

UNIVERSITATEA “OVIDIUS” DIN CONSTANȚA
ȘCOALA DOCTORALĂ DE MEDICINĂ
DOMENIUL DE DOCTORAT MEDICINĂ

REZUMATUL TEZEI DE DOCTORAT

Hiperreactivitatea bronșică în patologia respiratorie obstructivă la copil

Conducător de doctorat
Prof.univ.dr. Ion Ileana

Student-doctorand
Zugravu (Ungureanu) Adina

CONSTANȚA, 2015

CUPRINS

LISTA DE ABREVIERI	5
INTRODUCERE	7
CAPITOLUL I. CONCEPTUL DE HIPERREACTIVITATE BRONȘICĂ(HRB).....	9
I.1 ISTORIC	9
I.2 DEFINIȚIA ȘI PREVALENȚA HRB	10
I.3 FACTORI DE RISC ÎN DEZVOLTAREA HRB	10
I.4 CLASIFICAREA HRB	12
I.5 PATOGENEZA ȘI FIZIOPATOLOGIA HRB.....	13
I.6 MECANISME FUNDAMENTALE IMPLICATE ÎN PRODUCEREA HIPERREACTIVITĂȚII BRONȘICE	17
I.6.1 Generalități:	17
I.6.2 Adeziunea și moleculele implicate.....	18
I.6.3 Celulele inflamatorii.....	18
I.7 CONSECINȚELE INFLAMAȚIEI CĂILOR AERIENE	25
CAPITOLUL II. ELEMENTE DE MORFOLOGIE ALE APARATULUI RESPIRATOR IMPLICATE ÎN BRONHOMOTRICITATE	31
II.1 DEZVOLTAREA APARATULUI RESPIRATOR	31
II.1.1 Creșterea și dezvoltarea pulmonară prenatală	31
II.1.2 Creșterea și dezvoltarea pulmonară postnatală.....	33
II.1.3 Aspecte biochimice ale creșterii și dezvoltării pulmonare	33
II.2 DATE DE MORFOLOGIE BRONHO-PULMONARĂ	34
II.3 STRUCTURA HISTOLOGICĂ A PERETELUI CĂILOR AERIENE SUPERIOARE	35
II.4 PARTICULARITĂȚILE APARATULUI RESPIRATOR LA COPIL	38
II.4.1 Mecanismul primei respirații	39
II.4.2 Surfactantul	40
CAPITOLUL III. FIZIOLOGIA RESPIRAȚIEI.....	42
III.1 RESPIRAȚIA EXTERNĂ	42
III.1.1 Ventilația pulmonară.....	42
III.1.2 Schimbările gazoase la nivelul plămânilor	48
III.2 TRANSPORTUL GAZELOR ÎN SÂNGE	49
III.2.1 Transportul oxigenului	49
III.2.2 Transportul dioxidului de carbon.....	49
III.3 RESPIRAȚIA CELULARĂ (INTERNĂ).....	50
CAPITOLUL IV. METODE DE EVALUARE A HRB	51
IV.1 TESTELE BRONHOMOTORII	51
IV.1.1 Bronhoobstructive	51
IV.1.2 Bronhodilatative	54

CAPITOLUL V. PRINCIPALELE ENTITĂȚI CLINICE ASOCIATE CU HRB LA COPIL	58
V.1 AFECȚIUNILE ORL.....	58
V.2 ATOPIA.....	59
V.3 ALTE AFECȚIUNI	59
V.4 ASTMUL BRONȘIC.....	59
V.4.1 Definiție.....	60
V.4.2 Epidemiologia astmului bronșic.....	60
V.4.3 Factori implicați în apariția astmului	62
V.4.4 Mecanismele patogenice implicate în astmul bronșic	71
V.4.5 Diagnostic și clasificare	74
CAPITOLUL VI. PREMIZE ȘI OBIECTIVE.....	90
CAPITOLUL VII. MATERIAL ȘI METODĂ	92
VII.1 TESTE PARACLINICE	94
VII.2 METODE DE ANALIZA STATISTICĂ.....	99
VII.3 LOTUL DE STUDIU	104
CAPITOLUL VIII.REZULTATE	106
VIII.1 SEXUL	106
VIII.2 MEDIUL DE PROVENIENȚĂ	107
VIII.3 ANALIZA VÂRSTEI GESTAȚIONALE	108
VIII.4 VENTILAȚIE/INTUBARE LA NAȘTERE	111
VIII.5 GREUTATEA LA NAȘTERE	113
VIII.6 NIVELUL DE EDUCAȚIE AL MAMEI.....	116
VIII.7 STAREA CIVILĂ A MAMEI	117
VIII.8 CONDIȚII SOCIO-ECONOMICE.....	118
VIII.9 FUMATUL ÎN SARCINĂ	119
VIII.10 PĂRINȚI FUMĂTORI.....	120
VIII.11 MEDIUL ATOPIC.....	122
VIII.12 PĂRINȚI ATOPICI.....	123
VIII.13 TESTUL PRICK:.....	124
VIII.13.1Acarieni	124
VIII.13.2Alune.....	126
VIII.13.3Căpsuni.....	127
VIII.13.4Polen.....	128
VIII.13.5Păr de animale	130
VIII.14 DURATA ALIMENTAȚIEI NATURALE.....	131
VIII.15 DISTRIBUȚIA PACIENȚILOR ÎN FUNCȚIE DE ALIMENTAȚIA CU LAPTE DE VACĂ.....	133
VIII.16 DISTRIBUȚIA PACIENȚILOR ÎN FUNCȚIE DE SCHEMA DE VACCINARE URMATĂ	135
VIII.17 DISTRIBUȚIA NUMĂRULUI DE EPISOADE DE OBSTRUCȚIE BRONȘICĂ ÎN ANTECEDENTE.....	137

VIII.18 DISTRIBUTIA PACIENTILOR ÎN FUNCȚIE DE VALORILE HEMOGRAMEI	140
VIII.18.1 Distribuția pacienților în funcție de valorile Eritrocitelor	140
VIII.18.2 Distribuția pacienților în funcție de valorile hemoglobinei	142
VIII.18.3 Distribuția pacienților în funcție de valorile leucocitelor	145
VIII.18.4 Distribuția pacienților în funcție de valorile neutrofilelor	148
VIII.18.5 Distribuția pacienților în funcție de valorile monocitelor	149
VIII.18.6 Distribuția pacienților în funcție de valorile eozinofilelor	152
VIII.18.7 Distribuția pacienților în funcție de valorile bazofilelor	153
VIII.18.8 Distribuția pacienților în funcție de valorile trombocitelor	155
VIII.19 DISTRIBUȚIA PACIENȚILOR ÎN FUNCȚIE DE VALORILE PROTEINEI CATIONICE EOZINOFILICE.....	158
VIII.20 DISTRIBUȚIA PACIENȚILOR ÎN FUNCȚIE DE VALORILE ÎMUNOGLOBULINEI E.....	161
VIII.21 DISTRIBUȚIA PACIENȚILOR ÎN FUNCȚIE DE VALORILE VITEZA DE SEDIMENTARE A HEMATILOR	164
VIII.22 DISTRIBUȚIA PACIENȚILOR ÎN FUNCȚIE DE VALORILE PROTEINEI C REACTIVE	167
VIII.23 DISTRIBUȚIA PACIENȚILOR ÎN FUNCȚIE DE VALORILE FIBRINOGENULUI	170
VIII.24 DISTRIBUȚIA PACIENȚILOR ÎN FUNCȚIE DE EXUDATUL NASO FARINGIAN	173
VIII.25 DISTRIBUȚIA PACIENȚILOR ÎN FUNCȚIE DE REZULTATUL TESTULUI PHADIATOP INFANT	174
VIII.26 DISTRIBUȚIA PACIENȚILOR ÎN FUNCȚIE DE VALORILE OXIMETRIEI	176
VIII.27 DISTRIBUȚIA PACIENȚILOR ÎN FUNCȚIE DE REZULTATUL TESTULUI DE EXPLORARE RAPIDĂ	
VIRUSOLOGICĂ	177
VIII.28 DISTRIBUȚIA PACIENȚILOR ÎN FUNCȚIE DE PATOLOGIA ASOCIATĂ	179
VIII.29 POSIBILE TESTE SCREENING	180
VIII.29.1 Proteina cationică eozinofilică.....	180
VIII.29.2 Ig E	184
VIII.29.3 Eozinofilia	186
VIII.29.4 Analiza comparativă a curbelor ROC pentru ECP, IgE și Eozinofile.....	189
CAPITOLUL IX. DISCUȚII	191
CAPITOLUL X. CONCLUZII	205
BIBLIOGRAFIE:	208
LISTA GRAFICELOR ȘI FIGURILOR.....	229
LISTA TABELELOR	232

Cuvinte cheie: hiperreactivitate bronșică, wheezing, copil

INTRODUCERE

În ultimele trei decade s-a acordat o importanță deosebită explorării non-invazive a inflamației bronșice, subliniind valoarea substratului fiziopatologic în diagnosticul, tratamentul și evoluția pacienților cu afecțiuni obstructive pulmonare.

Din ce în ce mai mult se conturează faptul că din punct de vedere etiopatogenetic, afecțiunile respiratorii obstructive nespecifice au ca și element funcțional comun hiperreactivitatea bronșică crescută.

Hiperreactivitatea bronșică (HRB), definită ca o îngustare bronșică excesivă se manifestă ca un răspuns bronhoconstrictor exagerat al căilor aeriene, ce apare secundar acțiunii unor stimuli nespecfici.

Lucrarea de față își propune să evalueze inflamația eozinofilică la copiii cu hiperreactivitate bronșică și identificarea elementelor care determină debutul astmului bronșic, motiv pentru care am apelat la dozarea proteinei cationice a eozinofilelor (ECP) din ser ca și marker al inflamației eozinofilice, fapt care poate prezice persistența wheezing-ului peste 5 ani și prin urmare stabilirea diagnosticului de astm bronșic.

În România, cercetarile în evidențierea rolului ECP sunt la început.

ECP poate fi măsurată din diferite fluide ale organismului precum: ser, plasmă, spută, salivă, fluide obținute prin lavaj nazal, și bronho-alveolar.

Comparând toate metodele de posibilă analiză a ECP am ales dozarea acesteia din ser deoarece nivelul ECP din ser este de 5-10 ori mai mare decât în celelalte fluide biologice.[1] Determinarea ECP-ului din spută a fost exclusă ca și metodă de analiză, deoarece în grupul meu de studiu au fost incluși copiii cu vârstă mică (2-4 ani), necomplianți în executarea manevrelor necesare recoltării.

