

UNIVERSITATEA „LUCIAN BLAGA” SIBIU  
FACULTATEA DE MEDICINĂ “VICTOR PAPILIAN”

**VALIDAREA GRAVITĂȚII ASTMULUI BRONȘIC ȘI A  
EVOLUȚIEI ACESTUIA SUB TRATAMENTUL DE FOND, PRIN  
EVALUAREA OXIDULUI NITRIC ÎN AERUL EXHALAT**

**TEZĂ DE DOCTORAT  
(REZUMAT)**

Conducător de doctorat:

PROF. UNIV. DR. MIHAI-LEONIDA NEAMȚU

Student-doctorand:

DR. IULIA-IDA SIMINA

SIBIU

2016

## CUPRINS

Cuvânt înainte .....	vi
Lista de abrevieri .....	viii
<b>Partea I Sinteze bibliografice</b> .....	<b>1</b>
<b>Capitolul I. Astmul bronșic – etiologie și mecanisme imunologice</b> .....	<b>1</b>
I.1. Rolul geneticii în astmul bronșic .....	2
I.1.1. Fundamente genetice în astmul bronșic .....	2
I.1.2. Teorii moderne în genetica astmului bronșic .....	5
I.2. Mecanisme imunologice în astmul bronșic .....	6
I.2.1 Imunitatea înăscută .....	7
I.2.1.1. Rolul epitelului respirator, celulelor dendritice și macrofagelor .....	7
I.2.1.2. Rolul surfactantului pulmonar .....	9
I.2.2. Imunitatea dobândită .....	10
I.2.2.1. Imunogenitatea antigenelor .....	10
I.2.2.2. Antigenele și triggeri crizelor de astm bronșic .....	11
I.2.3. Clasificarea reacțiilor de hipersensibilitate .....	11
<b>Capitolul II. Reacția inflamatorie în astmul bronșic alergic</b> .....	<b>13</b>
II.1. Rolul celulelor inflamatorii .....	13
II.2. Rolul citokinelor .....	17
II.3. Rolul oxidului nitric .....	19
<b>Capitolul III. Astmul bronșic – clasificare și diagnostic diferențial</b> .....	<b>22</b>
III.1. Clasificarea astmului bronșic .....	22
III.2. Clasificarea wheezing-ului la copil .....	23
III.3. Diagnosticul astmului bronșic la copil .....	24
<b>Capitolul IV. Astmul bronșic – forme clinico-evolutive și trepte de severitate</b> .....	<b>25</b>
IV.1. Forme clinico-evolutive în astmul bronșic .....	25
IV.1.1. Criza de astm bronșic .....	25
IV.1.2. Starea de rău astmatic .....	26
IV.1.3. Starea intercritică în astm .....	27
IV.2. Trepte de severitate în astmul bronșic .....	28
<b>Capitolul V. Astmul bronșic – explorări funcționale</b> .....	<b>29</b>
V.1. Peakflowmetria .....	29

V.1.1. Avantajele metodei .....	29
V.1.2. Factorii care influențează determinarea PEF .....	30
V.2. Spirometria .....	31
V.2.1. Volume și capacități pulmonare statice .....	31
V.2.2. Debite ventilatorii forțate .....	33
V.3. Pletismografia corporală totală .....	35
V.4. Testele de provocare .....	35
V.5. Testele cu bronhodilatatoare .....	36
V.6. Capacitatea de difuziune (factorul de transfer pentru CO) .....	37
Capitolul VI. Astmul bronșic – explorarea inflamației căilor respiratorii .....	39
VI.1. Dozarea fracției oxidului nitric exhalat .....	39
VI.1.1. Tehnica de măsurare a valorilor oxidului nitric din aerul exhalat .....	39
VI.1.2. Interpretarea rezultatelor dozării oxidului nitric din aerul exhalat .....	40
VI.1.3. „Dezavantaje” în determinarea oxidului nitric în aerul exhalat .....	41
VI.2. Lavajul bronhoalveolar .....	42
VI.3. Condensatul respirator .....	42
Capitolul VII. Astmul bronșic – diagnosticul de laborator și explorarea alergologică .....	43
VII.1. Dozarea eozinofiliei din spută, secreții nazale și sânge .....	43
VII.2. Testele cutanate (Prick test) .....	44
VII.3. Dozare IgE totale serice (RIST) .....	44
VII.4. Dozare IgE specifice (RAST) .....	44
VII.5. Proteina cationică eozinofilică .....	45
Capitolul VIII. Definirea astmului bronșic controlat și tratamentul de fond antiinflamator intercritic al astmului bronșic .....	46
VIII.1. Criterii de definire a astmului bronșic controlat .....	46
VIII.2. Protocolul terapeutic în astmul bronșic .....	46
VIII.3. Tratamentul de fond antiinflamator intercritic al astmului bronșic .....	47
VIII.3.1. Corticoterapia inhalatorie .....	48
VIII.3.2. Antileucotrienele .....	51
<b>Partea a II-a Cercetări personale .....</b>	<b>53</b>

