

**MINISTERUL SĂNĂTĂȚII AL REPUBLICII MOLDOVA
INSTITUȚIA MEDICO-SANITARĂ PUBLICĂ
INSTITUTUL MAMEI ȘI COPILULUI**

Cu titlu de manuscris
C.Z.U: [616.32/33+616.248]-053.2-07-08+615.243

ADAM IANOȘ

**BOALA DE REFLUX GASTROESOFAGIAN LA COPIII CU
ASTM BRONȘIC: INTERACȚIUNI, FACTORI DE RISC,
ASPECTE CLINICO-EVOLUTIVE**

14.00.09 – PEDIATRIE

Autoreferatul tezei de doctor în medicină

CHIȘINĂU, 2013

Teza a fost elaborată în cadrul Departamentului Pediatrie al Universității de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu” din Republica Moldova.

Conducător științific:

Șciuca Svetlana – doctor habilitat în medicină, profesor universitar (14.00.09)

Referenți oficiali:

Mihu Ion – doctor habilitat în medicină, profesor universitar, IMSP Institutul Mamei și Copilului

Sinițchi Georgeta – doctor în medicină, profesor universitar, Universitatea "Apollonia", Iași, România

Componența Consiliului științific specializat:

Stratulat Petru – președinte, doctor habilitat în medicină, profesor universitar, IMSP Institutul Mamei și Copilului

Cojocaru Ala – secretar științific, doctor în medicină, conferențiar cercetător, IMSP Institutul Mamei și Copilului

Vasilos Liubov – doctor habilitat în medicină, profesor universitar, Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu”

Iavorschi Constantin – doctor habilitat în medicină, profesor universitar, IMSP Institutul de Ftiziopneumologie „Chiril Draganiuc”

Rașcova Valentina – doctor în medicină, conferențiar universitar, IMSP Institutul Mamei și Copilului

Gorelco Tatiana – doctor în medicină, IMSP Institutul Mamei și Copilului

Susținerea va avea loc la **26 iulie 2013, ora 14⁰⁰**, în ședința Consiliului științific specializat D 53.14.00.09-15 din cadrul IMSP Institutul Mamei și Copilului (Republica Moldova, or. Chișinău, str. Burebista 93).

Teza de doctor și autoreferatul pot fi consultate la biblioteca IMSP Institutul Mamei și Copilului și la pagina web a CNAA (www.cnaa.md).

Autoreferatul a fost expediat la **25 iunie 2013**.

Secretar științific al Consiliului științific specializat:

doctor în medicină, conferențiar cercetător

Cojocaru Ala

Conducător științific:

doctor habilitat în medicină, profesor universitar

Șciuca Svetlana

Autor:

Adam Ianoș

© Adam Ianoș, 2013

REPERELE CONCEPTUALE ALE CERCETĂRII

Actualitatea temei. Boala de reflux gastroesofagian (BRGE) este printre cele mai frecvente dereglări motorii ale tractului digestiv superior, iar în structura de afecțiuni digestive înregistrate la vârsta de copil aceasta constituie 18-25% [1]. În ultimele decenii ale secolului trecut, cercetările științifice ce vizau BRGE erau axate preponderent pe analiza particularităților anatomo-fiziologice și a mecanismelor de reglare neuro-endocrină a segmentului esofagogastric, pe studiul aspectelor diagnostice și de tratament al complicațiilor refluxului gastroesofagian [2].

Actualmente, datorită perfectării metodelor diagnostice ale BRGE, se conturează verigile patogenice posibile în declanșarea manifestărilor extradigestive ale refluxului gastroesofagian. Sunt descrise o serie de manifestări atipice ale BRGE, cu evidențierea sindromului bronhopulmonar, otorinolaringologic, stomatologic, cardiologic, dintre care pe primul loc se plasează cel cu localizare în sistemul respirator, cu accent pe interrelația cu astmul bronșic. În literatura pediatrică de specialitate, este relatată asocierea BRGE la copii cu astmul bronșic în 7-65% cazuri [3, 4, 5].

Descrierea situației în domeniul de cercetare și identificarea problemelor de cercetare. Datele științifice privind BRGE și astmul bronșic ne permit să constatăm că aceste maladii sunt multifactoriale, iar în cadrul comorbidității lor sunt implicate mecanisme patogenetice complexe, mai puțin studiate în domeniul unor specialități conexe [6].

Până în prezent, sunt relatate abordări diverse ale principiilor terapiei complexe a BRGE comorbidă astmului bronșic. Rămâne discutabilă problema eficienței tratamentului antisecretor administrat pacienților cu BRGE pentru ameliorarea simptomatologiei respiratorii și controlul mai eficient al astmului bronșic [3, 7]. Există foarte puține studii randomizate, placebo controlate referitor la terapia de durată cu inhibitori ai pompei de protoni (IPP) la pacienții cu BRGE comorbidă astmului bronșic care ar elucida aspectul calității vieții pacienților. Mulți savanți evidențiază importanța utilizării chestionarului privind calitatea vieții copiilor cu astm (PAQLQ - *The Paediatric Asthma Quality of Life Questionnaire*), propus de E. Juniper pentru evaluarea calității vieții în raport cu sănătatea pacienților cu astm bronșic [8], dar acesta este destul de modest implementat în elaborările științifice contemporane.

În acest context, s-a impus necesitatea prezentului studiu științific fundamental pentru cercetarea mecanismului de interacțiune a formelor clinico-endoscopice distincte ale BRGE cu caracterul evolutiv al astmului bronșic la copii, precum și pentru aprecierea eficienței medicației antisecretorii în tratamentul complex al BRGE comorbidă astmului bronșic, prin monitorizarea clinico-paraclinică și evaluarea calității vieții pacienților. Astfel, se va asigura suportul științific necesar pentru optimizarea managementului terapeutic al acestor comorbidități la copii.

Scopul lucrării:

Evaluarea conexiunii clinico-patogenice dintre boala de reflux gastroesofagian și astmul bronșic la copii în vederea optimizării managementului terapeutic.

Obiectivele tezei:

1. Aprecierea impactului patern al factorilor de risc la copiii cu BRGE asociată astmului bronșic.
2. Studiul variabilității manifestărilor digestive și extradigestive la copiii cu BRGE asociată astmului bronșic.
3. Evaluarea particularităților explorative endoscopice, pH-metrice și morfologice ale esofagului la copiii cu BRGE comorbidă astmului bronșic.
4. Aprecierea indicilor funcționali respiratori și imunologici la copiii cu astm bronșic asociat BRGE, elucidarea rolului BRGE în persistența sindromului bronhoobstructiv.
5. Studiul eficacității medicației antisecretorii în tratamentul complex al BRGE comorbidă astmului bronșic în vederea optimizării managementului terapeutic.

Metodologia cercetării științifice. Pentru realizarea studiului de față a fost utilizată metodologia cercetărilor epidemiologice analitice, prin combinarea a două tipuri de studii: studiul de tip caz-control și studiul clinic randomizat, dublu orb, placebo controlat. Metodele de investigare au fost generale: chestionare anamnestică, examen medical complex, cercetarea documentației medicale a copiilor, metode instrumentale de investigare funcțională și morfologică, imunologică, și metoda de cercetare specială – studierea calității vieții copiilor cu astm bronșic comorbid BRGE utilizând chestionarul PAQLQ.

Noutatea și originalitatea științifică. Studiul, realizat în premieră, a permis identificarea conexiunilor dintre expresia clinico-paraclinică a bolii de reflux gastroesofagian și caracterul evolutiv al astmului bronșic la copii. În cadrul lui s-a demonstrat că în cazul conexiunii acestor maladii evoluția astmului bronșic este mai severă, iar calitatea vieții pacienților – mai scăzută.

Prin analiza detaliată a factorilor de risc predispozanți, favorizanți endogeni și exogeni s-a specificat contribuția semnificativă a antecedentelor perinatale, a afecțiunilor SNC și patologiei digestive asociate în realizarea formei clinico-endoscopice a BRGE la copiii cu astm bronșic.

În premieră, în baza examenului endoscopic și pH-metriei gastroesofagiene 24 ore, s-a demonstrat rolul refluxului gastroesofagian cu conținut alcalin în inițierea sindromului bronhoobstructiv la copiii cu astm bronșic și inducerea formei erozive și nonerozive ale BRGE.

Au fost elucidate particularitățile morfopatologice ale segmentului esogastric la copiii cu astm bronșic asociat BRGE, s-a confirmat prezența gastroesofagitei de reflux cu eozinofilie, a

cărei activitate este în funcție de gravitatea astmului bronșic și sporește odată cu avansarea severității acestuia.

Pentru prima dată, s-a realizat un studiu randomizat dublu orb placebo controlat cu evaluarea eficienței terapiei cu IPP, în evoluția astmului bronșic comorbid BRGE. Utilizarea chestionarului de apreciere a calității vieții la copiii cu astm bronșic (PAQLQ) a demonstrat că acest tratament contribuie la ameliorarea parametrilor subiectivi ai calității vieții pacienților, concomitent cu redresarea semnificativă a manifestărilor clinice, îmbunătățirea indicilor funcției respirației externe și diminuarea gradului de sensibilizare alergică.

Problema științifică soluționată în teză. Problema științifică soluționată în teză este identificarea factorilor de risc biologici și sociali care contribuie la realizarea fenotipică a bolii de reflux gastroesofagian la copiii cu astm bronșic, elucidarea mecanismelor clinico-patogenice complexe de interacțiune a acestor maladii, ceea ce a permis elaborarea măsurilor de profilaxie, diagnosticul precoce și optimizarea managementului terapeutic în aceste comorbidități.

Semnificația teoretică a cercetării. Studiul științific a adus o contribuție importantă în elucidarea interacțiunii complexe etiopatogenice între forma clinico-endoscopică a BRGE și caracterul evolutiv al astmului bronșic la copii. A fost confirmată acțiunea sinergică a antecedentelor familiale, factorilor biologici și sociali în realizarea fenotipică a BRGE la copiii cu astm bronșic. În premieră pentru cercetările autohtone, în cadrul unui singur studiu, a fost realizată evaluarea complexă a eficienței terapiei cu IPP în evoluția astmului bronșic comorbid BRGE, apreciindu-se și aspectul calității vieții acestor pacienți. A fost demonstrat rolul RGE alcalin ca factor declanșator și amplificator al sindromului bronhoobstructiv la copiii cu astm bronșic. S-a elucidat aspectul histopatologic al gastroesofagitei de reflux cu eozinofilie ca "marker" al severității astmului bronșic.

Rezultatele studiului constituie un suport științific pentru elaborarea măsurilor eficiente de prevenție și tratament al BRGE la copiii cu astm bronșic.

Valoarea aplicativă a lucrării. Estimarea rolului factorilor de risc predispozanți și favorizanți în debutul BRGE la copiii cu astm bronșic permite elaborarea și implementarea precoce, în condiții de asistență medicală primară a unor măsuri profilactice sau curative de minimizare a riscului de dezvoltare a BRGE. Precizarea factorilor de risc ce contribuie la morbiditatea crescută prin BRGE la diferite vârste ale copilului impune aplicarea măsurilor selective, orientate spre excluderea acestor influențe negative din anturajul rezidențial și ocupațional al copilului.