Dozarea ECP din fluidele obținute prin lavaj bronho-alveolar și nazal a fost de asemenea exclusă deoarece este o metoda invazivă, refuzată de părinți în majoritatea cazurilor.

Astfel că, în lucrarea de față principalul obiectiv este evaluarea utilității determinării proteinei cationice eozinofilice în ser ca marker al inflamației în astmul bronșic la copil.

I. DEFINIȚIA ȘI PREVALENȚA HIPERREACTIVITĂȚII BRONȘICE(HRB)

HRB este definită ca o îngustare bronșică excesivă și se manifestă ca un răspuns bronhoconstrictor exagerat al căilor aeriene, secundar acțiunii unor stimuli nespecfici.[2]

Caracteristica principală a HRB este reprezentată de un răspuns neadecvat dat de musculatura netedă a căilor aeriene, după expunerea directă sau indirectă la o varietate de stimuli exogeni-determinanți sau endogeni- predispozanți (alergeni, substanțe chimice, substanțe farmacologice, aerul rece, infecții virale hipoxie etc).[3].

Prevalența HRB este apreciată a fi cuprinsă între 10% și 25%,[4,5,6], net superioară astmului bronșic situat cu puțin peste 5 % din populația generală.[7]

Deși, hiperreactivitatea bronșică, dobândită adesea din fragedă copilărie, reprezintă un element patognomonic al astmului bronșic aceasta nu îi este în totalitate specifică, putând fi întâlnită de asemenea și într-o gamă largă de afecțiuni respiratorii precum: rinita cronică, infecții de căi respiratorii superioare sau poate apare la pacienți cu funcție respiratorie normală. [8]

II. MECANISME FUNDAMENTALE IMPLICATE ÎN PRODUCEREA HRB

În producerea HRB, sindrom conectat de astmul bronșic, sunt implicate mastocitele, limfocitele, macrofagele, eozinofilele, celulele epiteliale bronșice, limfocitele, monocitele, bazofilele, polimorfonuclearele și alte celule circulante. Traseul celulelor spre locul inflamației este monitorizată prin semnale chimice și are la baza trei etape:

A. Aderarea celulei de endoteliu vascular – proces realizat prin glicoproteine de adezivitate (adezine) care sunt prezente la suprafața celulelor endoteliale și a celor inflamatorii, în momentul respectiv.

B. Migrarea în țesuturile din care vin semnalele de intrare (în cazul eozinofilului, semnalul poate fi reprezentat de factorul de activare plachetară,etc.)

C. Activarea tisulară a celulelor inflamatorii – eveniment care este realizat cu ajutorul interleukinelor (IL-5 pentru eozinofil). IL-5 este o componentă majoră a patogeniei astmului bronșic, însă semnele sale sunt augmentate de producții macrofagului (PAF, GM-CSF= granulocyte macrophage colony stimulating factor).[9]

III. PARTICULARITĂȚILE APARATULUI RESPIRATOR LA COPIL

Respirația este de tip abdominal cu o frecvență de 60/minut. Ritmul respirator poate fi uneori neregulat cu crize de apnee, ritm Cheyne-Stokes, amplitudinea fiind uneori inegală. Volumul aerului curent 10-15 cm³. Minut volumul respirator 600-750 cm³.

În primele 4 luni de viață, ventilația se realizează exclusiv pe cale nazală motiv pentru care apar dificultăți respiratorii în cazul obstrucției cavităților nazale.Datorită maturării incomplete a cutiei toracice și a plămânului, rezervele funcționale pulmonare sunt mai reduse.

Obstrucția căilor aeriene apare mai rapid la copil deoarece:

- dezvoltarea incompletă a țesutului cartilaginos și a structurilor elastice adiacente responsabile de menținerea permeabilității acestor conducte aeriene cresc riscul de colabare al căilor respiratorii inferioare;
- diametrul mic al căilor respiratorii la copil explică rezistența mare la fluxul de aer în cazul unei obstrucții moderate a căilor respiratorii.[10]

Pornind de considerentul că HRB este frecvent asociată cu astmul bronșic în proporție de 80-100 din cazuri, am ales să mă axez pe această afecțiune din grupul entităților relaționate cu HRB.

IV. Astmul Bronșic

Astmul bronșic reprezintă o boală inflamatorie cronică a căilor aeriene caracterizată prin creșterea răspunsului tractului respirator la o multitudine de stimuli. [11] Substratul fiziopatologic al bolii este inflamația cronică a căilor aeriene, asociată cu hiperreactivitatea bronșică la diverși stimuli.[12]

IV.1 Diagnosticul clinic al astmului bronșic

După efectuarea examenului clinic complet și identificarea semnelor și simptomelor descrise de pacient se poate apela la Asthma Predictive Index. Acesta este un scor care ajută medicul în prezicerea cât mai precoce al riscului de **apariție** al astmului la copiii cu vârste sub 5 ani. Copiii mai mici de 3 ani care prezintă mai mult de 4 episoade de wheezing pe an au posibilitate crescută de a fi diagnosticați cu astm după vârsta de 5 ani, dacă întrunesc următorii factori:

1. Un factor major:

- un părinte cu astm
- diagnostic de eczemă(dermatită atopică)
- sensibilitate la aeroalergeni(diagnostic stabilit pe baza testelor cutanate sau de sânge).

SAU

2. Două criterii minore:

- alergii alimentare
- eozinofilie>4%
- wheezing în afara episoadelor virale.[13]

IV.2.Diagnosticul paraclinic al astmului bronșic:

În funcție de starea clinică a pacientului, se vor realiza o serie de investigații:

- în criza de astm bronșic se efectuează: hemoleucograma, viteza de sedimentare a hematiilor(VSH), prelevări bacteriologice, examen ORL, radiografie cardiopulmonară, IDR cu PPD 2UI;
- în starea de rău astmatic se impun: oximetria, parametrii ASTRUP, ionograma sanguină și urinară, hematocrit(Ht), hemoleucograma, proteinemia, electrocardiograma(EKG), fund de ochi, electroencefalograma(EEG);
- în perioadele de acalmie ale bolii se efectuează testele alergologice, teste de evidențiere a hiperreactivității bronșice prin determinarea bronhoconstricției **sau** bronhodilatării cu histamină (determinarea pragului la acetilcolină/histamină), explorarea funcțională respiratorie, teste pentru diagnosticul diferențial (testul sudorii, electroforeza, imunoelectroforeza în ser, în secrețiile bronșice și în spută, bronhoscopia, tranzit baritat, EEG, biopsia pulmonară, etc.) și stabilirea severității crizelor.

a)Spirometria. La copiii mai mari, cu posibilitate intermediară de astm, testele diagnostice (peak expiratory flow rate-PEFR, forced expiratory volume in one second –FEV) reprezintă elementele principale de observare a obstrucției căilor aeriene. Cu toate acestea, ele pot fi normale între episoadele de bronhospasm. Spirometria este posibilă de obicei după vârsta de 5 ani și este dependentă de cooperarea și înțelegerea cerințelor de către pacient.

b)Examinările imunologice (determinarea cantitativă a IgE) pot releva hiperreactivitatea bronșică întâlnită în afecțiunile respiratorii obstructive.[14] IgE este mediatorul central în patogenia astmului alergic și a bolilor înrudite; cei mai mulți dintre astmatici au concentrații mari de IgE în ser.[15]

c)Determinarea Proteinei Cationice a Eozinofilelor(ECP): ECP în ser este prezentă la sugari, încă de la primul episod de wheezing, mai ales la cei care vor dezvolta ulterior astm bronșic. Măsurarea ECP la copiii cu wheezing ajută la identificarea acelor pacienți la care astmul este în curs de dezvoltare. Aceste descoperiri indică faptul că determinarea ECP în ser poate fi utilizată pentru identificarea copiilor care au nevoie de tratament antiinflamator precoce.[16]

d)Testele de provocare cu alergen specific sunt sigurele care stabilesc relația de cauzalitate între astm și sensibilizarea reagică. Parametrii funcționali respiratori sunt măsurați după inhalarea unor concentrații progresive de alergeni incriminați în etiologia astmului.

V. PARTEA SPECIALĂ

V.1. MATERIAL ȘI METODĂ

Studiul a avut un caracter prospectiv, de tip cohortă și a fost efectuat pe un număr de 199 de pacienți cu wheezing, urmăriți pe o perioadă de 4 ani între 2009 – 2013.

Studiu s-a desfășurat în cadrul Clinicii de Pediatrie, din cadrul Spitalului Clinic Județean de Urgență Constanța.

Vârstele pacienților cuprinși în studiu variază de la 2 ani până la 4 ani și s-au prezentat pentru episoade recurente de wheezing.

Pacienții au fost incluși în studiu dacă au îndeplinit următoarele criterii de includere:

Criterii de includere:

- Vârsta cuprinsă în intervalul 2 – 4 ani
- Prezența simptomatologiei de obstrucție bronșică (existența în antecedente sau în momentul evaluării a acceselor de dispnee expiratorie cu tuse și wheezing (determinate de o infecție virală, expunere la aeroalergenii sau la iritanți și noxe atmosferice);
- Complanța copiilor și a familiei la studiu;
- Consimțământul părinților acestor copii;

Criterii de excludere:

- Motive personale de neimplicare în studiu a unor copii;
- Prezența altor boli cronice respiratorii și cardiace care pot influența rezultatele testelor efectuate
- Administrarea regulată de corticosteroizi inhalatori.

Copii au fost evaluați cu ajutorul unui chestionar în vederea evaluării următorilor parametri:

- vârsta, sexul, mediul de proveniență;
- vârsta mamei, educația mamei, modul de organizare al familiei (starea civilă a mamei), condiții socio-economice, vicii ale părinților în sarcină/ după naștere;
- antecedente heredocolaterale
- antecedente personale fiziologice (vârsta gestatională, greutatea la naștere, efectuarea calendarului de vaccinare);
- tipul de alimentație;

- mediul atopic;
- comorbidități asociate;
- numărul episoadelor de obstrucție bronșică, anterior introducerii în studiu.

