

**MINISTERUL SĂNĂTĂȚII AL REPUBLICII MOLDOVA
INSTITUȚIA MEDICO-SANITARĂ PUBLICĂ
INSTITUTUL DE CERCETĂRI ȘTIINȚIFICE ÎN DOMENIUL OCROTIRII
SĂNĂTĂȚII MAMEI ȘI COPILULUI**

Cu titlu de manuscris
C.Z.U.: 616.248-053.2-036.22+616-097

Marina ARAMĂ

**INTERCONEXIUNEA FACTORILOR ECOLOGICI,
MECANISMELOR PATOGENETICE ȘI EVOLUȚIEI CLINICE
ÎN ASTMUL BRONȘIC LA COPII**

14.00.09 – Pediatrie

Autoreferat științific al tezei de doctor în medicină

Chișinău-2009

Teză a fost elaborată în laboratorul științific Pediatrie, IMSP Institutul de Cercetări Științifice în Domeniul Ocrotirii Sănătății Mamei și Copilului (director – d.h.m., prof. cerc. Ludmila EȚCO)

Conducător științific:

VASILOS Liubov, d.h.m., prof. univ.

Referenți oficiali:

OPOPOL Nicolae, d.h.m., prof. univ., membru-cor. AȘM, USMF „N.Testemițanu”
CEREMPEI Ludmila, d.h.m., conf. univ., USMF „N.Testemițanu”

Membri ai Consiliului Științific Specializat:

STRATULAT Petru, președinte, d.h.m., prof. univ., IMSP ICȘDOSMC
COJOCARU Ala, secretar științific, d.m., conf. cerc., IMSP ICȘDOSMC
MIHU Ion, d.h.m., prof. univ., IMSP ICȘDOSMC
STASII Ecaterina, d.h.m., prof. univ., OMS
DJUGOSTRAN Valeriu, d.h.m., conf. cerc., IMSP Institutul de Ftiziopneumologie „Chiril Draganiuc”

Susținerea tezei va avea loc la **5 iunie 2009**, la ora 14⁰⁰ în ședința Consiliului Științific Specializat DH 53.14.00.09-06 din cadrul IMSP Institutul de Cercetări Științifice în Domeniul Ocrotirii Sănătății Mamei și Copilului (str. Burebista 93, Chișinău)

Teza de doctor și autoreferatul științific pot fi consultate la biblioteca IMSP ICȘDOSMC (str. Burebista 93, Chișinău) și pe site-ul www.cnaa.acad.md

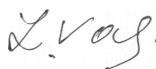
Autoreferatul științific a fost expediat la ” ____ ” _____ 2009

Secretar științific al Consiliului Științific Specializat, d.m., conf.cerc.



Ala Cojocaru

Conducător științific
d.h.m., prof. univ.



Liubov Vasilos

Autor



Marina Aramă

ACTUALITATEA PROBLEMEI

Secolul al XXI-lea poate fi numit secolul maladiilor alergice. Actualmente astmul bronșic (AB) la copii este o problemă medico-socială la nivel global [WHO, 2006]. Studiul internațional *ISAAC* atenționează asupra sporirii cazurilor de AB de 3–4 ori pe parcursul a 20 de ani printre copiii din țările cu stil pro-occidental de viață [Ellwood P. et al, 2005]. În țara noastră morbiditatea prin AB în rândurile populației infantile s-a dublat în ultimele decenii. Trebuie, însă, să ținem cont de faptul că numărul real al bolnavilor este cu mult mai mare [Procopișin L., 2007; Selevestru R., 2007].

Se știe că AB este o boală multifactorială, totodată numeroase cercetări contemporane au denotat că aceasta este o maladie ecologic determinată [Opopol N., 2001; Eggleston P., 2005]. Problema calității mediului ambiant este esențială pentru țara noastră. În sectorul urban poluarea aerului atmosferic este alarmantă din cauza circulației auto intense și a întreprinderilor industriale. Deosebit de nefavorabilă este situația în mediul rural, deoarece peste 80% din populație consumă apă din surse locale ce nu corespund cerințelor standardelor în vigoare [Duca G., 2004; Vasilos L. și Cojocaru A., 2007]. Problema asigurării tuturor locuitorilor cu apă potabilă de calitate a fost recunoscută de către Guvernul RM drept unul din factorii primordiali ai securității naționale, reflectându-se în Programul Național „Satul Moldovenesc” (2005-2015), Strategia de Creștere Economică și Reducere a Sărăciei în Moldova și Politică Națională de Sănătate (2007-2017). Din aceste considerente rezultă necesitatea studierii evoluției AB la copii în condițiile sarcinilor ecologice, evaluării gradului atribuției diferiților factori de mediu ambiant la dezvoltarea astmului, stabilirii ecopatogenezei – mecanismelor declanșării maladiei sub influența negativă a xenobioticilor.

„Epidemia” contemporană de AB coincide cu realizările științifice impunătoare privind înțelegerea mecanismelor fiziopatologice ale maladiei, ceea ce a servit drept bază teoretică pentru elaborarea unui program de management, aprobat de OMS. Însă studiile epidemiologice multicentrice (GOAL, AIRE, INSPIRE) demonstrează că la 70-95% din pacienți nu este atins controlul asupra maladiei. Măsurile de prevenție propuse la nivel populațional, precum și cele pentru grupurile de risc, nu asigură reducerea esențială a morbidității prin AB.

Mulți experți în domeniu sunt de părere că astmul în copilărie este un fenomen heterogen cu pattern variat al inflamației alergice, al riscurilor și pronosticului, astfel fiind necesare abordări terapeutice diferențiate, fenotip-specifice [Wardlaw AJ et al., 2005; Green R. et al., 2007]. În acest context, tot mai multă atenție se acordă stărilor patologice asociate AB, care ar putea avea efecte de agravare reciprocă. Unul dintre subiectele de studiere este boala de reflux gastroesofagian (BRGE), întâlnită la 50-90% din copii cu astm. Până în prezent nu s-a ajuns la un consens privind interrelațiile patogenice dintre AB și BRGE [Gold BD, 2005; Nordenstedt H. et al., 2006]. În sursele științifice lipsesc datele unor cercetări complexe care ar viza interconexiunile clinico-imunologice ale BRGE asociate astmului la copii, înțelegerea cărora va determina tactica terapiei acestui grup de pacienți.

Actualmente este foarte importantă studierea efectului unor preparate noi, care reprezintă linia de tratament etiopatogenetic al AB. Datele literaturii indică convingător o acțiune antiastmatică cu potențial mare a modificatorilor leucotrienelor [Dahlen SE, 2006; Polosa R., 2007]. Totodată, există un număr limitat de studii

randomizate placebo-controlate ale eficienței mLTL la copii. Nu este determinat caracterul interacțiunii remediului dat cu corticosteroizii, care în prezent sunt preparate de elecție ale terapiei de bază la pacienții cu AB persistent. De aceea, există necesitatea unei cercetări bazate pe dovezi, cu scopul argumentării științifice a criteriilor de indicație, efectelor clinice și beneficiilor economice ale acestor preparate în tratamentul AB la copii.

Așadar, cercetarea etiopatogenezei astmului bronșic la copii în funcție de factorii ecologici, elaborarea criteriilor diagnostice oportune și optimizarea managementului sunt direcțiile actuale pentru prevenirea evoluției nefavorabile, obținerea unui control deplin asupra maladiei, îmbunătățirea calității vieții copiilor cu AB, reducându-se astfel invalidizarea, mortalitatea și cheltuielile sistemului ocrotirii sănătății.

SCOPUL CERCETĂRII

Evaluarea conexiunilor dintre factorii ecologici, mecanismele patogenetice și evoluția clinică a astmului bronșic la copii și elaborarea unui program optimizat de management.

OBIECTIVELE CERCETĂRII

1. Estimarea modificărilor evoluției astmului bronșic și a altor maladii alergice la copii în condițiile sarcinilor ecologice.

2. Identificarea poziției riscului ecologic în scala predictivă a factorilor de risc pentru dezvoltarea astmului bronșic la copii.

3. Explorarea interrelațiilor clinico-imunologice și nonimunologice în patogeneza astmului bronșic la copii.

4. Cercetarea intervențională a preparatelor imunomodulatoare la copiii cu astm bronșic pentru perfectarea conduitei terapeutice.

INOVAȚIA ȘTIINȚIFICĂ

Studiul modificărilor evolutive ale astmului bronșic și ale altor maladii alergice la copii în condițiile sarcinilor ecologice a permis identificarea ponderii riscului ecologic în dezvoltarea patologiei atopice în funcție de vârsta copiilor expuși și de tipul poluanților.

A fost confirmată influența xenobioticelor asupra mecanismelor fiziologice de adaptare a organismului și precizat caracterul modificărilor calitative ale reacțiilor imunologice în atopie – stimularea patternului imun Th2.

Au fost estimate caracteristicile patognomonice ale astmului bronșic la copii în contextul altor maladii atopice, ceea ce a demonstrat apariția tulburărilor imunologice și funcționale proprii astmului bronșic în pas cu „marșul atopice”, fapt care descrie astmul drept o etapă evolutivă a atopiei sistemice și argumentează științific abordarea de pe poziții unice, etiopatogenice a managementului acestor maladii.

În premieră au fost relevate conexiunile dintre gradul inflamației alergice, dereglările funcției respirației externe și expresia clinico-paraclinică a bolii de reflux gastroesofagian, asociate astmului bronșic la copii. A fost stabilit faptul că refluxul gastroesofagian este o verigă patogenică nonimună în dezvoltarea astmului bronșic, la baza căreia stă hiperreactivitatea “bronhoesofagiană”, concluzie ce va sta la baza argumentării conduitei terapeutice optime în asocierea acestor patologii.

Studiul clinic randomizat “dublu-orb”, placebo-controlat, a permis obținerea datelor bazate pe dovezi privind eficiența clinico-economică a terapiei antileucotriene la copiii cu astm bronșic, credibilitatea statistică a cărora a fost amplificată prin meta-analiză. Analiza profundă a evoluției fenomenelor imunologice (modificarea nivelului seric de IgE, LTC₄, a profilului citochinic) sub influența modificatorilor leucotrienei a oferit fundamentare patogenică a ameliorării clinice și funcționale în cazul maladiei date.

Cercetarea detaliată a implicațiilor imunoterapiei la nivel patogenic ne-a permis să argumentăm științific criteriile de indicație, efectele clinice și beneficiile economice ale acestor preparate în tratamentul astmului bronșic la copii.

VALOAREA APLICATIVĂ A STUDIULUI

Datele obținute privind răspândirea reală a maladiilor alergice ne permit estimarea obiectivă a pericolului unei „epidemii a alergiei”, planificarea argumentată a serviciului medical, inclusiv celui alergologic, calcularea cheltuielilor economice presupuse. Evaluarea rolului factorilor de risc cu potențial predispozant sau favorizant în declanșarea astmului bronșic a permis elaborarea unui mijloc adecvat de modelare a consecințelor, cu elaborarea ulterioară a unor măsuri direcționate spre reducerea morbidității prin diminuarea sau înlăturarea influențelor negative.

Implementarea protocolului standard de screening, în special în zone ecologic compromise, conduce la delimitarea copiilor suspectați de maladii alergice pentru confirmarea diagnosticului și întreprinderea măsurilor curativ-profilactice în termeni oportuni.

