 1 biopsie din bulbul duodenal și 4 din duodenul distal, în concluzie relatând că toți pacienții au prezentat modificări nu doar la nivelul duodenului distal, dar și la nivelul bulbului duodenal, iar la 16 copii, leziuni specifice au fost prezente doar în bulbul duodenal [123]. Rezultate similare au raportat și Prasad et al. (2009) într-un studiu la 52 de copii cu boală celiacă, cu modificări de tip Marsh 3 în cel puțin o biopsie, confirmând că biopsiile de la nivelul bulbului duodenal și duodenului distal sunt reprezentative în diagnosticul patologiei la copii [77, 124].

Un studiu realizat la adulți (2008) pentru confirmarea bolii celiace a determinat că în 90% cazuri au fost necesare doar 2 biopsii consecutive, iar pentru confirmare în 100% cazuri sunt necesare 4 biopsii [125]. Pe când un studiu pediatric (2009), care a inclus 116 copii cu suspiciune clinică și din grupa de risc, în baza testelor serologice și histologice, boala celiacă a fost stabilită la 85 de copii cu vârsta medie de 6,7 ani, cu predominarea sexului feminin – 64 (55%) cazuri. Manifestările clinice semnificative au fost similare în ambele grupuri. Copiii ≤ 3 ani au prezentat o concentrație înaltă de anticorpi anti-TTG clasa IgA și anti-DGP, comparativ cu copii > 3 ani ($p = 0,017$ și, respectiv, $0,007$); anticorpii anti-TTG clasa IgA au prezentat cea mai mare eficiență ca test – de 91,4%, urmați de anti-EMA cu 86,9%. De asemenea, a fost demonstrată o corelație între cantitatea de anticorpi anti-TTG clasa IgA și severitatea leziunilor histologice, 90,5% dintre copiii diagnosticați au prezentat atrofie vilară parțială sau severă (Marsh 3a, 3b, 3c) [108, 126].

Pentru compararea criteriilor morfologice și determinarea lacunelor în diagnosticul bolii celiace, a fost inițiat un studiu multicentric (2013) ce a inclus Italia, Iran, Lituania, România și Marea Britanie, unde biopsiile au fost colectate din bulbul duodenal, duodenul distal și au fost

descrise ulterior după clasificarea Marsh [127]. Astfel, pacienții iranieni prezentau Marsh 3a, iar restul populației de studiu – Marsh 3c.

Cel mai frecvent număr de exemplare de biopsie pentru subiecții români a fost 1 în 52% cazuri, urmat de 2 biopsii pentru iranieni în 56%, 3 biopsii pentru lituanieni în 66,7% și englezi 65% cazuri, iar 4 biopsii au fost caracteristice pentru pacienți italieni în 48,3% cazuri. Principalul simptom prezentat a fost anemia – 18,7%, urmată de malabsorbție – 10,5%, diaree – 9,3% și dispepsie – 8,2%. S-a dovedit că efectuarea obligatorie a 4 biopsii duodenale este necesară pentru evitarea erorilor de diagnostic al bolii celiace [127].

Un alt studiu pediatric (2015), care a inclus 191 de copii cu boală celiacă, evaluați retrospectiv în perioada 2005-2012, din cadrul a două spitale din Ankara, cu vârsta medie de $8,41 \pm 4,38$ ani, a avut drept obiectiv evaluarea caracteristicilor bolii celiace la copii. Dintre leziunile histologice au fost înregistrate leziuni Marsh 2 și 3a la 22,5% și Marsh 3b și 3c la 77,5% bolnavi [73].

Brown I. et al. (2012) au realizat un studiu în baza a 150 de pacienți cu boală celiacă, care a arătat că, pe lângă criteriile morfologice incluse de clasificarea Marsh, au fost stabilite un șir de modificări ale mucoasei intestinale, printre care infiltratul neutrofil semnificativ, prezent în 56,7% cazuri; numărul de eozinofile a variat de la 3 la 50 (media 14,6), modificări morfologice ale enterocitelor la 68,7%, îngroșarea colagenului subepitelial la 45,3% și gastrita limfocitară asociată la 30,4% din pacienți ($p < 0,001$). Așadar, caracteristicile morfologice ale bolii celiace nu se limitează doar la atrofia vilară și prezența limfocitelor intraepiteliale [128].

Atrofia vilară este considerată o constatare tipică pentru boala celiacă, însă evaluarea atrofiei este extrem de subiectivă, îndeosebi în gradele ușoare de afectare Marsh 3a [129].

Concluzionând asupra recomandărilor studiilor descrise anterior în ceea ce privește locul de colectare a biopsiei, acestea necesită a fi cercetate și revizuite, deoarece pot duce la un diagnostic fals negativ, cu urmări nefaste pentru sănătatea pacientului. Strategia optimă pentru depistarea modificărilor la nivelul mucoasei intestinale trebuie să includă biopsii din bulbul duodenal și din duodenul distal. Constatările morfologice clasice privind numărul crescut de limfocite intraepiteliale, hiperplazia criptală și atrofia vilară, deși sunt foarte caracteristice, impun o prudență deosebită din partea specialiștilor, deoarece există multe entități care pot imita histologic boala celiacă.

1.4. Conduita terapeutică

Tratamentul de elecție al bolii celiace este dieta fără gluten pe tot parcursul vieții, inițiată imediat după confirmarea diagnosticului, iar aceasta constituie o condiție ce impune probleme de costuri, complexitate și restricții sociale [72]. Esențial este ca părinții copiilor cu boală celiacă să fie maximal de prudenți la alimentele pe care aceștia le consumă, mai ales că, odată cu înaintarea în vârstă, copiii devin tot mai independenți și sunt tentați să încerce și alimente care nu se permit. De aceea, copiii și adolescenții cu boală celiacă trebuie informați, instruiți perseverent și avizați despre importanța respectării rigorilor dietetice respective, pentru că doar astfel pot evita complicațiile tardive ale bolii. Rolul părinților este unul decisiv în formarea comportamentului alimentar al copilului suferind de boală celiacă.

Glutenul conține o proteină insolubilă în apă, compusă din două fracțiuni: prolamina și glutelina. Frațiunea prolamină este responsabilă pentru toxicitate la pacienții cu boala celiacă. Proprietățile funcționale ale glutenului justifică necesitatea utilizării pe larg ca ingredient în prelucrarea alimentelor. Desigur, există înlocuitori disponibili pentru pacienții cu boală celiacă, deși niciunul dintre ei nu oferă toate caracteristicile funcționale și tehnologice pe care le are glutenul. Conform Organizației Națiunilor Unite pentru Agricultură și Alimentație, „alimentele fără gluten” sunt alimente care nu conțin grâu, secară, orz, ovăz sau soiurile lor încrucișate, iar nivelul glutenului nu depășește 20 mg/kg [130, 131].

S-a sugerat că un aport de până la 50 mg de gluten pe zi timp de 3 luni poate fi suficient pentru a provoca modificări semnificative în histologia mucoasei la pacienții cu boală celiacă. De asemenea, este puțin probabil că un aport zilnic de gluten mai mic de 10 mg să producă anomalii histologice semnificative [131].

Dieta fără gluten respectată, în majoritatea cazurilor, duce la ameliorare clinică rapidă, iar pentru vindecarea completă a mucoasei este necesar de luni sau chiar ani. În 2003, în cadrul Asociației Canadiene au fost analizați 168 de copii cu boală celiacă privind starea sănătății și problemele cu care se confruntă la inițierea dietei fără gluten, stabilind că 92% au raportat dificultăți în aprecierea prezenței glutenului în alimente, 90% au încercat să găsească alimente permise, 95% au remarcat dificultăți în alimentarea în locuri publice, 46% din copii nu călătoresc în străinătate, 72% erau indignați de acest regim alimentar [71].

G. Dhooria et al. (2014), într-un studiu ce a inclus 32 de copii cu boală celiacă, evaluarea vizând impactul dietei fără gluten asupra dezvoltării antropometrice și evoluției aspectelor clinice, au ajuns la concluzia că: în diferite grupe de vârstă, după inițierea dietei fără gluten s-a înregistrat o ameliorare semnificativă a simptomatologiei – durerile abdominale au dispărut,

anemie prezentau 8% și distensie abdominală 4%; s-a observat o creștere semnificativă a greutateii și înălțimii, mai ales după 3 și 6 luni de dietă fără gluten ($p < 0,001$). După 6 luni de dietă, 86% din copiii < 5 ani și 50% din cei cu vârste cuprinse între 5 și 10 ani au câștigat o greutate de până la 80% din greutatea așteptată, iar copiii > 10 ani nu au atins acest nivel. În mod similar, toți copiii < 5 ani au obținut o înălțime normală, în timp ce doar 33% din ceilalți copii au atins o înălțime normală după 6 luni de dietă fără gluten. În baza studiului a fost confirmat faptul ca un diagnostic stabilit în timp util și inițierea timpurie a dietei fără gluten constituie o condiție obligatorie pentru creșterea și dezvoltarea normală a copilului [132].

Evaluarea răspunsului histologic la dieta fără gluten a stat la baza unui studiu ce a inclus 249 de pacienți: copii și adulți cu diverse grade de afectare a mucoasei intestinale, care se aflau în remisiune clinică. S-a constatat o ameliorare a leziunilor mucoasei la inițierea dietei, dar normalizarea completă a fost observată la 74,1% din copiii și adolescenții de până la 14 ani și doar la 17,5% dintre adulți, care nu a corelat cu tabloul clinic inițial, însă vârsta la momentul diagnosticului a prezentat semnificație statistică ($p < 0,0001$) [133].

Acceptarea dietei fără gluten poate induce un aport proteico-energetic deficient și dezechilibrat de nutrimente, ce are repercusiuni importante asupra dezvoltării ulterioare a copilului, de aceea, acești pacienți necesită o evaluare continuă periodică complexă și terapie de substituție la necesitate [134]. Respectarea dietei fără gluten este esențială nu numai pentru prevenirea apariției imediate a simptomelor gastrointestinale, dar și pentru reducerea riscului de complicații pe termen lung, cum ar fi malignitățile, osteoporoza și infertilitatea la adulți. Conform multor studii, respectarea dietei fără gluten variază între 36% și 96% și este asociată cu o varietate de factori demografici, psihologici și clinici [131, 135]. După Societatea Nord Americană de Gastroenterologie, Hepatologie și Nutriție Pediatrică, conformitatea cu dieta fără gluten variază de la 45% la 81% la copii [130].

Luând în considerație repercusiunile negative de menținere a glutenului în dieta pacienților cu boală celiacă, eforturile specialiștilor din domeniul sănătății, industriei alimentare, ale guvernului, pacientului și familiei sale ar trebui să fie îndreptate spre elaborarea strategiilor ce ar facilita aderarea la dietă.

Pacienții cu boală celiacă necesită o monitorizare continuă pe tot parcursul vieții de către specialiști. În estul Angliei, acești pacienți sunt gestionați în cadrul Rețelei de Gastroenterologie Pediatrică din Estul Angliei (East of England Paediatric Gastroenterology Network), care gestionează două centre terțiare (Addenbrooke's hospital, Cambridge University Hospitals, and Norfolk and Norwich University Hospital) și 15 site-uri de îngrijiri secundare, unde aproximativ 100 de pacienți cu boală celiacă sunt revizuiți anual la Spitalul Addenbrookes și 100 la Norfolk

și Norwich University Hospital. Există *Clinici celiace* cu o bază unică de date, care pot oferi o revizuire generală a datelor clinice și paraclinice, cât și a dificultăților în aderarea la dieta fără gluten a acestor pacienți [28].

Respectarea regimului fără gluten favorizează dispariția manifestărilor clinice și ameliorarea datelor paraclinice, însă, cu regret, conform literaturii, aproximativ în 3-10% cazuri, după un an de dietă, în lipsa remisiunii, se stabilește forma refractară a afecțiunii, care necesită suplینirea tratamentului cu terapia hormonală. Forma refractară poate fi divizată în două tipuri în funcție de populația de limfocite: tipul I, cu o populație normală de limfocite T, cu un prognostic favorabil, și tipul II, cu o populație anormală de limfocite, cu o rată de supraviețuire de 5 ani în 80-96% cazuri tip I și, respectiv, 44-58% tip II [3, 5, 51, 52]. Au fost raportate cazuri unice în literatura de specialitate privind incidența formei refractare la copii, însă de obicei această formă se întâlnește în a șasea decadă a vieții [136–140].

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.

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.

1.5. Concluzii la capitolul 1

1. Pe parcursul ultimelor decenii se atestă o creștere semnificativă a incidenței bolii celiace la nivel mondial, care a ajuns la proporțiile unei probleme medico-sociale din cauza impactului major asupra sănătății copiilor prin prisma mai multor aspecte: privarea lor de produse cu gluten, stările carentiale asociate bolii, formațiunile neoplazice intestinale.

2. Polimorfismul manifestărilor clinice, evoluând de la manifestări clinice digestive tipice până la simptome extraintestinale atipice, condiționează tergiversarea diagnosticului precoce și, cu regret, în prezent acești copii sunt departajați în rândul copiilor cu malabsorbție intestinală, favorizând astfel apariția complicațiilor ireversibile.

3. Spectrul investigațiilor paraclinice recomandate în diagnosticul bolii celiace la copii este complex, constituit din teste de laborator clinic și serologice specifice, examenul endoscopic și cel morfologic pentru aprecierea gradului de afectare a mucoasei intestinului subțire.

4. Dieta fără gluten respectată pe toată durata vieții constituie terapia de bază în involuția patologiei și restabilirea mucoasei intestinale afectate, condiționând creșterea și dezvoltarea armonioasă a copilului cu boală celiacă.

5. Depistarea precoce a bolii celiace la copii, cu minimizarea numărului de cazuri nediagnosticare, prin recunoașterea manifestărilor clinice în debut, constituie o problemă nesoluționată la nivel internațional.

2. MATERIAL ȘI METODE DE CERCETARE

2.1. Caracteristica generală a loturilor de studiu

Pentru realizarea scopului și a obiectivelor cercetării, care vizau evaluarea criteriilor clinice sugestive de vârstă și interconexiunea acestora cu examenul serologic și cel morfologic, pentru diagnosticul precoce neinvaziv al bolii celiace la copii, ne-am propus un studiu prospectiv combinat: studiu descriptiv și caz–control, desfășurat pe parcursul anilor 2012-2016. Cercetarea a fost realizată în cadrul secției de gastroenterologie și hepatologie a IMSP Institutul Mamei și Copilului, sub egida șefului secției, prof. univ. Ion Mișu, cu aviz pozitiv al Comitetului de Etică a Cercetării al IP USMF *Nicolae Testemițanu* din 27 februarie 2013, nr. 34, precum și cu acordul informat, semnat la includerea în studiu de către reprezentantul legal al fiecărui pacient.

Studiul descriptiv

Volumul eșantionului de studiu necesar pentru aprecierea datelor epidemiologice și a factorilor de risc a fost determinat prin următoarea formulă de calcul:

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

unde:

n – volumul eșantionului reprezentativ;

P – probabilitatea de apariție a fenomenului. Conform datelor bibliografice, prevalența bolii celiace la copii (România), constituie 3,9% ($P=0,039$) [16];

α – nivelul de încredere. Valoarea estimată în cadrul distanței proporției cercetate pentru 95,0% de veridicitate 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:

$$n = 0,039 \times 0,96 (1,96/0,05)^2 = 57,53, \quad (2)$$

Deci, întregul lot de studiu a inclus:

- Lotul A, de bază – 58 de pacienți cu boală celiacă;
- Lotul B, de control – 58 de pacienți cu malabsorbție intestinală.

Tabelul 2.1. Caracteristica generală a pacienților din lotul de studiu

Caracteristici generale	Copii cu boală celiacă		Copii cu malabsorbție intestinală		Total	
	n	%	n	%	n	%
<i>Mediul de reședință:</i>						
- rural	22	37,93	24	41,38	46	39,66
- urban	36	62,07	34	58,62	70	60,34
<i>Distribuția regională:</i>						
- Zona Nord	10	17,24	9	15,52	19	16,38
- Zona Centru	31	53,45	29	50	60	51,72
- Zona Sud	15	25,86	20	34,48	35	30,17
- Transnistria	2	3,45	-	-	2	1,72

Pentru a facilita interpretarea informațiilor acumulate, copiii din loturile de studiu au fost repartizați în trei subloturi conform perioadelor copilăriei (Figura 2.1):

- I sublot (2-6 ani) – preșcolari;
- al II-lea sublot (7-11 ani) – școlarul mic;
- al III-lea sublot (12-17 ani) – școlarul mare.

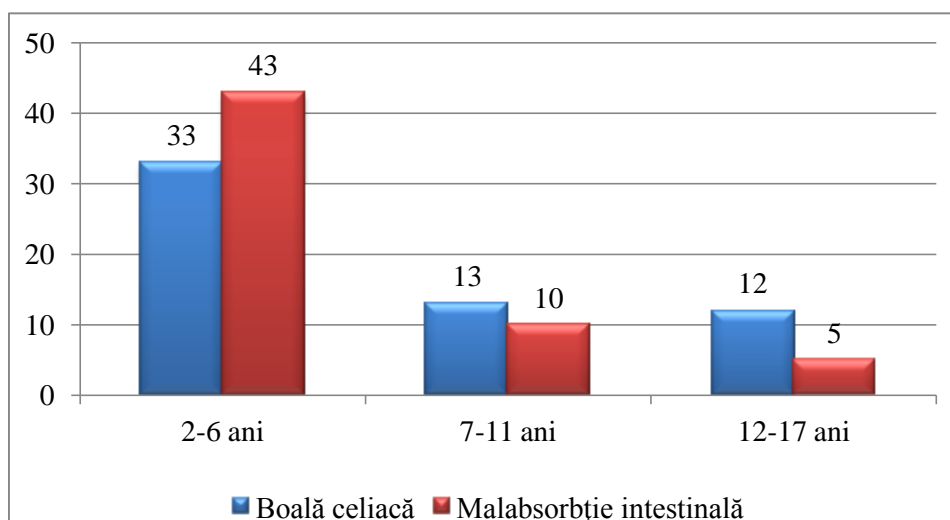


Fig. 2.1. Repartizarea pacienților în subloturi conform vârstei (n)

Lotul A (pacienții cu boală celiacă), vârsta medie ~7 ani ($86,09 \pm 7,15$ luni), a inclus (figura 2.2):

- sublotul I (2-6 ani) – 33 (56,89%) copii, vârsta medie de debut ~1 an ($19,73 \pm 2,24$ luni), vârsta medie de stabilire a diagnosticului ~4 ani ($45,88 \pm 3,37$ luni);
- sublotul II (7-11 ani) – 13 (22,41%) copii, vârsta medie de debut ~5 ani ($64,62 \pm 4,69$ luni) și vârsta medie de stabilire a diagnosticului ~9 ani ($107,08 \pm 3,42$ luni);

- sublotul III (12-17 ani) – 12 (20,68%) copii, vârsta medie de debut ~8 ani (95,25±5,30 luni) și vârsta medie de stabilire a diagnosticului ~14 ani (173,92±5,01 luni).

Lotul B (pacienți cu malabsorbție intestinală), vârsta medie de ~5 ani (64,52±5,57 luni), a inclus:

- sublotul I (2-6 ani) – 43 (74,14%) micuți, vârsta medie de ~3 ani (42,93±2,07 luni);
- sublotul II (7-11 ani) – 10 (17,24%) copii, vârsta medie ~9 ani (105,6±5,60 luni);
- sublotul III (12-17 ani) – 5 (8,62%) copii, vârsta medie ~14 ani (168±8,49 luni).

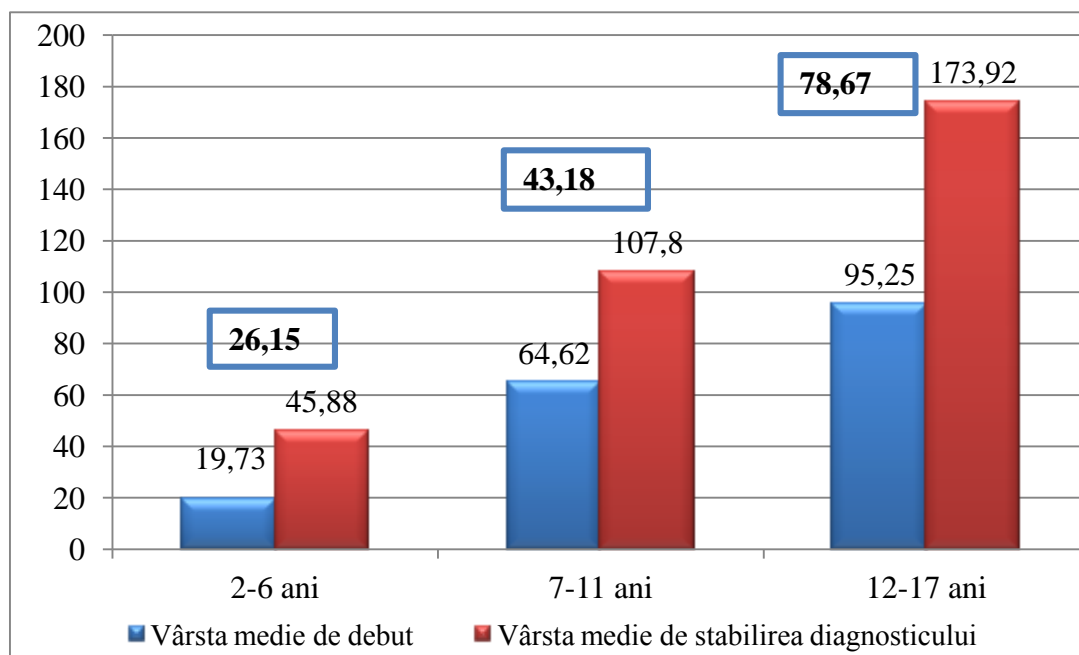


Fig. 2.2. Vârsta medie de debut al manifestărilor clinice și vârsta medie de confirmare a bolii celiace conform subloturilor de vârstă (luni)

Vârsta medie de debut al manifestărilor clinice la pacienții cu boală celiacă a constituit ~4 ani (45,41±4,56 luni), iar vârsta medie de stabilire a diagnosticului clinic a fost de ~7 ani (86,09±7,15 luni), astfel, durata medie de stabilire a diagnosticului a constituit ~3 ani (40,67±3,45 luni). Printre motivele acestei tergiversări în diagnosticare, probabil, pot fi: prezentarea atipică a bolii celiace, cu predominarea manifestărilor extraintestinale, adresabilitatea tardivă, refuzul părinților de a efectua endoscopia cu examen histologic (Tabelul 2.2).

Tabelul 2.2. Vârsta medie de debut și de stabilire a diagnosticului conform formei clinice

Forma clinică	Vârsta medie de debut	Vârsta medie de stabilire a diagnosticului
- Atipică	~4 ani (53,72±4,88 luni)	~ 8 ani (99,04±7,65 luni)
- Tipică	~8 luni (9,91±1,46 luni)	~2 ani (30,73±2,75 luni)

Conform repartizării după sex (masculin/feminin), în eșantionul copiilor cu boală celiacă au predominat fetițele cu 62,07%, băieții constituind, respectiv, 37,93% [148]. În lotul copiilor cu malabsorbție intestinală, raportul a fost identic – 1/1 (Figura 2.3).

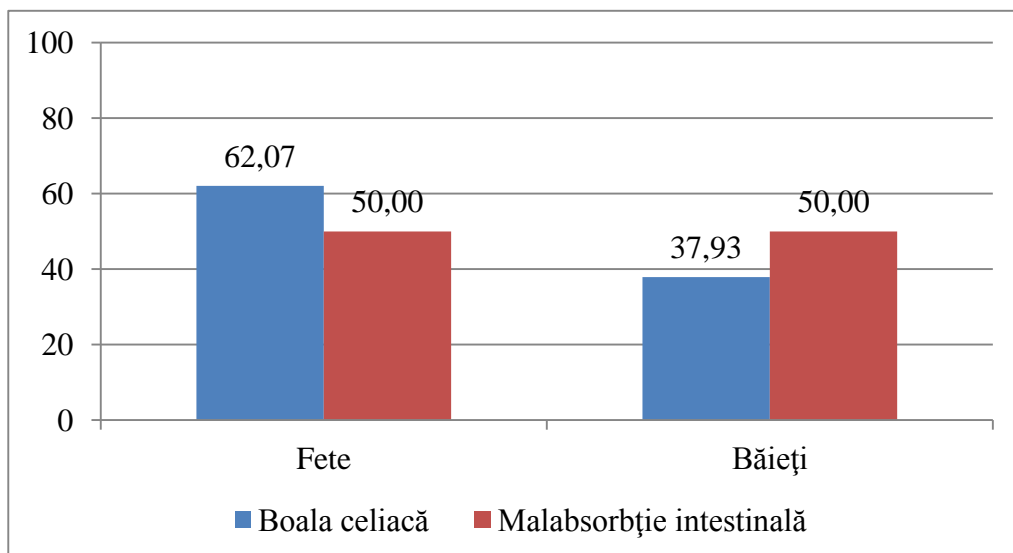


Fig. 2.3. Distribuția pacienților conform apartenenței de sex (%)

Studiul analitic

Următoarea etapă a inclus cercetarea analitică de tip caz–control și s-a fundamentat pe analiza caracteristicilor clinice, examinărilor de laborator și histologice.

Astfel, lotul total de studiu a inclus:

- I. **Lotul de studiu (A)** – 58 de pacienți cu boală celiacă;
- II. **Lotul de control (B)** – 58 de pacienți cu malabsorbție intestinală.

Luând în considerație particularitățile clinice, serologice și histologice, în funcție de vârstă, lotul de studiu a fost concordat cu următoarele criterii:

Criterii de includere:

1. Copiii cu vârsta mai mare de doi ani;
2. Pacienți cu diagnosticul de boală celiacă confirmat clinic, serologic și histologic;
3. Consințământul informat pentru efectuarea examinărilor din studiu.

Criterii de excludere:

1. Copiii cu vârsta până la doi ani;
2. Pacienți cu malabsorbție intestinală;
3. Refuzul părinților sau tutorelui legitim al pacientului de a efectua examinările din studiu.

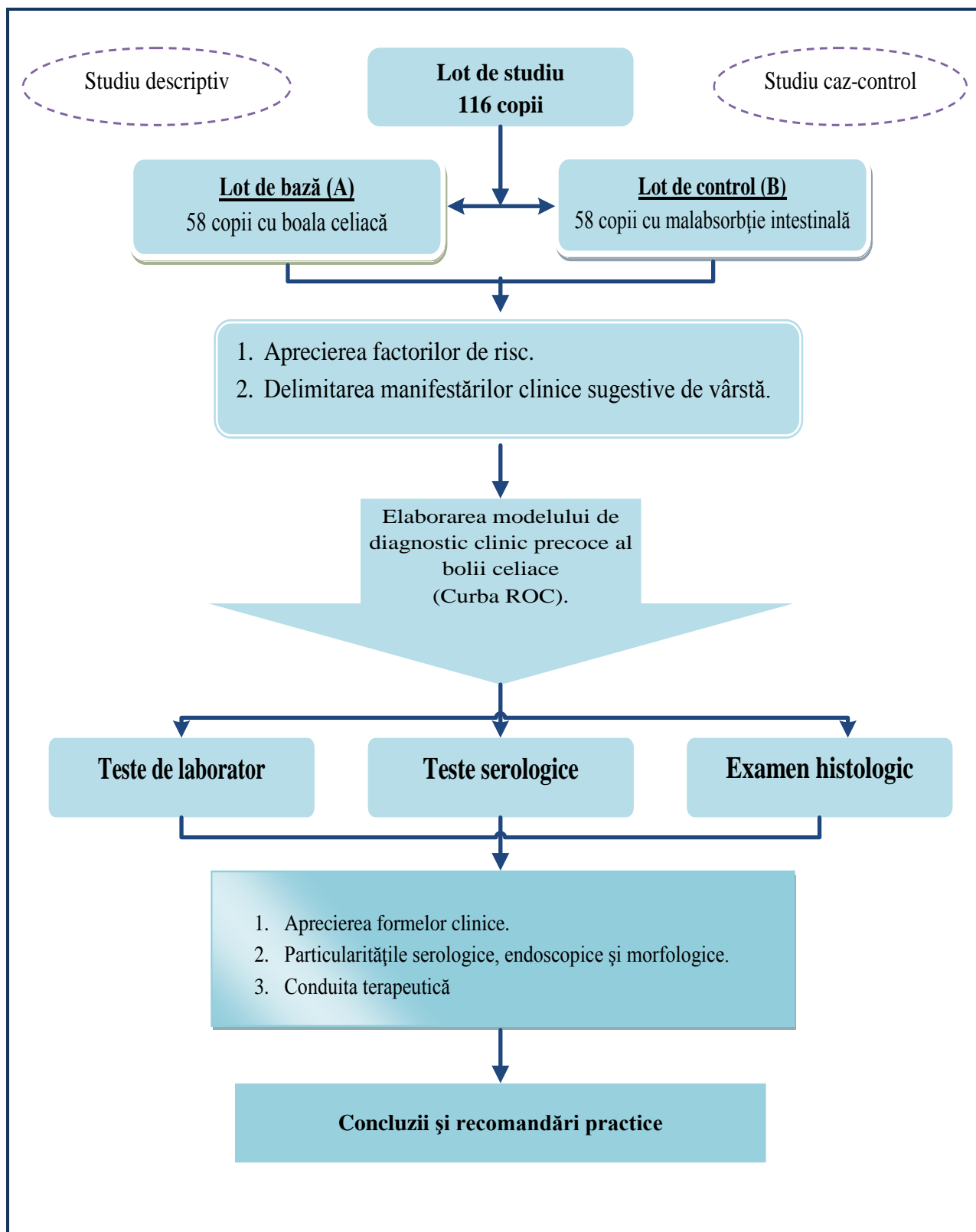


Fig. 2.4. Designul studiului

2.2. Metode de cercetare aplicate în studiu

Pentru realizarea obiectivelor propuse au fost aplicate următoarele metode de cercetare:

- epidemiologice,
- clinice,
- paraclinice,
- matematice.

Metoda epidemiologică a presupus analiza demografică: conform sexului copilului, vârstei, zonei de reședință a cazurilor noi diagnosticate cu boală celiacă din cadrul secției de gastroenterologie și hepatologie a IMSP Institutul Mamei și Copilului. Cu regret, în cadrul Centrului Național de Management în Sănătate lipsește registrul național privind indicatorii de prevalență și incidență a bolii celiace la copii.

Metoda clinică. Pentru intervierea părinților copiilor din loturile de studiu, a fost utilizată ancheta medicală de evaluare a pacientului, care a inclus: datele generale (ale evaluării fișei de examinare clinică și a fișei medicale de ambulatoriu a copilului), anamneza vieții și cea eredocolaterală (prezența rudelor de gradul I și/sau gradul II), acuzele și debutul maladiei, prezența factorilor de risc (alimentația sugarului în ce privește tipul și corectitudinea inițierii diversificării alimentare), datele antropometrice (curbele de dezvoltare a copilului) pe parcursul primilor doi ani de viață, în momentul examinării, precum și în dinamică după respectarea regimului fără gluten.

Examenul clinic al pacientului a fost realizat conform metodelor-standard de examinare, care a permis aprecierea dezvoltării copilului și a stării sale generale de sănătate. Datele antropometrice au inclus parametrii principali de creștere a copilului – talia și greutatea. Înălțimea reprezintă distanța dintre cortex și plante. Înălțimea la copiii incluși în studiu a fost apreciată cu ajutorul stadimetrului. Marja de eroare a înălțimii a constituit 0,1 cm. Greutatea copiilor a fost determinată la cântar electronic, cu marja de eroare de 0,1 kg. Pentru aprecierea corespunderii parametrilor de vârstă ai taliei și greutateii, au fost utilizate curbele de creștere recomandate copiilor după doi ani, conform CDC (Centers for Disease Control and Prevention), iar pentru reflectarea obiectivă a stării de nutriție a pacienților au fost folosiți următorii indicatori:

Indicele statural – raportul dintre talia reală a pacientului și talia ideală pentru vârstă (situată pe percentila 50 a curbei de creștere):

$$IS = \frac{\textit{Talia reală}}{\textit{Talia ideală pentru vîrstă}} \quad (3)$$

Indicele ponderal – raportul dintre greutatea reală și greutatea ideală a vârstei (situată pe percentila 50 a curbei de creștere):

$$IP = \frac{\text{Greutatea reală}}{\text{Greutatea ideală a vârstei}} \quad (4)$$

Investigațiile paraclinice

Examinările de laborator generale (hemoleucograma, coprograma, analiza generală a urinei și testele biochimice) au fost realizate în cadrul laboratorului clinic al IMSP Institutul Mamei și Copilului, conform standardelor, iar rezultatele au fost redactate conform standardelor aprobate.