CHESTIONAR

1	Nume și Prenume		
2	Data nașterii (CNP)		
3	Sexul		
4	Mediul de proveniență	Rural	
		Urban	
5	Vârsta gestațională		
6	Ventilație/intubare la naștere		
7	Greutatea la naștere		
8	Condiții socio-economice (mediu atopic)	Mucegai, umiditate	
		Animale de companie	
9	Parinți atopici (rinite, sinuzite, astm bronșic)		
10	Parinți fumători		
11	Fumat în timpul sarcinii	Active	
		Pasiv	
12	Starea civilă a mamei		
13	Nivelul de educație al mamei		
14	Alimentația în perioada de sugar	Durata alimentației naturale	
		Formule hipoalergenice	
		Alimentația cu lapte de vacă	
15	Vaccinările efectuate		
16	Comorbidități asociate	Obezitate	
		Rinita alergică	
		Conjunctivita alergică	
		Dermatita atopică	
		Alergii alimentare sau medicamentoase	
		Adenoidita cronică	
17	Episoade de obstrucție bronșică	Număr	
		Dacă au necesitat spitalizare	
		Dacă episoadele de obstrucție bronșică au apărut după efort sau plâns excesiv	

Studiul a fost condus în concordanță cu principiile etice din “Declarația Drepturilor Omului” de la Helsinki, având în vedere totdeauna siguranța și starea de bine a pacienților, supravegherea și deciziile medicale fiind întotdeauna în favoarea pacienților incluși.

La prima vizită au fost înregistrate următoarele date: severitatea bolii, bronșiolite în antecedente, istoric familial de astm sau atopie, comorbidități asociate (dermatita atopică). Au fost efectuate teste cutanate pentru alergenii comuni, dozarea proteinei cationice a eozinofilelor (ECP), hemograma din care m-au interesat preponderent eozinofilele serice și Ig E total.

Managerierea loturilor s-a făcut prin evaluare la interval de maxim 4 ani. Am constituit un protocol de evaluare în cadrul căruia au fost realizate vizitele de screening, astfel:

- vizita 1: completarea chestionarului mai sus amintit, obținerea consimțământului din partea familiei, evaluarea criteriilor de includere/ excludere, determinarea analizelor de laborator, teste alergologice;
- vizita 2: evaluarea criteriilor de includere/ excludere, determinarea analizelor de laborator, teste alergologice, efectuarea spirometriei și a testelor de bronhodilatație.

La sfârșitul vizitei 2, după ce ambele loturi au fost evaluate cu ajutorul spirometriei s-a putut confirma/infirma suspiciunea de astm bronșic, astfel încât 126 dintre subiecții analizați au ca diagnostic de certitudine astmul bronșic.

Evaluarea funcției pulmonare s-a efectuat tuturor copiilor incluși în studiu, după împlinirea vârstei de 5 ani, moment în care au fost cooperanți și capabili să execute manevrele necesare efectuării unor măsurători corecte. Prin spirometrie au fost măsurați următorii parametri: FVC (capacitatea vitală forțată - cantitatea de aer expirată după o inspirație profundă), FEV1 (debitul expirator maxim pe secundă -forced expiratory volume in one second) și FEF 25-75 (volumul de aer eliminat între primul sfert din capacitatea vitală până la eliminarea celui de al treilea sfert-maximum mid –expiratory flow). De asemenea, am stabilit raportul VEMS/FVC (indicele Tiffeneau) deoarece reprezintă un parametru foarte sensibil, valoarea lui scăzută(<0,7) asigurând diagnosticul obstrucției bronșice. Este esențial în diferențierea afecțiunilor obstructive de cele restrictive. Pentru confirmarea hiperreactivității bronșice la cei 126 de copii diagnosticați cu AB cu ajutorul spirometriei am efectuat și testul de bronhodilatație.

V.2 Lotul de studiu

Studiul s-a bazat pe metoda observației unui lot de pacienți cu wheezing pe o perioadă de 4 ani, la sfârșitul perioade de urmărire 126 de cazuri au fost diagnosticate cu astm bronșic.

Astfel pacienții au fost împărțiți în 2 loturi: 1 lot de pacienți cu astm bronșic 126 de cazuri (63.3%) și un lot de pacienți cu wheezing 73 (36.7%) (figura nr.1)

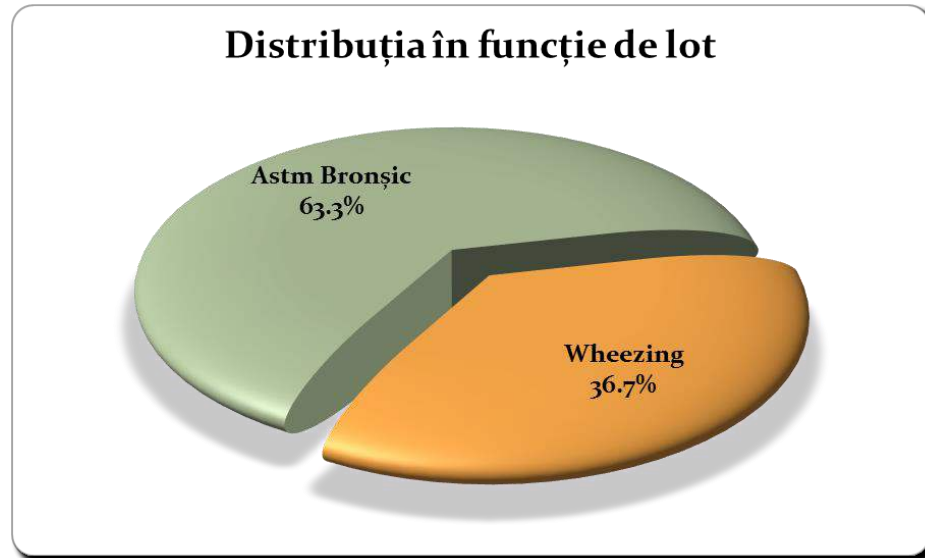


Figura 1 Distribuția pacienților în funcție de lot

VI. REZULTATE

VI.1 Sexul

Distribuția pe sexe a pacienților ce au participat la acest studiu relevă faptul că în cazul pacienților care nu au dezvoltat Astm Bronșic la finalul perioadei de urmărire, procentul pacienților de sex masculin este de 63%, în timp ce, în cazul pacienților care au dezvoltat Astm Bronșic procentul este de 57,1%. (Figura nr.2)

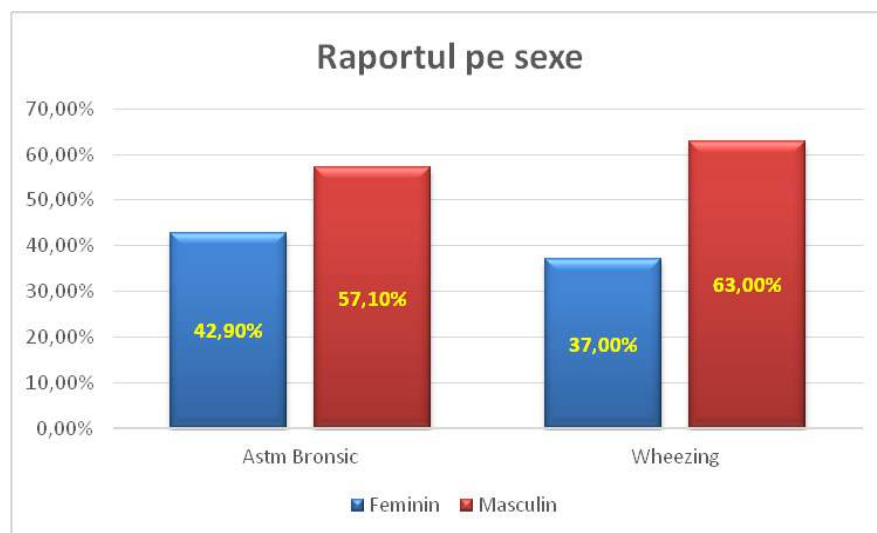


Figura 2 Distribuția pe sexe a celor două loturi de pacienți

Pentru a determina existența unei asocieri semnificative statistic între sex și apariția Astmului Bronșic, am aplicat testul Chi-pătrat.(Tabelul I)

Nu există o asociere semnificativă statistic între dezvoltarea Astmului Bronșic și sexul pacientului cu antecedente de wheezing, $\chi^2(1)=0,660$, $p=0,417$. Acest rezultat susține faptul că nu există o asociere între sexul pacienților și evoluția ulterioară către astm bronșic.

Tabel I Testul Chi-pătrat – Asocierea între Sex și apariția Astmului Bronșic

	Valoare	df	P Estimat (2 cozi)	P Exact (2 cozi)	P Exact (1 coadă)
Testul Chi-Pătrat Pearson	.660a	1	.417		
Corecția de continuitate	.439	1	.507		
Likelihood Ratio	.663	1	.415		
Test Exact Fisher				.456	.254
Nr Cazuri Valide	199				
a. 0 celule (.0%) au valori așteptate mai mici de 5. Numărul minim de cazuri este așteptat 29.71. b. Calculat doar pentru tabel 2x2					

Astfel, s-a constatat că hiperreactivitatea bronșică la copii este mai frecvent întâlnită la băieți comparativ cu fetele, așa cum reiese și din studiul meu. Atunci când se vorbește de stabilirea diagnosticului de astm bronșic la subiecții cu hiperreactivitate bronșică, în urma unei metanalize ce a cuprins analizarea a 4 studii desfășurate în intervalul 1989-2007, incluzând copiii cu vârste 0-11 ani, raportul băieți/fete a fost de 2:1 sau chiar mai mare. Studiile de dată recentă țin totuși să sublinieze o apropiere a balanței între sexe, dar cu o ușoară predominanță a sexului masculin 1:0,9. [17] Diferența se datorează faptului că băieții au un calibru mai redus al căilor respiratorii raportat la mărimea pulmonului, un tonus muscular mai crescut al musculaturii netede bronșice, ceea ce face ca limitarea fluxului de aer să fie mai accentuată în cursul răspunsului la diferiți factori nocivi. La acestea se adaugă excesul de IgE. În perioada adolescenței însă, repartiția pe sexe se inversează, incidența astmului fiind mai mare la fete. Această schimbare se apreciază că are legătură cu diferențele hormonale care pot să influențeze dimensiunile căilor aeriene, magnitudinea inflamației, tonusul musculaturii netede și vascularizația arborelui bronșic.[18]

VI.2 Distribuția pacienților în funcție de Mediul de Proveniență

Distribuția în funcție de mediul de proveniență se observă proporția crescută a pacienților din mediul urban, aceștia reprezentând peste 60% dintre cei care au dezvoltat astm bronșic, respectiv peste 71% în cazul copiilor care nu au dezvoltat astm bronșic. (Figura nr.3)

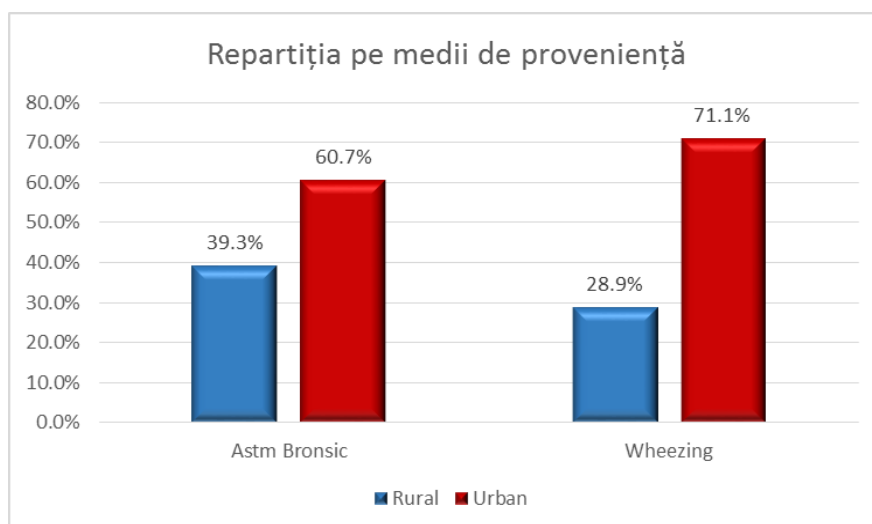


Figura 3 Distribuția pe medii de proveniență a celor două loturi de pacienți

Pentru a determina existența unei asocieri semnificative statistic între mediul de proveniență și dezvoltarea astmului bronșic.