Capitolul IX. Cercetări personale privind utilitatea dozării oxidului nitric în aerul exhalat la copiii cu astm bronșic și modularea terapiei de fond în funcție de valorile obținute .....	53
IX.1. Premize .....	53
IX.2. Motivația alegerii studiului .....	56
IX.3. Obiectivele cercetării .....	59
IX.3.1. Obiective principale .....	59
IX.3.2. Obiective secundare .....	60
IX.4. Metodologia de studiu .....	60
IX.5. Prelucrarea statistică a datelor .....	75
IX.6. Rezultate și discuții referitoare la obiectivele principale ale studiului .....	76
IX.6.1. Corelații între sex și FeNO .....	79
IX.6.2. Corelații între grupa de vârstă și FeNO .....	83
IX.6.3. Corelații între mediul de proveniență și FeNO .....	88
IX.6.4. Corelații între antecedentele heredo-colaterale de atopie și FeNO .....	92
IX.6.5. Corelații între antecedentele personale patologice de atopie și FeNO .....	96
IX.6.6. Corelații între valorile IgE totale serice și FeNO .....	100
IX.6.7. Corelații între eozinofilia sangvină și FeNO .....	104
IX.6.8. Fluctuațiile FeNO în funcție de tratamentul de fond antiinflamator .....	108
IX.6.9. Corelații între FEV <sub>1</sub> și FeNO .....	112
IX.6.10. Corelații între tipul de tuse și FeNO .....	122
IX.6.11. Corelații între tipul de dispnee și FeNO .....	129
IX.6.12. Corelații între tipul de wheezing și FeNO .....	135
IX.7. Rezultate și discuții referitoare la obiectivele secundare ale studiului .....	142
IX.7.1. Repartiția pe tip de astm bronșic și sex .....	142
IX.7.2. Repartiția pe tip de astm bronșic și grupă de vârstă .....	144
IX.7.3. Repartiția pe tip de astm bronșic și mediul de proveniență .....	147
IX.7.4. Repartiția pe tip de astm bronșic și existența antecedentelor heredo-colaterale de atopie .....	149
IX.7.5. Repartiția pe tip de astm bronșic și existența antecedentelor personale patologice de atopie .....	151
IX.7.6. Repartiția mediilor investigațiilor de laborator și funcționale pulmonare pe tip de astm bronșic .....	153
IX.8. Concluzii finale .....	168

IX.9. Contribuții personale .....	172
IX.10. Propuneri .....	173
Surse bibliografice .....	174
Lista figurilor (imagini, grafice) .....	a
Lista tabelor .....	f
Articolele publicate	

**Cuvinte cheie:** astm bronșic, biomarkeri inflamatori, fracția oxidului nitric în aerul exhalat, corticoterapie inhalatorie, inhibitori de leucotriene

## INTRODUCERE

Diagnosticul astmului bronșic și al wheezing-ului recurent reprezintă, deseori, o adevărată provocare în practica pediatrică.

De asemenea, necesitatea instituirii unui tratament de fond, cronic, de lungă durată, adaptat particularităților individuale ale copilului astmatic, corect monitorizat astfel încât să fie reduse eventualele reacții adverse, este un deziderat actual.

Numeroase studii din literatura de specialitate au abordat problematica utilizării unor biomarkeri de actualitate care pot să cuantifice mai fidel și minim invaziv procesul inflamator cronic de la nivelul căilor respiratorii inferioare ale copiilor cu astm bronșic.

Pornind de la aceste preocupări din cadrul pneumologiei pediatrice, lucrarea de față își propune să demonstreze utilitatea dozării oxidului nitric în aerul exhalat al pacientului astmatic, cu scopul de a facilita stabilirea diagnosticului, monitorizarea și adaptarea terapiei de fond în funcție de anumite particularități.

Teza are 192 pagini (din care 121 pagini cercetarea personală, 53 pagini partea generală și 17 pagini de bibliografie).