Protocolul de diagnostic al BRGE asociată astmului bronșic prevede evaluarea clinico-anamnestică și explorativă complexă, cu accent pe examenul endoscopic și pH-metria

gastroesofagiană diurnă. Utilizarea investigației morfopatologice a biotatului gastroesofagian poate furniza informații suplimentare despre leziunile minime ale mucoasei esofagiene caracteristice BRGE fără esofagită, iar aprecierea gradului de infiltrație cu eozinofile al mucoasei gastroesofagiene este un indicator util în evaluarea riscului evoluției complicate a astmului bronșic. Implementarea pH-metriei gastroesofagiene 24 ore în condițiile unei clinici specializate permite diagnosticul cert al BRGE, iar calculul indicelui simptomatic va permite aprecierea rolului refluxului gastroesofagian în inițierea și perpetuarea sindromului bronhoobstructiv la copiii cu astm bronșic.

Utilizarea chestionarului PAQLQ pentru aprecierea eficienței IPP în conduita terapeutică a BRGE asociată astmului bronșic a permis justificarea beneficiilor acestei terapii în ameliorarea calității vieții pacienților și argumentează prescrierea remediilor antisecretorii în managementul terapeutic al acestor comorbidități.

Chestionarul PAQLQ este un suport util pentru măsurarea funcționalității fizice, emoționale și ocupaționale a copiilor cu astm bronșic, de aceea este rațional ca medicul practician să-l folosească în evaluarea eficienței controlului astmului bronșic asociat BRGE și în scopul aprecierii criteriilor psiho-sociale de ameliorare a calității vieții pacienților.

Rezultatele științifice principale înaintate spre susținere

1. La copiii cu astm bronșic asociat BRGE sindromul bronhoobstructiv debutează mai devreme, are o prezență preponderent nocturnă și se caracterizează prin persistența mai îndelungată a diminuării funcției respirației externe, comparativ cu copiii cu astm bronșic neasociat BRGE.
2. Realizarea formei clinico-endoscopice a BRGE la copiii cu astm bronșic este influențată de contribuția semnificativă a antecedentelor din perioada prenatală, a afecțiunilor SNC și patologiei digestive asociate.
3. Exacerbarea astmului bronșic este asociată acutizării BRGE, confirmată prin creșterea timpului de expoziție și a numărului de refluări gastroesofagiene patologice, ce corelează indirect cu indicii funcției respirației externe.
4. Agresiunea refluatului gastroesofagian asupra mucoasei esofagiene intervine în perioada diurnă prin majorarea numărului de refluxuri acide și alcaline patologice, iar în perioada nocturnă prin prelungirea semnificativă a *clearance*-ului esofagian.
5. Tratatamentul asociat cu inhibitorul pompei de protoni *Lansoprazol* al copiilor cu BRGE comorbidă astmului bronșic contribuie la redresarea semnificativă a manifestărilor clinice, îmbunătățirea indicilor funcției respirației externe și diminuarea gradului de sensibilizare alergică concomitent cu ameliorarea scorului indicatorilor calității vieții apreciat cu ajutorul chestionarului PAQLQ.

Implementarea rezultatelor științifice. Elaborările studiului au fost implementate în programele didactice ale Departamentului Pediatrie al USMF "Nicolae Testemițanu" și în activitatea practică a specialiștilor secțiilor de alergologie, pulmonologie și gastrologie ale IMSP Institutul Mamei și Copilului, contribuind la procesul de diagnosticare și optimizare a asistenței curative, la managementul terapeutic eficient al copiilor cu BRGE comorbidă astmului bronșic. În serviciul endoscopic pediatric au fost implementate recomandările privind diagnosticul precoce al BRGE. Materialele studiului vor fi incluse în Recomandările metodice „BRGE la copiii cu astm bronșic: actualități, aspecte clinico-diagnostice și managementul terapeutic eficient”, care sunt acum în proces de elaborare.

Aprobarea rezultatelor. Materialele tezei au fost prezentate la diferite foruri științifice naționale și internaționale: Conferința de Ftiziopneumologie din R. Moldova (Chișinău, 13 septembrie 2007); Congresul II Francofon de alergologie (Paris, Franța, 11-13 aprilie 2007); Congresul XXVI al Academiei Europene de Alergologie și Imunologie clinică (Barcelona, Spania, 2008); conferințele științifice anuale ale colaboratorilor și studenților, Zilele Universității USMF "Nicolae Testemițanu" (2008, 2011); ședința Societății Pediatrilor din Moldova "Ziua internațională a Astmului Bronșic" (Chișinău, 15 aprilie 2011); ședința Societății Endoscopiștilor din Moldova "Aspecte clinico-diagnostice ale BRGE la copiii cu astm bronșic" (Chișinău, 4 mai 2012); Congresul XX al Societății Europene de Pneumologie (Viena, Austria, 2012); Conferința științifico-practică națională cu participare internațională "Maladii bronhoobstructive la copii" (Chișinău, 27 aprilie 2012); Congresul XXXI al Academiei Europene de Alergologie și Imunologie clinică (Geneva, Elveția, 2012).

Teza a fost discutată și aprobată în cadrul ședinței Departamentului Pediatrie al USMF "Nicolae Testemițanu" din 01.11.2012 (proces verbal nr.3) și la ședința Seminarului Științific de Profil Pediatrie al IMSP Institutul Mamei și Copilului din 24.04.2013 (proces verbal nr.4).

Publicații la tema tezei. Rezultatele obținute sunt publicate în 17 lucrări științifice, dintre care: 5 articole în reviste științifice naționale (2 lucrări fără coautori), 1 articol în culegeri naționale și 11 teze ale comunicărilor prezentate la foruri științifice naționale și internaționale.

Volumul și structura tezei. Teza este expusă pe 123 pagini text de bază, tehnoredactate la calculator, și conține: introducere, rezumatele în limbile română, rusă și engleză, revista literaturii (capitolul I), materiale și metode de cercetare (capitolul II), 2 capitole cu rezultate și

discuții, concluzii, recomandări practice. Bibliografia include 208 titluri. Lucrarea este ilustrată cu 28 de tabele, 45 de figuri și conține 11 anexe.

Cuvinte-cheie: boală de reflux gastroesofagian, astm bronșic, factori de risc, calitatea vieții, studiu clinic randomizat.

CONȚINUTUL TEZEI

1. ACTUALITĂȚI ÎN BOALA DE REFLUX GASTROESOFAGIAN ASOCIATĂ ASTMULUI BRONȘIC LA COPII

Acest compartiment este dedicat analizei literaturii de specialitate care se referă la studiile epidemiologice ale BRGE sau care reflectă viziunile asupra interconexiunilor posibile între BRGE și astmul bronșic asociat acestuia la vârsta de copil. Este prezentată variabilitatea manifestărilor digestive și extradigestive ale BRGE, inclusiv evoluția atipică la copiii cu astm bronșic. Sunt trecute în revistă realizările medicinei moderne în diagnosticul BRGE, în special rezultatele studiilor privind eficiența tratamentului BRGE la copiii cu astm bronșic conform criteriilor medicinei bazate pe dovezi. S-a studiat utilitatea chestionarului calității vieții la copiii cu astm bronșic (PAQLQ), care oferă posibilitatea aprecierii complexe a aspectelor funcționalității fizice, emoționale, ocupaționale și sociale a pacienților. Sunt expuse liniile directe ale noilor cercetări științifice pe acest compartiment, problemele ce urmează să fie soluționate, se argumentează necesitatea inițierii acestui studiu care abordează interdependența evolutivă dintre forma clinico-endoscopică a BRGE și astmul bronșic la copii în vederea optimizării conduitei clinice și managementului terapeutic.

2. MATERIALUL ȘI METODELE DE CERCETARE

Studiul a fost realizat în cadrul secțiilor de alergologie, pneumologie și gastrologie ale IMSP Institutul Mamei și Copilului pe parcursul anilor 2008-2012. Diagnosticul astmului bronșic s-a pus conform criteriilor indicate în Protocolul Clinic Național ”Astmul bronșic la copii” [9]. Diagnosticul de BRGE a fost stabilit în baza criteriilor recomandate de Protocolul Clinic Național ”Refluxul gastroesofagian la copil” [10].

Pentru realizarea scopului și a obiectivelor lucrării în cauză, s-a utilizat drept protocol metodologic efectuarea a două procedee complexe de cercetare: studiul analitic caz-control și studiul clinic randomizat (Figura 2.1).

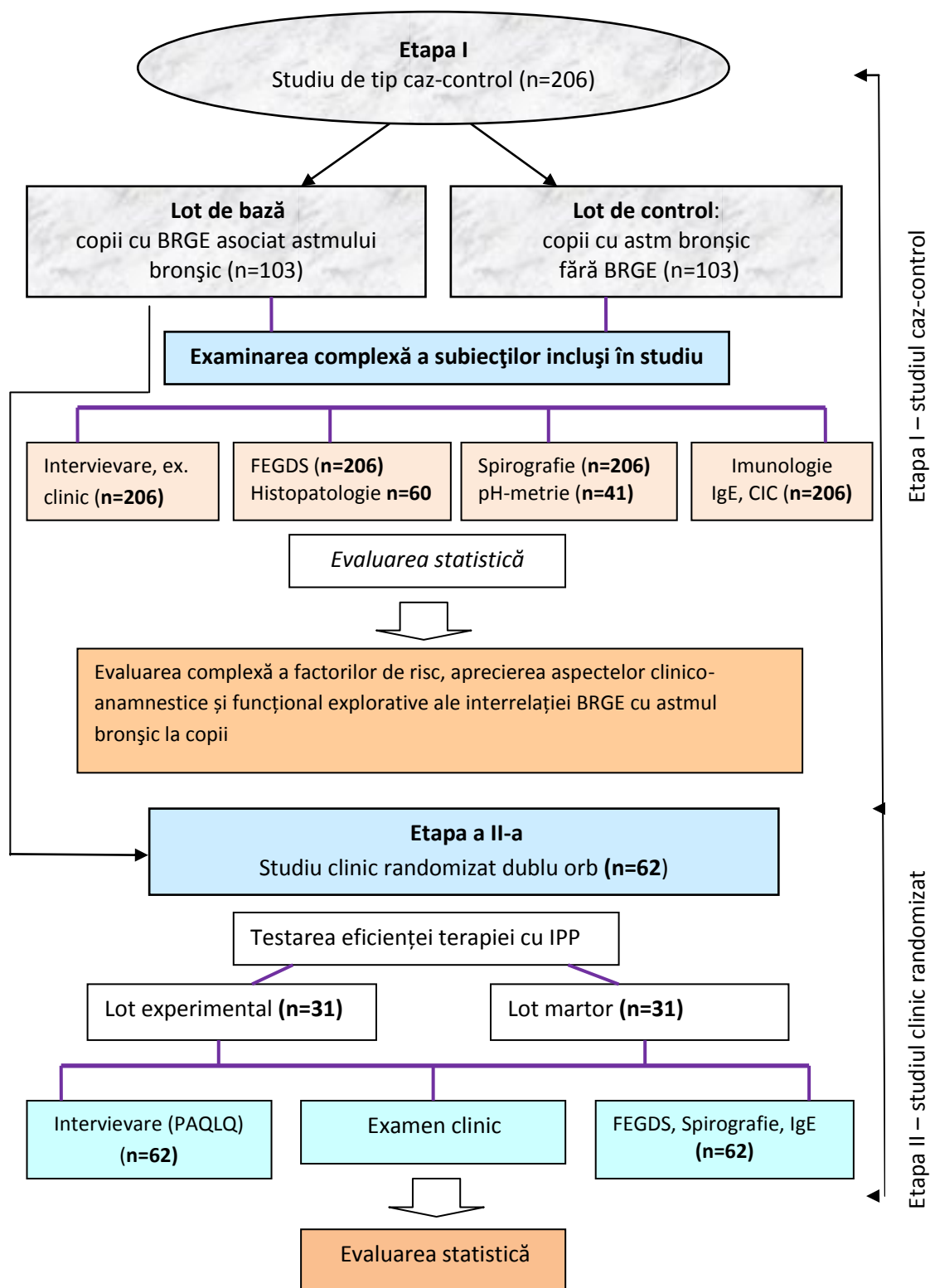


Fig. 2.1 Designul cercetării

Eșantionul reprezentativ a fost determinat separat pentru fiecare etapă de cercetare: etapa caz-control și etapa clinică. Eșantionul general al studiului: 242 copii eligibili cu vârsta 7-17 ani.

