

Universitatea "Lucian Blaga" Sibiu

**TEZĂ DE DOCTORAT**

**Rolul proteinei „C” reactive ultrasenzitive în aprecierea astmului  
copilului**

**REZUMAT**

**Conducător științific:**

**Prof. Dr. Mihai Leonida Neamțu**

**Doctorand:**

**Ioana-Octavia Mătăcuță-Bogdan**

**2016**

# CUPRINS

## Cuprins

Cuvânt înainte.....	4
Lista de abrevieri.....	6
<b>PARTEA GENERALĂ.....</b>	<b>9</b>
<b>Capitolul 1. Astmul bronșic și wheezingul recurent.....</b>	<b>10</b>
1.1. Wheezingul recurent.....	11
1.2. De la fenotip și endotip în astmul bronșic.....	12
1.3. Clasificarea astmului și a wheezingului recurent.....	14
<b>Capitolul 2. Astmul bronșic: disimunitate și procese imune implicate în patogenia astmului.....</b>	<b>23</b>
2.1. Factori implicați în patogeneza astmului.....	23
2.2. Plămânu și imunitatea.....	26
2.2.1. Tipuri de imunitate.....	26
2.2.2. Imunitatea înăscută și funcția ei respiratorie.....	28
2.2.3. Imunitatea dobândită și funcția ei respiratorie.....	33
2.3. Reglarea imunității la nivelul plămânului.....	36
2.4. Alterarea imunității în astmul bronșic.....	38
2.4.1. Alterarea imunității înăscute în astmul bronșic.....	38
2.4.2. Alterarea imunității dobândite în astmul bronșic.....	39
2.4.3. Procese imune în patogenia astmului bronșic.....	42
<b>PARTEA SPECIALĂ.....</b>	<b>44</b>
<b>Capitolul 3. Premise: reacția inflamatorie.....</b>	<b>45</b>
3.1. Generalități.....	45
3.2. Tipuri de inflamație.....	45
3.3. Mecanisme implicate în inflamație.....	46
3.4. Modificări generale în cadrul inflamației.....	48

3.4.1. Reactanții de fază acută – definiție și mecanisme de producere.....	48
3.4.2. Clasificarea reactanților de fază acută.....	50
3.4.3. Dinamica reactanților de fază acută.....	51
3.4.4. Modificări caracteristice inflamației.....	58
3.5. Reacția inflamatorie în astmul bronșic.....	59
3.5.1. Clasificarea astmului bronșic în funcție de infiltratul celular predominant.....	61
3.5.2. Inflamație locală și sistemică în astmul bronșic.....	62
3.6. Inflamația cronică sistemică de grad redus.....	64
3.6.1. Asocieri ale inflamației sistemice cronice de grad redus cu diferite entități.....	64
3.6.2. Asocieri ale inflamației sistemice cronice de grad redus cu astmul bronșic.....	66
Capitolul 4. Ipoteza de lucru și obiectivele cercetării.....	72
4.1. Motivația cercetării.....	72
4.2. Obiectivele cercetării.....	73
4.3. Material și metodă.....	73
4.3.1. Material.....	73
4.3.2. Criteriile de includere în studiu.....	74
4.3.3. Metoda de evaluare.....	74
4.3.4. Metode de determinare.....	75
4.3.5. Metode statistice.....	76
Capitolul 5. Rezultate.....	77
5.1. Rezultate comparative pe loturi în funcție de caracteristicile necuantificabile.....	77
5.2. Rezultate în cadrul lotului de studiu referitoare la caracteristicile necuantificabile.....	97
5.3. Rezultate comparative pe loturi și corelații cu valorile proteinei „C” reactive ultrasenzitive.....	100

<b>5.4. Rezultate în cadrul lotului de studiu și corelații între proteina „C” reactivă ultrasenzitivă și parametri necuantificabili.....</b>	<b>121</b>
<b>Capitolul 6. Discuții.....</b>	<b>136</b>
<b>Capitolul 7. Concluzii.....</b>	<b>142</b>
<b>Capitolul 8. Recomandări.....</b>	<b>146</b>
<b>8.1. Evaluare globală a studiului.....</b>	<b>146</b>
<b>8.2. Recomandări.....</b>	<b>147</b>
<b>Capitolul 10. Bibliografie.....</b>	<b>148</b>
<b>Anexe</b>	

## Introducere

Medicina este unul dintre domeniile cele mai supuse schimbării, actualizării și nuanțării. Aceasta se datorează, în primul rând, faptului că medicina are în centrul său omul, el însuși un întreg univers de necunoscute. Dacă ne referim la pacientul pediatric, valențele se îmbogățesc și mai mult, în fața organismului care se metamorfozează sub ochii noștri.

Peste 334 de milioane de oameni suferă de astm bronșic în întreaga lume, acesta fiind pe locul 14 ca importanță, dacă se iau în considerare extinderea și durata lui. Astmul pediatric are o prevalență în creștere, 14% dintre copii prezentând simptome specifice astmului, grupa cea mai afectată fiind cea a copiilor cu vârste cuprinse între 10 și 14 ani.

Astmul este o entitate heterogenă atât din punct de vedere clinic cât și fiziopatologic și inflamometric, iar lista factorilor trigger continuă să se extindă în contextul urbanizării și al industrializării. Provocarea cea mai mare și totodată extrem de actuală este reprezentată de clasificarea wheezingului recurent și a astmului. Clasificările mai vechi surprind doar aspecte limitate ale bolii, care nu sunt în măsură să ofere dimensiunea reală a patologiei în termeni de fiziopatologie, variante ale inflamației, biomarkeri, evolutivitate, răspuns la terapie și prognostic. De aceea, astmul trebuie privit mai degrabă ca un sindrom și mai puțin ca o boală.