Lucrarea este modern redactată (conținând 111 figuri și 70 tabele alb-negru și color) și bine documentată (bibliografia include 232 titluri, peste 30% aparținând ultimilor 5 ani și peste 15% ultimilor 3 ani).

Teza este structurată în 3 părți principale: partea teoretică (sinteze bibliografice), cercetarea personală și bibliografia.

## PARTEA I – SINTEZE BIBLIOGRAFICE

Prima parte a lucrării este formată din 8 capitole în care sunt abordate noțiuni teoretice, referitoare la astmul bronșic la copil.

În **capitolul I**, denumit “**Astmul bronșic – etiologie și mecanisme imunologice**”, sunt prezentate câteva noțiuni fundamentale și teorii moderne legate de genetica astmului bronșic. O importanță deosebită s-a acordat mutațiilor genetice de la nivelul genelor complexului HLA, a celor care codifică sinteza receptorului de înaltă afinitate pentru IgE (FcεR1), și respectiv a lanțurilor α/δ ale receptorului celulelor Th2 (TCR), precum și a mutațiilor genelor grupului de citokine.

Tot în același capitol se face referire la mecanismele imunologice din astm, cu accentuarea rolului imunității înăscute și dobândite și a componentelor acestora (epiteliul respirator, celulele dendritice, macrofagele, surfactantul pulmonar).

**Capitolul II**, intitulat “**Reacția inflamatorie în astmul bronșic alergic**”, face referire la unii biomarkeri specifici astmului bronșic. Alături de rolul celulelor inflamatorii (Ly Th1, Ly Th2, Ly B, celulele NK, macrofagele, mastocitele, eozinofilele) și a citokinelor secretate de acestea, este menționat, în mod particular, rolul oxidului nitric ca moleculă semnal și relația dintre creșterea concentrației acestuia în aerul exhalat și inflamația eozinofilică de la nivelul CRI la astmatici.

În **capitolul III**, denumit “**Astmul bronșic – clasificare și diagnostic diferențial**”, se face o scurtă trecere în revistă a clasificării astmului bronșic și a wheezing-ului recurent la copil și a unor particularități ale tabloului clinic, care facilitează stabilirea diagnosticului bolii.

**Capitolul IV**, intitulat “**Astmul bronșic – forme clinico-evolutive și trepte de severitate**”, face referire la cele trei tipuri de manifestări clinice întâlnite în astm (criza de astm bronșic, starea de rău astmatic și starea intercritică în astm), și de asemenea, prezintă succint treptele de severitate ale astmului conform unor ghiduri internaționale.

În **capitolul V**, denumit “**Astmul bronșic – explorări funcționale**”, sunt descrise principalele metode de diagnosticare și monitorizare a funcției pulmonare (peakflowmetria, spirometria, pletismografia corporală totală, testele de provocare, testele cu bronhodilatatoare, capacitatea de difuziune/factorul de transfer pentru CO), tehnicile de efectuare și interpretarea rezultatelor acestora.

**Capitolul VI**, intitulat “**Astmul bronșic – explorarea inflamației căilor respiratorii**”, face referire la principalele metode care pun în evidență inflamația cronică de la nivelul CRI ale pacienților astmatici: dozarea oxidului nitric în aerul exhalat, lavajul bronhoalveolar și condensatul respirator. O importanță deosebită se acordă, în cadrul acestui capitol, tehnicii de măsurare, interpretării rezultatelor și principalelor avantaje/dezavantaje ale dozării oxidului nitric în aerul exhalat.

În **capitolul VII**, denumit “**Astmul bronșic – diagnosticul de laborator și explorarea alergologică**”, sunt prezentate principalele metode clinice și de laborator menite să evidențieze prezența terenului alergic la copiii cu astm bronșic. Sunt amintite și discutate aspecte legate de dozarea eozinofiliei din spută, secreții nazale și sânge, testele cutanate alergologice, dozarea IgE totale și specific și proteina cationică eozinofilică.

**Capitolul VIII**, intitulat “**Definirea astmului bronșic controlat și tratamentul de fond antiinflamator intercritic al astmului bronșic**”, amintește criteriile de control al astmului și protocolul terapeutic, cu accentuarea principalelor clase de medicamente utilizate ca terapie de fond antiinflamatorie: corticoterapia inhalatorie și inhibitorii de leucotriene.