I. *Studiul caz-control.* Au fost chestionați 242 copii cu astm bronșic persistent pentru elucidarea prezenței simptomelor digestive caracteristice BRGE. La 139 copii (57,4%) s-a confirmat BRGE. Au consimțit de a participa în studiu 206 copii. Constituirea loturilor: lotul de bază 103 copii cu astm bronșic comorbid BRGE, lotul de control – 103 copii cu astm bronșic fără BRGE. *Criterii de includere în studiul caz-control au fost:* vârstă copiilor 7-17 ani, diagnosticul de astm bronșic persistent existent minimum 2 ani. *Criterii de exclude:* asocierea malformațiilor congenitale pulmonare, esogastrice; prezența altor afecțiuni cronice bronhopulmonare asociate cu sindromul bronhoobstructiv (fibroză chistică, bronșită cronică obstructivă, displazii bronhopulmonare); antecedente intervenționale chirurgicale pe sistemul digestiv și respirator; prezența tumorilor maligne; refuzul părinților.

II. *Studiul clinic randomizat.* Au fost selectați 62 copii eligibili din cei 103 copii cu BRGE comorbidă astmului bronșic (lotul de bază la etapa studiului caz-control) pentru testarea eficienței inhibitorului pompei de protoni *Lansoprol*. Constituirea loturilor: lotul experimental – 31 copii care au urmat tratament cu preparatul antisecretor (IPP) ”*Lansoprol*” (Nobel, Turcia) 1 mg/kg/zi pe o perioadă de 3 luni, lotul martor – 31 copii cărora li s-a administrat placebo pentru aceeași perioadă de timp. Eficacitatea tratamentului la distanță a fost evaluată prin metoda observațională, pacienții fiind invitați în clinică și investigați conform orarului prestabilit. *Criterii de includere în studiul clinic randomizat "dublu orb" placebo controlat:* vârstă 7-17 ani; diagnostic confirmat de BRGE asociată astmului bronșic moderat sau sever persistent; lipsa controlului sau control parțial al astmului bronșic pe fondul terapiei cu corticosteroizi inhalatori (conform criteriilor GINA 2009) existent minimum 2 ani. *Criterii de exclude:* prezența formelor ușoare ale astmului bronșic; astmul bronșic controlat; refuzul de a participa în experiment.

Metodele de investigare aplicate pe itinerarul cercetării

Metode de intervievare. *Chestionar clinico-anamnestic* structurat pentru fiecare etapă a cercetării (caz-control și clinic randomizat) completat prin metoda de interviu standard, transferul de informație, metoda observației la patul pacientului, la fel și evidența de durată la intervale anumite de timp după externare sau în timpul internărilor repetate. *Chestionarul calității vieții la copilul cu astm bronșic (PAQLQ)* cu ajutorul căruia s-a măsurat funcționalitatea fizică, emoțională, ocupațională și socială a copiilor suferinzi de astm bronșic.

Metode instrumentale. *Examenul endoscopic* s-a efectuat în secția de endoscopie a IMSP IMȘIC cu endoscop pediatric model Olympus GIF XQ 20, în diagnosticul endoscopic al

esofagitei de reflux s-a utilizat clasificarea J. Navaro, 2000. *Examenul histopatologic* al mucoasei gastroesofagiene s-a efectuat în laboratorul științific de morfopatologie al IMSP IMșiC. Cercetările histopatologice au permis evidențierea leziunilor mucoasei esofagiene induse de reflux, aprecierea extensiei acestora, vizualizarea gradului și componenței infiltratului inflamator, utilizându-se clasificarea Black D.D. et al. *Examenul pH-metric gastroesofagian 24 ore* s-a efectuat cu pH-metrul portabil «Гастроскан-24». Au fost analizați parametrii aprobați după *DeMeester*, inclusiv durată totală a pH<4,0%; durată pH<4,0% în poziție verticală; durată pH<4,0% în poziție orizontală, numărul total de refluxuri (n)>47. *Examenul spirometric* a permis aprecierea funcției respirației externe și s-a efectuat în secția de diagnostic funcțional a IMSP IMșiC cu spirometrul „Autospiro Pal” (Japonia). *Aprecierea concentrației serice a IgE, IgA, IgM, IgG* s-a efectuat prin metoda imunoenzimatică.

La analiza statistică a rezultatelor s-a aplicat metoda statisticii descriptive, calculându-se raportul probabilităților și riscul atribuibil. Pentru stabilirea gradului de corelație între parametrii analizați s-a calculat coeficientul *Pearson* (r_{xy}). Argumentarea inexistenței diferențelor statistice semnificative între loturi s-a efectuat prin analiza bivariată cu aplicarea testului neparametric Mann-Whitney și a testului Wilcoxon, utilizând programele Statistica 13.0 (Statsoft Inc), componenta EXCEL a suitei Microsoft Office și Epi Info 3.5.3 (CDC) cu ajutorul funcțiilor și modulelor acestora.

3. ESTIMAREA FACTORILOR DE RISC ȘI A PARTICULARITĂȚILOR CLINICO-DIAGNOSTICE ȘI EVOLUTIVE ALE BOLII DE REFLUX GASTROESOFAGIAN LA COPIII CU ASTM BRONȘIC

3.1. Estimarea factorilor de risc ai bolii de reflux gastroesofagian

În cadrul actualului studiu s-a evaluat rolul factorilor de risc predispozanți, favorizanți și cauzali asupra dezvoltării BRGE la copiii cu astm bronșic. Factorii predispozanți de risc au fost elucidati studiind antecedentele eredocolaterale către anumite afecțiuni, fiind atestați prin prezența afecțiunilor cronice ale tractului digestiv superior la părinții și rudele de gradul II (unchi, mătuși) ale acestor copii. S-a constatat un raport al riscurilor de 17,54 (95% ÎI: 3,88-45,3; p<0,001) la prezența BRGE la mamele acestor copii, de 6,6 (95% ÎI: 1,36-14,2; p<0,01) la prezența BRGE la tații lor și de RP=5,02 (95% ÎI: 1,69-15,9; p<0,01) la atestarea BRGE la rudele de gradul II.

Printre factorii de risc endogeni ce acționează în perioada prenatală cu impact negativ veridic statistic în dezvoltarea BRGE se numără prezența la mamă a anemiei fierodeficitare în

timpul sarcinii (RP=2,42; 95% Î: 1,32-4,43; p<0,05), iminența de naștere prematură (RP=2,68; 95% Î: 1,09-6,72; p<0,05), stresul din timpul sarcinii (RP=3,26; 95% Î: 1,76-6,07; p<0,001), hipoxia fetală cronică (RP=2,4; 95% Î: 1,04-5,23; p<0,05) și cei din perioada postnatală: copil născut macrosom (RP=5,42; 95% Î: 1,08-16,09; p<0,05), encefalopatia perinatală (RP=2,29; 95% Î: 1,26-4,17; p<0,01) [11].

Concomitent cu analiza factorilor de risc prenatali, a fost studiat un șir de factori endogeni la copiii de vârstă școlară. Pe primele poziții la acești copii s-a plasat patologia tractului digestiv, dintre care prevala gastroduodenita cronică (RP=10,1; 95% Î: 5,18-19,7; p<0,001), fiind diagnosticată la 87 copii (84,5±3,57%) din lotul de studiu versus 36 copii (35,0±4,70%) în lotul de control. Pe poziția secundă s-a clasat refluxul duodenogastric cu o frecvență de 26,2±4,33% în lotul de bază și de numai 3,9±1,90% la copiii din lotul de control (RP=8,79; 95% Î: 2,77-31,1; p<0,001). Aprecierea parametrilor dezvoltării fizice la copiii incluși în studiu ne-a confirmat ipoteza despre rolul obezității la copil în inducerea BRGE. Astfel, copii supraponderali și obezi cu vârsta 12-17 ani au fost diagnosticați de 5 ori mai frecvent în lotul de bază (10,7±3,04%), comparativ cu 1,94±1,36% în lotul de control (p<0,05), iar raportul șanselor la acești copii de a dezvolta BRGE crește semnificativ (RP=6,03; 95% Î: 1,3-27,96; p<0,05). Majoritatea copiilor obezi (72,8±4,38%) au fost diagnosticați cu varianta erozivă a BRGE. De asemenea, s-a apreciat că adolescenții cu talie înaltă (14,6±3,48%) din lotul de bază au un risc de 3,3 ori mai mare (RP=3,3; 95% Î: 1,15-9,47; p<0,05) pentru dezvoltarea variantei erozive a BRGE, comparativ cu semenii lor de talie normală (4,85%).

Analiza complexului de factori de risc exogeni a constatat că aproximativ 2/3 din copiii cu astm bronșic comorbid BRGE (81,6±3,82%) abuzau prin consumul produselor din tomate (RP=3,85; 95% Î: 1,97-7,63; p<0,001), fiecare al doilea (65,0±4,70%) suprasolicita tractul digestiv cu produse din citrice (RP=2,3; 95% Î: 1,27-4,21; p<0,01), fiecare al 3-lea (36,9±4,75%) cu produse bogate în grăsimi și condimentate (RP=2,28; 95% Î: 1,17-4,48; p<0,05). Este necesar de menționat și nerespectarea de către copii a unui regim alimentar corect, mai ales deprinderea de a cina târziu, după ora 20, care a fost relatată în 51,5±4,92% cazuri la copiii cu astm bronșic asociat BRGE, cu un raport al șanselor RP= 2,57 (95% Î: 1,4-4,78; p<0,01), și numai în 29,1±4,48% cazuri la copiii cu astm bronșic solitar. Acest obicei în lotul copiilor cu BRGE a fost mai frecvent înregistrat la adolescenți (56,3±4,89%), comparativ cu copiii cu vârsta 12-15 ani (34,0±4,67%) și elevii claselor primare (9,7±2,92%), cu veridicitate statistică între toate grupele de vârstă (p<0,05). Destul de frecvent adolescenții lotului de bază (79,6±3,97%) consumau băuturi cu cofeină, care sporește riscul de a dezvolta BRGE de 6 ori (RP=6,44; 95% Î: 2,2-18,8; p<0,001). Printre factorii exogeni cu pondere marcantă în geneza

BRGE la copiii lotului de studiu se atestă și modul de viață sedentar ($35,0 \pm 4,70\%$) cu $RP=2,37$ (95% Î: 1,25–4,51; %RA=14,7; $p<0,05$), comparativ cu $18,4 \pm 3,82\%$ în lotul de control ($p<0,05$). Respectiv, practicarea activă a sportului ar avea un rol protectiv la copiii cu astm bronșic în a dezvolta BRGE, diminuând acest risc cu $16,5 \pm 3,66\%$ ($RP=0,51$; 95% Î: 0,29–0,91; %RA= –16,5; $p<0,05$). Analiza stresului ca factor de risc a arătat că prezența acestuia echivala cu un raport al șanselor de aproape cinci unități ($RP=4,76$; 95% Î: 2,25–10,2; $p<0,001$).