Utilizarea criteriilor elaborate de apartenență a copiilor la un grup de risc înalt de dezvoltare a astmului bronșic face posibilă monitorizarea stării de sănătate a acestora și efectuarea măsurilor adecvate de prevenție. Rezultatele obținute au permis propunerea examenului spirometric drept o metodă eficientă, ieftină, ușor de efectuat, în cazurile manifestărilor primare ale atopiei sistemice la copii pentru scoaterea în evidență a hiperreactivității camuflată a bronhiilor.

Elaborările în domeniul evidențierii fenotipului astmului bronșic asociat cu reflux gastroesofagian contribuie la diagnosticarea și corecția terapeutică oportună în cazul acestui contingent de pacienți.

Precizarea rolului preparatelor antileucotriene în managementul astmului bronșic la copii și crearea unei conduite terapeutice optime pentru atingerea și menținerea controlului asupra maladiei servesc drept bază pentru aplicarea pe larg a acestui grup farmacologic în practica pediatrică, asigurând utilizarea mai rațională a bugetului sistemului ocrotirii sănătății.

Elaborarea și implementarea metodei eficiente și accesibile de terapie complexă a astmului bronșic la copii cu preparatul interferonic *Kipferon* conduc la obținerea unui efect antirecidivant, la simplitatea respectării prescripțiilor de către pacienți și obținerea unui beneficiu economic semnificativ.

Rezultatele cercetării contribuie la optimizarea programului de management al astmului bronșic la copii, implementarea căruia permite elaborarea măsurilor de profilaxie eficientă, diagnosticare precoce, menținere și fortificare a controlului asupra maladiei și prevenire a evoluției nefavorabile a astmului bronșic, reducerea invalidizării, îmbunătățirea calității vieții copiilor și familiilor acestora.

APROBAREA LUCRĂRII

Postulatele de bază ale cercetărilor au fost raportate la foruri științifico-practice:

1. Conferința științifico-practică cu participare internațională „Actualități în fiziopneumologie” (Chișinău, 19-20 septembrie, 2006).

2. I-st International Congress of the Georgian Respiratory Association (Tbilisi, Georgia, 31 mai - 2 iunie, 2007).

3. Ședința Societății Pediatriilor din Moldova „Actualități în alergologia pediatrică” (Chișinău, 21 septembrie, 2007).

4. Conferința științifico-practică „Actualități în perinatologie și viziuni moderne în alergologia pediatrică” (Chișinău, 10 septembrie, 2008).

5. Conferința științifico-practică a tinerilor cercetători, organizată de MS RM și ASM „Elaborarea și implementarea tehnologiilor moderne în medicină” (Chișinău, 11 septembrie, 2008).

6. Seminarul interraional pentru medici de familie și pediatri “Actualități în diagnosticul precoce și tratamentul maladiilor alergice la copii” (Cimișlia, 15 octombrie, 2008).

7. Conferințele științifice anuale ale IMSP ICȘDOSMC (2006-2008).

Teza a fost aprobată în cadrul ședinței comune a laboratorului științific *Pediatrie* al IMSP ICȘDOSMC și catedrei *Pediatrie și Neonatologie* a FPM a USMF „N. Testemițanu” (Proces-verbal nr.11 din 23 decembrie 2008) și la ședința Seminarului Științific de profil *Pediatrie* (Proces-verbal nr.1 din 23 februarie 2009).

IMPLEMENTAREA REZULTATELOR OBȚINUTE

Materialele studiului au fost folosite în elaborarea protocolului “Managementul astmului bronșic la copii” și au fost incluse în Recomandarea metodică “Actualități în diagnosticul, tratamentul și prevenția maladiilor alergice la copii” (Chișinău, 2007), care a fost distribuită medicilor de familie din republica.

Elaborările studiului au fost implementate în activitatea cotidiană a secției *Alergologie* a IMSP ICȘDOSMC și sunt sistematic prezentate cursanților ale Catedrei *Pediatrie și Neonatologie* a FPM a USMF „N. Testemițanu”.

În baza materialului explorativ au fost obținute și implementate inovațiile “Perfectarea schemelor de stimulare imună în astmul bronșic la copii” și „Preparatul antileucotrienic *Zespira* în modularea terapiei astmului bronșic la copii”.

PUBLICAȚII LA TEMA TEZEI

În baza materialului explorativ au fost elaborate și publicate 18 lucrări științifice: 10 articole în reviste științifice recenzate (dintre care 3 de sine stătător) și 6 teze (dintre care 5 în surse internaționale), o recomandare metodică, un protocol de tratament.

STRUCTURA ȘI VOLUMUL LUCRĂRII

Lucrarea științifică este expusă pe 112 pagini de text dactilografiat, se compartimentează în introducere, revista literaturii, un capitol consacrat materialelor și metodelor de explorare, 3 capitole de cercetări proprii, discuții și interpretarea rezultatelor, concluzii și recomandări practice, rezumat în limbile română, engleză și rusă, lista abrevierilor. Bibliografia include 261 de referințe. Teza este ilustrată prin 17 tabele, 21 de figuri și 14 anexe.

CAPITOLUL I. ASTMUL BRONȘIC LA COPII – PROBLEMĂ ACTUALĂ A SĂNĂTĂȚII PUBLICE (Revista literaturii)

Compartimentul prezintă o sinteză a publicațiilor contemporane referitor la problematica domeniului de interes abordat. Reviul reflectă concepția interacțiunii genotipo-ecologice care stă la baza dezvoltării și evoluției AB. În capitol au fost elucidată concepția patofiziologică modernă a AB, descriși biomarkerii diagnostici ai maladiei și discutate abordările clasice și cele de perspectivă în managementul AB la copii. Din materialul analizat s-au demarcat momentele sugestive de direcționare a cercetărilor.

CAPITOLUL II. MATERIAL ȘI METODE

Pentru realizarea scopului și a obiectivelor preconizate s-a efectuat un studiu epidemiologic combinat: *de cohortă retrospectiv* și *clinic randomizat*.

Obiectul de studiu: 914 de copii de 6-18 ani, care habitează în localitățile cu diferit grad de poluare a mediului; inclusiv în studiul clinic randomizat „dublu-orb” de testare a eficienței preparatului antileucotrienic în astm bronșic – 40 de copii și studiu clinic randomizat „open label” de testare a preparatului interferonic – 20 de copii.

Metode epidemiologice

Evaluarea stării sanitaro-igienice a aerului atmosferic și a apei potabile și selectarea localităților în cadrul *studiului de cohortă retrospectiv* au fost realizate în colaborare cu Direcția Monitoring al Calității Mediului în cadrul Serviciului Hidrometeorologic de Stat și CMP al r-lui Hîncești.

Pentru a estima influența aeropoluanților, cercetările s-au extins în 2 sectoare ale or. Chișinău:

- *sectorul urban de bază* – situat pe traseul cu trafic auto intens; materialele expuse au confirmat depășiri ale concentrației maxime admisibile de 2-4 ori a *suspensiilor solide*, a *monoxidului de carbon*, a *dioxidului de azot*, a *fenolului* și a *aldehidei formice*;
- *sectorul urban de control* – situat în zona verde a orașului, adiacentă parcului.

Obiecte de studiu privind calitatea apelor au fost 2 localități din r-nul Hîncești:

- *sectorul rural de bază*, s.Bălceana – localitate, unde s-au determinat în apă potabilă reziduu fix excesiv, duritatea sporită a apei, un nivel supranormativ de nitrați;
- *sectorul rural de control*, s.Drăgușenii-Noi – localitate cu apă potabilă, care corespunde Standardului de Stat STAS-2874-82.

Volumul eșantionului a fost calculat prin formula clasică, conform tipului de studiu. Conform metodologiei internaționale de screening ISAAC prin metoda compactă au fost selectați 854 de copii din școlile medii situate în sectoarele de studiu.

Pentru testarea eficienței preparatului antileucotrienic *Montelukast (Zespira®)* a fost efectuat *studiul clinic randomizat „dublu orb” placebo-controlat în grupuri paralele* cu durata de 12 săptămâni (ZPA-007-01). Protocolul intervenției clinice a fost sancționat de Comitetul Național de Etică al MS RM (Proces-verbal №151 de la 11.02.2008).

Criteriile de eligibilitate: vârstă de 5-15 ani; diagnostic confirmat al astmului bronșic moderat-persistent, existent minimum un an; control parțial al maladiei pe fondul dozelor mici de corticosteroizi inhalatori (*Flixotide* <200μg/zi) [GINA-2006].

Părinții pacienților au semnat un *acord informat* înainte de includerea în studiu.

Din copiii eligibili au fost formate 2 loturi prin metoda de selecție aleatorie echilibrată: lotul de bază – 20 de copii, care au primit *Zespira* și lotul-martor – 20 de copii care au primit *placebo*.

Pentru testarea eficienței preparatului interferonic *Kipferon* a fost efectuat *studiul clinic randomizat „open label”* în baza secției de alergologie a IMSP ICȘDOSMC. Grupul de studiu a fost constituit din 20 de pacienți de 5-16 ani cu AB sever și moderat persistent în perioada de intercrize.

Metodele de explorare

Intervievarea copiilor și familiilor acestora utilizând protocolul standard ISAAC, aprobat de OMS, și chestionarul anamnestic elaborat; completarea agendei de autocontrol; examen clinic;

Spirografia a fost efectuată cu ajutorul aparatului portativ «Spirobank G» cu asigurarea programatică *WinspiroPRO* (producător “MIR”, Italia).

Testul bronhodilatator – spirografia repetată peste 15 minute după inhalare de 2 pufuri *Salbutamol* a câte 100μg. Interpretarea rezultatelor conform SRE-2005.

Peak-flow-metria a fost efectuată cu picfloumetrul «Pocket Peak» (producător “Ferraris”, Franța) dimineața și seara a câte trei ori, două zile consecutiv. După datele obținute a fost calculat indicele de labilitate diurnă a bronhiilor (Δ , limitele normei <20%);

În *testele cutanate* scarificate a fost folosit un set standard de alergeni în concentrație 10000 PNU/ml: menageri, epidermali, fungici, alimentari și de polen (producător “Imunolog”, Ucraina).

pH-metria gastroesofagiană computerizată a fost efectuată cu ajutorul aparatului portativ «*Gasrtoscan-24*» (producător „Istok-Sistema”, Rusia). Principiul de lucru: valorile pH se înregistrează timp de 24 ore cu ajutorul sondei transnazale intragastrale. În calitate de criteriu diagnostic obiectiv al bolii de reflux gastroesofagian a fost recunoscut indexul integral *DeMeester* (1999), limitele admisibile <14,72.

Metodele de laborator. Aprecierea imunității umorale și a mediatorilor imuni – *IgE*, *IFN γ* , *LTC₄* și *IL-2,4,6,12* – a fost realizată prin metoda imunofermență ELISA, folosind test-sistemele “Vector-Best” (Rusia), ”Neogen” (USA) și „Immunotech” (Franța) după metodologia producătorului. Ca valori fiziologice ale citochinelor *IFN γ* , *IL-2,4,6,12* au fost considerate limitele 0-3,9 pg/ml. Leucotriena *C₄* (ng/ml) în starea fiziologică nu se depistează în ser. Nivelul imunoglobulinei E total în ser >150 UI/ml a fost definit ca fiind semnificativ pentru atopie.

