

UNIVERSITATEA DE MEDICINĂ ȘI FARMACIE

„CAROL DAVILA” BUCUREȘTI

FACULTATEA DE MEDICINĂ

TEZĂ DE DOCTORAT

REZUMATUL TEZEI DE DOCTORAT

**CONSIDERAȚII PRIVIND POSIBILA ASOCIERE DINTRE
PROFILUL LIPIDIC, INFLAMAȚIA EOZINOFILICĂ ȘI
SENSIBILIZAREA PNEUMALERGENICĂ ÎN ASTMUL PEDIATRIC**

COORDONATOR ȘTIINȚIFIC:

Prof. Univ. Dr. Doina Anca Pleșca

DOCTORAND

Ana-Maria Moiceanu Șovărel

BUCUREȘTI

2020

Cuprinsul rezumatului

INTRODUCERE	2
I. STADIUL ACTUAL AL CUNOAȘTERII	3
1. Definiție	3
2. Epidemiologie	3
3. Etiopatogenie	4
4. Modificări inflamatorii și structurale în astmul bronșic	8
5. Fenotipuri și endotipuri.....	9
6. Diagnosticul de astm bronșic	9
7. Clasificarea astmului bronșic	12
8. Tratamentul în astmul bronșic	13
9. Exacerbările astmului bronșic.....	14
10. Managementul astmului bronșic și prevenția exacerbărilor	14
II. CONTRIBUȚIA PERSONALĂ.....	15
1. Motivația studiului	15
2. Obiectivele studiului	17
3. Ipoteze de lucru	17
4. Material și metodă.....	18
5. Protocolul studiului	19
6. Rezultate și discuții	20
7. Limitele studiului	41
8. Concluzii	41
9. Actualitatea temei	42
10. Originalitatea lucrării	42

INTRODUCERE

Astmul bronșic este cea mai frecventă afecțiune respiratorie cronică cunoscută de peste 3000 de ani și răspândită în întreaga lume. Importantă cauză de morbiditate și mortalitate, boala cuprinde toate grupele de vârstă și categorii sociale. Reprezintă o problemă majoră de sănătate publică prin impactul considerabil asupra calității vieții pacientului și familiei acestuia și prin răsunetul economic în sistemul de sănătate și comunitate. În etapa actuală, în ciuda progreselor realizate privind monitorizarea și tratamentul astmului, există diferențe semnificative în rândul pacienților în ceea ce privește diminuarea cu succes a inflamației bronșice și implicit controlul bolii. Intensitatea inflamației mucoasei căilor respiratorii este corelată cu mai mulți factori legați de gazdă, factori de mediu cu rol favorizant (fumatul pasiv, expunere la poluanți, statusul socio-economic) sau declanșator (aeroalergeni), răspunsul la tratament și cu gradul de control al bolii.

Literatura de specialitate din ultimii ani subliniază asocierea profilului lipidic cu inflamația căilor aeriene din boli respiratorii cronice inclusiv din astm. Cercetările întreprinse în acest sens au fost efectuate în principal la adult și în număr mic la copil.

Identificarea și aplicarea măsurilor corespunzătoare de evitare a factorilor declanșatori endogeni și exogeni constituie o necesitate și reprezintă parte esențială a managementului adecvat bolii care se reflectă în calitatea vieții pacientului. Impactul socio-economic semnificativ a condus la dezvoltarea unor coaliții internaționale și interstatale care au drept scop cunoașterea și aplicarea de măsuri comune de prevenție și monitorizare adecvată ale astmului bronșic (1).

Prima parte a lucrării intitulată „Stadiul actual al cunoașterii” cuprinde o sinteză a datelor publicate în literatura de specialitate despre prevalența astmului în populația generală și în populația pediatrică, fiziopatologia astmului, importanța factorilor de mediu și influența profilului lipidic în procesul patogenic, managementul diagnostic și terapeutic al bolii.

În capitolul care este dedicat cercetării personale am prezentat o analiză statistică a datelor pe care le-am obținut în urma investigațiilor efectuate la subiecții incluși în lotul de studiu. În plus, am prezentat rezultatele cercetării științifice în detaliu în capitolul dedicat discuțiilor și am făcut o analiză a rezultatelor obținute versus datele publicate în literatura de specialitate.

I. STADIUL ACTUAL AL CUNOAȘTERII

1. Definiție

În prezent se consideră că astmul este un sindrom heterogen complex și nu o singură boală, caracterizat prin inflamația cronică a mucoasei căilor aeriene care induce limitare variabilă a fluxului de aer expirat și determină simptome respiratorii cum ar fi tuse, dispnee expiratorie, wheezing, senzație de constricție toracică (1,2,3). Atât simptomele cât și limitarea fluxului de aer expirat pot să varieze în timp și intensitate și sunt consecința hiperreactivității căilor aeriene la variați stimuli fizici, chimici, infecțioși și inflamației cronice a mucoasei respiratorii în care sunt implicate celule și mediatori chimici (1,2).

2. Epidemiologie

Semnele clinice de boală pot să apară precoce încă din perioada de sugar cu episoade recurente de wheezing, bronșiolite forme severe (1,4,5).

Pe măsură ce copilul înaintază în vârstă se conturează tabloul clinic sugestiv bolii (dispnee expiratorie, wheezing, senzație de constricție toracică).

În pediatrie sunt uneori dificultăți în stabilirea diagnosticului de astm bronșic datorită percepției reduse a copilului privind limitarea fluxului de aer, manifestărilor clinice fruste greu sesizabile sau comorbidităților alergice asociate cum ar fi rinita alergică sau dermatita atopică (1,4,5,6).

2.1 Incidența

Afecțiune cu evoluție cronică și cu mare variabilitate clinică, astmul bronșic a înregistrat în ultimii ani o creștere continuă în întreaga lume. La nivel mondial incidența bolii la copii variază, ajungând la valori cuprinse între 10% și 20%, iar după unele studii întreprinse în țara noastră incidența este situată între 5% și 7% (4,7,8).

2.2 Prevalență, morbiditate și mortalitate

Prevalența astmului este estimată la 1-18% din populația globală, mai mare în țările industrializate față de cele neindustrializate (1,9,10).

Mecanismele care stau la baza variabilității legate de prevalența bolii sunt în atenția cercetătorilor și par să aibă legătură cu accentuarea gradului de poluare prin extinderea

urbanizării și industrializării, modificărilor climatice, paralel cu creșterea prevalenței sensibilizării populației la alergenii din mediul înconjurător, alimente sau asocierii unor afecțiuni cu substrat alergic (rinita alergică, dermatita atopică) (4,6).

Prevalența astmului la nivel mondial este estimată la aproximativ 15% pentru populația pediatrică iar la adult se situează între 10% și 15% (10).

Prevalența astmului sever a crescut în țările industrializate cu 2-10% și este consecința urbanizării și expunerii la alergenele prelucrate din mediu, fumului de tutun, intensificării poluării atmosferice (11,12). Această tendință evolutivă a condus la creșterea prevalenței și mortalității prin astm nu numai la adult dar și în patologia pediatrică, în special la copiii cu vârsta sub 6 ani (11,12).

2.3 Impact socio-economic al astmului

În Europa se estimează că aproximativ 18 miliarde Euro reprezintă costurile anuale destinate pacienților cu astm pentru compensarea medicamentelor, internărilor în spital, solicitărilor de îngrijiri medicale și prezentărilor în serviciile de urgență (13,14). Aceste costuri afectează bugetul național și european și din această perspectivă boala devine o problemă importantă de sănătate publică și cu implicații semnificative socio-economice (13,14).

3. Etiopatogenie

3.1 Genetică-epigenetică

Cercetările din ultimii 10-20 ani au identificat un număr important de gene implicate în patogenia atopiei și astmului, modificări epigenetice, interacțiuni genă-mediul înconjurător și interacțiuni genă-genă (15,16). Complexitatea bolii derivă din variate fenotipuri și endotipuri în care genele implicate sunt definite prin diverse mecanisme biologice (15,16).

Între gene există diferite interacțiuni care conduc la intensificarea sau diminuarea exprimării uneia față de cealaltă cu influență asupra dezvoltării bolii (13).

Din acțiunea combinată a genelor polimorfe cu IL-4RA (*interleukin-4 receptor alfa*), IL-4 (*interleukin-4*), IL-13 (*interleukin-13*) și STAT6, rezultă creșterea de 16,8 ori a riscului ca un copil să sufere de astm (5). Aceasta ilustrează că interacțiunea dintre gene intervine în reglarea răspunsului imun mediat celular Th2 (13).

Interacțiunea genă-factor de mediu se manifestă la indivizii susceptibili care în urma expunerii la factori de mediu prezintă sensibilizare și sunt capabili să genereze IgE (11). O serie de cercetări au scos în evidență că unele gene cresc riscul pentru apariția astmului bronșic iar altele exercită un rol de protecție, rezultatul fiind în funcție de interacțiunea substratului genetic cu factorii de mediu (13,17). De aceea efectul genelor trebuie să fie evaluat complex și din perspectiva interacțiunii posibile cu factorii de mediu (13,17).

Farmacogenetica analizează legătura între variatele fenotipuri genetice și răspunsul terapeutic diferit al pacienților (4). Cercetările au condus la identificarea unei gene care codifică receptorul β 2-adrenergic, respectiv ADRB2 (*Adrenoreceptor Beta2*) (4,13). Polimorfismul genei este corelat cu răspunsul variabil la tratamentul cu agonști β 2-adrenoreceptor (4,13). Răspunsul la tratamentul cu corticosteroizi poate fi modificat prin intervenția unor gene cum ar fi GLCC11 (*glucocorticoid-induced transcript 1 gene*) sau CRHR1 (*corticotrophin-releasing hormone receptor 1*) (13,18). Practic se poate afirma că pacienții reacționează diferit după administrarea de corticosteroizi inhalatori dar și la antagoniști ai leucotrienelor (LTR) (4). Cercetările epigenetice actuale au drept scop să identifice precoce indivizii susceptibili să dezvolte boala. Prin intervenții asupra alimentației, stilului de viață al subiectului, prin metode de identificare și prevenție a factorilor de mediu se poate preîntâmpina apariția bolii (16).

3.2 Factori de mediu externi și interni

3.2.1 Influența expunerii microbiene

Prevalența atopiilor a crescut semnificativ în întreaga lume în special la copii, o contribuție importantă în această evoluție fiind atribuită expunerii precoce la diverse alergene (19,20).

Unele cercetări au subliniat rolul unor factori care pot fi implicați în dezvoltarea bolilor alergice precum consumul de alergene alimentare înainte și în timpul sarcinii, vârsta gestațională, modul de delivrență, tipul alimentației după naștere, expunere precoce la antibiotice și compoziția microbiomului (19,20,21,22,23).

3.2.2 Profilul lipidic

În ultimii ani o atenție deosebită a fost acordată cercetării sindromului metabolic și dislipidemie care contribuie la agravarea și întreținerea inflamației în cazul pacienților cu astm bronșic non-atopic (24,25).

Dislipidemia a devenit o problemă de sănătate publică în țările în curs de dezvoltare dar și în multe țări dezvoltate. Această perturbare metabolică presupune creșterea nivelului seric al colesterolului (C), lipoproteinelor serice (LDL-c) și trigliceridelor (TG) și scăderea lipoproteinelor cu densitate înaltă (HDL-c) (26).

Cu toate acestea, de mare interes pentru cercetarea științifică actuală este impactul pe care sindromul metabolic îl are asupra mucoasei bronșice la adulți dar și în cazul copiilor astmatici (24, 26).

Studiile recente au atribuit un rol însemnat hipercolesterolemiei din punct de vedere al modificărilor care apar la nivel pulmonar, în principal la pacienții adulți (26).

Lipoproteinele

Lipoproteinele sunt combinații de proteine și lipide cu structură complexă, sintetizate aproape în totalitate la nivel hepatic și reprezintă forma de transport plasmatică a tuturor lipidelor cu excepția acizilor grași liberi (27,28).

Centrul hidrofobic al particulelor lipoproteice conține colesterol esterificat și trigliceride (TG) iar la suprafață acestea sunt formate dintr-un strat de fosfolipide, colesterol neesterificat și apolipoproteine (Apo) (27,28).

Separarea prin centrifugare plasmatică (diferențe de densitate) distinge cinci clase de lipoproteine: chilomicroni, Very Low Density Lipoprotein (VLDL), Intermediate Density Lipoprotein (IDL), Low Density Lipoprotein (LDL), High Density Lipoprotein (HDL). Prin electroforeză (diferențe de încărcare electrică) se identifică patru clase lipoproteice: chilomicroni, β lipoproteine, pre β lipoproteine, α lipoproteine (27,28).

Cele mai importante sunt apolipoproteinele A (ApoA) și apolipoproteinele B (Apo B) (27,28).

Colesterolul

Sursa de colesterol este asigurată fie prin dietă, fie prin sinteza in vivo la nivel hepatic și celule periferice (26,29).

Colesterolul exogen este prezent în toate tipurile de dietă și absorbit la nivelul tractului gastrointestinal iar cel endogen este produs de celulele organismului, în principal de cele hepatice și circulă sub formă de lipoproteine plasmatică (28).

În cazul ingestiei crescute de colesterol se inhibă principala enzimă a sintezei endogene de colesterol, 3 hidroxi-3-metilglutaril-CoA reductază (HMGCR). Astfel, prin feed-back intrinsec este împiedicată creșterea excesivă a concentrației de colesterol în plasmă (26, 28,29).

Nivelul colesterolului din celulele periferice este reglat prin LDLR (receptori lipoproteici cu densitate mică), de HMGCR (*3-hydroxy-3-methylglutaryl-CoA reductase*) reglatoare și pe calea homeostatică de care dispune colesterolul celular, numită „reverse cholesterol transport” (RCT) (26,27).