Evaluarea inflamației prezente în astm reprezintă un obiectiv important, fie că este vorba despre inflamația localizată sau sistemică. Anumiți markeri s-au dovedit valoroși în aprecierea acesteia. Pentru aceasta beneficiem de progresele efectuate în medicina celulară și moleculară, genetică, histopatologie și științele „omics”. Modul în care biomarkerii noi își vor găsi locul în practica curentă rămâne să fie statuat. Utilizând biomarkerii ca instrumente inflamometrice pot fi identificate anumite modele ale inflamației care pot servi ulterior în monitorizare și terapie.

Identificarea acelor aspecte în măsură să modifice evoluția bolii și care pot fi, eventual, influențate, fac astmul pediatric cu atât mai interesant. Totodată, abordarea corectă a astmului pediatric poate conferi avantaje și în ceea ce privește astmul adultului, cu tot ceea ce presupune acesta.

În **PARTEA GENERALĂ**, pe parcursul a două capitole sunt prezentate definițiile actualizate, datele epidemiologice, clasificările referitoare la astmul bronșic și wheezingul recurent, precum și factorii implicați în patogeneza astmului. Sunt introduse noțiuni noi precum: fenotip astmatic, endotip astmatic, cluster ierarhic care sunt utile în crearea unei vizuni de ansamblu asupra astmului bronșic. Sunt detaliate clasificările recente ale wheezingului recurent și astmului bronșic care se bazează pe diferite criterii cum ar fi: factorul declanșator, istoria naturală, fenotipul astmatic, endotipul astmatic, severitatea bolii, controlul astmului și răspunsul la terapie. Capitolul al doilea este centrat pe factorii implicați în patogeneza astmului, pornind de la factorii genetici și continuând cu factorii de mediu care determină alterarea răspunsurilor imunologice și inflamație consecutivă.

În cadrul astmului toate componentele imunității sunt implicate în măsură diferită. Participă în patogeneza astmului componentele imunității înnăscute cu ar fi: celulele epiteliale de la nivel pulmonar, surfactantul, celulele imunocompetente – celulele dendritice, macrofagele alveolare, celulele natural killer, mastocitele și neutrofilele, precum și mediatorii acestora.

Cele două fațete distincte ale imunității dobândite, respectiv imunitatea umorală realizată prin intermediul limfocitelor B și imunoglobulinelor, respectiv imunitatea celulară care implică limfocitele T, cu diferitele lor subtipuri sunt parte integrantă a patogenezei astmului. Elementul central este reprezentat de imbalanța Ly Th1 și Ly Th2 în favoarea LyTh2, dar sunt implicate și alte subtipuri, cum ar fi limfocitele Th17 și Th9. Mediul citokinic prezent este în măsură să dirijeze polarizarea limfocitelor T spre diferite subseturi, responsabile de aspectele diferite ale răspunsului imun.

**PARTEA SPECIALĂ** se întinde pe parcursul a șase capitole, primul fiind rezervat reacției inflamatorii, iar ulterior fiind prezentate în ordine aspectele relevante corelate cu cercetarea personală, respectiv: motivația, obiectivele și metodologia cercetării, rezultatele, discuțiile, concluziile relevate în urma studiului, precum și recomandările care pot fi trasate. Elementele cele mai importante legate de reacția inflamatorie se constituie în premisele cercetării. Sunt abordate aspecte precum: tipurile de inflamație, mecanismele implicate în inflamație, modificările generale din cadrul inflamației – clasificarea și dinamica reactanților de fază acută, modificările caracterisice inflamației. Particularitățile reacției inflamatorii din astmul bronșic sunt detaliate într-o secțiune separată. Ultima secțiune este rezervată inflamației

sistemice cronice de grad redus asociată diferitelor entități (vârsta înaintată, diabet zaharat de tip I, obezitate, sindrom de intestin iritabil, stress psihic) și asociată astmului bronșic. Identificarea inflamației sistemice cronice de grad redus este posibilă utilizând biomarkeri precum proteina C reactivă ultrasenzitivă (hs-CRP). Sunt descrise studii recente (2005 – 2015) care corelează trăsăturile definitorii ale astmului bronșic cu hs-CRP. Concluziile acestora au fost ulterior sistematizate, punând accent pe acele aspecte controversate identificate în literatură, cum ar fi asocierea dintre hs-CRP și hiperreactivitatea bronșică, funcția pulmonară și IgE totale.

## **Cercetarea personală**

*Cercetarea de față* își propune să contribuie la evaluarea statusului inflamator cronic la copiii astmatici și cu wheezing recurent, prin determinarea hs-CRP, cu scopul de a identifica particularitățile pacientului pediatric și chiar de a nuanța elementele de diagnostic, terapie și modalități evolutive.

Datele provenite din studiile internaționale referitoare la inflamația de grad redus la copil sunt limitate la câteva aspecte precum: suprapondere și obezitate, sindrom metabolic, eventual asociate cu astmul bronșic, iar în România acest aspect nu a făcut obiectul vreunui studiu de amploare.

*Obiectivul principal al cercetării* de față a fost reprezentat de evaluarea proteinei „C” reactive ultrasensibile (hs-CRP) ca marker de inflamație cronică cu grad redus la copiii cu wheezing recurent și astm bronșic, admiși în lotul de studiu vs. copiii din lotul martor fără patologie inflamatorie acută sau cronică, astm bronșic sau wheezing recurent.