Aprecierea *IgE alergen-specifice* a fost efectuată prin metoda imunofermență cu test-sistemul *IgE-AT-ИФТС* (“Mikrogen”, Rusia). Interpretarea rezultatelor determinării *IgE alergen-specifice* a fost făcută conform instrucțiunii de aplicare.

Numărul *eozinofilelor* în sângele periferic a fost apreciat după metoda standard, drept valoare fiziologică fiind considerate 1-4% în formula leucocitară.

Nivelul transaminazelor a fost monitorizat prin metoda clasică. Valori fiziologice: ALT – 0,1-0,68 μmol/l, AST – 0,1-0,45 μmol/l.

Imunitatea celulară T și B a fost apreciată prin metoda de formare spontană a rozetelor cu hematii de berbec. Pentru estimarea rezultatelor s-au folosit norme fiziologice regionale, elaborate în baza secției științifice Pediatrie IMSP ICȘDOSMC (1990).

Metodele de tratament

În studiu a fost utilizat modificatorul leucotrienelor *Montelukast* (*Zespira*[®], producător “Bilim Pharmaceuticals”, Turcia, înregistrare №10706) de 5 mg în doze licențiate. Denumirea internațională a substanței active – *Montelukast de sodiu*, care este inhibitor oral selectiv al receptorilor leucotrienici CysLT₁ în tractul respirator.

În calitate de *placebo* s-au folosit pastile identice după formă și ambalaj, conținând doar substanțe de formare a speciilor (producător “Farmaco”, Moldova).

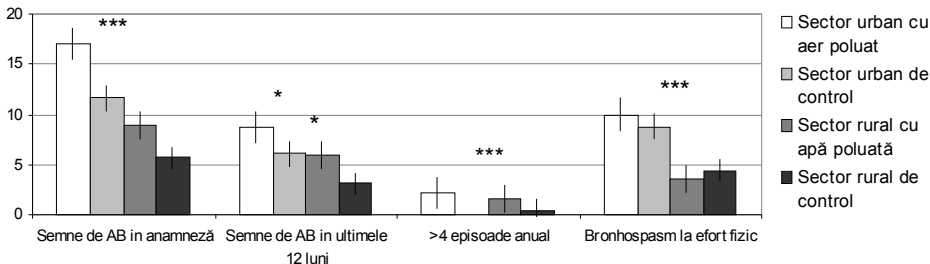
Conform principiului de studiu „*add-on*”, toți pacienții incluși în studiu au primit concomitent corticosteroidul inhalator (CSi) *Flixotide* (2 pufuri a câte 50μg cu intervalul de 12 ore) și au folosit β₂-adrenomimetice selective (*Salbutamol*) după necesitate.

În studiu a fost utilizat preparatul interferonic *Kipferon* (producător “Alfarm”, Rusia, înregistrare №000126/01), care conține INFα-2a recombinant uman (500 000 UI) și un complex de imunoglobuline A, M, G (60mg) și care posedă activitate antivirală și imunomodulatoare. Forma farmaceutică – supozitor rectal. Schema de tratament a constituit 250 000 și 500 000 UI (respectiv pentru copiii de sub sau peste 7 ani) cu intervalul de 12 ore, timp de 7 zile.

Metode statistice: analiza discriptivă, *ANOVA*, aprecierea *t*-criteriului *Student*, *chi-patrat Pearson*, analiza de regresie liniară, coeficientul de corelare *Pearson*, RR, %RA. Datele obținute au fost supuse analizei clinico-economice (*cost-efficacy*, *cost-minimization*), meta-analizei (metoda reunirii datelor *Mantel-Haenszel*). Analiza a fost efectuată computerizat cu aplicarea setului de programe statistice: *Microsoft Excel*, *Statistica 6.0*, *Epi Info 3.5* și *Review Manager 5.0* (*Cochrane*).

CAPITOLUL III. ATRIBUTELE ASTMULUI BRONȘIC ȘI ALE ALTOR MALADII ALERGICE LA COPII ÎN CONDIȚIILE SARCINILOR ECOLOGICE

Analizând răspândirea și **modificarea evoluției AB la copii în condițiile sarcinilor ecologice**, au fost relevat că 11,0±1,1% din copii au prezentat cel puțin o dată în viață semne de astm și la jumătate din ei simptomele astmatice s-au repetat în ultimele 12 luni (fig. 1). Acest indice se înregistrează de 2 ori mai frecvent la copiii urbaniști comparativ cu sătenii (14,9±1,7% și 7,2±1,2% respectiv, p<0,001) și de 1,5 ori mai frecvent la copiii din sectoarele cu nivel exagerat de poluare a mediului: din punct de vedere al aerului atmosferic – 17,0±1,8% față de 11,6±1,5% în sectorul urban de control (p<0,05), iar din punct de vedere al apei potabile – 8,9±1,4% față de 5,7±1,1% în sectorul rural de control.



Autenticitatea statistică la comparare: * – p<0.05; ** – p<0.01; *** – p<0.001

Figura 1. Răspândirea simptomelor AB în funcție de calitatea mediului ambiant, %

În zone ecologic nefavorabile numărul copiilor cu evoluție medie și severă a astmului (mai multe de 4 episoade de *wheezing* pe an) a fost de 3 ori mai mare ($24,5 \pm 2,0\%$ față de $7,5 \pm 1,3\%$ în lotul sumar de control, $p < 0,001$), în special printre adolescenții din zona cu aer atmosferic degradat ($29,4 \pm 4,2\%$, $p < 0,001$) și printre elevii de vârstă sub 10 ani din zona cu apă potabilă necalitativă ($37,5 \pm 6,5\%$, $p < 0,001$).

Luând în considerație că AB se consideră o dezvoltare a atopiei sistemice, au fost estimate răspândirea și particularitățile evolutive ale altor maladii atopice.

S-a stabilit că $11,9 \pm 1,1\%$ din copii cercetați suferă de rinită alergică. Legitățile de răspândire a simptomelor rinitei alergice în funcție de teritoriu și vârstă au fost practic identice cu cele ale astmului bronșic. Așadar, simptomele rinitei alergice au fost depistate la fiecare al cincilea copil din zona industrială a orașului ($20,3 \pm 2,0\%$ comparativ cu $13,8 \pm 1,7\%$ la cei din “zona verde”, $p < 0,05$), având o evoluție mai gravă cu afectarea calității vieții copiilor, în special la adolescenții ($19,5 \pm 3,6\%$ față de $2,0 \pm 1,9\%$ la semenii din sectorul urban de control, $p < 0,001$).

Semne de dermatită atopică au fost înregistrate la $11,0 \pm 1,1\%$ din copii cercetați. Cei mai vulnerabili s-au dovedit a fi copiii sub 10 ani, care consumau apă necalitativă, la care eczema se înregistra de 3,5 ori mai des decât la semenii din localitatea de control ($8,9 \pm 2,0\%$ și $2,5 \pm 1,0\%$ respectiv, $p < 0,01$), avea debutul maladiei precoce și evoluția mai gravă cu acutizări frecvente.

Sindrom atopic, asocierea defrictor maladii alergice, cert mai frecvent s-a observat la copiii urbani comparativ cu cei din mediul rural ($66,7 \pm 1,9\%$ și $24,7 \pm 1,8\%$ respectiv, $p < 0,001$) și la copiii din zona industrială a orașului comparativ cu cei din “zona verde” ($82,2 \pm 1,6\%$ și $51,2 \pm 2,0\%$ respectiv, $p < 0,001$).

De menționat că datele obținute vis-à-vis de răspândirea maladiilor atopice prin metoda ISAAC, sunt comparabile cu rezultatele cercetărilor similare la nivel european, însă depășesc datele statisticii oficiale autohtone după răspândirea astmului bronșic de 40 ori, dermatitei atopice – de 50 ori, rinitei alergice – de 240 ori. Problema de hipodiagnosticare relevantă este excepțional de importantă, deoarece depistarea manifestărilor precoce ale atopiei este o condiție de bază pentru tratamentul oportun și profilaxia eficientă a AB la copii.

Ierarhizarea riscurilor prin metode matematice a reflectat **poziția riscului ecologic în contextul celorlalți factori favorizanți ai astmului bronșic** (fig. 2).

S-a stabilit că predispoziția ereditară constituie un factor determinant pentru dezvoltarea astmului bronșic la copii ($RR=3,7$; $95\%IC:2,2-6,2$; $\%RA=73,0$; $p < 0,001$).

Factorii ecologici ocupă una dintre pozițiile de frunte în scala predictivă a AB la copii, dar gradul riscului ecologic variază esențial în funcție de tipul poluanților și vârsta copiilor expuși. Așadar, la copii, supuși influenței aeropoluanților, posibilitatea apariției AB se dublează ($RR=2,0$; $95\%IC:1,1-4,5$; $\%RA=50,0$; $p < 0,01$), însă factorii atmosferici nocivi, având efect cumulativ, favorizează apariția maladiei și evoluția mai gravă în special la copiii mai mari de 10 ani ($RR=3,4$; $95\%IC:1,6-7,3$; $p < 0,001$).

La copii din localitatea cu apă potabilă decon condiționată astmul bronșic au prevalat de 1,6 ori ($RR=1,6$; $95\%IC:1,3-3,2$; $\%RA=37,1$; $p < 0,05$), însă factorii hidrici nocivi acționează indirect, provocând “marșul atopic”, și reprezintă un factor de risc major de astm în special la copiii mai mici de 10 ani ($RR=6,4$; $95\%IC:1,1-35,9$; $p < 0,001$).

Fracția atribuabilă ($\%RA$) ne arată că, în cazul ameliorării condițiilor ecologice, există posibilitatea diminuării morbidității prin maladii alergice la copii până la

o treime, ceea ce corespunde datelor OMS, conform cărora starea sănătății publice în 20-30% depinde de nivelul soluționării problemelor ecologice.

Însă există și posibilități reale de reducere a morbidității copiilor prin maladii alergice la nivel medical și educativ prin diminuarea influenței negative a implicărilor perinatale (RR=2,0; 95%IC:1,5-2,8; %RA=50,0; p<0,001), factorilor microecologici (RR=1,9; 95%IC:1,2-4,4; %RA=48,9; p<0,05), fumatului pasiv (RR=1,5; 95%IC:1,4-3,1; %RA=33,3; p<0,05), alimentației artificiale (RR=1,5; 95%IC:1,1-2,5; %RA=33,3; p<0,05), etc.