3.2.3 Rolul colesterolului în inflamația cronică

Colesterolul este esențial în metabolismul celular și integritatea acestora (26). În cazul supraîncărcării macrofagelor cu colesterol, are efect citotoxic și determină un răspuns inflamator care contribuie la apariția plăcilor de aterom și implicat a aterosclerozei (26).

In vitro supraîncărcarea macrofagelor cu colesterol exogen induce producția de citokine ca rezultat al solicitării reticulului endoplasmic (ER) (26).

Toll like Receptors (TLRs) reprezintă o familie de receptori transmembranari care dețin rol important în detectarea microbiană, sunt activați de membranele încărcate cu colesterol liber și sensibilizați de liganzii microbieni (26,30). Intervin în menținerea homeostaziei tisulare prin reglarea răspunsului inflamator și de refacere tisulară (26,30).

Inflamazomul este un complex multiproteic mare activat de supraîncărcarea intracelulară cu colesterol (26,30). Acest complex activează caspaza 1 și induce clivarea pro-IL-1 β și pro-IL-18 în forme mature, citokine proinflamatorii implicate în patogeneza bolilor cardiovasculare (26).

Supraîncărcarea cu colesterol induce activarea „spontană” a sistemului imun înăscut (26). Răspunsurile inflamatorii rezultate prin dereglarea celulară ca urmare a încărcării cu colesterol intervin în progresia unor boli inflamatorii cronice cum ar fi ateroscleroza (26).

Recent investigațiile s-au extins și se cercetează influența excesului de colesterol asupra plămânilor (26).

3.2.4 Transportorii lipidici ABC

Astmul și bolile pulmonare cronice obstructive se caracterizează prin inflamație persistentă excesivă la nivelul mucoasei bronșice (26).

Studii recente susțin ipoteza potrivit căreia dislipidemia este implicată în inflamația pulmonară (26).

Investigarea activității transportorilor lipidici ABC (*ATP-binding cassette*) în țesutul pulmonar a avut ca punct de plecare studiile desfășurate la pacienții cu boli cardiovasculare (40,42).

La animalele de laborator cercetările au scos în evidență rolul crucial al ABCA1 (*member 1 of human transporter sub-family ABCA*) și ABCG1 (*ATP-binding cassette sub-family G member 1*) în menținerea homeostaziei lipidelor din macrofagele alveolare, musculara netedă respiratorie, celulele alveolare tip I și tip II, pneumocite (26,27). Studiile întreprinse au dovedit rolul cert al ABCG1 de protecție în inflamația pulmonară în timp ce pentru ABCA1 probele rezultate au fost incerte (26,27). În patologii precum detresa respiratorie s-a demonstrat că există o legătură între disfuncția ABCA3 (*ATP-binding cassette sub-family A member 3*) și perturbarea lipidelor de la nivelul celulelor alveolare tip II (26). Deși unele cercetări au aratat că acest transportor lipidic are rol indirect în secreția proteinelor surfactantului, până în prezent nu sunt argumente suficiente care să susțină relația directă a acestuia cu inflamația (26).

Transportorii lipidici ABC au captat interesul cercetătorilor pentru clarificarea relației dintre colesterol și inflamația pulmonară, ținta fiind reprezentată de dezvoltarea unor noi terapii mai eficiente pentru bolile inflamatorii respiratorii (26,31).

4. Modificări inflamatorii și structurale în astmul bronșic

Principala caracteristică a astmului bronșic este reprezentată de inflamația cronică complexă a mucoasei bronșice care rezultă din infiltrare cu celule, eliberare de mediatori inflamatori și, în final, remodelare structurală a bronhiilor (13,22,23).

Elementul de bază al inflamației este reprezentat de dezechilibrul dintre cele două populații de limfocite T helper (LTh) (5). Celulele Th1 produc interleukina 1 și interferon α ca răspuns la agresiuni infecțioase în mecanismele de apărare celulară iar Th2 are rol central în dezvoltarea inflamației alergice prin generarea familiei de citokine -IL 4,5,6,9 și 13 (5).

Inflamația inițială apare la cei mai mulți dintre pacienții care prezintă predispoziție genetică la aeroalergenii și constă în producție de IgE și eozinofilie tisulară (13,23,34).

Limfocitele Th2 eliberează citokine specifice de tipul IL-4, IL-5, IL-13 (13,35,36,37). Anticorpii specifici reprezentați de IgE se produc sub acțiunea citokinelor Th2. Aceștia se fixează pe bazofilele și mastocitele situate pe suprafața mucoasei bronșice (13,35,36,37).

Mediatori precum histamina, prostaglandine, cisteinil leukotriene și factor de activare plachetară sunt eliberați prin degranularea mastocitelor și bazofilelor în interval de câteva minute după inhalarea alergenului apărând astfel bronhoconstricția, edem al peretelui și secreția de mucus (13,35,36,37).

Injuria cronică asupra epiteliului bronșic este consecința procesului inflamator complex cu eliberare de citokine ca răspuns la semnale înnăscute, respectiv citokine proinflamatoare TNF alfa (*Tumor Necrosis Factor- α*) și citokine inductoare Th2 cum ar fi TSLP (*Thymic stromal lymphopoietin*) (13,38,39).

Aproape tot peretele bronșic este supus remodelărilor caracterizate prin hiperplazie celulară, îngroșarea membranei bazale subepiteliale, hipertrofia musculaturii netede și angiogeneză (13,35,36). Aceste modificări structurale conduc în final la obstrucție ireversibilă a fluxului de aer și hiperreactivitate bronșică (13,35,36).

5. Fenotipuri și endotipuri

Dintre cele mai frecvente fenotipuri identificate fac parte: astm alergic, astm non-alergic, astm cu debut tardiv, astm cu limitare fixă a căilor respiratorii, astm asociat cu obezitate (40).

6. Diagnosticul de astm bronșic

Diagnosticul de astm bronșic nu este ușor de stabilit, mai ales în patologia pediatrică, în absența unor simptome specifice. Manifestări clinice precum tuse, wheezing, dispnee expiratorie pot fi regăsite și în alte afecțiuni (1,4).

Trăsăturile fundamentale bolii sunt inflamația și hiperreactivitatea bronșică (4,41). Aceste elemente definatorii pentru astm sunt responsabile de apariția tabloului clinic. Wheezingul este cel mai frecvent simptom care uneori poate fi absent sau sesizat doar dacă pacientul efectuează expirul forțat (41,42). Pe măsură ce crește severitatea acutizării de astm, wheezingul poate fi prezent inclusiv în inspir. În starea de rău astmatic wheezingul poate fi absent, însă examenul fizic denotă alte semne ale insuficienței respiratorii (cianoză, astenie, dificultate de vorbire, tahicardie, hiperinflație pulmonară, utilizarea musculaturii respiratorii accesorii) (41,42).

Spirometria pune în evidență prezența și reversibilitatea obstrucției căilor respiratorii iar variabilitatea obstrucției se obține prin monitorizarea PEF (Peak Expiratory Flow) pe o perioadă de timp (4,41).

6.1 Evaluarea paraclinică

6.1.1 Măsurarea funcției respiratorii

Pentru susținerea diagnosticului de astm trebuie să se efectueze teste funcționale pulmonare (4).

Spirometria

Testul obiectivează obstrucția din căile aeriene prin reducerea volumului expirator maxim pe secundă ($FEV_1 < 80\%$ și scăderea raportului volum expirator maxim pe secundă/ capacitatea vitală forțată ($FEV_1/FVC \leq 85\%$ la copil (1,4,13,43). Sugestiv pentru astmul bronșic la copil este reversibilitatea semnificativă cu creșterea $>12\%$ FEV_1 după 10-15 minute de la administrare de bronhodilatator sau după 4 săptămâni de tratament antiinflamator cu CSI (corticosteroizi inhalatori) (4).

Peak expiratory flow (PEF)

Ajută la susținerea diagnosticului de astm bronșic dacă se monitorizează zilnic la domiciliu pe o perioadă de minimum 2 săptămâni (1,4). Apoi se determină variabilitatea diurnă PEF care se calculează zilnic între cele două determinări (valoarea maximă minus minimă/media diferenței celor două valori) $\times 100$ și media zilnică în decurs de 1-2 săptămâni (1,4). La copil variabilitatea mediei diurne cu valori $\geq 13\%$ este considerată semnificativă pentru susținerea diagnosticului (1,4).

Monitorizarea PEF este utilă în continuare pentru evaluarea stării de control al astmului în cadrul programului de auto-management, după stabilirea „semaforului” individual (1,4,44).

Pletismografia

Pletismografia măsoară volumele pulmonare și aduce precizări asupra mecanicii căilor respiratorii (4). În procesele obstructive care implică căile aeriene centrale și periferice se observă în general creșterea importantă a rezistenței periferice cu scăderea conductanței specifice (45). După bronhodilatator rezistența și conductanța specifică revin la normal (45).

Impulsoscilometria

Rezistența și reactanța sistemului respirator se evidențiază prin impulsoscilometrie (IOS) (4). Evaluarea mecanicii respiratorii prin această tehnică este neinvazivă și necesită minimă cooperare din partea pacientului (46).

6.1.2 Markerii ai inflamației din căile aeriene

Oxidul nitric expirat (FeNO) este cel mai cunoscut marker noninvaziv al inflamației de tip alergic din astm (47). Valoarea FeNO se corelează cu intensitatea inflamației eozinofilice la nivelul mucoasei bronșice (47,48). Nivelul FeNO permite aprecierea răspunsului la terapia cu corticosteroizi (CS), contribuie la monitorizarea necesarului de corticosteroizi prin obiectivarea gradului de control al bolii (4,48).

6.2 Evaluarea alergologică

Apariția simptomelor respiratorii sugestive pentru astm bronșic la un pacient cu atopie dovedită, crește probabilitatea unui fenotip alergic de boală (1).

Inflamația mucoasei căilor aeriene în astmul bronșic este în mare parte indusă prin expunerea pacientului sensibilizat la factorii din mediul înconjurător (49).

Identificarea statusului atopic se realizează prin mai multe metode: determinarea nivelului eozinofilelor prin hemogramă, a imunoglobulinelor E (IgE) specifice și/ sau prin testarea cutanată prick (1). Determinarea IgE specifice în ser poate să ajute la identificarea alergenului la care este sensibilizat pacientul (4).

6.2.1 Aeroalergenele inhalatorii din trusa standard agreată la nivel european

Extracte naturale de aeroalergene utilizate pentru testarea cutanată prick se efectuează conform standardului european (50).

Testarea cutanată prick este o metoda de primă linie în detectarea hipersensibilității mediate IgE, fiind utilizată pentru diagnosticul in vivo al sensibilizării alergice la pacienții cu istoric sugestiv de astm alergic și/sau rinită alergică (51).

7. Clasificarea astmului bronșic

7.1 În funcție de severitate

Evaluarea inițială a pacientului cu privire la încadrarea în categorii de severitate ale astmului bronșic se bazează pe elemente clinice, limitarea fluxului de aer și variabilitatea funcției pulmonare (tabelul nr. 8.1.1).

Tabelul nr. 8.1.1: Forme de severitate a astmului bronșic conform GINA 2008

	Simptomatologie diurnă	Simptomatologie nocturnă	PEF sau VEMS
			Variabilitatea PEF
Treapta 1 Intermitent	< 1/sapt.	≤ 2/lună	≥ 80%
	(între crize: asimptomatic cu PEF normal)		< 20%
Treapta 2 Persistent ușor	> 1/săpt., dar < 1/zi	> 2/lună	≥ 80%
	(exacerbările pot afecta activitatea)		20-30%
Treapta 3 Persistent moderat	Zilnic	> 1/săpt.	60-80%
	(exacerbările afectează activitatea)		> 30%
Treapta 4 Persistent sever	Continuu	Frecvent	≤ 60%
	(activitate fizică limitată)		> 30%

7.2 În funcție de controlul bolii

Pacientul este reevaluat ulterior periodic iar gradul de severitate al bolii este stabilit retrospectiv în funcție de responsivitatea terapeutică (9,40). Prin urmare, după inițierea terapiei, severitatea bolii (ușoară, moderată, severă) este apreciată corespunzător treptei terapeutice prin care se obține controlul simptomelor și exacerbărilor de astm, în conformitate cu Ghidul de Management și Prevenție al Astmului bronșic (GINA) publicat în 2014.

7.3 Evaluarea stării de control al astmului bronșic

Ghidul GINA apreciază că boala este controlată dacă pacientul nu prezintă simptome în cursul zilei, activitatea cotidiană nu este limitată, manifestările respiratorii și trezirile nocturne datorate astmului sunt absente, nu necesită medicație de salvare sau nu are exacerbări iar funcția pulmonară este aproape normală sau normală (1,52). În funcție de răspunsul la tratament pacientul poate fi încadrat în una din cele 3 categorii: bine controlat, parțial controlat sau necontrolat (52).

8. Tratamentul în astmul bronșic

8.1 Nonfarmacologic-identificarea și controlul factorilor de risc

În cazul alergenelor specifice identificate (acarienii din praful de casă, polenuri, mușgaiuri de interior și exterior, fumul de tutun, epiteliile de animale) se iau măsuri adecvate de evicție în funcție de mărimea și caracteristicile acestora (53).

8.2 Tratament farmacologic

Opțiunile terapeutice pentru astmul bronșic cuprind 3 categorii principale:

Medicația de tip „controller” care scade inflamația din căile respiratorii, menține funcția pulmonară, asigură controlul bolii și reduce exacerbările; pentru pacienții cu formă ușoară de astm se administrează la nevoie doze mici ICS-formoterol iar pentru cei cu exacerbări la efort se instituie înaintea efortului fizic sau când apar manifestările clinice.