Ca *obiective secundare* am urmărit și evaluarea altor aspecte care s-ar putea dovedi relevante în asociere cu proteina C reactivă ultrasenzitivă, precum: factorii individuali (vârstă, sex, mediu de proveniență, status vaccinal, prematuritate, fumatul pasiv), particularitățile de tip (atopie familială și personală, prezența rahitismului, valorile IgE), terapia anterior administrată, și factorii asociați (anemia și modificările statusului nutrițional).

### **Metodologie**

Studiul care stă la baza cercetării a fost un studiu prospectiv, desfășurat în Spitalul Clinic de Pediatrie Sibiu, pe o durată de 17 luni, în perioada octombrie 2013 – februarie 2015 și care are la bază două loturi, un lot de studiu format din 92 de copii diagnosticați cu wheezing recurent

și astm bronșic și un lot martor format din 84 de copii sănătoși. Vârsta pacienților incluși în studiu a variat între 6 luni și 18 ani.

Criteriile de includere pentru pacienții din lotul de studiu au fost reprezentate de: diagnostic de wheezing recurent sau astm bronșic, proteina „C” reactive cu valori normale la momentul determinării, absența unor boli infecțioase în antecedentele recente și a bolilor cronice în antecedentele personale (diabet zaharat, boli inflamatorii intestinale, deficiențe imune).

Din lotul martor au făcut parte copii aparent sănătoși, fără patologie cronică sau acută în antecedentele recente și cu valori normale ale proteinei „C” reactive.

Pentru ambele loturi s-au realizat evaluările anamnestică, clinică și biologică.

Evaluarea anamnestică a urmărit culegerea datelor legate de antecedentele familiale de atopie, antecedentele personale fiziologice, antecedentele personale de atopie, istoricul afecțiunii cronice respiratorii, date despre terapia cronică administrată (subiecți fără terapie anterioară, subiecți tratați cu corticoterapie inhalatorie (CSI), subiecți tratați cu montelukast și un singur subiect tratat cu combinație între corticosteroizi inhalatori și montelukast).

Evaluarea clinică a permis aprecieri referitoare la starea de nutriție, prezența și severitatea simptomatologiei respiratorii, iar evaluarea biologică a urmărit determinarea/dozarea: proteinei „C” reactive (PCR), proteinei „C” reactive ultrasenzitive (hs-CRP), procentului eozinofilelor sangvine, valoarea hemoglobinei, titrul imunoglobulinelor E totale (IgE totale).

Pentru dozarea nivelurilor proteinei „C” reactive și proteinei „C” reactive ultrasenzitive s-a folosit metoda imunoturbidimetrică utilizând kitul Konelab/T series.

Valorile expectate ale hs-CRP prin metoda imunoturbidimetrică sunt de sub 3 mg/l. Conform Center for Disease Control and Prevention intervalul de referință al hs-CRP la indivizii sănătoși este 0,08 – 0,5 mg/l.

Pentru determinarea titrurilor de IgE s-a utilizat o metodă imunoenzimatică.

Datele astfel obținute au beneficiat de analiză statistică: au fost culese în format Excel și prelucrate cu ajutorul programului SPSS, versiunea 20.

S-au utilizat teste statistice luându-se în considerare nivelul de semnificație/probabilitatea de eroare  $p < 0.05$ . Au fost analizate multiple elemente de statistică descriptivă, datele cantitative au fost supuse testului Kolmogorov-Smirnov, apoi s-au utilizat în continuare teste parametrice precum Student t-test, testul Mann-Whitney, testul ANOVA, testul Kruskal-Wallis. Pentru



determinarea corelației și a coeficientului de determinare s-a calculat coeficientul de corelație Pearson (r). În cazul datelor calitative s-au utilizat tabele de contingență.

Reprezentarea grafică a datelor analizate s-a realizat utilizând diferite tipuri de diagrame.

## **Rezultate și discuții**

### **Rezultate comparative pe loturi în funcție de caracteristicile necuantificabile**

Acest studiu a urmărit identificarea acelor condiții sau parametri superpozabili pacientului de vârstă pediatrică care să facă posibilă utilizarea proteinei „C” reactive ultrasenzitive, atât de studiată în patologia adultului, ca marker de evaluare și urmărire a wheezingului recurent și astmului bronșic pediatric. Unele dintre variabilele studiate au făcut obiectul studiilor la adult și se regăsesc, cu particularitățile aferente vârstei pediatrice și în acest studiu. Această cercetare s-a constituit într-un bun prilej de a reitera ideea că evaluarea anumitor aspecte particulare (încadrare corectă, terapie individualizată) poate avea consecințe pozitive inclusiv în ceea ce privește astmul adultului.

În cadrul lotului studiat ponderea subiecților de sex masculin a fost mai mare, aceștia reprezentând mai mult de jumătate din totalul subiecților înrolați. Două treimi dintre pacienții astmatici studiați s-au situat în intervalul de vârstă 0-6 ani, mai mult de jumătate dintre aceștia aparținând sexului masculin.

Concluziile sunt conforme cu ale altor studii în care se confirmă că prevalența și incidența pacienților astmatici sunt sex – dependente. Astfel, se înregistrează valori mai mari ale acestor parametri pentru sexul masculin înainte de pubertate – adolescență, ulterior acestea se inversează în favoarea sexului feminin. Explicațiile sunt legate de particularități anatomice, imunologice și hormonale.

Alergiile familiale au fost absente la cei mai mulți subiecți înrolați în studiu, doar o zecime dintre astmaticii înrolați recunoscând încărcarea pozitivă.