Testele serologice specifice (anticorpi anti-TTG de clasele IgA și IgG) au fost determinate prin metoda analizei imunofermentative (setul de reagenți pentru anticorpii anti-TTG de clasa IgA – REF K 160, număr de înregistrare N 2012/13193, pentru 96 de probe, și pentru anticorpii TTG IgG – setul de reagenți REF K 160, număr de înregistrare N 2012/13196, pentru 96 de probe, HEMA, FR), efectuate în laboratorul imunologic al IMSP Institutul Mamei și Copilului, iar interpretarea rezultatelor obținute s-a efectuat conform standardelor aprobate.

Examenul ecografic al organelor interne reprezintă o metodă neinvazivă de investigare, accesibilă și inofensivă, fiind efectuat pentru aprecierea patologiilor concomitente cu ajutorul aparatului Sonoline G20 (*Siemens*, Germania) la IMSP Institutul Mamei și Copilului

Radiografia radiocarpală a fost efectuată în cadrul secției de radiologie și imagistică a IMSP Institutul Mamei și Copilului (șef secție Nicolae Doni, dr. med., conf. univ.), pentru aprecierea concordanței dintre vârsta osoasă și cea biologică, în vederea evaluării maturării osoase.

Examenul endoscopic superior (fibroesofagogastroduodenojejunoscozia) ne-a permis vizualizarea mucoasei tractului gastrointestinal și aprecierea lipsei sau prezenței modificărilor, fiind efectuat de către specialiștii secției de diagnostic funcțional a IMSP Institutul Mamei și Copilului (șef secție Valentina Rașcova, dr. med.), cu colectarea biopsiei, realizat cu ajutorul aparatului *Olimpus: GIF-H185 (9,2 mm), Q-165 (9,2 mm), HP-190(5,5 mm)*, dimensiunile endoscopului au variat în funcție de vârsta copilului.

Examenul morfologic, considerat „standardul de aur” pentru confirmarea bolii celiace, a fost realizat în cadrul secției de morfopatologie a IMSP Institutul Mamei și Copilului (șef secție Virgil Petrovici, dr. med.). Biopsiile obținute au fost fixate în sol. formol de 4% timp de 6-12 ore, ulterior fiind cercetate conform standardului de prelucrare histologică, utilizând histoprosesorul *Diapath* și rețeaua de colorație automatizată *Raffaello* (Italia), cu efectuarea

testelor histologice la microtomul semiautomat SLEE MAINZ-CUT 6062 (Germania). În etapa de colorație s-a utilizat *hematoxină – eozină* (H&E). Examinarea histologică s-a efectuat cu utilizarea microscopelor: *Carl Zeiss* (Germania) ocular $\times 10$, obiectivele $\times 2,5$; $\times 10$; $\times 20$; $\times 40$. Imaginile – Canon PowerShot A1000IS, captate în format JPEG.

Particularitățile morfologice au fost apreciate în baza biopsiei fracționată, prelevată de la nivelul bulbului și din porțiunea distală a duodenului, precum și din segmentul proximal al jejunului. Au fost colectate câte un biopat din fiecare zonă menționată, incluzând 71 de probe biopsie primară și 48 de probe la 1 an, iar la 2 ani – 39 de probe biopsie repetată. Caracteristica descriptivă a leziunilor histopatologice identificate a fost realizată în funcție de elementele structurale morfofuncționale și Clasificarea M. Marsh [119].

Particularitățile morfologice atestate au fost estimate în baza caracteristicilor structurale ale mucoasei: aspectul de volum și cel arhitectonic al vilozităților, raportul dintre lungimea vilozității la criptă, densitatea și caracterul componentului celular în lamina proprie a mucoasei și la nivelul învelișului epitelial, în special al componente celulare limfocitare. În biopatele din zona duodenală au fost menționate și particularitățile glandelor Bruner. Testarea raportului *vilozitate/criptă* (Vt:Cr) s-a realizat la 5 nivele (secțiuni), iar testarea componentului limfocitar la nivelul mucoasei și învelișului epitelial s-a efectuat în 5 vilozități, la 5 nivele. Numărul de limfocite intraepiteliale a fost testat la 20 de enterocite, efectuate și recomandate și de alții cercetători, la amplificarea $\times 40$ [Fei Bao et al., 2012].

Particularitățile atestate au fost evaluate conform Clasificării Marsh, care include stadiile evolutive ale profilului morfopatologic lezional, având la bază următoarele criterii: deviațiile de volum ale vilozităților, criptelor (hiperplazie sau atrofie), raportul vilozitate/criptă, intensitatea procesului inflamator în lamina mucosală, raportul IEL/Ec estimat la 20 enterocite și la 100 în unele cazuri, cu semnificație morfologică, diminuarea înălțimii enterocitelor.

Evaluarea modificărilor morfologice a demonstrat că acestea au corelat cu vârsta și evoluția patologiei, precum și în funcție de regimul fără gluten.

Conduita terapeutică a fost realizată în baza Protocolului Clinic Național *Boala celiacă la copil*, incluzând respectarea dietei fără gluten și terapia simptomatică la necesitate. Copii au fost evaluați și monitorizați în dinamică la a 14-a zi, la 6 luni, la 1 an și, respectiv, 2 ani de regim fără gluten.

2.3. Metode de procesare statistică a datelor obținute

Pentru analiza volumului de date colectate, au fost utilizate programele de prelucrare statistică: SPSS Statistics pentru Windows, versiunea 20, și Microsoft Excel 2010, cu aplicarea setului de programe statistice *SPSS v18.0*, *QUANTO v1.2*, *Review Manager (RevMan) v5.1*, *GMDR software Beta 0.9*. Luând în considerare prezența numărului mic de pacienți în subloturile de studiu, prelucrarea statistică a materialului acumulat a inclus și teste statistice specifice pentru un număr redus de cazuri (testul U Fisher). Un $p < 0,05$ exprimă o diferență semnificativă statistic [141].

Media aritmetică reprezintă valoarea medie care se obține din suma valorilor individuale dintr-o colectivitate omogenă, raportată la numărul total de cazuri. Media aritmetică este indicatorul cel mai frecvent utilizat pentru caracterizarea tendinței centrale [141].

Formula de calcul este:

$$M = \frac{\sum V}{n}, \quad (5)$$

unde: Σ este simbolul sumării, V – fiecare variabilă, n – numărul de variante.

Coeficientul de corelație al lui Bravais-Pearson exprimă legătura de dependență dintre două sau mai multe fenomene, sensul și intensitatea acesteia. Valoarea acestuia în medicină oscilează între -1 și +1 [159].

Formula de calcul este:

$$r_{xy} = \pm \frac{\sum d_x d_y}{\sqrt{\sum d_x^2 d_y^2}}, \quad (6)$$

unde: r_{xy} este coeficientul de corelație; $\sum d_x d_y$ – suma produselor dintre abaterile de la media aritmetică a valorilor frecvențelor celor două fenomene (x și y) ce se corelează; $\sum d_x^2$ – suma pătratelor abaterilor de la media aritmetică a valorilor frecvențelor fenomenului x ; $\sum d_y^2$ – suma pătratelor abaterilor de la media aritmetică a valorilor frecvențelor fenomenului y .

Interpretare:

- ± 1 : corelație foarte puternică;
- $\pm 0,99$ și $\pm 0,70$: corelație puternică;
- $\pm 0,69$ și $\pm 0,30$: corelație medie;
- $\pm 0,0$ și $\pm 0,29$: corelație slabă;
- 0: legătură inexistentă.

Testul Student este utilizat pentru investigarea semnificației diferenței dintre media unui eșantion și o medie-standard cunoscută: $D = Me1 - Me2$. Apoi calculăm eroarea diferenței:

$$\sigma_D = \pm \sqrt{ES_1^2 + ES_2^2}, \quad (7)$$

unde: σ_D este eroarea diferenței; ES^2_1 – eroarea-standard a eșantionului unu la pătrat; ES^2_2 – eroarea standard doi la pătrat.

Interpretare:

- “t calculat” > “t tabelar” = diferență semnificativă statistic;
- “t calculat” < “t tabelar” = diferență nesemnificativă statistic.

Testul χ^2 (chi pătrat) al lui Pearson este folosit pentru compararea valorilor absolute sau a distribuțiilor de frecvențe. Testul χ^2 se obține însumând rapoartele dintre pătratul diferențelor stabilite între frecvențele colectivității generale (frecvențele teoretice) și frecvențele observate și frecvențele colectivității generale.

Formula de calcul este:

$$\chi^2 = \sum \frac{(FT - FO)^2}{FT}, \quad (8)$$

unde: χ^2 este testul de comparație sau de concordanță Chi pătrat; FT – frecvențele universului sau frecvențele teoretice obținute prin calcul; FO – frecvențele observate sau frecvențele eșantionului nostru.

Raportul probabilității reprezintă estimarea gradului de asociere a factorilor genetici și celor de mediu în inducerea BC.

Formula de calcul este:

$$RP = \frac{a/c}{b/d} = \frac{ad}{bc} \quad (9)$$

unde: a – numărul subiecților din lotul de bază care au fost expuși factorului de risc; b – numărul subiecților din lotul de bază 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 în cazul bolii respective (1,2-1,6 – risc redus / 1,7-2,5 – risc moderat / >2,5 – risc înalt);

- $RP < 1$, expunerea reprezintă un factor „protector” în cazul bolii respective (0,0-0,3 – factor de protecție puternic / 0,4-0,5 – factor de protecție moderat / 0,6-0,9 – factor de protecție redus).

Fracția atribuibilă sau **ponderea riscului atribuibil (RA%)** reprezintă efectul unui factor în grupul expus sau proporția maladiei în grupul celor expuși, ce se datorează expunerii.

Formula de calcul este:

$$RA\% = \frac{Px(RP - 1)}{1 + Px(RP - 1)} \cdot 100, \quad (10)$$

unde: $RA\%$ e ponderea a 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), \hat{I} (intervalul de încredere) etc.

Metoda regresiei logistice a fost utilizată pentru estimarea influenței polimorfismelor studiate asupra riscului de dezvoltare a bolii celiace. Analiza regresională permite și construirea modelului statistic de prognozare a probabilității instalării evenimentului în baza criteriilor disponibile (în studiul nostru, acestea au fost factorii de risc și unii factori privind evoluția clinică a maladiei). Rezultatul analizei logistice regresionale este calculul coeficienților de regresie $\beta_0, \beta_1, \beta_2 \dots \beta_i$ din formula:

$$y = \beta_0 + \beta_1 x_1 + \beta_2 x_2 + \dots + \beta_i x_i, \quad (11)$$

unde: $x_1 \dots x_i$ – variabile de prognostic independente; y – logaritmul natural al raportului probabilităților pentru evenimentul studiat.

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

$$P = \frac{e^y}{1 + e^y}, \quad (12)$$

unde e reprezintă constanta matematică, egală cu 2,72.

Curba ROC (Receiver operating characteristics) reprezintă o curbă bidimensională, care exprimă relația dintre sensibilitatea și specificitatea unui test de diagnostic. Curba ROC se construiește luându-se în calcul procentul de cazuri real pozitive (sensibilitate) pe abscisă și procentul de rezultate fals pozitive (specificitate) pe ordonată.

Indicatorul principal de acuratețe de diagnosticare este *aria sub curba ROC*. Scara pentru a descrie aria sub curbă:

- aria $> 0,9$ – excelent;

- $0,9 > \text{aria} > 0,8$ – foarte bun;
- $0,8 > \text{aria} > 0,7$ – bun;
- $0,7 > \text{aria} > 0,6$ – corect (fair);
- $\text{aria} < 0,6$ – modelul se respinge.

2.4. Concluzii la capitolul 2

1. Pentru realizarea obiectivelor trasate, a fost inițiată o cercetare prospectivă, prin combinarea a două tipuri de studii – descriptiv și caz–control, care a inclus 58 de copii cu boală celiacă în lotul de bază și 58 de copii cu malabsorbție intestinală, ca lot de control. Durata medie de stabilire a diagnosticului a constituit ~ 3 ani ($40,67 \pm 3,45$ luni).

2. Diagnosticul clinic a fost confirmat în baza Protocolului Clinic Național *Boala celiacă la copil*, care a inclus metode generale de investigare (chestionare, clinice), precum și examinări de laborator clinic generale și serologice: anticorpii anti-transglutaminază de clasele IgA și IgG, examenul endoscopic și cel morfologic.

3. Datele obținute au fost prelucrate statistic prin metoda regresiei logistice, fiind estimat riscul apariției bolii celiace în funcție de prezența factorilor de risc și a manifestărilor clinice sugestive, iar curba ROC a redat eficiența modelului de triere a pacienților din grupa de risc la nivelul asistenței medicale primare.

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

3.1. Ponderea și factorii de risc în apariția patologiei 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 3.1) [146].

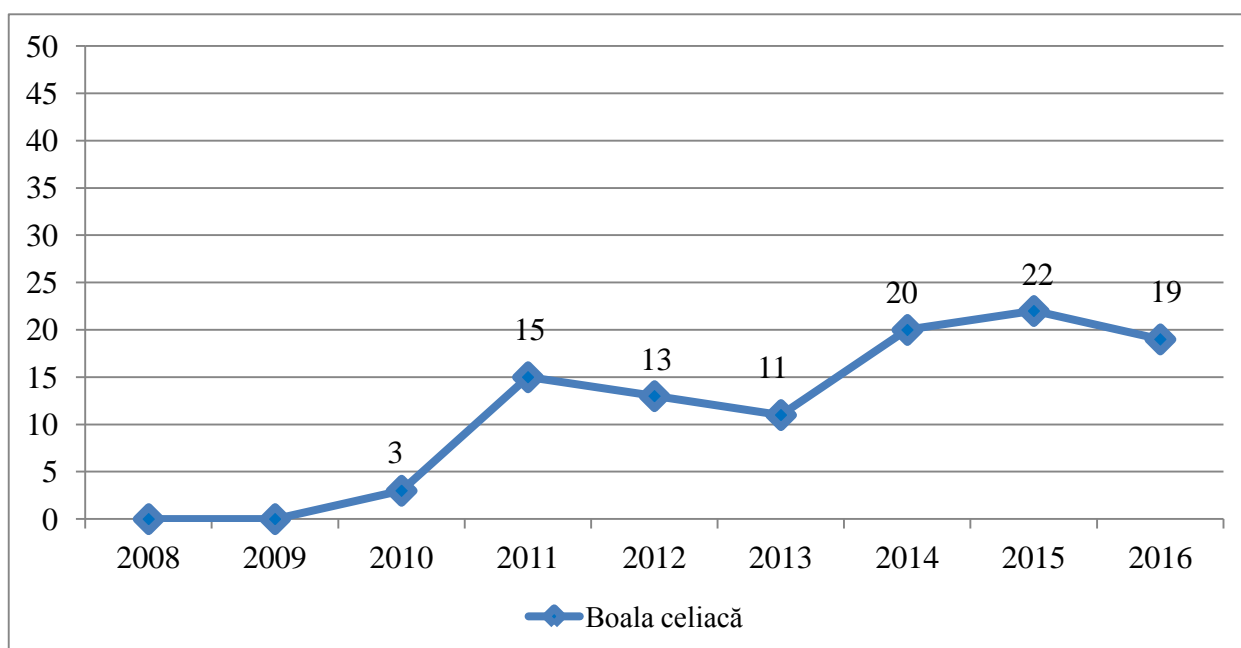


Fig. 3.1. Numărul total al pacienților cu boală celiacă monitorizați în secția de gastroenterologie și hepatologie (2008-2016)

Concomitent, pentru numărul de pacienți externți cu malabsorbție intestinală se remarcă o curbă ondulatorie, deși cu o tendință în creștere în aceeași perioadă de la 199 cazuri (2008) la 321 cazuri (2016), (Figura 3.2):

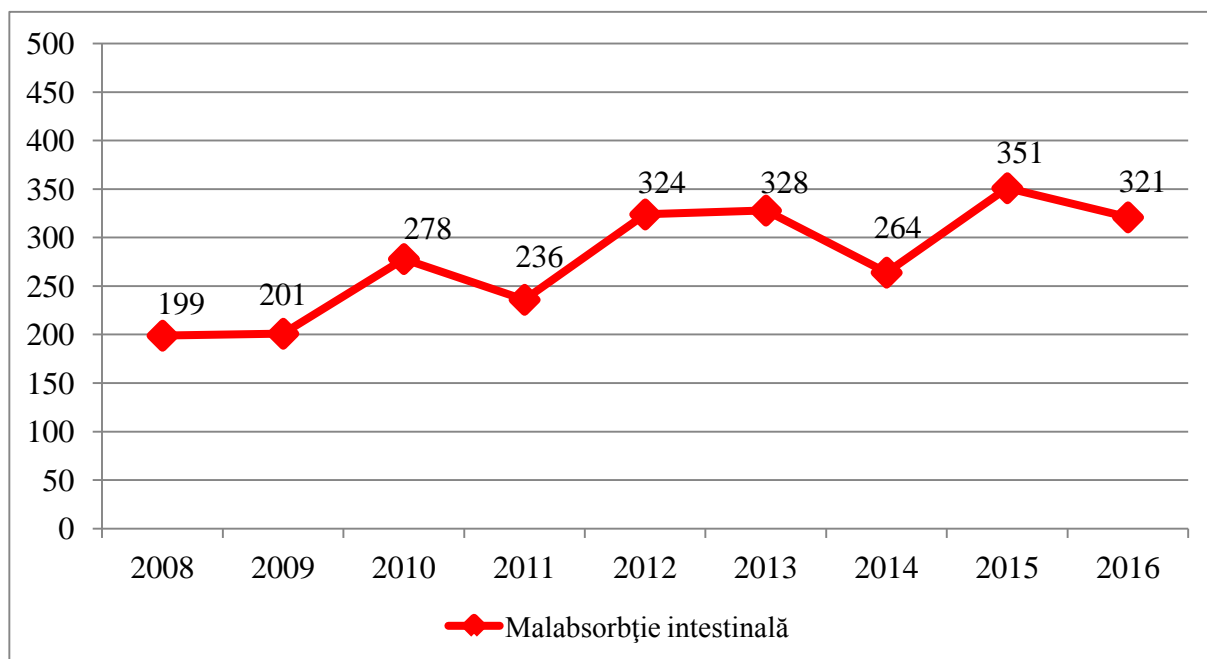


Fig. 3.2. Numărul total al pacienților cu malabsorbție intestinală monitorizați în secția de gastroenterologie și hepatologie (2008-2016)

Printre raioanele care au înregistrat un număr crescut de pacienți cu boală celiacă în studiul dat sunt: Strășeni 9 (15,52%), Chișinău 7 (12,07%), Ialoveni 4 (6,90), câte 3 (5,17%) copii în Bălți, Edineț, Leova, Telenești, Ungheni. Raioanele cu un număr redus de cazuri sunt: Cahul, Călărași, Căușeni, Criuleni, Glodeni și Taraclia – câte 2 (3,45%) cazuri, iar în raioanele Basarabeasca, Briceni, Cantemir, Cimișlia, Comrat, Hâncești, Râbnici, Soroca, Ștefan Vodă, Tighina, Vulcănești – câte 1 (1,72%) caz. Lipsa cazurilor de boală celiacă s-a estimat în Anenii Noi, Ceadâr-Lunga, Fălești, Florești, Nisporeni, Orhei, Sângerei și Șoldănești.

Conform distribuției regionale, au predominat raioanele din zona Centru – 53,45% cazuri, urmate de raioanele din zona Sud – 25,86% cazuri, un număr scăzut de pacienți cu boală celiacă s-a estimat în raioanele din zona Nord – 17,24% cazuri (Figura 3.3).

Cu ajutorul cartogramelor s-a determinat că în zona Nord, conform distribuției în funcție de vârstă, au predominat școlarii mari și mici, iar în raioanele din zona Centru s-a remarcat un număr crescut de cazuri de boală celiacă la preșcolari, îndeosebi în raioanele Criuleni, Hâncești, Strășeni și în mun. Chișinău. Pe când în raioanele din zona Sud, patologia a fost înregistrată la toate categoriile de vârstă, cu o predominare ușoară la preșcolari în Basarabeasca, Cantemir, Ștefan Vodă (Anexa 1).

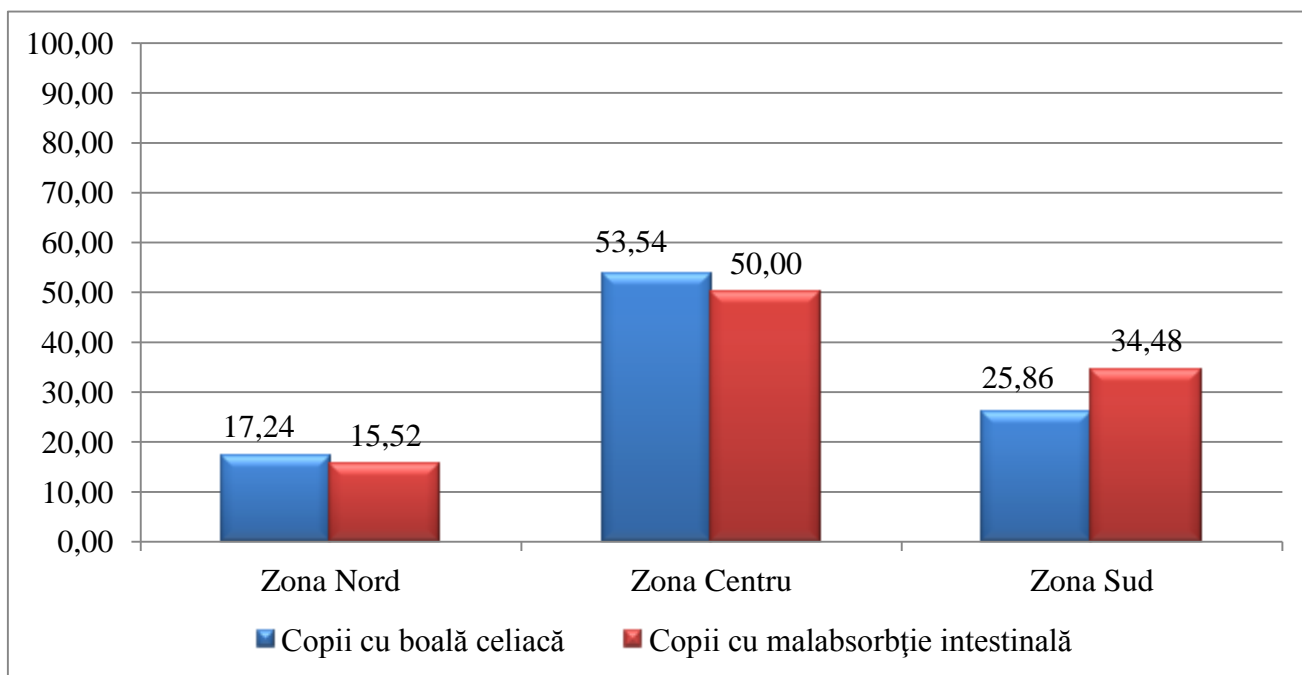


Fig. 3.3. Repartizarea pacienților conform distribuției teritoriale regionale (%)

Conform rezultatelor mai multor studii, repartiția teritorială a bolii celiace se caracterizează prin predominarea cazurilor urbane, astfel, L. White et al. (2013), desfășurând un studiu pediatric pe parcursul a 20 de ani, au remarcat că numărul copiilor din mediul urban a depășit de șase ori rata copiilor din mediul rural [151]. Aceeași ipoteză a fost expusă și în studiul nostru: boala celiacă a predominat în mediul urban (62,07%), comparativ cu cel rural (37,93%), date similare fiind remarcate și în lotul de control, la copiii cu malabsorbție intestinală – mediul urban înregistrat în 58,62% cazuri și cel rural în 41,38% cazuri. În funcție de zona de distribuție a cazurilor cu boală celiacă, s-a evidențiat o predominare a patologiei la nivel urban în zonele Centru și Nord, pe când în zona Sud s-a înregistrat practic un număr echivalent de copii conform mediului de reședință.

Pentru a elucidă ipotezele etiopatogenetice în declanșarea bolii celiace, ne-am propus să cercetăm factorii de risc în apariția patologiei 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). Astfel, dintre factorii de risc nominalizați, în studiul nostru au prezentat semnificație statistică: anamneza eredocolaterală agravată și factorul alimentar (Tabelul 3.1) [150].

Anamneza eredocolaterală compromisă, cu prezența rudelor de gradele I și II cu boală celiacă a fost remarcată la 34,48% copii din lotul celor cu boală celiacă și la 8,62% în lotul de control, cu malabsorbție intestinală. Astfel, rude bolnave de gradul I au fost prezente la 18,97%

copii și rude de gradul II – la 15,52% copii din lotul de bază, iar în cel cu malabsorbție intestinală, 3,45% copii au avut rude de gradul I cu BC și 5,17% – de gradul II.

Tabelul 3.1. Factorii de risc semnificativi evaluați în studiu

Factorii de risc	Lotul A		Lotul B		Total		χ^2	p
	n	%	n	%	n	%		
<i>Anamneza eredocolaterală:</i>								
- 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 gr. I și II cu BC	20	34,48	5	8,62	25	21,55	11,4	<0,001
<i>Factorul alimentar</i>								
<i>Tipul alimentației <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>								
- piure 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

Din cele semnalate s-a constatat că anamneza eredocolaterală pozitivă induce creșterea riscului de dezvoltare a bolii celiace de 5,57 ori (95% ÎI, 1,923-16,181), RR fiind de 1,91.

Un rol important în declanșarea patologiei îi revine factorului alimentar, ce 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 micuții cu boală celiacă 6,53±0,18 luni, iar la copiii cu malabsorbție intestinală – 7,34±0,16 luni. Așadar, s-a stabilit că introducerea prematură a glutenului – până la 6 luni – în alimentația copilului crește riscul de dezvoltare a bolii celiace de 3,29 ori (95% ÎI 1,222-2,498), RR fiind de 1,74.

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

La alimentație artificială s-au aflat 44,83% copii și la alimentație mixtă – 20,69% copii din lotul copiilor cu boală celiacă, iar dintre cei cu malabsorbție intestinală, la alimentație artificială

au fost 27,59% copii și la cea mixtă –15,52%. Deci, s-a determinat că alimentația artificială majorează riscul de dezvoltare a bolii celiace de 5,87 ori (95% Î 1,072-2,384), RR fiind de 1,59.

Distribuția copiilor din subploturile de studiu pe categorii de vârstă și tipul alimentației până la vârsta de 6 luni este redată în figurile 3.4–3.6.

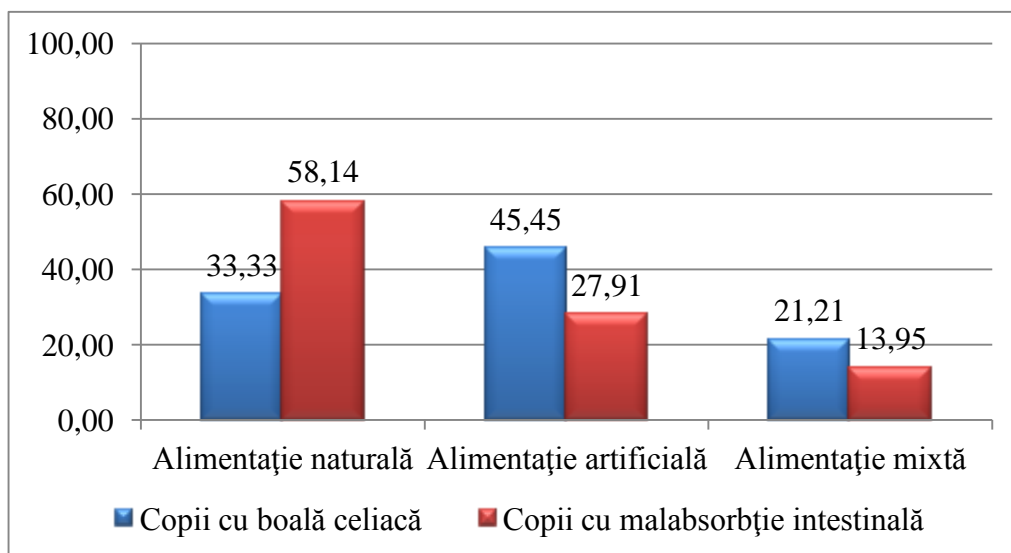


Fig. 3.4. Tipul alimentației până la vârsta de 6 luni la copiii-preșcolari (%)

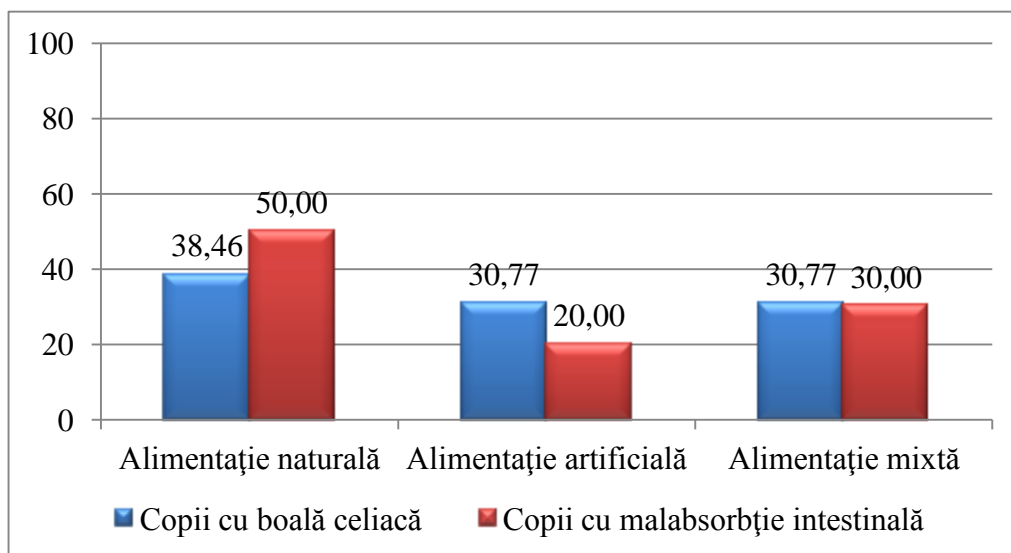


Fig. 3.5. Tipul alimentației până la vârsta de 6 luni la școlarii mici (%)

Diversificarea corectă a alimentației ca timp și componentă a fost inițiată la 53,44% copii cu boală celiacă, comparativ cu 77,58% copii din lotul de control ($p < 0,01$). Conform distribuției pe vârste, în lotul copiilor cu boală celiacă diversificarea corectă a predominat în subplotul școlarii mari – la 83,33%, urmați de școlarii mici – 76,92% și, respectiv, de preșcolari – 33,33% copii (Figurile 3.6–3.7).