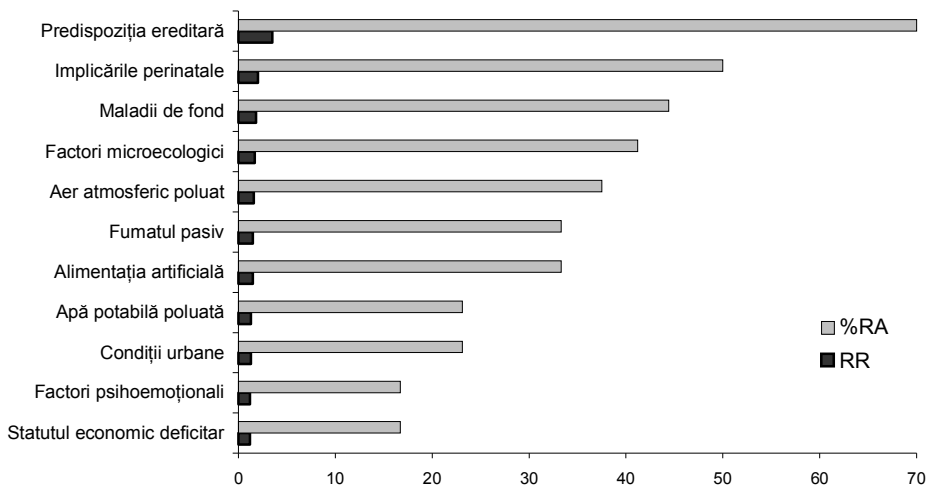


Figura 2. Ierarhizarea factorilor conform gradului de inducere a riscului de maladii alergice

În întregime, au fost obținute dovezi incontestabile că maladiile alergice și, în special, astmul bronșic sunt patologii ecologic determinate. Suprapunerea influenței factorilor nefavorabili ai mediului contribuie la declanșarea acestor maladii, favorizează evoluția unor forme grave, combinate ale patologiilor alergice, capabile să deterioreze semnificativ starea de sănătate și calitatea vieții copiilor. Totodată, s-a evidențiat faptul că riscul ecologic variază esențial în funcție de vârsta copiilor, formele nozologice ale maladiilor alergice și din punct de vedere al tipului poluanților.

CAPITOLUL IV. CARACTERISTICILE PATOGNOMONICE ALE ASTMULUI BRONȘIC LA COPII

Reperete etiopatogenice ale astmului bronșic și ale altor maladii alergice

Screeningul imunologic a confirmat că statutul atopic se conturează în 75% din cazuri de suspectare la maladii alergice: nivel mediu al IgE totale serice a constituit 155,0±17,9 UI/ml (în lotul de control – 15,6±2,1 UI/ml, p<0,001). Rezultatele au arătat că 53,6±0,8% din copii cu simptome alergice au avut tulburări ale profilului citochinic, comparativ cu copiii care n-au prezentat nici un răspuns pozitiv în protocolul ISAAC, ai căror indici imunologici au oscilat în limitele normei. Eozinofilia (>4%) a fost depistată la 52,6% din lotul sumar de copii cu maladii alergice. Un astfel de tablou confirmă prezența tipului Th2 al mecanismului patochimic de reacționare imună, care stă la baza maladiilor atopice.

Comparând indicii imunologici ai copiilor cu maladii alergice din zone cu un diferit nivel de poluare a mediului, au fost constatate diferențe statistic veridice (tab. 1). Astfel, în localitățile cu condiții ecologice nefavorabile 80% din copiii cu maladii alergice au avut hiperproducție de IgE, nivelul căruia varia în limitele 150-1090 UI/ml. În zonele de control doar 50% din copii cu simptome alergice prezentau hiperglobulinemie E. Nivelul mediu al acestui indice constituie 354,8±64,6 UI/ml și 164,6±37,2 UI/ml respectiv ($p<0,01$). La fel au fost apreciate diferențe veridice între conținutul interleuchinei-4 (IL-4) și leucotrienei C₄ (LTC₄) (respectiv 30,9±7,1 pg/ml și 35,2±5,7 ng/ml în loturi de bază comparativ cu 18,8±3,9 pg/ml și 14,2±1,8 ng/ml în loturi de control, $p<0,01$).

Tabelul 1

Valorile indicilor imunologici la copiii cu maladii alergice în funcție de calitatea mediului (M±m, %)

| Indicii | Lotul de bază (n=20) | Lotul de control (n=22) | p |
|--------------------------|----------------------|-------------------------|-------|
| IgE, UI/ml | 354,8±64,6 | 164,6±37,2 | <0,01 |
| IL-4, pg/ml | 30,9±7,1 | 18,8±3,9 | <0,05 |
| LTC ₄ , ng/ml | 35,2±5,7 | 14,2±1,8 | <0,01 |

Pe lângă aceasta, copiii mai mari din zone ecologic nefavorabile au manifestat tulburări imune mai profunde, sugerând astfel slăbirea mecanismelor de adaptare ale organismului sub influența cronică nefavorabilă a factorilor de mediu. Astfel, valorile IgE ale copiilor peste 10 ani le-au depășit pe cele ale copiilor până la 10 ani de 1,6 ori (476,6±32,2 și 294,2±29,6 UI/ml, $p<0,001$), valorile IL-4 – de 1,5 ori (40,5±3,0 și 27,2±2,3 pg/ml, $p<0,001$).

Așadar, corelarea statistic veridică a reperelor imunologice cu calitatea mediului ambiant reflectă influența negativă considerabilă a sarcinilor ecologice asupra realizării patologiei alergice la copii prin restructurarea profundă a sistemului imunocompetent.

Datele imunologice s-au diferențiat în funcție de forma clinică a maladiei atopice: cele mai profunde devieri imune – nivel excesiv de IL-4, LTC₄ cu hipoproducție a IFN γ – s-au apreciat la copii cu alergeze respiratorii și sindrom dermatorespirator, ceea ce confirmă ipoteza „marșului atopic” ca evoluție firească a maladiei atopice, începând cu formele cutanate, cu implicarea ulterioară a sistemului respirator.

Evaluarea nivelului de *IgE specifici* și a *testelor cutanate* au demonstrat rezultate asemănătoare: sensibilizarea, cel puțin la un alergen, s-a observat la 56,3±6,6% din copiii cu maladii atopice (față de 23,8±9,3% din cei „condiționat sănătoși”, $p<0,01$) și la 80,0±9,4% din copiii cu triada atopică ($p<0,05$), cu creșterea considerabilă a sensibilizării polivalente în pas cu „marșul atopic” – până la 6 alergeni concomitent.

Examenul spirometric efectuat unui grup de copii cu simptome ale maladiilor alergice a determinat prezența modificărilor funcției respiratorii de tip obstructiv aproape la toți copiii cu semne de astm bronșic: scăderea volumului expirator maxim pe secundă (FEV₁) s-a constatat la 41,7±4,0% din pacienți, scăderea debitului expirator de vârf (PEF) – la 91,7±2,3%.

De menționat că dereglări funcționale respiratorii de diferit grad au fost înregistrate la 1/3 dintre copiii cu dermatită atopică – reducerea indicilor FEV₁, PEF, MEF₂₅, ceea ce indică la prezența hiperreactivității bronhiilor. Determinarea unor indici sporți ai

markerilor atopiei, de rând cu hiperreactivitatea bronhiilor în dermatită atopică la copii, ne sugerează că ei au risc sporit de declanșare a astmului bronșic. În acest context spirografia, fiind o metodă sensibilă (după calcule matematice $Se=81\%$), ieftină și ușor de efectuat, poate fi utilizată în calitate de screening pentru delimitarea grupului de risc de dezvoltare a AB la copiii peste 5 ani.

Este știut faptul că patologia asociată ar putea avea efecte de agravare a astmului. Unul dintre subiectele de atenție sporită este boala de reflux (BRGE). Pentru explorarea **interrelațiilor clinico-patogenice dintre astmul bronșic și refluxul gastroesofagian la copii**, a fost efectuată pH-metria gastroesofagiană cu durata de 24 ore la copii cu AB persistent. Conform rezultatelor pH-metriei refluxurile acide patologice s-au înregistrat la $80,0\pm 10,3\%$ din copiii cercetați (*DeMeester* în medie $98,9\pm 22,3$ cu tendință de creștere direct proporțională cu gravitatea maladiei), date comparabile cu rezultatele studiilor analogice efectuate în străinătate.

De notat, că la copii cu astm au fost cert mai înalte valorile așa numitor indici „de frecvență” în comparație cu indicii „temporal” (de exemplu, „Numărul total de refluxuri” a depășit norma de 10 ori, iar „Numărul de refluxuri cu durata >5 min” a fost practic în limitele normei). Acest fapt confirmă labilitatea tonusului musculaturii netede a esofagului și ne oferă dreptul să discutăm despre existența unei stări patologice inseparabile – hiperreactivitatea „bronhoesofagiană”.

Aceasta ipoteza a fost confirmată prin datele de *peak-flow*-metrie: s-a observat corelația directă înaltă a gradului de RGE (conform indexului *DeMeester*) cu gradul de labilitatea diurnă a bronhiilor ($r=0,55$; $p<0,01$).

La copii-astmatici cu RGE s-a depistat micșorarea sensibilatății la preparatele bronhodilatatoare: conform testului bronhodilatator (spirografia repetată după inhalare a 2 pufuri de *Salbutamol*), FEV_1 a crescut în medie cu $24,5\pm 0,2\%$ la copiii cu AB solitar și doar cu $9,2\pm 2,8\%$ la cei cu AB asociat cu RGE ($p<0,001$), iar PEF – cu $22,5\pm 4,2\%$ și $9,1\pm 4,7\%$, respectiv ($p<0,05$).

Paralel a fost descoperită corelația indirectă semnificativă dintre gradul de RGE, și markerii de inflamație alergică, precum nivelul eozinofiliei ($r= -0,46$; $p<0,05$) și leucotrienei C4 ($r= -0,64$; $p<0,01$). Așadar, în perioada de acutizare a astmului, numărul eozinofilelor la bolnavii cu AB asociat cu RGE era în medie de 2 ori mai mic decât la pacienții cu parametrii optimi ai pH-metriei ($2,8\pm 0,2$ și $5,0\pm 0,9$ respectiv, $p<0,05$). La fel, a fost înregistrată o diferență statistic veridică între nivelul leucotrienei LTC_4 în serul sangvin ($3,5\pm 0,9$ ng/ml și $27,2\pm 9,8$ ng/ml respectiv, $p<0,01$) (fig. 3).

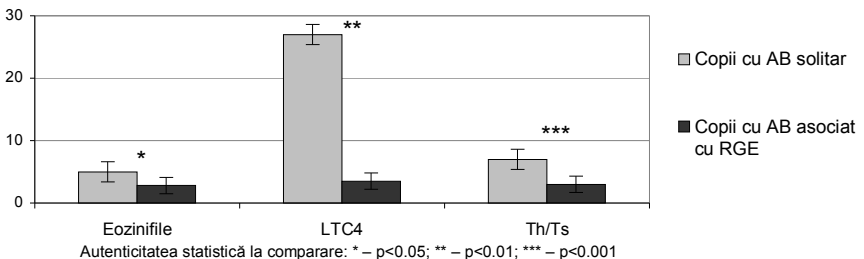


Figura 3. Compararea indicilor imunologici la copii cu AB în funcție de asocierea cu RGE

Raportul dintre clasele de celule imune a fost variat: dacă la copiii cu astm bronșic solitar s-a înregistrat hiposupresie ($Th/Ts = 6,9 \pm 0,1$), atunci la copiii astmatici cu RGE indicele Th/Ts era în limitele normei (în medie $2,9 \pm 0,1$, la norma de $1,8-3,5$; $p < 0,001$).