Calculul *valorii fracției atribuibile estimează* că tratamentul eficient al anemiei la gravidă asigură o diminuare cu 21,36%, profilaxia stresului asigură o diminuare cu 28,16% din riscul dezvoltării la acești copii a BRGE. Acțiunile întreprinse tot în această perioadă pentru a preveni dezvoltarea fătului în condiții de hipoxie intrauterină și, ulterior, a encefalopatiei perinatale ar permite de a micșora cu 11,1-20,4% ponderea copiilor care dezvoltă BRGE comorbidă astmului bronșic. Alimentația naturală pe parcursul primului an de viață are un rol protectiv în dezvoltarea BRGE la copiii din lotul de studiu, reducând această pondere cu 15,5% ($RP=0,49$; 95% Î: 0,26–0,93; %RA= – 15,53; $p<0,05$).

3.2. Manifestări digestive și extradigestive în boala de reflux gastroesofagian asociată astmului bronșic

Analizând prezența diverselor simptome digestive la copiii ambelor forme ale BRGE, am constatat că cel mai frecvent simptom este cel algic abdominal, raportat în 80,6% cazuri la copiii cu esofagită de reflux și în 40,8% cazuri la copiii fără esofagită ($p<0,001$). Aplicând analiza de corelație, am stabilit o corelație liniară directă $r=0,78$ (95% Î: 0,71-0,84; $p<0,001$) între intensitatea sindromului algic abdominal și forma clinico-endoscopică a BRGE. Alt simptom cardinal al BRGE este pirozismul, care a fost relatat cu o frecvență de $69,0 \pm 4,96\%$ la copiii cu esofagită de reflux și în numai $18,8 \pm 9,76\%$ cazuri în lotul copiilor cu BRGE fără esofagită ($p<0,001$). Analiza statistică corelațională denotă prezența unei corelații pozitive puternice între expresia intensității pirozismului și gradul leziunilor esofagiene, cu $r=0,55$ (95% Î: 0,40-0,67; $p<0,001$). Această interdependență este confirmată și de studiul privind relația dintre factorul de vârstă și prezența pirozismului la copiii cu BRGE, care traduce o valoare pozitivă a indicelui de corelație pentru acești factori de $r=0,52$ (95% Î: 0,37-0,65; $p<0,001$). Respectiv, odată cu sporirea intensității pirozismului și creșterea copilului, spre vârsta pubertară și de adolescent va spori proporțional și numărul cazurilor înregistrate de BRGE cu esofagită de reflux de grad avansat.

Chestionarea copiilor cu astm bronșic din loturile de studiu a pus în evidență unele particularități ale manifestărilor respiratorii ce vizau preponderent componenta

bronhoobstructivă recurentă și caracteristicile tusei la acești copii. Cel mai frecvent simptom, la momentul examenului clinic, depistat la pacienții din loturile de studiu era *wheezing*-ul recurent și tusea spastică, menționată de 84 (81,5%) copii cu astm bronșic comorbid BRGE și 76 (73,7%) copii cu astm bronșic solitar ($p>0,05$). Studiind aspectul circadian al manifestării *wheezing*-ului, am constatat, cu semnificație statistică certă, predominarea la copiii cu astm bronșic comorbid BRGE a *wheezing*-ului nocturn, cu 42,8% (13,15% în lotul de control) cazuri, iar la copiii cu astm bronșic solitar se atestă manifestarea predominant diurnă a sindromului obstructiv, cu 68,4% (35,7% pentru lotul de bază) cazuri și o frecvență relativ echilibrată a prezenței asociate diurne și nocturne – 21,4% cazuri pentru lotul de bază și 15,78% cazuri pentru lotul de control ($\chi^2=21,37$; $gl=2$; $p<0,001$). Concomitent cu atestarea respirației șuierătoare, la 89,3±3,04% copii din lotul de bază și 75,7±4,22% din lotul control era prezentă tusea uscată ($p<0,01$; $\chi^2=5,68$). De menționat că în lotul de bază la 71,8±4,43% copii tusea uscată avea un caracter chinuitor, cu reprize frecvente, iar în lotul de control acest caracter al tusei a fost înregistrat la 35,9±4,73% copii ($p<0,001$; $\chi^2=5,68$). Remisiunea clinică a sindromului obstructiv era succedată și de remisiunea tusei, respectiv durata medie a persistenței tusei a constituit 8,8±0,16 zile, iar în lotul de control – 7,4±0,24 zile ($p<0,01$).

3.3. Caracteristica endoscopică a bolii de reflux gastroesofagian

Evaluarea endoscopică a copiilor din lotul de bază a evidențiat prezența esofagitei de reflux la 87 (84,5±3,57%) copii cu BRGE. Aspectul endoscopic al esofagitei de reflux de gradul I a fost constatat la 78 (75,7±4,22%) copii. Repartizarea esofagitei de reflux de gradul I în funcție de categoria de vârstă a copiilor, denotă o descreștere ușoară de la 31,1±4,56% cazuri pentru vârsta 7-11 ani, la 24,3±4,22% cazuri pentru copiii de 12-14 ani și 20,4±3,97% cazuri la cei de 15-17 ani. Esofagită de reflux de gradul II a fost confirmată la 9 copii (8,7±2,78%), dintre care 2 (1,9±1,36%) erau la vârsta pubertară și 7 (6,8±2,48%) erau adolescenți, neatestându-se nici un caz de esofagită de grad avansat pentru copiii din clasele primare.

Alt aspect studiat în cadrul acestei cercetări a fost aprecierea gradului leziunilor mucoasei esofagiene în funcție de severitatea astmului bronșic. Analiza statistică ne confirmă o repartizare relativ uniformă a esofagitei de reflux de gradul I la copiii cu diferit grad de severitate al astmului bronșic: 69,2% cazuri pentru astmul bronșic ușor, 77,5% cazuri – astm bronșic moderat și 75% cazuri – astm bronșic sever. Totodată, constatăm tendința de sporire a numărului de cazuri înregistrate cu leziuni mai avansate ale mucoasei esofagiene caracteristice pentru esofagita de gradul II odată cu progresarea gradului de severitate al astmului bronșic. Astfel, la copiii cu grad ușor al astmului bronșic nu se atestă prezența esofagitei de gradul II, pentru gradele mai

avansate ale astmului bronșic această pondere constituie 5,17% cazuri pentru astmul bronșic moderat și 18,75% cazuri pentru astmul sever.

Studiul interrelației leziunilor mucoasei esofagiene cu leziunile mucoasei gastroduodenale a arătat că predominau stadiile incipiente ale esofagitei de reflux (gr. I) cu modificări de tip eritematos (58,9% cazuri) ale mucoasei gastrice, succedate de gastrita de reflux biliară – cu 28,2% cazuri, și gastrita de tip hiperplazic – cu 15,5% cazuri. Pentru esofagita de reflux de gradul II, leziunile mucoasei gastrice erau reprezentate în egală măsură ca modificări de tip eritematos, de reflux biliar și forma hiperplazică [12].

3.4. Valorificarea pH-metriei în diagnosticul bolii de reflux gastroesofagian

Stabilirea interrelației dintre astmul bronșic și BRGE s-a efectuat prin aprecierea indicelui simptomatic, care reprezintă totalitatea simptomelor ce s-au asociat cu episoadele de reflux gastroesofagian (primele 5 minute de la inițierea refluxului), raportat la totalitatea simptomelor înregistrate pe parcursul examenului pH-metric. Analiza statistică indică prezența la $35 \pm 3,6\%$ din copiii cu reflux acid patologic a unui indice simptomatic de 46% pentru episoadele de *weezing* sau tuse chinuitoare, și că la $56 \pm 4,8\%$ din copii acest indice atinge valori de 78% la prezența pirozisului, regurgitațiilor acide sau sindromului algic abdominal. În lotul copiilor cu reflux alcalin patologic, se constată, la fiecare al patrulea copil ($25 \pm 2,3\%$), o valoare a indicelui simptomatic de 32% pentru manifestări bronhoobstructive (veridicitate statistică comparativ cu lotul cu reflux acid; $p < 0,05$) și un nivel de 56% al acestui indice la fiecare al doilea copil ($51,6 \pm 3,8\%$) cu sindrom dispeptic (regurgitații alcaline, eructații) sau sindrom algic abdominal ($p > 0,05$). De menționat că în ambele loturi de copii manifestările bronhoobstructive asociate refluxurilor gastroesofagiene erau repartizate în proporție de 64,3% pe parcursul zilei și 35,7% nocturne, fapt ce corelează și cu indicii de frecvență. Astfel, numărul de refluxuri acide în clinostatism a fost de $105,9 \pm 12,71$, iar în ortostatism de 2 ori mai mic ($49,4 \pm 7,98$) și $151,6 \pm 25,11$ în clinostatism și $66,1 \pm 10,39$ pentru refluxuri alcaline. Acest aspect al indicelui simptomatic denotă prezența la fiecare al 3-lea copil cu astm bronșic asociat refluxului acid patologic și la fiecare al patrulea cu reflux alcalin patologic a unei legături semnificative clinic cu simptomele bronhoobstructive.

Analiza statistică a indicelui *clearance*-ului esofagian, care caracterizează durata de expunere a mucoasei esofagiene la conținutul acid sau alcalin gastric, a evidențiat diminuarea acestui timp în ambele loturi de copii, atingând în medie $36'08'' \pm 2'15''$ pentru refluxul acid patologic și $18'23'' \pm 4'06''$ la prezența refluatului alcalin, cu o diferență statistic semnificativă între valori ($p < 0,001$). Comparând timpul de decontaminare esofagiană pe parcursul zilei sau

noapții, am constatat o majorare a *clearance*-ului esofagian nocturn ce atinge valori de 46'12"±3'18" pentru refluxul acid și 24'32"±3'17" pentru refluxul alcalin, iar refluxurile diurne aveau media 24'17"±1'36" la prezența refluxului acid și 12'05"±4'22" pentru refluxul alcalin (în ambele cazuri $p < 0,01$).

Procesarea indicatorilor de frecvență ai pH-metriei efectuată la pacienți în perioada de exacerbare a astmului bronșic în comparație cu perioada de remisiune ne indică creșterea statistic semnificativă a numărului total de refluxuri cu conținut acid sau alcalin patologic în faza necontrolată a astmului bronșic. Astfel, s-au înregistrat 277,5±40,29 refluxuri alcaline sumar în clinostatism și ortostatism față de 58,3±4,55 ($p < 0,05$) în perioada de remisiune și 179,6±25,89 refluxuri acide sumar în clinostatism și ortostatism față de 87,4±7,43 refluxuri la controlul astmului bronșic ($p < 0,05$). Indicii de frecvență analizați în contextul severității astmului bronșic denotă tendința de sporire a numărului de episoade de reflux acid și alcalin patologic odată cu avansarea gradului de severitate al astmului bronșic. Pentru copiii cu astm bronșic ușor acest indice a constituit 82,0±5,81 episoade de reflux acid și 92,4±10,21 episoade de reflux alcalin, în timp ce în lotul de copii cu astm moderat media a fost de 154,9±31,91 refluxuri acide și 304,5±48,21 episoade alcaline, iar în lotul copiilor cu astm sever – media 185,6±9,56 pentru refluxurile acide, neconstatându-se refluxul alcalin patologic la nici un copil cu astm bronșic sever (Tab. 3.1).

