

TATIANA RABA, LUDMILA BOLOGA-GASNAȘ, NINEL REVENCO

GASTROENTEROLOGIA ȘI HEPATOLOGIA PEDIATRICĂ: PROBLEME ACTUALE ȘI OBIIECTIVE

Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu”

SUMMARY

PEDIATRIC GASTROENTEROLOGY AND HEPATOLOGY PEDIATRICS: CURRENT ISSUES AND OBJECTIVES

Key words: children, gastroenterology, science of nutrition, pharmacology, disease outcomes.

The article shows the role and place of pediatric gastroenterology and hepatology in modern pediatrics, emphasizes the ways of its formation and development. Specific features of diseases of the digestive system in children were determined, the importance of modern methods, the relationship with such fundamental subjects as science of nutrition, clinical pharmacology and pharmacotherapy are noted. The scientific and practical connection with other medical subjects.

РЕЗЮМЕ

АКТУАЛЬНЫЕ ПРОБЛЕМЫ И ЗАДАЧИ ДЕТСКОЙ ГАСТРОЭНТЕРОЛОГИИ И ГЕПАТОЛОГИИ

Ключевые слова: дети, гастроэнтерология, гепатология, нутрициология, фармакология, исходы болезней.

Показаны роль и место детской гастроэнтерологии в современной педиатрии, подчеркиваются пути ее становления и развития. Установлены особенности болезней органов пищеварения в детском возрасте, отмечается значение современных методов диагностики, взаимосвязь с такими фундаментальными дисциплинами, как нутрициология, клиническая фармакология и фармакотерапия. Рассмотрена научно-практическая связь с другими медицинскими дисциплинами.

Afecțiunile digestive la copii au importanță medico-socială deoarece afectează calitatea vieții adultului, având o continuitate începând din copilărie. Structura nosologică a bolilor digestive la copii, manifestările clinice și evolutive ale bolilor digestive se deosebesc de cele ale adultului. Printre cauzele principale ale maladiilor tractului digestiv la copii sunt: alimentația artificială și diversificarea timpurie a hranei la copilul sub un an de viață, tulburările nutriționale (congenitale și dobândite), abuzul alimentar condimentat și unilateral, obezitatea, infecțiile și parazitozele, automedicația și abuzul medicamentos, calitatea insuficientă a apei și a produselor alimentare, stresul, supraîncărcarea fizică și psihoemoțională a copiilor.

Progresele gastroenterologiei și hepatologiei pediatrice în Republica Moldova au început în anii '79-80 ai secolului trecut, cu crearea primei unități de pediatru consultant gastroenterolog, la decizia Primăriei Chișinău în 1979, iar mai târziu – cu înființarea serviciului de endoscopie digestivă pediatrică în 1980, a 20 de paturi de profil gastroenterologic în 1982, de hepatologie pediatrică în 1985 în cadrul Spitalului Clinic Republican pentru Copii „Emilian Coțaga” (actualmente „Clinica Emilian Coțaga”, Institutul Mamei și Copilului) și a secției de gastroenterologie pediatrică în Spitalul Clinic Municipal pentru Copii „Valentin Ignatenco”. Implementarea noilor tehnologii și metode diagnostice, așa ca esofagoduode-

nogastroscoopia (EGDS), sonografia abdominală, hepatobilioscintigrafia, rectocolonoscoopia, tomografia computerizată, rezonanța magnetică nucleară, biopsia hepatică, cuantificarea gradului de fibroză hepatică și activitate inflamatorie prin elastometria hepatică (Fibroscan) și FibroTestul, au permis modificarea ponderii și structurii nosologice a maladiilor digestive la copii (fig. 1). Astfel, în perioada anilor 2007-2014, maladiile digestive la copii în structura prevalenței generale a maladiilor la copii ocupau locul II, după cele respiratorii, iar din 2015 – locul V (fig. 1). Implementarea metodelor diagnostice noi (biochimice, imunologice, morfologice, microbiologice, virusologice, genetice) au contribuit la explicarea etiopatogenetică a esenței maladiilor digestive la copii.