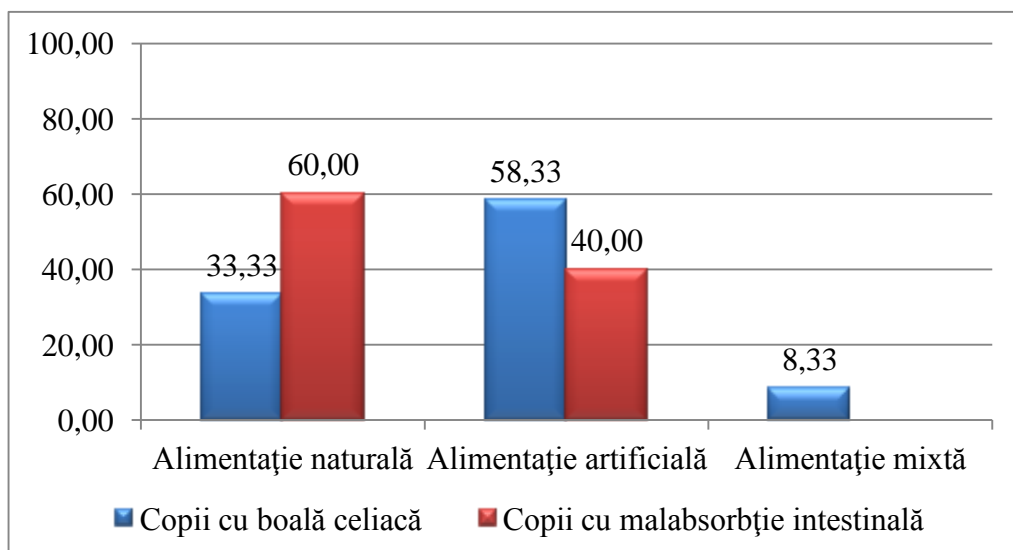


Fig. 3.6. Tipul alimentației până la vârsta de 6 luni la școlarii mari (%)

În funcție de produsul primar introdus în diversificarea alimentației, în lotul copiilor cu boală celiacă au primit terci cu gluten 51,72% copii și piure de legume – 44,83%, iar în lotul de control, 15,52% au primit terci cu gluten și 75,86% piure de legume.

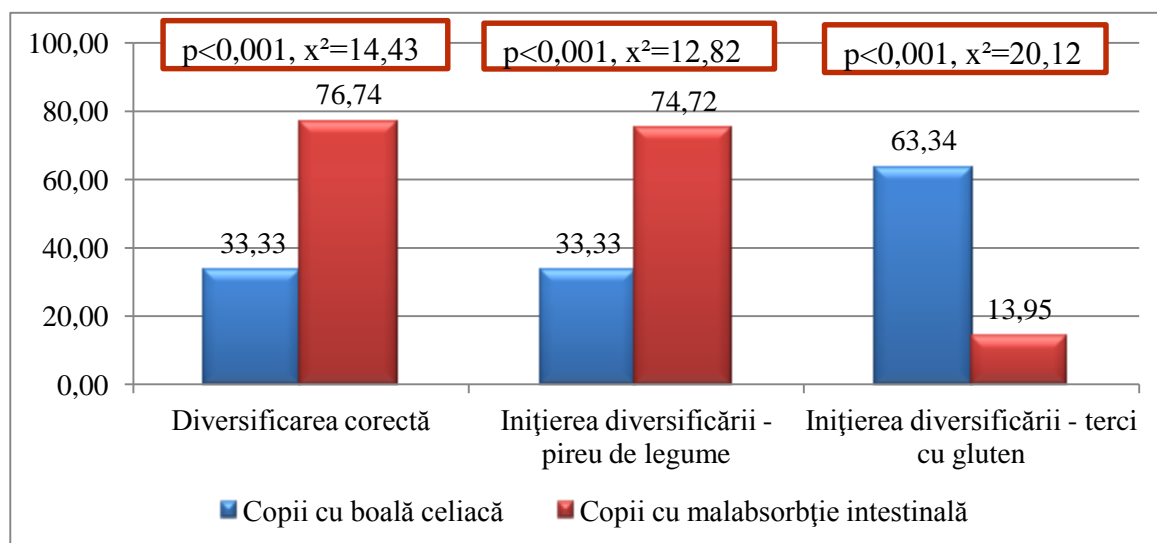


Fig. 3.7. Diversificarea alimentației și produsul primar introdus în diversificare la preșcolari (%).

La compararea loturilor de studiu în funcție de vârstă, s-a determinat că la preșcolarii (63,64%, $p < 0,001$) cu boală celiacă, introducerea primară a terciului cu gluten pentru diversificarea alimentației a servit ca factor de risc în apariția timpurie a patologiei, iar începutul diversificării cu piure de legume la școlarii mici (61,54%) și cei mari (58,33%) a condiționat apariția bolii celiace mai târziu (figurile 3.7–3.8). Deci, 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 de 1,65.

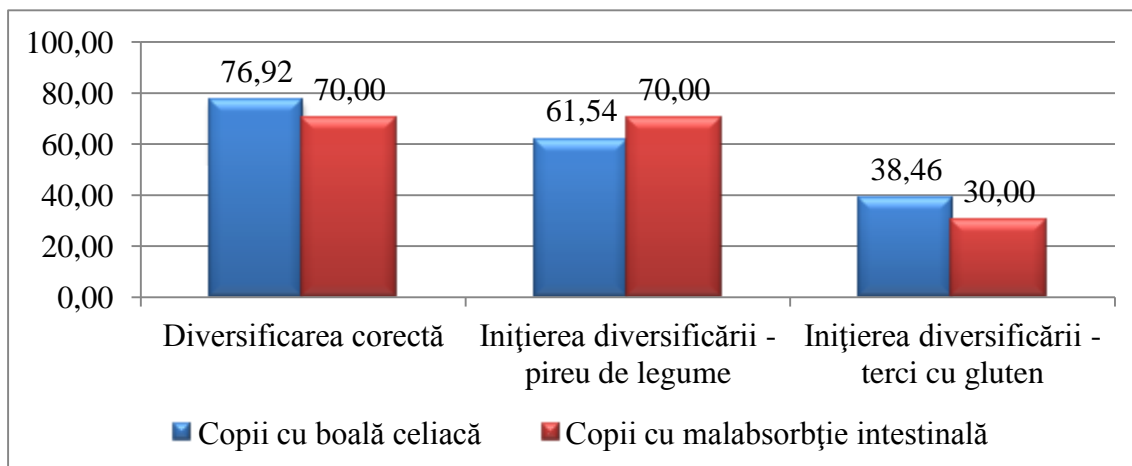


Fig. 3.8. Diversificarea alimentației și produsul primar introdus la școlarii mici (%)

Probabilitatea apariției patologiei, estimată prin prisma factorilor de risc cu rol semnificativ în apariția bolii celiace enumerați anterior, a fost reliefată în figura 3.9.

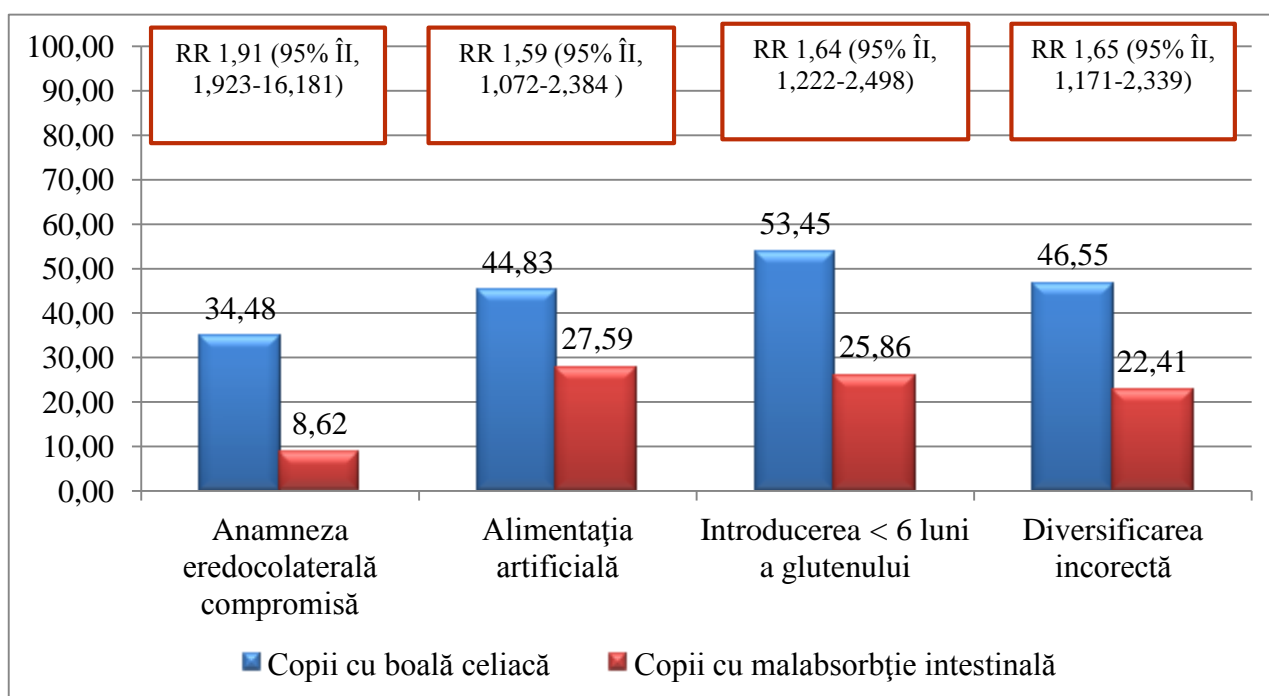


Fig. 3.9. Factorii de risc semnificativi în declanșarea bolii celiace (%)

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

Organizația Mondială de Gastroenterologie (2016) stipulează că boala celiacă forma tipică se caracterizează prin diaree, vome, retard staturoponderal, însă pe parcursul ultimelor două decenii s-a majorat substanțial ponderea formelor atipice, cu diverse manifestări extraintestinale, inducând lacune în diagnosticul precoce al bolii celiace. Această dilemă ne-a ghidat spre cercetarea, pentru prima dată în Republica Moldova, a tabloului clinic al bolii celiace la copii în țara noastră, cu recunoașterea particularităților clinice sugestive de vârstă, departajând acești copii din lotul cazurilor cu malabsorbție intestinală.

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.

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 ~ 8 luni ($9,91 \pm 1,46$ luni), iar cea de stabilire a diagnosticului – ~ 2 ani ($30,73 \pm 2,75$ luni), iar în forma atipică ~ 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 (100,00%) 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, $p < 0,01$ (Tabelul 3.2). 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.

Tabelul 3.2. Formele clinice de prezentare a bolii celiace conform vârstei

Forma clinică	Categorია de vârstă								x ²	p
	2-6 ani		7-11 ani		12-17 ani		Total			
	n	%	n	%	n	%	n	%		
- Tipică	11	33,33	0	0,00	0	0,00	11	18,97	10,28	>0,05
- Atipică	22	66,67	13	100,00	12	100,00	47	81,03		<0,01

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.

Copiii-preșcolari cu boală celiacă au prezentat mai frecvent dureri calificate după intensitate ca *ușoare* – 45,45% cazuri, cu localizare în regiunea mezogastrică – 81,82% ($p < 0,001$), comparativ cu pacienții cu boală celiacă, unde la 55,81% ($p < 0,001$) durerile abdominale practic au lipsit (Tabelul 3.3).

Tabelul 3.3. Caracteristica durerii abdominale la preșcolari (%)

Caracteristici, %	Lotul A	Lotul B	Total	x ²	p
<i>Vome unice</i>	45,45	16,28	28,95	8,66	<0,01
<i>Dureri abdominale:</i>					
- ușoare	45,45	16,28	28,95	14,33	<0,001
- moderate	39,39	27,91	32,89		>0,05
<i>Localizare:</i>					
- mezogastru	81,82	20,93	47,37	27,76	<0,001
- epigastru	3,03	16,28	10,53	3,48	>0,05
- infraabdominale	3,03	11,63	7,89	1,89	>0,05

Școlarii mici cu boală celiacă au invocat dureri abdominale moderate în 69,23% cazuri, resimțite în mezogastru – 69,23% ($p < 0,01$) copii și în epigastru – 53,85%, iar cei cu malabsorbție intestinală aveau dureri abdominale ușoare - 40%, mai frecvent cu localizare infraabdominală – la 60% ($p < 0,05$) copii (Tabelul 3.4).

Tabelul 3.4. Caracteristica durerii abdominale la școlarii mici (%)

Caracteristici, %	Lotul A	Lotul B	Total	x ²	p
<i>Dureri abdominale:</i>					
- ușoare	15,38	40,0	26,09	3,53	>0,05
- moderate	69,23	30,0	52,17		>0,05
<i>Localizare:</i>					
- mezogastru	69,23	10,0	43,48	8,06	<0,01
- epigastru	53,85	40,0	47,83	0,43	>0,05
- infraabdominale	15,38	60,0	34,78	4,96	<0,05

Școlarii mari din lotul de bază au invocat dureri abdominale moderate în 66,67% cazuri, în epigastru – în 83,33% și în mezogastru – în 75,0% ($p < 0,05$), iar școlarii din lotul de control, cu malabsorbție intestinală, au semnalat dureri abdominale ușoare în 60,0% cazuri, resimțite preponderent infraabdominal de către 80% copii (Tabelul 3.5).

Tabelul 3.5. Caracteristica durerii abdominale la școlarii mari (%)

Caracteristici, %	Lotul A	Lotul B	Total	x ²	p
<i>Dureri abdominale:</i>					
- ușoare	33,33	60,0	41,18	1,03	>0,05
- moderate	66,67	40,0	58,82		>0,05
<i>Localizare:</i>					
- mezogastru	75,0	20,0	58,82	4,40	<0,05
- epigastru	83,33	40,0	70,59	3,19	>0,05
- infraabdominale	33,33	80,0	47,06	3,08	>0,05

În lotul preșcolarilor cu boală celiacă, părinții au fost cei care au semnalat exacerbarea durerii după 3-5 ore de la alimentație în 51,52% cazuri, iar la școlarii mici – în 30,77% cazuri, fenomen care s-a dovedit a fi absent la copiii cu malabsorbție intestinală.

Retardul staturoponderal poate fi calificat ca o manifestare clinică a bolii celiace, însă gradul de severitate a acestuia este în raport direct cu durata tergiversării diagnosticului de boală celiacă, fiind considerat, în același timp, o consecință, o complicație, în unele cazuri ireversibilă. Astfel, aprecierea dezvoltării fizice a copilului cu ajutorul curbelor de creștere a taliei și a greutateii, în primii doi ani de viață și la internare, ne-au permis să apreciem prezența malnutriției și momentul de declin al curbei de creștere cu ajutorul indicelui statural și celui ponderal (Tabelele 3.6–3.8) [151]:

Tabelul 3.6. Gradele malnutriției în funcție de indicele statural și cel ponderal la preșcolari (%)

Gradul malnutriției	Conform indicelui statural					Conform indicelui ponderal				
	Lot A	Lot B	Total	x ²	p	Lot A	Lot B	Total	x ²	p
La 1 an:										
- gradul I	36,36	9,30	21,05	8,41	<0,05	6,06	0,00	2,63	2,67	>0,05
- gradul II	3,03	2,33	2,63		>0,05	-	-	-	-	-
La 2 ani:										
- gradul I	48,48	25,58	35,53	11,83	<0,01	51,52	16,28	31,58	10,72	<0,001
- gradul II	9,09	0,00	3,95		>0,05	-	-	-	-	-
- gradul III	3,03	0,00	1,32		>0,05	-	-	-	-	-
Internare:										
- gradul I	63,64	48,84	55,26	18,91	>0,05	69,70	37,21	51,32	26,60	<0,001
- gradul II	27,27	2,33	13,16		<0,001	21,21	0,00	9,21		>0,05

Tabelul 3.7. Gradele malnutriției în funcție de indicele statural și cel ponderal la școlarii mici (%)

Gradul malnutriției	Conform indicelui statural					Conform indicelui ponderal				
	Lot A	Lot B	Total	x ²	p	Lot A	Lot B	Total	x ²	p
La 1 an:										
- gradul I	15,38	20,00	17,39	1,52	>0,05	-	-	-	-	-
- gradul II	0,00	10,00	4,35		>0,05	-	-	-	-	-
La 2 ani:										
- gradul I	23,08	10,00	17,39	1,86	>0,05	0,00	10,00	4,35	1,35	>0,05
- gradul II	0,00	10,00	4,35		>0,05	-	-	-	-	-
Internare:										
- gradul I	15,38	10,00	13,04	1,01	>0,05	30,77	12,50	23,81	1,77	>0,05
- gradul II	7,69	0,00	4,35		>0,05	7,69	0,00	4,76		>0,05

Tabelul 3.8. Gradele malnutriției în dependență de indicele statural și ponderal la școlarii mari (%)

Gradul malnutriție	Conform indicelui statural					Conform indicelui ponderal				
	Lot A	Lot B	Total	x ²	p	Lot A	Lot B	Total	x ²	p
La 1 an:										
- gradul I	16,67	20,00	17,65	0,02	>0,05	-	-	-	-	-
La 2 ani:										
- gradul I	33,33	60,00	41,18	1,25	>0,05	16,67	0,00	11,76	0,94	>0,05
- gradul II	8,33	0,00	5,88		>0,05	-	-	-	-	-
Internare:										
- gradul I	25,00	0,00	17,65	3,86	>0,05	33,33	0,00	33,33	1,03	>0,05
- gradul II	16,67	0,00	11,76		>0,05	33,33	0,00	33,33		>0,05
- gradul III	8,33	0,00	5,88		>0,05	8,33	0,00	8,33		>0,05

La internarea pacienților, în baza indicilor antropometrici, la copiii cu boală celiacă s-a apreciat în 32,76% cazuri talie normală, retard statural prezentau 67,24%, iar conform indicelui ponderal, aveau greutate normală 24,14% copii și retard ponderal 75,86% din ei. Printre copiii

din lotul de control (cu malabsorbție intestinală), 60,34% erau de talie în limitele normei, retard statural prezentau 39,66%, iar conform indicelui ponderal, cu greutate normală conform vârstei erau 66,67%, iar 33,33% copii aveau retard ponderal.

Retard staturoponderal a fost determinat la majoritatea copiilor cu boală celiacă, însă valori semnificative statistic s-au evidențiat la preșcolari, comparativ cu copiii mari (Figurile 3.10–3.11):

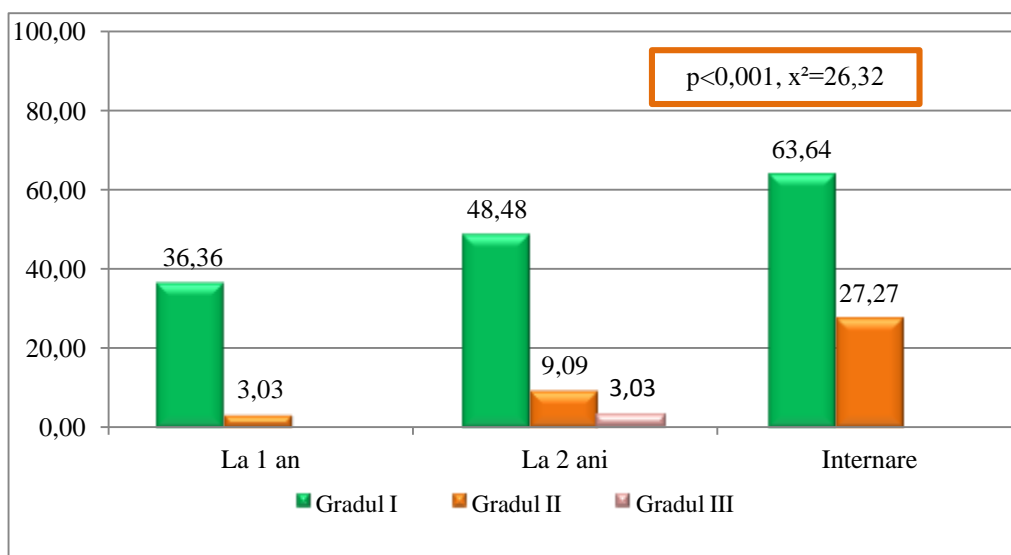


Fig. 3.10. Gradele malnutriției conform indicelui statural la preșcolarii cu boală celiacă (%)

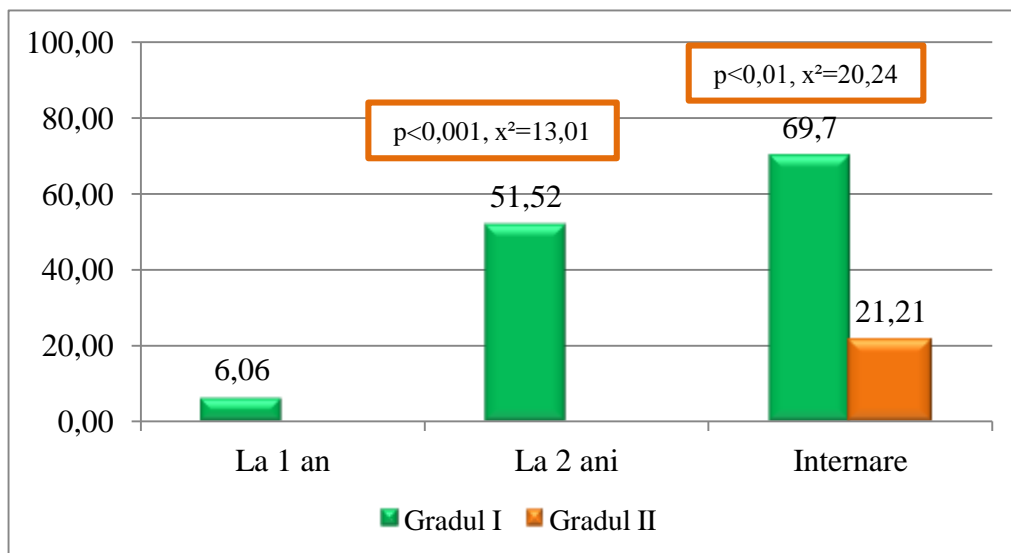


Fig. 3.11. Gradele malnutriției conform indicelui ponderal la preșcolarii cu boală celiacă (%)

Un alt parametru pentru confirmarea retardului fizic a fost precizarea vârstei osoase, prin efectuarea radiografiei radiocarpale, care a semnalat o diferență între vârsta medie biologică și cea osoasă, în special la copiii mari cu boală celiacă, constituind ~2 ani (21,62±2,25 luni), iar la cei cu malabsorbție intestinală – de ~ 4 luni (4,14±1,42 luni). În baza studiului s-a determinat că

la copiii cu boală celiacă, odată cu creșterea, progresează și diferența dintre vârsta biologică și cea osoasă, la preșcolari această diferență a constituit ~1 an ($14,88 \pm 1,54$ luni), iar la copilul mare deja se înregistra cifra de ~3 ani ($36,42 \pm 7,42$ luni), figura 3.12.

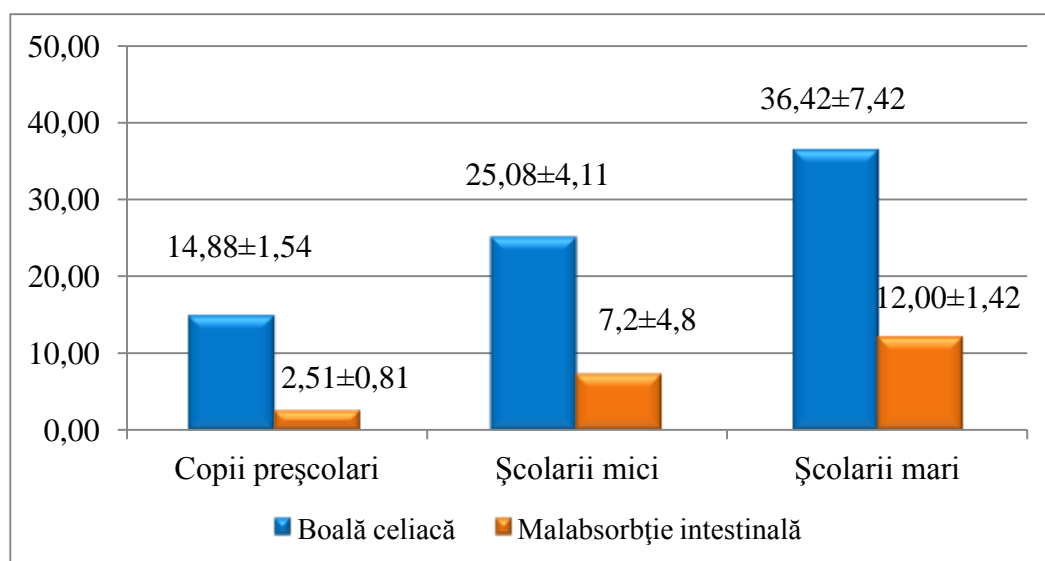


Fig. 3.12. Diferența dintre vârsta biologică și cea osoasă (luni)

Dereglările de scaun. În trecut, boala celiacă era considerată o patologie manifestată la copiii mici exclusiv prin diaree. În studiul dat, conform caracteristicilor scaunului, la copiii cu boală celiacă au predominat scaunele formate – la 56,9%, iar 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 – la 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.

După numărul de scaune, în lotul de bază au predominat 1-2 scaune/zi la 53,54% copii, 3-4 scaune/zi au prezentat 34,48% copii, iar în lotul de control, 1-2 scaune/zi au fost înregistrate la 89,66% copii.

Pentru a obține mai multe date privind caracteristicile scaunului, am efectuat o sinteză mai detaliată pe subploturi 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% (Figura 3.13):

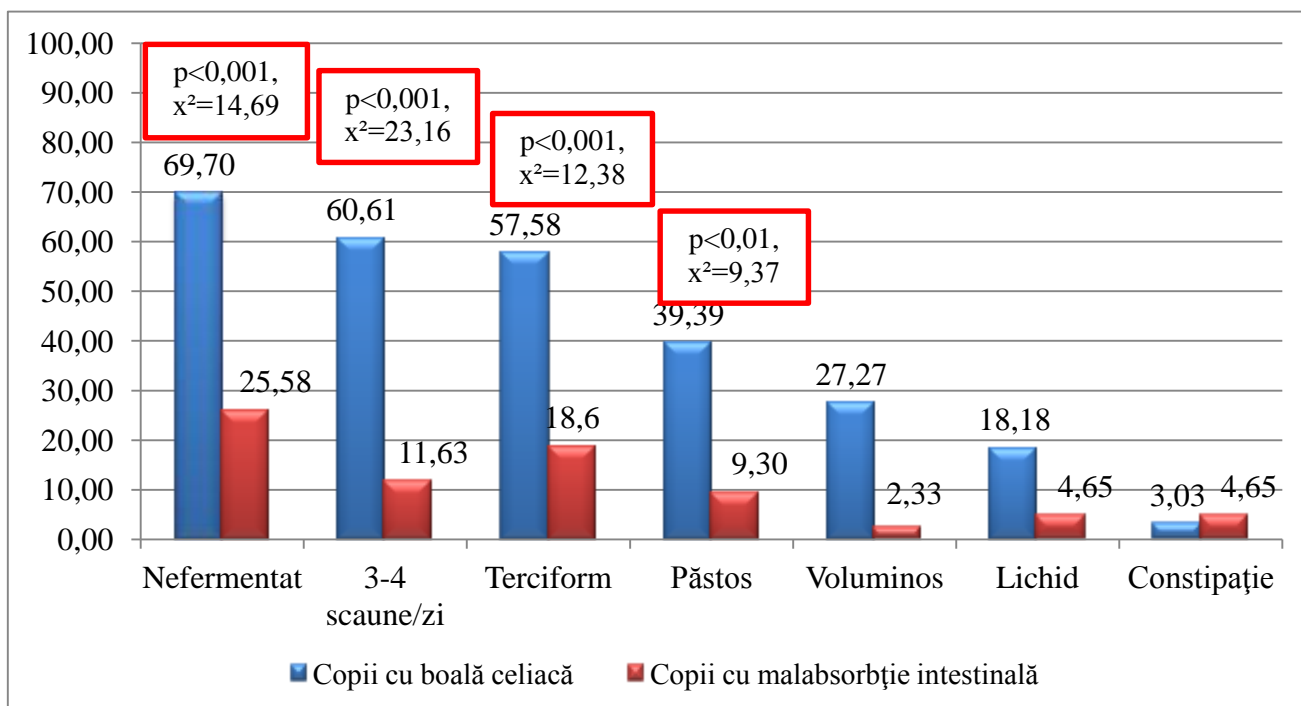


Fig. 3.13. Caracteristicile scaunului la preșcolarii din loturile de studiu (%)

La școlarii mici și cei mari cu boală celiacă au predominat 1-2 scaune/zi în 76,92% și, respectiv, 83,33% cazuri, formate, însă comparativ cu preșcolarii, la aceștia au fost prezente și constipații în 23,08% cazuri la școlarii mici și la 25% copii din sublotul școlarii mari, cu diferențe statistice semnificative, $p < 0,05$.

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 preșcolarii cu malabsorbție intestinală aceste simptome au fost relevate la 34,88% și, respectiv, 2,33% copii.

Dereglarea poftei de mâncare s-a manifestat 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% (Figura 3.14).

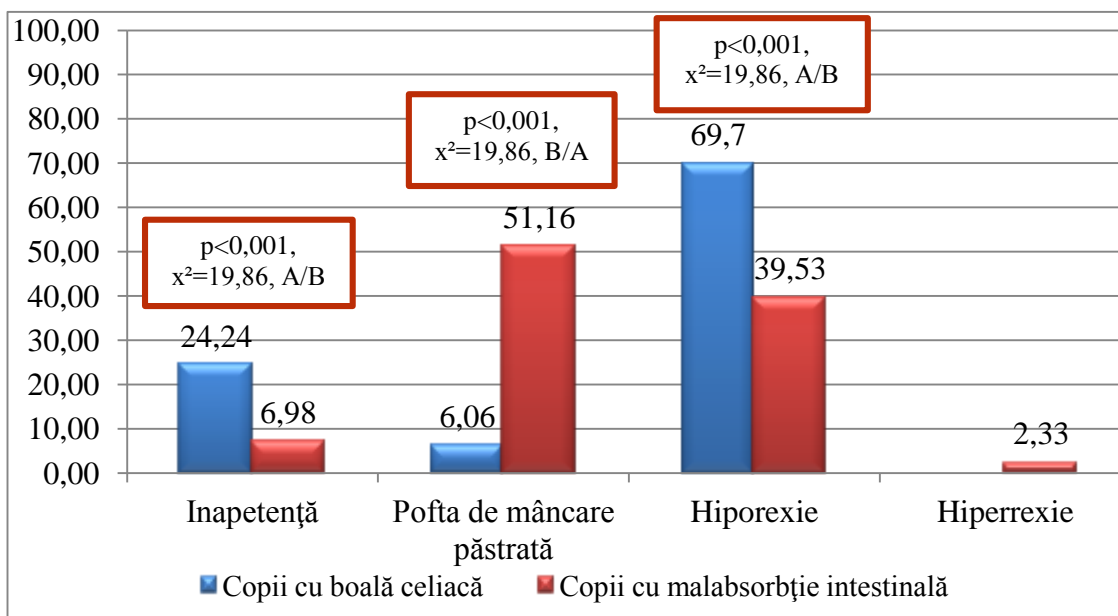


Fig. 3.14. Caracteristica poftei de mâncare la preșcolari (%)

În lotul de bază, școlarii mici cu boală celiacă au prezentat mai frecvent hiperrexie – 30,77% copii, iar școlarii mari au manifestat hiporexie în 33,33% cazuri. În lotul de control, școlarii mici cu malabsorbție intestinală acuzau hiporexie în 40% cazuri, iar 100% din cei mari aveau pofta de mâncare păstrată.

Printre acuzele enumerate de către pacienți, vome unice au fost prezente la 31,03% copii cu boală celiacă, comparativ cu cei din lotul de control – 12,07% cazuri. Diferență statistic semnificativă s-a apreciat la copiii-preșcolari cu boală celiacă, care au prezentat vome unice în 45,45% ($p < 0,01$) cazuri, comparativ cu lotul de control, în care acestea au fost înregistrate în 16,28% cazuri.

În baza celor descrise anterior, manifestările clinice digestive în funcție de vârstă, înregistrate la copiii incluși în loturile de studiu, care au valori semnificative statistic, sunt redată în figura 3.15.