Rezultatul demonstrează faptul că nu există o asocieră semnificativă statistic între dezvoltarea astmului bronșic și mediul de proveniență în cazul copiilor diagnosticați în antecedente cu wheezing, $\chi^2(1)=1.246$, $p=0.246$.

În ultima perioadă, multitudinea de date care reflectă creșterea prevalenței astmului bronșic în zone intens populate (mediu urban, țări în curs de dezvoltare) evidențiază aportul factorilor de mediu la patogenia acestei boli. Concentrația de alergeni, penetranța lor la nivelul mucoasei bronșice și chiar răspunsul atopic ar fi influențate de poluare, cu precădere de agenți de tipul dioxidului de sulf, ozonului și oxizilor nitrici. Dioxidul de sulf poate produce chiar la persoane normale o bronhoconstricție fără semnificație clinică. La persoanele cu astm, bronhoconstricția manifestă clinic se produce relativ imediat, chiar la concentrații care se găsesc în mediul poluant urban. Efectul SO₂ este potențat de efort, când crește ventilația.

Poluanții, în concentrații din ce în ce mai mari în mediul urban din țările în care protecția mediului nu este prioritară, ar leza epiteliul respirator și ar permite astfel altor alergeni să intre în plămân.[19]

VI.3 Distribuția pacienților în funcție de prezența mediului atopic

Mediul atopic este întâlnit la 31,7% dintre pacienții cu astm bronșic, respectiv 45,2% dintre pacienții care nu au dezvoltat astm bronșic.(figura nr.4)

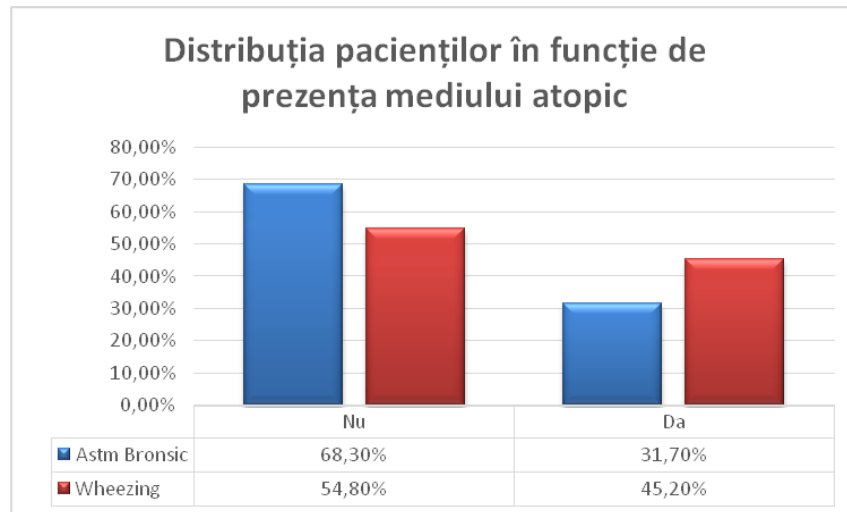


Figura 4 Distribuția pacienților în funcție de prezența mediului atopic

Cu scopul de a determina semnificația statistică a diferențelor observate între cele două loturi, am aplicat testul Chi-pătrat. Rezultatul este nesemnificativ statistic ($p=0,058$), deci nu există o asociere semnificativă statistic între mediul atopic și evoluția către astm bronșic la pacienții internați pentru wheezing

VI.4 Distribuția pacienților în funcție prezenta mamelor fumatoare în timpul sarcinii

Procentele pacienților ale căror mame au fumat în timpul sarcinii prezintă valori foarte apropiate, respectiv 50% pentru pacienții care au dezvoltat astm bronșic, iar în cazul celor care nu au dezvoltat astm bronșic procentul acestora este de 41,4%. (figura nr.5)

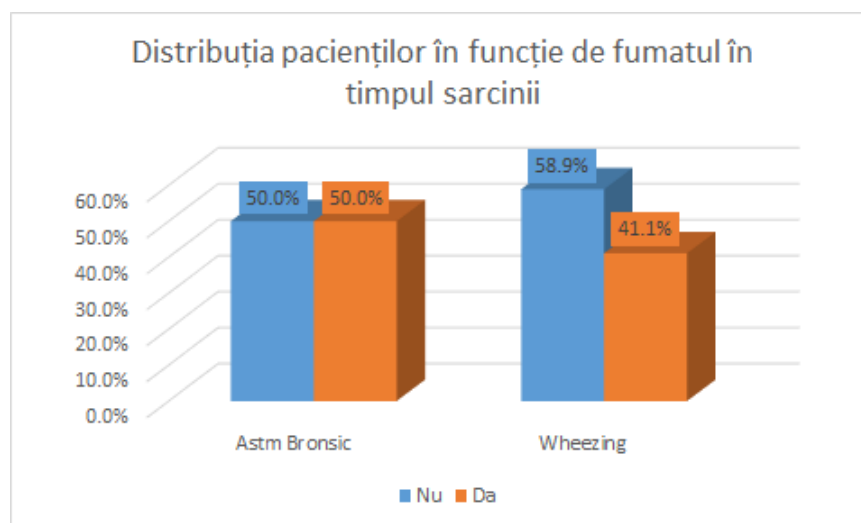


Figura 5 Distribuția pacienților în funcție de fumatul în timpul sarcinii

Testul Chi-pătrat are un rezultat nesemnificativ statistic ($p=0,225$), deci nu există o asociere semnificativă statistic între fumatul în timpul sarcinii și evoluția pacienților din acest studiu. (Tabel II). Menționez faptul că, în România, fumatul în timpul sarcinii, are o prevalență cuprinsă între 20-30% . Se observă astfel faptul că în lotul studiat, reprezentat de copiii cu reactivitate bronșică crescută, prevalența fumatului este semnificativ mai mare decât în populația generală. [20] De asemenea, studiul efectuat de Frank D. susține ideea că, fumatul matern a fost asociat cu importante modificări respiratorii la copiii, ceea ce sugerează faptul că, expunerea fătului la fumatul matern poate avea efecte importante pe termen lung asupra sănătății respiratorii a copiilor.[21] În acest studiu , doar 161 (3 % din 5,762) dintre femei au raportat renunțarea la fumat înainte de nașterea copilului . [21]

Tabel II Testul Chi-pătrat pentru analiza fumatului în timpul sarcinii

	Valoare	df	p Estimat (2 cozi)	p Exact (2 cozi)	p Exact (1 coadă)
Testul Chi-Pătrat Pearson	1.472 ^a	1	.225		
Corecția de continuitate	1.136	1	.286		
Likelihood Ratio	1.478	1	.224		
Test Exact Fisher				.241	.143
Nr Cazuri Valide	199				
a. 0 celule (.0%) au valori așteptate mai mici de 5. Numărul minim de cazuri este așteptate 34,12.					
b. Calculat doar pentru tabel 2x2					

VI.5 Distribuția pacienților în funcție de valorile Proteinei Cationice Eozinofilice

Proteina cationică eozinofilică a fost evaluată la un număr de 183 de pacienți.

Dintre aceștia 119 au fost diagnosticați ulterior cu astm bronșic, iar 64 nu au fost diagnosticați la reevaluare cu astm bronșic.

Pentru lotul pacienților care au dezvoltat astm bronșic valoarea medie a proteinei cationice eozinofilice a fost de 24,34 $\mu\text{g/L}$ (deviația standard de 12,14 $\mu\text{g/L}$). Se observă încă din start faptul că valoarea medie a proteinei cationice eozinofilice este crescută comparativ cu valoarea maximă de referință a laboratorului, respectiv 11 $\mu\text{g/L}$. În cazul pacienților care nu au fost diagnosticați cu astm bronșic valoarea medie calculată este de 17,92 $\mu\text{g/L}$, cu deviația standard de 11,96 $\mu\text{g/L}$. (Tabelul III)

Se observă și în acest caz valorile medii mai mari comparativ cu valoarea de referință.

Tabel III Analiza descriptivă a valorilor proteinei cationice eozinofilice

Afecțiune	N	Mean	Median	Std. Deviation	Variance	Skewness	Kurtosis
Astm Bronșic	119	24.340	21.600	12.1404	147.390	.650	-.366
Wheezing	64	17.972	13.650	11.9673	143.217	1.936	4.973
Total	183	22.113	18.600	12.4262	154.410	.980	.633

Distribuția valorilor proteinei cationice pentru ambele loturi este prezentată comparativ în figura nr.6. Este evident faptul că ambele distribuții sunt asimetrice către stânga, majoritatea valorilor fiind situate sub valoarea de 20 $\mu\text{g/L}$.

Coroborând aspectul histogramei cu rezultatul testului Shapiro-Wilk devine evident faptul că distribuția valorilor proteinei cationice eozinofilice diferă semnificativ statistic de o distribuție normală. Ca urmare, pentru comparație mult mai utilă este utilizarea medianei, iar ca test de comparație testul statistic neparametric Mann-Whitney.