Medicația de tip „reliever” recomandată de câte ori este nevoie pentru suprimarea simptomelor inclusiv în cazul pierderii stării de control, în exacerbări sau în bronhoconstricția indusă de efort.

Alte tipuri de terapii sunt recomandate pacienților cu astm sever cu simptome persistente și/sau exacerbări în ciuda tratamentului „controller” în doze mari și tratării factorilor cu risc potențial de exacerbări (1). Imunoterapia alergică este o opțiune terapeutică eficientă pe termen lung inclusiv pentru pacienții cu astm alergic și rinită alergică (1,54). Sunt două forme de imunoterapie, cu administrare subcutanată (SCIT) și sublinguală (SLIT) (1).

8.3 Evaluarea răspunsului la tratament

Dupa inițierea terapiei de control pacientul este reevaluat după 2-3 luni sau mai devreme în caz de urgență și se ajustează treapta terapeutică „up” sau „down” (1). Scopul evaluării periodice este să asigure menținerea stării de control al astmului, reducerea limitării fluxului respirator precum și a riscului de producere a exacerbărilor iar efectele secundare ale medicației să fie minime (1).

9. Exacerbările astmului bronșic

Clasificarea gradului de severitate în categoriile ușor, moderat, sever și iminența insuficienței respiratorii acute sunt stabilite în funcție de simptome și semne clinice precum și de modificările paraclinice (40).

Tratamentul precoce al exacerbărilor la domiciliu pentru toate treptele de severitate ale astmului bronșic la copiii cu vârsta cuprinsă între 6 și 11 ani constă în administrarea BDSA (1).

Pentru copiii cu vârsta peste 12 ani încadrați în treptele 1 și 2 se preferă ca tratament „reliever” doze mici CSI-formoterol iar la cei încadrați în treptele 3, 4 și 5 care au terapie de întreținere se recomandă la nevoie doze mici CSI-formoterol (1,41).

Abordarea terapeutică în exacerbările severe necesită prezentarea pacientului în serviciile de urgență pentru oxigenoterapie, instituire de beta 2 agonist, corticosteroizi cură scurtă pe cale orală și/sau sistemică, bromură de ipratropium pe cale inhalatorie (4,55).

10. Managementul astmului bronșic și prevenția exacerbărilor

Managementul astmului bronșic are drept scop obținerea și menținerea controlului bolii, respectiv al simptomelor, funcției pulmonare, prevenirea exacerbărilor și evitarea efectelor adverse ale tratamentului (13,56).

II. CONTRIBUȚIA PERSONALĂ

1. Motivația studiului

În prezent se apreciază că astmul bronșic este cea mai frecventă boală cronică din copilărie. Pacienții cu predispoziție genetică (atopici) prezintă inflamație cronică a căilor aeriene asociată cu creșterea reactivității bronșice, modificări care vor conduce la apariția bronhospasmului și la semne/simptome tipice pentru astm (5,16).

În cazul pacienților cu boală netratată apar remodelări ale căilor aeriene (hipertrofia și hiperplazia musculaturii netede, angiogeneză și fibroza subepitelială) care determină limitare parțial reversibilă sau ireversibilă a fluxului de aer (5,16).

Majoritatea copiilor și aproximativ 50% dintre adulți prezintă astm alergic, sensibilizarea alergică fiind obiectivată prin prezența de anticorpi de tip imunoglobulină E (IgE) și/sau teste cutanate prick pozitive la aeroalergene comune inhalate precum acarienii din praful de casă, epitelii de animale, fungi, polen de graminee și de arbori (5).

Unul dintre factorii care țin de gazdă, care are un efect proinflamator, este nivelul colesterolului seric (57,58). Acest parametru individual a suscitat un mare interes între specialiștii din domeniu. În acest sens există și o serie de studii privind asocierea profilului lipidic cu astmul bronșic, obstrucția căilor aeriene, hiperreactivitatea bronșică și sensibilizarea aeroalergică la copiii în vârstă de 7 ani (5,57).

Se știe că hipercolesterolemia are un rol proinflamator asupra mucoasei bronșice prin inducerea eliberării de citokine proinflamatorii și prin stimularea moleculelor de adeziune celulară în endoteliu (26,58).

Inflamația eozinofilică, componentă esențială a fiziopatogeniei astmului alergic, pare să fie potențată de prezența dislipidemieii. În plus, acest tip de inflamație este responsabil de hipersecreția de mucus, hiperreactivitatea bronșică și fibroza subepitelială care survine ulterior (26,58).

Vinding RK și colaboratorii într-un articol publicat în 2016 în J Allergy Clin Immunol, au arătat că profilul lipidic modificat se asociază cu astmul bronșic, obstrucția bronșică, reactivitatea bronșică și sensibilizarea aeroalergică în cazul pacienților în vârstă de 7 ani (57). Aceste

rezultate sugerează că astmul bronșic și diversele alergii sunt boli cu răsunet sistemic care au trăsături comune cu alte tulburări inflamatorii cronice (57).

Peng J și colaboratorii (2017) afirmă că există o asociere semnificativă între astmul bronșic și nivelul seric scăzut al HDL-c și crescut de LDL (59).

Su X și colaboratorii (2018) într-o meta-analiză efectuată pe zece studii clinice privind asocierea dintre astmul bronșic și nivelul seric al HDL-c, LDL, colesterol total și trigliceride au concluzionat că nivelul LDL și al colesterolului total sunt mai mari în cazul pacienților cu astm bronșic comparativ cu pacienții non-astmatici (60).

Studiul realizat de Muramoto G și colaboratorii (2016) aduce informații privind modificările produse de inflamație asupra nivelului seric al lipoproteinelor și trigliceridelor independent de statusul nutrițional al pacienților pediatrici (61).

Scaduto F și colaboratorii (2018) publică un studiu în care se consideră că LDL ar fi un biomarker potențial în diagnosticul de astm bronșic (62).

Meta-analiza publicată în anul 2018 de Xinming Su și colaboratorii, în care au fost incluse un număr important de studii (20) care a cuprins un număr de 32,604 pacienți a concluzionat că nivelele LDL și al colesterolului total au avut valori mai mari la pacienții astmatici comparativ cu cei non-astmatici (60).

În ultimii ani se remarcă o preocupare deosebită în a înțelege dacă există o corelație între astmul bronșic și LDL. Se încearcă să se acrediteze ideea potrivit căreia paleta markerilor inflamatori poate fi extinsă. În prezent se apreciază că determinarea oxidului nitric, proteinei cationice eozinofilice și biopsia bronșică cu lavaj bronhoalveolar sunt investigații de bază ale inflamației mucoasei bronșice, opinie susținută și de Vidal GA în urma cercetărilor efectuate (63).

Hatice S Zahran și colaboratorii (2018), relatează că rapoartele privind implementarea strategiilor de control al astmului bronșic, inclusiv reducerea expunerii la factorii declanșatori și managementul medical adecvat bazat pe ghiduri, educarea și autoeducarea copiilor și familiilor acestora, sunt încurajatoare pentru viitor privind controlul bolii (64).

2. Obiectivele studiului

- a) Demonstrarea rolului profilului lipidic în inflamația eozinofilică (eozinofile sanguine, FeNO, PCE) la copilul cu astm bronșic și sensibilizare aeroalergenică;
- b) Demonstrarea rolului sensibilizării pneumalergice în inflamația eozinofilică (eozinofile sanguine, FeNO, PCE);
- c) Demonstrarea rolului comorbidităților asociate în cazul pacienților pediatrici cu astm bronșic și sensibilizare aeroalergenică (ex: rinită alergică, dermatită atopică, obezitate, etc) cu inflamația eozinofilică (eozinofile sanguine, FeNO, PCE);
- d) Demonstrarea rolului comorbidităților asociate (rinită alergică, dermatită atopică, obezitate) cu profilul lipidic la pacienții cu astm bronșic și sensibilizare aeroalergenică;
- e) Demonstrarea rolului pe care îl joacă profilul lipidic în funcția respiratorie măsurată spirometric;
- f) Demonstrarea rolului profilului lipidic în starea de control al astmului bronșic;
- g) Demonstrarea rolului pe care profilul lipidic îl are în severitatea astmului bronșic alergic;
- h) Demonstrarea rolului pe care îl are modificarea valorilor profilului lipidic în exacerbările astmatice;

3. Ipoteze de lucru

Pentru realizarea obiectivelor studiului au fost enunțate și ulterior verificate următoarele ipoteze de lucru:

- a) Valoarea trigliceridelor în funcție de nivelul eozinofilelor serice, FeNO și PCE;
- b) Valoarea LDL în funcție de numărul total al eozinofilelor serice, FeNO și PCE;
- c) Valoarea HDL-c în funcție de numărul total al eozinofilelor serice, FeNO și PCE;
- d) Variația colesterolului în funcție de numărul total al eozinofilelor serice;
- e) Evaluarea sensibilizării aeroalergice în funcție de numărul total al eozinofilelor serice, FeNO și PCE;
- f) Dacă există o relație între comorbidități asociate precum rinita alergică, dermatita atopică și obezitate și numărul total de eozinofile serice, FeNO și PCE;
- g) Relația dintre profilului lipidic și prezența comorbidităților (rinita alergică, dermatita atopică, obezitate);

- h) Relația dintre profilul lipidic și funcția respiratorie evaluată cu ajutorul spirometriei;
- i) Relația dintre Chestionarul de Control al Astmului (Asthma Control Test -ACT) și funcția respiratorie evaluată cu ajutorul spirometriei;
- j) Dacă există o asocieră între componentele profilului lipidic;
- k) Relația dintre profilul lipidic și starea de control al astmulului;
- l) Relația dintre profilul lipidic și severitatea astmului;
- m) Relația dintre profilul lipidic și exacerbările astmatice.

4. Material și metodă

Pentru evaluarea ipotezelor de lucru a fost inițiat un studiu prospectiv care a inclus 100 de copii cu vârste cuprinse între 5 și 18 ani diagnosticați cu astm bronșic alergic și sensibilizare aeroalergenică. Aceștia au fost evaluați și monitorizați în Clinica de Pediatrie din Spitalul Clinic de Copii “Dr. Victor Gomoiu”, în perioada ianuarie 2016 - aprilie 2019.

Criteriile de includere în studiu ale pacienților au fost:

- vârsta cuprinsă între 5 și 18 ani;
- diagnostic de astm bronșic stabilit pe baza datelor anamnestic-clinice și confirmat prin probe funcționale respiratorii (spirometrie cu reversibilitate FEV1 peste 12% față de valorile inițiale după 10-15 minute de la administrarea de 200-400 mcg albuterol pe cale inhalatorie);
- sensibilizare aeroalergenică dovedită prin măsurarea concentrațiilor serice ale IgE specifice panel respirator pediatric și/sau testare cutanată prick .

Criteriile de excludere au fost:

- copiii astmatici non-atopici;
- pacienții pediatrici (vârsta între 5-18 ani) cu alte tipuri de sensibilizare (alimentară, medicamentoasă);
- pacienții pediatrici în tratament pentru afecțiuni cronice (ex. boli cardiovasculare, diabet zaharat, afecțiuni endocrine, sindrom nefrotic);
- pacienții cu istoric de dislipidemii familiale;
- pacienții depistați cu valori crescute ale TA, glicemiei.

Studiul s-a desfășurat urmând normele prevăzute în legislația în vigoare privind desfășurarea studiilor în România și respectând normele etice menționate în Declarația Dreptului Omului de la Helsinki versiune actualizată.

Studiul a fost supus aprobării Comisiei de Etică a Spitalului Clinic de Copii „Dr. Victor Gomoiu”, București.

Fiecare aparținător legal al pacientului inclus în studiu a consimțit în scris utilizarea datelor medicale personale și le-a fost asigurată confidențialitatea și protecția asupra identității subiecților. Părinții și copiii au fost informați asupra protocolului studiului, acceptând participarea la acest studiu.

5. Protocolul studiului

În prima etapă a lucrării am înrolat consecutiv în studiu pacienți cu astm bronșic confirmat sau nou diagnosticați. Pentru fiecare subiect a fost completată câte o fișă de includere în care au fost consemnate date anamnestice (heredocolaterale și personale), istoricul bolii în cazul pacienților diagnosticați anterior cu astm bronșic (cu precizarea vârstei când a fost diagnosticat, investigațiile efectuate până în momentul includerii în studiu, tratamentul administrat, exacerbări). Astmul bronșic la copiii nou diagnosticați a fost stabilit pe date anamnestice, clinice (episoade recurente de simptome ale obstrucției fluxului de aer precum wheezing, tuse, senzație de constricție toracică, dispnee, agravarea nocturnă a simptomelor sau în prezența unor factori de mediu) și probe funcționale (spirometrie cu reversibilitate VEMS peste 12% după 10-15 minute de la administrarea de bronhodilatator).

Ulterior am completat fișa de evaluare inițială în care au fost efectuate concomitent: examenul clinic cu includerea datelor antropometrice, determinarea TA, PFR (spirometria), dozarea oxidului nitric în aerul exhalat. S-au recoltat probe de sânge pentru hemogramă, IgE specifice panel respirator, electroforeza lipoproteinelor serice, nivelul proteinei cationice eozinofilice (PCE), glicemie și a fost completat chestionarul ACT (137). Chestionarul de Control al Astmului (ACT) reprezintă autoevaluarea stării de control privind frecvența și intensitatea simptomelor și frecvența utilizării medicației „reliever” în decurs de o lună.

După includerea în studiu am eliberat fiecărui pacient câte o fișă de monitorizare a simptomelor de astm bronșic explicând în detaliu modul de completare a acesteia.