În nomenclatura bolilor digestive la copii au apărut maladii noi, specifice anterior doar adultului, de exemplu boala de reflux gastroesofagiană, esofagita Barrett, boala ulceroasă, maladia Crohn, celiachia, anomaliile sistemului biliar, litiaza biliară, pancreatita acută și cronică, mucoviscidoza, hepatitele virale cronice B, C, D, autoimune, toxice medicamentoase, maladiile parazitare. Aprobarea clasificărilor internaționale ale maladiilor cronice digestive la copii a permis ajustarea lor și formularea indicațiilor metodice, a protocoalelor și standardelor clinice naționale. Producerea de noi remedii medicamentoase pediatrice și schemele revoluționare

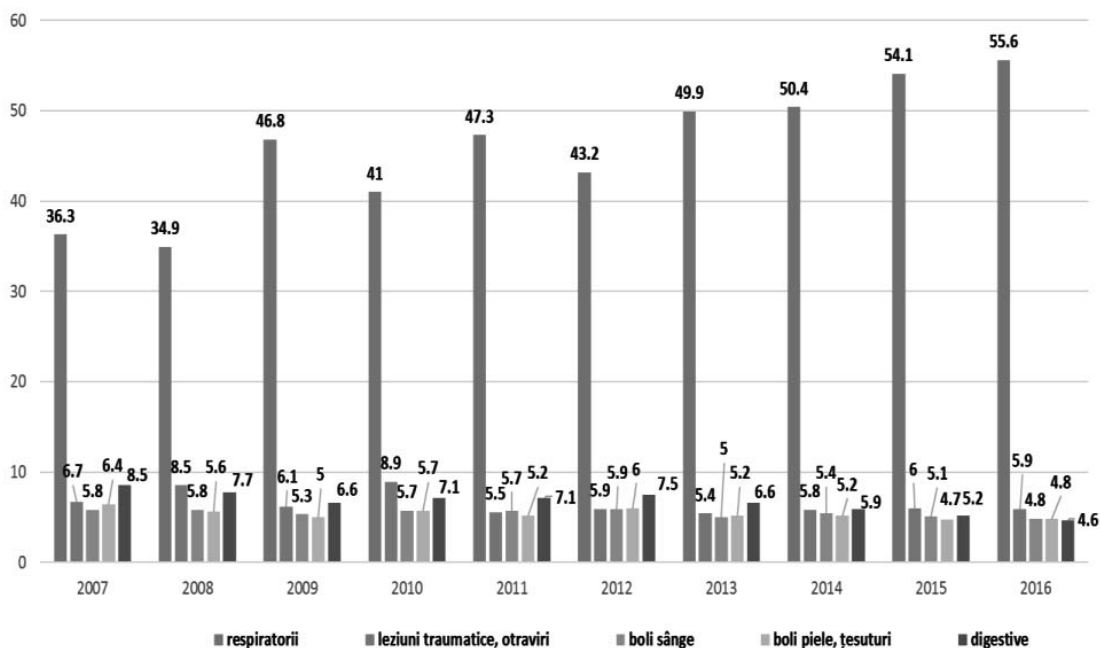


Fig. 1. Dinamica prevalenței celor mai frecvente maladii la copii în perioada anilor 2007-2016 în Republica Moldova (ANMS, 2017)

de tratament în hepatitele cronice virale B și C la copii, aplicarea metodelor de detoxifiere extracorporeală și transplant hepatic au favorizat noi speranțe la viață pentru copiii cu patologii hepatice decompensate.

În structura morbidității bolilor digestive la copii, ponderea cea mai mare le revine bolilor tractului digestiv superior (boala de reflux gastroesofagian, esofagitele, gastritele, duodenitele, boala ulceroasă a duodenului), urmate de cele ale tractului inferior și bolile cronice ale sistemului hepatobiliar. În cele mai dese cazuri medicul practician se întâlnește cu afectarea asociată a bolilor digestive, diagnosticul precoce fiind unul dificil și tardiv. O importanță majoră în depistarea bolilor cronice digestive la copii are EGDS cu determinarea

concomitentă a pH-ului gastric și a H.pylori, iar la indicații clinice, efectuarea biopsiei gastrice – „standardul de aur”. În plan mondial, EGDS la copii a fost efectuată pentru prima dată în 1973, iar în Republica Moldova – în 1980. Datorită cercetărilor științifice din anii '80, Robin Warren (1979) și Barry Marshall (1981) au izolat și cultivat bacteria *Helicobacter pylori*, responsabilă în cea mai mare parte de patologia tractului digestiv superior. EGDS la copii de diferită vârstă a depășit demult necesitatea de a fi prerogativa secțiilor specializate de gastroenterologie pediatrică [6,7]. Controversata ipoteză privind existența „portajului” de H. pylori fără semne clinice și modificări endoscopice la copii a primit răspuns cert și definit prin studii epidemiologice prospective și multicentrice la copii [7].