## **PARTEA a II-a – CERCETAREA PERSONALĂ**

**Premizele** cercetării pornesc de la preocupările din domeniul pneumologiei pediatrice, referitoare la diagnosticarea și monitorizarea procesului inflamator din astmul bronșic al copilului printr-o metodă simplă, non-invazivă, reproductibilă, respectiv dozarea oxidului nitric în aerul exhalat.

De asemenea, individualizarea tratamentului de fond în funcție de anumiți parametri demografici, clinici, spirometrici și, mai ales, în funcție de valorile oxidului nitric în aerul exhalat, a reprezentat unul din dezideratele acestei cercetări.

Prevalența crescută a astmului bronșic și a wheezing-ului recurent la populația de vârstă pediatrică în România constituie un factor îngrijorător. Astmul bronșic este considerat ca fiind cea mai des întâlnită afecțiune cronică la copii și, în special la copiii de vârstă școlară.

Amploarea acestui fenomen se oglindește cel mai bine în cheltuielile alocate pentru spitalizarea și tratamentul acestor pacienți, dar și în costurile indirecte generate de absenteismul școlar.

Creșterea marcată a varietății și severității afecțiunilor alergice va conduce, probabil, în viitorul nu foarte îndepărtat, la o creștere a numărului de pacienți diagnosticați cu astm bronșic atopic.

Iată de ce este necesară dezvoltarea unor metode moderne care să cuantifice mai bine inflamația de tip eozinofilic de la nivelul arborelui respirator la copiii astmatici, această necesitate constituind parte a **motivației** studiului actual.

În cadrul acestei cercetări au fost formulate **obiective** importante, care au urmărit stabilirea unor corelații între valoarea oxidului nitric în aerul exhalat și diverși parametri (demografici, clinici, spirometrici), la copii care aveau ca și tratament de fond un antiinflamator (corticosteroid inhalator) sau o combinație de două antiinflamatorii (corticosteroid inhalator asociat cu inhibitor de leucotriene).

Din punct de vedere al **metodologiei de studiu**, studiul a cuprins 90 de copii cu astm bronșic sau wheezing recurent, aflați în evidența “Centrului de Cercetare de Laborator, Clinică și Paraclinică, în Domeniul Medicinii Respiratorii Pediatrică” (Clinica de Pediatrie Sibiu), în perioada 2013 - 2014.

Studiul a fost longitudinal, prospectiv, analitic, comparativ, de tip “expus-nonexpus”, observațional, randomizat.

Cei 90 de pacienți au fost împărțiți în două loturi egale: un lot cu tratament de fond antiinflamator cu corticoizi inhalatori, celălalt lot cu tratament de fond cu corticoizi inhalatori asociați cu inhibitori de leucotriene.

Pacienții au fost admiși în studiu în funcție de anumite criterii de includere și de excludere.

Studiul a cuprins copii de sex masculin și feminin, cu vârste cuprinse între 6-18 ani, care proveneau din mediul rural sau urban.

În studiu s-a ținut cont, de asemenea, și de antecedentele heredocolaterale și personale patologice de atopie, de valorile IgE totale și ale eozinofiliei sangvine, datele fiind preluate din fișele de evidență ale pacienților.

Copii fuseseră încadrați în anumite trepte de severitate de astm bronșic/wheezing recurent, pentru care primeau tratament “controller” de cca 3 luni.

O primă evaluare a avut loc după 3 luni de tratament de fond, iar cea de-a doua după alte 3 luni, când au fost analizați anumiți parametri, atât în cadrul celor două subploturi, cât și în cadrul lotului global.

Din punct de vedere clinic au fost analizate tusea, dispneea și wheezing-ul apărute în diverse circumstanțe (diurn, nocturn și la efort).



Din punct de vedere funcțional pulmonar s-a determinat FEV<sub>1</sub> prin spirometrie și FeNO în aerul exhalat.

Spirometria s-a efectuat cu spirometrul aflat în dotarea Clinicii de Pediatrie din Sibiu, iar dozarea FeNO în aerul exhalat s-a efectuat cu aparatul portabil NObreath®, aflat în dotarea “Centrului de Cercetare de Laborator, Clinică și Paraclinică, în Domeniul Medicinii Respiratorii Pediatrică” din Sibiu.