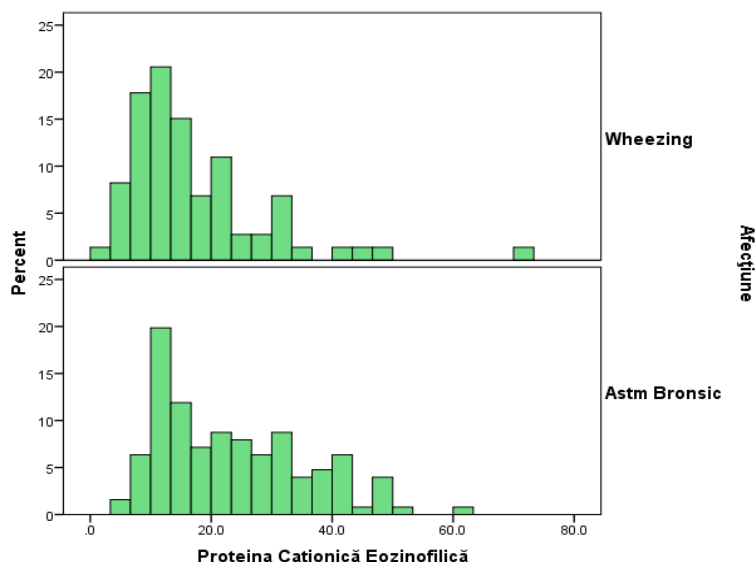


Figura 6 Distribuția valorilor proteinei cationice eozinofilice

Comparând valorile mediei pentru cele două loturi se observă faptul că în cazul pacienților care au dezvoltat astm bronșic valoarea este cu aproape 60% față de lotul pacienților care nu au dezvoltat astm bronșic.(Tabelul IV)

Tabel IV Testarea normalității distribuției valorilor proteinei cationice eozinofilice

	Afecțiune	Kolmogorov-Smirnova			Shapiro-Wilk		
		Statistic	df	Sig.	Statistic	df	Sig.
Proteina Cationică Eozinofilică	Astm Bronșic	.119	126	.000	.935	126	.000
	Wheezing	.180	73	.000	.822	73	.000

Diferența observată între cele două loturi este semnificativă statistic, $U=2470,5$, $z=-3,914$, $p<0,001$. (Tabelul V)

Tabel V Testul Mann Whitney pentru proteina cationică eozinofilică

	Proteina Cationică Eozinofilică
Mann-Whitney U	2470.500
Wilcoxon W	4550.500
Z	-3.914
P Estimată (2 cozi)	.000

Mărimea efectului, dată de indicele r indică o diferență medie spre mică între cele două loturi ($r=-0,289$).

Testul Chi-pătrat aplicat indică o asociere semnificativă statistic între valorile proteinei cationice eozinofilice și apariția astmului bronșic. ($p=0,0002$).

Raportul cotelor (odds ratio) al pacienților ce prezintă valori crescute ale proteinei cationice eozinofilice de a fi diagnosticat cu astm bronșic este de 4,37 (IC95% 2,017 – 9,46). Practic, un copil cu wheezing ce prezintă valori crescute ale proteinei cationice eozinofilice prezintă un risc semnificativ mai mare de a fi diagnosticat cu astm bronșic decât un copil cu valori normale ale proteinei cationice eozinofilice.

Conform unui studiu efectuat de Ingram et al. [22] efectuat pe un grup de copii cu wheezing cu vârsta între 2 și 4 ani, valoarea ECP serice este similară cu valoarea obținută în cadrul studiului meu (24,34 $\mu\text{g/L}$). Această idee este susținută și în cadrul altui studiu publicat de J. Rvilla [23], în care se evidențiază faptul că ECP-ul are o valoare medie de 22,48 $\mu\text{g/L}$ la copii cu wheezing persistent. Prin dozarea ECP am încercat crearea unei legături între nivelul ridicat al ECP și evoluția clinică a acestor copii cu wheezing. Am descoperit că acei subiecți cu nivele mai ridicate ale ECP (21 $\mu\text{g/L}$) au un risc semnificativ crescut de diagnosticare al astmului după vârsta de 5 ani.

VI.6 Distribuția pacienților în funcție de valorile Imunoglobulinei E

Valorile medii ale IgE la pacienții care ulterior au fost diagnosticați cu astm bronșic sunt crescute, media fiind 117,73 UI/ml iar mediana 95 UI/ml. Deviația standard pentru acest lot este de 79.194UI/ml. Pentru cel de-al doilea lot media valorilor este de 67,62, abaterea standard 69,185 UI/ml iar mediana 44,00 UI/ml.(Tabelul VI) Se observă așadar în ambele cazuri o dispersie foarte mare a valorilor, aspect expus în figura nr.7.

Tabel VI Analiza descriptivă a valorilor IgE

Afecțiune	N	Mean	Median	Std. Deviation	Variance	Skewness	Kurtosis
Astm Bronșic	126	117.738	95.0000	79.19426	6271.731	1.471	2.472
Wheezing	72	67.625	44.0000	69.18590	4786.688	2.630	6.658
Total	198	99.515	80.0000	79.30169	6288.759	1.633	2.674

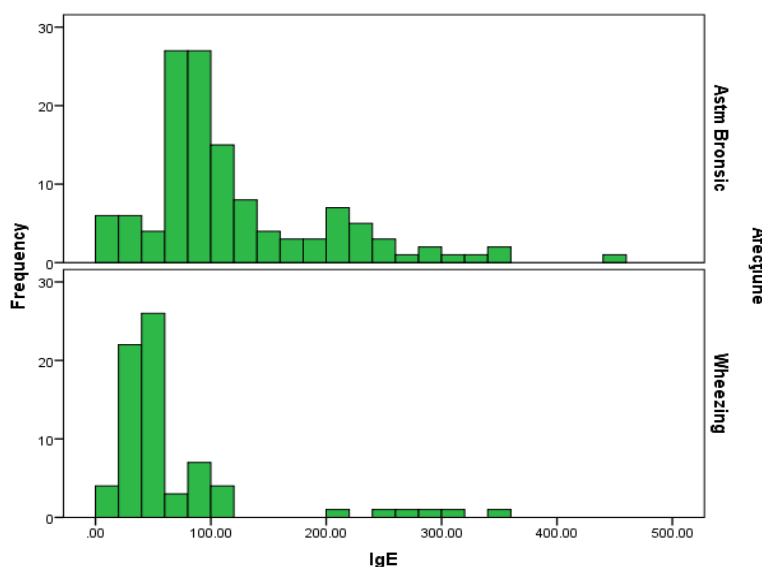


Figura 7 Distribuția valorilor Imunoglobulinei E

Pentru a putea determina existența unei asocieri semnificative statistic între valorile crescute ale IgE și apariția astmului bronșic, primul pas a fost reprezentat de transformarea datelor în date categoricale. Utilizând valorile de referință pentru această analiză, în funcție de vârsta pacienților, au rezultat un număr de 130 de pacienți cu valori peste limita normală pentru această analiză.

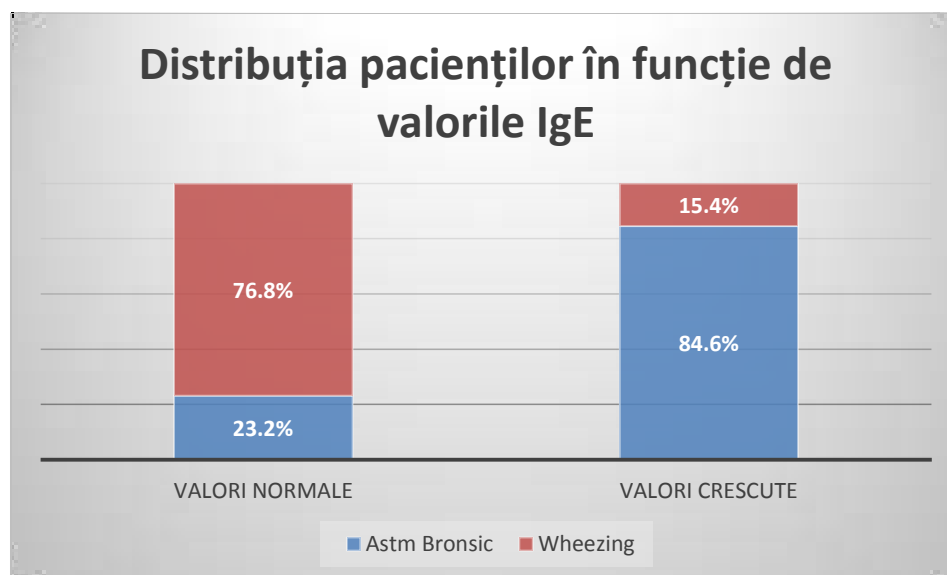


Figura nr. 8 Distribuția pacienților în funcție de valorile IgE

În figura nr.8 este reprezentată grafic distribuția pacienților în funcție de valorile IgE pentru fiecare afecțiune. Se observă proporția mai mare a pacienților cu valori normale în cazul brațului de studiu denumit wheezing.

Testul Chi-pătrat indică existența unei asocieri semnificative statistic între valorile IgE și apariția astmului bronșic la tipul de pacienți urmăriți în acest studiu. ($p=0,001$)

Astfel din 126 de subiecți diagnosticați cu AB după vârsta de 5 ani prin spirometrie, 110 au avut valori mari ale IgE-ului iar 16 au prezentat valori normale. Din grupul de 73 de subiecți cu wheezing 53 au avut valori mari ale IgE –ului iar 20 valori normale. Literatura de specialitate susține datele studiului meu, astfel , Keleş în 2012[24], într-un studiu efectuat pe un lot de 108 pacienți, separați în 2 grupe :pacienți cu wheezing tranzitor și grupul 2 pacienți cu wheezing persistent, evidențiază faptul că, valoarea medie a IgE- ului seric a fost de 97,1% în grupul 1 și 16,9% în grupul 2 cu $p>0,01$. Aceste date susțin ideea necesității dozării IgE la copiii cu manifestări clinice de astm în vederea stabilirii predictibilității evoluției acestor manifestări.

VI.7 Distribuția pacienților în funcție de valorile eozinofilelor

Valoarea medie a eozinofilelor pentru lotul de pacienți care au dezvoltat astm bronșic este 3,55% (deviația standard 3,52), în timp ce pentru lotul de pacienți care nu au fost diagnosticați cu astm bronșic procentul mediu de eozinofile a fost de 5,67% (deviația standard 5,37).

Analizând distribuția valorilor (fig nr.9) se observă faptul că valorile eozinofilelor prezintă distribuții asemănătoare, cu majoritatea cazurilor prezentând valori de sub 5%.