În plus, pacienții au primit îndrumări demonstrative dar și scrise privind utilizarea dispozitivului pentru măsurarea valorilor PEF precum și modul de înregistrare a valorilor în fișa de monitorizare a bolii la domiciliu. S-a explicat în detaliu modul de a identifica precoce pierderea stării de control al bolii prin corelarea manifestărilor clinice cu valorile semaforului PEF (2). Au fost consemnate recomandările terapeutice în planul de acțiune pentru astm care a fost înmânat și explicat fiecărui pacient. Acesta cuprindea individualizat medicația aferentă tratamentului de control și în cazul pierderii stării de control al astmului.

După o lună s-a evaluat gradul de control al simptomelor de astm respectând criteriile cuprinse în ghidul GINA 2016. Evaluarea acestor simptome a permis încadrarea pacientului cu astmul bronșic ca fiind bine controlat, parțial controlat, necontrolat. (9)

Pentru fiecare pacient s-a stabilit un calendar individualizat al vizitelor precum și ajustări ale tratamentului până la obținerea controlului bolii. Ulterior s-a stabilit terapia care să mențină controlul bolii. Datele obținute în urma examinărilor au fost consemnate în evaluările periodice individualizate. În funcție de responsivitatea terapeutică astmul a fost încadrat în forma: ușoară (treapta 1 și 2 terapeutică), moderată (astm controlat cu treapta 3) și severă (control obținut cu treapta 4 sau 5) (2).

Fiecare pacient a primit un plan scris privind măsurile de evicție a expunerii la aeroalergenele de mediu în funcție de tipul de sensibilizare.

În cazul identificării unor valori patologice ale profilului lipidic, pacienții/apartinătorii au fost informați și li s-a explicat semnificația acestora valori. S-a efectuat ancheta alimentară și s-au stabilit recomandări dietetice în colaborare cu medicul nutriționist.

Bilanțul evoluției fiecărui pacient inclus în studiu s-a făcut la 6 luni, 12 luni, 18 luni.

6. Rezultate și discuții

Corelațiile statistice analizate în continuare pornesc de la premisele enunțate în ipotezele de lucru. Scopul acestora este de a confirma sau infirma valabilitatea ipotezelor.

6.1 Rezultate privind variația trigliceridelor în funcție de nivelul eozinofilelor, FeNO și PCE

Rezultatul analizei dintre nivelul trigliceridelor și valoarea eozinofilelor serice semnifică existența unei asocieri statistice semnificativă între nivelul valorilor trigliceridelor și valoarea eozinofilelor în sensul că valorile normale ale trigliceridelor se asociază semnificativ din punct de vedere statistic cu valori crescute ale eozinofilelor. Aceste determinări sunt ilustrate în figura nr.6.1.1.

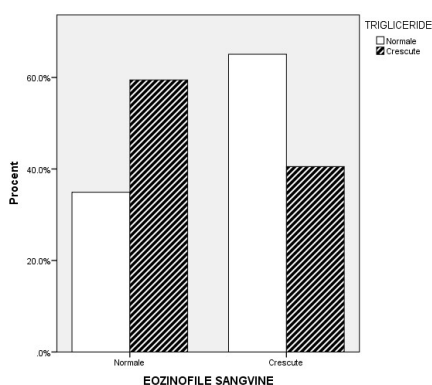


Figura nr. 6.1.1: Distribuția procentuală a cazurilor cu valori ale trigliceridelor normale, respectiv crescute, în funcție de cele două categorii de valori ale eozinofilelor

Rezultatul analizei dintre valoarea trigliceridelor serice și nivelul FeNO indică faptul că valoarea trigliceridelor nu influențează semnificativ din punct de vedere statistic nivelele FeNO.

Din analiza asocierii dintre valoarea trigliceridelor serice și nivelul seric al PCE a rezultat faptul că nu există o asocieră semnificativă din punct de vedere statistic între valorile trigliceridelor serice și valorile de PCE.

Analiza corelației dintre valorile serice ale trigliceridelor și valorile eozinofilelor serice efectuată cu valorile numerice ale celor două variabile a indicat o corelație negativă semnificativă din punct de vedere statistic ($r=-0,233, p=0.02$). Astfel, valorile mari de trigliceride corespund unor valori mici ale eozinofilelor. Reprezentarea grafică este ilustrată în figura nr. 6.1.2.

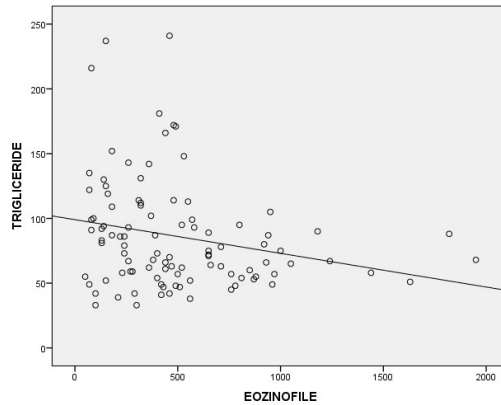


Figura nr. 6.1.2: Reprezentarea grafică a corelației dintre valorile numerice ale eozinofilelor serice și valorile numerice ale trigliceridelor serice

Analiza corelației dintre valorile serice ale trigliceridelor și valorile de FeNO efectuate cu valorile numerice ale celor două variabile a fost nesemnificativă din punct de vedere statistic ($r=-0,146$, $p=0,146$). Acest rezultat indică faptul că nu s-a obținut o corelație semnificativă din punct de vedere statistic între valorile numerice ale trigliceridelor și valorile numerice ale FeNO.

Din analiza corelației dintre valorile trigliceridelor și valorile PCE cu valorile numerice ale celor două variabile a rezultat o corelație negativă statistic semnificativă ($r=-0,296$, $p=0,014$). Aceasta indică faptul că valorile mari ale trigliceridelor corespund valorilor mici ale PCE. Reprezentarea grafică este redată în figura nr. 6.1.3.

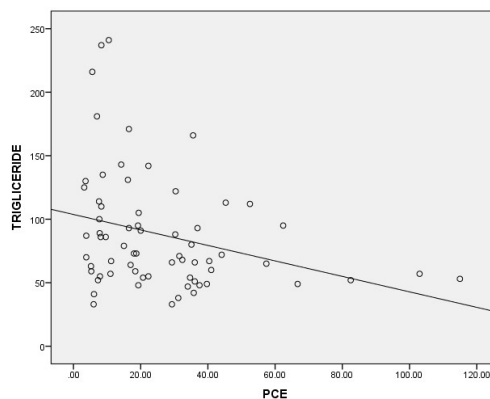


Figura nr. 6.1.3: Reprezentarea grafică a corelației dintre valorile numerice ale PCE și valorile numerice ale trigliceridelor

6.2 Rezultate privind variația LDL în funcție de nivelul eozinofilelor, FeNO și PCE

A fost analizată influența LDL asupra inflamației eozinofilice în scopul de a evalua valabilitatea ipotezei.

Rezultatul analizei asocierii dintre valoarea LDL și nivelul eozinofilelor semnifică faptul că nu există o asociere statistic semnificativă între nivelele serice ale LDL și valorile serice ale eozinofilelor.

Rezultatul statistic obținut în urma analizei privind asocierea dintre valorile LDL și nivelele de FeNO indică faptul că valoarea serica LDL la pacienții pediatrici cu astm bronșic și sensibilizare aeroalergenică nu se asociază statistic semnificativ cu nivelele FeNO.

Valorile obținute din analiza relației dintre valorile LDL și nivelele de PCE în lotul de studiu indică faptul că nivelele de LDL nu se asociază statistic semnificativ cu valorile serice ale PCE.

6.3 Influența valorilor HDL-c asupra nivelelor eozinofilelor, FeNO și PCE

În cadrul studiului a fost analizată influența valorilor HDL-c asupra inflamației eozinofilice.

Rezultatul analizei influenței valorilor serice HDL-c asupra nivelelor eozinofilelor serice indică faptul că există o asociere statistic semnificativă între valorile serice ale HDL-c și valorile serice ale eozinofilelor în sensul că eozinofilia a fost înregistrată la un număr mai mare de pacienți cu valori normale ale HDL-c în vreme ce valori normale ale eozinofilelor serice au fost constatate la un număr mai mare de pacienți cu valori scăzute ale HDL-c.

Evaluarea influenței nivelului HDL-c asupra valorilor de FeNO a rezultat ca nivelele serice ale HDL-c nu se asociază statistic semnificativ cu valorile FeNO.

Din analiza influenței dintre valorile HDL-c asupra nivelului PCE a rezultat că valorile serice ale HDL-c nu se asociază statistic semnificativ cu valorile serice ale PCE.

6.4 Influența valorilor serice ale colesterolului asupra nivelului eozinofilelor serice

Studiul a cuprins analiza privind posibila asociere între valorile serice ale colesterolului și nivelele serice ale eozinofilelor.

Rezultatul analizei influenței nivelului colesterolului seric asupra valorilor eozinofilelor serice a ilustrat că nu exista o asociere statistic semnificativa între valorile colesterolului seric și nivelele serice ale eozinofilelor.

Analiza corelației dintre colesterol și eozinofile serice efectuată cu valorile numerice ale celor două variabile a fost nesemnificativă din punct de vedere statistic ($r=-0,33$, $p=0,746$). Acest rezultat semnifică faptul că nu există o corelație statistic semnificativă între nivelul colesterolului seric și valoarea eozinofilelor serice.

6.5 Evluarea influenței sensibilizării aeroalergenice asupra nivelului eozinofilelor serice, FeNO și PCE

Rezultatul analizei dintre sensibilizarea aeroalergică și nivelele eozinofilelor serice semnifică faptul că între cele două variabile (aeroalergeni, eozinofile) există o asociere statistic semnificativă. Pacienții cu polisensibilizare (≥ 2 sensibilizari dintre: acarieni, mucegaiuri, epiteliu de pisică/câine, polenuri) au într-o proporție mai mare eozinofile serice crescute comparativ cu cei care au monosensibilizare (acarieni, mucegaiuri, epiteliu de pisică/câine, polenuri). Date sunt prezentate în figura nr. 6.5.1.

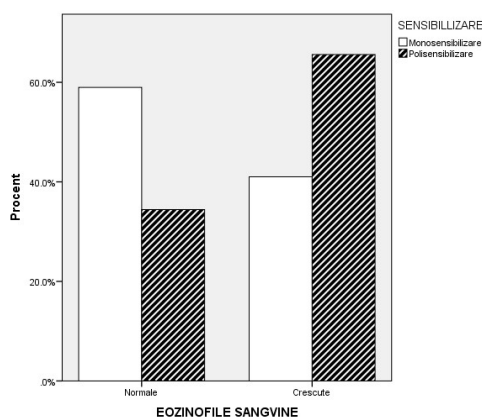


Figura nr. 6.5.1: Distribuția procentuală a cazurilor în funcție de sensibilizare și valorile eozinofilelor serice

Din evaluarea asocierii dintre sensibilizarea aeroalergenica și nivelele înregistrate pentru FeNO a rezultat ca nu sunt diferențe semnificative ale valorilor FeNO între pacienții astmatici monosensibilizați sau polisensibilizați.

S-a evaluat asocierea dintre nivelele de sensibilizare și valorile PCE. A rezultat faptul că sensibilizarea aeroalergică nu se asociază statistic semnificativ cu nivelele serice ale PCE în sensul că nu sunt diferențe semnificative ale valorilor de PCE între pacienții monosensibilizați sau polisensibilizați.

6.6 Relația dintre rinita alergică, dermatita atopică, obezitate și nivelele eozinofilelor serice, a FeNO și nivelele PCE

6.6.1 Rinita alergică și nivelele eozinofilelor serice, FeNO și PCE

Pacienții incluși în studiu au fost evaluați pentru a aprecia dacă există o relație între rinita alergică și inflamația eozinofilică apreciată cu ajutorul eozinofilelor serice, FeNO și PCE.

Din analiza asocierii privind rinita alergică și nivelul eozinofilelor serice a rezultat faptul că nu există o asociere semnificativă din punct de vedere statistic între rinita alergică și valorile serice ale eozinofilelor. Astfel, putem afirma că nu se înregistrează diferențe semnificative privind valorile serice ale eozinofilelor între pacienți, indiferent dacă aceștia prezintă sau nu rinită alergică.

Rezultatul analizei privind asocierea între rinita alergică și nivelele de FeNO arată că nu există o asociere statistic semnificativă între rinita alergică și nivelul de FeNO, deci nu se înregistrează diferențe statistic semnificative între pacienții care prezintă rinită alergică comparativ cu cei care nu au rinită alergică și valorile crescute sau normale de FeNO.

Analiza corelației dintre rinita alergică și valorile serice ale PCE arată că există o corelație semnificativă din punct de vedere statistic între rinita alergică și nivelele de PCE. Rezultatul este prezentat în figura nr. 6.6.1.1.

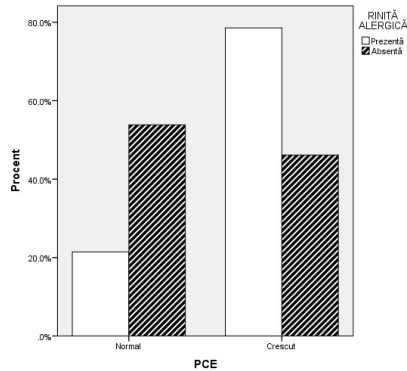


Figura nr. 6.6.1.1: Distribuția procentuală a cazurilor în funcție de prezența rinitei alergice și a valorilor de PCE

Analiza influenței rinitei alergice asupra nivelelor de PCE a fost evaluată și cu valorile numerice ale PCE. A rezultat o diferență statistic semnificativă între valorile medii ale PCE pentru pacienții cu rinită alergică comparativ cu cei fără rinită alergică. În figura nr. 6.6.1.2 observăm că aceasta diferență provine dintr-o valoare statistică semnificativ mai mare a mediei valorilor de PCE pentru cei cu rinită, față de media valorilor de PCE a celor fără rinită.