Concentrația oxidului nitric în aerul exhalat se exprimă în ppb (părți per bilion), iar interpretarea rezultatelor obținute după măsurătoare au respectat criteriile formulate de American Thoracic Society:

- FeNO > 35 ppb = inflamație eozinofilică și responsivitate la corticoterapia inhalatorie;
- FeNO între 20-35 ppb - interpretate în funcție de contextul clinic;
- FeNO < 20 ppb = valori normale = inflamație eozinofilică și responsivitate la corticoterapia inhalatorie puțin probabile;
- Creșterea nivelului FeNO cu 20% față de determinarea anterioară la pacienții cu FeNO inițial > 35 ppb = răspuns prost sub tratamentul de fond;
- Scăderea nivelului FeNO cu 20% față de determinarea anterioară la pacienții cu FeNO inițial > 35 ppb = răspuns bun sub tratamentul de fond.

Prelucrarea statistică s-a efectuat utilizând programul SPSS v. 16.

Pentru caracterizarea din punct de vedere al omogenității loturilor, am analizat repartiția în funcție de sex și mediul de proveniență, grupa de vârstă, antecedentele heredocolaterale și personale patologice de atopie.

La capitolul “**Rezultate și Discuții**”, pentru a demonstra beneficiile dozării oxidului nitric în aerul expirat al copiilor cu astm bronșic sau wheezing recurent, în cadrul monitorizării evoluției și a modulării terapiei de fond, au fost urmăriți în dinamică (la 3 luni și la 6 luni de la instituirea tratamentului de fond), la cele două grupuri (grupul cu ILT și grupul fără ILT), mai mulți parametri (demografici, clinici, spirometrici), care au fost corelați cu valoarea FeNO. Rezultatele obținute au fost comparate cu rezultatele altor studii pe aceeași temă, regăsite în cadrul literaturii de specialitate.

Astfel, s-au realizat corelații între valorile FeNO și sex, grupă de vârstă, mediu de proveniență, antecedente heredocolaterale și personale patologice de atopie, valorile IgE totale serice și ale eozinofiliei sangvine.

În cadrul loturilor studiate, au fost analizate, de asemenea, fluctuațiile FeNO în funcție de tratamentul antiinflamator, corelațiile între FeNO și FEV<sub>1</sub> la prima determinare, respectiv FeNO

și FEV1 la a doua determinare, evoluția în dinamică a valorilor FeNO comparativ cu evoluția în dinamică a valorilor FEV1.

La 3 și la 6 luni de tratament, la nivelul loturilor studiate, a fost analizat impactul terapiei de fond antiinflamatorie asupra FeNO, dar și asupra simptomelor specifice astmului bronșic (dispneea, tusea, wheezing-ul) și a circumstanțelor de apariție ale acestora (diurn, nocturn, la efort). Au fost analizate, de asemenea, modalitățile evolutive ale simptomatologiei sub tratamentul de fond.

Cercetarea a analizat și alte aspecte importante referitoare la astmul bronșic/wheezing-ul recurent la pacientul de vârstă pediatrică, și anume repartiția cazurilor în funcție de tipul de astm bronșic (intermitent, ușor persistent, moderat persistent) și sex, grupa de vârstă, mediul de proveniență, antecedentele heredocolaterale și personale patologice de atopie.

Au mai fost analizate, de asemenea, repartiția mediilor investigațiilor de laborator și funcționale pulmonare, în funcție de tipul de astm și în funcție de tratament.

Rezultatele studiului au fost schematizate sub forma unor grafice și tabele, iar în continuare este prezentată o sinteză a acestora:

- Loturile studiate au fost omogene din punct de vedere al corelațiilor între sex și mediul de proveniență, grupa de vârstă, asocierea AHC de atopie, APP pozitive pentru alte alergii.
- În cadrul loturilor studiate se constată că sexul masculin se asociază mai frecvent cu valori crescute ale FeNO, în timp ce majoritatea fetelor prezintă valori normale ale FeNO.
- Introducerea ILT în tratamentul de fond la subiecții astmatici de sex masculin poate conduce la o scădere a valorilor FeNO.
- Analizând repartiția pacienților în funcție de grupa de vârstă și FeNO, se constată că cei mai mulți subiecți cu FeNO crescut au peste 10 ani.
- La nivelul lotului cu ILT, la 3 luni de tratament, există o asociere între grupa de vârstă > 10 ani și valorile FeNO crescute și între grupa de vârstă ≤ 10 ani și valorile FeNO normale, diferența statistică fiind semnificativă.
- La pacienții cu ILT se constată o influență benefică a acestui antiinflamator în special la grupa de vârstă > 14 ani, procentul subiecților cu vârstă > 14 ani cu FeNO crescut din cadrul lotului cu ILT scăzând la 6 luni comparativ cu 3 luni, mai mult decât în cadrul celorlalte grupe de vârstă.