Tabelul 3.1. Indicii examenului pH-metric în funcție de severitatea astmului bronșic

Indicatori ai pH-metriei gastroesofagiene 24 ore	Astm ușor	Astm moderat	Astm sever	Testul ANOVA
	$\bar{X} \pm ES_1$	$\bar{X} \pm ES_2$	$\bar{X} \pm ES_3$	
Numărul total de refluxuri acide	82,0±5,81	154,9±31,91	185,6±9,56	F=0,45; gl=2; $p > 0,05$
Numărul de refluxuri acide în poziție verticală	54,5±3,80	99,4±19,58	142,2±12,55	F=0,95; gl=2; $p < 0,01$
Numărul de refluxuri acide în poziție orizontală	27,5±2,01	55,5±12,61	43,4±11,91	F=0,29; gl=2; $p > 0,05$
Numărul total de refluxuri alcaline	92,4±10,21	304,5±48,21	0	$p^1 < 0,05$
Numărul de refluxuri alcaline în poziție verticală	61,6±7,11	213,9±37,36	0	$p^1 < 0,05$
Numărul de refluxuri alcaline în poziție orizontală	30,9±4,14	90,5±15,63	0	$p^1 < 0,05$
Indice integral De Meester	21,1±7,48	24,9±5,92	75,0±35,34	F=7,28; gl=2; $p < 0,01$

Notă: p^1 – astm ușor; p^2 – astm moderat; F (Fisher) – simbolul rezultatului prin testul ANOVA

În baza rezultatelor obținute concluzionăm că la copiii cu BRGE asociată astmului bronșic are loc o intensificare a perturbărilor de motilitate a segmentului esogastric în perioada de

exacerbare a astmului bronșic exprimată prin intensificarea numărului de refluxări și prelungirea perioadei de expoziție a mucoasei esofagiene la conținutul agresiv acid sau alcalin patologic, concomitent această "colaborare" are loc și în contextul gradului de severitate al astmului bronșic [13].

3.5. Caracteristicile histopatologice ale bolii de reflux gastroesofagian

Cercetarea morfometrică a componenței infiltrației inflamatorii la nivelul mucoasei gastroesofagiene a arătat că, indiferent de forma astmului bronșic, există o corelație medie între nivelul eozinofilelor și al limfocitelor ($r=0,67$; $p<0,01$), între incidența eozinofilelor și plasmocitelor ($r=0,31$; $p<0,05$). Deoarece cele mai puternice corelații sunt indicii eozinofilelor, limfocitelor și plasmocitelor, s-a efectuat analiza regresională, care se bazează pe analiza corelațională, dar arată nu numai gradul de corelație și direcția acesteia, dar și ecuația matematică, ceea ce are importanță predictivă. Aceasta a stabilit că pentru corelația $r=0,67$ a relațiilor *incidența eozinofilelor - incidența limfocitelor* ecuația regresiei este: $y=4,677+0,5922*x$ (Figura 3.1), pentru corelația $r=0,31$ a relațiilor *incidența eozinofilelor - incidența plasmocitelor* ecuația regresiei este: $y=6,6691+0,254*x$, ceea ce are importanță predictivă pentru medicul clinician (Figura 3.2).

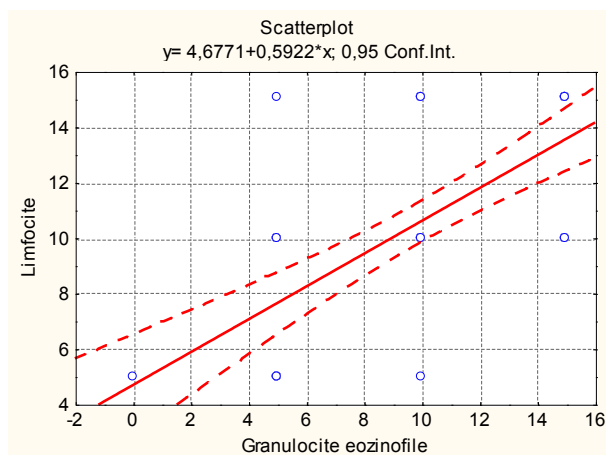


Fig. 3.1. Analiza regresională la pacienți cu astm de diversă severitate a relației incidența eozinofilelor – incidența limfocitelor

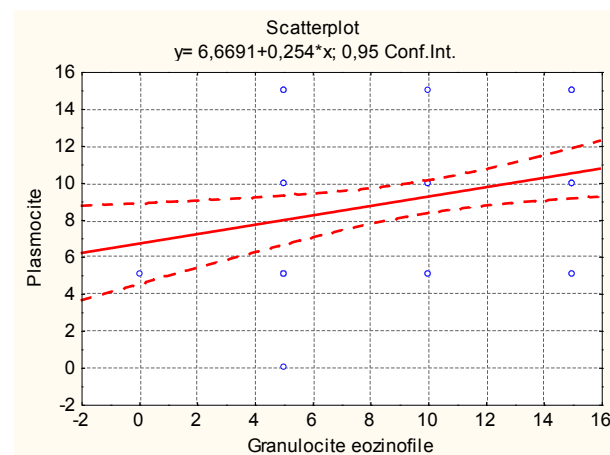


Fig. 3.2. Analiza regresională la pacienți cu astm de diversă severitate a relației incidența eozinofilelor – incidența plasmocitelor

Prin analiza clusteriană pe k-medii, care este o procedură statistică multidimensională ce implică colectarea datelor și repartitia acestora în grupuri relativ uniforme în baza distanțelor euclidiene, s-a stabilit că în cadrul celor 3 clustere formate, cea mai bună capacitate de diferențiere a avut-o indicele 2 (eozinofile) (Figura 3.3). Spre deosebire de acesta, în lotul martor, cea mai bună capacitate de diferențiere în clustere a avut-o indicele 4 (plasmocitele) (Figura 3.4). Astfel, analiza clusteriană pe k-medii a stabilit că în biopstatele copiilor cu astm

bronșic și reflux gastroesofagian prezența eozinofilelor are rol de marker al evoluției astmului bronșic, fiind un indicator important în monitorizarea acestei categorii de pacienți.

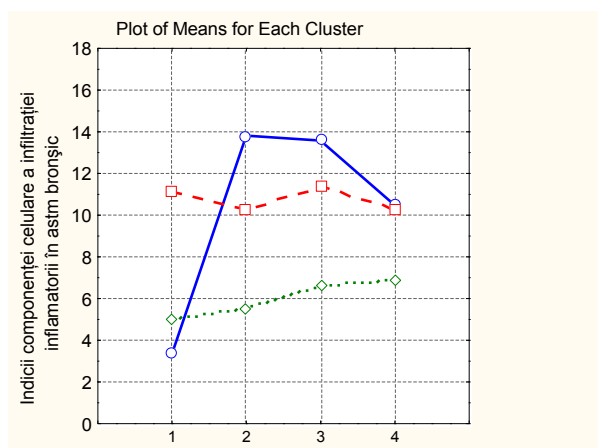


Fig. 3.3 Analiza clusteriană pe k-medii a componentelor celulare în astm bronșic asociat BRGE, unde 1 – neutrofile, 2 eozinofile, 3 – limfocite, 4 – plasmocite

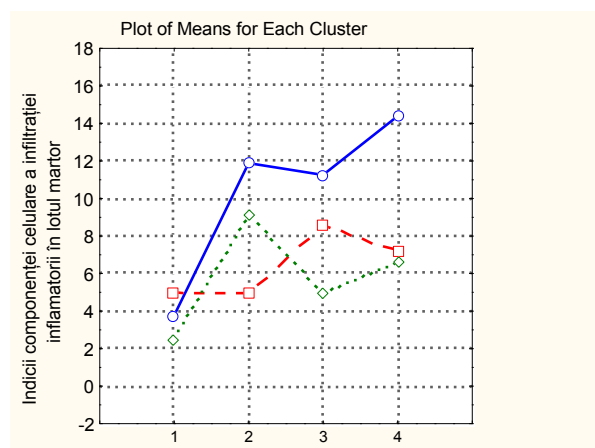


Fig. 3.4 Analiza clusteriană pe k-medii a componentelor celulare în astm bronșic solitar, unde 1 – neutrofile, 2 – eozinofile, 3 – limfocite, 4 – plasmocite

Pentru valorificarea acestui marker am elaborat o scară a gastroesofagitei de reflux cu eozinofilie, unde am stabilit că gradul 1 – indică modificări ușoare (decelarea până la 5 elemente), gradul 2 – modificări moderate (până la 10 elemente), gradul 3 – modificări pronunțate (până la 15 elemente), ce corelează cu gravitatea astmului bronșic ($r=0,39$; $p<0,05$).

3.6. Caracteristica funcției respirației externe

Evaluarea indicilor funcției respirației externe la copiii din loturile de studiu pune în evidență o reducere semnificativă ($p<0,05$) a FEV_1 la copiii cu astm asociat BRGE ($63,1\pm 1,85\%$) în raport cu valoarea indicelui respectiv la pacienții cu astm solitar ($69,3\pm 1,61$), fapt care impune de a atribui BRGE un impact negativ asupra severității tulburărilor respiratorii în context de astm bronșic (Tab.3.2).

Tabelul 3.2. Evaluarea indicilor spirometrici la copiii loturilor de studiu ($M \pm m\%$)

Indicii spirometrici	Lotul de bază	Lotul de control	p
FVC, %*	65,3±1,7	68,6±1,51	p>0,05
FEV ₁ , %*	63,1±1,85	69,3±1,6	p<0,05
IT, %*	87,3±1,57	90,2±1,11	p>0,05
FEF ₂₅₋₇₅ , %*	60,3±2,57	69,3±2,67	p<0,05
PEF, %*	47,14±1,59	55,8±2,12	p<0,01
MEF ₇₅ , %*	58,5±2,22	68,04±2,72	p<0,01
MEF ₅₀ , %*	61,5±2,79	71,1±2,74	p<0,05
MEF ₂₅ , %*	67,8±3,43	79,9±3,23	p<0,05

Notă: * = % din valoarea prezisă

Analiza comparativă a FVC a relevat tendințe spre valori mai scăzute la copiii cu astm bronșic asociat BRGE ($65,3 \pm 1,7\%$) comparativ cu pacienții cu astm bronșic solitar ($68,6 \pm 1,51$) ($p > 0,05$).

Indicele FEF_{25-75} a înregistrat un declin esențial la copiii cu astm bronșic asociat BRGE până la $60,3 \pm 2,57\%$, valoare semnificativ redusă în raport cu lotul de copii cu astm bronșic solitar ($69,3 \pm 2,67\%$; $p < 0,05$). Severitatea dereglărilor obstructive, confirmate de FEF_{25-75} , indică cu certitudine o implicare patogenică a BRGE în persistența astmului bronșic și ar putea fi considerată ca o verigă etiologică importantă în dezvoltarea astmului pediatric. Prezența BRGE la copiii cu astm bronșic a fost marcată de valori semnificativ mai mici ale PEF ($47,1 \pm 1,59\%$; $p < 0,01$) decât în lotul pacienților cu astm bronșic solitar ($55,8 \pm 2,12\%$). Aceste valori confirmă o stare de exacerbare a sindromului bronhoobstructiv, agravarea astmului bronșic și lipsa de control al maladiei la copiii ce suferă și de BRGE.

Valorile MEF_{75} la copiii din lotul de bază au fost în reducere marcantă ($58,5 \pm 2,22\%$) *versus* indicii copiilor lotului martor ($68,0 \pm 2,72\%$; $p < 0,01$). Nivelul indicelui MEF_{50} este comparabil cu cel al MEF_{75} și se instalează la cifra medie de $61,5 \pm 2,79\%$ la copiii din lotul de bază *versus* $71,1 \pm 2,74\%$ la copiii cu astm bronșic solitar ($p < 0,05$). Debitul expirator maxim instantaneu la 25% din capacitatea vitală (MEF_{25}) indică aceleași tendințe, cu valori reduse semnificativ în lotul copiilor cu astm bronșic asociat refluxului gastroesofagian, egale cu $67,8 \pm 3,43\%$, comparativ cu MEF_{25} la copiii cu astm solitar – $79,9 \pm 3,23\%$ ($p < 0,05$).