Toate cele relatate confirmă faptul că AB la copii cu RGE a fost acompaniat de inflamația alergică exprimată cert mai slab, dar labilitate mai pronunțată a bronhiilor. Aceste date, paradoxale la prima vedere, par să fie în realitate o confirmare a caracterului paralel, nonimun de dezvoltare a acceselor de astm la această categorie de pacienți. Deci, refluxul gastroesofagian poate fi considerat nu doar un factor-trigger al acceselor de bronhospasm, ci și un mecanism patogenetic de dezvoltare a AB.

CAPITOLUL V. IMPLICAȚII TERAPEUTICE ETIOPATOGENICE ÎN ASTMUL BRONȘIC LA COPII

Efectul aditiv al preparatului antileucotrienic *Montelukast (Zespira®)* la copii

Unul dintre mediatorii-cheie ai inflamației care participă în patogeneza AB sunt leucotrienele cisteinice. Acest efector biologic lipidic se consideră nu doar un agent puternic contractil al musculaturii netede bronhice, ci și un factor hemotoxic pentru eozinofile, macrofagi și limfocite. Modificatorul leucotrienelor *Zespira* blochează selectiv legătura dintre leucotriene și receptori acestora prezenți pe membrana miocililor bronhici.

Totodată, prin *analiza regresivă* au fost evidențiate dependențe liniare certe între unii indici imunologici și parametri funcționali ai respirației externe (FVC, FEV, PEF), care au indicat că gradul de obstrucție bronhică era determinat, de regulă, anume de conținutul leucotrienelor în sânge: coeficientul determinant al funcției liniare tindea spre o valoare egală cu unu ($r^2 = 0,92-0,98$; $p < 0,01$).

Rezultatele studiului clinic randomizat („dublu-orb”, placebo-controlat) afirmă că efectul mLT *Zespira* concomitent cu administrarea de doze mici de CSI (*Flixotide*, $200 \mu\text{g/kg}$ pe zi) se făcea observat deja în primele zile de tratament, devenind maxim către a 8-a săptămână și menținându-se stabil pe parcursul întregii perioade de experiment (fig. 4). La pacienții care au urmat monoterapie (*Flixotide*, $200 \mu\text{g/kg}$ pe zi), pe parcursul primei luni de experiment a fost observat așa-zisul „plato-efect”: starea clinică a pacienților nu s-a modificat esențial, ci doar în cazuri sporadice, conform unor indici separați. Așadar, după 8 săptămâni, la copiii care au primit *Zespira* s-au redus semnificativ frecvența simptomelor diurne ($2,3 \pm 0,7$ lunar față de $4,3 \pm 0,7$ în lotul-martor, $p = 0,05$) și nocturne ($0,9 \pm 0,4$ pe lună față de $3,1 \pm 0,8$ în lotul-martor, $p = 0,02$) și, respectiv, utilizarea β_2 -agoniștilor ($0,7 \pm 0,4$ pufuri/lună față de $3,1 \pm 0,6$ în lotul-martor, $p = 0,006$).

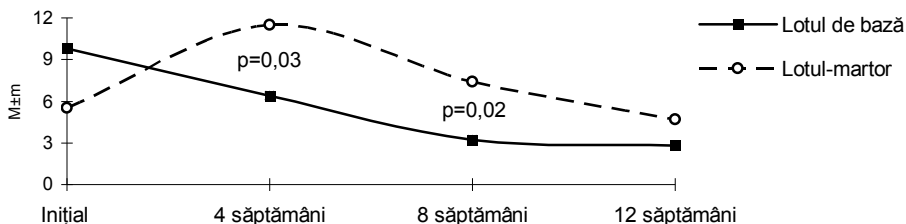


Figura 4. Dinamica frecvenței simptomelor AB la copiii tratați cu *Zespira* (accese/lună)

Spre sfârșitul săptămânii a 12-a, în urma tratamentului cu *Zespira*, s-au ameliorat statistic veridic toți indicii clinici la pacienții acestui lot: frecvența simptomelor de AB diurne s-a micșorat de 3 ori ($5,0 \pm 1,3$ și $1,7 \pm 0,6$ respectiv, $p < 0,05$), a celor nocturne – de 4,5 ori ($4,8 \pm 0,9$ și $1,1 \pm 0,4$ respectiv, $p < 0,001$), necesitatea în bronhodilatatori – de circa 3,5 ori ($7,4 \pm 0,7$ și $2,6 \pm 0,6$ pufuri pe luna respectiv, $p < 0,01$). Indicele integral ”procentul zilelor libere de astm bronșic” (%ZLAB) în grupul de bază s-a dublat ($80,7 \pm 6,2\%$ contra $51,4 \pm 7,9\%$ la etapa introductivă, $p < 0,01$). Pe când în lotul-martor s-a observat doar o tendință spre ameliorare a stării pacienților ($p > 0,05$).

Concomitent, pe fondul tratamentului antileucotrienic, s-a atestat ameliorarea clinică a rinitei alergice asociate ($RR=7,0$; $p=0,005$).

Eficiența clinică a preparatului *Zespira*, exprimată prin obținerea controlului asupra AB, a fost confirmată și prin îmbunătățirea certă a indicilor funcției respirației externe: FVC a fost în final de $105,4 \pm 2,3\%$ din norma de vârstă (comparativ cu $86,8\%$ la debutul studiului, $p < 0,001$) și $FEV_1 - 100,0 \pm 2,4\%$ (comparativ cu $82,8 \pm 3,3\%$ inițial, $p < 0,001$). În total, procentul de creștere indicii de bază ai spirografiei dinamice la copiii lotului de bază a constituit în medie 20-30%, comparativ cu 3-7% în lotul-martor ($p < 0,05-0,001$).

La fine, stare de astm bronșic controlat conform GINA-2006, au atins $75,0 \pm 6,8\%$ din pacienții care au primit preparatul *Zespira* concomitent cu CSi și numai $47,0 \pm 7,9\%$ din pacienții care au urmat monoterapia CSi ($p < 0,01$).

Obținerea controlului deplin asupra maladiei sub influența tratamentului cu *Zespira* a permis reducerea treptată a dozei de CSi de 2-4 ori, fără agravarea stării, la 2/3 din copii. Astfel, doza medie de *Flixotide* la finele studiului a alcătuit $137,5 \pm 13,4 \mu\text{g}/\text{zi}$ la copiii lotului de bază față de $194,1 \pm 5,9 \mu\text{g}/\text{zi}$ la copiii, care au urmat monoterapie steroidă ($p < 0,001$).

Modificarea fenomenelor imunologice a servit drept argument patogenic a eficienței clinice a preparatului studiat. Așadar, în lotul copiilor care au urmat *Zespira*, deja pe parcursul primei luni de terapie a survenit o cădere dublă a conținutului de LTC_4 în sânge (în medie $5,2 \pm 0,6 \text{ ng/ml}$ comparativ cu $9,9 \pm 1,5 \text{ ng/ml}$ inițial, $p < 0,01$), ceea ce asigura o stabilizare rapidă clinico-funcțională; pe când pe fondul monoterapiei cu CSi acest rezultat a fost atins doar după 3 luni de terapie. În total, pe parcursul curei de tratament antileucotrienic nivelul LTC_4 în sângele pacienților a scăzut cu 80% (în medie $2,9 \pm 0,5 \text{ ng/ml}$, $p < 0,001$).

Nivelul inițial mediu al mediatorului inflamației alergice IL-4 în sângele participanților la studiu era direct proporțional cu gradul de control asupra astmului: la copiii cu AB controlat constituia în medie $0,4 \pm 0,0 \text{ pg/ml}$, la cei cu control nesatisfăcător – $2,8 \pm 0,9 \text{ pg/ml}$ ($p < 0,01$). Intensificarea producției interleuchinei dat se asocia cu creșterea conținutului de IgE în sânge ($r=0,34$; $p < 0,05$), ceea ce confirmă implicarea IL-4 în procesul de activare a Th2-limfocitelor. Așadar, la copii, pe fondul terapiei antileucotriene, deja în primele 4 săptămâni a survenit scăderea triplă a nivelului IL-4 (în medie $0,9 \pm 0,2 \text{ pg/ml}$, comparativ cu $2,3 \pm 0,7 \text{ pg/ml}$ inițial, $p < 0,05$); în lotul *Placebo* nivelul IL-4 a scăzut numai de 1,5 ori ($0,9 \pm 0,2 \text{ pg/ml}$ și $1,5 \pm 0,4 \text{ pg/ml}$ respectiv, $p > 0,05$).

Pe parcursul studiului, nivelul IL-2, IL-6 și IL-12 se diminua progresiv la copiii ambelor grupuri, însă la copiii lotului de bază – cert mai pronunțat (fig. 5).

Paralel, la copiii care au urmat *Zespira* timp de 12 săptămâni s-a înregistrat creștere triplă a nivelului de IFN γ – antagonistul principal al interleuchinelor de tip Th2 ($9,6\pm 1,7$ pg/ml, comparativ cu $3,5\pm 1,0$ pg/ml de start, $p<0,01$). În lotul *Placebo*, rezultatul sumar al echilibrării indicelui menționat pe parcursul a 12 săptămâni a alcătuit numai 36,7% ($5,7\pm 1,0$ pg/ml și $3,6\pm 1,0$ pg/ml respectiv, $p>0,05$).

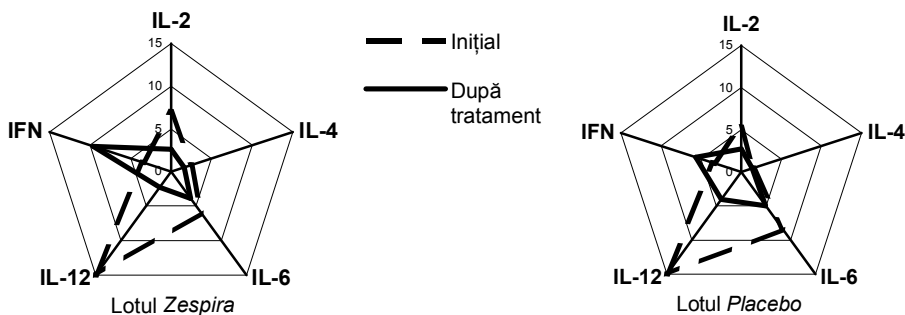


Figura 5. Evoluția profilului citochinic la copiii incluși în studiu (pg/ml)

Cele menționate confirmă faptul că terapia antileucotrienică contribuie la descreșterea intensității inflamației alergice prin asanarea „mediului citochinic” și conectarea răspunsului imun la patternul Th1.

Preparatul studiat *Zespira* este bine tolerat, efecte adverse n-au fost înregistrate.

Luând în considerație datele acumulate pe parcursul studiului, putem să concluzionăm că terapia combinată cu utilizarea mLT *Zespira* în doze licențiate s-a dovedit a fi mai eficientă decât monoterapia cu CSi *Flixotide* în doză zilnică 200 μ g/kg.

Pentru amplificarea credibilității statistice și determinarea poziției cercetării noastre printre alte studii în domeniu a fost efectuată **meta-analiza** (*Cochrane unique ID: 713209011917161246*). Utilizând surse de date bazate pe dovezi, au fost identificate 31 de studii pediatrice privind eficacitatea preparatelor antileucotrienice (aa. 1996–2007), 10% dintre ele au fost considerate eligibile, având deplină comunitate metodologică cu cercetarea dată după populația studiată, designul studiului și evaluarea efectelor. Volumul eșantionului sumar a constituit 1108 copii (fig. 6).