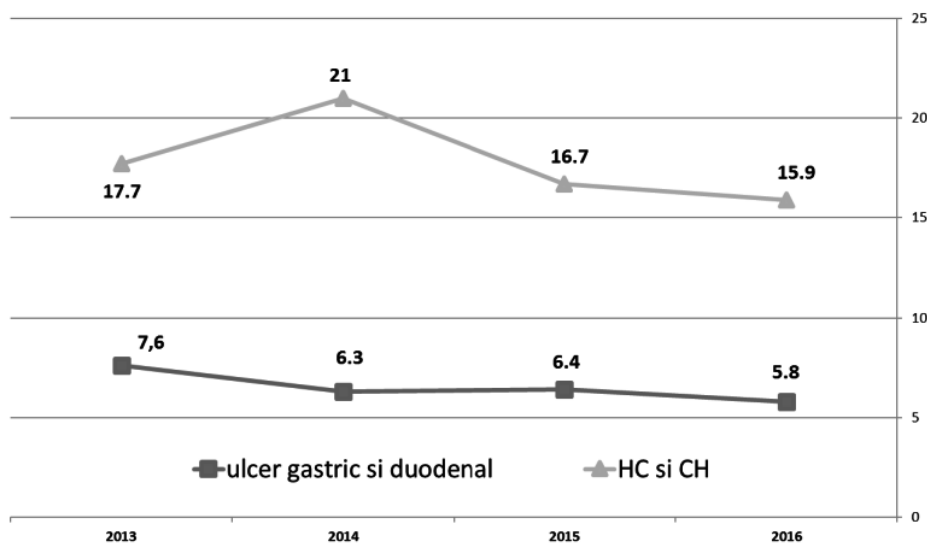


Fig. 2. Dinamica prevalenței bolii ulceroase și a hepatitelor cronice la copii în perioada anilor 2013-2016 în Republica Moldova (ANMS, 2017)

Cercetările științifice din ultimii ani au permis elucidarea particularităților etio-patogenetice și evolutive ale infecției cu *H.pylori* la copii și ajustarea schemelor terapeutice de eradicare a ei. Astfel, în republică s-a diminuat numărul copiilor cu ulcer duodenal, gastrite și duodenite cronice asociate infecției, cu hepatite cronice și ciroză hepatică (fig. 3). Studii pediatrice, efectuate timp de 2 ani pe un lot de copii cu infecția cronică cu *H. Pylori*, au demonstrat efectele colonizării mucoasei gastrice cu *H. pylori*, care duc la atrofia acesteia în timp, la dezvoltarea metaplaziei intestinale și evoluția în cancerogeneză [6,7].

Infecția cronică cu *H.pylori* la copii devine o problemă socială, deoarece în ultimii ani tot mai frecvent apar forme de infecție cu *H.pylori* cu transmitere intrafamilială de către membrii familiei. În prezent, pentru eradicarea infecției cu *H. pylori* la copii sunt recomandate scheme cu triplă sau cvadruplă terapie (de I, II, III linie, inclusiv în caz de rezistență microbiană). Deseori microbul este rezistent la terapia clasică de eradicare, inclusiv în cazul administrării metronidazolului (în 26-57%) sau claritomicinei (sub 25%), motivul principal fiind administrările anterioare defectuoase și abuzive de

antibiotice la copii și formarea rezistenței microbiene. Actualmente, drept tratament efectiv și netoxic pentru copii sunt recomandate nitrofuranele (nifuroxazid) [7]. Tratamentul complex al copiilor și membrilor familiei lor privind eradicarea infecției cu *H.pylori* este costisitor, iar rentabilitatea, cost-eficiența necesită o analiză minuțioasă farmaco-economică. Terapia de eradicare a infecției cu *H.pylori* la copii nu rezolvă pe deplin problemele patologiei gastro-digestive, deoarece după stoparea terapiei de eradicare și hiposecreției are loc restabilirea funcției secretorii gastrice și micșorarea celei motorii, cu instalarea refluxului gastroesofagian [7]. Acestea justifică necesitatea administrării în continuare a tratamentelor de restabilire a activității motorii gastrice și prin administrarea antiacidelor, concomitent cu reabilitarea fizică și neuropsihică a copiilor. S-a demonstrat că în 53,1% din cazuri copiii prezintă maladii digestive asociate ale esofagului, stomacului și duodenului [7].

Perfectarea continuă și ajustarea tehnicilor endoscopice utilizate la copiii cu afecțiuni digestive, ne permite utilizarea videoendoscopiei și a videocapsulei la copiii mai mari de 10 ani (fig. 3).