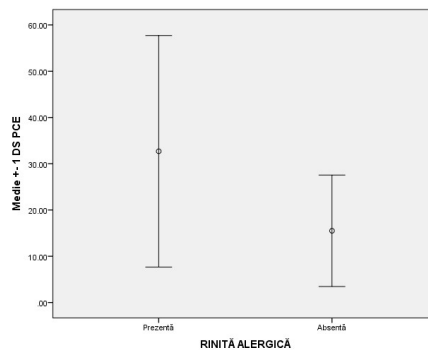


Figura nr. 6.6.1.2: Valorile medii și deviațiile standard ale valorilor de PCE pentru cei cu rinită alergică și fără rinită alergică

6.6.2 Există o corelație între dermatita atopică și nivelul seric al eozinofilelor, FeNO și PCE?

Pacienții incluși în studiu au fost analizați din punct de vedere al relației dintre dermatita atopică și markerii inflamației eozinofilice.

S-a evaluat dacă există o corelație între dermatita atopică și nivelul eozinofilelor sanguine.

Rezultatul arată că nu există o corelație semnificativă din punct de vedere statistic între dermatita atopică și nivelele serice ale eozinofilelor, adică nu sunt diferențe semnificative ale valorilor eozinofilelor în funcție de tipul de pacienți (cu și fără dermatită atopică).

Rezultatul corelației dintre dermatita atopică și nivelurile de FeNO arată că nu există o corelație statistic semnificativă între dermatita atopică și nivelele de FeNO. Valorile de FeNO nu diferă statistic semnificativ între pacienți indiferent dacă aceștia prezintă sau nu dermatită atopică.

S-a evaluat corelația între dermatita atopică și nivelul de PCE și a rezultat faptul că nu există o asociere statistic semnificativă între dermatita atopică și nivelul PCE în sensul că nu sunt diferențe statistic semnificative ale valorilor PCE între pacienții cu și fără dermatită atopică.

6.6.3 Relația dintre BMI și nivelul eozinofilelor, FeNO și PCE

Studiul a cuprins analiza relației dintre Indicele de Masa Corporală (BMI) și markerii inflamației eozinofilice.

S-a analizat dacă există o corelație între BMI (cu categoriile normal, supraponderal, obez, subponderal) și valoarea eozinofilelor serice. Rezultatul analizei semnifică faptul că există o diferență statistic semnificativă între cele patru categorii ale BMI din punct de vedere al distribuției cazurilor pe cele două categorii de valori ale eozinofilelor. Astfel, la pacienții obezi s-a observat un procent mai mare de valori normale ale eozinofilelor serice (80%) comparativ cu pacienții normoponderali. Aceștia din urmă au avut valori crescute ale eozinofilelor serice în procent de 60% comparativ cu pacienții astmatici supraponderali la care eozinofilia a fost de 64,7%. Aceste date sunt prezentate în figura nr. 6.6.3.1.

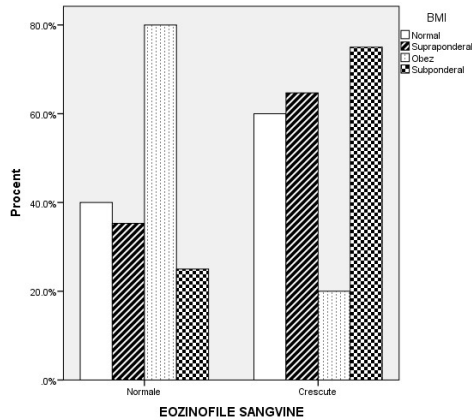


Figura nr. 6.6.3.1: Distribuția procentuală a cazurilor în funcție de starea de nutriție și valorile serice ale eozinofilelor

S-a analizat dacă există o corelație între BMI și valoarea FeNO. Rezultatul analizei semnifică faptul că există o asociere statistic semnificativă între valorile BMI (cu categoriile normal, supraponderal, obez, subponderal) și nivelele de FeNO. Pacienții cu obezitate au într-un procent crescut valori ale FeNO normale (86,7%) în timp ce pentru pacienții subponderali valorile de FeNO sunt crescute în proporție de 62,5%. Aceste date sunt prezentate în figura nr. 6.6.3.2.

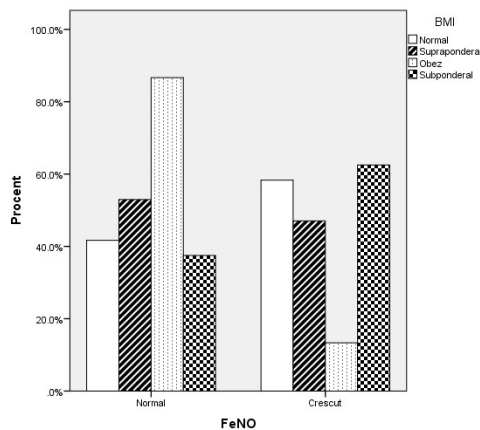


Figura nr. 6.6.3.2: Distribuția procentuală a cazurilor în funcție de starea de nutriție (BMI) și valorile FeNO

S-a evaluat dacă există o corelație între BMI și nivelul PCE. Rezultatul analizei semnifică faptul că nu există o asociere statistic semnificativă între valorile BMI și valorile PCE.

6.7 Rezultate privind relația dintre profilului lipidic și prezența comorbidităților (rinită alergică, dermatită atopică, obezitate)

În lotul de studiu a fost evaluată influența variabilei independente (rinita alergică, dermatita atopică și obezitatea în acest caz) asupra variabilei dependente reprezentată de valorile trigliceridelor, colesterolului, HDL-c, LDL.

6.7.1 Relația dintre rinita alergică și nivelele serice ale trigliceridelor, colesterolului, HDL-c și LDL

În lotul de pacienți incluși în studiu a fost analizată statistic asocierea dintre rinita alergică și valorile trigliceridelor, colesterolului, HDL-c și LDL.

În urma analizei asocierii între rinita alergică și valorile trigliceridelor a rezultat faptul că rinita alergică nu se înregistrează diferențe semnificative din punct de vedere statistic între valorile trigliceridelor la tipul de pacient testat (cu sau fără rinită alergică).

Analiza asocierii dintre rinita alergică și nivelul colesterolului seric a indicat faptul că rinita alergică nu se asociază semnificativ din punct de vedere statistic cu nivelul colesterolului seric, adică nu sunt diferențe semnificative ale valorilor colesterolului seric în funcție de prezența sau absența rinitei alergice.

S-a analizat dacă există o asociere între rinita alergică și nivelul HDLc. A rezultat faptul că rinita alergică nu se asociază statistic semnificativ cu nivelele serice de HDL-c. Nu există diferențe semnificative statistic ale valorilor serice HDL-c între pacienți, indiferent dacă aceștia au avut sau nu rinită alergică.

Din analiza asocierii între rinita alergică și valorile serice de LDL a rezultat faptul că rinita alergică nu se asociază statistic semnificativ cu nivelele serice de LDL. Astfel, putem afirma că nu sunt diferențe semnificative statistic între valorile serice ale LDL și tipurile de pacienți (cu sau fără rinită alergică).

6.7.2 Există o relație între dermatita atopică și nivelurile serice ale trigliceridelor, colesterolului, HDL-c și LDL?

În acest sens, în studiu s-a analizat dacă există o relație între dermatita atopică și profilul lipidic al copiilor cu astm bronșic și sensibilizare aeroalergenică.

S-a evaluat dacă există o asociere între dermatita atopică și nivelele serice ale trigliceridelor. Valorile obținute arată că nu există o asociere statistic semnificativă între dermatita atopică și nivelele serice ale trigliceridelor. Putem afirma că nu se înregistrează diferențe statistic semnificative ale valorilor trigliceridelor serice între pacienți, indiferent dacă aceștia prezintă sau nu dermatită atopică.

Analiza asocierii dintre dermatita atopică și nivelul colesterolului a furnizat faptul că dermatita atopică nu se asociază statistic semnificativ cu nivelele serice ale colesterolului. Astfel, nu se înregistrează diferențe statistic semnificative ale nivelelor serice ale colesterolului între pacienții care prezintă sau nu dermatită atopică.

S-a analizat dacă există o asociere între dermatita atopică și nivelele de HDL-c. Rezultatul semnifică faptul că dermatita atopică nu se asociază statistic semnificativ cu nivelele de HDL-c. Putem afirma că nu se înregistrează diferențe statistic semnificative ale valorilor HDL-c între pacienții cu și cei fără dermatită atopică.

Rezultatul analizei asocierii dintre dermatita atopică și nivelele serice de LDL ale pacienților analizați semnifică faptul că dermatita atopică nu se asociază statistic semnificativ cu nivelele serice ale LDL în sensul că nu se înregistrează diferențe statistic semnificative ale acestor valori la cele 2 categorii de pacienți (cu/fără dermatită atopică).

6.7.3 Relația dintre valorile BMI și nivelele de trigliceridelor și LDL

Un element important l-a reprezentat analiza corelațiilor dintre valorile BMI și nivelele serice ale trigliceridelor și LDL la pacienții cu astm bronșic și sensibilizare aeroalergenică.

Analiza efectuată pentru a stabili dacă există o corelație între BMI și valorile serice ale trigliceridelor, a permis să se afirme că există o asociere statistic semnificativă între cele două variabile. În figura nr. 6.7.3.1 sunt ilustrate efectele variabilei independente (BMI în acest caz) asupra variabilei dependente reprezentată de nivelul trigliceridelor. Rezultatele pot fi interpretate astfel:

- pacienții care prezintă obezitate se încadrează statistic semnificativ într-o proporție mai mare în categoria celor cu nivele crescute ale valorilor de trigliceride;
- pacienții normoponderali, supra și subponderali se încadrează într-un procent mai mare în categoria celor care au valori ale trigliceridelor în limite normale.

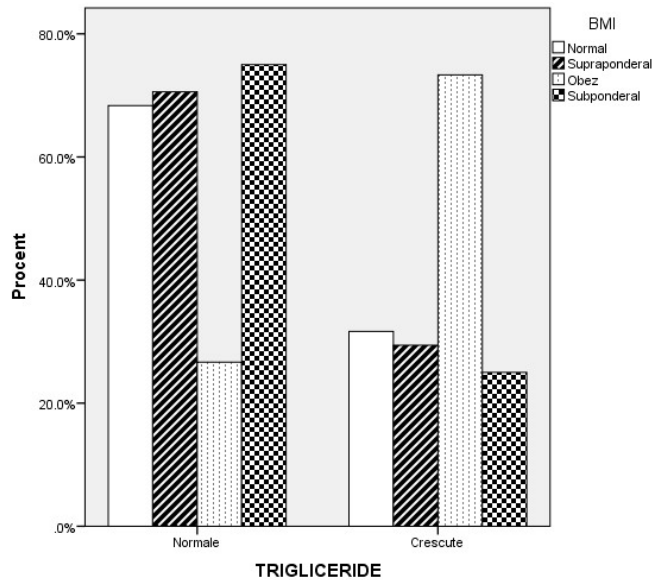


Figura nr. 6.7.3.1: Distribuția procentuală a cazurilor în funcție de BMI și valorile serice ale trigliceridelor

Din analiza asocierii dintre valorile serice ale LDL și valorile BMI a rezultat o asociere statistic ne semnificativă ceea ce semnifică faptul că nivelele serice ale LDL nu se asociază statistic semnificativ cu obezitatea.

6.7.4 Prezența unor comorbidități și nivelele serice ale trigliceridelor

În studiu s-a evaluat dacă există o relație între comorbiditățile asociate astmului bronșic la copil, precum rinita alergică, dermatita atopică, obezitatea și nivelele serice ale trigliceridelor.

În urma analizei dacă există o influență a comorbidităților asupra nivelului trigliceridelor serice a rezultat o asociere statistic semnificativă între cele două variabile astfel putem afirma că pacienții fără comorbidități au un procent statistic semnificativ mai mare de valori normale ale trigliceridelor comparativ cu pacienții care asociază comorbidități. Aceste rezultate sunt prezentate în figura nr. 6.7.4.1.

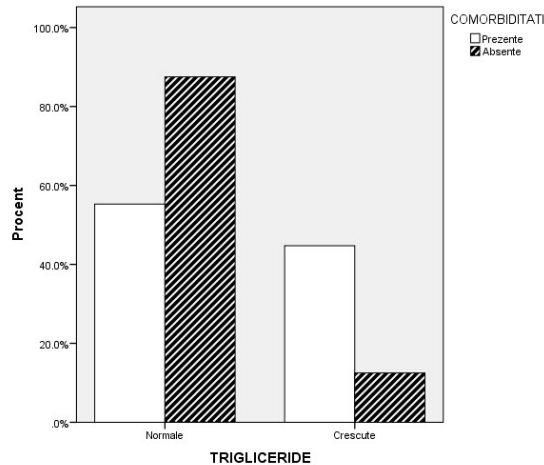


Figura nr. 6.7.4.1: Distribuția procentuală a cazurilor în funcție de comorbidități și valorile serice ale trigliceridelor.

6.8 Rezultatele privind corelația dintre profilul lipidic și parametri funcționali respiratori determinați cu ajutorul spirometriei

La toți pacienții cuprinși în studiu s-a evaluat dacă există o corelație între profilul lipidic și parametri funcționali respiratori.

Rezultatul analizei pentru a stabili dacă există o corelație între valoarea trigliceridelor și funcția respiratorie semnifică faptul că trigliceridele serice nu se asociază statistic semnificativ cu valorile normale sau reduse ale parametrilor funcționali respiratori obținuți cu ajutorul spirometriei.