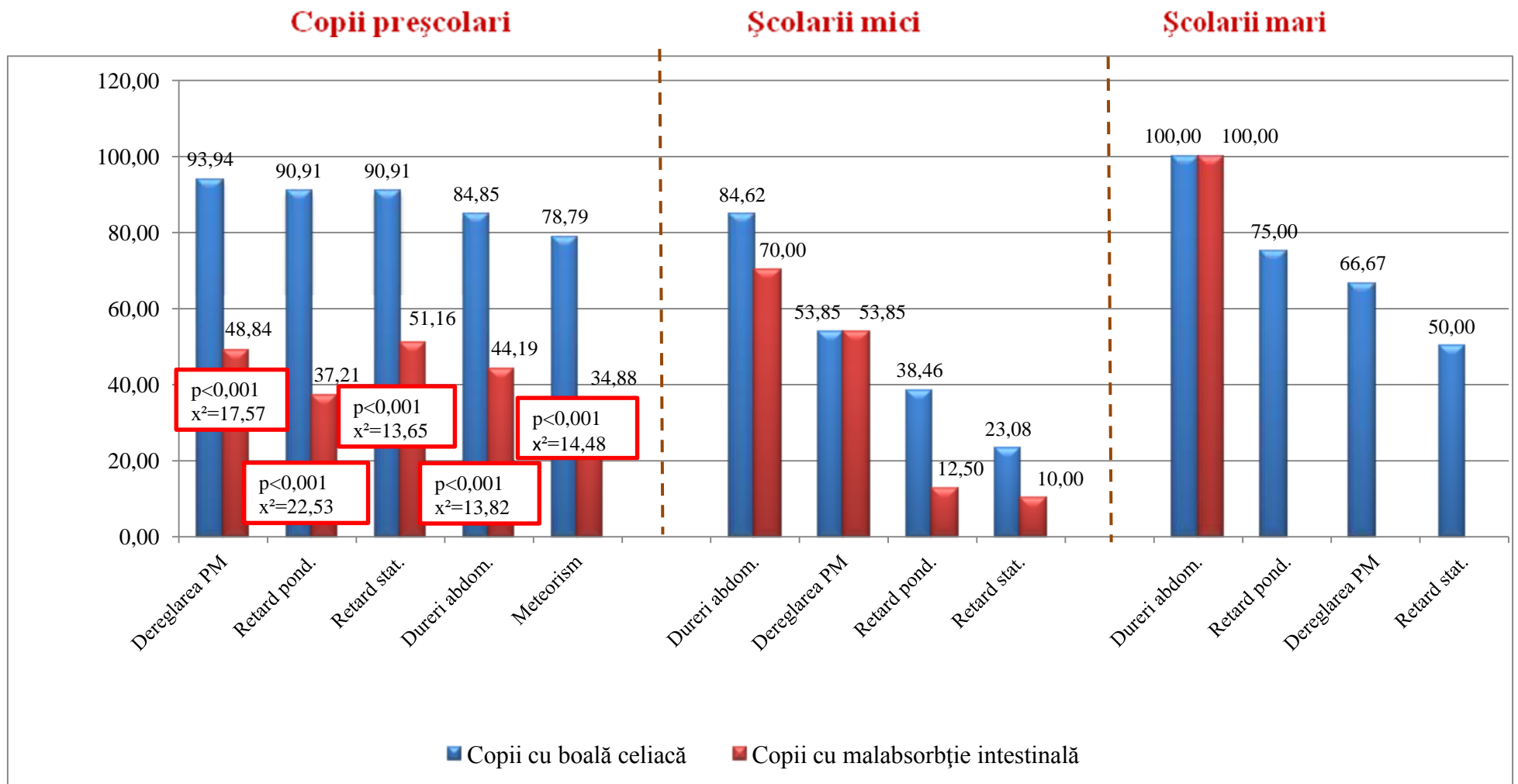


Fig. 3.15. Manifestările clinice digestive în funcție de vârstă la copiii din loturile de studiu (%)

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 3.16.

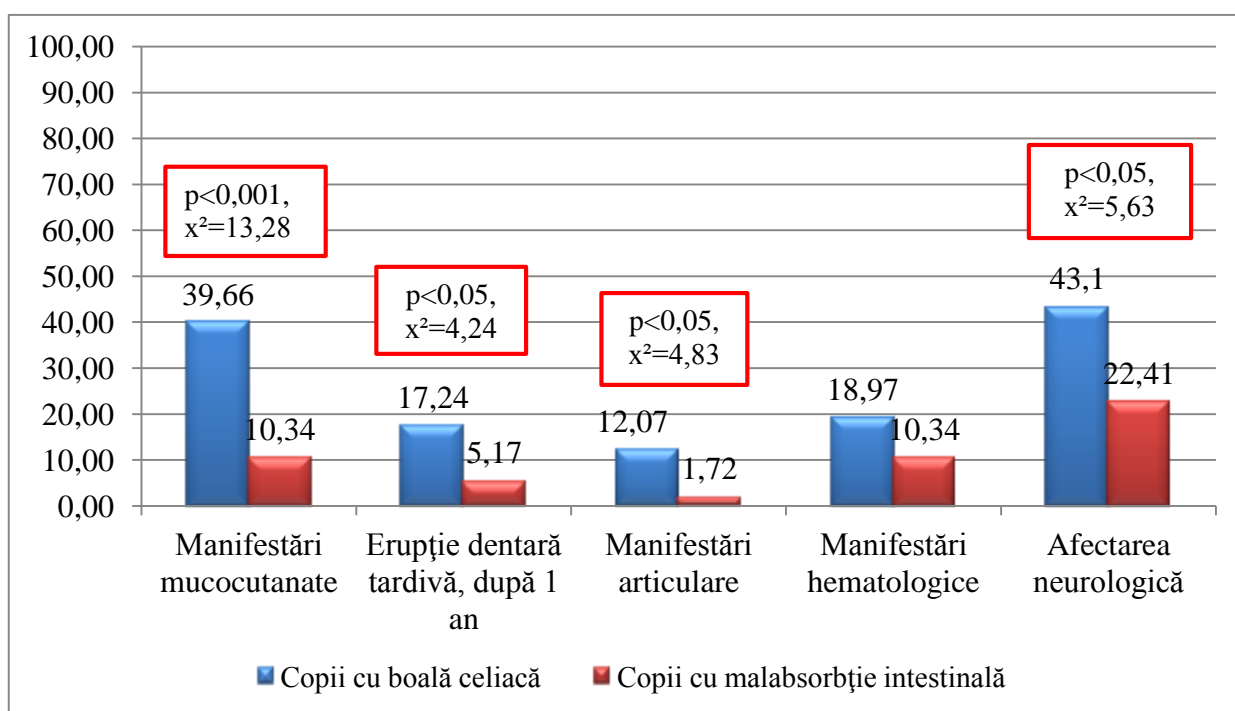


Fig. 3.16. Manifestările clinice extraintestinale la copiii din studiu

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

Manifestările mucocutanate: la preșcolari 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 subploturile 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 (Tabelul 3.9).

Tabelul 3.9. Caracteristica dentară la preșcolarii din loturile de studiu

Caracteristici, %	Copii cu boală celiacă	Copii cu malabsorbție intestinală	Total	x ²	p
Erupție dentară după 1 an	24,24	6,98	14,17	4,49	>0,05
Diți sănătoși	78,79	86,05	82,89	0,69	>0,05
Hipoplazie dentară	-	2,33	1,32	1,97	>0,05
Carie dentară	21,21	11,63	15,79		>0,05

Manifestările articulare au fost mai distincte în studiul dat și au fost remarcate doar la școlarii mari, fiind caracterizate prin artralгии 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.

Un alt reper în evaluarea pacienților luați în studiu a fost aprecierea maladiilor concomitente, acestea fiind reliefate în tabelul 3.10.

Tabelul 3.10. Comorbidități la pacienții cu boală celiacă

Comorbidități	Copii cu boală celiacă							
	2-6 ani		7-11 ani		12-17 ani		Total	
	n	%	n	%	n	%	n	%
Boală de reflux	5	15,15	3	23,08	5	41,67	13	22,41
Gastrită	23	69,7	12	92,31	11	91,67	46	79,31
Duodenită	9	27,27	2	15,38	4	33,33	15	25,86
Pancreatită	13	39,39	5	38,46	7	58,33	25	43,10
Astm bronșic	1	3,03	1	7,69	-	-	2	3,45
Polichistoză renală	1	3,03	-	-	-	-	1	1,72

Luând în considerație diversitatea și multitudinea manifestărilor clinice descrise anterior, ne-am propus să specificăm caracteristicile clinice ale copiilor cu boală celiacă, care s-au

prezentat cu o pondere mai elevată în studiul nostru și pe care le-am evidențiat ca fiind sugestive, în funcție de vârstă, pentru această maladie (Figura 3.17).

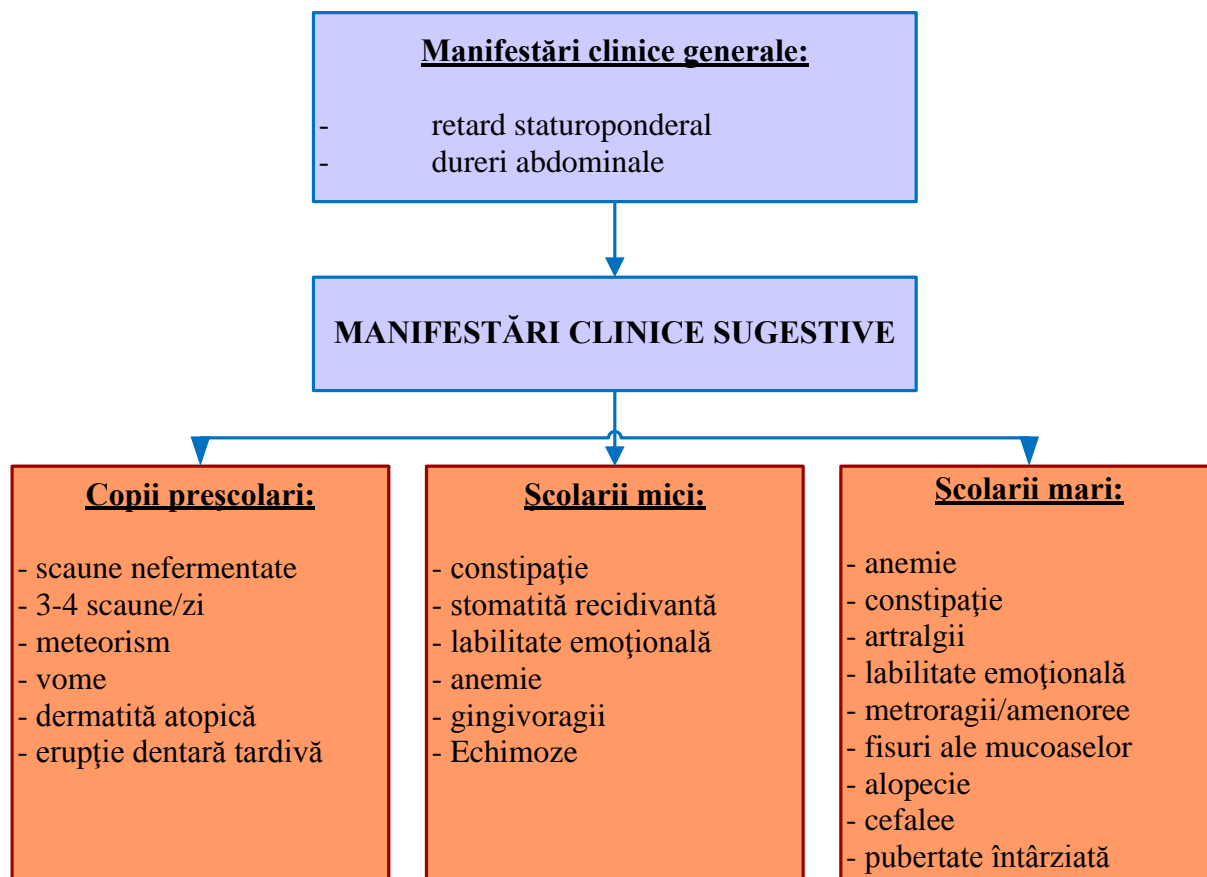


Fig. 3.17. Particularitățile clinice de vârstă ale bolii celiace la copii

Având în vedere cele prezentate, putem afirma că boala celiacă este o patologie sistemică ce afectează nu numai intestinul subțire, ci practic orice alt organ, remarcând importanța evaluării multidisciplinare a copilului, pentru optimizarea managementului de diagnostic precoce al patologiei.

3.3. Algoritmul 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 copiii-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, din cauza 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 gradul

II, vârsta prematură de introducere a glutenului, până la 6 luni) și manifestările clinice sugestive la preșcolari (prezența retardului staturoponderal, 3-4 scaune/zi, preponderent nefermentate, și meteorismul), care au permis elaborarea unui model pentru stabilirea diagnosticului clinic precoce al bolii celiace doar prin examen clinic detaliat (Tabelul 3.11).

Tabelul 3.11. Factorii de risc și manifestările clinice semnificative evaluate prin metoda regresiei logistice

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

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

Pentru a favoriza accesibilitatea acestui model de diagnostic clinic precoce, în special la nivelul asistenței medicale primare, la copiii-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 3.18). Așadar, am stabilit că prezența doar a doi factori din patru este suficientă pentru a putea clasa pacientul ca suspect la boala celiacă, riscul de a dezvolta patologia fiind de 82,67 ori mai mare, comparativ cu copiii care prezintă doar o manifestare. Sensibilitatea testului constituie 97%, iar specificitatea – 72,1%.

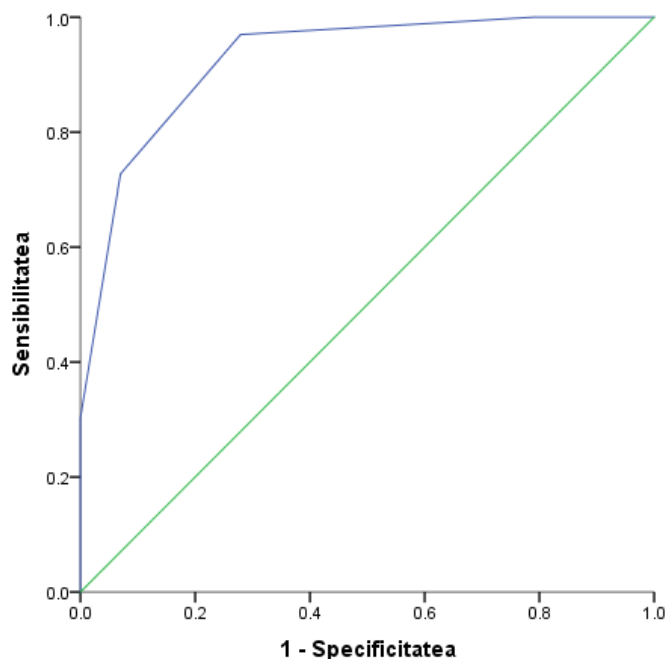


Fig. 3.18. Curba ROC pentru modelul probabilității de identificare a bolii celiace conform factorilor de risc și manifestărilor clinice la preșcolari

Aria inclusă de curba ROC este de 0,934 (95%, ÎI 0,881-0,988), deci modelul elaborat este foarte bun pentru implementare, $p=0,001$.

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 3.12).

Tabelul 3.12. Manifestările clinice sugestive, evaluate prin metoda regresiei logistice

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

În scopul de 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 3.19).

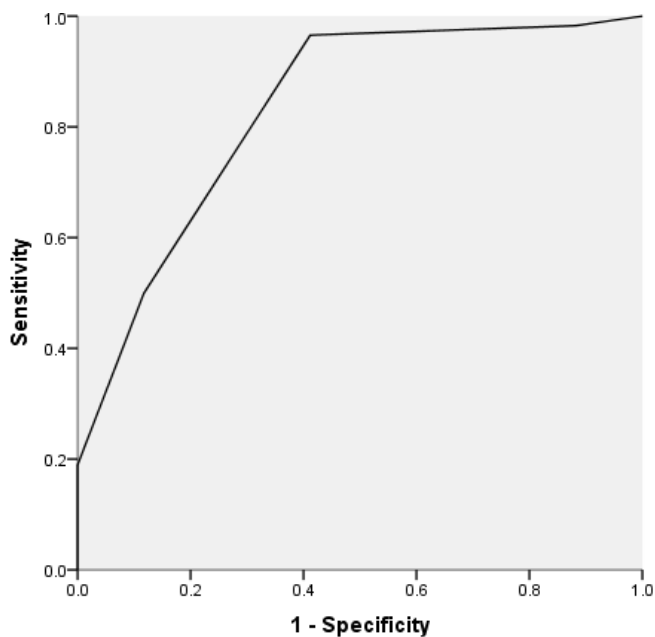


Fig. 3.19. Curba ROC pentru modelul probabilității de identificare a bolii celiace conform manifestărilor clinice sugestive

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, $p=0,001$.

În concluzie putem reitera că algoritmele clinice elaborate pentru preșcolari și copiii cu vârste diferite constituie un scor clinic accesibil și neinvaziv, cu costuri minime, care permite dispensarizarea pacienților și stabilirea timpurie a diagnosticului bolii celiace, favorizând creșterea și dezvoltarea armonioasă a acestor copii, cu minimizarea riscului de invalidizare, cauzat de această patologie.

3.4. Concluzii la capitolul 3

1. Ponderea bolii celiace, conform studiului prezentat, pe parcursul anilor 2010-2016 a prezentat 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 apoi de cele din zona Nord (17%).

2. Factorii de risc determinați în cercetare la copiii cu boală celiacă au fost *anamneza eredocolaterală agravată*, cu prezența rudelor cu boală celiacă de gradul I și/sau gradul II la 34% pacienți, și *factorul alimentar*: introducerea prematură (până la vârsta de 6 luni) a glutenului în alimentația copilului – 53% cazuri, diversificarea incorectă – 46%, alimentația artificială – 44% cazuri.

3. Manifestările clinice predominante în toate subploturile de studiu conform vârstei au fost *durerea abdominală* și *retardul staturoponderal*, iar printre cele sugestive la preșcolari se regăsesc: 3-4 scaune/zi, preponderent nefermentate, meteorism, vome; iar la copiii mari tabloul clinic a fost dominat de manifestări extraintestinale în 66% cazuri, dintre care la 25% copii a fost desemnată doar o manifestare, iar la 41% – două sau mai multe manifestări.

4. Radiografia radiocarpală a semnalat o diferență între vârsta medie biologică și cea osoasă, în special la copiii mari cu boală celiacă, constituind ~2 ani, iar la cei cu malabsorbție intestinală ~ 4 luni, care progresează odată cu creșterea copilului.

5. Algoritmii elaborate pentru diagnosticul clinic precoce la copiii de toate categoriile de vârstă și la preșcolari conțin scoruri clinice accesibile și neinvazive, ceea ce permite trierea pacienților și stabilirea timpurie a diagnosticului clinic de boală celiacă, favorizând minimizarea apariției complicațiilor în timp.

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

4.1. Teste de laborator și screening 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. Examinarea complexă a pacienților, în special la nivelul asistenței medicale primare, suplinită cu teste de laborator, ar permite evitarea lacunelor în diagnosticul precoce al bolii celiace la copii.

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.

Valoarea medie a hemoglobinei și a eritrocitelor, în funcție de vârstă, la copiii cu boală celiacă este redată în tabelul 4.1.

Tabelul 4.1. Valorile medii ale hemoglobinei și ale eritrocitelor

Indicatori	Copii cu boală celiacă			Total
	I sublot	II sublot	III sublot	
Hemoglobina, g/l	115,24±2,02	93,15±3,15	106,58±5,13	108,50±2,07
Eritrocite, ×10 ¹² /l	3,53±0,06	2,96±0,10	3,35±0,17	3,37±0,06

Diferențe statistice semnificative au fost determinate la școlarii mici cu prezența anemiei de gradul II, determinată în 53,58% cazuri ($p < 0,01$), comparativ cu preșcolarii cu boală celiacă, la care în 63,64% cazuri anemia a lipsit. Un număr aproximativ egal de copii au fost înregistrați cu anemie de gradul I – 38,46% preșcolari mici și 33,33% școlari mari. La copiii din lotul de control, cu malabsorbție intestinală, anemia de gradul I s-a atestat în 50% cazuri la școlarii mici și în 60% la cei mari.

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 (Tabelul 4.2).

Tabelul 4.2. Prezența anemiei în funcție de forma clinică a patologiei (%)

Indicatori	Forma clinică		Total	x ²	p
	Tipică	Atipică			
Anemie gr. I	18,18	36,17	32,76	8,06	>0,05
Anemie gr. II	0,00	27,66	22,41		<0,05

Coprograma la copiii cu boală celiacă a desemnat prezența creatoreii prin aprecierea cantitativă a fibrelor musculare nedigerate în cantitate mică la 43,1% copii, moderată – la 41,38%, iar la pacienții cu malabsorbție intestinală a predominat o cantitate moderată în 53,45% cazuri și mică în 32,76% cazuri.

Pentru determinarea steatoreii au fost apreciate cantitativ lipidele din masele fecale: grăsimile neutre și acizii grași. Pacienții cu boală celiacă au înregistrat preponderent grăsimi neutre în cantitate mică în 39,66% cazuri și moderată în 36,21% cazuri, iar o cantitate mică de acizi grași s-a stabilit la 43,1% copii și moderată la 29,31% copii. În lotul pacienților cu malabsorbție intestinală, cantitatea grăsimilor neutre a fost apreciată ca moderată la 31,03% copii și mare – la 53,45% copii, iar cantitatea acizilor grași a fost mică în 20,69% cazuri și moderată în 65,52% cazuri.

La pacienții cu boală celiacă, saponinele au predominat în cantitate moderată la 51,72% copii și mică la 39,66%, fiind remarcate deflexiuni similare și în lotul copiilor cu malabsorbție intestinală, unde această proporție a constituit în cantitate moderată 51,72% și în cantitate mare – 29,31% cazuri.

Prezența celulozei în lotul copiilor cu boală celiacă în cantitate moderată a fost apreciată la 46,55% copii și în cantitate mică la 37,93%, iar la cei cu malabsorbție intestinală a predominat o cantitate moderată a acestora în 74,14% cazuri.

Amiloree în cantitate moderată s-a apreciat la 75,86% pacienți cu BC, iar pe fond de malabsorbție intestinală această distribuție a fost dominată de o cantitate mică la 51,72% copii.

Valoare statistic semnificativă a fost înregistrată la preșcolarii cu boală celiacă cu prezența acizilor grași în cantitate mare la 39,39% ($p < 0,001$), precum și prezența amidonului în cantitate mică la 87,88% ($p < 0,001$) pacienți, comparativ cu copiii cu malabsorbție intestinală.

În funcție de forma clinică a bolii celiace, dintre parametrii coprogramei au prezentat valoare statistic semnificativă prezența în forma tipică în cantitate moderată a fibrelor musculare la 72,73% ($p < 0,05$) copii, a țesutului conjunctiv la 100% ($p < 0,000$) copii, a grăsimilor neutre la 72,73% ($p < 0,05$) și a acizilor grași la 63,64% ($p < 0,05$) copii, comparativ cu forma atipică (Tabelul 4.3).

Tabelul 4.3. Caracteristicile coprogramei la copiii cu boală celiacă

Caracteristica coprogramei	Forma clinică		Total, %	x ²	p
	Tipică, %	Atipică, %			
<i>Fibre musculare</i>					
- mică	9,09	51,06	43,10	10,54	>0,05
- moderată	72,73	34,04	41,38		<0,05
- multă	18,18	4,26	6,90		>0,05
<i>Țesut conjunctiv</i>					
- mică	0,00	34,04	27,59	17,91	>0,05
- moderată	100,00	29,79	43,10		<0,001
- mult	0,00	4,26	3,45		>0,05
<i>Grăsimi neutre</i>					
- mică	18,18	44,68	39,66	7,97	>0,05
- moderată	72,73	27,66	36,21		<0,05
- multă	9,09	21,28	18,97		>0,05
<i>Acizi grași</i>					
- mică	18,18	48,94	43,10	8,22	>0,05
- moderată	63,64	21,28	29,31		<0,05
- multă	18,18	23,40	22,41		>0,05
<i>Saponine</i>					
- mică	9,09	46,81	39,66	10,78	>0,05
- moderată	81,82	44,68	51,72		<0,05
- multă	9,09	0,00	1,72		>0,05
<i>Celuloză</i>					
- mică	27,27	40,43	37,93	1,61	>0,05
- moderată	45,45	46,81	46,55		>0,05
- multă	27,27	12,77	15,52		>0,05
<i>Amidon</i>					
- mică	90,91	72,34	75,86	1,67	>0,05

Probele biochimice efectuate la copiii cu boală celiacă au relevat o creștere ușoară a nivelului mediu al ALT, în special la școlarii mici – de 32,69±3,89 U/L (N=33 U/L) și la cei mari – 35,33±4,90 U/L (N=33 U/L). De asemenea, a fost înregistrat un nivel mediu de calciu la limita inferioară de 2,20±0,02 mmol/l (N = 2,20-2,60 mmol/l) la preșcolari (Tabelul 4.4).

Tabelul 4.4. Caracteristicile indicatorilor biochimici la copiii cu boală celiacă

Indicatori	Categoriile de vârstă		
	2-6 ani	7-11 ani	12-17 ani
Proteina, g/l	66,69±1,00	69,08±1,40	71,4±1,67
Bilirubina, μmol/l	9,26±0,39	10,20±0,70	9,93±0,47
ALT, U/L	27,18±2,04	32,69±3,89	35,33±4,90
AST, U/L	31,58±3,09	30,62±2,45	28,17±4,11
Fosfataza alcalină, U/L	224,12±21,95	211,54±28,29	194,33±18,08
Amilaza, U/L	34,21±3	44,23±5,85	54,75±5,39
Calciu, mmol/l	2,2±0,02	2,23±0,03	2,28±0,05
Fosfor, μmol/l	1,69±0,01	1,62±0,04	1,60±0,08
Fier, mcmol/l	16,44±0,97	12,62±1,74	13,61±0,27
Glucosa, mmol/l	4,25±0,13	4,18±0,17	4,53±0,93

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. La pacienții cu malabsorbție intestinală, acest indicator a fost în limitele normei. Concentrația serică a complexelor imune circulante (CIC) la pacienții cu boală celiacă a constituit 58,88±2,46 UDO, iar în lotul copiilor cu malabsorbție intestinală – 37,74 ±2,04 UDO (Tabelul 4.5).

Tabelul 4.5. Caracteristicile indicatorilor imunologici la copiii cu boală celiacă

Indicatori	Categoriile de vârstă		
	2-6 ani	7-11 ani	12-17 ani
CIC, UDO	56,39±2,98	66,08±6,76	57,92±4,46
IgA, g/L	0,93±0,09	1,33±0,11	1,30±0,16
IgE, g/L	44,61±3,33	45,85±2,55	51,67±6,23
T3, ng/ml	0,98±0,05	0,64±0,08	1,09±0,08
T4, ng/ml	5,84±0,24	6,55±0,62	6,03±0,51
TSH, mIU/ml	2,24±0,22	2,00±0,33	2,49±0,17

Testele serologice specifice, cu aprecierea anticorpilor anti-transglutaminază de clasele IgA și IgG, obligatorii pentru confirmarea bolii celiace la copii au prezentat următoarele valori (Tabelele 4.6–4.8):

Tabelul 4.6. Valoarea anticorpilor anti-transglutaminază la preșcolari

Anticorp	Copii cu boală celiacă	Copii cu malabsorbție intestinală	x ²	p
TTG Ig A				
- <10 U/ml	21,21	100,00	51,49	<0,05
- <100 U/ml	60,61	0,00		<0,05
- >100 U/ml	18,18	0,00		<0,05
TTG IgG				
- <10 U/ml	24,24	100,00	48,54	<0,05
- <100 U/ml	72,73	0,00		<0,05
- >100 U/ml	3,03	0,00		>0,05

Tabelul 4.7. Valoarea anticorpilor anti-transglutaminază la școlarii mici

Anticorp	Copii cu boală celiacă	Copii cu malabsorbție intestinală	x ²	p
TTG Ig A				
- <10 U/ml	15,38	100,00	16,21	<0,05
- <100 U/ml	61,54	0,00		<0,05
- >100 U/ml	23,08	0,00		<0,05
TTG IgG				
- <10 U/ml	23,08	100,00	13,60	<0,05
- <100 U/ml	76,92	0,00		<0,05
- >100 U/ml	-	-		-

Tabelul 4.8. Valoarea anticorpilor anti-transglutaminază la școlarii mari

Anticorp	Copii cu boală celiacă	Copii cu malabsorbție intestinală	x ²	p
TTG Ig A				
- <10 U/ml	8,33	100,00	12,98	<0,05
- <100 U/ml	16,67	0,00		<0,05
- >100 U/ml	75,00	0,00		<0,05
TTG IgG				
- <10 U/ml	25,00	100,00	7,96	<0,05
- <100 U/ml	50,00	0,00		<0,05
- >100 U/ml	25,00	0,00		<0,05

Prezența anticorpilor anti-TTG de clasa IgA cu valori de peste 100 U/ml la 75,00% ($p < 0,01$) din școlarii mari a demonstrat diferențe statistice, comparativ cu preșcolarii, printre care s-au înregistrat 18,18% copii, și cu școlarii mici – 23,08% copii.

Conform vârstei, valoarea medie a anticorpilor anti-TTG de clasa IgA la internare 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 anticorpul 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 (Figurile 4.1–4.2).

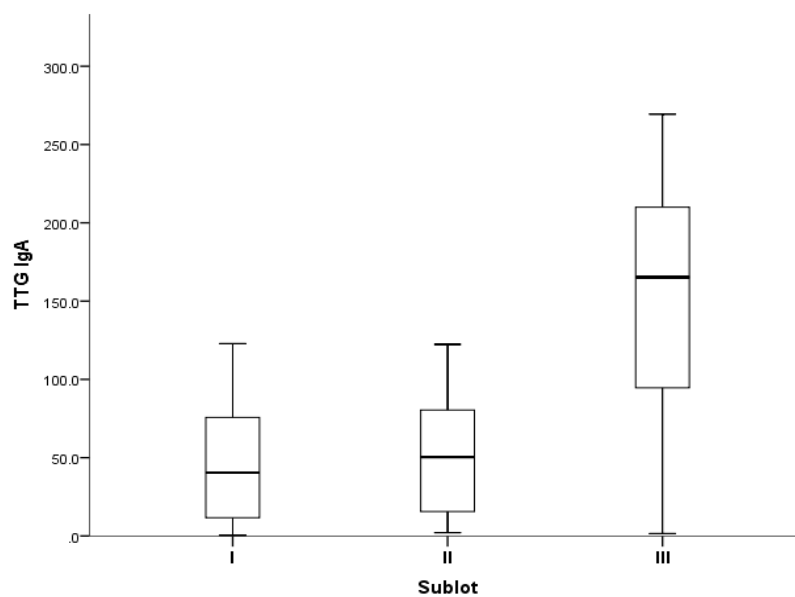


Fig. 4.1. Valoarea anticorpilor anti-transglutaminază de clasa IgA conform vârstei la copiii cu boală celiacă (U/ml)

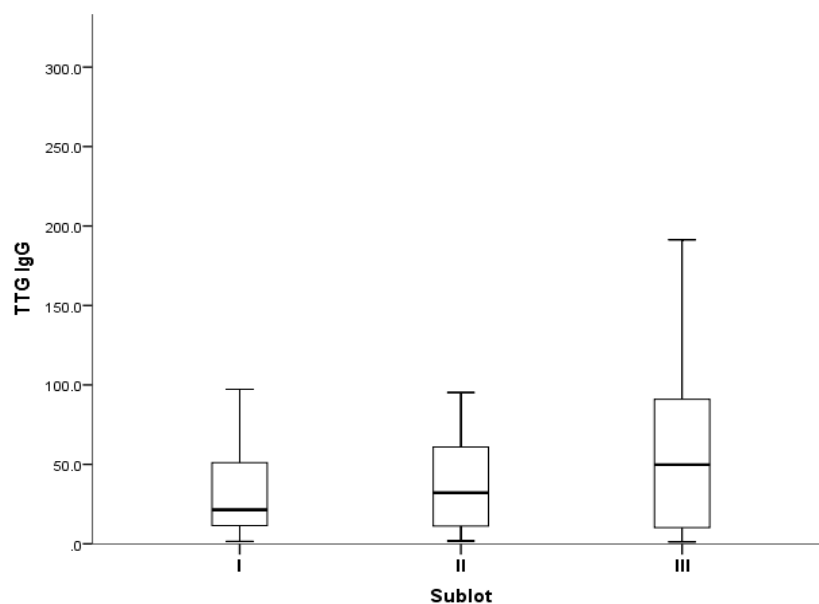


Fig. 4.2. Valoarea anticorpilor anti-transglutaminază de clasa IgG conform vârstei la copiii cu boală celiacă (U/ml)

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

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 U/ml pentru anticorpul anti-TTG de clasa IgA și 7 U/ml pentru anticorpul anti-TTG de clasa IgG. Aceste valori asigură o sensibilitate de 82,76% pentru nivelul de anticorpul anti-TTG de clasa IgA și de 77,59% pentru anti-TTG de clasa IgG, iar specificitatea obținută este de 100% și, respectiv, 98,28% pentru anticorpul anti-TTG de clasa 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 (Figura 4.3).