Astmul bronșic a fost prezent la toți pacienții din lotul studiat care au prezentat antecedente familiale pozitive pentru alergii. Concluziile sunt similare cu cele raportate în diferite studii care asociază alergiile părinților cu un risc crescut de alergii la copii. Cu toate acestea, în literatură se evidențiază că unele tipuri de alergii au o componentă ereditară mai

puternică decât altele, unele sugerând chiar sex-dependența în ceea ce privește alergiile și astmul descendenților.

Nu se evidențiază statistic diferență semnificativă între cele două loturi studiate dacă ne referim la toate tipurile de alergii prezente în antecedentele personale.

O treime dintre pacienții astmatici cu istoric personal de alergii prezintă și antecedente familiale pozitive. Pacienții astmatici cu antecedente personale pozitive de alergii au valori mai mari de hs-CRP comparativ cu astmaticii care nu au antecedente personale de alergii însă nu se remarcă o diferență semnificativă statistic. Datele din literatură care să coreleze hs-CRP cu alergiile personale sunt neconcludente.

Nu s-a remarcat diferență semnificativă statistic între loturi în funcție de starea de nutriție, o zecime depășind intervalului de referință în ceea ce privește greutatea. Valorile medii ale hs-CRP la subiecții astmatici au fost mai mari decât ale celor din lotul martor, fără corelații cu greutatea subiecților

Referitor la statusul vaccinal al pacienților incluși se înregistrează o diferență semnificativă statistic între cele două loturi. Nu se pot face aprecieri legate de relația dintre statusul vaccinal și hs-CRP, aceasta nefăcând obiectul vreunui studiu.

Majoritatea subiecților condițiile de viață ale subiecților declară că trăiesc în condiții bune, remarcându-se diferența semnificativă dintre cele două loturi. Cei mulți pacienți din lotul studiat provin din mediul rural, date contradictorii cu cele raportate în literatură care sugerează efectul protector exercitat de mediul rural în ceea ce privește astmul bronșic.

Evaluarea comparativă între cele două loturi a fumatului matern în timpul sarcinii nu evidențiază diferență semnificativă statistic între ele. În cadrul celor două loturi cumulate există o diferență semnificativă statistic între mamele nefumătoare și cele fumătoare, Media hs-CRP la copiii mamelor fumătoare este mai mare comparativ cu cea a copiilor proveniți din mame nefumătoare.

Datele din literatură sunt concordante în ceea ce privește fumatul matern în timpul sarcinii, mai ales în primul trimestru. Acesta este considerat un factor predispozant pentru debutul simptomatologiei de tip astmatic, efectele fiind resimțite până în perioada de adolescență.

## **Rezultate comparative pe loturi și corelații cu valorile proteinei „C” ultrasenzitive**

- Valoarea medie a proteinei „C” reactive a fost mai mare pentru lotul studiu comparativ cu lotul martor fără a se evidenția diferență semnificativă statistic între cele două loturi.
- Valoarea medie a proteinei „C” reactive ultrasenzitive a fost mai mare pentru lotul studiu comparativ cu cea obținută pentru lotul martor, existând diferență semnificativă statistic între cele două loturi.
- Vârsta nu influențează valorile hs-CRP și nu există diferențe semnificative statistic între loturi.
- Studiul pune în evidență diferența semnificativă între cele două loturi în ceea ce privește procentul eozinofilelor, în cadrul lotului studiat nivelul eozinofilelor fiind semnificativ mai mic decât în lotul martor.
- Valorile IgE au fost semnificativ mai mari în cadrul lotului de studiu decât în cadrul lotului martor.
- Terapia administrată anterior evaluării influențează valorile hs-CRP. La pacienții tratați cu corticoterapie inhalatorie valoarea medie a hs-CRP este semnificativ mai mică decât valorile hs-CRP la subiecții care nu au primit terapie anterioară, date concordante cu literatura de specialitate.
- Valoarea medie a hs-CRP au fost semnificativ mai mică la copiii tratați cu montelukast față de cei netratați. Datele care să asociază hs-CRP cu terapia cu inhibitori de leucotriene sunt puține și neconcludente în literatura de specialitate.
- Valorile hs-CRP au fost mai mici pentru acei pacienți care prezentau insuficiență respiratorie la momentul internării și la pacienții la care s-a determinat hs-CRP intercritic fără a se remarca diferență semnificativă între subploturile de pacienți. Rezultatele obținute sunt conforme cu cele raportate în literatură care atestă că nivelurile hs-CRP sunt mai mari în cursul exacerbărilor astmatice comparativ cu cei cu astm bronșic stabil.
- Valoarea medie a hs-CRP la copiii expuși la fumat pasiv a fost mai mare decât valorile identificate la subiecții fără expunere pasivă la fumul de țigară, fără semnificație statistică. Datele din literatură corelează fumatul pasiv cu agravarea simptomatologiei, creșterea numărului de exacerbări astmatice și cu un control slab al astmului.

- Studiul concluzionează că o cincime din pacienții astmatici incluși în studiu și de zece ori mai puțini subiecți din lotul martor au fost născuți prematur, identificându-se diferență semnificativă statistic între loturi. În cadrul lotului de studiu valorile medii ale hs-CRP au fost mai mari la pacienții născuți prematur, fără a se evidenția diferență semnificativă statistic. Rezultatele sunt conforme cu datele din literatură, prematuritatea fiind considerată factor de risc independent pentru dezvoltarea wheezingului recurent și astmului bronșic, risc considerat proporțional cu gradul prematurității.