Rezultatele obținute din analiza corelației între valorile LDL serice și funcția respiratorie ne permit să afirmăm că nu există o asociere statistic semnificativă între nivelele serice ale LDL și funcția respiratorie măsurată prin spirometrie la pacienții incluși în studiu.

Rezultatul analizei privind corelație între HDL-c seric și funcția respiratorie semnifică faptul că nu există o asociere statistic semnificativă între nivelul seric de HDL-c și funcția respiratorie măsurată prin spirometrie la copiii din lotul de studiu.

6.9 Rezultate privind relația dintre ACT și funcția respiratorie măsurată cu ajutorul spirometriei

S-a analizat dacă există o corelație între chestionarul ACT și parametrii funcției respiratorii. A rezultat faptul că nu există o corelație statistic semnificativă între valorile scorului din chestionarul ACT și funcția respiratorie evaluată cu ajutorul spirometriei.

6.10 Evaluarea relației dintre componentele profilului lipidic

La toți pacienții cu astm bronșic cu sensibilizare aeroalergenică incluși în studiu s-au evaluat parametrii metabolismului lipidic (colesterol, LDL, HDL-c, TG).

S-a analizat dacă există o corelație între valorile colesterolului seric și valorile de LDL. A rezultat faptul că există o corelație semnificativă din punct de vedere statistic între valoarea colesterolului și nivelul seric al LDL. Astfel, valorile normale ale colesterolului se asociază cu valori normale ale LDL, iar valorile crescute ale colesterolului se asociază cu valori crescute ale LDL. Aceste date sunt prezentate în figura nr. 6.10.1.

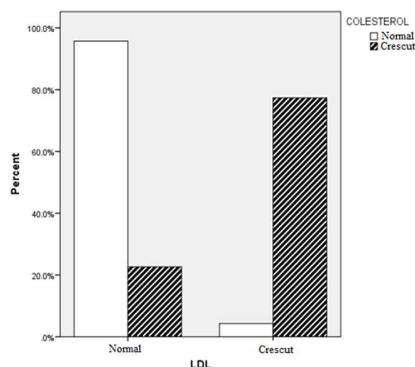


Figura nr. 6.10.1: Distribuția procentuală a pacienților în funcție de valorile colesterolului și cele ale LDL

Din analiza corelației între valorile serice colesterolului și nivelele serice de HDL-c a rezultat că există un procent mai mare de pacienți care au avut colesterol crescut și HDL-c normal. Acest rezultat semnifică faptul că există o corelație statistic semnificativă între nivelul colesterolului și nivelul de HDL-c. Astfel, valorile crescute ale colesterolului seric corespund statistic semnificativ cu valorile normale ale HDL-c. Aceste date sunt prezentate în figura nr. 6.10.2.

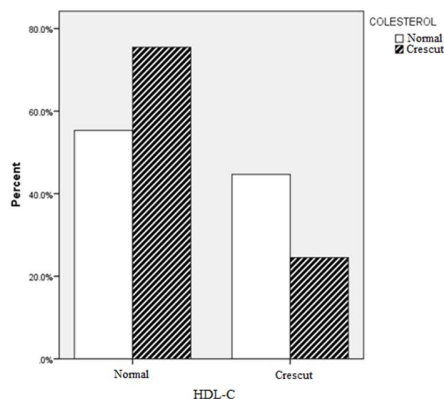


Figura nr. 6.10.2: Distribuția procentuală a cazurilor în funcție de valorile colesterolului și ale HDL-c

Analiza corelației dintre valorile serice ale HDL-c și ale colesterolului a fost efectuată și cu valorile numerice ale celor două variabile. A rezultat o corelație pozitivă semnificativă din punct de vedere statistic care a indicat că valorilor normale ale HDL-c seric le corespund valori crescute ale nivelelor serice de colesterol. Datele menționate sunt prezentate în figura nr. 6.10.3.

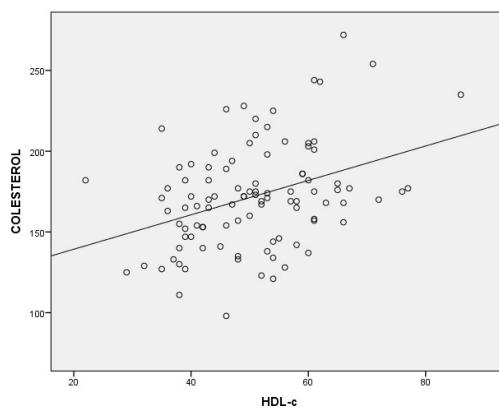


Figura nr. 6.10.3: Reprezentarea grafică a corelației dintre valorile numerice ale HDL-c și valorile numerice ale colesterolului

Analiza corelației dintre valorile de LDL și cele ale colesterolului a fost făcută și cu valorile numerice ale celor două variabile. A rezultat o corelație pozitivă semnificativă din punct de vedere statistic indicând faptul că pentru valori crescute LDL corespund valori crescute de colesterol seric. Datele menționate sunt prezentate în figura nr. 6.10.4.

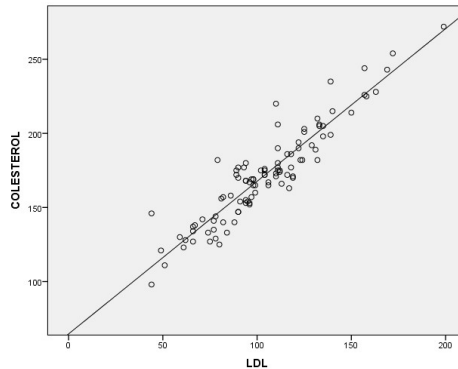


Figura nr. 6.10.4: Reprezentarea grafică a corelației dintre valorile numerice ale LDL și valorile numerice ale colesterolului

Din analiza dacă există o corelație între nivelul colesterolului seric și valoarea serică a trigliceridelor a rezultat faptul că nu există o asociere statistic semnificativă între cele două variabile, respectiv între nivelul de colesterol și cel de trigliceride.

În lotul de studiu s-a analizat dacă există o corelație între nivelul HDL-c și valoarea LDL. A rezultat faptul că nu există o corelație statistic semnificativă între cele două variabile, respectiv între nivelele de HDL-c și cele pentru LDL.

6.11 Evaluarea relației dintre profilul lipidic și starea de control al astmului bronșic

Pentru toți pacienții incluși în lotul de studiu s-a analizat dacă există o relație între profilul lipidic și starea de control al astmului bronșic.

Pornind de la presupunerea că între valorile colesterolului seric și starea de control al astmului bronșic poate fi o relație de dependență, s-a analizat asocierea dintre cele două variabile. Astfel, a fost evaluat efectul (influența) variabilei independente (în acest caz colesterolul seric) asupra variabilei dependente (starea de control al astmului bronșic).

Din analiza influenței valorilor colesterolului seric asupra stării de control al astmului bronșic (1=controlat, 2=parțial controlat și 3=necontrolat) a rezultat o asociere statistic semnificativă între cele două variabile. Putem afirma că există o diferență statistic semnificativă între pacienții care au valori normale ale colesterolului comparativ cu cei la care valorile de colesterol au fost crescute. Cei cu valori crescute ale colesterolului sunt într-un procent mai mare

în categoriile de astm parțial controlat și necontrolat, comparativ cu pacienții la care valorile de colesterol seric a fost normal. Aceștia se încadrează într-un procent crescut în categoria de astm bronșic controlat. Aceste date sunt prezentate în figura nr. 6.11.1.

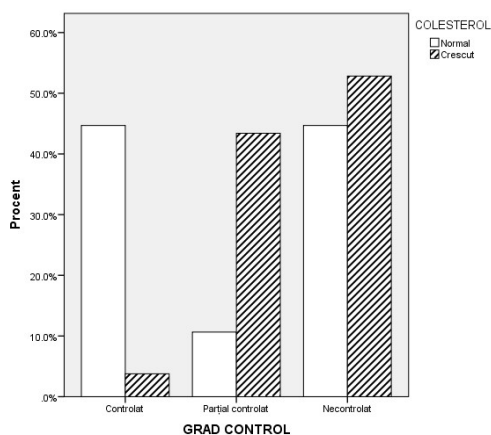


Figura nr. 6.11.1: Distribuția procentuală a cazurilor în funcție de valorile de colesterol seric și gradul de control al bolii

S-a evaluat influența valorilor de colesterol seric asupra gradului de control al astmului utilizând valorile numerice individuale ale colesterolului seric. Rezultatul relevă că prin creșterea valorilor colesterolului seric cu o unitate crește riscul de a fi mai puțin controlată boala. Aceste valori sugerează că o creștere a valorilor colesterolului seric va crește riscul scăderii gradului de control al astmului bronșic.

Tuturor pacienților incluși în studiu li s-a determinat nivelul seric de LDL. S-a analizat relația dintre aceste valori și gradul de control al astmului. A fost evaluat efectul (influența) variabilei independente (în acest caz nivelul seric de LDL) asupra variabilei dependente (starea de control al astmului bronșic).

Din analiza influenței valorilor serice de LDL asupra stării de control al bolii (controlat, parțial controlat, necontrolat), a rezultat o asociere statistic semnificativă între cele două variabile. Rezultă că există o diferență statistic semnificativă între pacienții care au avut valori normale de LDL și cei cu valori LDL crescute. Astfel, pacienții cu valori crescute de LDL sunt mai prost controlați. Pacienții care au avut valori serice normale de LDL sunt într-un procent mai mare controlați din punct de vedere al gradului de control al astmului bronșic. Aceste date sunt prezentate în figura nr. 6.11.2.

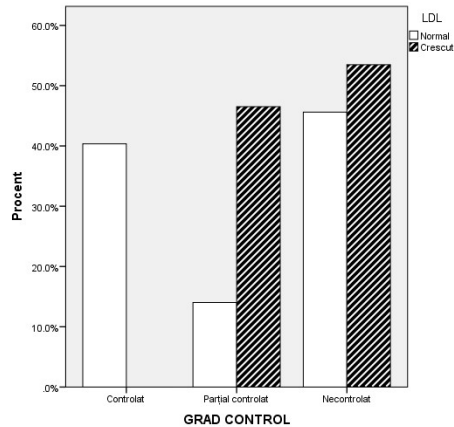


Figura nr. 6.11.2: Distribuția procentuală a pacienților în funcție de valorile serice ale LDL și controlul bolii

A fost analizată influența valorilor serice ale LDL asupra stării de control al bolii utilizând valorile numerice individuale ale LDL. Rezultatul evidențiază o influență statistic semnificativă a valorilor de LDL seric asupra stării de control a bolii

6.12 Rezultatele privind relația dintre profilul lipidic și severitatea astmului bronșic

Toți pacienții cuprinși în studiu au fost evaluați pe de o parte din punct de vedere al nivelelor serice ale profilului lipidic și pe de alta parte din punct de vedere al severității astmului bronșic.

Pornind de la premiza că între valorile serice ale colesterolului și severitatea astmului poate exista o relație de dependență, s-a analizat asocierea dintre cele două variabile. În acest sens, a fost evaluat efectul/influența variabilei independente (în acest caz colesterolul) asupra variabilei dependente (severitatea astmului). Analiza influenței nivelelor serice de colesterol asupra gradului de severitate a astmului bronșic a arătat o asociere statistic semnificativă între cele două variabile. Putem afirma că există o diferență statistic semnificativă între pacienți în funcție de valorile colesterolului seric. Pacienții cu valori serice crescute de colesterol aveau un procent crescut de astm moderat/sever, în timp ce în cazul pacienților cu valori serice normale se încadrau în procent mai mare în forme ușoare de astm bronșic. Aceste date sunt ilustrate în figura nr. 6.12.1.

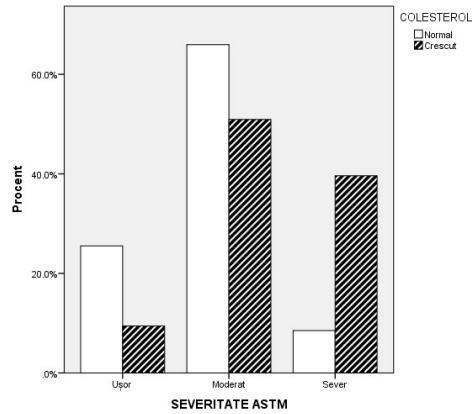


Figura nr. 6.12.1: Distribuția procentuală a pacienților în funcție de valorile serice ale colesterolului și gradele de severitate ale astmului bronșic

Influența a fost analizată utilizând valorile numerice individuale ale colesterolului seric. S-a utilizat modelul de regresie logistică multinomială, potrivit pentru analiza influenței unor factori cantitativi (colesterolul, în acest caz) asupra unor variabile calitative cu mai mult de două categorii (severitatea astmului, în acest caz). Rezultatul aplicării modelului de regresie multinomială evidențiază o influență statistic semnificativă a valorilor serice ale colesterolului asupra gradului severității de astm. Se poate concluziona că valorile crescute ale nivelelor de colesterol vor crește riscul agravării astmului bronșic.

Pornind de la premiza că între valorile serice de LDL și severitatea astmului poate să existe o relație de dependență s-a analizat asocierea acestor două variabile. Astfel, a fost evaluat efectul (influența) variabilei independente (în acest caz LDL) asupra variabilei dependente (severitatea astmului).

Din analiza influenței nivelului seric de LDL asupra severității astmului bronșic efectuată a rezultat o asociere statistic semnificativă între cele două variabile.

Rezultă că există o diferență statistic semnificativă între pacienții care au avut valori normale de LDL și cei cu valori crescute de LDL. Cei cu valori crescute de LDL s-au încadrat în forma severă de astm într-un procent mai mare comparativ cu pacienții la care valorile de LDL au fost normale. Aceștia, în marea lor majoritate s-au încadrat în forme ușoare de astm bronșic. Aceste date sunt prezentate în figura nr. 6.12.2.