3.7. Caracteristica indicilor imunologici

În patogenia astmului bronșic primordiale sunt reacțiile alergice de tip reaginic, care se realizează prin producție excesivă de imunoglobuline E. Aprecierea nivelului seric al IgE la eșantionul de studiu a determinat o diferență veridică ($p < 0,05$) prin cifre majorate la copiii cu astm bronșic asociat BRGE egale cu $501,4 \pm 52,8$ ME/ml, comparativ cu copiii cu astm bronșic solitar la care concentrația serică a IgE totale este de $349,9 \pm 36,9$ ME/ml.

Evaluarea individuală a concentrației serice a IgE la pacienții cu astm comorbid BRGE a constatat o variație de la 16 ME/ml până la 1843 ME/ml, comparativ cu copiii cu astm bronșic solitar, la care nivelul IgE totale a fost cuprins între 25 ME/ml – 1245 ME/ml.

4. OPORTUNITATEA TRATAMENTULUI ANTISECRETOR ÎN TERAPIA COMPLEXĂ A ASTMULUI BRONȘIC ASOCIAT BOLII DE REFLUX GASTROESOFAGIAN

4.1. Indicatorii de calitate a vieții la copiii cu astm bronșic asociat bolii de reflux gastroesofagian la administrarea tratamentului antisecretor

Imaginea de ansamblu a indicatorilor de calitate a vieții copilului cu astm bronșic asociat BRGE se situează la un nivel relativ mediu, scorul general obținut fiind de $3,43,5 \pm 0,21$ puncte (scala de la 1 la 7). Cel mai mic scor l-a obținut aria *Simptome* cu $3,2 \pm 0,23$ puncte, surclasată de aria *Limitarea activității* – cu $3,3 \pm 0,19$ puncte și aria *Funcția emoțională* cu o maximă de $3,8 \pm 0,24$ puncte.

Studiul calității vieții copiilor cu astm bronșic asociat BRGE la etapa postterapie a demonstrat practic o majorare dublă a scorului mediu la fiecare compartiment pentru copii în lotul în care s-a administrat medicație antisecretorie. Astfel, punctajul total s-a majorat de la $3,3 \pm 0,21$ la $6,1 \pm 0,2$, ceea ce reprezintă o creștere de + 2,8 puncte sau 45,9%. La capitolul *Limitarea activităților*, scorul calității vieții s-a ameliorat cu + 2,8 sau 47,5%; aria *Simptome* a acumulat un punctaj de + 2,9 sau 48,3%, iar *Funcțiile emoționale* au avut o creștere de + 2,6 puncte (41,9%) (Tab. 4.1).

Tabelul 4.1. Evoluția scorului PAQLQ în loturile de studiu

Indicator	Lotul experimental (n=31)					Lotul martor (n=31)				
	Până la tratament		După tratament		Testul Wilcoxon	Până la tratament		După tratament		Testul Wilcoxon*
	Me	$\bar{x} \pm ES$	Me	$\bar{x} \pm ES$		Me	$\bar{x} \pm ES$	Me	$\bar{x} \pm ES$	
Limitarea activităților	3,0	$3,1 \pm 0,20$	6,4	$5,9 \pm 0,23$	$z=4,249$; $p<0,001$	3,4	$3,6 \pm 0,27$	3,0	$3,0 \pm 0,19$	$z=2,462$; $p<0,05$
Simptome	2,8	$3,1 \pm 0,22$	6,5	$6,0 \pm 0,21$	$z=4,152$; $p<0,001$	3,4	$3,6 \pm 0,27$	2,6	$2,9 \pm 0,25$	$z=3,040$; $p<0,01$
Funcție emoțională	3,6	$3,6 \pm 0,24$	6,4	$6,2 \pm 0,18$	$z=4,184$; $p<0,01$	3,8	$4,0 \pm 0,27$	2,8	$3,2 \pm 0,25$	$z=3,784$; $p<0,001$
TOTAL	3,2	$3,3 \pm 0,21$	6,4	$6,1 \pm 0,20$	$z=4,162$; $p<0,001$	3,6	$3,7 \pm 0,24$	2,8	$3,0 \pm 0,22$	$z=3,461$; $p<0,0015$

* Z – diferența sumelor numerelor de ordine ale ambelor loturi; Me – valorile medii

Așadar, putem afirma că tratamentul asociat cu IPP lansoprazol a influențat benefic calitatea vieții copiilor cu astm bronșic asociat BRGE.

4.2. Dinamica indicilor funcției respirației externe și a indicilor imunologici

În urma administrării tratamentului asociat s-a modificat funcția respirației externe în ambele loturi de copii, totodată în lotul copiilor ce au urmat tratament cu IPP s-a constatat o ameliorare semnificativă a scorului indicilor respirației externe comparativ cu lotul cu *placebo*, unde acești parametri nu au prezentat modificări esențiale. Pentru indicii spirometrici studiați în lotul copiilor tratați cu IPP au existat diferențe statistic semnificative între volumele și fluxurile pulmonare înainte și după finalizarea studiului. Astfel, FEV la finele tratamentului a fost de $74,6 \pm 1,90\%$ (cu valori inițiale $62,3 \pm 2,46\%$, $p < 0,001$) și FEV₁ cu media $78,7 \pm 1,89\%$ (cu valori inițiale $61,5 \pm 2,36\%$, $p < 0,001$). Prin analiza indicilor de viteză și a debitelor expiratorii maxime la volume pulmonare joase constatăm o evoluție ascendentă, semnificativă și a acestor indicatori: PEF cu valori medii de $65,4 \pm 2,64\%$ (valori inițiale $48,1 \pm 2,17\%$), MEF75 cu o medie de $82,6 \pm 4,16\%$ (cu valori inițiale $57,9 \pm 3,02\%$, $p < 0,001$), MEF50 cu o medie de $89,2 \pm 3,97$ (cu valori inițiale $65,2 \pm 2,64$ $p < 0,001$) și pentru MEF25 o medie de $104,8 \pm 5,50\%$ (cu valori inițiale $73,9 \pm 4,81\%$, $p < 0,001$). Sporul mediu al indicilor volumelor pulmonare în lotul de bază a constituit $23,8\%$, iar al fluxurilor pulmonare joase – cu $39,3\%$, fiind statistic semnificative atât după testul parametric t-Student, cât și după testele neparametrice.

Valorile serice ale IgE totale în subloturile de studiu au indicat în lotul experimental o medie a IgE serice de $641,0 \pm 67,97$ ME/ml, iar media pentru lotul martor a constituit $396,2 \pm 47,64$ ME/ml. Totodată, estimarea acestor valori la finalizarea terapiei medicamentoase pentru fiecare lot separat a demonstrat o scădere considerabilă a nivelului IgE în lotul experimental, cu o medie de $481,3 \pm 36,17$ ME/ml ($p < 0,01$) și o creștere neesențială a acesteia în lotul martor, cu media de $471,2 \pm 34,89$ ME/ml ($p > 0,05$).

4.3. Evoluția dereglărilor de motilitate și a leziunilor esofagiene pe fundalul tratamentului antisecretor

La finalizarea tratamentului antisecretor prezența esofagitei s-a diminuat statistic în lotul experimental, cu o redresare a leziunilor mucoasei esofagiene de la $93,6\%$ până la tratament la $12,9\%$ după tratament ($p < 0,001$). Modificările la nivelul mucoasei gastroduodenale au avut o dinamică slab pozitivă a remisiunii endoscopice, comparativ cu cele esofagiene. În lotul experimental, numărul de copii diagnosticați cu gastrită eritematoasă s-a diminuat de la $90,32\%$ la $61,29\%$ ($p < 0,05$). În lotul martor s-a indus remisiunea gastritei eritematoase de la $77,42\%$ la $51,61\%$ din numărul de copii reexaminați ($p < 0,05$). Spre deosebire de modificările pe segmentul proximal al tubului digestiv superior, la nivelul duodenului modificări pozitive semnificative

statistic s-au înregistrat doar în lotul experimental, unde la 25,81% din copii s-a reușit inducerea remisiunii endoscopice ($p < 0,05$).

CONCLUZII GENERALE ȘI RECOMANDĂRI

Concluzii

1. Conform rezultatelor studiului prezentat, boala de reflux gastroesofagian se asociază astmului bronșic la copii în 56,1% de cazuri, inclusiv la 60,1% din aceștia simptomele digestive caracteristice BRGE au anticipat, la 26,2% au precedat diagnosticul de astm bronșic; iar în 13,59% cazuri afecțiunile au debutat concomitent. Sindromul bronhoobstructiv se declanșează mai devreme ($7,4 \pm 0,79$ luni) la copiii cu astm bronșic comorbid BRGE, comparativ cu copiii cu astm bronșic solitar ($11,9 \pm 1,34$ luni; $p < 0,001$).
2. S-a constatat că factorii de risc major ($p < 0,01$) implicați în realizarea fenotipică a BRGE asociată astmului bronșic sunt antecedentele familiale de BRGE (RP=17,54; 95% ÎÎ: 3,88-45,3), copil născut macrosom (RP=5,42; 95% ÎÎ: 1,08-16,09), encefalopatia perinatală (RP=6,33; 95% ÎÎ: 2,5-16,05). La vârsta pubertară s-a elucidat prezența unor factori de risc specifici ($p < 0,01$): gastroduodenita cronică (RP=10,12; 95% ÎÎ: 5,18-9,7), consumul băuturilor cu cofeină (RP=6,44; 95% ÎÎ: 2,2-16,8), obezitatea (RP=6,03; 95% ÎÎ: 1,88-31,3), administrarea aminophyllinei per oral (RP=4,6; 95% ÎÎ: 1,88-31,3) și stresul (RP=4,76; 95% ÎÎ: 2,25-10,2). Calculul riscului atribuit demonstrază ($p < 0,01$) că prevenirea și tratamentul afecțiunilor neurologice, respectarea unui regim alimentar echilibrat, tratamentul gastroduodenitei cronice pot diminua cu până la 1/2 morbiditatea prin BRGE (%RA=17,5-22,3%, %RA=28,4% și, respectiv, %RA=49,1%).
3. În studiul dat am demonstrat că exacerbarea astmului bronșic este însoțită de acutizarea BRGE, confirmată prin creșterea numărului de refluări gastroesofagiene acide ($277,5 \pm 40,29$) și alcaline patologice ($179,6 \pm 25,89$), care se reduc semnificativ ($p < 0,05$) până la $58,3 \pm 4,55$ refluări acide și $87,4 \pm 7,43$ refluări alcaline în perioada de control al maladiei astmatice. Analiza indicelui simptomatic a stabilit că la 1/3 copii cu astm bronșic comorbid BRGE, 46% din *weezing*-uri înregistrate sunt anticipate de un episod de reflux gastroesofagian acid ($p < 0,05$), iar la fiecare al 4-lea copil, 32% *weezing*-uri sunt anticipate de un reflux alcalin ($p < 0,05$).
4. S-a elucidat rolul refluxului gastroesofagian în declanșarea acceselor de *wheezing* nocturn ($p < 0,001$) și a tusei uscate nocturne ($p < 0,001$), fenomen care se intensifică odată cu creșterea copilului. S-a stabilit că majorarea perioadei de expunere la conținutul gastric corelează cu diminuarea considerabilă ($p < 0,01$) a funcției respirației externe FEV_1 ($r = -0,62$), $MEF_{25/75}$ ($r =$