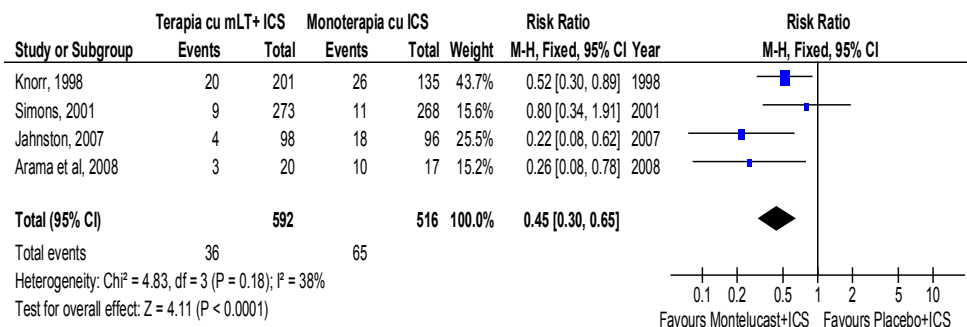


Figura 6. Meta-analiza efectului terapiei Montelukast + ICS comparativ cu monoterapia ICS

Reunind datele prin metoda statistică *Mantel-Haenszel*, a fost obținut rezultatul statistic general, care a confirmat faptul că tratamentul aditiv cu preparatul antileucotrienic *Montelukast (Zespira®)*, *Singular®* la copiii cu astm bronșic moderat-persistent conduce la reducerea numărului exacerbărilor maladii aproximativ de 2 ori ($RR=0,45$; $95\%CI:0,30-0,65$; $p<0,0001$).

Astfel, preparatul antileucotrienic *Zespira* este un remediu antiastmatic eficient și inofensiv, în combinație cu steroizii inhalatori la copii cu astm bronșic moderat persistent posedă un efect aditiv, ceea ce permite utilizarea lui atât în calitate de preparat „hormonreductor”, precum și în calitate de terapie de fortificare.

Pentru **analiza clinico-economică a implementării preparatului antileucotrienic *Zespira* în terapia de bază a copiilor cu AB**, anume „cost-efficacy analysis”, au fost luate în considerație următoarele cheltuieli medicale directe (tab. 2): cheltuielile pentru medicamente (prețul de achiziție) și cheltuielile de asistență medicală – costul unui „caz tratat” în secția de alergologie a IMSP ICȘDOSMC conform „Contractul de acordare a asigurării medicale în cadrul asigurării obligatorii de asistență medicală” dintre IMSP ICȘDOSMC și CNAM nr. 01/3-07/125 din 29.12.2007).

În calitate de criteriu de eficacitate a tratamentului a fost considerată creșterea indicelui integral „procentul zilelor libere de astm bronșic” ($\Delta \%ZLAB$).

Tabelul 2

Evaluarea comparativă a eficacității clinico-economice a monoterapiei CSi cu tratamentul aditiv cu mLT Zespira

| Indicele | Lotul de bază <i>(Zespira + Flixotide 100 μg/zi)</i> | Lotul-martor <i>(Flixotide 200 μg/zi)</i> |
|---|--|---|
| <i>Cheltuielile pentru medicamente, lei/cură/pacient</i> | 928,5 | 477,0 |
| <i>Cheltuielile de asistență medicală, lei/cură/pacient</i> | 245,3 | 1057,9 |
| Cheltuielile medicale totale, lei/cură/pacient | 1173,8 | 1534,9 |
| Eficacitatea ($\Delta \%ZLAB$) | 38,6 | 20,7 |
| Raportul „cheltuieli–eficacitate” | 30,4 | 74,2 |

S-a constatat că chiar dacă costul terapiei complexe a fost de 2 ori mai înalt, cheltuielile de asistență medicală s-au micșorat de 4,3 ori din contul reducerii semnificative a numărului spitalizărilor pacienților, și în total cheltuielile medicale ale terapiei aditive cu preparatul *Zespira* au fost cu 25% mai joase. Conform formula respectivă am obținut raportul „cheltuieli-eficacitate”, care ne demonstrează că aplicarea preparatului *Zespira* asigură reducerea cheltuielilor financiare pentru unitatea de eficacitate de 2,4 ori – 30,4 lei/cură/pacient comparativ cu 74,2 lei/cură/pacient pe fondul monoterapiei hormonale.

De menționat că beneficiul economic al implementării terapiei antileucotrienice pentru sistemul ocrotirii sănătății a alcătuit 270,9 lei/pacient/lună, ceea ce depășește prețul de achiziție preparatului *Zespira* (230 lei/pacient/lună). Din aceste considerente rezultă raționalitatea introducerii preparatului *Zespira* în „Lista medicamentelor compensate din fondurile asigurării obligatorii de asistență medicală” a CNAM.

Așadar, implementarea schemei de tratament cu includerea preparatului *Zespira* ar asigura utilizarea mai rațională a bugetului sistemului ocrotirii sănătății.

O altă metodă studiată a fost aplicarea **imunomodulatorului Kipferon în terapia complexă a astmului bronșic**. Drept argument pentru testarea acestei metode de terapie a servit faptul că în 97,2% din cazuri IRVA reprezintă un factor-trigger pentru declanșarea acceselor de astm la copii. Totodată, rezultatele cercetărilor au demonstrat că nivelul $INF\gamma$, protectorului antiviral puternic, la bolnavii de AB, chiar și în perioada de remisiune, este cert mai jos decât la copiii sănătoși ($1,8\pm 0,3$ pg/ml și $3,3\pm 0,2$ pg/ml respectiv, $p<0,001$), ceea ce condiționează predispoziția înaltă la infecții respiratorii.

Monitoringul statutului imun a indicat echilibrarea semnificativă a indicilor imunologici după 7 zile de tratament la 80% din copii: scăderea nivelului IL-4 în ser de circa 2 ori (în medie $3,5\pm 0,4$ pg/ml, comparativ cu $8,7\pm 0,9$ pg/ml inițial, $p<0,001$), IL-6 – de 4 ori ($2,2\pm 0,3$ pg/ml și $8,1\pm 0,9$ pg/ml respectiv, $p<0,001$).

Nivelul $INF\gamma$ la toți copiii incluși în studiu a crescut considerabil – $3,51\pm 0,1$ UI/ml față de $1,1\pm 0,1$ pg/ml înainte de imunocorecție ($p<0,001$). De menționat, cu cât nivelul inițial al $INF\gamma$ era mai scăzut, cu atât acesta a evaluat mai mult spre sporire după tratament ($r= -0,61$; $p<0,001$), ceea ce confirmă că *Kipferonul* posedă nu doar efect de substituție, ci și de interferonogeneză, stimulând producția a $IFN\gamma$ propriu în organism.

Datorită redresării profilului citochinic, producția de IgE a scăzut semnificativ ($141,6\pm 11,9$ UI/ml, comparativ cu $301,6\pm 18,7$ UI/ml de start, $p<0,001$).

Terapia administrată a contribuit la nivelarea deficitului imun celular: s-a normalizat numărul limfocitelor T ($1,2\pm 0,02$ $10^9/l$ comparativ cu $1,0\pm 0,04$ $10^9/l$ inițial, $p<0,01$), ceea ce a condus la scăderea indexului limfocitar LTL ($5,6\pm 0,1\%$, și $7,1\pm 0,2\%$ respectiv, $p<0,001$). La majoritatea copiilor a dispărut hiposupresia – indexului Th/Ts s-a micșorat până la normal ($2,9\pm 0,1$ față de $3,5\pm 0,2$ de start, $p<0,01$).

Pe parcursul cercetării nu au fost înregistrate efecte adverse ale terapiei aplicate. În catamneza de 3 luni s-a micșorat numărul total al episoadelor de IRVA și, respectiv, de acutizări ale maladiei de bază. Infecțiile respiratoare acute înregistrate au decurs în forme ușoare, fără agravarea astmului bronșic.

Analiză clinico-economică (*cost-minimization analysis*) a arătat că utilizarea schemei elaborate cu durată redusă asigură un beneficiu economic 400 lei/cură/pacient în comparație cu alte metode de interferonoterapie.

Așadar, preparatul imunomodulator *Kipferon* poate fi recomandat în complex cu terapia de bază a AB la copii în stadiul de remisiune al bolii în calitate de remediu eficient de profilaxie terțiară a maladiei.

CONCLUZII

1. Poluarea mediului influențează dezvoltarea astmului bronșic (RR=1,7; 95%IC:1,1-2,4; $p<0,02$), însă gradul riscului ecologic variază esențial în funcție de vârsta copiilor și tipul poluanților: aerul atmosferic poluat favorizează apariția maladiei și contribuie la o evoluție mai gravă la adolescenți (RR=3,4; 95%IC:1,6-7,3 față de RR=1,1 la copiii sub 10 ani, $p<0,001$), pe când factorii hidrici nocivi acționează indirect, provocând primul pas al „marșului atopic”, și reprezintă un factor de risc major de astm la copiii mai mici de 10 ani (RR=6,4; 95%IC:1,1-35,9 comparativ cu RR=1,1 la adolescenți, $p<0,001$).
2. Predispoziția ereditară constituie un factor determinant pentru apariția astmului bronșic la copii (RR=3,7; 95%IC:2,2-6,2; %RA=73,0; $p<0,001$), interconexiunea factorilor ereditari și celor ecologici contribuie la realizarea fenotipică a maladiei. Ameliorarea condițiilor ecologice ar diminua cu o treime morbiditatea prin astm bronșic la copii (%RA=37,5).
3. Acțiunea cronică a sarcinilor ecologice contribuie la o restructurare profundă a sistemului imunocompetent, cu modificarea calitativă a mecanismelor fiziologice de adaptare a organismului, provocând comutarea reacționării imune la patternul Th2 – substrat imun al atopiei: hiper-IL-4 (30,9±7,1 pg/ml, $p<0,05$); hiper-LTC₄ (35,2±5,7 ng/ml, $p<0,01$), inhibarea răspunsului imun celular T (reducerea limfocitelor totale T până la 0,97±0,1 x10⁹/l; $p<0,001$), în special a fracției supresive (majorarea indicelui Th/Ts de 10 ori, $p<0,001$) și, în consecință, dublarea sintezei de IgE (în medie 354,8±64,6 UI/ml, față de 164,6±37,2 UI/ml în lotul de control, $p<0,01$).
4. Refluxul gastroesofagian acompaniază astmul bronșic la copii în 80,0±10,3% din cazuri, contribuie la o evoluție mai severă a maladiei și reduce eficiența terapiei standard. S-a stabilit o legătură directă între gradul de severitate a RGE și gradul de lăbilitate a bronhiilor ($r=0,55$; $p<0,01$) și o corelație invers proporțională cu gradul de manifestare a inflamației alergice, marker al căreia sunt eozinofilia și nivelul leucotrienei C₄ în ser ($r=-0,46$; $p<0,05$ și $r=-0,64$; $p<0,01$, respectiv), ceea ce confirmă faptul că RGE este o verigă patogenică nonimună în dezvoltarea astmului bronșic, la baza căreia stă hiperreactivitatea “bronhoesofagiană”.
5. Tratamentul aditiv cu preparatul antileucotrienic *Montelukast (Zespira®)* oferă o eficiență terapeutică înaltă în astmul bronșic la copii, exprimată prin descreșterea intensității inflamației alergice (cădere triplă a conținutului seric de LTC₄, $p<0,001$; IL-4 – de 2 ori, $p<0,05$; paralel cu creșterea de 3 ori a nivelului de IFN γ , $p<0,01$), ceea ce asigură obținerea controlului asupra maladiei la 75,0±6,8% din pacienți (comparativ cu 47,0±7,9% la copiii cu monoterapie cu CSI, $p<0,01$) și reducerea dozei de steroizi de circa 2 ori ($p<0,001$), fapt care permite utilizarea preparatelor antileucotrienice în calitate de remediu „hormon-reductor” sau în terapia de fortificare la copiii cu astm bronșic; reducându-se de 2,4 ori cheltuielile financiare pentru unitatea de eficacitate (30,4 lei/cură/pacient comparativ cu 74,2 – pe fondul monoterapiei hormonale).
6. Modificarea metodei prin reducerea duratei de terapie imunomodulatoare cu remediu *Kipferon* în tratamentul complex al astmului bronșic la copii ameliorează

evoluția maladiei drept rezultat al echilibrării indicilor imunologici: scade nivelul de IL-4 în ser de circa 2 ori ($p < 0,001$), IL-6 – de 3,5 ori ($p < 0,001$), se activează interferonogeneza – nivelul INF γ seric crește de 3,5 ori ($p < 0,001$), ceea ce induce o remisiune stabilă, asigură complianța înaltă și un efect economic de 400 lei/cură/pacient în comparație cu alte scheme de imunocorecție.