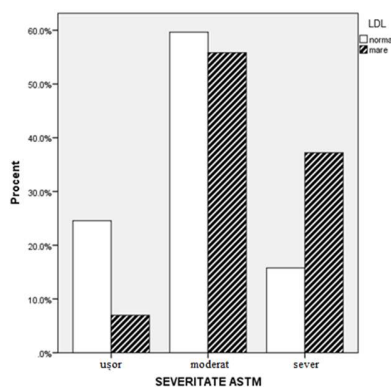


Figura nr. 6.12.2: Distribuția procentuală a pacienților astmatici în funcție de valorile serice ale LDL și gradul de severitate al bolii

Analiza a fost efectuată utilizând valorile numerice individuale ale LDL iar rezultatele sugerează că pe măsură ce valorile LDL cresc, crește riscul de agravare a astmului bronșic.

Datele de literatură sugerează existența unei corelații între valorile serice ale HDL-c și gradul de severitate al bolii. În acest sens s-a analizat asocierea dintre cele două variabile. A fost evaluat efectul (influența) variabilei independente (în acest caz nivelele serice de HDL-c) asupra variabilei dependente (gradul de severitate a astmului bronșic).

S-a evaluat influența nivelului seric de HDL-c asupra gradului de severitate a astmului.

Rezultatul obținut indica faptul că nu există o corelație statistic semnificativă între valorile serice ale HDL-c și gradul de severitate a astmului bronșic la pacienții pediatrici incluși în studiu.

6.13 Relația dintre valorile profilului lipidic și rata de apariție a exacerbărilor astmatice

În cadrul studiului întreprins, a fost monitorizată evoluția clinică (număr de exacerbări, control al bolii, utilizarea medicației „reliever”, etc) la 60 de pacienți. Evaluarea statusului clinic s-a efectuat în trei intervale de timp: 0-6 luni, 7-12 luni și 13-18 luni.

6.13.1 Analiza influenței valorilor serice ale colesterolului asupra numărului de exacerbări

În acest sens au fost analizate cele 60 de cazuri care au fost monitorizate pe cele trei intervale de timp pentru a identifica frecvența exacerbărilor. Această analiză prezintă global diferențele dintre mediile exacerbărilor repartizate în cele trei intervale de timp. Aceste valori

sunt statistic semnificative. Rezultă că există o influență semnificativă din punct de vedere statistic reprezentată de valorile serice de colesterol asupra evoluției în timp a numărului de exacerbări.

6.13.2 Analiza influenței valorilor serice ale LDL asupra apariției exacerbărilor astmatice

În cazul a 60 de pacienți s-a evaluat incidența exacerbărilor în toate cele trei perioade de timp alese. Analiza ne arată că global, diferențele dintre mediile exacerbărilor în cele trei momente de timp sunt semnificative din punct de vedere statistic. Există o influență semnificativă din punct de vedere statistic a factorului reprezentat de valorile serice ale LDL asupra evoluției în timp a exacerbărilor.

6.13.3 Analiza influenței nivelelor serice ale trigliceridelor asupra apariției de exacerbări astmatice

În vederea realizării acestui obiectiv au fost analizați cei 60 de pacienți din lotul de studiu la care s-a efectuat monitorizarea apariției exacerbărilor astmatice de-a lungul celor trei perioade de timp. Analiza relevă că global există diferențe între valorile medii ale exacerbărilor raportat la cele trei perioade de timp. Acestea sunt semnificative din punct de vedere statistic. Cu toate acestea, nu există și o influență statistic semnificativă a factorului reprezentat de valorile serice ale trigliceridelor asupra evoluției în timp a exacerbărilor.

6.13.4 Analiza influenței valorilor serice ale HDL-c asupra apariției exacerbărilor astmatice

Pentru a realiza această analiză au fost selectați cei 60 de pacienți la care s-au realizat evaluări pe parcursul cele trei intervale de timp.

Analiza ne permite să afirmăm că nu există o diferență statistic semnificativă între pacienții cu valori serice normale sau scăzute ale HDL-c și numărul de exacerbări. Astfel, valoarea serică a HDL-c nu influențează în timp media numărului de exacerbări astmatice. Nu s-a obținut o influență statistic semnificativă a valorilor serice ale HDL-c și evoluția în timp a mediei numărului de exacerbări.

7. Limitele studiului

Limitele studiului derivă din faptul că nu a inclus pacienți pediatrici astmatici fără sensibilizare aeroalergenică și nonatopici. Aceasta ar fi facilitat crearea unui lot martor necesar pentru obținerea unor date mai precise legate de variabilitatea inter-individuală.

Momentul în care a fost posibilă dozarea serică a PCE a survenit după începerea includerii pacienților în studiu. Din acest motiv s-a înregistrat un număr mai mic de determinări serice ale PCE și deci nu a permis o analiză statistică a tuturor copiilor din lotul de studiu ci doar a 68 dintre aceștia.

Lotul de studiu a cuprins un număr redus de pacienți încadrați în categoriile supraponderali (17), obezi (15) și subponderali (8), astfel că interpretarea statistică a fost dificilă.

Un număr de 40 de pacienți incluși în studiu nu s-au mai prezentat la evaluările periodice programate. În consecință analiza unor parametrii evolutivi s-a efectuat pe un număr mai redus de pacienți (60 de cazuri).

8. Concluzii

Studiul valorilor trigliceridelor serice ale copiilor astmatici cu sensibilizare aeroalergenică a arătat că valori serice crescute ale trigliceridelor par să se asocieze semnificativ statistic cazurilor care au avut comorbidități (rinita alergică, dermatita atopică, obezitate).

Din analiza asocierii valorilor serice ale trigliceridelor cu biomarkerii inflamației eozinofile a rezultat că nivelele serice crescute ale trigliceridelor asociază valori normale ale eozinofilelor serice.

b. Valorile serice ale colesterolului și nivelele serice de LDL par să se coreleze cu starea de control al astmului bronșic la pacienții analizați.

În lotul studiat creșterea nivelelor serice ale colesterolului și cele ale valorilor de LDL par să se coreleze cu riscul de creștere al gradului de severitate al astmului bronșic.

Analiza pacienților din lot a arătat că valorile serice ale colesterolului și cele ale LDL par să influențeze evoluția în timp a numărului de exacerbări astmatice.

c. În lotul studiat copiii astmatici care au avut valori serice scăzute ale HDL-c au asociat semnificativ statistic valori serice normale ale eozinofilelor.

d. Polisensibilizarea s-a corelat semnificativ din punct de vedere statistic cu valori crescute ale eozinofilelor serice și nu s-a asociat cu valorile serice ale PCE și cu nivelul de FeNO.

e. În analiza lotului de copii astmatici a rezultat că rinita alergică s-a corelat semnificativ statistic cu valori serice crescute de PCE.

În cazurile cu obezitate s-a observat un procent mai mare de valori normale ale eozinofilelor serice. Pacienții astmatici obezi și subponderali din lotul analizat au asociat în procent mai mare valori crescute de FeNO.

f. Studiul a cuprins analiza corelației între fracțiunile lipidice determinate la copiii astmatici incluși în lot. Analiza pacienților cu astm bronșic și sensibilizare aeroalergică a arătat că valorile serice ale colesterolului se corelează semnificativ din punct de vedere statistic cu nivelele serice de LDL. În lotul analizat valorile serice crescute ale colesterolului se corelează cu valori serice normale ale HDL-c.

9. Actualitatea temei

Actualitatea temei este justificată de o serie de trialuri clinice care au avut ca temă evaluarea legăturii între profilul lipidic și astm, în condițiile în care astmul reprezintă o problemă globală de sănătate publică. Astfel de studii sunt realizate în număr mai mic la copii față de adulți, furnizează rezultate incerte, uneori chiar contradictorii.

Pornind de la aceste studii publicate în lume referitoare la profilul lipidic și astmul bronșic, ne-am dorit să întreprindem o cercetare asupra acestei corelații la populația pediatrică într-un spital de copii. În România, prevalența astmului bronșic la copii este de peste 10%. În acest context se impune o analiză atentă a factorilor de risc care pot favoriza apariția astmului bronșic la copiii cu predispoziție genetică (atopici) și pot avea impact asupra evoluției bolii.

În acest context evaluarea profilului lipidic la pacientul pediatric reprezintă o prioritate.

10. Originalitatea lucrării

Originalitatea lucrării constă în a identifica pentru prima dată în România relația între profilul lipidic și astmul bronșic la copiii cu sensibilizare aeroalergică.

Studiul a inclus pacienți pediatrici cu vârsta cuprinsă între 5 și 18 ani cu astm bronșic și sensibilizare aeroalergică.

Lucrarea prezintă rezultatele studiului prospectiv în care s-a urmărit analiza corelației dintre profilul lipidic și biomarkeri sistemici și locali ai inflamației eozinofilice, sensibilizarea aeroalergenică și comorbiditățile frecvent asociate astmului bronșic la copii.

În plus, originalitatea lucrării derivă din analiza relației între variabilitatea fracțiunilor lipidice ale copiilor astmatici cu sensibilizare aeroalergenică precum și analiza relației dintre profilul lipidic și controlul bolii pacienților incluși în lotul studiat.

Bibliografie

1. Global Strategy for Asthma Management and Prevention, Global Initiative for Asthma, 2019
2. Yue Huo and Hong-Yu Zhang, Genetic Mechanisms of Asthma and the Implications for Drug Repositioning, *Genes (Basel)*. 2018 May 3; 9(5): 237. doi: [10.3390/genes9050237](https://doi.org/10.3390/genes9050237)
3. **Stanley Szeffler Francisco Bonilla**, Pediatric Allergy: Principles and Practice 3rd Edition, 11th August 2015, 9780323298759
4. Middleton's Allergy Essentials ed. Elsevier, 2017
5. Girish D Sharma, MD, **Payel Gupta, MD** Pediatric Asthma, Medscape Medical News, Jan 08, 2019; <https://emedicine.medscape.com/article/1000997-overview>
6. Björn Nordlund, Erik Melén, Erica S Schultz, Prevalence of Severe Childhood Asthma According to the WHO, *Respir Med*. 2014 Aug;108(8):1234-7. doi: [10.1016/j.rmed.2014.05.015](https://doi.org/10.1016/j.rmed.2014.05.015).
7. Segura-Navas L, Arnedo-Pena A, Incidence of asthma in young adults from Castellon, Spain: A prospective cohort study. Segura-Navas L et al. *Allergol Immunopathol (Madr)*, *Allergol Immunopathol (Madr)*. 2018 Mar - Apr;46(2):112-118. doi: [10.1016/j.aller.2017.03.003](https://doi.org/10.1016/j.aller.2017.03.003). Epub 2017 Jul 1.
8. Nanulescu M, Dumitrașcu D, Popa M, Iacob D, Chereches-Panta P, Mureșan M, Câmpean D, Oarga N, Ichim G, Mireștean I, Irimie S, Pop V, Studiu epidemiologic asupra astmului, rinitei alergice și eczemei la copiii de 7 ani din municipiul Cluj-Napoca. *Revista Română de Pediatrie*, XLIX, 1, 96-103, 2000.
9. Global Strategy for Asthma Management and Prevention, Global Initiative for Asthma, 2016
10. Nicolaescu Olimpia. Astmul bronsic. *Cursul I*. <https://www.emcb.ro/pdf/10/01-astm-1.pdf>
11. Michael J Morris, MD, Daniel J Pearson, MD, Asthma Medscape Medical News Updated: Dec 20, 2019; <https://emedicine.medscape.com/article/296301-overview>
12. Sembajwe G, Cifuentes M, Tak SW, Kriebel D, Gore R, Punnett L., National income, self-reported wheezing and asthma diagnosis from the World Health Survey *Eur Respir J*. 2010 Feb;35(2):279-86. doi: [10.1183/09031936.00027509](https://doi.org/10.1183/09031936.00027509). Epub 2009 Sep 9
13. Global atlas of asthma. Zürich: European Academy of Allergy and Clinical Immunology; 2013
14. Kauppi, P., Linna, M., Martikainen, J., Follow-up of the Finnish Asthma Programme 2000–2010: reduction of hospital burden needs risk group rethinking. *Thorax*, 68(3), 292–293. doi:[10.1136/thoraxjnl-2011-201028](https://doi.org/10.1136/thoraxjnl-2011-201028)
15. March ME, Sleiman PM, Hakonarson H. Genetic Polymorphisms and associated susceptibility to asthma. *Int J Gen Med* 2013;6: 253-265, doi: [10.2147/IJGM.S28156](https://doi.org/10.2147/IJGM.S28156)
16. Carlsen KH, Gerritsen J, Pediatric Asthma. *European Respiratory monograph* 56/ June 2012