- 0,54), iar creșterea numărului de refluări gastroesofagiene este un indicator indirect al severității sindromului obstructiv FEV₁ (r=-0,45), PEF (r=-0,42).
5. S-a stabilit o legătură directă pozitivă între forma clinico-endoscopică a BRGE și sindromul algic abdominal (r=0,78; p<0,001). Gradul leziunilor esofagiene corelează direct cu intensitatea pirozității (r=0,55; p<0,001) și cu severitatea astmului bronșic (r=0,32; p<0,05). Examenul histopatologic al mucoasei gastroesofagiene la copiii cu BRGE comorbidă astmului bronșic a elucidat prezența gastroesofagitei de reflux cu eozinofilie, ce corelează direct cu severitatea astmului bronșic (r=0,39; p<0,05).
 6. S-a demonstrat că agresiunea refluatului gastroesofagian asupra mucoasei esofagiene intervine în perioada diurnă prin majorarea (p<0,01) numărului de refluxuri acide până la 105,9±12,71 și de refluxuri alcaline patologice până la 151,6±25,11, iar în perioada nocturnă prin prelungirea semnificativă a *clearance*-ului esofagian (46'12"±3'18 pentru refluxul gastroesofagian acid și 24'32"±3'17 pentru refluxul alcalin patologic).
 7. Am constatat o sensibilizare reagică mai avansată cu hiperimunoglobulinemie E de 712±152,5 ME/ml la copiii cu astm bronșic asociat cu refluxul acid patologic, ce corelează direct cu indicele integral De Meester (r=0,65; p<0,01) și valori mai reduse ale IgE la asocierea cu refluxul alcalin patologic (308,1±96,46, p<0,01), ce corelează cu numărul de episoade alcaline (r=0,77; p<0,01). Sensibilizarea atopică la copiii cu astm bronșic comorbid refluxului gastroesofagian este confirmată prin reacții imunopatologice IgE mediate (501,4±52,8 ME/ml), care la copiii cu astm bronșic solitar sunt mai puțin exprimate (349,9±36,9 ME/ml, p<0,01).
 8. Eficiența terapeutică a inhibitorului pompei de protoni *Lansoprazol* în tratamentul BRGE comorbidă astmului bronșic a fost confirmată prin inducerea (p<0,01) remisiunii endoscopice a esofagitei de reflux la 84,6% copii și ameliorarea scorului indicatorilor calității vieții apreciat cu ajutorul chestionarului PAQLQ cu 45,9% (aria *Activitatea* copiilor – 47,5%, aria *Simptome* – 48,3% și aria *Emoțională* – 41,9%, p<0,001).
 9. Problema științifică soluționată în teză este identificarea factorilor de risc biologici și sociali care contribuie la realizarea fenotipică a bolii de reflux gastroesofagian la copiii cu astm bronșic, elucidarea mecanismelor clinico-patogenice complexe de interacțiune a acestor maladii, ceea ce a permis elaborarea măsurilor de profilaxie, diagnosticul precoce și optimizarea managementului terapeutic în aceste comorbidități.

Recomandări practice

1. În procesul acordării asistenței medicale primare copiilor cu sindrom bronhoobstructiv recurent și astm bronșic persistent este necesar să se precizeze existența factorilor de risc predispozanți și favorizanți pentru debutul bolii de reflux gastroesofagian – antecedentele morbide familiale și perinatale predispozante, alimentația artificială, regimul alimentar neechilibrat, modul de viață sedentar, afecțiunile neurologice și patologia gastroduodenală asociată, pentru a prescrie măsuri curativ-profilactice ce pot minimiza riscul asocierii BRGE.
2. În abordarea unui copil cu astm bronșic persistent necontrolat cu predominarea acceselor de *weezing* și a tusei uscate nocturne rezistente la terapia convențională antiastmatică, se recomandă aplicarea algoritmului de diagnostic al bolii de reflux gastroesofagian.
3. În cazul suspjecției BRGE la copiii cu astm bronșic, se va indica ca prim examen explorativ endoscopia tubului digestiv superior pentru diagnosticarea leziunilor mucoasei esofagiene și a dereglărilor de motilitate gastroesofagiană. Pentru diagnosticul bolii de reflux gastroesofagian fără esofagită asociată astmului bronșic, este necesară investigația histopatologică a bioptatului esofagian cu aprecierea gradului de infiltrație eozinofilică, ca un criteriu complementar de apreciere a severității astmului bronșic.
4. Pentru confirmarea evoluției atipice a bolii de reflux gastroesofagian se recomandă explorarea pH-metrică gastroesofagiană în condițiile unei clinici specializate. Calculul indicelui simptomatic delimitează cert cazurile de implicare a refluxului gastroesofagian în geneza și perpetuarea componentei bronhoobstructive la copiii cu astm bronșic și impune o tactică curativă individuală cu monitorizarea în dinamică a acestor pacienți.
5. Copiilor cu boală de reflux gastroesofagian asociată astmului bronșic li se va indica respectarea unui regim alimentar echilibrat și inițierea tratamentului cu inhibitorul pompei de protoni lansoprazol în doza de 1 mg/kg/zi, cu titrarea ulterioară a dozei luând în calcul scorul simptomatic obținut pentru o perioadă de 3 luni.
6. Este utilă implementarea de către medicii practicieni a “Chestionarului privind calitatea vieții la copiii cu astm bronșic” (PAQLQ) pentru a monitoriza eficiența controlului asupra astmului bronșic asociat cu BRGE, prin măsurarea funcționalității fizice, emoționale și ocupaționale, precum și pentru aprecierea criteriilor psiho-sociale de ameliorare a calității vieții pacienților.

BIBLIOGRAFIE

1. Vandenplas Y. et al. Pediatric gastroesophageal reflux clinical practice guidelines: joint recommendations of the North American Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition (NASPGHAN) and the European Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition (ESPGHAN). In: *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2009, vol.49, nr. 4, p. 498-547.
2. Belleri G. et al. Peer review about gastro-esophageal reflux disease in primary care: epidemiology, diagnostic and therapeutic management. In: *Recenti Prog Med.* 2006, vol. 97, nr. 2, p. 74-78.
3. Gabriela J. et al. Gastroesophageal reflux and asthma--pathogenetic mechanisms and treatment. In: *Pneumologia.* 2012, vol. 61, nr. 1, p. 15-19.
4. Gold B.D. Asthma and gastroesophageal reflux disease in children: exploring the relationship. In: *Journal of Pediatrics.* 2005; vol. 146, nr. 3, p. 13–20.
5. Havemann B.D., Henderson C.A., El-Serag H.B. The association between gastro-oesophageal reflux disease and asthma: a systematic review. In: *Gut.* 2007, vol. 56, nr. 12, p. 1654-1664.
6. Harding S.M. Gastroesophageal reflux: a potential asthma trigger. In: *Immunol Allergy Clin North Am.* 2005, vol. 25, nr. 1, p. 131-148.
7. Pace F. et al. Gastroesophageal reflux disease management according to contemporary international guidelines: a translational study. In: *World J Gastroenterol.* 2011, vol. 17, nr. 9, p. 1160-1166.
8. Juniper E.F. et al. Measuring quality of life in children with asthma. In: *Qual Life Res.* 1996, vol. 5, p. 35–46.
9. Protocolul Clinic Național ”Astmul bronșic la copii”. Chișinău, 2008. 68 p.
10. Protocolul Clinic Național ”Refluxul gastroesofagian la copil”. Chișinău, 2013. 55 p.
11. Șciuca S., Adam I., Selevestru R., Japaleu V. Rolul patogenic al unor factori etiologici în astmul pediatric. În: *Buletin de perinatologie.* Chișinău, 2009, 2(42), p. 51-56.
12. Adam I. Caracteristica endoscopică a leziunilor inflamator-distructive ale mucoasei esofagogastroduodenale la copiii cu reflux gastroesofagian patologic În: *Anale științifice ale Universității de Medicină și Farmacie "Nicolae Testemițanu".* Chișinău, 2008, ediția a IX-a, vol. 5, p. 206-210.

13. Adam I. Aspecte de diagnostic al refluxului gastroesofagian patologic la copiii cu astm bronșic. În: Bulet. Acad. de Științe a Moldovei. Științe Medicale. 2012, nr.1(33), p. 411-415.

PUBLICAȚII LA TEMA TEZEI

- **Articole în reviste naționale de profil**

1. Șciuca S., **Adam I.** Sindroame respiratorii în refluxul gastroesofagian la copii. În: Buletinul Academiei de Științe a Moldovei. Științe Medicale. Chișinău, 2007, nr.3(12), p.205-210. Categoria B.
2. **Adam I.** Caracteristica endoscopică a leziunilor inflamator-distructive ale mucoasei esofagogastroduodenale la copiii cu reflux gastroesofagian patologic În: Anale științifice ale Universității de Medicină și Farmacie "Nicolae Testemițanu". Chișinău, 2008, ediția a IX-a, vol. 5, p. 206-210. Categoria C.
3. Șciuca S., **Adam I.**, Selevestru R., Rașcov V., Belii O. Evaluarea astmului bronșic pediatric asociat refluxului gastroesofagian patologic prin aprecierea indicilor funcționali respiratori. În: Buletinul Academiei de Științe a Moldovei. Științe Medicale. Chișinău, 2009, nr.1(20), p.184-188. Categoria B.
4. Șciuca S., **Adam I.**, Selevestru R., Japaleu V. Rolul patogenic al unor factori etiologici în astmul pediatric. În: Buletin de perinatologie. Chișinău, 2009, 2(42), p. 51-56 Categoria C.
5. **Adam I.** Aspecte de diagnostic al refluxului gastroesofagian patologic la copiii cu astm bronșic. În: Buletinul Academiei de Științe a Moldovei. Științe Medicale. Chișinău, 2012, nr.1(33), p.411-415. Categoria B.

- **Articole în culegeri naționale**

6. **Adam I.** Maladii bronhopulmonare recidivante asociate bolii de reflux gastroesofagian. În: Culegere de Materiale ale Conferinței XII-a de Ftiziopneumologie din Republica Moldova. Chișinău, 2007, p.57-59

- **Teze ale comunicărilor științifice naționale**

7. **Adam I.** Association between gastroesophageal reflux and spirometric finding in children with bronchial asthma. În: Curierul medical. Chișinău, 2012, nr. 3, vol. 327, p.395. Categoria B

- **Teze ale comunicărilor științifice internaționale**

8. Selevestru R., Șciuca S., Cazacu A., **Adam I.** L' incidence de l'asthme pédiatrique en R. Moldova: statistiques et réalités. II Congrès Francophone d'Allergologie. Dans : Revue Française d'Allergologie et d'Immunologie Clinique. Paris, France, 2007, vol.47, nr.3, p.260.