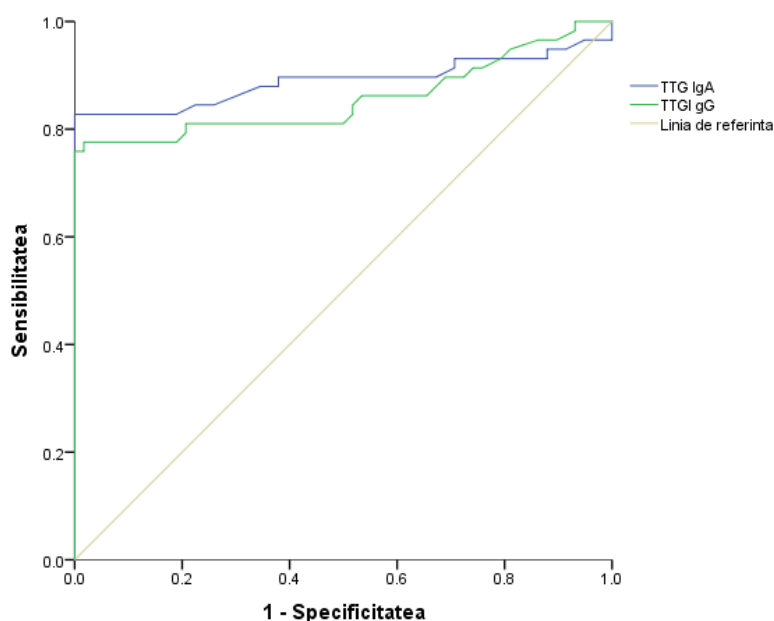


Fig. 4.3. Curba ROC a modelului probabilității de identificare a bolii celiace conform testelor serologice specifice (anticorpul anti-TTG de clasele IgA și IgG)

Pentru o analiză mai detaliată a anticorpilor anti-transglutaminază tisulară, care sunt esențiali în stabilirea diagnosticului de boală celiacă, ne-am propus să evaluăm corelația acestora cu vârsta copiilor și cu forma clinică de prezentare a maladiei (tabelul 4.14), însă nu au fost stabilite valori statistice semnificative (Tabelul 4.9).

Tabelul 4.9. Valoarea anticorpilor anti-transglutaminază (U/ml) în funcție de forma clinică a bolii

Anticorpul	Forma tipică		Forma atipică		Total		x ²	p
	n	%	n	%	n	%		
anti-TTG IgA								
- <10 U/L	1	9,09	10	19,15	11	18,97	5,55	>0,05
- <100 U/L	9	81,82	20	42,55	29	50,00		>0,05
- >100 U/L	1	9,09	17	36,17	18	31,03		>0,05
anti-TTG IgG								
- <10 U/L	2	18,18	12	25,53	14	24,14	0,32	>0,05
- <100 U/L	8	72,73	32	68,09	40	68,97		>0,05
- >100 U/L	1	9,09	3	6,38	4	6,90		>0,05

Pacienții cu forma tipică a bolii au prezentat o valoare medie a anticorpilor anti-transglutaminază de clasa IgA de 50,50±10,71 U/ml și IgG de 35,1±12,70 U/ml, iar în forma atipică, aceste valori au constituit 77,7±10,46 U/ml și, respectiv, 43,2±6,48 U/ml (N < 10 U/ml).

4.2. Particularități endoscopice și histologice

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.

Conform distribuției în funcție de vârstă, la preșcolarii cu boală celiacă mai frecvent a fost descrisă o mucoasă eritematoasă – 81,82% cazuri, mucoasă hiperplazică la 30,3% și palidă la 15,15%. Examenul endoscopic la școlarii mici a înregistrat mucoasă eritematoasă în 92,31% cazuri, mucoasă hiperplazică – în 30,77% cazuri, iar la 15,38% copii s-a remarcat rețeaua vasculară dezorganizată. Școlarii mari au prezentat mai frecvent o mucoasă hiperplazică – 75,0% cazuri și dezorganizarea rețelei vasculare în 25,0% cazuri.

În studiul dat s-a remarcat o valoare statistic semnificativă la școlarii mari în prezența mucoasei hiperplazice – 75,0% (p<0,05) copii, comparativ cu preșcolarii – 30,30% și școlarii mici – 30,77% cazuri (Tabelul 4.10).

Tabelul 4.10. Particularități endoscopice la copiii cu boală celiacă (%)

Particularități endoscopice	Categoria de vârstă				x ²	p
	2-6 ani	7-11 ani	12-17 ani	Total		
Mucoasă palidă	3,03	0,00	0,00	1,72	0,77	>0,05
Mucoasă eritematoasă	81,82	92,31	91,67	86,21	1,24	>0,05
Mucoasa hiperplazică	30,30	30,77	75,00	39,66	7,90	<0,05
Dezorganizarea rețelei vasculare	3,03	15,38	25	10,34	5,03	>0,05

Examenul histologic a reliefat particularitățile arhitectonice și morfofuncționale ale mucoasei duodenale și jejunale, în funcție de locul de colectare a biopsiei și de subloturile de vârstă a copiilor cu boală celiacă, în raport cu particularitățile de normă convențională (Figura 4.4).

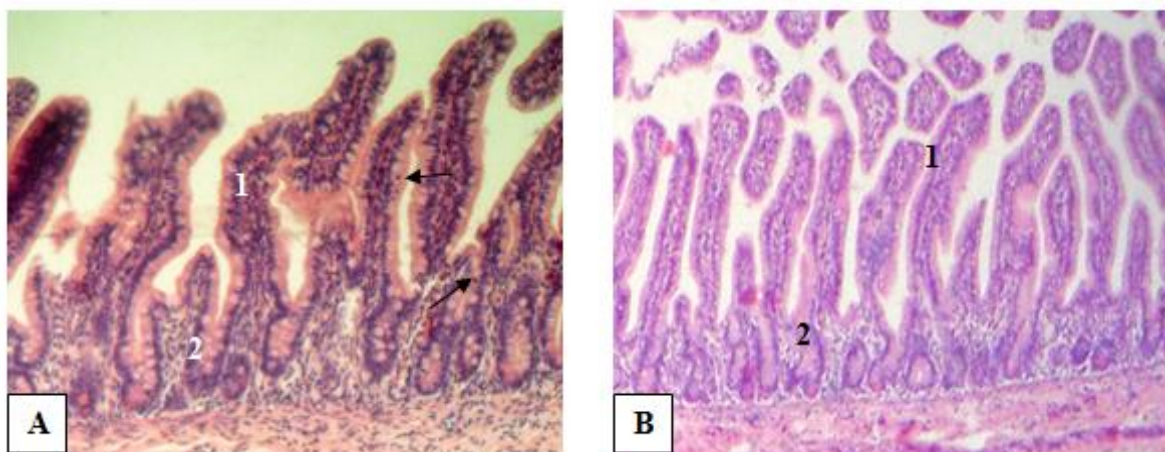


Fig. 4.4. Varianta de normă convențională cu raport de $3,07 \pm 0,03/1$ și $5,04 \pm 0,03/1$ unde: 1 – aspectul vilos bine determinat, degetiform; 2 – cripte;

A – segmentul duodenal distal, mucoasa cu componentă discretă celulară limfocitară, plasmocite, eozinofile unice, limfocite unice intraepiteliale la nivelul unor vilozități și cripte, $\times 75$, colorație H&E;

B – segmentul proximal al jejunului cu aspect vilos mai suplu, discreție celulară mult mai redusă, absența limfocitelor intraepiteliale, $\times 25$, colorație H&E

Structurile vilozitare au manifestat modificări de formă, volum, variații ale raportului dintre limfocitele intraepiteliale și enteriocite (LIE/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. Particularități minime sau la limita normei echivalente ca *Marsh 0* au fost atestate în 11 (15,49%) cazuri. Acestea erau caracterizate de o morfologie discretă prin îngroșări nesemnificative ale vilozităților pe contul mucoasei, de prezența unei variații a raportului *vilozitate/criptă* în limitele de 2,9-3,1/1 criptă în zona duodenului, pe când unele biopiate s-au remarcat prin aspecte incerte de alungire ușoară a

unor cripte solitare, fiind considerată ca variantă în limitele normei, similare cu cele de la nivelul jejunului, caracterizate printr-o arhitectonică de normă. La nivelul mucoasei se atesta o accentuare nesemnificativă a componentei celulare, caracterizată prin limfocite, plasmocite, granulocite de origine eozinofilă unice sau în grupuri mici de 2-3 eozinofile. Numărul de limfocite intraepiteliale frecvent era sub nivelul $\leq 4-5/20$ enterocite (figura 4.5) sau de $\leq 16-20/100$ enteriocite. În unele cazuri se atesta o celularitate mai accentuată la nivelul laminei mucosale, unele vilozități fiind ușor deformate, cu persistarea unui raport Vt/Cr de normă sau la limita normei estimate în lotul de control.

Comparativ cu particularitățile atestate și clasate ca Marsh 0, în 14 (19,71%) cazuri s-a atestat o altă morfologie cu unele semnificații morfofuncționale de formă și ale componentei celulare, fiind clasate ca *Marsh 1*. Modificările morfologice din acest stadiu s-au caracterizat prin aspecte ușor deformate, cu celularizare a mucoasei în limitele de 22-35 celule, reflectând o limfocitoză moderată generalizată la nivelul lamei mucosale, pe când în câteva câmpuri de vedere era cu mult mai accentuată în bioptatele de la nivelul jejunului, cu predilecție la copiii cu vârsta între 11 și 17 ani. Raportul vilozitate/criptă în general se păstra la limita normei de 2,9-3/1, totuși, în zonele apicale se observa prezența neuniformă a unei aplatizări a enterocitelor (Figura 4.6). Raportul dintre limfocite și enterocite la nivelul învelișului epitelial în stadiul respectiv a variat de la caz la caz și de la vilozitate la vilozitate, în unul și același biopat, în limitele de $\leq 5-6:20$ enterocite, mai frecvent în zonele apicale, ce a constituit un număr de 20-25/100 enterocite.

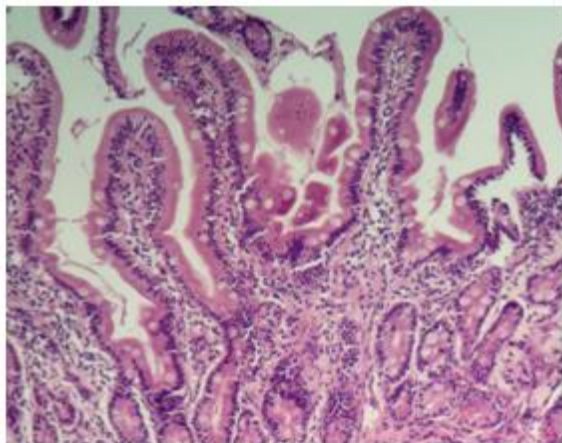


Fig. 4.5. Mucoasa intestinului proximal cu morfologie a stadiului *Marsh 0*:
- mucoasa intesinului la limita normei,
× 75, colorație H&E

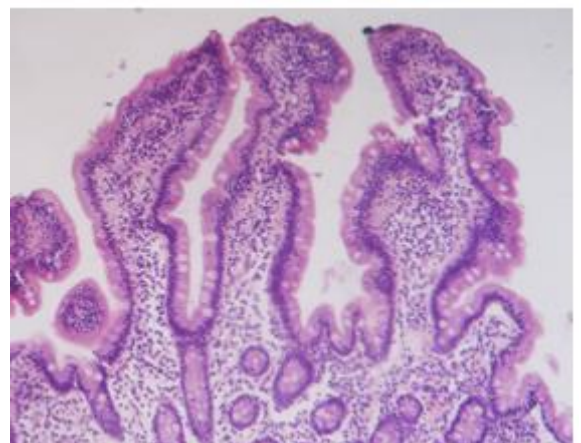


Fig. 4.6. Mucoasa jejunului cu morfologie a stadiului *Marsh 1*:
- infiltrație difuză a mucoasei,
- prezența aplatizării epitelului vilozitar apical, × 75, colorație H&E

Un alt grup de particularități morfologice atestate în 12 (16,9%) cazuri a cuprins prezența dereglărilor arhitectonicii mucoasei, caracterizate prin vilozități de formă variată, diminuate în lungime și ușor hipertrofice, cu deviații în lățime, cu o stromă celularizată corespunzător diferitor nivele ale stadiului *Marsh 1*, dar fiind prezentă hiperplazia criptelor cu aspecte proliferative, focare celular-epiteliale, fiind clasate ca stadiu *Marsh 2* (Figura 4.7).

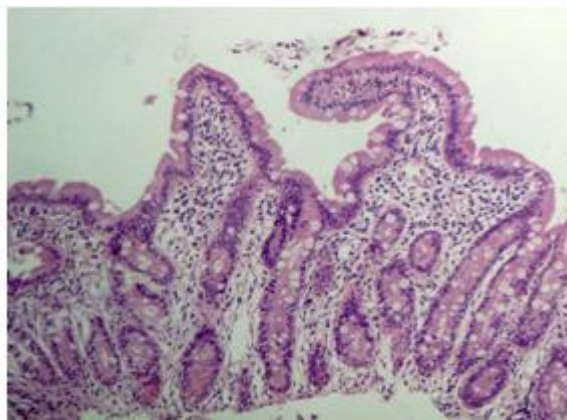


Fig. 4.7. Mucoasa duodenului, stadiul *Marsh 2*:

- diminuarea vilozităților
 - hiperplazia criptelor,
- ×75, colorație H&E

Componenta celulară la nivelul laminei mucosale s-a manifestat generalizat, dar totuși mai accentuat la nivelul vilozităților deformate și reduse în lungime, raportul vilozitate/criptă fiind în medie de 2,5-2/1. Numărul de limfocite intraepiteliale de asemenea a fost variat între vilozități, cu un raport $\geq 6-7/20$ enterocite în duoden și de $\geq 7-8/20$ enterocite în jejun și selectiv de 24-29/100. Totuși, epiteliul se caracteriza printr-un aspect diferențiat în marea majoritate a vilozităților, fiind mai puțin aplatizat. Raportul respectiv, în opinia noastră, este deja un raport sugestiv pentru boala celiacă, opinie menționată și de alții cercetători [Fei Bao et al., 2012].

O altă particularitate a modificărilor morfologice cu o incidență de 34 (47,88%) cazuri a fost tipul *Marsh 3*. În acest stadiu, explorările histologice au relevat particularități de deformare și aplatizare a mucoasei, distructive infiltrativ-celulare și în divers raport proliferativ-epiteliale (Figurile 4.9–4.14), totodată constatându-se și diverse variații în funcție de caracteristicile morfologiei privind raportul vilozitate/criptă, densitatea populației în lamina mucosală și la nivelul învelișului epitelial. Astfel, modificările patologice atestate în cadrul prezenței atrofiei mucoasei relevante clasificării *Marsh 3*, în trei substadii, au permis o reflectare mai detaliată a morfologiei prezente în acest stadiu. Așadar, stadiul *Marsh 3a* a constituit 25 (35,21%) cazuri, *Marsh 3b* –7 (9,8%), *Marsh 3c* –2 (2,81%) cazuri.

Însă, stadiul Marsh 3a caracterizat prin atrofie ușoară, comparativ cu cazurile precedente testate ca nonatrofice, s-a remarcat prin aspect vilos redus semnificativ în lungime, cu un raport de 1,5-2/1, plica fiind hiperplazată generalizat, însă totuși cu o abundență celulară limfoplasmocitară și cu prezența elementelor eozinofilice. Componenta celulară a fost mai exprimată în zonele superficiale decât în cele bazale, înregistrând o intensitate medie de 50-60 celule, iar uneori de 55-65 celule, în câmpul de vedere.

Componenta limfocitară este semnificativă nu doar la nivelul plicei mucosale, ci și în învelișul epitelial, înregistrând un raport $\geq 8-9/20$ enterocite sau $\geq 35-36/100$ enterocite (Figurile 4.8–4.9). Totodată, s-a atestat prezența proceselor proliferative pe toată aria epiteliului hiperplazat, însă cu diminuarea sau dispariția celulelor caliciforme.

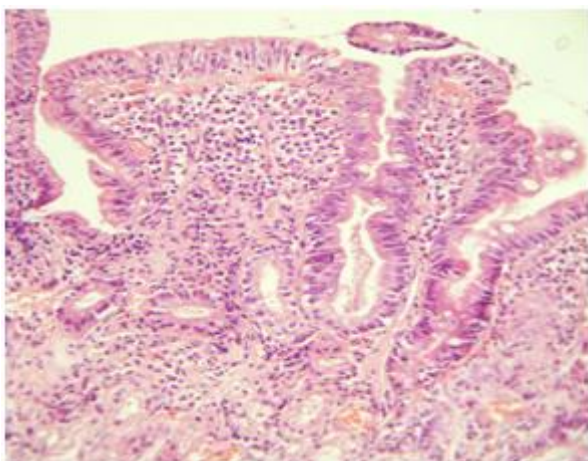


Fig. 4.8. Mucoasa duodenului în stadiul Marsh 3a:
- subatrofia sau atrofia ușoară a vilozităților,
×75, colorație H&E

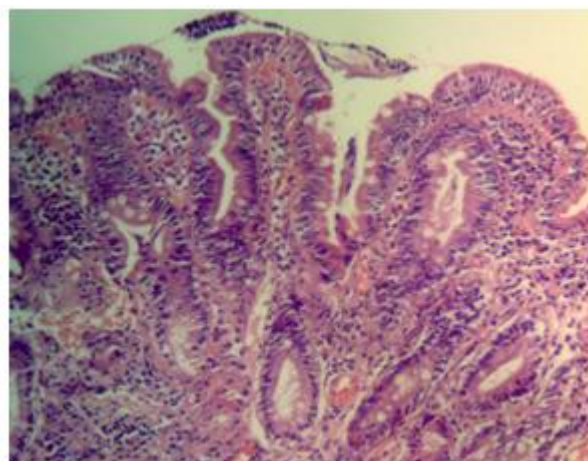


Fig. 4.9. Mucoasa jejunului în stadiul Marsh 3a:
- atrofie ușoară a vilozităților,
- infiltrație difuză,
- procese proliferative vilozitate/criptă,
×75, colorație H&E

În 7 (9,8%) cazuri s-a atestat atrofie moderată, clasată ca *Marsh 3b*. Morfologic, în cazurile respective s-a înregistrat o atrofie cu un raport de 2-1/1, plica mucosală cu o infiltrație mult mai accentuată și generalizată ≥ 60 celule în câmpul de vedere; raportul limfocitelor la enterocite constituind $\geq 8-9/20$ de enterocite sau $\geq 35-36/100$. Procesele proliferative sunt prezente frecvent la nivelul epiteliului vilozităților atrofiate și la nivelul criptelor în raport divers (Figurile 4.10–4.11).

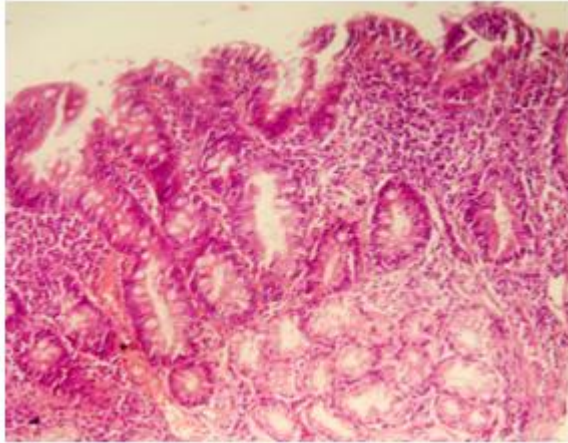


Fig. 4.10. Mucoasa duodenului în stadiul Marsh 3b:

- atrofie moderată a vilozităților,
 - infiltrație difuză,
 - procese proliferative vilozitate/criptă,
- ×75, colorație H&E

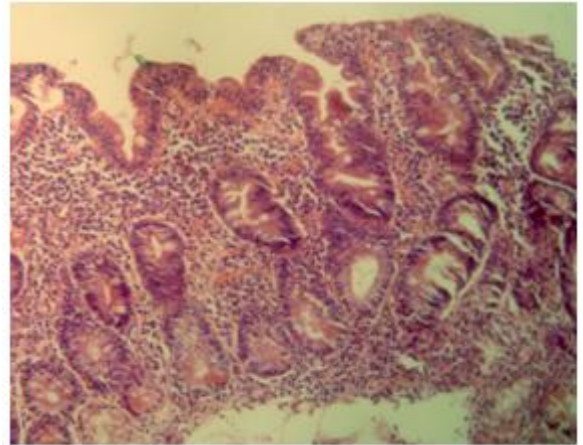


Fig. 4.11. Mucoasa jejunului în stadiul Marsh 3b:

- atrofie moderată a vilozităților,
 - infiltrație difuză,
 - procese proliferative vilozitate/criptă,
- ×75, colorație H&E

Stadiul *Marsh 3c* în 2 (2,81%) cazuri s-a evidențiat printr-o atrofie marcantă, totală a vilozităților, devenind cu predilecție plată, doar la copiii cu vârsta cuprinsă între 15 și 17 ani (Figurile 4.12–4.13). Plica mucosală a înregistrat o predominare a infiltrației limfocitare și plasmocitare cu impurități ale eozinofilelor, constituind în total o densitate ≥ 70 celule, raportul dintre limfocite și enterocite $\geq 8-9/20$ de enterocite sau $\geq 35-36/100$, fiind observată și prezența unor microleziuni erozive epiteliale (Figura 4.13):

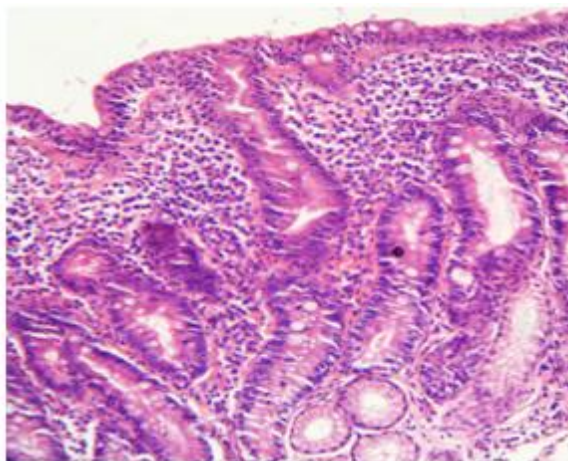


Fig. 4.12. Mucoasa duodenului în stadiul Marsh 3c:

- atrofie totală a vilozităților,
 - infiltrație difuză,
 - procese proliferative vilozitate/criptă,
- ×75, colorație H&E

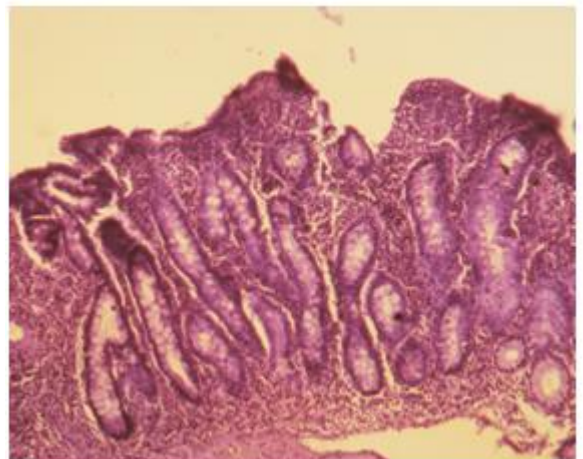


Fig. 4.13. Mucoasa jejunului în stadiul Marsh 3c:

- atrofie totală a vilozităților,
 - infiltrație difuză,
 - procese proliferative vilozitate/criptă,
- ×75, colorație H&E

Leziunile mucoasei – criptele hiperplazice, vilozitățile complet atrofice – caracteristice stadiului *Marsh 3c* preiau un aspect arhitectonic al colonului, infiltrația limfocitară având un

caracter generalizat, și doar într-un caz modificările morfologice au inclus și tunica proprie musculară a mucoasei. În pofida prezenței epitelului superficial diminuat sau atrofiat, funcționalitatea acestuia este păstrată.

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. Ținem să menționăm că raportul de limfocite intraepiteliale a constituit în medie $3,87 \pm 0,17/20$ enterocite, evidențiindu-se totodată lipsa acestora la nivelul apical al vilozităților.

Remarcăm faptul că, în lotul de control, aspectele morfologice au variat nesemnificativ de la caz la caz, mucoasa la nivel de vilozități în segmentele distale duodenale fiind mai celularizată de limfocite, plasmocite, granulocite, fibrocite etc.

În rezultatul analizei morfologice, în lotul de bază s-au determinat particularități morfologice caracteristice bolii celiace la copii, fiind catalogate ca criterii morfologice în confirmarea acestei maladii la copii, pe când în lotul de control s-au stabilit particularități de normă convențională ale mucoasei intestinului subțire, duodenale și parțial ale jejunului [147].

La acest subiect, majoritatea autorilor pledează pentru o valoare de 40/100, care cu certitudine poate fi luată ca indice al patologiei, dar, în multe cazuri, valorile respective – conform studiului nostru – sunt mai puțin atestate la vârsta de copil, excepție fiind cele 2,81% dintre cazurile atestate la vârsta de 15-17 ani, determinate și de tergeversarea adresării la medic.

4.3. Evoluția bolii celiace la copii sub aspect terapeutic

Toți pacienții confirmați clinic, serologic și morfologic cu boală celiacă au respectat regimul fără gluten. 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].

Printre cauzele nerespectării dietei fără gluten sau respectării doar pe o perioadă scurtă de timp se pot enumera: posibilitățile financiare reduse – în 100% cazuri, lipsa meniurilor fără gluten în instituțiile de stat – 95%, lipsa produselor fără gluten autohtone – 90% cazuri. Cu regret, un număr considerabil dintre respondenți (40%), părinții și rudele acestora nu

conștientizează impactul negativ al patologiei asupra dezvoltării copilului, ignorând probabilitatea apariției complicațiilor nefaste în timp.

Pe parcursul monitorizării, la toți copiii incluși în studiu care au respectat regimul fără gluten s-a obținut treptat remisiune clinică, odată cu dispariția sau cu diminuarea intensității manifestărilor clinice.

Dintre indicatorii clinici atestați menționăm ca prim punct restabilirea poftei de mâncare după a 14-a zi la 26,32% copii, la 6 luni – 78,95% copii, la 1 an – 89,47%, iar la 2 ani la 7,89% copii se menținea hiporexia. În dinamică practic au dispărut vomeele, doar în 2,63% cazuri persistau vomeele unice periodice la evaluarea de la 6 luni. Durerile abdominale au scăzut din intensitate, la 50% copii persistau dureri ușoare la a 14-a zi, însă la 6 luni 2,63% acuzau dureri în epigastru, iar la 2 ani acestea au dispărut complet.

De asemenea, la a 14-a zi s-a înregistrat distensie abdominală la 7,89% și meteorism la 2,63% copii, care ulterior nu au mai fost atestate. Scaunul nefermentat la a 14-a zi s-a remarcat la 7,9% copii. Dintre manifestările neurologice pe parcursul monitorizării, la 6 luni 7,9% copii mai acuzau cefalee și 5,3% pacienți prezentau labilitate emoțională.

Putem menționa că practic la toți copiii care s-au aflat la regim fără gluten s-a înregistrat o creștere treptată a greutateii și a taliei, dar îndeosebi la preșcolari (Figurile 4.14–4.15).

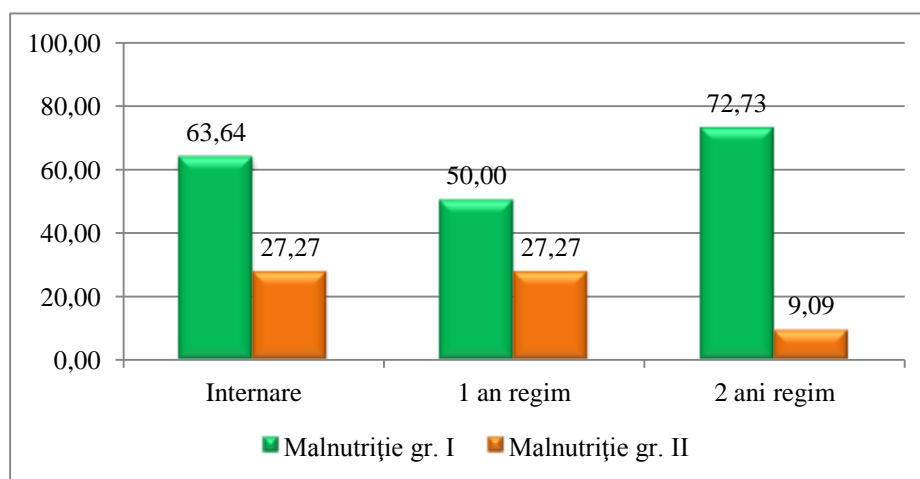


Fig. 4.14. Dinamica indicelui statural la preșcolarii aflați la regim fără gluten (%)

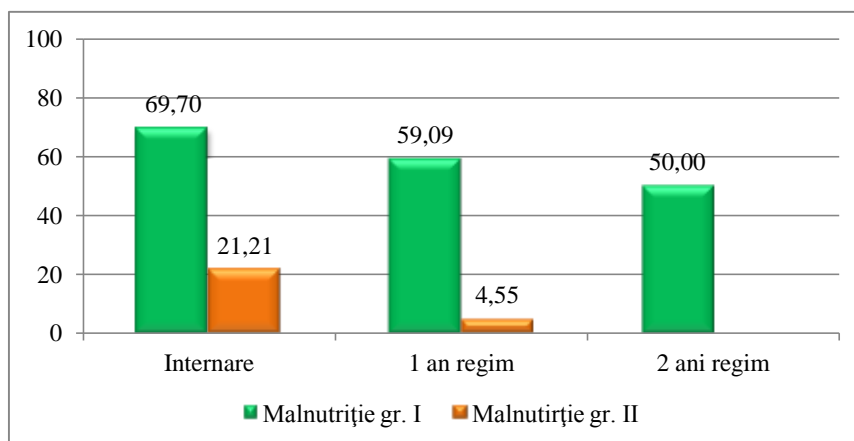


Fig. 4.15. Dinamica indicelui ponderal la preșcolarii aflați la regim fără gluten (%)

Concomitent cu remisiunea clinică s-a produs și normalizarea indicatorilor de laborator. Valoarea medie a hemoglobinei s-a încadrat în limitele normei, constituind la 1 an $123,20 \pm 16,90$ g/l, iar cea a eritrocitelor – $3,62 \pm 0,32 \times 10^{12}/l$; la 2 ani, aceste valori erau de $121,28 \pm 4,96$ g/l și, respectiv, $3,59 \pm 0,22 \times 10^{12}/l$.

Monitorizarea pacienților care s-au conformat regimului fără gluten a constatat ameliorarea treptată a parametrilor coprogramei, îndeosebi la preșcolari (tabelul 4.11). Astfel, după doi ani, la coprogramă s-a determinat absența fibrelor musculare la 65,0% copii, a țesutului conjunctiv – la 85,0%, a grăsimilor neutre – la 77,5% copii, a acizilor grași – la 80%, a celulozei – la 47,5%, lipsa amidonului – la 77,5% copii și doar în cazuri unice acestea erau prezente într-o cantitate mică sau moderată.