Fig. 3. Videocapsula și imaginile endoscopice ale leziunilor mucoasei tractului digestiv

Metoda endoscopică cu videocapsula este utilizată cu succes la copii în Rusia din 2001 și permite vizualizarea și înregistrarea modificărilor mucoasei intestinului subțire și gros, unde colonoscopia este dificilă sau nu este posibilă de utilizat [3,6,7]. Videocapsula este de uz unic, are lungimea de 26 mm și diametrul de 11 mm și conține o minicameră video colorată. Pacientul înghite videocapsula și o păstrează în tractul digestiv 8 ore, având un regim liber de salon. Imaginile sunt transmise de un receptor senzorial amplasat pe corpul pacientului, care se păstrează într-un dispozitiv de înregistrare pe care pacientul îl poartă în centură. Informația obținută este descifrată de specialist și transcrisă pe disc.

În ultimii ani, o atenție sporită se atribuie tulburărilor funcționale digestive la copii ținând cont de revizuirea criteriilor diagnostice în 2016 (Criterii ROMA IV). În versiunea nouă s-a fundamentat modelul conceptului biopsihosocial patogenetic și a fost formulată definiția tulburărilor funcționale digestive, fiind utilizată metoda de excludere Delphi. Tulburările funcționale digestive constituie grupa de stări reversibile, care fiind nedea-

gnosticate timpuriu creează substratul pentru formarea patologiei organice [3,6].

Ultrasonografia organelor abdominale a devenit o metodă universală de primă necesitate în practica medicilor de familie și a pediatrilor, care permite evaluarea instrumentală a modificărilor patologice ale organelor tractului digestiv. Această metodă este una neinvazivă pentru copii și are un potențial înalt informativ și diagnostic. Examenul sonografic al organelor abdominale cu proba cu dejun și evaluarea pre-/ și postprandială a funcțiilor motorii ale veziculei biliare și ale pancreasului permite precizarea patologiei organice și determină necesitatea în tomografia computerizată sau rezonanță magnetică nucleară [7].

O problemă majoră în plan diagnostic și curativ la copii constituie afecțiunile inflamatorii acute și cronice ale colecistului și ale căilor biliare, litiaza biliară [4,6,7]. Sunt cazuri de diagnostic al litiazei biliare intrauterin la făt, dar și al copilului la I an de viață. Numărul acestor maladii la copii rămâne subestimat, iar cauzele apariției sunt puțin studiate. Sunt necesare studii științifice privind mecanis-

mele formării litiazei biliare la copii, rolul microelementelor esențiale în patogeneză. Diagnosticul colecistitei cronice alitiazice la copii rămâne unul dificil din lipsa criteriilor certe, iar diagnosticarea colesterozei confirmă prezența tulburărilor severe metabolice în vezicula biliară la copii. Afecțiunile hepatobiliare de genă parazitara (ascaridiază, opistorhoză, fascioloză și stosomesiază) și modificările morfofuncționale în căile biliare reprezintă o altă problemă dificilă atât diagnostică cât și terapeutică. Confirmarea diagnosticului în baza criteriilor imunoserologie este dificilă, iar terapia antiparazitara frecvent are consecințe nedorite [7].

Pancreatita acută (PA) și cronică (PC) la copii sunt maladii rar întâlnite și reprezintă o problemă dificilă în gastroenterologia pediatrică, deoarece criteriile diagnostice la această categorie de pacienți nu sunt unificate iar clasificarea PC necesită a fi revizuită cu explicarea cauzelor posibile: toxică, idiopatică, genetică, alcoolică, congenitală, obstructivă. Pancreatita acută în forma edematos-indurativă necesită terapie intensivă conservatoare sub supravegherea chirurgului, iar formele

pancreonecrotice sunt urgențe și necesită intervenție chirurgicală. Pancreatita cronică (PC) la copii se întâlnește de 2 ori mai rar decât la adulți constituind sub 6-10%, iar precizarea diagnosticului necesită examinări costisitoare, estimarea funcției exocrine și endocrine prin testarea profilului glicemic și a elastazei 1 pancreatice în sânge (specifică PA) și în materii fecale (specifică PC). Managementul terapeutic al PC la copii este unul complex și costisitor. Pancreato-colangiografia retrogradă la copii este rar efectuată, cu toate că se regăsește în protocolul diagnostic pediatric, însă aceasta are un risc major de complicații, este dificilă în executare sub aspect tehnic. Totodată, supradiagnosticarea sau neestimarea unor modificări sonografice ale pancreasului, veziculei biliare, ficatului și lipsa unui studiu multilateral al cauzelor adevărate ale acestor modificări au ca urmare hiperdiagnosticul PA și PC, tratamente nejustificate și îndelungate cu enzime pancreatice. Terminologia de „pancreatită reactivă” și „dispancreatism” utilizată anterior și-a depășit actualitatea nemaifiind utilizată de pediatri-gastroenterologi [7].