- Nu a fost evidențiată diferență semnificativă statistic între cele două loturi în funcție de realizarea profilaxiei rahitismului. Două treimi din subiecții astmatici și mai mult de jumătate din cei aparținând lotului martor au beneficiat de profilaxia rahitismului corect efectuată. Media hs-CRP la subiecții cu profilaxia rahitismului corect efectuată în cadrul loturilor cumulate a fost mai redusă decât la cei cu profilaxia rahitismului incompletă sau absentă. Studiile corelează nivelurile scăzute de vitamina D cu astmul bronșic. Deficiența de vitamina D la mamă determină alterarea structurală a plămânului în perioada de alveolizare. La pacienții astmatici, deficitul de vitamina D se asociază cu funcția pulmonară modificată, cu creșterea hiperreactivității bronșice și cu reducerea răspunsului la corticosteroizi.

- O treime dintre pacienții incluși în studiu au prezentat anemie la momentul includerii.

Datele din literatură arată că nivelurile hemoglobinei se asociază cu o incidență crescută ce privește alergiile și astmul bronșic, iar pacienții cu alergii sau astm au o prevalență mai mare a anemiei decât copiii sănătoși.

## Concluzii

1. În structura populației studiate au predominat subiecții de sex masculin, pacienții cu vârsta de sub 6 ani, și cei proveniți din mediul rural.
2. Apreciind toate tipurile de alergii, nu se evidențiază diferență semnificativă statistic între cele două loturi studiate. În cadrul studiului alergiile familiale au fost relevate la o zecime din subiecții astmatici studiați iar dintre acestea, în toate cazurile, astmul bronșic a făcut parte din istoricul familial, alergiile personale se regăsesc la un sfert dintre subiecții studiului, ponderea cea mai mare având-o alergiile medicamentoase și un procent mai redus de subiecți prezintă atât istoric familial cât și personal de alergii.
3. Majoritatea pacienților evaluați în cadrul studiului au fost corect și complet vaccinați și au declarat că trăiesc în condiții bune, existând diferență semnificativă statistic față de copiii sănătoși evaluați.
4. Studiul concluzionează că doar un procent redus dintre mame declară că au fumat în timpul sarcinii, iar un sfert dintre astmaticii evaluați au fost expuși la fumat pasiv, fără a se evidenția diferență semnificativă statistic între loturi.

Concluziile evidențiate în urma evaluării biologice a pacienților cu wheezing recurent și astm bronșic incluși în studiu pot fi sintetizate astfel:

5. Valoarea medie a proteinei „C” reactive pentru lotul studiu a fost mai mare, dar fără a se evidenția diferență semnificativă statistic față de cea obținută pentru lotul martor, demonstrând că proteina „C” reactivă nu este utilă în aprecierea astmului și inflamației de grad redus.
6. Acest studiu confirmă că nivelurile serice ale hs-CRP sunt semnificativ crescute la copiii astmatici sau cu wheezing recurent comparativ cu cei fără astm, valoarea medie a proteinei „C” reactive ultrasenzitive pentru lotul studiu fiind semnificativ mai mare decât cea identificată la lotul martor.
7. Trei sferturi dintre valorile ale hs-CRP la subiecții astmatici se situează peste valoarea maximă a intervalului de referință, demonstrând prezența inflamației cronice de grad redus în astm.
8. Valoarea medie a titrului IgE totale a fost de patru ori mai mare pentru lotul de studiu,

comparativ cu lotul martor, existând diferență semnificativă statistic între cele două loturi.

9. Procentul eozinofilelor a fost mai mic la pacienții cu wheezing recurent și astm comparativ cu cei sănătoși, diferența fiind semnificativă statistic, iar în cazul pacienților fără tratament cu CSI s-au constatat corelații pozitive între valorile hs-CRP și procentul eozinofilelor.

10. Pacienții astmatici cu istoric de alergii personale, cei aflați în proximitatea unui episod simptomatic precum și cei expuși la fumat pasiv au avut valoarea hs-CRP mai mare comparativ cu cei cu astm stabil și neexpuși la fumat pasiv.

11. Pacienții astmatici sau cu wheezing recurent, cei cu expunere prenatală la fum de țigară au avut valoarea hs-CRP semnificativ mai mare comparativ cu copiii sănătoși și neexpuși prenatal la fum de țigară.

12. Pacienții astmatici cu terapie de fond anterioară (CSI sau montelukast) au avut valoarea hs-CRP semnificativ mai mică comparativ cu cei fără terapie controller anterioară.

13. Valoarea hs-CRP a fost mai redusă, dar fără semnificație statistică, la pacienții tratați cu corticoterapie inhalatorie comparativ cu pacienții tratați cu montelukast.

14. Valorile hs-CRP nu sunt influențate de vârsta pacientului, iar sexul pacientului nu pare să influențeze nici el relația dintre diferiții parametri studiați, astfel că la pacienții astmatici corelațiile pozitive sunt mai frecvente la sexul feminin (PCR și hs-CRP, valorile hs-CRP și titrul IgE totale), iar la copiii sănătoși corelațiile pozitive sunt mai frecvente la sexul masculin (PCR și hs-CRP, procentul eozinofilelor și titrul IgE totale). De asemenea, deficiența de vitamină D3 nu influențează valoarea hs-CRP.

15. La momentul includerii în studiu o treime dintre pacienți au prezentat anemie, date corelabile cu literatura de specialitate în care se precizează că anemia reprezintă un factor de risc pentru astm .