9. Sciuca S., Taraban L., Stavila R., **Adam I.**, Selevestru R. Le contrôle thérapeutique avec cétirizine de phénomènes IgE réagiques chez les enfants avec asthme bronchique. Dans : II Congrès Francophone d'Allergologie. Revue Française d'Allergologie et d'Immunologie Clinique. Paris, France, 2007, vol.47, nr.3, p.286.
10. **Adam I.**, Turcu O., Sciuca S. Gastroesophageal reflux disease in children with chronic bronchial obstruction. In: 10 Annual Congress of. Turkish Thoracic Society, Antalya, 2007, p.192.
11. **Adam I.**, Turcu O., Sciuca S. Immunopathologic reaction in children with bronchoobstructiv syndrome associated with gastroesophageal reflux disease. In: XV Annual Congress of European Respiratory Society, Stockholm, Suedia, 2007, p.374.
12. **Adam I.**, Turcu O., Sciuca S. Reaginic mechanisms in children with recurrent bronchoobstructive manifestations associated with gastro-esophageal reflux. In: XXVI Congress EAACI Pediatric Allergy and Asthma Meeting. J. Pediatric Allergy and Immunology, Barselona, Spania,2008, vol.62 (suppl. 83),N458,p.20.
13. **Adam I.**, Sciuca S. The bronchial asthma in small children with gastro-esophageal reflux disease. In: CIPP 8. Abstracts from the XXVIII Congress on Pediatric Pulmonology. France, Nice, 2008, p.213.
14. Şciuca S., **Adam I.**, Selevestru R. Atopic mechanisms in children with bronchial asthma and pathologic gastroesophageal reflux. In: Abstracts of the EAACI Pediatric Allergy and Asthma Meeting. J. Pediatric Allergy and Immunology. Venice, Italia, 2009, vol. 20, (suppl. 20), p. 19.
15. **Adam I.**, Sciuca S., Rascov V. Selevestru R. Evaluation of lung function in children with asthma and gastroesophageal reflux disease association. In: European Respiratory Journal. Abstracts of XX Annual Congress of European Respiratory Society. Vienna, Austria, 2012, vol. 38, suppl. 56, PD, p.1109s.
16. **Adam I.** Evaluation of lung function in children with severe asthma and gastroesophageal reflux disease association. In: Abstract from the European Resuscitation Council 2012. Austria,Vienna. AP 129, p.76.
17. **Adam I.**, Sciuca S., R. Selevestru. Role of the gastroesophageal reflux on atopic sensitization mechanism in children with bronchial asthma. In: Abstract book XXXI Congress EAACI Pediatric Allergy and Asthma Meeting, Geneva, Elvetia, 2012, PP 814.

ADNOTARE

Adam Ianoș. „**Boala de reflux gastroesofagian la copiii cu astm bronșic: interacțiuni, factori de risc, aspecte clinico-evolutive**”. Teză de doctor în medicină, Chișinău, 2013. Structura tezei: introducere, 4 capitole, concluzii generale, recomandări practice, indice bibliografic - 208 titluri, 123 pagini text de bază, 28 tabele, 45 figuri, 11 anexe. Rezultatele obținute sunt publicate în 17 lucrări științifice.

Cuvinte-cheie: boală de reflux gastroesofagian, astm bronșic, factori de risc, calitatea vieții, studiu clinic randomizat.

Domeniul de studiu: pediatrie.

Scopul studiului: Evaluarea conexiunii clinico-patogenice dintre boala de reflux gastroesofagian (BRGE) și astmul bronșic la copii în vederea optimizării managementului terapeutic.

Obiectivele tezei: Aprecierea impactului patern al factorilor de risc la copiii cu BRGE asociată astmului bronșic; studiul variabilității manifestărilor digestive și extradigestive la copiii cu BRGE asociată astmului bronșic; evaluarea particularităților explorative endoscopice, pH-metrice și morfologice ale segmentului esofagogastric la copiii cu BRGE comorbidă astmului bronșic; aprecierea indicilor funcționali respiratori și imunologici la copiii cu astm bronșic asociat BRGE, elucidarea rolului BRGE în persistența sindromului bronhoobstructiv; studiul eficacității medicației antisecretorii în tratamentul complex al BRGE comorbidă astmului bronșic în vederea optimizării managementului terapeutic.

Noutatea și originalitatea științifică: determinarea rolului factorilor de risc predispozanți și favorizanți în geneza BRGE la copiii cu astm bronșic; evaluarea eficienței terapiei cu inhibitorii pompei de protoni la copiii cu astm bronșic comorbid BRGE în ameliorarea parametrilor clinico-funcționali și îmbunătățirea calității vieții pacienților (chestionarul PAQLQ).

Problema științifică importantă soluționată din domeniul respectiv. Studiul a elucidat mecanismele clinico-patogenice complexe de interacțiune a BRGE cu astmul bronșic la copii. Au fost identificați factorii de risc biologici și sociali care contribuie la realizarea fenotipică a BRGE la copiii cu astm bronșic. S-a demonstrat rolul refluxului gastroesofagian alcalin ca factor declanșator și amplificator al sindromului bronhoobstructiv la copiii cu astm bronșic. Rezultatele obținute fac posibilă individualizarea măsurilor de profilaxie primară și secundară a BRGE, facilitează diagnosticul precoce și contribuie la optimizarea managementului terapeutic în aceste comorbidități.

Semnificația teoretică. Studiul reprezintă un suport științific important pentru elucidarea interacțiunii complexe a refluxului gastroesofagian cu astmul bronșic la copii.

Valoarea aplicativă a lucrării. Rezultatele cercetării se vor utiliza în planificarea măsurilor de profilaxie eficientă, optimizarea diagnosticului, conduitei clinice și a managementului terapeutic oportun al BRGE comorbide astmului bronșic.

Rezultatele cercetării au fost implementate în activitatea specialiștilor în cadrul secțiilor de alergologie, gastrologie, pulmonologie ale IMSP Institutul Mamei și Copilului și oferă un suport metodologic în procesul de diagnostic și tratament al acestor comorbidități.

РЕЗЮМЕ

Адам Янош „Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь у детей с бронхиальной астмой: взаимодействия, факторы риска, клинические и эволюционные аспекты”. Диссертация кандидата медицинских наук, Кишинев, 2013. Структура работы: введение, 4 главы, общие выводы, практические рекомендации, библиография – 208 наименований, 123 страницы основного текста, 28 таблица, 45 рисунков, 11 приложений. Полученные результаты опубликованы в 17 научных работах.

Ключевые слова: гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь, бронхиальная астма, факторы риска, качество жизни, клиническое рандомизированное исследование.

Область исследования: педиатрия.

Цель исследования: Изучить клиничко-патогенетические взаимодействия гастроэзофагеальной рефлюксной болезни (ГЭРБ) и бронхиальной астмы у детей с целью оптимизации лечебного менеджмента.

Задачи исследования: Определение факторов риска развития гастроэзофагеальной рефлюксной болезни у детей с бронхиальной астмой; изучение пищеводных и внепищеводных проявлений у детей с ГЭРБ ассоциированной с бронхиальной астмой; определение особенностей эндоскопического, рН-метрического и морфологического исследования области пищевода и желудка в диагностике ГЭРБ ассоциированной с бронхиальной астмой; определение показателей функции внешнего дыхания и иммунологического статуса детей с бронхиальной астмой ассоциированной с ГЭРБ, определение роли гастроэзофагеального рефлюкса в персистенции бронхообструктивного синдрома; изучение эффективности антисекреторной терапии в комплексном лечении ГЭРБ сопутствующей бронхиальной астме с целью оптимизации лечебного менеджмента.

Новизна и оригинальность исследования: изучена роль факторов риска предрасполагающих и способствующих развитию ГЭРБ у детей страдающих бронхиальной астмой; определена эффективность терапии ингибиторами протонной помпы в улучшении клиничко-функциональных параметров и качества жизни детей страдающих ГЭРБ ассоциированной с бронхиальной астмой по результатам опросника RAQLQ.

Научная проблема, решенная в данной области: в результате исследования были выявлены комплексные клиничко-патогенетические механизмы взаимодействия ГЭРБ и бронхиальной астмы у детей. Были определены биологические и социальные факторы риска в развитии фенотипа гастроэзофагеальной рефлюксной болезни у детей с бронхиальной астмой. Исследование показало роль щелочного гастроэзофагеального рефлюкса в развитии и усилении бронхообструктивного синдрома у детей страдающих бронхиальной астмой. Результаты исследования позволяют индивидуализировать меры первичной и вторичной профилактики ГЭРБ, повышают раннее диагностирование заболевания и способствуют оптимизации лечебного менеджмента при ГЭРБ ассоциированной с бронхиальной астмой.

Теоретическое значение. Исследование представляет собой значительное научное обоснование для комплексного определения взаимодействия гастроэзофагеального рефлюкса и бронхиальной астмы у детей.

Практическое значение работы. Результаты исследования способствуют разработке мер эффективной профилактики, оптимизации диагностики, клиничко-менеджмента и лечебного менеджмента ГЭРБ ассоциированной с бронхиальной астмой.

Результаты исследования были внедрены в повседневную деятельность специалистов аллергологического, гастроэнтерологического, пульмонологического отделений ПМСУ Институт Матери и Ребенка и предоставляют методологическую поддержку в процессе диагностирования и лечения ГЭРБ ассоциированной с бронхиальной астмой.

SUMMARY

Adam Ianos. „Gastroesophageal reflux disease in children with asthma: interrelationships, risk factors, clinical manifestations and evolution aspects”. PhD thesis in medicine, Chisinau, 2013. The thesis includes introduction, four chapters, general conclusions, recommendations, bibliography with 208 references, 123 pages of the basic text, 28 tables, 45 figures and 11 annexes. The results of the research are presented in 17 scientific publications.

Keywords: gastroesophageal reflux disease, bronchial asthma, risk factors, quality of life, randomized clinical trial.

Research area: pediatrics.

Aim of the study: to evaluate clinical and pathogenetic interrelationships between the gastroesophageal reflux disease (GERD) and childhood asthma in order to optimize therapeutic management and clinical care of patients.

Objectives: to assess the pattern and impact of risk factors in children with gastroesophageal reflux disease associated with asthma; to study the variability of digestive and extra-digestive manifestations in children with GERD associated with asthma; to evaluate particular features of the endoscopic, pH metric and morphologic examinations of the esophagogastric area in children with GERD associated with asthma; to assess functional respiratory and immunological indices in children with asthma associated with GERD; to evaluate the role of the gastroesophageal reflux disease in the persistence of bronchial hyperresponsiveness; to study the efficacy of the antisecretory medication for the complex treatment of GERD associated with asthma in children in order to optimize therapeutic management and clinical care of patients.

Novelty and scientific originality: to estimate the role of predisposing risk factors for GERD development in children with asthma; to evaluate the effectiveness of the antisecretory medication (proton-pump inhibitors, PPIs) for treatment of children with GERD associated with asthma assessed by clinical symptomatology and the Paediatric Asthma Quality of Life Questionnaire (PAQLQ).

Scientific problem solved in the respective field. The study revealed clinical and pathogenetic interrelationships between GERD and childhood asthma. Biological and social risk factors in children with gastroesophageal reflux disease associated with asthma were identified. The study results demonstrated the role of the gastroesophageal reflux in triggering and enhancing of bronchial hyperresponsiveness in children with asthma. The study results allow to individualize measures of primary and secondary prevention of GERD, increase the probability of an early diagnosis of the disease and contribute to an optimization of the therapeutic management in GERD-associated asthma.

The theoretical significance of the study. The study results represent a scientific background in understanding and evaluation of complex interrelationships between gastroesophageal reflux disease and bronchial asthma in children.

Applicative value of the study. The research contributed to the development of effective preventive measures aimed to improve the diagnosis, clinical care and appropriate therapeutic management of GERD associated with asthma in children.

Scientific results are implemented in the activity of pediatric allergists, pulmonologists and gastroenterologists from the Institute for Maternal and Child Healthcare and provide a methodological support for the comprehensive diagnostic assessment and management of children with asthma associated with GERD.

Библиотека литературы по функциональной гастроэнтерологии:

www.gastroscan.ru/literature/