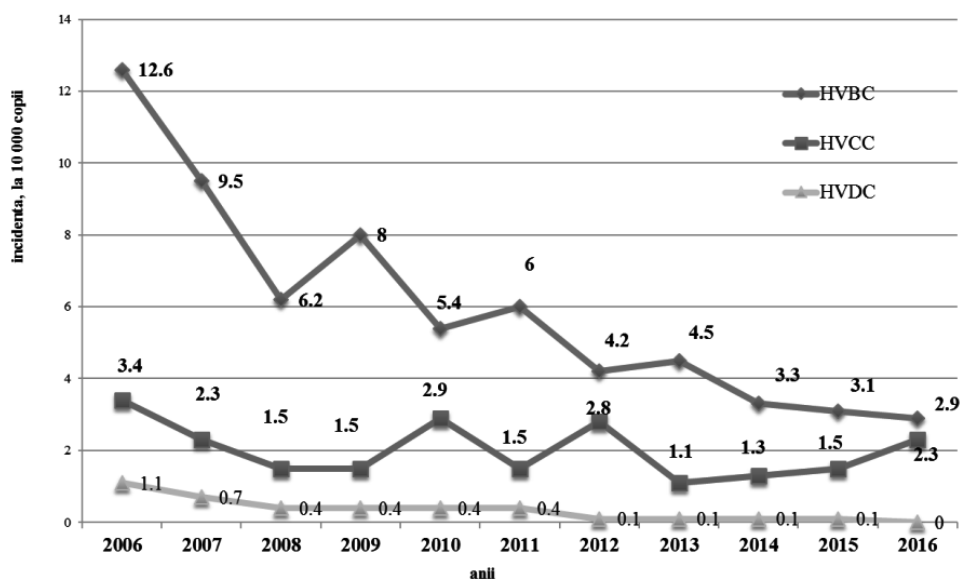


Fig. 4. Dinamica incidenței prin HVBC, C, D la copii în Republica Moldova în perioada 2006-2016, Agenția Națională de Management în Sănătate, 2018

Dezvoltarea rapidă a tehnologiilor diagnostice imunoserologice avansate de laborator pentru determinarea imunoenzimatică a anticorpilor de clasa IgM (fază acută) și IgG (fază cronică) și testele de aviditate, a antigenilor, diagnosticul molecular (PCR – metoda de polimerizare în lanț) și aprecierea cantitativă (în timp real) a ADN și ARN VHB, VHC, VHD, a virusurilor hepatotrope G, E, CMV, EVB, HSV au permis precizarea etiologiei virale și extinderea listei alfabetice a hepatitelor acute și cronice la copii (fig. 3) [1,9,10]. Cu eforturi comune ale specialiștilor (epidemiologi, virusologi, infecționiști, gastroenterologi pentru adulți și pediatri) din teritoriu au fost elaborate și aplicate în practica medicală Programele Naționale (de imunoprofilaxie, combatere a hepatitelor virale B, C, D în

republică) care au permis diminuarea incidenței (fig. 4) și prevalenței (fig. 5) morbidității prin hepatite virale B, D și C cronice la copii și micșorarea numărului de copii aflați în evidență (fig. 6) [1,2,5,9].

La finele anului 2017 și începutul anului 2018, în republică se aflau în evidență 135 de copii în vârstă de 0-17 ani, 11 luni, 29 de zile, dintre care 109 cu hepatite cronice nevirale, 16 – cu hepatită virală B cronică (HVBC), 9 – cu hepatită virală C cronică (HVCC) și 1 copil cu hepatită virală D cronică (fig. 6). În 2016-2017 au fost revoluționare modificate schemele de tratament al HVBC la copii cu recomandarea prioritară a entecavirului la cei mai mari de 2 ani, a adefovirului și tenofovirului disoproxil fumarat la copiii mai mari de 12 ani, a lamivudinei și mai