Testele biochimice la 6 luni de regim fără gluten au demonstrat normalizarea valorilor medii ale transaminazelor; astfel, valoarea medie a ALT s-a estimat la limita de $24,55 \pm 1,16$ U/L, iar cea a AST – $25,15 \pm 1,28$ U/L, valori care s-au încadrat în limitele intervalelor de referință. Pe fond de tratament, la copiii preșcolari s-au restabilit și valorile medii ale calciului: la 6 luni – $2,22 \pm 0,02$ $\mu\text{mol}/l$, la 1 an – $2,24 \pm 0,01$ $\mu\text{mol}/l$, la 2 ani – $2,23 \pm 0,01$ $\mu\text{mol}/l$. În dinamică la respectarea dietei fără gluten s-a înregistrat scăderea treptată a valorilor medii ale CIC la 6 luni până la $37,23 \pm 2,00$ UDO, la 1 an – la $34,35 \pm 1,55$ UDO și la 2 ani – la $33,50 \pm 1,92$ UDO ($N < 50$ UDO).

Tabelul 4.11. Caracteristica coprogramei în dinamică la copiii care au respectat dieta fără gluten (%)

Coprograma, %	Copiii care au respectat dieta fără gluten														
	La 6 luni			x ²	p	La 1 an			x ²	p	La 2 ani			x ²	p
	2-6 ani	7-11 ani	12-17 ani			2-6 ani	7-11 ani	12-17 ani			2-6 ani	7-11 ani	12-17 ani		
Fibre musc.															
- lipsă	59,09	77,78	33,33	6,27	>0,05	86,36	77,78	22,22	15,48	<0,01	81,82	55,56	33,33	9,32	>0,05
- puțin	40,91	22,22	55,56		>0,05	9,09	22,22	77,78		<0,01	13,64	44,44	66,67		>0,05
- moderat	0,00	0,00	11,11		>0,05	4,55	0,00	0,00		>0,05	4,55	0,00	0,00		>0,05
Țesut conj.															
- lipsă	77,27	77,78	66,67	3,55	>0,05	95,45	77,78	77,78	6,06	>0,05	90,91	88,89	66,67	3,08	>0,05
- puțin	22,73	22,22	22,22		>0,05	0,00	22,22	22,22		>0,05	9,09	11,11	33,33		>0,05
- moderat	0,00	0,00	11,11		>0,05	4,55	0,00	0,00		>0,05					>0,05
Grăs. neutre															
- lipsă	50,00	55,56	55,56	0,87	>0,05	81,82	77,78	44,44	6,61	>0,05	86,36	88,89	44,44	9,81	<0,05
- puțin	45,45	44,44	44,44		>0,05	13,64	22,22	55,56		>0,05	9,09	11,11	55,56		<0,05
- moderat	4,55	0,00	0,00		>0,05	4,55	0,00	0,00		>0,05	4,55	0,00	0,00		>0,05
Acizi grași															
- lipsă	54,55	55,56	44,44	1,26	>0,05	59,09	66,67	66,67	0,93	>0,05	86,36	77,78	66,67	3,42	>0,05
- puțin	40,91	44,44	55,56		>0,05	36,36	33,33	33,33		>0,05	9,09	22,22	33,33		>0,05
- moderat	4,55	0,00	0,00		>0,05	4,55	0,00	0,00		>0,05	4,55	0,00	0,00		>0,05
Saponine															
- lipsă	63,64	66,67	33,33	2,79	>0,05	77,27	77,78	88,89	1,26	>0,05	72,73	77,78	88,89	1,49	>0,05
- puțin	36,36	33,33	66,67		>0,05	18,18	22,22	11,11		>0,05	22,73	22,22	11,11		>0,05
- moderat					>0,05	4,55	0,00	0,00		>0,05	4,55	0,00	0,00		>0,05
Celuloză															
- lipsă	31,82	33,33	44,44	1,21	>0,05	40,91	66,67	44,44	2,38	>0,05	45,45	55,56	44,44	0,30	>0,05
- puțin	63,64	66,67	55,56		>0,05	54,55	33,33	55,56		>0,05	54,55	44,44	55,56		>0,05
- moderat	4,55	0,00	0,00		>0,05	4,55	0,00	0,00		>0,05	0,00	0,00	0,00		>0,05
Amidon															
- lipsă	95,45	100,00	55,56	10,95	<0,01	81,82	88,89	55,56	3,39	>0,05	95,45	55,56	55,56	9,03	<0,05

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. Anticorpul 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 (Figurile 4.16–4.18).

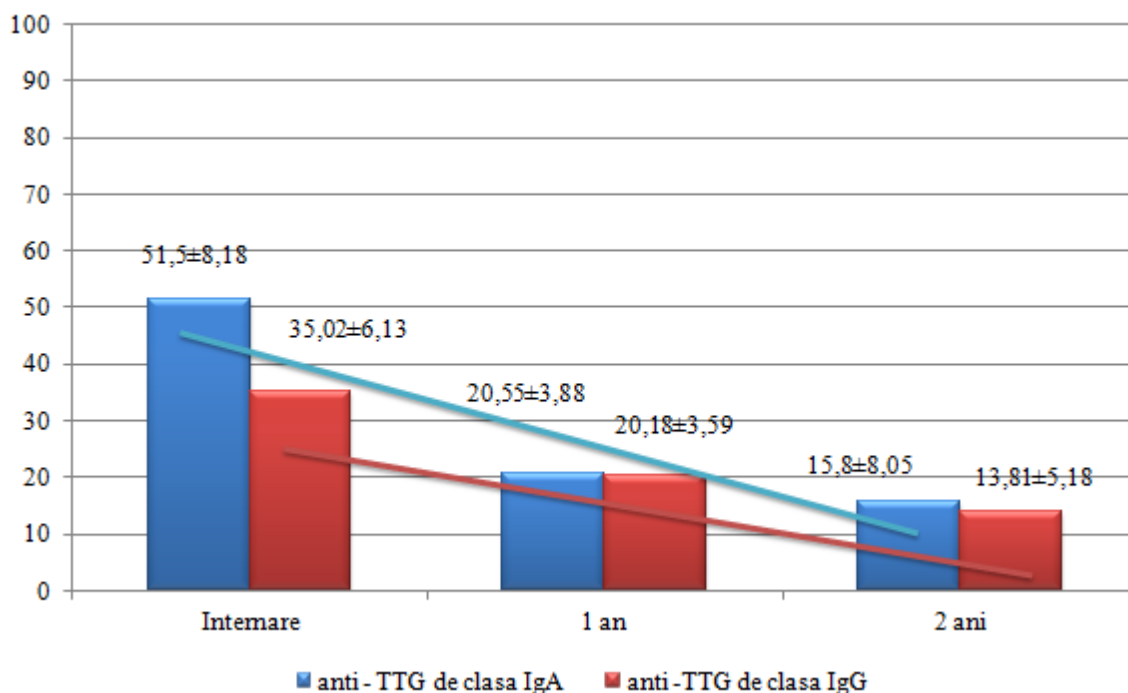


Fig. 4.16. Dinamica anticorpilor anti-TTG de clasele IgA și IgG la preșcolari (U/ml)

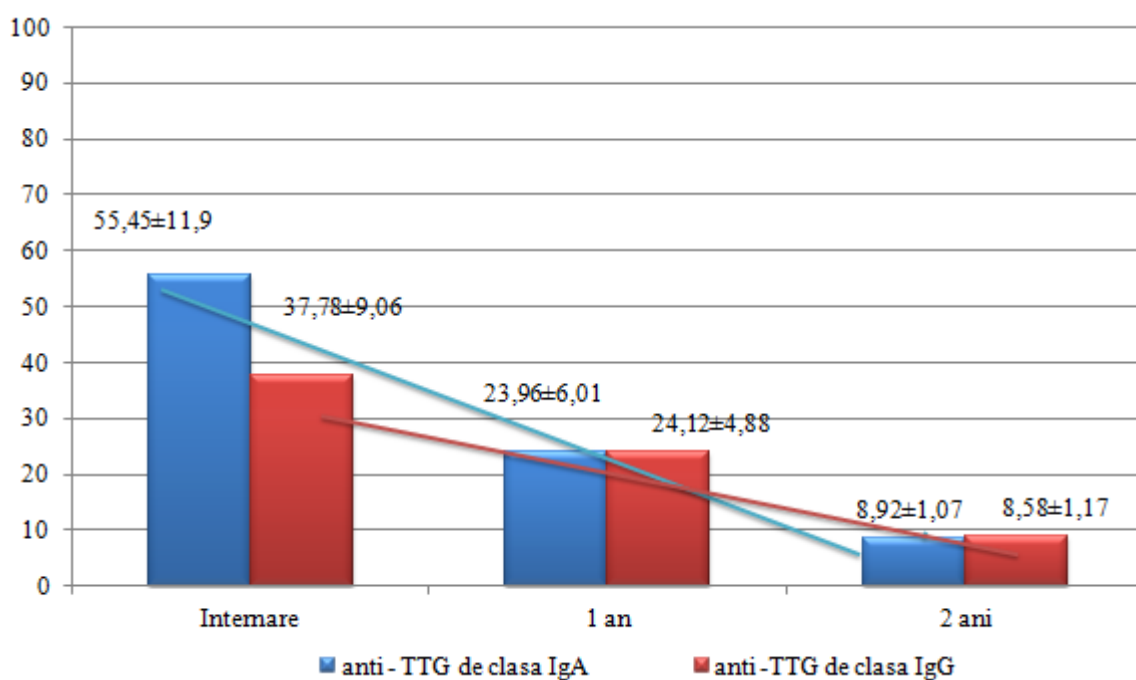


Fig. 4.17. Dinamica anticorpilor anti-TTG de clasele IgA și IgG la școlarii mici (U/ml)

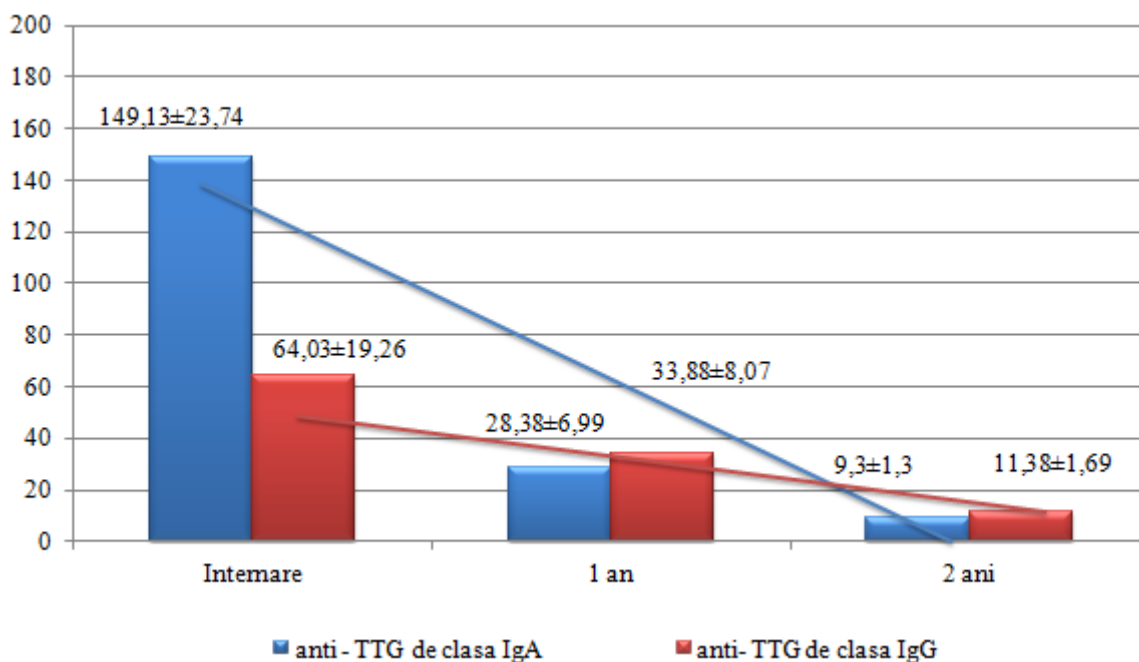


Fig. 4.18. Dinamica anticorpilor anti-TTG de clasele IgA și IgG la școlarii mari (U/ml)

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.

Evaluarea morfologiei după tratament a înregistrat rezultate pozitive semnificative în prezența respectării stricte a regimului fără gluten. În grupul pacienților la care inițial s-a stabilit prezența morfologiei nonatrofice, s-au atestat preponderent particularități semnificative de restabilire a mucoasei, cu o frecvență de 75,67% cazuri în primul an și de 94,59% cazuri după o perioadă de doi ani (Figurile 4.19–4.20):

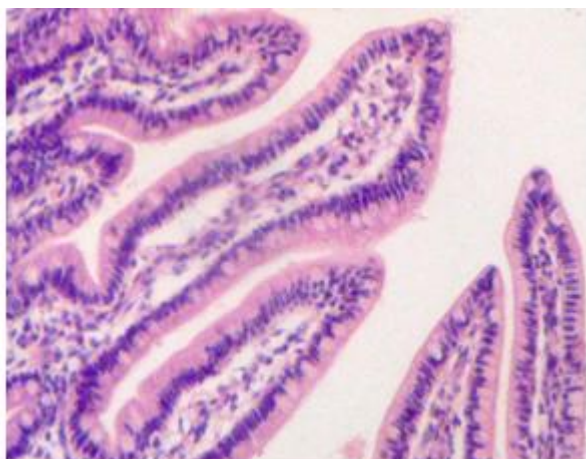


Fig. 4.19. Aspectul mucoasei în varianta de normă la 1 an de la tratament, testat primar ca Marsh 1, $\times 200$, colorație *H&E*



Fig. 4.20. Aspectul mucoasei în varianta de normă la 1 an de la tratament, testat primar ca Marsh 2, $\times 200$, colorație *H&E*

În grupul în care inițial s-a atestat prezența atrofiei mucoasei Marsh 3a, o reversibilitate semnificativă la 92% din cazuri s-a stabilit după o perioadă de tratament de doi ani, dintre care în 8% cazuri s-a înregistrat un aspect morfologic al mucoasei la limita normei (Figurile 4.21, 4.23), dar fiind prezente deformări chistice ale ducturilor glandelor Bruner și persistarea unui infiltrat la nivel de mucoasă de 45-50 celule, cu o componentă predominant limfocitară, iar în 72% cazuri s-a stabilit o reversibilitate până la Marsh 2 (Figura 4.22).

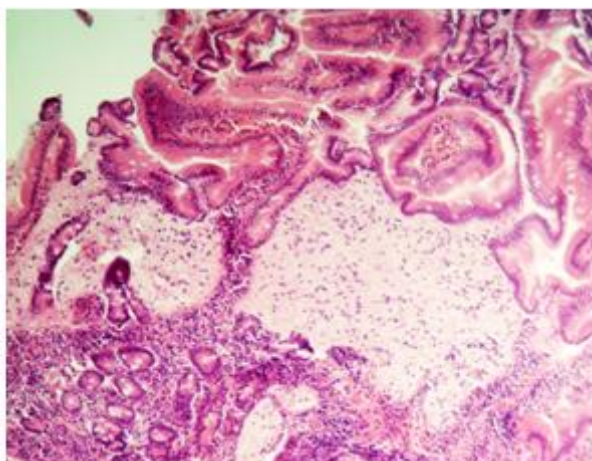


Fig. 4.21. Aspectul mucoasei în varianta de normă la 2 ani de la tratament, testat primar ca Marsh 3a, $\times 75$, colorație *H&E*

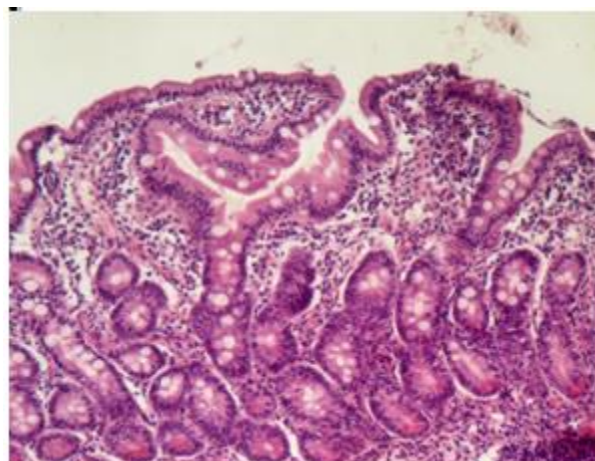


Fig. 4.22. Aspectul mucoasei Marsh 2 la 2 ani de la tratament, testat primar ca Marsh 3a, $\times 75$, colorație *H&E*

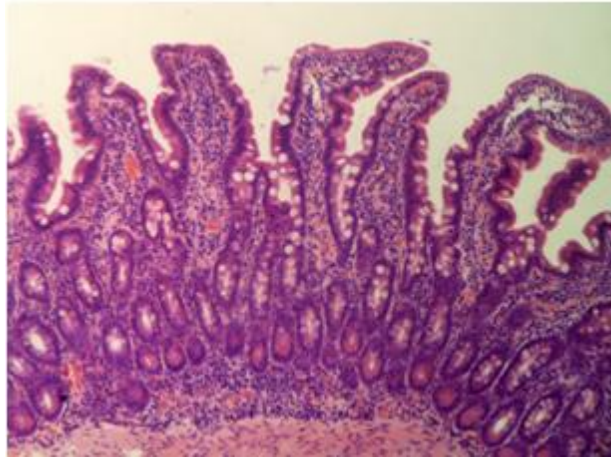


Fig. 4.23. Aspectul histologic al mucoasei în varianta de normă la 2 ani de la tratament, testat primar ca Marsh 3a, $\times 200$, colorație *H&E*

Reversibilitate de la Marsh 3b la Marsh 2 și Marsh 1 a fost evidențiată la 71,42% copii (Figura 4.24), iar la 2 adolescenți la care s-a atestat primar stadiul Marsh 3c, de asemenea s-a înregistrat o reversibilitate până la Marsh 3a (Figura 4.25).

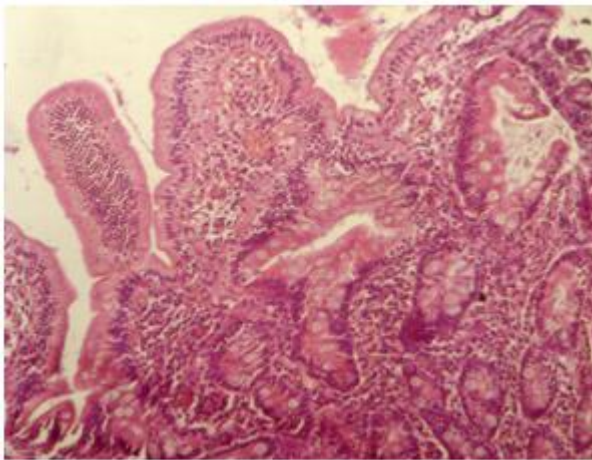


Fig. 4.24. Aspectul mucoasei Marsh 2 la 2 ani de la tratament, testat primar ca Marsh 3b, $\times 200$, colorație *H&E*

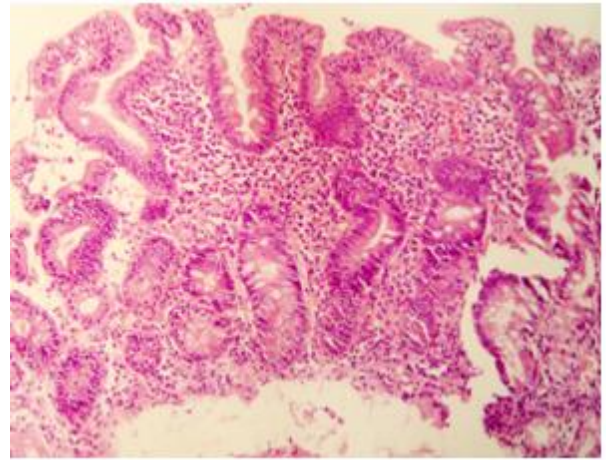


Fig. 4.25. Aspectul mucoasei Marsh 3a la 2 ani de la tratament, testat primar ca Marsh 3c, $\times 200$, colorație *H&E*

Așadar, la respectarea regimului fără gluten a avut loc normalizarea parametrilor clinici și celor paraclinici, care favorizează creșterea și dezvoltarea armonioasă a copilului cu boală celiacă.

4.4. Concluzii la capitolul 4

1. Conform rezultatelor studiului, anemia a fost prezentă preponderent la pacienții cu forma atipică a patologiei – 63%, inclusiv de gradul I – 36% copii și de gradul II – 27% copii, cu valoare semnificativă statistic, comparativ cu forma tipică a bolii, în care anemia era absentă – 81,82% pacienți.

2. În funcție de forma clinică a bolii celiace, dintre parametrii coprogramei în forma tipică au prezentat valoare statistic semnificativă: cantitățile moderate ale fibrelor musculare la 72% copii, ale țesutului conjunctiv – la 100% copii, ale grăsimilor neutre – la 72% și ale acizilor grași – la 63% copii.

3. Pentru aprecierea pragului optim al nivelului anticorpilor anti-TTG de clasele IgA și IgG în confirmarea diagnosticului, a fost elaborată curba ROC, aria curbei constituind 0,89 și, respectiv, 0,85. Pragul optim de 9 U/ml pentru anticorpii anti-TTG de clasa IgA și 7 U/ml pentru anti-TTG de clasa IgG a asigurat o sensibilitate de 82,76% și, respectiv, de 77,59%, iar specificitatea a fost de 100% și, respectiv, 98,28%.

4. Examenul endoscopic superior la pacienții incluși în studiu n-a evidențiat modificări specifice pentru boala celiacă, însă a înregistrat următoarele aspecte: mucoasă eritematoasă la 86% copii, mucoasă hiperplazică la 39%, dezorganizarea rețelei vasculare la 10% copii.

5. La examenul histologic al mucoasei intestinului subțire s-au determinat modificări nonatrofice în 52% cazuri și modificări atrofice în 47% cazuri.

6. Din totalul pacienților incluși în studiu, regimul fără gluten a fost respectat timp de doi ani de doar 65% pacienți, care s-au confruntat cu următoarele dificultăți: lipsa produselor autohtone în țară – 84% copii, absența produselor fără gluten în meniurile din cadrul instituțiilor de stat preșcolare și școlare – 81% cazuri, posibilitățile financiare reduse – 71% cazuri și contaminarea accidentală – 28% copii.

SINTEZA REZULTATELOR OBȚINUTE

Boala celiacă constituie o dilemă a gastroenterologiei moderne, deoarece tabloul clinic s-a modificat pe parcursul ultimilor ani, *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 induce un diagnostic tardiv, cu impact negativ asupra stării de sănătate a copilului [1].

Aspectele clinice clasice ale bolii celiace, publicate în anii 1990, nu mai prezintă valoare aplicativă în cazul bolii celiace contemporane. Expresia clinică poate fi extrem de variată, simptomele clinice pot fi absente sau subtile, în prezent nicio manifestare nu este patognomonică; astfel, pentru stabilirea diagnosticului este necesar un grad crescut de suspiciune, cooperarea familiei și un examen clinic și paraclinic multidisciplinar [69].

Datorită polimorfismului clinic, boala celiacă reprezintă o adevărată provocare pentru specialiști, fiind denumită de unii clinicieni „patologie-cameleon” [32, 70]. În trecut, boala celiacă a fost considerată o afecțiune rară, care afectează exclusiv sugarii și se manifestă cu diaree, retard fizic și distensie abdominală, însă, pe parcursul ultimilor ani, boala se distinge tot mai clar prin implicații sistemice cu manifestări extraintestinale, afectând toate categoriile de vârstă [44].

Pentru realizarea scopului propus în evaluarea criteriilor clinice sugestive de vârstă și interconexiunii acestora cu examenul serologic și morfologic, pentru diagnosticul precoce al bolii celiace la copii am inițiat două tipuri de studiu: descriptiv și analitic de tip caz–control, derulate în cadrul secției de gastroenterologie și hepatologie a IMSP Institutul Mamei și Copilului pe parcursul anilor 2012-2016. Cercetarea a inclus 58 de copii cu boală celiacă și 58 de copii cu malabsorbție intestinală (diagnostic stabilit în baza Protocoalelor clinice naționale). Pacienții incluși în cercetare au fost evaluați complex prin examinări generale (examinare clinică, teste de laborator clinice: hemoleucograma, coprograma; teste biochimice și instrumentale: examen ecografic al organelor interne, radiografia radiocarpală) și investigații speciale (teste serologice specifice: anticorpi transglutaminază de clasele IgA și IgG, examen endoscopic și examen histologic), copiii fiind monitorizați timp de doi ani: la 14 zile, 6 luni, 1 an și 2 ani de respectare a regimului fără gluten.

Conform mai multor studii, prevalența generală a bolii celiace este similară în Europa și în America de Nord, fiind estimată de la 0,3% la 1,0%, ponderea maximă globală constituie 5,6% și a fost înregistrată în populația pediatrică Saharawi, datorată consumului crescut de gluten, precum și a consangvinității, cu un raport de sex masculin/feminin de 2/3:1, iar în grupele de risc

fiind de până la 20% [2, 3]. Raportul dintre cazurile nediagnosticsate și cele diagnosticsate ale bolii celiace în Europa constituie aproximativ de la 5/1 până la 13/1 [4, 9].

Începând din anul 2010, în Republica Moldova, numărul cazurilor de boală celiacă a sporit continuu datorită implementării examenului serologic (anticorpii anti-transglutaminază) ca metodă de screening al persoanelor din grupele de risc (conform liniilor directoare), iar ponderea maladiei a crescut de la 3 cazuri în anul 2010 până la 19 cazuri în 2017. Ca distribuție zonală, patologia a fost înregistrată mai frecvent în raioanele din zona Centru (53,45% cazuri), urmate de raioanele din zona Sud (25,86% cazuri), apoi de cele din zona Nord, cu un număr mai redus de pacienți cu boală celiacă (17,24% cazuri).

Pe parcursul ultimilor decenii, vârsta medie de diagnosticare a crescut de la 2 ani la 6-9 ani în țările dezvoltate [71]. În două studii ample din Canada, timpul mediu dintre debutul simptomelor și diagnosticul bolii celiace a constituit 12 ani [72]. Astfel, acest fapt impune o prudență deosebită, în special pentru toți clinicienii-pediatri, care sunt responsabili de recunoașterea timpurie a manifestărilor clinice proprii bolii celiace, la toate nivelele de asistență medicală.

În studiul dat, vârsta medie de debut al 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 constituit ~3 ani ($40,67 \pm 3,45$ luni). Printre motivele acestei tergiversări de diagnosticare, probabil se află și prezentarea atipică a acestei maladii, cu predominarea manifestărilor extraintestinale, adresabilitatea tardivă, refuzul părinților de a efectua endoscopia cu examen histologic.

Conform repartizării după sex masculin/feminin, în eșantionul copiilor cu boală celiacă au predominat fetițele – 62,07%, iar băieții au constituit 37,93%, raportul fetițe/băieți fiind de 1,63. În lotul copiilor cu malabsorbție intestinală, raportul respectiv a fost de 1/1.

Factorii prioritari care ar putea induce boala celiacă la copii rezultă din interacțiunea factorilor genetici cu factorii de mediu [7, 11]. În studiul dat, anamneza eredocolaterală compromisă de prezența rudelor de gradele I și II cu boală celiacă s-a atestat la 34,48% copii din lotul de bază și la 8,62% din lotul de control. Dintre copiii cu boală celiacă, 18,97% aveau rude de gradul I cu această maladie, iar 15,52% copii aveau rude afectate de gradul II. Din cele semnalate, s-a constatat că anamneza eredocolaterală pozitivă crește riscul de a dezvolta boală celiacă de 5,57 ori (95% II, 1,923-16,181), RR fiind de 1,91.

Condiția esențială pentru dezvoltarea bolii celiace este prezența glutenului în alimentația copilului. Un rol primordial în declanșarea patologiei îi revine factorului alimentar, care include tipul alimentației până la vârsta de 6 luni, corectitudinea inițierii diversificării alimentare, vârsta

introducerii glutenului în alimentația copilului. Pe parcursul ultimelor decenii este deliberară intens vârsta optimă pentru prima introducere a glutenului în alimentația copilului, precum și influența alăptării asupra reducerii riscului de apariție a bolii celiace. Conform multor studii, vârsta introducerii glutenului ar putea influența debutul bolii [11]. Societatea Europeană de Gastroenterologie, Hepatologie și Nutriție Pediatrică recomandă evitarea introducerii timpurii a glutenului (<4 luni), precum și a celei tardive (≥ 7 luni), fiind stipulată suplimentarea treptată a glutenului, minimizând astfel riscul apariției patologiei [12].

În cercetarea de față, vârsta medie de introducere a glutenului în alimentația copilului a constituit la copiii cu boală celiacă $6,53 \pm 0,18$ luni, iar la cei cu malabsorbție intestinală – $7,34 \pm 0,16$ luni. Astfel, s-a stabilit că introducerea timpurie a glutenului până la vârsta de 6 luni conduce la creșterea riscului de dezvoltare a bolii celiace de 3,29 ori (95% ÎI 1,222-2,498), RR fiind de 1,74.

În funcție de tipul alimentației până la 6 luni, în lotul de bază s-au aflat la alimentație naturală 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 copiii de vârstă preșcolară.

În lotul copiilor cu boală celiacă, 44,83% au primit alimentație artificială, alți 20,69% copii au fost alimentați mixt; în lotul cu malabsorbție intestinală, la alimentație artificială au fost 27,59% copii și la alimentație mixtă – 15,52% copii. Astfel, s-a stabilit că alimentația artificială crește riscul de dezvoltare a bolii celiace de 5,87 ori (95% ÎI 1,072-2,384), RR fiind de 1,59.

La compararea loturilor de studiu în funcție de vârsta pacienților, s-a determinat că la 63,64% ($p < 0,001$) preșcolari cu boală celiacă introducerea primară, pentru diversificarea alimentației, a terciului cu gluten a fost un factor de risc pentru apariția timpurie a patologiei, iar începutul diversificării cu piure de legume la școlarii mici (61,54%) și școlarii mari (58,33%) a condiționat apariția bolii celiace mai târziu. Astfel, 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 de 1,65.

Vârsta medie de debut al manifestărilor clinice s-a diferențiat în funcție de forma clinică de prezentare a bolii. Astfel, forma tipică a debutat clinic la vârsta de ~ 8 luni ($9,91 \pm 1,46$ luni), iar vârsta de stabilire a diagnosticului a constituit ~ 2 ani ($30,73 \pm 2,45$ luni); formă atipică a debutat clinic la ~ 4 ani ($53,72 \pm 4,88$ luni) și, respectiv, la 8 ani ($99,04 \pm 7,65$ luni) s-a emis diagnosticul definitiv. Anjum Saeed et al. (2017) au inițiat un studiu retrospectiv (2009-2015), care a inclus 318 copii din Arabia Saudită, apreciind că la 59 din acești copii diagnosticul de boală celiacă s-a confirmat pe o durată medie de $2,3 \pm 1,5$ ani. Forma tipică a patologiei a fost înregistrată la 30,5% pacienți, în timp ce 69,5% s-au prezentat cu forma atipică de boală celiacă.

În studiul dat, forma tipică a bolii, caracterizată prin diaree, retard fizic, distensie abdominală și inapetență, a fost înregistrată la 18,97% copii, iar forma atipică, în care manifestările clinice digestive trec pe plan secundar și tabloul clinic este dominat de manifestări extraintestinale, s-a atestat la 81,03% copii. Conform categoriilor de vârstă, preșcolarii au prezentat forma tipică în 33,33% cazuri, iar cea atipică – în 66,67% cazuri, iar școlarii mici și cei mari au înregistrat doar forma atipică de prezentare a bolii.