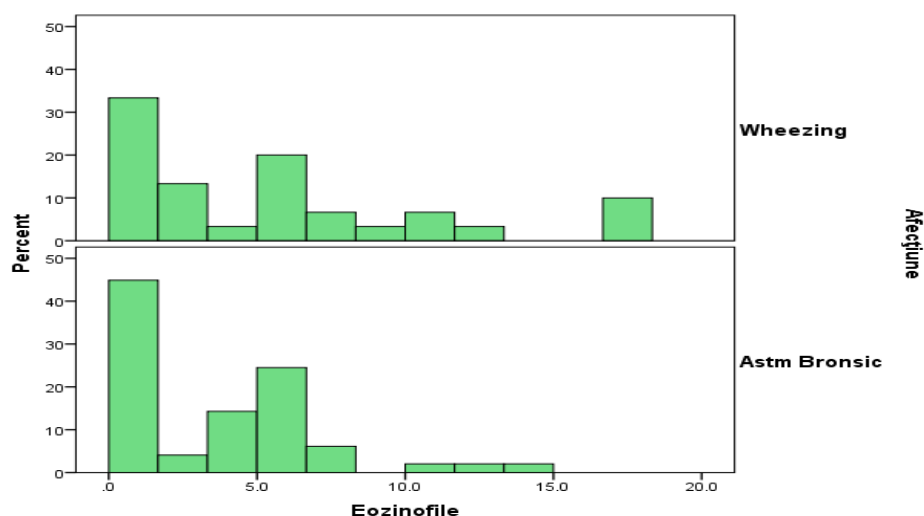


Figura 9 Distribuția valorilor eozinofilelor în sângele periferic al pacienților studiați

Cele două loturi prezintă distribuție a valorilor eozinofilelor care diferă semnificativ statistic față de o distribuție normală, aspect demonstrat cu ajutorul testului statistic Shapiro-Wilk. (Tabelul VII)

Tabel VII Testarea normalității distribuției valorilor eozinofilelor

	Afecțiune	Kolmogorov-Smirnova			Shapiro-Wilk		
		Statistic	df	p	Statistic	df	p
Eozinofile	Astm Bronșic	.192	49	.000	.860	49	.000
	Wheezing	.161	30	.046	.856	30	.001

Dat fiind vorba de o patologie extrem de variată care evoluează cu eozinofilie, dozarea acesteia la subiecții incluși în studiul meu, nu a evidențiat o importanță semnificativă statistic în evoluția copiilor cu wheezing către astm.

VI.8 Distribuția pacienților în funcție de rezultatul testului Phadiatop Infant

Testul Phadiatop Infant a identificat procente de 70,25 respectiv 67,2% dintre pacienții care nu au dezvoltat astm bronșic au avut un rezultat pozitiv la acest test. (Tabelul VIII)

Tabel VIII Distribuția pacienților în funcție de rezultatul testului Phadiatop Infant

			Afecțiune		Total
			Astm Bronsic	Wheezin g	
Phadiatop Infant	Negativ	Număr	36	21	57
		% dinAfecțiune	29.8%	32.8%	30.8%
	Pozitiv	Număr	85	43	128
		% dinAfecțiune	70.2%	67.2%	69.2%
Total		Număr	121	64	185
		% dinAfecțiune	100.0%	100.0%	100.0%

Pentru a afla dacă există o asocierie semnificativă statistic între rezultatul testului Phadiatop Infant și evoluția pacienților (către astm bronșic sau nu), am aplicat testul Chi-pătrat. Conform rezultatelor obținute ($p=0,668$), nu se poate afirma cu un grad suficient de mare de încredere faptul că există o asocierie între rezultatul testului phadiatop infant și evoluția pacienților cu wheezing.

Testul Phadiatop Infant poate stabili statusul atopic în marea majoritate a cazurilor de astm, la copil. Două sinteze Cochrane asupra evitării alergenilor, nu au evidențiat nici un beneficiu; ele au vizat acarienii domestici (49 de trialuri cu 2733 de subiecți) și antigenele feline (două trialuri cu 57 de pacienți).[25]

Măsurile de evitare a alergenilor sunt însă recomandate de numeroși experți, și de ghidul elaborat de British Thoracic Society/ Scottish Intercollegiate Guidelines Network. În situația în care familia este compliantă se poate recurge la folosirea lenjeriei de pat siliconate sau îndepărtarea animalelor de companie. În studiul meu, Testul Phadiatop Infant a fost pozitiv la 70,25% din pacienții care au dezvoltat astm bronșic respectiv 67,2% dintre pacienții care nu au dezvoltat astm bronșic, ceea ce demonstrează faptul că, sensibilizarea la alergeni poate ajuta în a stabili mai precoce statusul atopic al copiilor.

VI.9 Distribuția pacienților în funcție de valorile Proteinei C Reactive

Am evaluat proteina C reactivă la cele două loturi. Rezultatul obținut indică faptul că în cazul pacienților care au dezvoltat astm bronșic valorile medii ale PCR sunt semnificativ mai mari comparativ cu lotul pacienților care nu au dezvoltat astm bronșic ($p=0.041$).

70% dintre pacienții care au dezvoltat astm bronșic au avut valori crescute ale PCR. În cazul celor care nu au dezvoltat astm bronșic, procentul acestora este de 72%. Astfel, nu se observă diferențe semnificative statistic între cele două loturi ($p=0.80$).

Se observă așadar faptul că, PCR este crescută la aproximativ 70% dintre pacienții din ambele loturi, dar în cazul celor care au dezvoltat astm bronșic, valorile PCR sunt semnificativ statistic mai mari.(figura nr.10)

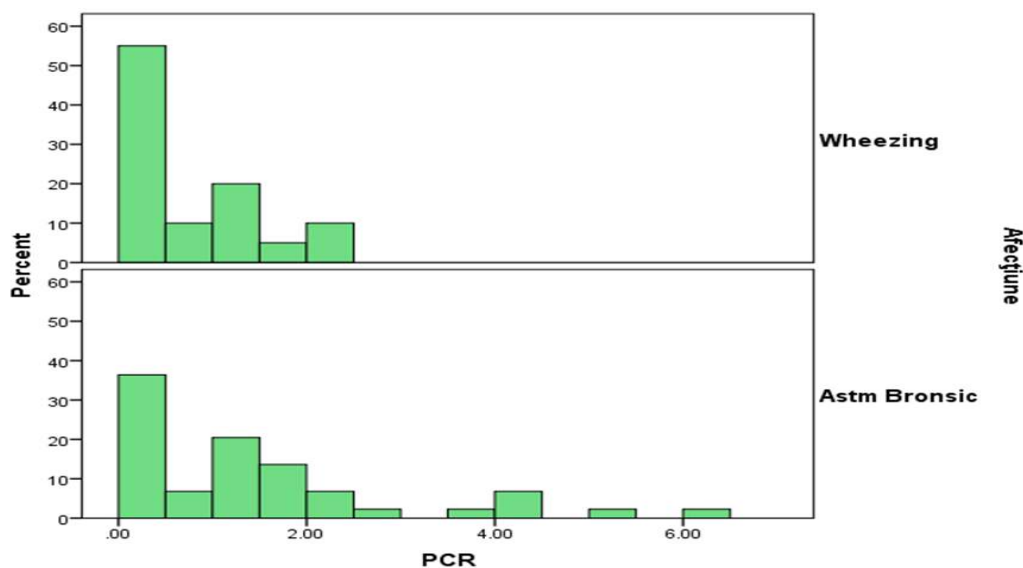


Figura 10 Distribuția valorilor PCR

VI.10 Distribuția pacienților în funcție de valoarea fibrinogenului

Am evaluat fibrinogenul la cele două loturi. Rezultatul obținut indică faptul că în cazul pacienților care au dezvoltat astm bronșic valorile medii ale fibrinogenului sunt semnificativ mai mari comparativ cu lotul pacienților care nu au dezvoltat astm bronșic ($p=0.019$).

85% dintre pacienții care au dezvoltat astm bronșic au avut valori crescute ale fibrinogenului. În cazul celor care nu au dezvoltat astm bronșic, procentul acestora este de 83%. Astfel, nu se observă diferențe semnificative statistic între cele două loturi ($p=0.83$).

Se observă așadar faptul că, valorile fibrinogenului sunt crescute la aproximativ 80% dintre pacienții din ambele loturi, dar în cazul celor care au dezvoltat astm bronșic, valorile fibrinogenului sunt semnificativ statistic mai mari.(figura nr 11)

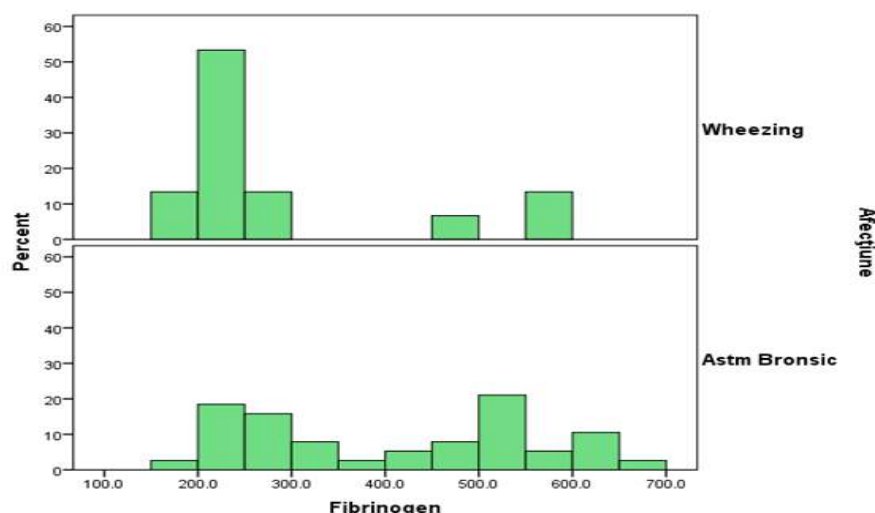


Figura 11 Distribuția valorilor fibrinogenului

VI.11 Posibile teste screening

VI.11.1 Proteina cationică eozinofilică

Nivelul ECP-ului din lichidele biologice reprezintă un indicator al activării și degranulării eozinofilelor, specific, utilizat în prezent pentru monitorizarea clinică și diagnosticul bolilor inflamatorii. Studiile din literatura de specialitate au arătat că determinarea ECP în ser poate servi ca un indicator obiectiv pentru manifestările clinice din astm și poate indica o posibilă axă fiziopatologică care se bazează pe alterarea rezistenței căilor aeriene determinate de eozinofile și activitatea markerilor eozinofilului. În cazul în care se confirmă că această axă are un anumit rol în fiziopatologia astmului, atunci se vor deschide noi porți în cercetarea medicală (Tabelul IX).

Tabel IX Distribuția cazurilor, considerând valoare limita 11 $\mu\text{g/L}$.