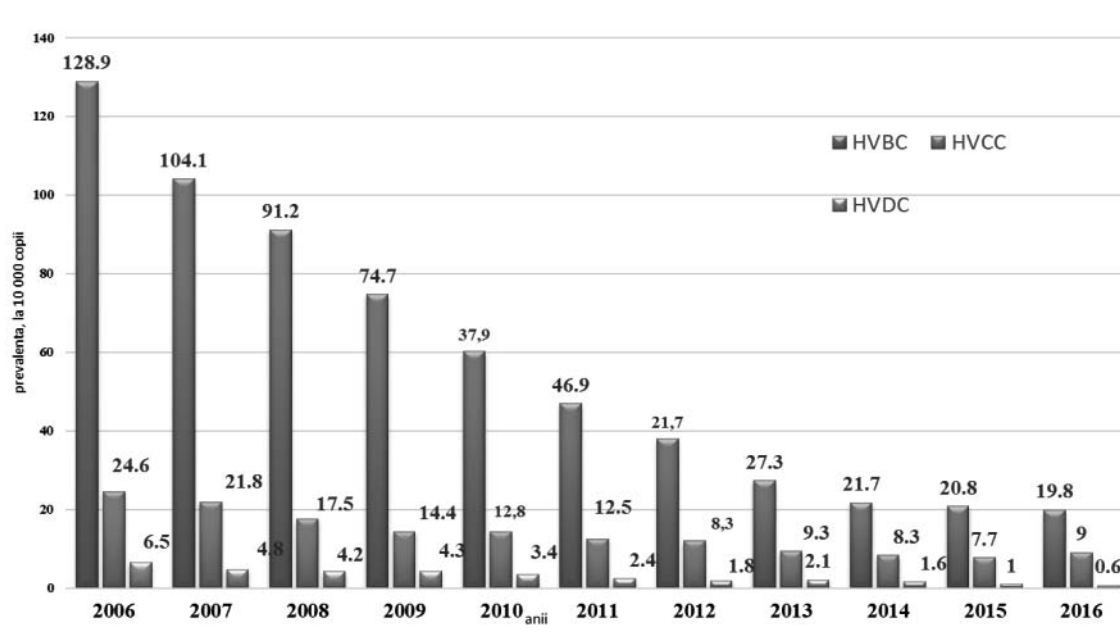


Fig. 5. Dinamica prevalenței morbidității prin HCV B, C, D la copii în Republica Moldova în perioada 2006-2016, Agenția Națională de Management în Sănătate, 2018

apoi a peginterferonului – la cei mai mari de 2 ani [2,10]. De menționat că a fost aprobat tratamentul antiviral cu lamivudină în HVBC la femeile gravide în ultimul trimestru în cazul viremiei înalte VHB pentru prevenirea formelor perinatale [2,10]. În aprilie 2017, Agenția

Europeană a medicamentului a aprobat tratamentul copiilor de vârstă 12-17 ani suferinzi de HVCC cu doze fixe de sofosbuvir și ledipasvir pentru genotipurile 1, 4, 5 și 6 și sofosbuvir și ribavirină pentru genotipurile 2 și 3 [5,10,11].