RECOMANDĂRI PRACTICE

1. A promova politica de stat, elaborată de Guvernul RM, la toate nivelurile administrative, pentru a garanta securitatea sănătății populației prin diminuarea poluării componentelor mediului, a asigura accesul populației rurale la surse calitative de apă potabilă etc.
2. A întreprinde acțiuni prioritare la nivelul medical și cel educativ spre diminuarea influenței negative a factorilor predispozanți, precum morbiditatea mamei în timpul gravidității, implicări perinatale, trecerea precoce la alimentația artificială, fumatul activ sau pasiv, sensibilizarea organismului cu alergeni menajeri și alimentari etc.
3. Se impune screeningul sistematic cu utilizarea metodei standarde (Protocolul internațional ISAAC) în zone ecologic compromise, cu scopul depistării copiilor-„suspecți” la maladii alergice pentru diagnosticarea oportună a patologiilor date și suspendarea „marșului atopic”.
4. Se recomandă utilizarea spirometriei la copiii mai mari de 5 ani cu statut atopic în calitate de test-screening, pentru aprecierea hiperreactivității bronhiilor și delimitarea copiilor suspecți de astm bronșic.
5. Pacienților care nu răspund adecvat la tratamentul standard al astmului bronșic li se va indica examinarea suplimentară pentru excluderea refluxului gastroesofagian, în special în cazul testului spirometric bronhodilatator negativ (sporirea FEV₁ < 12% peste 15 minute după inhalarea a 2 pufuri de *Salbutamol*), asociat cu labilitatea înaltă diurnă a bronhiilor (> 20%, conform datelor de *peak-flow*-metrie); corecție terapeutică oportună în cazul depistării BRGE.
6. A recomanda preparatul antileucotrienic *Zespira* în doze licențiate la copiii cu astm bronșic moderat persistent, în complex cu tratamentul hormonal cu reducerea treptată a dozei de steroizi inhalatori de 2 ori după obținerea controlului deplin asupra maladiei (conform datelor clinice și celor spirometrice). Cura scurtă de terapie antileucotrienică poate servi drept criteriu pentru delimitarea pacienților cu sensibilitate terapeutică înaltă și alegerea tacticii curative individuale.
7. Considerăm rațională includerea preparatului antileucotrienic *Zespira* în „Lista medicamentelor compensate din fondurile asigurării obligatorii de asistență medicală” a CNAM pentru copiii suferinzi de astm bronșic.
8. A prescrie imunomodulatorul interferonic *Kipferon*, în complex cu terapia de bază a astmului bronșic la copiii frecvent bolnavi de IRVA în stadiu de remisiune a bolii, în calitate de remediu eficient de profilaxie a acutizărilor maladiei. Schema de tratament: 250 000 și 500 000 UI (respectiv pentru copiii mai mici sau mai mari de 7 ani) cu interval de 12 ore, 5-10 zile.

LISTA LUCRĂRILOR ȘTIINȚIFICE ȘI METODICO-DIDACTICE

Lucrări științifice:

• Articole de sinteză

1. VASILOS, Liubov, COJOCARU, Ala, ARAMĂ, Marina, ERENCOV, Natalia, HORODIȘTEANU-BANUH, Adela, et al. Aspecte epidemiologice și clinico-imunologice ale maladiilor alergice la copii în funcție de calitatea aerului atmosferic. *Buletin de perinatologie*, 2005, №1, p. 40-43.
2. VASILOS, Liubov, COJOCARU, Ala, ARAMĂ, Marina, HORODIȘTEANU-BANUH, Adela, et al. Situația ecologică nefavorabilă și nivelul morbidității alergice la copiii din Moldova. *Buletin de perinatologie*, 2006, №2, p. 16-19.
3. VASILOS, Liubov, COJOCARU, Ala, ARAMĂ, Marina. Impactul calității apei potabile asupra răspândirii patologiilor alergice ale sistemului respirator la copii. *Buletinul academiei de științe a Moldovei*, 2007, №2 (11), p. 65-69.
4. ARAMĂ, Marina. Экологическая детерминированность аллергических заболеваний у детей. *Buletin de perinatologie*, 2007, №3, p. 46-49.
5. ARAMĂ, Marina. Optimizarea terapiei imunomodulatoare în astmul bronșic la copii. *Buletin de perinatologie*, 2008, №1, p. 33-35.
6. VASILOS, Liubov, COJOCARU, Ala, ARAMA, Marina, CIUNTU, Angela. Criteriile de diagnostic precoce și pronosticare a evoluției maladiilor alergice la copii. *Buletin de perinatologie*, 2008, №1, p. 21-25.
7. VASILOS, Liubov, COJOCARU, Ala, ARAMĂ, Marina. Protocol de management al astmului bronșic la copii. *Buletin de perinatologie*, 2008, №3, p. 60-67.
8. VASILOS, Liubov, COJOCARU, Ala, ARAMĂ, Marina, SAVOSCHIN, Dorina, CÎRSTEA, Olga. Impactul poluării aerului atmosferic în geneza patologiei alergice respiratorii la copii. *Anale științifice ale Universității de Medicină și Farmacie "Nicolae Testemițanu"*, 2008, ediția a IX-a, vol. 5, p. 162-168.

• Articole în culegeri internaționale

1. ARAMĂ, Marina. Gastroesophageal reflux in children with asthma: trigger factor or one of the pathogenic mechanisms? *Archives of Balkan Medical Union, The XXXth Balkan Medical Week, The First Congress of Emergency Medicine of the Republic of Moldova*, 2008, p. 277-280.

• Articole în culegeri naționale

1. VASILOS, Liubov, COJOCARU, Ala, ARAMĂ, Marina, HORODIȘTEANU-BANUH, Adela, CAZAC V., et al. Rolul factorilor ecologici nefavorabili în declanșarea afecțiunilor alergice la copii. Materiale Simpozionului Jubiliare – INECO 15 ani, Chișinău, 2006. *Ecologie și protecția mediului – cercetare, implementare, management*, 2006, p. 286-288.

• **Materiale ale comunicărilor științifice**

1. ВАСИЛОС, Любовь, АРАМЭ, Марина. Эндозкологическая концепция формирования экологической патологии у детей. Materialele Conferinței științifico-practice cu participare internațională „Actualități în fiziopneumologie”, Chișinău, 19-20 septembrie, 2006, vol. II, p. 19-23.

• **Teze ale comunicărilor științifice**

1. Василос Л.В., Еренкова Н.В., Кожокару А.Н., Ратушняк Т.В., Чунту А.О., Арамэ М.Г. Влияние экологических факторов на формирование аллергической патологии у детей Молдовы. IV Всемирный Конгресс по астме, Бангкок, Таиланд, 15-23 февраля, 2004. *International Journal on immunorehabilitation*, 2004, №1, том 6, с. 168.
2. Василос Л.В., Еренкова Н.В., Кожокару А.Н., Оглинда А.А., Хородиштяну-Банух А.И., Арамэ М.Г. Качество питьевой воды и иммунный статус детей Молдовы. II Всемирный конгресс по иммунопатологии и аллергии, Москва, 14-17 мая, 2004. *Аллергология и иммунология*, 2004, №1, том 5, с. 190.
3. Aramă M. Factorii de risc în astm bronșic la copii. *Buletin de perinatologie*, 2004, № 2-3, p. 271.
4. Василос Л.В., Еренкова Н.В., Кожокару А.Н., Ратушняк Т.В., Чунту А.О., Арамэ М.Г., Хородиштяну-Банух А.И. Роль медиаторов воспаления ИЛ-4 и гама-интерферона при различных фазах респираторных аллергозов у детей. IV Европейский Конгресс по астме, Испания, Тенерифе, 22-29 апреля, 2006. *Аллергология и иммунология*, 2006, №1, том 7, с. 56.
5. Vasilos L., Cojocaru A., Arama M, Ciuntu A. Environmental exposure and the development of allergy in children. 1st International Congress of the Georgian Respiratory Association, Georgia, Tbilisi, May 31 - June 2, 2007. *Georgian Respiratory Journal*, 2007, vol.3, Suplim.1, p. 33-34.
6. Василос Л., Кожокару А., Арамэ М., Чунту А., Савоскин Д. Распространенность симптомов аллергии у детей Молдовы по критериям ISAAC. XII Конгресс педиатров России, Москва, 19-22 февраля, 2008. *Актуальные проблемы педиатрии*, 2008, с. 63-64.

Lucrări metodicodidactice:

• **Recomandare metodică**

1. VASILOS, Liubov, COJOCARU, Ala, GORELCO, Tatiana, CULEȘIN, Tatiana, ARAMĂ, Marina, HORODIȘTEANU-BANUH, Adela. *Actualități în diagnosticul, tratamentul și prevenția maladiilor alergice la copii*. Chișinău, Grafema Libris, 2007, 30 p.

Certificate de inovator:

- VASILOS, Liubov, COJOCARU, Ala, ARAMĂ, Marina. Perfectarea schemelor de stimulare imună în astmul bronșic la copii. Moldova. *Certificat de inovator* p№344 din 21.11.2007.
- VASILOS, Liubov, COJOCARU, Ala, ARAMĂ, Marina, CÎRSTEA, Olga, SAVOSCHIN, Dorina. Preparatul antileucotrienic Zespira în modularea terapiei astmului bronșic la copii. *Certificat de inovator* №348 din 10.11.2008.