17. Vercelli D., Discovering susceptibility genes for asthma and allergy. *Nat Rev Immunol* 2008; 8:169-182, doi: 10.1038/nri2257.
18. Weinshilboum R., Inheritance and drug response. *N Engl J Med* 2003; 348: 529-537, doi: [10.1056/NEJMra020021](https://doi.org/10.1056/NEJMra020021)
19. European Academy of Allergy and Clinical Immunology White Paper 2018
20. Du Toit G, Roberts G, Sayre PH, Bahnson HT, Radulovic S, Santos AF, Brough HA, Phippard D, Basting M, Feeney M, Turcanu V, Sever ML, Gomez Lorenzo M, Plaut M, Lack G; LEAP Study Team, Randomized trial of peanut consumption in infants at risk for peanut allergy. *N Engl J Med.* 2015 Feb 26;372(9):803-13. doi: 10.1056/NEJMoa1414850. Epub 2015 Feb 23.
21. Carmen W. H. Chan ,Rosa S. Wong ,Patrick T. W. Law ,Cho Lee Wong ,Stephen K. W. Tsui ,Winnie P. Y. Tang andJanet W. H. Sit Environmental Factors Associated with Altered Gut Microbiota in Children with Eczema: A Systematic Review *Int. J. Mol. Sci.* 2016, 17(7), 1147; <https://doi.org/10.3390/ijms17071147>
22. Holgate ST, Innate and adaptive immune responses in asthma, *Nat Med.* 2012 May 4;18(5):673-83. doi: 10.1038/nm.2731.
23. Koziol-White CJ., Panettieri RA Jr., Airway smooth muscle and immunomodulation in acute exacerbationsof air way disease. *Immunol Rev.* 2011 Jul;242(1):178-85. doi: 10.1111/j.1600-065X.2011.01022.x.
24. Campbell DE, Boyle RJ, Thornton CA, Prescott SL, Mechanisms of allergic disease - environmental and genetic determinants for the development of allergy. *Clin Exp Allergy.* 2015 May;45(5):844-858. doi: 10.1111/cea.12531.
25. Ingrid Hein, Childhood Asthma May Begin Before Birth, *Medscape* May 22,2019
26. Sun-Hye Ko, Jaewook Jeong, Myong Ki Baeg, Kyung-Do Han, et al., Lipid profiles in adolescents with and without asthma: Korea National Health and nutrition examination survey data, *Lipids in Health and Disease* volume 17, Article number: 158 (2018)
27. Yang ChingChen, Kuan YenTung, Ching HuiTsai, Ming WeiSu, Pei ChuanWang, Chien HanChen, Lipid profiles in children with and without asthma: Interaction of asthma and obesity on hyperlipidemia, Elsevier *Diabetes & Metabolic Syndrome: Clinical Research & Reviews* Volume 7, Issue 1, January–March 2013.
28. Amanda B Chai , Alaina J Ammit , Ingrid C Gelissen, Examining the Role of ABC Lipid Transporters in Pulmonary Lipid Homeostasis and Inflammation, [https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28241820-examining-the-role-of-abc-lipid-transporters-in-pulmonary-lipid-homeostasis-and-inflammation,](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28241820-examining-the-role-of-abc-lipid-transporters-in-pulmonary-lipid-homeostasis-and-inflammation) doi: [10.1186/s12931-017-0526-9.](https://doi.org/10.1186/s12931-017-0526-9)
29. Marques LR, Diniz TA, Antunes BM, Rossi FE, Caperuto EC, Lira FS, Gonçalves DC, Reverse Cholesterol Transport: Molecular Mechanisms and the Non-medical Approach to Enhance HDL Cholesterol. *Front Physiol.* 2018 May 15;9:526. doi: 10.3389/fphys.2018.00526
30. Guyton & Hall, editori: Gh. P. Cuculici, Anca W. Gheorghiu, *Tratat de fiziologie a omului*, editura medicala Callisto, editia a 11-a, anul 2007

31. Cavelier C, Lorenzi I, Rohrer L, von Eckardstein A, Lipid efflux by the ATP-binding cassette transporters ABCA1 and ABCG1; Biochim Biophys Acta. 2006 Jul;1761(7):655-66.
32. Takumi Kawasaki and Taro Kawai, Toll-Like Receptor Signaling Pathways, Front Immunol. 2014; 5: 461. Published online 2014 Sep 25. Prepublished online 2014 Aug 14. doi: [10.3389/fimmu.2014.00461](https://doi.org/10.3389/fimmu.2014.00461)
33. Gowdy KM, Fessler MB. Emerging roles for cholesterol and lipoproteins in lung disease. Pulm Pharmacol Ther. 2013;26(4):430–437. doi: [10.1016/j.pupt.2012.06.002](https://doi.org/10.1016/j.pupt.2012.06.002).
34. Popescu LM, Ursaciuc C, Radu DL, Simionescu O, Radu E, Bancu AC, Andronescu D. Dictionar de Imunologie Medicală. Editura Universitară “Carol Davila”, Bucuresti 2002
35. Nembrini C, Marsland BJ, Kopf M., IL-17- producing T cells in lung immunity and inflammation. J Allergy Clin Immunol 2009; 123: 986-994, doi: [10.1016/j.jaci.2009.03.033](https://doi.org/10.1016/j.jaci.2009.03.033).
36. Meyer N., Christoph J, Makrinioti H, Indermitte P, Rhyner C, Soyka M, et al. Inhibition of angiogenesis by IL-32: possible role in asthma. J Allergy Clin Immunol. 2012 Apr;129(4):964-73.e7. doi: [10.1016/j.jaci.2011.12.1002](https://doi.org/10.1016/j.jaci.2011.12.1002). Epub 2012 Feb 14.
37. Van de Veen W, Stanic B, Yaman G, Wawrzyniak M, Sollner S, Akdis DG. IgG4 production is confined to human IL-10- producing regulatory B cells that suppress antigen-specific immune responses. J Allergy Clin Immunol. 2013 Apr;131(4):1204-12. doi: [10.1016/j.jaci.2013.01.014](https://doi.org/10.1016/j.jaci.2013.01.014).
38. Holgate ST, Innate and adaptive immune responses in asthma, Nat Med. 2012 May 4;18(5):673-83. doi: [10.1038/nm.2731](https://doi.org/10.1038/nm.2731).
39. Holgate ST. Pathogenesis of asthma Clin Exp Allergy. 2008 Jun;38(6):872-97. doi: [10.1111/j.1365-2222.2008.02971.x](https://doi.org/10.1111/j.1365-2222.2008.02971.x).
40. Global Strategy for Asthma Management and Prevention, Global Initiative for Asthma, 2018
41. Global Strategy for Asthma Management and Prevention, Global Initiative for Asthma, 2014
42. Prescott G Woodruff, Barmak Modrek, David F Choy, Guiquan Jia, Alexander R Abbas, Almut Ellwanger, Laura L Koth, Joseph R Arron, John V Fahy, T-helper Type 2-driven Inflammation Defines Major Subphenotypes of Asthma, DOI: [10.1164/rccm.200903-0392OC](https://doi.org/10.1164/rccm.200903-0392OC)
43. Murray, C. S. (2008). Can inhaled corticosteroids influence the natural history of asthma? Current Opinion in Allergy and Clinical Immunology, 8(1), 77–81. doi:[10.1097/aci.0b013e3282f41769](https://doi.org/10.1097/aci.0b013e3282f41769)
44. Bailey W, Gerald LB, Peak expiratory flow rate monitoring in asthma, Literature review current through: Sep 2014; <http://www.uptodate.com/contents/peak-expiratory-flow-rate-monitoring-in-asthma>;
45. RT staff, Plethysmography and Children, <https://www.rtmagazine.com/disorders-diseases/chronic-pulmonary-disorders/asthma/plethysmography-and-children>, Feb 7 2007

46. Cláudio Gonçalves de Albuquerque , Flávio Maciel Dias de Andrade , Marcus Aurélio de Almeida Rocha , Alina Farias França de Oliveira , Waldemar Ladosky , Edgar Guimarães Victor , José Ângelo Rizzo, Determining Respiratory System Resistance and Reactance by Impulse Oscillometry in Obese Individuals, *J Bras Pneumol*, 41 (5), 422-6 Sep-Oct 2015, DOI: [10.1590/S1806-37132015000004517](https://doi.org/10.1590/S1806-37132015000004517).
47. Buchvald F. , Baraldi E , Carraro S , Gaston B. , Johan De Jongste, Pijnenburg Mariëlle W H, Silkoff Philip E, Bisgaard H. , Measurements of Exhaled Nitric Oxide in Healthy Subjects Age 4 to 17 Years, *J Allergy Clin Immunol* 2005 Jun;115(6):1130-6.doi: 10.1016/j.jaci.2005.03.020
48. Șovărel, Ana-Maria Moiceanu; Buzoianu, Eugenia; Moiceanu, Mariana; Pleșca, Doina Anca, Nivelul seric al proteinei cationice eozinofilice in raport cu eozinofilia si valoarea oxidul nitric exhalat la copiii cu astm bronșic atopic sensibilizați la aeroalergeni, *Romanian Journal of Pediatrics* . 2018, Vol. 67 Issue 1
49. Rina Chabra; Mohit Gupta, Allergic And Environmental Induced Asthma, August 22, 2019.
50. Popescu FD, Tamiian M, Albert K. Multilingual approach to the panel of Aeroallergens suggested for skin prick testing in European Union patients. *Romanian Journal of Rhinology*, 2014;
51. Bousquet J, Heinzerling L, et al. Practical guide to skin prick tests in allergy to aeroallergens. *Allergy* 2012; 67
52. Papadopoulos NG, Arakawa H, Carlsen KH, Custovic A, Gern J, Lemanske R, et al. International consensus on (ICON) pediatric asthma. *Allergy* 2012; 67: 976-997 *dletllergy Essentials*
53. John J Oppenheimer, MD Clinical Professor, Department of Medicine, Rutgers New Jersey Medical School; Allergic and Environmental Asthma, Oct 07, 2019, <https://emedicine.medscape.com/article/137501-overview#a2>
54. Moises A Calderon, Pascal Demoly, Roy Gerth van Wijk , Jean Bousquet , et al., EAACI A European Declaration on Immunotherapy. Designing the future of allergen specific immunotherapy, *Clinical and Translational Allergy* 2012; <http://www.ctajournal.com/content/2/1/20>
55. National Asthma Education and Prevention Program (NAEPP) Expert Panel Report 3: Guidelines for the Diagnosis and Management of Asthma, January 2007
56. Global Strategy for Asthma Management and Prevention, Global Initiative for Asthma, 2012
57. Rebecca K.Vinding MD, JakobStokholm MD, Bo L.K.Chawes MD, HansBisgaard MD, Blood lipid levels associate with childhood asthma, airway obstruction, bronchial hyperresponsiveness, and aeroallergen sensitization, *Journal of Allergy and Clinical Immunology*

Volume 137, Issue 1, January 2016, DOI.org/10.1016/j.jaci.2015.05.033

58. Al-Shawwa B, Al-Huniti N, Titus G, Abu-Hasan M, Hypercholesterolemia is a potential risk factor for asthma, *J Asthma*.2006 Apr; Vol 43(3) ,
DOI: [10.1080/02770900600567056](https://doi.org/10.1080/02770900600567056)
59. Jiayu Peng , Ying Huang · Meta-analysis of the Association Between Asthma and Serum Levels of High-Density Lipoprotein Cholesterol and Low-Density Lipoprotein Cholesterol, *Ann Allergy Asthma Immunol*, 118 (1), 61-65 Jan 2017, DOI: [10.1016/j.anai.2016.09.447](https://doi.org/10.1016/j.anai.2016.09.447)
60. Xinming Su , Yuan Ren , Menglu Li , Xuan Zhao , Lingfei Kong , Jian Kang, Association Between Lipid Profile and the Prevalence of Asthma: A Meta-Analysis and Systemic Review, *Curr Med Res Opin*, 34 (3), 423-433 Mar 2018,
DOI: [10.1080/03007995.2017.1384371](https://doi.org/10.1080/03007995.2017.1384371)
61. Giovana Muramoto , Artur Figueiredo Delgado , Eloisa Correa de Souza , Alfredo Elias Gilio , Werter Brunow de Carvalho , Raul Cavalcante Maranhão , Lipid Profiles of Children and Adolescents With Inflammatory Response in a Paediatric Emergency Department, *Ann Med*, 48 (5), 323-9, Aug 2016, DOI: [10.3109/07853890.2016.1171896](https://doi.org/10.3109/07853890.2016.1171896)
62. Federica Scaduto , Rosaria Vincenza Giglio , Alida Benfante , Dragana Nikolic , Giuseppe Montalto , Manfredi Rizzo , Nicola Scichilone, Serum Lipoproteins Are Not Associated With the Severity of Asthma, *Pulm Pharmacol Ther*, 50, 57-61, Jun 2018,
DOI: [10.1016/j.pupt.2018.04.001](https://doi.org/10.1016/j.pupt.2018.04.001)
63. Alberto Vidal G, Use of Inflammatory Markers for Monitoring Paediatric Asthma, *Rev Chil Pediatr*, 86 (3), 206-13, May-Jun 2015,
PMID: 26363862 DOI: [10.1016/j.rchipe.2015.06.005](https://doi.org/10.1016/j.rchipe.2015.06.005)
64. Hatice S. Zahran, MD¹; Cathy M. Bailey, PhD; Scott A. Damon, MAIA; Paul L. Garbe, DVM; Patrick N. Breyse, Vital Signs: Asthma in Children — United States, 2001–2016 *Weekly* / February 9, 2018 / 67(5);149–155

Lucrari stiintifice

2019- “The correlation between serum cholesterol, asthma control and therapeutic step in children with asthma and aero allergenic sensitization” Revista Romana de Pediatrie VOLUMUL LXVIII Nr 4 An 2019

Autori: Moiceanu-Șovărel A. M., Buzoianu E., Moiceanu M., Plesca A.D.

Ref: Ro J Pediatr. 2019;68(4) DOI: 10.37897/RJP.2019.4.2

2018- „Nivelul seric al proteinei cationice eozinofilice in raport cu eozinofilia si valoarea oxidului nitric exhalat la copiii cu astm bronsic atopic sensibilizati la aeroalergeni”, Revista Romana de Pediatrie VOLUMUL LXVII Nr 1 An 2018

Autori: : Moiceanu-Șovărel A. M., Buzoianu E., Moiceanu M., Plesca A.D.

DOI: [10.37897/RJP.2018.1.10](https://doi.org/10.37897/RJP.2018.1.10)