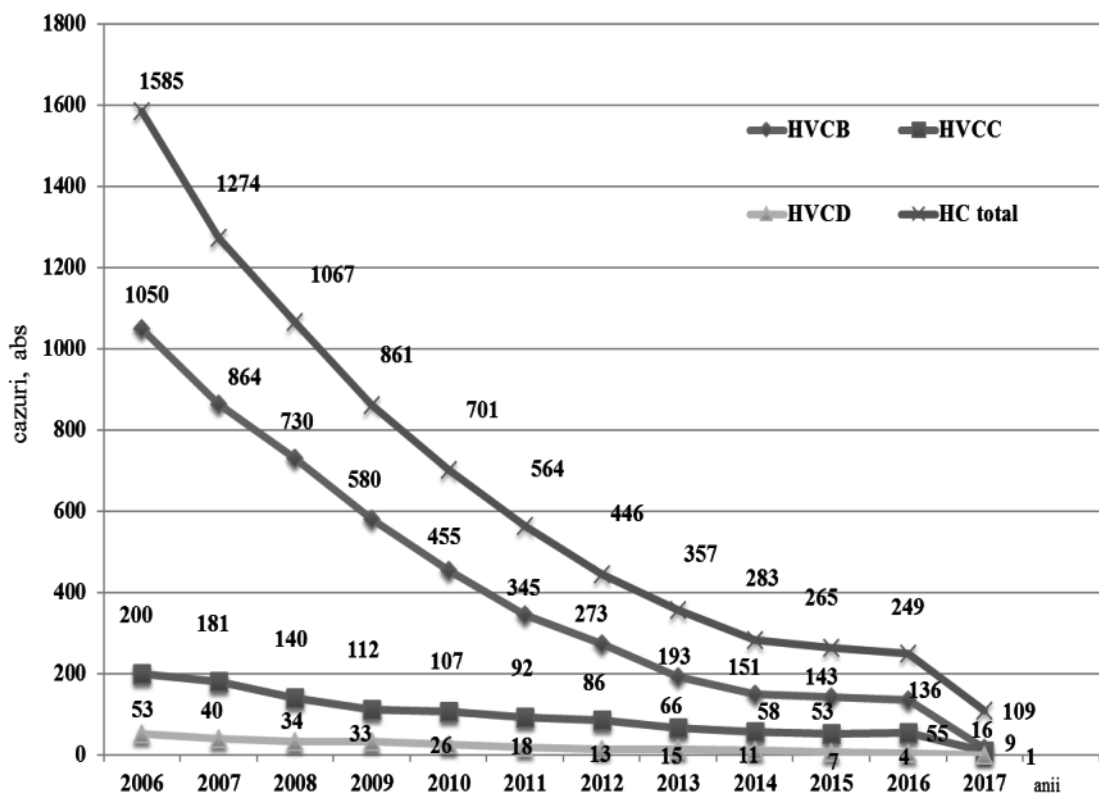


Fig. 6. Dinamica bolnavilor (nr abs, cazuri noi) aflați în evidență cu HCV B, C, D în Republica Moldova în perioada 2006-2016, Agenția Națională de Management în Sănătate, 2018

Astfel, tratamentul cu interferon nu mai este de preferat, fiind în derulare studiul privind regimul terapeutic antiviral cu remedii fără interferon (DAA) la copiii cu HVCC în vârstă de 3-12 ani. Concomitent cu succesele în diagnosticul și tratamentul hepatitelor virale B, C cronice la copii, au fost realizate progrese în depistarea, confirmarea genético-moleculară a maladiilor metabolice ale ficatului așa ca maladia Wilson, hemocromatoza, deficitul de alfa 1 antitripsină, mucoviscidoza, cu crearea registrului național de evidență a bolnavilor, a maladiilor ereditare (galactozemia, mucopolisaharidozelor, glicogenezelor) cu implicare hepatică [4,9].

O problemă diagnostică și terapeutică dificilă reprezintă hepatita autoimună frecvent diagnosticată la copiii de vârstă mică, precum și steatohepatita nealcoolică și boala grasă nealcoolică a ficatului la adolescenți. Este dificilă confirmarea diagnosticului de hepatită toxică medicamentoasă la copii, evoluția căreia este imprezvizibilă și necesitând terapie hormonală, boală frecvent latentă, fără semne clinico-paraclinice manifeste, unicul criteriu diagnostic fiind scorul RUCAM. Ca rezultat al hepatotoxicității, se dezvoltă insuficiența hepatică acută și necesitatea în tratament extracorporal de detoxifiere (hepatodializă, hemodializă) sau transplant hepatic. Cea mai frecventă formă de hepatită toxică medicamentoasă este cea prin supradozarea paracetamolului sau prin combinarea cu antiinflamatoare nesteroidiene, prin automedicație a sindromului febril, fără a consulta medicul de familie sau pediatrul. Determinarea cantitativă a concentrației paracetamolului în sânge este o prerogativă de perspectivă. Administrarea timpurie a antidotului paracetamolului N-acetilcisteinei este unica posibilitate de a preveni agravarea hepatitei la copii [4].

Diminuarea morbidității prin gastroenterocolitele acute la copiii de vârstă fragedă, promovarea alimentării la sân și diversificarea corectă la 1 an de viață, respectarea normelor echilibrate și raționale de alimentare a copiilor sugari la diferite vârste decretate și la mamele care alăptează, la preșcolari și cei școlarizați, utilizarea rațională a terapiei medicamentoase și, în special, a antibioticoterapiei la copii sunt momentele prioritare ale gastroenterologiei pediatrice. Problemele tulburărilor microbiotei intestinale și utilizarea pre- și probioticele sunt actuale la copiii cu patologie digestivă, însă rămân a fi puțin studiate. Importanță majoră reprezintă diareea asociată antibioterapiei, care poate evolua sever, cu hemocolită și deshidratare. Tulburările microbiotei intestinale la copii sunt dependente de tipul alimentării, de dozele remediilor medicamentoase utilizate, de calitatea apei și a alimentelor, de factorii mediului ambiant. Cu toate că tulburările microbiotei intestinale reprezintă stări ce nu pot fi încadrate în entități nosologice aprobate, medicul practician este obligat să ia în considerare și să facă corecții pentru restabilirea florei. Gastroenterologia și hepatologia pediatrică este strâns legată de nutrițio- logie, deoarece baza unei dezvoltări armonioase a copilului la diferite vârste începe cu prima alipire a copilului