		Afecțiune COD		Total
		Bolnav	Sănătos	
Rezultat Proteina Cationică	Pozitiv	110	50	160
Eozinofilică	Negativ	16	23	39
Total		126	73	199

Conform tabelului de mai sus am determinat sensibilitatea și specificitatea. (Tabel IX)

Curba ROC

Se observă faptul că rezultatele optime ale testului se obțin în cazul în care drept valoare prag a determinării ECP-ului se consideră valoarea de 21 $\mu\text{g/L}$. Pacienții cu valori mai mari de 21 $\mu\text{g/L}$ prezintă un risc crescut de dezvoltare a astmului bronșic.

Pentru această valoare prag, sensibilitatea este de 50,8 iar specificitatea de 76,7.

Suprafața de sub curba ROC reprezintă un indicator al acurateții testului. Cu cât suprafața este mai mare, cu atât acuratețea testului este mai mare. Pentru analiza proteinei cationice a eozinofilelor, suprafața de sub curba ROC este de 0,67, ceea ce indică o acuratețe slabă, rezultat semnificativ statistic ($p < 0,001$). (figura nr.12) și Tabelul XV.

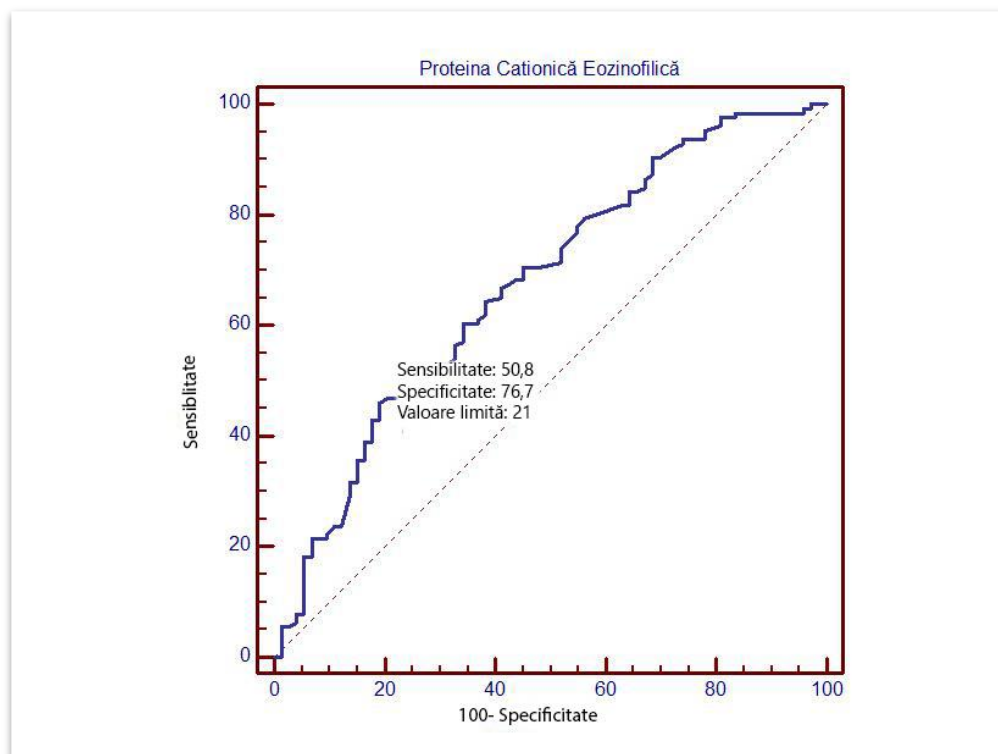


Figura 12 Curba ROC ECP

VI.11.2 Imunoglobulina E

Graficul ROC (Receiver Operating Characteristic) expune grafic relația dintre rata rezultatelor real pozitive (sensibilitate) în funcție de numărul rezultatelor fals pozitive (100 – specificitate) pentru diferite valori limită. Fiecare punct al graficului reprezintă o pereche de valori sensibilitate/specifitate specifică pentru valoarea considerată limită.

Un test este cu atât mai bun cu cât atât sensibilitatea cât și specificitatea se apropie de 100. Astfel, un test ideal, cu sensibilitate 100 și specificitate 100 ar trece prin colțul din stânga sus al graficului.

În graficul următor este reprezentată curba ROC pentru analiza IgE efectuată la pacienții din lotul de studiu. (Figura 13)

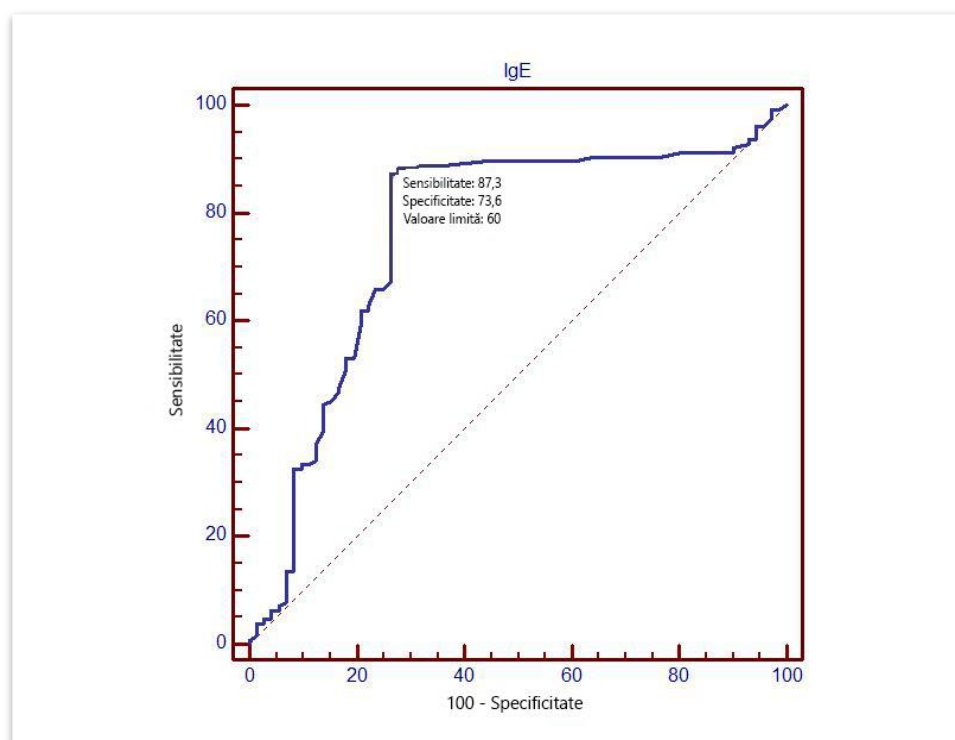


Figura 13 Curba ROC- IgE

Se observă faptul că rezultatele optime ale testului se obțin în cazul în care drept valoare limită a analizei se consideră valoarea de 60 UI/mL. Pentru această valoare, sensibilitatea calculată este de 83,7%, iar specificitatea de 73,6%.

VI.11.3 Eozinofilia

Se observă faptul că rezultatele optime ale testului se obțin în cazul în care drept valoare prag a determinării eozinofilelor se consideră valoarea de $\leq 0,3$. Pacienții cu valori mai mari 0,3 prezintă un risc crescut de dezvoltare a astmului bronșic.

Pentru această valoare prag, sensibilitatea este de 32 iar specificitatea de 93,1 (figura nr.13 și 14)

Suprafața de sub curba ROC reprezintă un indicator al acurateței testului. Cu cât suprafața este mai mare, cu atât acuratețea testului este mai mare. Pentru analiza eozinofilelor, suprafața de sub curba ROC este de 0,62, ceea ce indică o acuratețe slabă, rezultat semnificativ statistic (0,0434). (Figura 14)

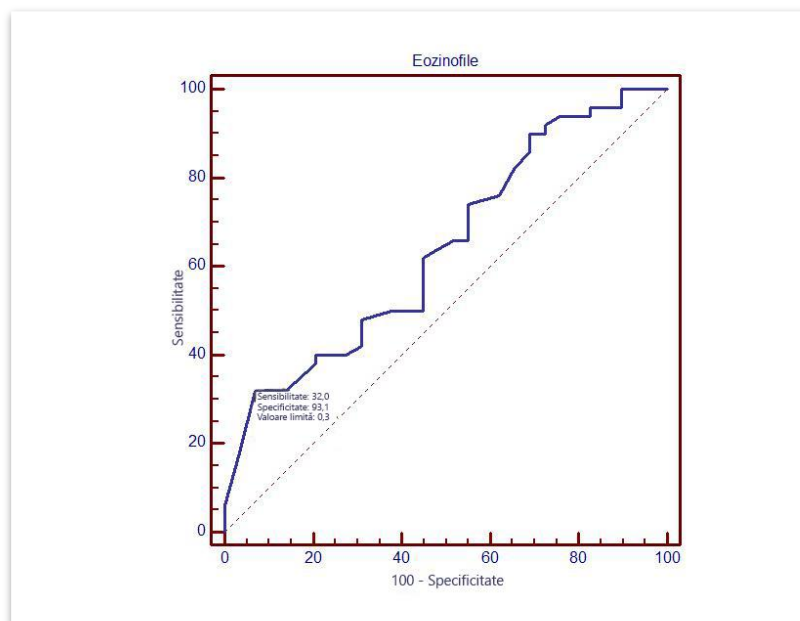


Figura 14 Curba ROC -Eozinofilie

VII. CONCLUZII

1. Dozarea Proteinei Cationice Eozinofilice în ser poate fi un marker util în estimarea inflamației eozinofilice din căile aeriene la pacienții cu hiperreactivitate bronșică.

Studiul meu sugerează faptul că inflamația eozinofilică este prezentă încă de la primele episoade de wheezing la copiii care vor dezvolta astm bronșic la vârsta de 5 ani.

Conform datelor analizate în studiul meu, dozarea Proteinei Cationice Eozinofilice serice are o sensibilitate de 50,8, iar specificitatea este de 76,7, pentru o valoare prag a proteinei cationice eozinofilice de 21μg/L.

Subiecții cu nivele mai ridicate ale proteinei cationice eozinofilice (21μg/L) au un risc semnificativ crescut de diagnosticare al astmului după vârsta de 5 ani.

2. În studiul meu, din numărul total de pacienți diagnosticați cu astm bronșic, cu ajutorul spirometriei, Imunoglobulina E a prezentat valori mari în majoritatea cazurilor. Testul are o specificitate de 73,6 și o sensibilitate de 83,7 pentru o valoare prag de 60 UI/mL. Valoarea suprafeței de sub curba ROC indică faptul că testul are o valoare medie în screeningul astmului la copii cu reactivitate bronșică crescută, rezultatul fiind înalt semnificativ statistic.