16. Proteina „C” reactivă ultrasenzitivă este un biomarker valoros pentru wheezingul și astmul copilului, după cum demonstrează și alte studii. Cercetarea de față, propune identificarea relațiilor dintre hs-CRP și alți parametri, astfel putându-se constitui premisele pentru conturarea unui endotip astmatic distinct.

## Evaluare globală a studiului

Cercetarea de față se înscrie în linia preocupărilor globale legate de inflamația sistemică în astmul bronșic. Cum majoritatea studiilor au fost realizate, însă, la pacienți adulți, doar o mică parte din studiile raportate fiind adresată copiilor, studiul prezent se dorește a fi o contribuție menită să completeze nivelul redus de informații pentru copii.

În România este una dintre puținele cercetări care abordează astmul bronșic din perspectiva inflamației sistemice, studiile naționale care evaluează astmul bronșic prin prisma determinării hs-CRP sunt puține și neconcludente. Această cercetare este prima încercare în plan național care evaluează copiii cu wheezing recurent și astm bronșic prin determinarea hs-CRP.

Elementele de noutate și de originalitate sunt reprezentate de:

- ~ evaluarea copilului astmatic prin prisma unui biomarker utilizat mai ales în patologia adultului și mai ales în relație cu boli care implică organismul ca întreg;
- ~ corelațiile complexe și inedite dintre hs-CRP și diverși parametri (istoricul familial și personal de atopie, condițiile de viață, statusul vaccinal, prematuritatea, asocierea cu anemia sau rahitismul);
- ~ identificarea corelațiilor dintre hs-CRP și eozinofilia serică;
- ~ centralizarea datelor din literatura recentă care corelează hs-CRP cu diferite aspecte definiții ale astmului bronșic.

Toate aspectele analizate în această lucrare converg înspre aceeași concluzie și anume că utilizarea hs-CRP ca și biomarker în evaluarea copilului astmatic este deosebit de utilă. Informațiile oferite sunt prețioase, dozarea hs-CRP aducând date despre trecutul și prezentul inflamației astmatice, dar este și un instrument de previziune a viitoarelor exacerbări.

Rezervele legate de determinarea acesteia în practica curentă pot fi legate de aspectele financiare, costurile fiind încă descurajante.

## Recomandări

Din cercetarea de față se pot contura câteva aspecte cu aplicații practice pentru copilul astmatic:

- determinarea hs-CRP nu este limitată de vârstă sau sex, putând fi utilizată la majoritatea copiilor, fără a necesita ajustări;
- beneficiile depășesc costurile (costul dozării, costurile pentru spitalizare, absenteism școlar etc);
- nici un alt biomarker nu surprinde atât de intim procesul inflamator local și general din astm, determinarea de rutină a hs-CRP aduce informații suplimentare și le completează pe cele aduse de ceilalți biomarkeri deja utilizați, putându-se realiza un „model al inflamației” pentru fiecare pacient;
- determinarea periodică ar putea oferi datele necesare pentru terapia individualizată;
- sunt necesare și alte studii, dedicate copiilor astmatici, care să nuanțeze modul în care hs-CRP poate contribui la managementul astmului.

Cuvinte cheie: astm, inflamație, proteina „C” reactivă ultrasenzitivă



## Bibliografie selectivă

1. The Global Asthma Report 2014, [www.globalasthmareport.org/resources/php](http://www.globalasthmareport.org/resources/php)
2. Pirkola J., Väärasmäki M., Ala-Korpela M., Bloigu A., Canoy D., Hartikainen A-L, Leinonen M., Miettola S., Paldanius M, Tammelin T.H, Järvelin M-R, Pouta A., Low-Grade, Systemic Inflammation in Adolescents: Association With Early-Life Factors, Gender, and Lifestyle, *American Journal of Epidemiology*, volume 171, Issue 1, Pp 72-82
3. Brasil A.R.;Norton R.C; Márcia B. Rossetti M.B; Leão E.; Mendes R.P, C-reactive protein as an indicator of low intensity inflammation in children and adolescents with and without obesity , *J. Pediatr. (Rio J.)* vol.83 no.5 Porto Alegre Sept./Oct. 2007
4. Valle M. ,Martosa R. ,Gascón F., Cañeteb R., Zafra MA, Morales R. Low-grade systemic inflammation, hypoadiponectinemia and a high concentration of leptin are present in very young obese children, and correlate with metabolic syndrome, *Diabetes & Metabolism*, Volume 31, Issue 1, February 2005, Pages 55–62
5. Visser M, Bouter L.M, McQuillan G.M, Wener M.H , Harris T.B, Low-Grade Systemic Inflammation in Overweight Children, *Pediatrics* , Vol 107 / ISSUE 1, 2001
6. Halle M., Korsten-Reck U., Wolfarth B., Berg A., Low-grade systemic inflammation in overweight children: impact of physical fitness Running Title: Inflammation in obese children, *EIR Broschuere*, 2004
7. Gozal D., Serpero L.D , Capdevila O.S , Kheirandish-Gozal L, Systemic inflammation in non-obese children with obstructive sleep apnea , *Sleep Medicine*, Volume 9, Issue 3, March 2008, Pages 254–259
8. Tam C.S, Clément K. , Baurand L.A , Tordjman J. Obesity and low-grade inflammation: a paediatric perspective, *Obesity Reviews*, Volume 11, Issue 2, pages 118–126, February 2010
9. Platat C.,Wagner A., Klumpp T., Schweitzer B., Simo C., Relationships of physical activity with metabolic syndrome features and low-grade inflammation in adolescents, *Diabetologia*, September 2006, Volume 49, Issue 9, pp 2078-2085
10. Valean C. , Ichim G., Tatar S., Samasca G.,Leucuta A, Nanulescu M., Prevalence of metabolic syndrome and serum profile of adipokines (leptin and adiponectin) in children with overweight or obesity, *Endocrine Care*, 2010
11. Jensen M.E.,Gibson P.G., Collins C.E, Wood L.G, Airway and systemic inflammation in obese children with asthma, *European Respiratory Journal*, 2013
12. Neamțu M.L, Astmul bronic la copil: repere etiopatogenice, de diagnostic si terapie de fond, Editura Universității" Lucian Blaga", 2003
13. Guven S.F, Turkkani M.H, Ciftci B., Ciftci T.U, Erdogan Y., The relationship between high sensitivity C-reactive protein levels and the severity of obstructive sleep apnea, *Sleep and Breathing*, 2012;16(1):217-21