Dintre manifestările clinice digestive prezentate de copiii cu boală celiacă s-a remarcat dereglarea poftei de mâncare, cu predominarea: hiporexiei în 51,72% cazuri, comparativ cu lotul de control, unde hiporexia s-a remarcat în 36,21% cazuri. Diferențe statistice semnificative au fost desemnate între preșcolarii cu boală celiacă, care aveau hiporexie în 69,7% ($p < 0,001$) cazuri și inapetență în 24,24% ($p < 0,001$) cazuri, comparativ cu pacienții cu malabsorbție intestinală, care aveau pofta de mâncare păstrată în 51,16% ($p < 0,001$) cazuri și hiporexie în 39,53% cazuri.

Durerea abdominală se atestă frecvent la copiii cu patologie gastrointestinală și servește drept criteriu de adresabilitate la asistența medicală din partea părinților. În studiul dat, copiii cu boală celiacă au acuzat mai frecvent dureri abdominale moderate (51,72% cazuri), cu localizare în mezogastru (77,59%), pe când copiii cu malabsorbție intestinală, din lotul de control, au înregistrat dureri abdominale moderate (29,31%), cu localizare preponderent infraabdominală (25,86%).

Printre acuzele enumerate de copiii cu boală celiacă au fost meteorismul – 46,55% copii – și distensia abdominală – 18,97% copii, comparativ cu pacienții cu malabsorbție intestinală – 25,86% cazuri 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 preșcolarilor cu malabsorbție intestinală, aceste simptome au fost relevate la 34,88% și, respectiv, 2,33% copii.

În trecut, boala celiacă era considerată o patologie manifestată exclusiv prin diaree la copiii mici. În studiul dat, conform caracteristicilor scaunului, la pacienții cu boală celiacă au predominat scaunele formate în 56,9% cazuri, iar 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% și cantitativ voluminos la 15,52% din copii. În cazul pacienților cu malabsorbție intestinală, scaunele erau formate la 75,86% copii, scaune nefermentate – 22,41%, terciforme – 15,52%, păstoase – 10,34%, lichide – 3,45%.

La internare, în baza indicilor antropometrici, la copiii cu boală celiacă s-a apreciat talie normală în 32,76% cazuri, retard statural prezentau 67,24% pacienți, iar conform indicelui

ponderal, 24,14% copii aveau greutate normală și 75,86% erau cu retard ponderal. Printre copiii din lotul de control (cu malabsorbție intestinală), 60,34% aveau talia în limitele normei, 39,66% prezentau retard statural, iar conform indicelui ponderal, 66,67% copii aveau greutatea normală conform vârstei și 33,33% aveau retard ponderal.

Manifestări extraintestinale la copiii cu boală celiacă au fost prezente în 66,38% cazuri, dintre care la 25,00% pacienți a fost desemnată doar o manifestare, iar la 41,38% – două sau mai multe manifestări. Printre manifestările dominante la copiii cu boală celiacă au fost cele neurologice, traduse prin cefalee, preponderent la copiii mari, în 22,41% cazuri, urmate de labilitate emoțională – 18,97%, dermatită atopică – 18,97%, somn neliniștit – 12,07%; stomatită recidivantă – 10,34%; gingivoragii – 8,62%; artralгии la nivelul articulației genunchiului – 6,90% și al cotului – 5,17%; pubertate întârziată – 6,9%, metroragii – 5,17% adolescente; nanism izolat – 3,45% copii.

Cu ajutorul hemoleucogramei, prin aprecierea nivelului hemoglobinei și al eritrocitelor, s-a determinat prezența anemiei la copiii cu boală celiacă de gradul I în 31,03% cazuri și de gradul II în 24,14% cazuri, 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 % cazuri ($p < 0,01$), comparativ cu preșcolarii cu boală celiacă, la care în 63,64% cazuri anemia a lipsit. Un număr aproximativ egal de copii au fost înregistrați cu anemie de gradul I – 38,46% din școlarii mici și 33,33% din școlarii mari. La copiii din lotul de control, cu malabsorbție intestinală, anemia de gradul I s-a apreciat în 50% cazuri la școlarii mici și în 60% la cei mari. Corelație semnificativă dintre prezența anemiei și boala celiacă se cere a fi considerată în cazul suspectării unui diagnostic pozitiv, fapt confirmat de un studiu (2013) pediatric ce a inclus 518 copii (314 fete și 178 băieți) cu boală celiacă, dintre care 30,1% au înregistrat anemie [88]. De asemenea, un studiu din Turcia (2013) recomandă efectuarea screeningului serologic la copiii cu anemie ca un examen de rutină [156]. Kochhar et al. (2012) au raportat într-un studiu că din 434 copii cu boală celiacă, 84% au prezentat anemie, iar un studiu similar realizat de Carroccio et al. a constatat că din 103 copii italieni cu boală celiacă, 70% erau anemici [88]. Constatări similare au fost raportate și de Abd el Dayem et al. (2010), care au studiat 25 de copii cu anemie refractară la tratament, la 44% dintre care a fost confirmată boala celiacă [88, 90].

Pentru confirmarea bolii celiace, dintre testele serologice specifice s-au utilizat anticorpii anti-transglutaminază de clasele IgA și IgG, care au prezentat următoarele valori: anticorpii anti-TTG de clasa IgA < 10 U/ml – 17,24% copii; < 100 U/ml – 51,72%; > 100 U/ml – 31,03% copii, iar anticorpii anti-TTG de clasa IgG < 10 U/ml – 24,14% copii; < 100 U/ml – 68,97%; > 100 U/ml

– 6,9% copii. După Anjum Saeed et al. (2017), care au inițiat un studiu retrospectiv (2009-2015) ce a inclus 318 copii din Arabia Saudită, boala celiacă a fost confirmată la 59 de copii cu ajutorul testelor serologice la anticorpii anti-TTG de clasa IgA, care au fost pozitive la 91,5% și anti-TTG de clasa IgG la 81,3%, rezultatele fiind similare în formele tipică și atipică de prezentare a bolii [79].

Radiografia radiocarpală a semnalat o diferență între vârsta medie biologică și cea osoasă, în special la copiii mari cu boală celiacă, constituind ~2 ani ($21,62 \pm 2,25$ luni), iar la cei cu malabsorbție intestinală – $4,14 \pm 1,42$ luni. În baza studiului s-a stabilit că la pacienții cu boală celiacă, odată cu creșterea copilului, progresează și diferența dintre vârsta biologică și cea osoasă, la preșcolari această diferență a constituit ~1 an ($14,88 \pm 1,54$ luni), iar la copiii mari deja înregistra ~3 ani ($36,42 \pm 7,42$ luni).

Examenul endoscopic superior efectuat la pacienții incluși în studiu nu a evidențiat modificări specifice pentru boala celiacă, însă la examenul histologic au fost consemnate modificări atrofice cu infiltrat limfocitar. Modificările mucoasei intestinului subțire la examenul histologic au fost clasate ca *nonatrofice* în 52,11% cazuri și ca *atrofice* în 47,88% cazuri. I. Brown et al. (2012) au realizat un studiu în baza a 150 pacienți cu boală celiacă, care a stabilit că, pe lângă criteriile histologice incluse de Clasificarea Marsh, au fost stabilite un șir de modificări ale mucoasei intestinale, printre care infiltratul neutrofil semnificativ prezent în 85 de cazuri (56,7%); numărul de eozinofile a variat de la 3 la 50 (media 14,6), modificări morfologice ale enterocitelor – 68,7%, îngroșarea colagenului subepitelial – 45,3% și gastrită limfocitară asociată – 30,4% pacienți, $p < 0,001$. Așadar, caracteristicile histologice ale bolii celiace nu se limitează doar la atrofia vilară și la prezența limfocitelor intraepiteliale [128].

Modificările atestate de noi și clasate respectiv, în literatura de specialitate sunt relevate ca modificări tipice pentru boala celiacă, fiind clasificate ca fază distructivă a patologiei [Fei Bao, 2012; Michael N. Marsh, 2016]. Conform clasificărilor propuse de majoritatea autorilor, se prevede divizarea fazei distructive *Marsh 3* în 3 substadii: stadiul 3a – atrofie parțială, 3b – atrofie subtotală și 3c – atrofie totală [Fei Bao, 2012; Michael N. Marsh, 2016]. În 3 cazuri s-a atestat un raport limfocite/enterocite de 19-21/100 de enterocite sau 4-5/20 fiind atestate și în mucoasa vilozităților, dar în aspect microfocar și dispersat.

Cu referire la acest subiect, B. Verwss și coaut. (2000), iar ceva mai târziu M. Hayat et al. (2002), în baza observațiilor, au relevat că prezența unui număr de 25/100 de enterocite poate fi considerată o situație limitrofă la limita patologiei. Prin urmare, pentru diagnosticul de boală celiacă, un raport $\leq 25/100$ se poate considera semnificativ doar dacă se concordă cu datele

clinice și cele de laborator [142, 143]. Unii autori afirmă că atestarea unui raport de 30/100 anunță de fapt un statut morfologic patologic [142, 143].

În această ordine de idei, Fei Bao et al. (2012) au propus o metodă de alternativă, folosind ca raport-limită cel de $\leq 5/20$ enterocite, raportul sugestiv pentru prezența patologiei constituind valorile $\geq 6/20$ enterocite [119]. Testarea efectuată în studiul dat ne demonstrează date analogice cu cele expuse în literatura de specialitate, dat fiind faptul că s-au obținut rezultate asemănătoare cu cele expuse în literatură, prezența la copii a raportului de $3,87 \pm 0,17/20$ la nivelul duodenului și de $4,57 \pm 0,24/20$ la nivelul jejunului, adică $\leq 5/20$ enterocite. Observațiile noastre de asemenea relevă că estimarea raportului limfocitar la 20 de enteriocite, menționat de Fei Bao et al. (2012), este cu mult mai accesibilă pentru patologi în practica medicală. Glandele Bruner au atestat variații ale fenomenului de hipersecreție, uneori cu o deformare dilatantă a ducturilor. Rezultatele histologice obținute în cercetare diferă parțial de cele reflectate în literatura de specialitate, fiind frecvent descrise și apreciate la maturi.

S-au conformat regimului fără gluten timp de doi ani doar 65,52% de pacienți din subloturile de vârstă. Părinții copiilor care au respectat dieta fără gluten s-au confruntat cu următoarele dificultăți: lipsa produselor autohtone în țară – 84,21% cazuri, lipsa produselor fără gluten în meniurile din instituțiile de stat preșcolare și școlare – 81,58%, posibilitățile financiare reduse – 71,05% cazuri și contaminarea accidentală – 28,95% cazuri. Conform mai multor studii, respectarea dietei fără gluten variază între 36% și 96% și este asociată cu o varietate de factori demografici, psihologici și clinici [131, 135]. Conform Societății Nord Americane de Gastroenterologie, Hepatologie și Nutriție Pediatrică, rata de conformare la rigorile dietei fără gluten variază la copii de la 45% la 81% [130].

La pacienții care au respectat dieta fără gluten s-a instalat remisiunea clinică, cu normalizarea treptată a indicatorilor de laborator clinici, serologici și histologici.

Dintre indicatorii clinici evidențiați menționăm ca prim punct restabilirea poftei de mâncare după a 14-a zi la 26,32% copii, la 6 luni – la 78,95%, la 1 an – la 89,47 copii, însă la 2 ani, la 7,89% copii se menținea hiporexia. În dinamică, practic au dispărut vomele, doar în 2,63% cazuri persistau vome unice periodice la evaluarea de la 6 luni. Durerile abdominale au scăzut din intensitate, la 50% copii persistau dureri ușoare la a 14-a zi, însă la 6 luni – 2,63% acuzau dureri în epigastru, iar la 2 ani acestea au dispărut complet. De asemenea, la a 14-a zi s-a determinat distensie abdominală la 7,89% și meteorism la 2,63% copii, care ulterior nu au mai fost înregistrate. Scaun nefermentat la a 14-a zi s-a remarcat la 7,9% copii, însă în dinamică s-a restabilit la normă. Dintre manifestările neurologice pe parcursul monitorizării la 6 luni, 7,9% copii mai acuzau cefalee și 5,3% prezentau labilitate emoțională.

La termenul de 1 an de regim fără gluten s-a înregistrat un răspuns serologic pozitiv, 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. Pentru anticorpii anti-TTG de clasa IgG, la 1 an se atestau valori medii de $24,15 \pm 2,95$ U/ml, iar după 2 ani – de $12,16 \pm 2,87$ U/ml. Anticorpii anti-TTG de clasa IgA au atins valori negative la 24,21% și IgG la 23,68% copii, iar la 2 ani de regim – în 89,47% și, respectiv, 73,68% cazuri. Conform mai multor studii, doar prin aderarea strictă la o dietă fără gluten timp de 6-12 luni se poate conta pe stabilirea rezultatelor serologice negative la 80% din pacienți, iar după 5 ani – la peste 90% [101].

Pe fundalul regimului fără gluten, aspectul endoscopic al mucoasei tractului gastrointestinal superior a revenit la normal după 1 an la 60,0% copii și după 2 ani – la 87,5% copii.

Explorările histologice au fost realizate după 1-2 ani de respectare a dietei fără gluten la 67,6% din copii, moment în care s-a relevat o evoluție diversă a particularităților de restabilire a mucoasei, schimbările fiind direct proporționale cu stadiile atestate morfologic la internare. Pentru comparație, prezentăm datele de evaluare a răspunsului histologic la dieta fără gluten, care au fost raportate de un studiu (2007) ce a urmărit 249 de pacienți, copii și adulți, cu diverse grade de afectare a mucoasei intestinale. Astfel, ameliorarea leziunilor mucoasei s-a inițiat sub efectele acestei diete, dar normalizarea completă s-a observat doar la 74,1% din copii și adolescenții de până la 14 ani și la doar 7,5% dintre adulți. Efectele nu s-au corelat cu tabloul clinic inițial, însă s-au prezentat de semnificație statistică ($p < 0,0001$) în funcție de vârsta pacientului la momentul diagnosticului [133].

Rezumând asupra celor constatate pe parcursul cercetării, concluzionăm că recunoașterea timpurie a manifestărilor clinice sugestive de vârstă contribuie la diagnosticarea timpurie a bolii celiace la copii, astfel minimizând apariția complicațiilor odată cu inițierea dietei fără gluten. Evaluarea anamnestică, clinică și paraclinică multidisciplinară permite stabilirea în timp util a diagnosticului, iar regimul fără gluten favorizează creșterea și dezvoltarea armonioasă a copilului cu boală celiacă.

CONCLUZII GENERALE ȘI RECOMANDĂRI

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 clinice elaborate 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:

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

II. **Pentru asistența medicală primară** (medicul de familie, medicul-pediatru și gastroenterologul-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 algoritmilor de diagnostic clinic precoce în baza factorilor de risc și a manifestărilor clinice sugestive de vârstă la preșcolari și la copiii de toate vârstele.
3. Aprecierea periodică a dezvoltării fizice a copilului și depistarea timpurie a declinului curbei de creștere.
4. Suport psihologic și consiliere continuă acordate pacienților și familiilor acestora, pentru depistarea și înlăturarea deficiențelor în respectarea regimului fără gluten.
5. Implementarea testelor serologice specifice (anticorpii anti-transglutaminază de clasele IgA și IgG) la nivelul asistenței medicale primare.

III. Pentru asistența medicală specializată (gastroenterolog-pediatru):

Evaluarea individuală clinică și paraclinică multidisciplinară a copiilor din grupele de risc, suplinită cu teste serologice specifice (anticorpii anti-transglutaminază de clasa IgA și clasa IgG) și corelată cu examenul histologic, pentru stabilirea diagnosticului de boală celiacă la copii.

BIBLIOGRAFIE

1. Gujral N., Freeman, H., Thomson A. Celiac disease: Prevalence, diagnosis, pathogenesis and treatment. In: *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. In: *Semin. Immunopathol.*, 2012, p. 473-478.
4. Bai J.; Fried M.; Corraza G. et al. World Gastroenterology Organization global guidelines on celiac disease. In: *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. In: *Clinical and Translational Gastroenterology*, 2012. doi:10.1038/ctg.2012.4
6. Olives J.; Lamireau T.; Ruemmele F. Nouvelles recommandations européennes pour le diagnostic de la maladie cœliaque chez l'enfant: une réelle simplification? In: *Archives de Pédiatrie*, 2014, p. 1-4.
7. Aronsson C.; Lee H., Liu E. et al. Age at gluten introduction and risk of celiac disease. In: *Pediatrics*, 2015, p. 239–245.
8. Mihu I.; Tighineanu O. Maladiile digestive la copii. Chișinău, 2013, p. 283-297.
9. Romanos J.; Rybak A.; Wijmenga C. et al. Molecular diagnosis of celiac disease: are we there yet? In: *Expert Opin. Med. Diagn.*, 2008, p. 399-416.
10. Greetje J.; Wieke H.M.; Verbeek W.J. et al. The spectrum of celiac disease: epidemiology, clinical aspects and treatment. In: *Nature Reviews Gastroenterology and Hepatology*, 2010, p. 204-213.
11. Sarno M.; Discepolo V.; Troncone R. et al. Risk factors for celiac disease. In: *Ital. J. Pediatr.*, 2015, p. 41-57.
12. Abadie V; Discepolo V; Jabri B. Intraepithelial lymphocytes in celiac disease immunopathology. In: *Semin. Immunopathol.*, 2012, p. 551-566.
13. Vriezinga S.; Auricchio R.; Bravi E. et al. Randomized feeding intervention in infants at high risk for celiac disease. In: *N. Engl. J. Med.*, 2014, p. 1304-1315.
14. Stordal K.; White R.; Eggesbo M. Early feeding and risk of celiac disease in a prospective birth cohort. In: *Pediatrics*, 2013, nr. 132(5), p. 1202-1209.

15. 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.
16. Bai J.; Ciacci C.; Corazza R. et al. World Gastroenterology organisation global guidelines on celiac disease. 2016.
17. Byass P.; Kahn K.; Ivarsson A. The global burden of childhood coeliac disease: A neglected component of diarrhoeal mortality? In: PLoS One, 2011, nr. 6(7), e 22774.
18. Mahadov S.; Green P. Celiac Disease. A challenge for all physicians. In: Gastroenterol. Hepatol., 2011, p. 554–556.
19. Kassem B., Abbas B.; Mohamad A. et al. Celiac disease in Middle Eastern and North African countries: A new burden?. In: World J. Gastroenterol., 2010, p. 1449-1457.
20. Vivas S.; Vaquero L.; Rodrigues-Martin L. et al. Age-related differences in celiac disease: Specific characteristics of adult presentation. In: World J. Gastrointest. Pharmacol. Ther., 2015, p. 207-212.
21. Dharmesh H.; Gopal V.; Ciaran P. et al. Celiac disease: diagnostic standards and dilemmas. 2015, p. 86-101.
22. Rubio-Tapia A.; Van Dyke C.; Lahr B. et al. Predictors of family risk for celiac disease: a population-based study. In: Clin. Gastroenterol. Hepatol., 2008, p. 983-987.
23. Carmen M.; Olivares M.; Codoñer-Franch P. et al. Intestinal microbiota and celiac disease: cause, consequence or co-evolution? 2015, p. 6900-6923.
24. Ludvigsson J.; Leffler D.; Bai J. et al. The OSLO definitions for celiac disease and related terms. In: Gut, 2013, p. 43-52.
25. Schuppan D.; Zimmer K. The Diagnosis and Treatment of celiac disease. In: Dtsch Arztebl Int., 2013, p. 835–846.
26. Fernando B.; Adelita H. Small Intestine Biopsy and its interpretation: preliminary results in Costa Rica. 2014, p. 203-218.
27. Vincenzo V.; Paola C.; Enrico T. et al. Coeliac disease: The histology report. In: Digestive and liver disease, 2011, p. 385-395.
28. Ross A.; Shellez H.; Novell K. et al. Assessing quality outcome measures in children with coeliac disease – Experience from two UK Centres. 2013, p. 4605-4613.
29. Aggarwal S.; Lebwohl B.; Green P. Screening for celiac disease in average-risk and high-risk populations. In: Therap. Adv. Gastroenterol., 2012, p. 37–47.

30. Marginean C.; Meliș L.; Mareș R. et al. Clinical and biological correlations in celiac disease in children: the prospective single experience of a romanian tertiary center. In: *Medicine (Baltimore)*, 2017, nr. 96(20), e6936.
31. Basso D.; Guariso G.; Fogar P. et al. Antibodies against synthetic deamidated gliadin peptides for celiac disease diagnosis and follow-up in children. In: *Clinical Chemistry*, 2009, nr. 55(1), p. 150-157.
32. Mohsin R. Tests sérologiques dans la maladie cœliaque. In: *Can. Fam. Physician*, 2016, p. 11-17.
33. Ludvigsson J.; Bai J.; Biagi F. et al. Diagnosis and management of adult coeliac disease: Guidelines from the British Society of Gastroenterology. 2014, p. 1210-1228.
34. Vivas S.; Vaquero L.; Rodríguez-Martín L. Age-related differences in celiac disease: Specific characteristics of adult presentation. In: *World J. Gastrointest. Pharmacol. Ther.*, 2015, p. 207-212.
35. Shehab D. Celiac disease. In: *The Egyptian Journal of Internal Medicine*, 2013, vol. 25, issue 2, p. 53-62.
36. Parra-Medina R.; Molano-Gonzalez N.; Rojas-Villarraga A. et al. Prevalence of celiac disease in Latin America: A systematic review and meta-regression. 2015. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0124040>
37. Rostami K.; Malekzadeh R.; Shahbazkhani B. et al.. Coeliac disease in Middle Eastern countries: a challenge for the evolutionary history of this complex disorder? In: *Dig. Liver Dis.*, 2004, p. 694-697.
38. Akbari M.; Mohammadkhani A.; Fakheri H. et al. Screening of the adult population in Iran for coeliac disease: comparison of the tissue-transglutaminase antibody and anti-endomysial antibody tests. In: *Eur. J. Gastroenterol. Hepatol.*, 2006, p. 181-186.
39. Ben Hariz M.; Kallel-Sellami M.; Kallel L. et al. Prevalence of celiac disease in Tunisia: mass-screening study in school children. In: *Eur. J. Gastroenterol. Hepatol.*, 2007, p. 687-694.
40. Rostami Nejad M.; Rostami K.; Emami M.H. et al. Epidemiology of celiac disease in Iran: A Review. In: *Middle East J. Dig. Dis.*, 2011, p. 5-12.
41. Mustalahti K.; Catassi C.; Reunanen A. et al. The prevalence of celiac disease in Europe: results of a centralized, international mass screening project. In: *Ann. Med.*, 2010, p. 587-595.
42. Pratesi R.; Gandolfi L.; Garcia S.G. et al. Prevalence of coeliac disease: unexplained age-related variation in the same population. In: *Scand. J. Gastroenterol.*, 2003, p. 747-750.
43. Makharia G.; Verma A.; Amarchand R. et al. Prevalence of celiac disease in the northern part of India: a community based study. In: *J. Gastroenterol. Hepatol.*, 2011, p. 894-900.

44. Lionetti E.; Catassi C. New clues in celiac disease epidemiology, pathogenesis, clinical manifestations, and treatment. In: *International Reviews of Immunology*, 2011, vol. 30, iss. 4.
45. Laass M.; Schmitz R.; Uhlig H. et al. The Prevalence of celiac disease in children and adolescents in Germany. In: *Dtsch Arztebl Int.*, 2015, p. 553–560.
46. Rajesh Joshi; Monica Madvariya. Prevalence and clinical profile of celiac disease in children with type 1 diabetes mellitus. In: *Indian J. Endocrinol. Metab.*, 2015, p. 797-803.
47. Volta U.; Tovoli F.; Caio G. Clinical and immunological features of celiac disease in patients with Type 1 diabetes mellitus. In: *Expert Rev. Gastroenterol. Hepatol.*, 2011, p. 479-487.
48. Jamnik J.; Villa C.; Bryn Dhir S. Prevalence of positive coeliac disease serology and HLA risk genotypes in a multiethnic population of adults in Canada: a cross-sectional study. 2017. doi:10.1136/bmjopen-2017-017678
49. Rubio-Tapia A.; Hill I.; Kelly C. et al. American college of gastroenterology. Clinical Guidelines: Diagnosis and Management of Celiac Disease. In: *The American Journal of Gastroenterology*, 2013, p. 656-676.
50. Abadie V.; Sollid L.; Barreiro L. et al. Integration of genetic and immunological discoveries into a pathogenesis model of celiac disease. In: *Ann. Rev. Immunol.*, 2011, p. 493-525.
51. Barada K.; Daya H.; Rostami K.; Catassi C. Celiac disease in the developing world. In: *Gastrointest. Endosc. Clin. N. Am.*, 2012, p. 773-796.
52. Savvateeva L.V.; Erdes S.I.; Antishin A.S. et al. Overview of celiac disease in Russia: regional data and estimated prevalence. In: *Journal of immunology research*, 2017, ID 2314813.
53. Kondrashova A.; Mustalahti K.; Kaukinen K. et al. Lower economic status and inferior hygienic environment may protect against celiac disease. In: *Annals of Medicine*, 2008, vol. 40, p. 223-231.
54. Leja M.; Shums Z.; Nikitina-Zake L. et al. Prevalence estimation of celiac disease in the general adult population of Latvia using serology and HLA genotyping. In: *United European Gastroenterol. J.*, 2015, p. 190–199.
55. Kondrashova A.; Mustalahti K.; Kaukinen K. et al. Lower economic status and inferior hygienic environment may protect against celiac disease. In: *Ann. Med.*, 2008, p. 223-231.
56. Savvateeva L.; Erdes S.; Antishin A. et al. Overview of celiac disease in Russia: Regional data and estimated prevalence. In: *Journal of Immunology Research*, 2017, ID 2314813, 8 p.

57. Reshetnik L.; Antsiferova O.; Spasich T.A. et al. Diagnosis of celiac disease in routine clinical practice. In: *Pediatrician (St. Petersburg)*, 2014, vol. 5, p. 14–17.
58. Fasano A. Genetics of Celiac Disease. Medscape. Update: 2016.
59. Cenit M.; Olivares M.; Codoñer-Franch P. et al. Intestinal Microbiota and Celiac Disease: Cause, Consequence or Co-Evolution? In: *Nutrients*, 2015, p. 6900–6923.
60. Trynka G.; Hunt K.; Bockett N. et al. Dense genotyping identifies and localizes multiple common and rare variant association signals in celiac disease. In: *Nat. Genet.*, 2011, p. 1193-1201.
61. Withoff S.; Li Y.; Jonkers I.; Wijmenga C. Understanding celiac disease by genomics. In: *Trends Genet.*, 2016, p. 295-308. ISSN: 0168-9525.
62. Catassi C.; Kryszak D.; Bhatti B. et al. Natural history of celiac disease autoimmunity in a USA cohort followed since 1974. In: *Ann. Med.*, 2010, p. 530-538.
63. Shabbir Hussain; Moin-ud-din Sabir; Mohammad Afzal et al. Coeliac disease – clinical presentation and diagnosis by anti tissue transglutaminase antibodies titre in children. In: *Journal of Pakistan Medical Association*, 2014, vol. 64, nr. 4.
64. Myléus A.; Ivarsson A.; Webb C. et al. Celiac disease revealed in 3% of Swedish 12-year-olds born during an epidemic. In: *J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr.*, 2009, p. 170-176.
65. Silano M.; Agostoni C.; Sanz Y. et al. Infant feeding and risk of developing celiac disease: a systematic review. In: *BMJ*, 2016. doi: 10.1136/bmjopen-2015-009163
66. Emilsson L.; Magnus M.; Stordal K. Perinatal risk factors for development of celiac disease in children based on the prospective Norwegian mother and child cohort study. In: *Clin. Gastroenterol. Hepatol.*, 2015, p. 921-927.
67. Myléus A.; Stenlund H.; Hernell O. et al. Early vaccinations are not risk factors for celiac disease. In: *Pediatrics*, 2012, p. 63-70. ISSN: 1098-4275.
68. Zingone F.; West J.; Crooks C. et al. Socioeconomic variation in the incidence of childhood coeliac disease in the UK. In: *Arch. Dis. Child.*, 2015, p. 466-473.
69. Nordyke K.; Norström F.; Lindholm L. et al. Health-related quality of life in adolescents with screening-detected celiac disease, before and one year after diagnosis and initiation of gluten-free diet, a prospective nested case-referent study. In: *BMC Public Health*, 2013, p. 142.
70. 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. In: *BMC Gastroenterol.*, 2014; nr. 14, p. 194.

71. Cecilia M.; GianVincenzo Z.; Dario D. et al. Celiac disease in children. In: *International journal of digestive diseases*, 2015, vol. 1, p. 1-7.
72. Rashid M. Tests sérologiques dans la maladie cœliaque. In: *Can. Fam. Physician*, 2016, p. 11-17.
73. Gokce S.; Arslantas E. Changing face and clinical features of celiac disease in children. In: *Pediatrics International*, 2015, vol. 57, issue 1, p. 107-112.
74. Nevoral J. Celiac disease in children: what has changed? In: *International Journal of Celiac Disease*, 2014, vol. 2, n. 1, p. 18-23.
75. Prashant S.; Govind K. Non-classical celiac disease: Often Missed. In: *International Journal of Celiac Disease*, 2014, p. 76-85.
76. Khatib M.; Baker R.; Ly E. et al. Presenting pattern of pediatric celiac disease. In: *J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr.*, 2016, p. 60-63.
77. Prasad K.; Thapa B.; Nain C. et al. Assessment of the diagnostic value of duodenal bulb histology in patients with celiac disease, using multiple biopsy sites. In: *J. Clin. Gastroenterol.*, 2009, p. 307-311.
78. Lesanu G.; Hurduc V.; Becheanu C. et al. Changing pattern of presentation of celiac disease. In: *Archives of Disease in Childhood*, 2008, p. 41.
79. Anjum Saeed; Asaad Assiri; Hebah Assiri et al. Celiac disease in Saudi children: Evaluation of clinical features and diagnosis. In: *Saudi Med. J.*, 2017, vol. 38 (9), p. 895-899.
80. Kahrs C.; Magnus M.; Stigum H. et al. Early growth in children with coeliac disease: a cohort study. In: *Archives of Disease in Childhood*, 2017, p. 1037-1043.
81. Klimov L.; Stoian M.; Kurianinova V. et al. Anthropometric measures of children in the period of clinical manifestation of celiac disease. In: *J. Gastroenterol.*, 2013, p. 55-59.
82. Antti S.; Samuli H.; Outi M. et al. Systematic growth monitoring for the early detection of celiac disease in children. In: *JAMA Pediatr.*, 2015, nr. 169(3), p. 1525.
83. Muhammad A.; Tanveer H.; Najaf M. et al. Diarrheal Versus non-diarrheal presentations of paediatric celiac disease. In: *Journal of the College of Physicians and Surgeons Pakistan*, 2016, vol. 26 (8), p. 662-666.
84. Schuppan D; Zimmer K. The diagnosis and treatment of celiac disease. In: *Dtsch Arztebl Int.*, 2013, p. 835-845.
85. Sur G.; Floca D.; Sur M. et al. Clinical presentation of celiac disease masks, therapeutic perspectives of celiac disease. In: *Pharmaceutica Analytica Acta*, 2013. doi: 10.4172/2153-2435.1000228

86. Iwańczak B.; Matusiewicz K.; Iwańczak F. Clinical picture of classical, atypical and silent celiac disease in children and adolescents. In: *Adv. Clin. Exp. Med.*, 2013, p. 667-673.
87. Santosh Kumar Mittal; Malobika Bhattacharya. Celiac disease and anemia. In: *Indian Pediatrics*, 2018, vol. 55, p. 23-24.
88. Sanseviero M.; Mazza G; Pullano M. et al. Iron deficiency anemia in newly diagnosed celiac disease in children. In: *Minerva Pediatrica*, 2016, p. 1-4.
89. Vildan E.; Mahya S.; Nuran K. The prevalence of celiac disease in children with iron-deficiency anemia. In: *The Turkish journal of gastroenterology: the official journal of Turkish Society of Gastroenterology*, 2013, p. 334-338.
90. Dayem A.; Aly A.; Gafar A. et al. Screening for celiac disease among Egyptian children. In: *Arch. Med. Sci.*, 2010, p. 226-235.
91. Navarra C.; Mazzoni F.; Maimone M. et al. Atypical presentation of celiac disease in paediatric patients: Clinical rationale of the screening in individuals with chronic constipation. In: *Digestive and Liver Disease*, 2017, vol. 49, issue 4, p. 243-286.
92. Kivela L.; Kaukinen K.; Lahdeaho M. et al. Presentation of Celiac disease in Finnish children is no longer changing: a 50-year perspective. In: *The journal of pediatrics*, 2015, vol. 167, nr. 5, p. 1109-1115.
93. Jericho H.; Sansotta N.; Guandalini S. Extraintestinal manifestations of celiac disease: effectiveness of the gluten-free diet. In: *J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr.*, 2017, p. 75-79.
94. Nenna R.; Petrarca L.; Verdecchia P. et al. Celiac disease in a large cohort of children and adolescents with recurrent headache: A retrospective study. In: *Dig. Liver Dis.*, 2016, p. 495-498. ISSN: 1878-3562.
95. Lauret E.; Rodrigo L. Celiac disease and autoimmune-associated conditions. In: *Biomed. Res. Int.*, 2013, ID 127589, 17 p.
96. Diamanti A.; Ferretti F.; Guglielmi R. et al. Thyroid autoimmunity in children with coeliac disease: a prospective survey. In: *Archives of Disease in Childhood*, 2011, p. 1038-1041.
97. Simsek D.; Ayçan Z.; Ozen S. et al. Diabetes care, glycemic control, complications, and concomitant autoimmune diseases in children with type 1 diabetes in Turkey: a multicenter study. In: *Journal of Clinical Research in Pediatric Endocrinology*, 2013, p. 20-26.
98. Phillips D. Online clinical guide for pediatric celiac disease released by NASPGHAN, Celiac Disease Foundation. *Medscape*. 2017.
99. Ludvigsson J.; Card T.; Kaukinen K. et al. Screening for celiac disease in the general population and in high-risk groups. In: *United Eur. Gastroenterol. J.*, 2015, p. 106-120.