3. La o valoare a eozinofilelor sub 0,3 ,posibilitatea ca un pacient să fie sănătos este de 93,1%.
4. În urma analizei lotului meu, în vederea stabilirii predictibilității evoluției către astm, am constatat ca elementul principal care contribuie la apariția simptomatologiei respiratorii este fumatul. 54% dintre părinții copiilor care au dezvoltat astm bronșic, fumează iar fumatul în timpul sarcinii a fost întâlnit la 50% din pacienții care au dezvoltat astm bronșic și 41,4% la pacienții care nu au dezvoltat astm.
5. Testul Phadiatop Infant efectuat a fost pozitiv la 70,25% din pacienții care au dezvoltat astm bronșic respectiv 67,2% dintre pacienții care nu au dezvoltat astm bronșic, ceea ce demonstrează faptul că, sensibilizarea la alergenii reprezintă un alt element care contribuie la declanșarea patologiilor respiratorii, cel mai adesea fiind vorba de wheezing.
6. Analiza statistică a numărului de episoade de obstrucție bronșică din antecedente și dezvoltarea astmului bronșic evidențiază faptul că există o asocierie între numărul de trei episoade de obstrucție bronșică din antecedente și diagnosticarea ulterioară cu astm bronșic($p < 0,001$).
7. Atopia familială, criteriu major de suspiciune al astmului bronșic a fost prezentă la peste jumătate dintre pacienții cu wheezing care au dezvoltat astm bronșic.
8. Pacienții care au dezvoltat astm bronșic au fost alimentați natural pentru o perioadă scurtă de timp, respectiv 2 luni, în timp ce, pentru lotul pacienților internați pentru wheezing dar care nu au dezvoltat astm bronșic, valoarea cel mai des întâlnită este de 3 luni, ceea ce întărește convingerea că, alăptarea pentru o perioadă scurtă de timp constituie un factor de risc în apariția hiperreactivității bronșice.
9. Patologia asociată cel mai des întâlnită în studiul meu este reprezentată de Rinita Alergică (41% dintre copiii care au dezvoltat astm bronșic), urmată de dermatita atopică întâlnită la 19, 7% dintre subiecți.
10. Copiii vin cu o încărcătură de factori de risc pentru astmul bronșic, specifici vârstelor mici, care, dacă ar fi sesizați și înlăturați din timp ar contribui la diminuarea severității astmului și reducerea frecvenței episoadelor de obstrucție bronșică. Promovarea alimentației naturale (o perioadă cât mai lungă de timp), măsurile de reducere a expunerii la alergenii, evitarea fumatului în timpul sarcinii și a fumatului pasiv reprezintă măsuri preventive în apariția sensibilizării alergice precoce și, implicit a astmului bronșic.

11. Necesitatea atestării hiperreactivității bronșice m-au determinat să evaluez marker-ii inflamației sistemice, valorile acestora fiind semnificativ statistic mai mari în cazul pacienților care la reevaluare au fost diagnosticați cu astm bronșic (85% din cazuri), comparativ cu lotul pacienților care nu au dezvoltat astm bronșic.

ELEMENTE DE ORIGINALITATE ALE TEZEI DE DOCTORAT

1. Elementul principal de noutate al tezei este reprezentat de evidențierea importanței determinării proteinei cationice a eozinofilelor (ECP), puțin utilizată în momentul actual în practica curentă, ca și marker de predictibilitate al astmului bronșic la copii cu wheezing.
2. Stabilirea precoce , cu ajutorul proteinei cationice a eozinofilelor , a posibilei evoluții a wheezing-ului, astfel stabilind mult mai devreme diagnosticul de astm (sub vârsta de 5 ani). Acest context ajută la creionarea exactă a managementului terapeutic, situație adaptată în funcție de nevoile pacientului și îmbunătățirea calității vieții sale.

PERSPECTIVE DESCHISE DE CERCETAREA PERSONALĂ

- Necesitatea realizării unei anchetei alergologice a femeii însărcinate pentru a reduce dezvoltarea bolii alergice la copilul genetic predispus;
- Dispensarizare specială a copilului cu risc atopic în cadrul unui program de profilaxie primară la cabinetul medicului de familie, în colaborare cu medical pediatru, alergolog cât și cu familia pentru a evita expunerea la factori de risc (fumat pasiv, antibioterapie excesivă, etc.);
- Trebuie întreprinse în continuare eforturi pentru implementarea monitorizării inflamației la nivelul căilor respiratorii prin măsurarea Proteinei Cationice Eozinofilice.

BIBLIOGRAFIE SELECTIVĂ

1. Bjork A., Venge P., Peterson C.G., Measurements of ECP in serum and the impact of plasma coagulation, Allergy, Volume 55, Issue 5, 2000, pp. 442-448

2. Sterk PJ, Fabbri LM, Quanjer P, Cockcroft DW, O'Byrne PM, Anderson SD, Juniper EF, Malo JL. Airway responsiveness: standardized challenge testing with pharmacological, physical and sensitizing stimuli in adults. *Eur Respir J* 1993; 6(Suppl 16):53–83].
3. Grootendorst. D.C. and Rabe. K.F. (2004) Mechanisms of bronchial hyperreactivity in asthma and chronic obstructive pulmonary disease. *Proceedings of the American Thoracic Society*. 1. 77-87. doi: 10.1513/pats.2306025
4. Woolcock AJ. Asthma. In: Murray JF, Nadel JA, Eds. *Textbook of Respiratory Medicine*, 2nd. Edition Philadelphia: WB Saunders Company, 1994; p.1283
5. Cockcroft D, Murdock K, Berscheid B. Relationship between atopy and bronchial responsiveness to histamine in a random population. *Ann Allergy*.1984;53: 26-29.
6. Burney PGJ, Luczynska C, Chinn S, Jarvis D. The European Community Respiratory Health Survey. *Eur Respir J*.1994; 9:54-960
7. Davis R, Pepys J. Occupational asthma. In: Clark TJH, editor. *Asthma*. London: Ed. Chapman and Hall, 1977; p.190
8. Riemersma R. Diekjes P. Kerstjens H. et al. Development of a questionnaire for the assessment of bronchial hyperresponsiveness. *Primary Care Resp J*. 2009;18 (4); 287-293
9. Shimizu T.; Kato M., Mochizuki H., Tokuyama K., Morikawa A., Kurume T. Roxithromycin Reduces the Degree of Bronchial Hyperresponsiveness in Children With Asthma, *Chest Journal*, 1994, 106(2):458-61.
10. Stroia V. "Curs de Pediatrie" vol.1., Ovidius University Press Constanta, 1998, pg.2
11. Modul Pneumologie 1 mai 2013 – 30 aprilie 2014 Creditat prin decizia CMR nr. 6653/21.12.2012
12. Smith-Laurie Childhood Asthma: Diagnosis and Treatment *JNCurr.Probl Pediatr*. Aug1993 23: 271-305
13. www.healthychildren.org/English/health-issues/conditions/allergies-asthma/Pages/Asthma-Predictive-Index.aspx
14. Thomas A.E. Platts-Mills "The Role of Immunoglobulin E in Allergy and Asthma", *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, Vol. 164, Supplement: Targeting IgE in Treatment of Asthma (2001), pp. S1-S5.

15. J. Sunyer, J.M. Antó, J. Castellsagué, J.B. Soriano, J. Roca, and the Spanish Group of the European Study of Asthma, Total serum IgE is associated with asthma independently of specific IgE levels. The Spanish Group of the European Study of Asthma, *European Respiratory Journal* September 1, 1996 vol. 9 no. 9 1880-1884
16. Koller D.Y., Wojnarowski C., Herkner K.R., Weinländer G., Raderer M., Eichler I., Frischer T., High levels of eosinophil cationic protein in wheezing infants predict the development of asthma, *The Journal of Allergy and Clinical Immunology*, Volume 99, Issue 6, Part 1, Pages 752-756, June 1997
17. Changing Trends in Sex Specific Prevalence Rates for Childhood Asthma, Eczema, and Hay Fever, Osman M., Tagiyeva N., Wassall H.J. et al, *Pediatric Pulmonology* 42:60–65 ,2007.
18. Horwood J., Fergusson D.M., Shannon T. et al. – Social and Familial Factors in the Development of Early Childhood Asthma. *Pediatrics* 1985; 75(5):859-8683
19. Donald H. ,Horstman A., Elston S., Folinsbee L.J., PhilliL., Roger L.J. The Relationship Between Exposure Duration and Sulfur Dioxide-Induced Bronchoconstriction in Asthmatic Subjects, *American Industrial Hygiene Association Journal*, Volume 49, Issue 1, 2008 pages 38-47.
20. <http://www.romedic.ro/fumatul-si-sarcina-OC778>
21. Frank D. G., Yu-Fen L., and John M. P., „Effects of Maternal Smoking during Pregnancy and Environmental Tobacco Smoke on Asthma and Wheezing in Children, *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, Vol. 163, No. 2 (2001), pp. 429-436
22. Ingram JM, Rakes GP, Hoover GE, Platts-Mills TAE, Heymann PW ., Eosinophil cationic protein in serum and nasal washes from wheezing infants and children. *Pediatr* 127:558–564.1995
23. Villa J.R., García G., Rueda S., Nogales A, Serum eosinophilic cationic protein may predict clinical course of wheezing in young children, *Arch Dis Child* 1998;78:448-452 doi:10.1136/adc.78.5.448
24. Keleş E., Yazgan H., Gebesce A. ,To Evaluate Serum Eosinophil Cationic Protein and total IgE Concomitantly may predict the persistence of wheezing in young children, *ISRN Pediatrics*,2012
25. Kilburn S, Lasserson TJ, McKean M. Pet allergen control measures for allergic asthma in children and adults. *Cochrane Database Syst Rev* 2001;(1):CD002989.

26. Changing Trends in Sex Specific Prevalence Rates for Childhood Asthma, Eczema, and Hay Fever, Osman M., Tagiyeva N., Wassall H.J. et al, Pediatric Pulmonology 42:60–65 ,2007
27. Osman M., Tagiyeva N., Wassall H.J. et al, Changing Trends in Sex Specific Prevalence Rates for Childhood Asthma, Eczema, and Hay Fever, Pediatric Pulmonology 42:60–65 ,2007
28. Laura K. Fogli, www.mdlingo.com/article/anti-tslp-antibody-shows-promise-as-potential-new-asthma-treatment, Jul 18, 2014
29. Ruth Soferman, Miguel Glatstein, Yakov Sivan- Hs CRP levels: Measurement of airway inflammation in asthmatic children, Pediatrics International, 2008,(50),12-16.
30. Devaraj S., O'Keefe G, Jialal I., Defining the proinflammatory phenotype using high sensitive C-reactive protein levels as the biomarker, J.Clin. Endocrinology Metab. 2005;90:4549-54.