14. Mocan I., SPSS Introducere în analiza datelor, Ed. Univ. „Lucian Blaga” Sibiu, ISBN 973 – 739 – 189 – 6, pg. 104, 2005
15. Maniu I. , Tehnici de analiză a datelor: statistica, Ed. Univ. „Lucian Blaga” Sibiu, ISBN 978 – 606 – 12 – 0891 – 3, pg. 205, 2014
16. Choi I.S., Gender-Specific Asthma Treatment, *Allergy Asthma Immunol Res.* 2011 Apr; 3(2): 74–80, PMID: PMC3062799, doi: 10.4168/aaair.2011.3.2.74
17. Osman M., Hansell A.L., Simpson C.R., Hollowell J., Helms P.J., Gender-specific presentations for asthma, allergic rhinitis and eczema in primary care, *Primary Care Journal*, 2007, 16 (1) 28-35, [https://www. Researchgate.net](https://www.Researchgate.net)
18. Lawson J.A., Janssen I., Bruner M.W., Hossain A., Pickett W., Asthma incidence and risk factors in a national longitudinal sample of adolescent Canadians: a prospective cohort study, *BMC Pulm Med.* 2014; 14: 51. PMID: PMC3975456
19. Almqvist C., Worm M., Lazenaert B., Impact of gender on asthma in childhood and adolescence: a GA<sup>2</sup>LEN review, *European Journal of Allergy and Clinical Immunology*, 2007
20. Zein J.G, Erzurum S.C. Asthma is Different in Women, *Curr Allergy Asthma Rep.* 2015 Jun; 15(6): 28.doi: 10.1007/s11882-015-0528-y
21. Arshad S.H., Karmaus W., Raza A., Kurukulaaratchy R.J., Matthews S.M, Holloway J.W, Sadeghnejad A., Zhang H., Roberts G., Ewart S.L., The effect of parental allergy on childhood allergic diseases depends on the sex of the child, *J Allergy Clin Immunol.* 2012 130(2): 427–434.e6., PMID: PMC3409323, NIHMSID: NIHMS370732, PMC free article
22. Paaso E.M.S., Jaakkola M.S., Rantala A.K., Hugg T.T., Jaakkola J.J.K, Allergic diseases and asthma in the family predict the persistence and onset-age of asthma: a prospective cohort study, *Respiratory Research*, 2014 15:152, DOI: 10.1186/s12931-014-0152-8
23. Yildirim Y.S., Apuhan T., Kocoglu E., Kazaz H., High-sensitivity C-reactive pritein levels in chronic rhinosinusitis and allergic rhinitis, *Kulak Burun Bogaz Ihtis Derg.*2011; 21(5):266-9. Doi:10.5606/kbbihtisas.2011.039
24. Lawson J.A., Janssen I., Bruner M.W., Hossain A., Pickett W., Asthma incidence and risk factors in a national longitudinal sample of adolescent Canadians: a prospective cohort study, *BMC Pulm Med.* 2014; 14: 51. PMID: PMC3975456
25. Cooper PJ, Rodrigues LC., Barreto M.L, Influence of poverty and infection on asthma in Latin America, *Curr Opin Allergy Clin*, 2012; (2):171-8. doi:10.1097/ACI.0b013e3283510967 - researchgate.net
26. Kraai S.,Verhagen L.M., Valladares E., Goecke J., Rasquin L.,Colmenares P.,Del Nogal B., Hermans P.W.M., de Waard J.H., High prevalence of asthma symptoms in Warao Amerindian children in Venezuela is significantly associated with open-fire cooking: a cross-sectional observational study, *Respir Res.*2013, 20;14:76.doi:10.1186/1465-9921-14-76, Open Access