nou-născut la sânul mamei. Menținerea alimentării la sân pe un termen mai mare constituie substratul de bază al profilaxiei infecțiilor intestinale la sugari. Carențele nutriționale cantitative și calitative alimentare la copii, malnutriția protein-energetică dobândită sunt factori predispozanți la maladiile digestive cronice, astfel fiind afectată creșterea normală a copiilor. Astăzi în plan științifico-practic sunt puse bazele geneticii nutriționale, care are drept obiect de studiu influența calității alimentației asupra metabolismului copilului (nutrigenomica) și rolul genotipului în formarea maladiilor metabolice (nutrigenetica), [9]. Programarea metabolică în perioada antenatală, precum și acțiunea directă și indirectă a componentelor chimice din alimentele utilizate de gravidă au un rol important asupra genomului uman. În anumite condiții și în genotip concret dietele alimentare pot deveni un factor important de risc pentru diverse boli, iar prin intermediul dietelor pot fi tratate și prevenite anumite maladii cronice [9].

O verigă slabă în gastroenterologia și hepatologia pediatrică este reabilitarea copiilor cu maladii cronice digestive. Sunt necesare instituții medico-profilactice de reabilitare și specialiști pediatri gastroenterologi, care vor respecta consecutivitatea organizațională între instituțiile medico-sanitare publice de ambulatoriu – staționar – de reabilitare pentru creșterea calității asistenței medicale specializate copiilor cu patologie digestivă cronică. Datorită cercetărilor fundamentale în medicina contemporană astăzi intervine necesitatea ca gastroenterologia pediatrică să existe ca disciplină separată, iar maladiile tractului digestiv la copiii de diferită vârstă să fie studiate profund și multilateral. Astfel, gastroenterologia pediatrică națională se va manifesta practic și științific, progresând împreună cu celelalte specialități pediatriche, se va afirma rolul important al gastroenterologului pediatru. Aceste succese ale întregului sistem de sănătate vor permite creșterea calității procesului diagnostic și terapeutic ale maladiilor tractului digestiv și hepatobiliar la copii, precum și ajustarea calității asistenței medicale specializate pediatrice la standardele internaționale.

Bibliografie

1. EASL Recommendations on Treatment of Hepatitis C 2018. V. 69, Issue 2, p. 461-511.
2. EASL 2017 Clinical Practice Guidelines on the management of hepatitis B virus infection. Clinical Practice Guidelines. Journal of Hepatology 2017, v. 67, p. 370-398
3. Douglas A. Drossman. Functional Gastrointestinal Disorders: History, Pathophysiology, Clinical Features, and Rome IV. Gastroenterology 2016, v. 150, p.1262-1279.
4. Uchaikin V.F, Cherednichenko T.V., Smirnov A.V. Infectious hepatology. Moscow. GEOTAR – Media, 2012, 640 p.

5. European Association for Study of Liver. EASL. Recommendation on treatment of hepatitis C. *J Hepatology*, 2015, vol.63 (1), p.199-236.
6. ESPGHAN. Clinical Practice Guidelines. Consensus of an expert panel on behalf of the European Society of Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition. In: *Journal of Hepatology*, 2013, vol. 59, p. 463-467.
7. Запруднов А.М., Григорьев К.И., Харитонов Л.А. Место детской гастроэнтерологии в современной педиатрии. *Российский вестник перинатологии и педиатрии*. Москва, 2018, № 63(3), с.9-12.
8. Новиков П.В. Нутригенетика и нутригеномика – новые направления в нутрициологии в пост-геномный период. *Вопросы детской диетологии*, 2012, № 10 (1), с. 44-52.
9. Raba T. Hepatitele virale B, C, D cronice la copii. Chișinău, 2016. 180 p.
10. Global Health Sector Strategy On Viral Hepatitis, 2016-2021. Switzerland. WHO/HIV/2016.06. 56 p. E-mail: hepatitis@who.int (Vizitat 15 mai, 2017).
11. Raportul anual al Centrului Național de Management în Sănătate pentru anii 2006 – 2016. www.ms.md. (vizitat 14 aprilie, 2017).