100. Casella S.; Zanini B.; Lanzarotto F. et al. Celiac disease in elderly adults: clinical, serological, and histological characteristics and the effect of a gluten-free diet. In: *J. Am. Geriatr. Soc.*, 2012, p. 1064-1069.
101. Zanini B; Lanzarotto F.; Mora A. et al. Five year time course of celiac disease serology during gluten free diet: results of a community based CD-Watch program. In: *Dig. Liver Dis.*, 2010, p. 865-870.
102. Lebwohl B.; Rubio-Tapia A.; Guandalini S. et al. Diagnosis of celiac disease. In: *Gastrointest. Endosc. Clin. N. Am.*, 2012, p. 661-677.
103. Barbato M.; Maiella G.; Di Camillo C. et al. The anti-deamidated gliadin peptide antibodies unmask celiac disease in small children with chronic diarrhoea. In: *Dig. Liver Dis.*, 2011, p. 465-469.
104. Evans K.E.; Sanders D.S. What is the use of biopsy and antibodies in coeliac disease diagnosis? Department of Gastroenterology, Royal Hallamshire Hospital, Sheffield. UK. In: *J. Intern Med.*, 2011, p. 572-581.
105. Bonamico M.; Ferri M.; Mariani P. et al. Serologic and genetic markers of celiac disease: a sequential study in the screening of first degree relatives. In: *J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr.*, 2006, p. 150-154.
106. Conrad K.; Roggenbuck D.; Ittenson A. et al. A new dot immunoassay for simultaneous detection of celiac specific antibodies and IgA-deficiency. In: *Clin. Chem. Lab. Med.*, 2012, p. 337-343.
107. McGowan K.; Lyon M.; Butzner J. Celiac disease and IgA deficiency: complications of serological testing approaches encountered in the clinic. In: *Clin. Chem.*, 2008, p. 1203-1209.
108. Miriam P.; Yoram B.; Batya W. et al. Performance of serology assays for diagnosing celiac disease in a clinical setting. In: *Clin. Vaccine Immunol.*, 2009, p. 1576-1582.
109. Mubarak A.; Spierings E.; Wolters V. et al. Children with celiac disease and high tTGA are genetically and phenotypically different. In: *World J. Gastroenterol.*, 2013, p. 7114–7120.
110. Aberg A.; Olcén P. Serologic screening for celiac disease in children: a comparison between established assays and tests with deamidated gliadin-derived peptides plus conjugates for both IgA and IgG antibodies. In: *APMIS*, 2009, p. 808-813. doi: 10.1111/j.1600-0463.2009.02541.x
111. Giersiepen K.; Lelgemann M.; Stuhldreher N. et al. Accuracy of diagnostic antibody tests for coeliac disease in children: summary of an evidence report. In: *J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr.*, 2012, p. 229-241.

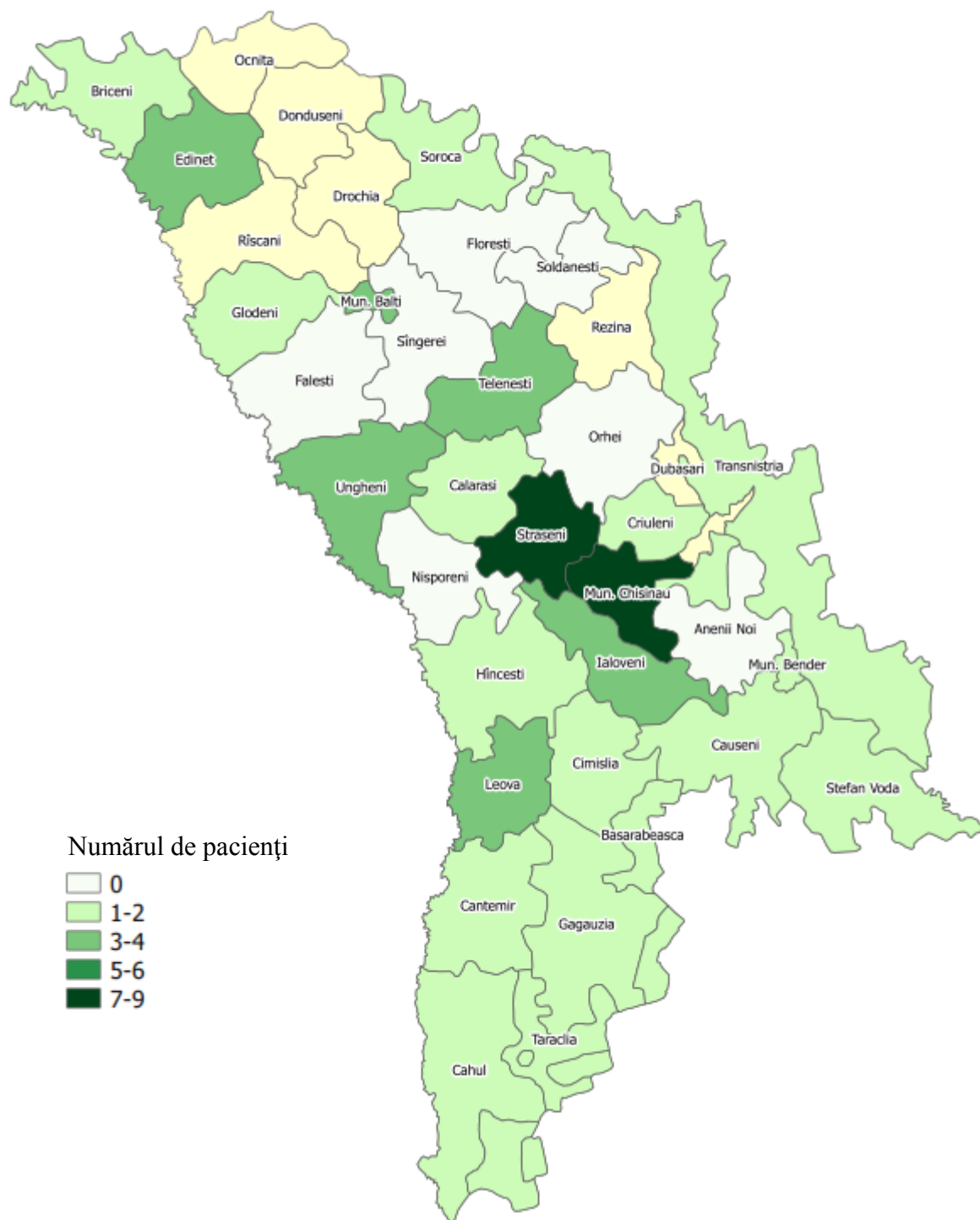
112. Vermeersch P.; Geboes K.; Mariën G. et al. Diagnostic performance of IgG anti-deamidated gliadin peptide antibody assays is comparable to IgA anti-tTG in celiac disease. In: *Clin. Chim. Acta*, 2010, p. 931-935. doi: 10.1016/j.cca.2010.02.060
113. Volta U.; Granito A.; Parisi C. et al. Deamidated gliadin peptide antibodies as a routine test for celiac disease: a prospective analysis. In: *J. Clin. Gastroenterol.*, 2010, p. 186-190. doi: 10.1097/MCG.0b013e3181c378f6
114. Balaban D.; Popp A.; Jinga M. Novel endoscopic techniques in celiac disease. 2017. doi: 10.5772/67423
115. Catassi C.; Fasano A. Celiac disease diagnosis: simple rules are better than complicated algorithms. In: *Am. J. Med.*, 2010, p. 691-693.
116. Orit R.; Aaron L.; Avi P. et al. A new algorithm for the diagnosis of celiac disease. In: *Cell. Mol. Immunol.*, 2011, p. 146-149.
117. Ludvigsson J.; Agreus L.; Ciacci C. et al. Transition from childhood to adulthood in coeliac disease: the Prague consensus report. In: *Gut*, 2016, p. 1242-1251. doi: 10.1136/gutjnl-2016-311574
118. Michael N. Coeliac disease, mucosal change and IEL: doing what counts the best. In: *Gastroenterol. Hepatol. Bed. Bench.*, 2016, p. 1-5.
119. Bao F.; Peter H.; Govind B. An update on celiac disease histopathology and the road ahead. In: *Arch. Pathol. Lab. Med.*, 2012, p. 735-745.
120. Özer E. Small bowel (small intestine). Malabsorption. Celiac sprue. *Pathology Outlines*. Accessed December. 2018. www.pathologyoutlines.com/topic/smallbowelceliacsprue.html
121. Özakinci H.; Kirmizi A.; Savaş B. et al. Classification chaos in coeliac disease: Does it really matter? In: *Pathol. Res. Pract.*, 2016, p. 1174-1178. doi: 10.1016/j.prp.2016.08.012
122. Ensari A. Gluten-sensitive enteropathy (celiac disease): controversies in diagnosis and classification. In: *Arch. Pathol. Lab. Med.*, 2010, p. 826-836. doi: 10.1043/1543-2165-134.6.826
123. Bonamico M.; Thanasi E.; Mariani P. et al. Duodenal bulb biopsies in celiac disease: a multicenter study. In: *J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr.*, 2008, p. 618-622.
124. Mohsin R.; Andrea M. Importance of duodenal bulb biopsies in children for diagnosis of celiac disease in clinical practice. In: *BMC Gastroenterol.*, 2009, p. 78.
125. Pais W.; Duerksen D.; Pettigrew N. et al. How many duodenal biopsy specimens are required to make a diagnosis of celiac disease? In: *Gastrointest. Endosc.*, 2008, p. 1082-1087. doi: 10.1016/j.gie.2007.10.015. Epub 2008 Mar 4.

126. Donaldson M.; Firth S.; Wimpee H. et al. Correlation of duodenal histology with tissue transglutaminase and endomysial antibody levels in pediatric celiac disease. In: *Clin. Gastroenterol. Hepatol.*, 2007, p. 567-573.
127. Brown I.; Smith J.; Rosty C. Gastrointestinal pathology in celiac disease: a case series of 150 consecutive newly diagnosed patients. In: *American Journal of Clinical Pathology*, 2012, vol. 138, p. 42-49.
128. Švajdler M.; Daum O.; Rychlý B. et al. Diagnosing celiac disease: role of the pathologists. In: *International Journal of Celiac Disease*, 2014, p. 70-75.
129. Garg A.; Gupta R. Predictors of compliance to gluten-free diet in children with celiac disease. In: *Int. Sch. Res. Notices*, 2014, 9 p.
130. Farage P.; Zandonadi R. The gluten-free diet: difficulties celiac disease patients have to face daily. In: *Austin J. Nutri Food Sci.*, 2014, p. 1027.
131. Dhooria G.; Goyal N.; Sobti P. et al. Impact of gluten free diet on clinical profiles and anthropometry in different age groups of children with celiac disease. In: *Gastroenterology and Hepatology/Nutrition*, 2014, vol. 99. p. 284.
132. Bardella M.; Velio P.; Cesana B. et al. Coeliac disease: a histological follow-up study. In: *Histopathology*, 2007. p. 465-471.
133. Ciccocioppo R.; Kruzliak P.; Giuseppina C. et al. The spectrum of differences between childhood and adulthood celiac disease. In: *Nutrients*, 2015, p. 8733-8751.
134. MacCulloch K.; Rashid M. Factors affecting adherence to a gluten-free diet in children with celiac disease. In: *Paediatr. Child Health*, 2014, p. 305-309.
135. Woodward J. The management of refractory coeliac disease. In: *Ther Adv. Chronic Dis.*, 2013, p. 77-90. doi: 10.1177/2040622312473174
136. Mubarak A. ; Oudshoorn J. ; Kneepkens C. et al. A child with refractory celiac disease. In: *J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr.*, 2011, p. 216-218.
137. Rawal N.; Twaddell W.; Fasano A. et al. Remission of refractory celiac disease with Infliximab in a pediatric patient. In: *ACG Case Reports Journal*, 2015, vol. 2, issue 2, p. 121-123.
138. Nijeboer P.; Wanrooij R.; Greetje J. et al. Update on the diagnosis and management of refractory coeliac disease. In: *Gastroenterology Research and Practice*, 2013, ID 518483, 9 p.
139. Jańczyk W.; Roo J.; Schweizer J. et al. Coeliac disease not responding to a gluten free diet in children: case studies and literature review. In: *Dev. Period. Med.*, 2015, p. 162-166.
140. Spinei L. ș.a. *Biostatistica*. 2009, 186 p. ISBN 978-9975-78-743-7.

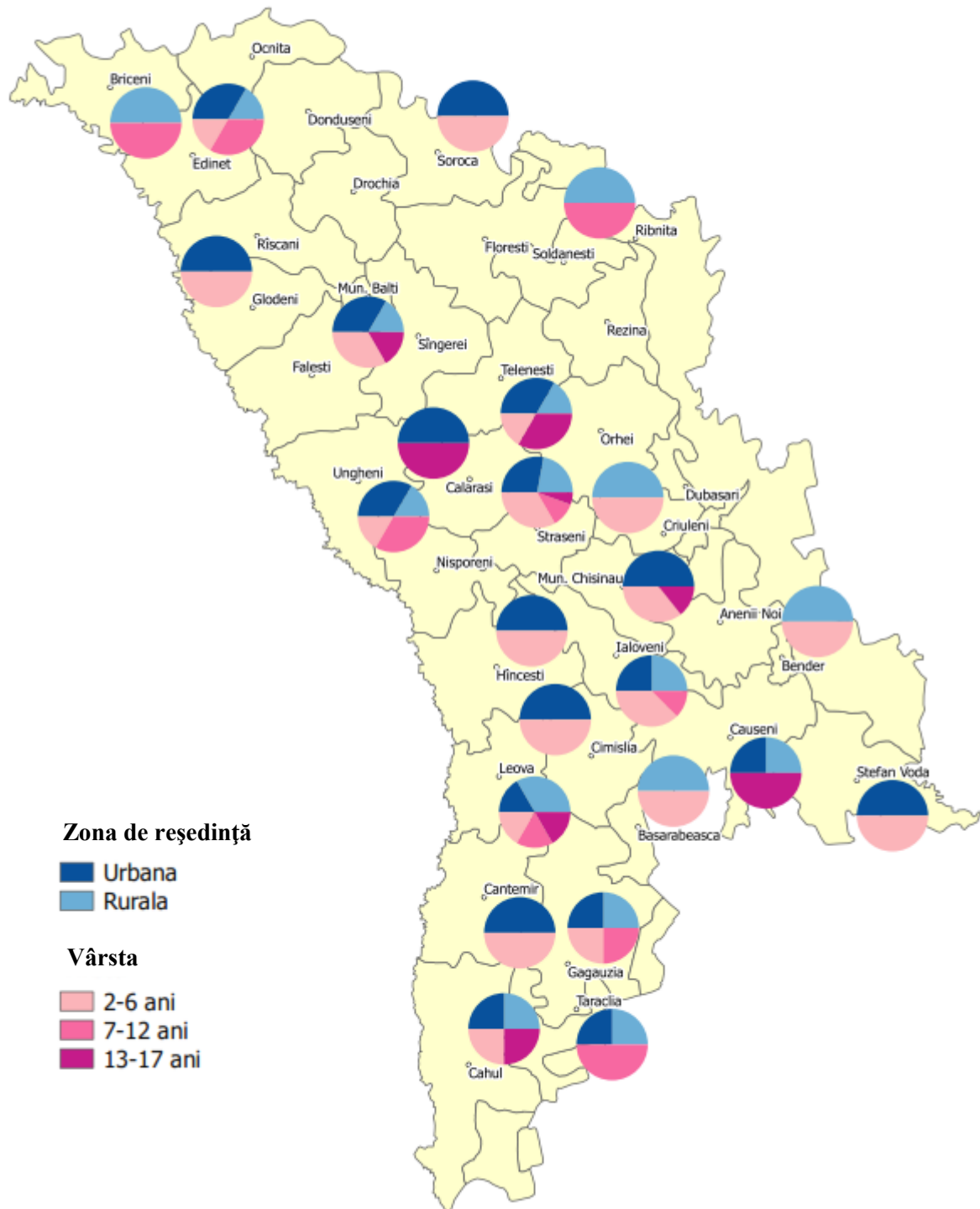
141. Veress B.; Franzen L.; Bodin L. et al. Duodenal intraepithelial lymphocyte count revisited. In: *Scand. J. Gastroenterol.*, 2009, p. 138-144.
142. Hayat M.; Cairns A.; Dixon M. et al. Quantitation of intraepithelial lymphocytes in human duodenum: what is normal? In: *J. Clin. Pathol.*, 2002, p. 393-394.
143. Gils T.; Rootsaert B.; Bouma G. et al. Celiac disease in The Netherlands: demographic data of members of the Dutch celiac society. In: *J. Gastrointestin. Liver Dis.*, 2016, vol. 25, nr. 4, p. 441-445.
144. 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.
145. Clichici D. Epidemiological aspects of celiac disease in children in the Republic of Moldova. În: *Buletin de Perinatologie*. 2015, nr. 4 (68), p. 39-42. ISSN 1810-5289.
146. 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.
147. Mișu I.; Clichici D. Managementul de diagnostic al bolii celiace la copii. În: *Sănătate Publică, Economie și Management în Medicină*. Chișinău, 2017, nr. 4(74), p. 58-61. ISSN 1729-8687.
148. Mișu I.; Clichici D. Dificultăți în aderarea la regimul fără gluten la copiii cu boală celiacă. În: *Sănătate Publică, Economie și Management în Medicină*. Chișinău, 2017, nr. 4(74), p. 56-58. ISSN 1729-8687.
149. Миху И., Кликич Д. Факторы влияющие на развитие целиакии у детей. В: *Материалы XXV-го Конгресса детских гастроэнтерологов России и стран СНГ „Актуальные вопросы абдоминальной патологии у детей”*. Москва, Россия, 2018, с. 198. ISBN 978-598809-382-0.
150. Миху И., Кликич Д. Отклонение физического развития у детей с целиакией. В: *Материалы XXV-го Конгресса детских гастроэнтерологов России и стран СНГ „Актуальные вопросы абдоминальной патологии у детей”*. Москва, Россия, 2018, с. 200. ISBN 978-598809-382-0.
151. Valma Fuchs; Kalle Kurppa; Heini Huhtala et al. Delayed celiac disease diagnosis predisposes to reduced quality of life and incremental use of health care services and medicines: A prospective nationwide study. In: *United European Gastroenterology Journal*, 2018, p. 1–9. doi: 10.1177/2050640617751253 journals.sagepub.com/home/ueg
152. Mișu I., Clichici D. Boala celiacă la copil. Protocol clinic național. Chișinău, 2016. 30 p.

ANEXE

Anexa 1. Distribuția geografică a pacienților cu boală celiacă



Anexa 2. Distribuția rezidențială și repartiția pe vârste a pacienților cu boală celiacă



Anexa 3. Act de implementare

MINISTERUL SĂNĂTĂȚII
AL
REPUBLICII MOLDOVA
INSTITUȚIA MEDICO-SANITARĂ PUBLICĂ
INSTITUTUL
MAMEI ȘI COPILULUI
(IMSP IMȘIC)
str.Burebista, 93MD-2062, mun.Chishinău
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 ИМШР)
ул. Буребиста, 93MD-2062, мун. Кишинэу
Tel.+ 373 22 52-36-61;
www.mama-copilul.md e-mail: mamsicop@gmail.com
APROB

Director IMSP IMȘIC
Dr. în șt.med., conf.univ.
Sergiu Gladun
Sergiu Gladun

ACT DE IMPLEMENTARE

1. Denumirea propunerii de implementare: „DIAGNOSTICUL PRECOCE AL BOLII CELIACE LA COPII PREȘCOLARI, FUNDAMENTAT PE APRECIEREA FACTORILOR DE RISC ȘI A MANIFESTĂRILOR CLINICE SUGESTIVE”.

2. De cine a fost propusă: MIHU I. dr.hab. șt.med,prof.univ., CLICHICI D., doctorandă.

3. Unde a fost implementată: Secția de gastroenterologie și hepatologie IMSP IM și C.

4. Surse de informație:

– Husby, S.; Koletzko, I.R.; Korponay-Szabo, M.L.; Mearin, A. et al. European Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition Guidelines for the Diagnosis of Coeliac Disease. JPGN 2012;54: 136–160).

– Bai, J.; Ciacci, C.; Corazza, R. et al. World Gastroenterology Organisation Global Guidelines on Celiac Disease. July 2016.

– Nordyke, K.; Norström, F.; Lindholm, L. et al. Health-related quality of life in adolescents with screening-detected celiac disease, before and one year after diagnosis and initiation of gluten-free diet, a prospective nested case-referent study. BMC Public Health. 2013; 13: 142.

5. Anul implementării: 2017-2018.

6. Rezultatul implementării: algoritmul clinic elaborat pentru copiii preșcolari constituie un scor clinic accesibil și neinvaziv, necostisitor, care permite dispensarizarea pacienților și stabilirea precoce a diagnosticului bolii celiace, favorizând creșterea și dezvoltarea armonioasă a acestor copii, cu minimalizarea riscului de invalidizare cauzat de această patologie. Metoda propusă va permite ajustarea Protocoalelor Clinice Naționale, în ghidarea medicului de familie și pediatrului în suspectarea bolii celiace la copii și direcționarea lor către gastroenterolog, pentru confirmarea diagnosticului și inițierea timpurie a tratamentului.

7. Eficacitatea implementării: metoda propusă constituie un scor clinic eficient, neinvaziv, necostisitor și accesibil, care permite trierea pacienților și stabilirea timpurie a diagnosticului bolii celiace la toate nivelele de prestare a serviciilor medicale.

Vice director de cercetare,
inovare, transfer tehnologic
Prof. univ., dr. hab. în șt. med.



Ninel Revenco
Ninel REVENCO

Secretar științific
Conf.univ., dr. în șt.med.

Ala Burlacu
Ala BURLACU

Prezenta inovație este implementată conform descrierii în cererea de inovație, certificată cu nr.453

Anexa 4. Act de implementare

MINISTERUL SĂNĂTĂȚII
AL
REPUBLICII MOLDOVA



INSTITUȚIA MEDICO-SANITARĂ PUBLICĂ
INSTITUTUL
MAMEI ȘI COPILULUI
(IMSP IMȘIC)
str. Burebista, 93MD-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. Буребиста, 93MD-2062, мун./г. Кишинэу
Tel. + 373 22 52-36-61;
www.mama-copilul.md e-mail: mamsicop@gmail.com



APROB

Director IMSP IMȘIC
Dr. în șt. med., conf. univ.
Sergiu Gladun

ACT DE IMPLEMENTARE

- Denumirea propunerii de implementare:** „IMPLEMENTAREA METODEI SEROLOGICE PENTRU STABILIREA PRECOCE A DIAGNOSTICULUI BOLII CELIACE LA COPII”.
- De cine a fost propusă:** MIHU I. dr. în șt. med., prof. univ., CLICHICI D., doctorandă
- Unde a fost implementată:** Secția de gastroenterologie și hepatologie IMSP IM și C.
- Surse de informație:**
 - Husby, S.; Koletzko, I.R.; Korponay-Szabo, M.L.; Mearin, A. et al. European Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition Guidelines for the Diagnosis of Coeliac Disease. JPN 2012;54: 136–160).
 - Bai, J.; Ciacci, C.; Corazza, R. et al. World Gastroenterology Organisation Global Guidelines on Celiac Disease. July 2016.
- Anul implementării:** 2012.
- Rezultatul implementării:** Diagnosticul precoce al bolii celiace la copii din grupurile de risc.
- Eficacitatea implementării:** (1) metoda propusă presupune creșterea calității serviciilor medicale, cu depistarea timpurie a copiilor cu boală celiacă și inițierea dietei fără gluten; (2) excluderea lacunelor în stabilirea diagnosticului; (3) scăderea apariției complicațiilor ireversibile, odată cu tergiversarea diagnosticului.

Vice director de cercetare
inovare, transfer tehnologic
Prof. univ., dr. hab. în șt. med.



Ninel REVENCO

Secretar științific
Conf. univ., dr. în șt. med.

Ala BURLACU

Prezenta inovație este implementată conform descrierii în cererea de inovație, certificată
cu nr.454



MINISTERUL SĂNĂTĂȚII

REPUBLICHEI MOLDOVA

INSTITUȚIA MEDICO-SANITARĂ PUBLICĂ
INSTITUTUL MAMEI ȘI COPILULUI

(IMSP IM și C)

MD - 2062, Chișinău, str. Burebista, 93

Certificat de inovator

Nr. 454

acordat în conformitate cu art. 16 al Legii nr. 138-XV din 10.05.2001

Numele,


Prenumele

MIHU Ion , dr.hab. în șt.med., CLICHICI Diana
(autorilor & coautorilor, grad științific)

data 09 ianuarie 2018

Pentru inovația „IMPLEMENTAREA METODEI SEROLOGICE PENTRU STABILIREA PRECOCE A
DIAGNOSTICULUI BOLII CELIACE LA COPII”
(denumirea)



Vicedirector IMSP IMșiC
de cercetare, inovare, transfer tehnologic
Dr. hab. în șt. med., prof. univ
 Ninel REVENCO

MINISTERUL SĂNĂTĂȚII
REPUBLICĂ MOLDOVA
INSTITUȚIA MEDICO-SANITARĂ PUBLICĂ
INSTITUTUL MAMEI ȘI COPILULUI
(IMSP IM și C)
MD - 2062, Chișinău, str. Burebista, 93

Certificat de inovator

Nr. 453 data 09 ianuarie 2018

acordat în conformitate cu art. 16 al Legii nr. 138-XV din 10.05.2001

Numele,

Prenumele

MIHU Ion, dr.hab. în st. med., CLICHICI Diana
(autorilor & coautorilor, grad științific)

Pentru inovația „DIAGNOSTICUL PRECOCE AL BOLII CELIACE LA COPII PREȘCOLARI, FUNDAMENTAT PE APRECIEREA FACTORILOR DE RISC ȘI A MANIFESTĂRILOR CLINICE SUGESTIVE”
(denumirea)

Vicedirector IMSP IMșiC
de cercetare, inovare, transfer tehnologic
Dr. hab. în șt. med., prof. univ


Ninel REVENCO



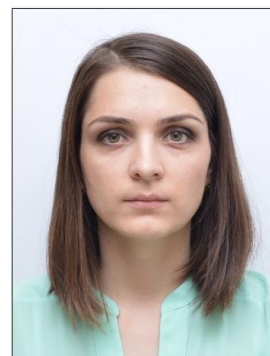
DECLARAȚIA PRIVIND ASUMAREA RĂSPUNDERII

Subsemnata, Diana Clichici, 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.

Diana Clichici
08.06.2018

CURRICULUM VITAE

Nume prenume Clichici Diana
Data nașterii 28.10.1984
Locul nașterii or. Telenești
Cetățenie Republica Moldova



Educație și formare

2012-2016 studii postuniversitare prin doctorat, cu frecvență redusă, specialitatea 322.01
Pediatrie și neonatologie
2009-2012 studii postuniversitare prin rezidențiat, Facultatea *Pediatrie*, IP USMF
Nicolae Testemițanu
2003-2009 IP Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie *Nicolae Testemițanu*,
Facultatea *Medicină Generală*
2000-2003 Liceul Teoretic *Lucian Blaga*, or.Telenești

Publicații 20 de lucrări științifice în reviste naționale și internaționale

Participări la foruri științifice:

- 2013
- Congresul V al Federației pediatriilor țărilor CSI și Congresul VI al pediatriilor și neonatologilor din RM. Chișinău.
 - Congresul al III-lea de gastroenterologie și hepatologie cu participare internațională *Actualități în gastroenterologie și hepatologie*. Chișinău.
 - 75 Международная осенняя сессия национальной школы гастроэнтерологов, гепатологов РГА *Панорама современной гастроэнтерологии*. Москва, Россия.
 - XX Российская гастроэнтерологическая неделя РФ. Москва, Россия.
- 2014
- Conferința națională de gastroenterologie și hepatologie cu participare internațională. Chișinău.
 - Conferința științifică anuală a cadrelor științifico-didactice ale Universității de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu”. Chișinău.
 - XXI Конгресс детских гастроэнтерологов России и стран СНГ *Актуальные вопросы абдоминальной патологии у детей*. Москва, Россия.
 - 85 Международная осенняя сессия национальной школы гастроэнтерологов, гепатологов РГА *Форум гастроэнтерологов России*. Москва, Россия.
 - 78 Международная весенняя сессия национальной школы гастроэнтерологов, гепатологов РГА *Большая академическая гастроэнтерология*. Москва, Россия.
 - XX Юбилейная объединенная российская гастроэнтерологическая неделя РФ. Москва, Россия.
- 2015
- Zilele Universității și conferința științifică anuală a cadrelor științifico-

- didactice, doctoranzilor, masteranzilor, rezidenților și studenților. Chișinău.
- 90 Юбилейная международная осенняя сессия национальной школы гастроэнтерологов, гепатологов РГА *Сберечь жизнь гастроэнтерологическим больным*. Москва, Россия.
 - XXI Объединенная Российская гастроэнтерологическая неделя РФ. Москва, Россия.
 - XXIII Конгресс детских гастроэнтерологов России и стран СНГ *Актуальные вопросы абдоминальной патологии у детей*. Москва, Россия.
 - 2016
 - Conferința a XX-a națională de gastroenterologie și hepatologie cu participare internațională *Actualități în gastroenterologie și hepatologie*. Chișinău.
 - 2017
 - XII Национальный конгресс терапевтов. Москва, Россия.
 - XXV Конгресс детских гастроэнтерологов России и стран СНГ *Актуальные вопросы абдоминальной патологии у детей*. Москва, Россия.
 - 2018
 - XX Конгресс педиатров России с международным участием *Актуальные проблемы педиатрии*. Москва, Россия.

Experiența profesională 2014 – prezent

- medic pediatru-hepatolog, Departamentul Consultativ Specializat Integrat, Secția Consultativă Copii, IMSP Institutul Mamei și Copilului
- medic pediatru-gastrolog, secția gastroenterologie și hepatologie, IMSP Institutul Mamei și Copilului

Limbi vorbite română, rusă, franceză, engleză

Adresa Mun. Chișinău, com. Băcioi, str. Maria Tănase 3

Date de contact Tel. 079383738, e-mail: diana_ilescu@yahoo.com