27. Heinrich J., Influence of indoor factors in dwellings on the development of childhood asthma, *Int J Hyg Environ Health*.2011;214(1):125.doi:10.1016/j.ijheh.2010.08.009
28. Hollams E.M., De Klerk N.H., Holt P.G., Sly P.D., Persistent Effects of Maternal Smoking during Pregnancy on Lung Function and Asthma in Adolescents, *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, Vol. 189, No. 4 (2014), pp. 401-407.doi: 10.1164/rccm.201302-0323OC
29. Neuman A., Hohmann C., Orsini N., Pershagen G., Eller E., Kjaer H.F., Gehring U., Granell R., Henderson J., Heinrich J., Lau S., Nieuwenhuijsen M., Sunyer J., Tischer C., Torrent M., Wahn U., Wijga A.H., Wickman M., Keil T.,Bergström A., Maternal Smoking in Pregnancy and Asthma in Preschool Children, *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, Vol. 186, No. 10 (2012), pp. 1037-1043.doi: 10.1164/rccm.201203-0501OC
30. Georgios T. N., Florosa J., Childhood asthma: causes, risks, and protective factors; a role of innate immunity,*Swiss Med Weekly*, 2014, doi:10.4414/smw.2014.14036
31. Lanari M., Vandini S., Adorni F., Prinelli F., Di Santo S., Michela Silvestri M., Musicco M., Prenatal tobacco smoke exposure increases hospitalizations for bronchiolitis in infants, *Respiratory Research*, 2015, 16:152, DOI: 10.1186/s12931-015-0312-5
32. Sears M.R., Predicting asthma outcomes, *The Journal of Allergy and Clinical Immunology*, 2015, Volume 136, Issue 4, Pages 829-836, DOI: : <http://dx.doi.org/10.1016/j.jaci.2015.04.048>
33. Halvani A, Tahghighi F., Nadooshan H.H, Evaluation of correlation between airway and serum inflammatory markers in asthmatic patients, *Lung India*, 2012
34. Halvani A, Tahghighi F., Nadooshan H.H, Evaluation of correlation between airway and serum inflammatory markers in asthmatic patients, *Lung India*, 2012Braunsaht G-J., “United Airway Concept”, *Proceedings of the American Thoracic Society*, 2009
35. Bjmer L. , Time for a paradigm shift in asthma treatment: From relieving bronchospasm to controlling systemic inflammation , *Journal of Allergy and clinical Immunology*, vol 120, 2007
36. Wouters E.F.M, Reynaert N.L, Dentener M.A., Vernooy J.H.J Systemic and Local Inflammation in Asthma and Chronic Obstructive Pulmonary Disease, *Proceedings of the American Thoracic Society*,2009, Vol. 6, No. 8 , pp. 638-647.*Respiratory Care*, 2011
37. Jousilahti P, Salomaa V, Hakala K, et al. The association of sensitive systemic inflammation markers with bronchial asthma. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2002;89:381-5.
38. Ramirez D., Patel P., Casillas A., Cotelingam J. , Boggs P., Bahna S.L, Assessment of high-sensitivity C-reactive protein as a marker of airway inflammation in asthma, *Annals of Allergy, Asthma & Immunology*, Volume 104, Issue 6 , 485-489, 2010
39. Bostanci I., Oymen S., Susam S.H.,Misirlioglu D.E., Zorlu P., The importance of high sensitivity C reactive protein in the evaluation of children with wheezing, *Pediatr Int*.2016.doi:101111/ped.12974

40. Najdat M.S., Lutfi A.M., Evaluating the role of high-sensitivity C-reactive protein in asthmatic Iraqi patients and its correlation with parameters of patient' clinical characteristics and pulmonary function tests, *Asian Journal of Medical Sciences*, 2016, Vol.7(3):47-52
41. Ko A.R, Kim Y.H., Sol I.S., Kim M.J, Yoon S.H., Kim K.W., Kim K-E, High-Sensitivity C-Reactive Protein Can Reflect Small Airway Obstruction in Childhood Asthma, *Yonsei Med J*. 2016 May 1; 57(3): 690–697. doi: 10.3349/ymj.2016.57.3.690
42. Al Obaidi H.A., Ghani Mohamed Al Samarai A. G.M, Yahya Jawad A.K, Al Janabi J.M. Association Between C Reactive Protein and Asthma, *Turkish Thoracic Journal*, 2010
43. Tarmast D ., Zand A., Faraji G., Parsian H., Hs-C-reactive protein is affected by long term aerobic exercise in asthma subjects, *International Journal of Biosciences*, 2012
44. Deraz T.E., Kamel T. B., El-Kerdany T. A.: El-Ghazoly H.M.A, High-sensitivity C reactive protein as a biomarker for grading of childhood asthma in relation to clinical classification, induced sputum cellularity, and spirometry, *Pediatric Pulmonology*, Volume 47, Issue 3, 220–225, 2012
45. Georgios T. N., Florosa J., Childhood asthma: causes, risks, and protective factors; a role of innate immunity, *Swiss Med Weekly*, 2014, doi:10.4414/smw.2014.14036
46. Bacharier L. B. Early-life weight gain, prematurity, and asthma development, *Journal of Allergy and Clinical Immunology* 133.5 (May 2014): 1330-1331
47. He H., Butz A., Keet C.A., Minkovitz C.S., Hong X., Caruso D.M., Pearson C., Cohen R.T., Wills-Karp M., Zuckerman B.S., Hughes M.E, Wang X., Preterm Birth with Childhood Asthma: The Role of Degree of Prematurity and Asthma Definitions, *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, Vol. 192, No.4 , 2015, pp. 520-523. doi: 10.1164/rccm.201503-0522LE
48. Chen L., Wilson R., Bennett E., Zosky G.R., Identification of vitamin D sensitive pathways during lung development, *Respiratory Research*, 2016 17:47, DOI: 10.1186/s12931-016-0362-3
49. Ramakrishnan K., Borade A., Anemia as a risk factor for childhood asthma, *Lung India*. 2010; 27(2): 51–53. doi: 10.4103/0970-2113.63605, PMID: PMC2893424, PubMed, NCBI
50. Bener A., Ehlayel M.S., Hamid Q. ,The impact of anemia and hemoglobin level as a risk factor for asthma and allergic diseases *Indian Journal of Allergy, Asthma and Immunology*, 2015, Volume 29, Issue 2, 72-78, DOI: 10.4103/0972-6691.178271, <http://www.ijaai.in/article.asp?issn=0972>
51. Brigham E.P, McCormack M.C, Takemoto C.M, Matsui E.C, Iron Status is Associated with Asthma and Lung Function in US Women, *Plos 1*, 2015, <http://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0117545>