Rezumat

INTERCONEXIUNEA FACTORILOR ECOLOGICI, MECANISMELOR PATOGENETICE ȘI EVOLUȚIEI CLINICE ÎN ASTMUL BRONȘIC LA COPII

Lucrarea prezintă rezultatele studiului de cohortă al 854 de copii din localități cu diferit grad de poluare a aerului atmosferic și a apei potabile. Screeningul cu utilizarea protocolului standard (ISAAC) a relevat simptome ale astmului bronșic (AB) în anamneză la 11,0±1,1% din respondenți. Acest indice se înregistrează de 1,5 ori mai frecvent în zonele ecologic compromise ($p<0,05$) și de 2 ori mai frecvent în mediul urban, comparativ cu cel rural ($p<0,001$). S-a stabilit că influența aeropoluanților favorizează apariția AB și contribuie la evoluția mai gravă a maladiei la adolescenți (RR=3,4; 95%IC:1,6-7,3; $p<0,001$), pe când consumul apei necalitative provoacă primul pas al “marșului atopic” – eczema – și majorează riscul formării astmului la copiii mai mici de 10 ani (RR=6,4; 95%IC:1,1-35,9; $p<0,001$).

A fost demonstrat faptul că în condițiile sarcinii ecologice la copii se activează patternul Th2 de reacționare imună: se dezvoltă deficitul imun T-celular ($0,97\pm0,1 \times 10^9/l$; $p<0,001$) cu majorarea indicelui Th/Ts ($p<0,001$), crește conținutul în ser al IL-4 ($30,9\pm7,1$ pg/ml, $p<0,05$), LTC₄ ($35,2\pm5,7$ ng/ml, $p<0,01$) și IgE total ($354,8\pm64,6$ UI/ml, față de $164,6\pm37,2$ UI/ml în lotul de control, $p<0,01$).

Prin pH-metrie gastroesofagiană de 24 de ore a fost diagnosticat reflux patologic la 80,0±10,3% din copiii cu AB. S-a stabilit că gradul de severitate a RGE corelează direct cu gradul de labilitate a bronhiilor ($r=0,55$; $p<0,01$) și este invers proporțional cu markerii inflamației alergice – eozinofilia ($r= -0,46$; $p<0,05$) și nivelul leucotrienei C₄ în ser, ($r= -0,64$; $p<0,001$), ceea ce confirmă faptul că RGE este o verigă patogenică nonimună în mecanismul dezvoltării astmului bronșic.

Rezultatele studiului clinic randomizat „dublu-orb”, placebo-controlat au confirmat că alăturarea modificadorului leucotrienelor *Montelukast (Zespira®)*, în tratamentul complex de bază la copiii cu astm bronșic moderat persistent asigură efectul antiinflamator aditiv (se reduce de 3 ori conținutul seric de LTC₄, $p<0,001$; IL-4 – de 2 ori, $p<0,05$; paralel crește triplu nivelul de IFN γ , $p<0,01$), ceea ce permite obținerea controlului asupra AB la 75,0±6,8% din pacienți (comparativ cu 47,0±7,9% la copiii cu monoterapie 200 μ g/kg de *Flixotide*, $p<0,01$) și micșorarea dozei de corticosteroizi inhalatori de circa 2 ori ($p<0,001$), reducându-se de 2,4 ori cheltuielile financiare pentru unitatea de eficacitate.

S-a demonstrat că administrarea unor cure scurte de terapie cu preparatul imunomodulator *Kipferon* la copiii cu AB, frecvent bolnavi de IRVA, restabilește echilibrul indicilor imunologici, scăzând semnificativ nivelul de IL-4 și IL-6 în ser ($p<0,001$), activizând interferonogeneza ($p<0,001$), ceea ce conduce la creșterea imunității nespecifice și asigură profilaxia exacerării astmului bronșic. Efectul economic constituie 400 lei/cură/pacient, în comparație cu alte scheme de imunocorecție.

Cuvintele-cheie: copii, astm bronșic, aeropoluanți, poluarea apei potabile, factori de risc, reflux gastroesofagian, inflamație alergică, citochine, modificador al leucotrienelor, imunomodulare.

Summary

INTERCONNECTION BETWEEN ENVIRONMENTAL FACTORS, PATHOGENETIC MECHANISMS AND CLINICAL COURSE OF PAEDIATRIC ASTHMA

The cohort study is based on an analysis of 854 children residing in areas with varying levels of air and drinking water pollution. Standard protocol screening (ISAAC) revealed symptoms of bronchial asthma in the anamnesis of $11.0 \pm 1.1\%$ respondents. This indicator was 1.5 times higher in the compromised zones compared to control, ($p < 0.05$), and 2 times higher in urban settings compared to the rural zones ($p < 0.001$). It was established that the exposure to outdoor air pollutants increases the risk of asthma and contributes to a more severe course in adolescents ($RR=3.4$; $95\%IC: 1.6-7.3$; $p < 0.001$); the use of poor quality water, triggers the first step “the atopic march” – eczema, and increases the likelihood of asthma evolution in children before 10 years ($RR=6.4$; $95\%CI: 1.1-35.9$; $p < 0.001$).

It is demonstrated that environmental stress in children leads to activation of Th2-pattern immunity: the T-cell immunodeficiency develops ($0.97 \pm 0.1 \times 10^9/l$, $p < 0.001$) with an increase of Th/Ts ($p < 0.001$), the blood levels of IL-4 increase (30.9 ± 7.1 pg/ml, $p < 0.05$), LTC₄ (35.2 ± 5.7 ng/ml, $p < 0.01$) and total IgE (354.8 ± 64.6 IU/ml, versus 164.6 ± 37.2 IU/ml in the control group, $p < 0.01$).

24-h gastroesophageal pH-monitoring revealed pathological reflux in $80.0 \pm 10.3\%$ of children with asthma. It was established that the severity of the GERD correlates with the degree of bronchial lability ($r=0.55$; $p < 0.01$), an was inversely proportional to the markers of allergic inflammation – eosinophilia ($r= -0.46$; $p < 0.05$) and the blood level of LTC₄, ($r= -0.64$; $p < 0.001$), which justifies the view that GER is a non-immune pathogenetic link of the mechanism of evolution of asthma in children.

A double blinded placebo-controlled clinical trial demonstrated that inclusion of *Montelukast (Zespira®)*, a leucotriene modifier, in the controller medications for children with moderate asthma ensures an additive anti-inflammatory effect (a 3-fold reduction of blood levels of LTC₄, $p < 0.001$; a 2-fold reduction of IL-4, $p < 0.05$; 3-fold increase in the level of γ IFN, $p < 0.01$), which allows to achieve controlled asthma in $75.0 \pm 6.8\%$ patients (compared to $47.0 \pm 7.9\%$ on therapy with 200 μ g/kg of *Flixotide*, $p < 0.01$) and a 50% reduction in the doses of inhaled corticosteroids ($p < 0.001$), thus reducing 2.4 times the financial cost of achieving a unit of effect.

It was demonstrated that a short immunomodulative treatment course with *Kipferone*, in children with asthma and with frequent episodes of respiratory infections, restores the immunological balance, and significantly reduces the blood level of IL-4 and IL-6 ($p < 0.001$), activates the interferonogenesis ($p < 0.001$), which increases the non-specific immunity and provides protection from asthma exacerbations. The economic effect is 40\$/treatment course/patient compared to other schemes of immunocorrection.

Key words: children, bronchial asthma, air pollution, potable water pollution, risk factors, gastroesophageal reflux, allergic inflammation, cytokine, leucotriene modifier, immunomodulation.

Резюме

ВЗАИМОСВЯЗЬ ЭКОЛОГИЧЕСКИХ ФАКТОРОВ, ПАТОГЕНЕТИЧЕСКИХ МЕХАНИЗМОВ И КЛИНИЧЕСКОГО ТЕЧЕНИЯ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМЫ У ДЕТЕЙ

В работе представлены результаты когортного исследования 854 детей, проживающих на территориях с различным уровнем загрязнения воздуха и питьевой воды. Скрининг с использованием стандартного протокола (ISAAC) выявил наличие симптомов бронхиальной астмы (БА) в анамнезе $11,0 \pm 1,1\%$ опрошенных. Этот показатель в экологически компромиссных зонах был в 1,5 раза выше, чем в контрольных ($p < 0,05$), в городе – в 2 раза выше, чем в селе ($p < 0,001$). Установлено, что воздействие аэрополлютантов проявляет максимальный риск формирования БА и способствует более тяжелому её течению у подростков ($RR=3,4$; $95\%IC:1.6-7.3$; $p < 0,001$), а употребление некачественной питьевой воды, провоцируя первый шаг “атопического марша” – экзему, повышает вероятность развития астмы у детей до 10 лет ($RR=6,4$; $95\%IC:1,1-35,9$; $p < 0,001$).

Доказано, что в условиях экологических нагрузок у детей активизируется Th2-паттерн иммунитета: развивается Т-клеточный дефицит ($0,97 \pm 0,1 \times 10^9$ /л, $p < 0,001$) с повышением индекса Th/Ts ($p < 0,001$), увеличивается содержание в крови ИЛ-4 ($30,9 \pm 7,1$ пг/мл, $p < 0,05$), ЛТС₄ ($35,2 \pm 5,7$ нг/мл, $p < 0,01$) и общего IgE ($354,8 \pm 64,6$ МЕ/мл, против $164,6 \pm 37,2$ МЕ/мл в группе контроля, $p < 0,01$).

Суточная гастроэзофагеальная рН-метрия выявила патологический рефлюкс у $80,0 \pm 10,3\%$ детей с БА. Было установлено, что степень тяжести ГЭР коррелирует со степенью лабильности бронхов ($r=0,55$; $p < 0,01$) и обратно пропорциональна маркерам аллергического воспаления – эозинофилии ($r= -0,46$; $p < 0,05$) и уровню ЛТС₄, в крови ($r= -0,64$; $p < 0,001$), что дает право считать ГЭР неминуемым патогенетическим звеном в механизме развития БА у детей.

В ходе двойного “слепого”, плацебо-контролируемого клинического испытания было доказано, что подключение модификатора лейкотриенов *Montelukast (Zespira®)* в комплекс базисной терапии детей с БА среднетяжелого течения обеспечивает аддитивный противовоспалительный эффект (снижение уровня ЛТС₄ в крови в 3 раза, $p < 0,001$; ИЛ-4 – в 2 раза, $p < 0,05$; повышение γ ИФН в 3 раза, $p < 0,01$), что позволяет достичь полный астма-контроль у $75,0 \pm 6,8\%$ пациентов (по-сравнению с $47,0 \pm 7,9\%$ на фоне 200 мкг/кг *Фликсотид*, $p < 0,01$) и двукратно снизить дозу ингаляторных стероидов ($p < 0,001$).

Показано, что короткий курс лечения иммуномодулятором *Kipferon* у детей с БА, часто болеющих ОРВИ, восстанавливает иммунологический дисбаланс, достоверно снижая в крови уровень ИЛ-4 и ИЛ-6 ($p < 0,001$), активируя интерфероногенез ($p < 0,001$), что повышает неспецифический иммунитет и обеспечивает профилактику обострений БА. Экономический эффект составляет 400 леев/курс/пациент в сравнении с другими схемами иммунокоррекции.

Ключевые слова: дети, бронхиальная астма, аэрополлютанты, загрязнение питьевой воды, факторы риска, гастроэзофагальный рефлюкс, аллергическое воспаление, цитокины, модификатор лейкотриенов, иммуномодуляция.

Библиотека литературы по функциональной гастроэнтерологии:
<http://www.gastroscan.ru/literature/>