- La nivelul loturilor studiate nu s-a putut evidenția vreo asociere semnificativă statistic între valorile FeNO și mediul de proveniență la 3 luni, respectiv la 6 luni de tratament.
- În cadrul loturilor studiate, numărul de pacienți provenind din mediul rural a fost mai redus decât a celor din mediul urban.
- Se poate constata, totuși, că procentul pacienților cu FeNO crescut este mai mare la pacienții proveniți din mediul urban.
- Introducerea în tratamentul de fond a ILT a condus la o scădere a valorilor FeNO după 6 luni de tratament mai ales la subiecții provenind din mediul urban, însă această scădere a fost nesemnificativă.
- La nivelul loturilor studiate, nu s-a putut evidenția vreo asociere între valorile FeNO și AHC de atopie.
- Asocierea ILT la tratamentul de fond, la subiecții cu AHC de atopie, pare să se soldeze cu o scădere a valorilor FeNO la 6 luni, față de determinarea de la 3 luni.
- Asocierea ILT la tratamentul de fond, la subiecții cu APP de atopie, IgE totale crescute sau eozinofile crescute nu influențează semnificativ valorile FeNO.
- Procentul pacienților cu FeNO crescut și care asociază valori mari ale IgE totale a crescut atât în cadrul lotului cu ILT, cât și în cadrul lotului fără ILT, la 6 luni de tratament față de procentul de la 3 luni.
- Procentul pacienților cu FeNO crescut și care asociază valori mari ale eozinofiliei sangvine a crescut atât în cadrul lotului cu ILT, cât și în cadrul lotului fără ILT, la 6 luni de tratament față de procentul de la 3 luni.
- Analiza loturilor luate în studiu demonstrează o diferență statistic nesemnificativă în ceea ce privește fluctuațiile FEV1 prin corelație cu FeNO.
- În cadrul subplotului cu ILT s-a constatat o ușoară îmbunătățire a funcției pulmonare la 6 luni față de 3 luni din punct de vedere al FEV1, aceasta însă nu s-a corelat cu o scădere a numărului subiecților cu FeNO crescut.
- Există o diferență semnificativă statistic între cele două loturi (cu ILT și fără ILT), constatându-se asocierea tipului de tuse cu valorile FeNO doar la 6 luni și doar în lotul fără ILT.
- În ceea ce privește dispneea sau wheezing-ul și valorile FeNO nu există o diferență semnificativă statistic între cele două loturi (cu ILT și fără ILT).

- Asocierea ILT în tratamentul de fond a astmului bronșic/wheezing-ului recurent este însoțită de o ameliorare a simptomatologiei la efort care însă nu a prezentat semnificație statistică.
- La analiza în dinamică (la 3 apoi la 6 luni de tratament), introducerea ILT în tratamentul de fond pare să nu fi avut un impact semnificativ asupra simptomatologiei (tuse, dispnee, wheezing) apărute în diverse circumstanțe (diurn, nocturn, la efort), cu alte cuvinte, se poate spune că nu există o asociere semnificativă între FeNO și simptomele specifice astmului.
- Nu se poate spune că există o asociere între tipul de astm și sex, mediul de proveniență, antecedentele heredocolaterale sau personale patologice de atopie,
- Se constată o ușoară predominență a wheezing-ului recurent la băieți și o ușoară predominență a astmului bronșic ușor la fete.
- Atât în mediul rural, cât și în cel urban se observă o predominență ușoară a wheezing-ului recurent.
- La nivelul lotului global se poate spune că există o diferență semnificativă statistic între tipul de astm și FEV1 și anume în astmul bronșic moderat media FEV1 este mai redusă comparativ cu cea din wheezing-ul recurent.
- Se poate spune că există o diferență semnificativă statistic, la nivelul lotului global, între tipul de astm și FeNO și anume în astmul bronșic moderat media FeNO este mai mare comparativ cu cea din astmul bronșic ușor.
- La pacienții cu FeNO normal, indiferent de tratamentul de fond, se poate spune că există o diferență semnificativă statistic între tipul de astm și FEV1 și anume în astmul bronșic moderat media FEV1 este de mai mică comparativ cu cea din wheezing-ul recurent.
- La pacienții cu FeNO normal, indiferent de tratamentul de fond, se poate spune că există o diferență semnificativă statistic între tipul de astm și IgE total și anume în astmul bronșic moderat, media este de mai mare, comparativ cu cea din wheezing-ul recurent.
- În subplotul fără ILT se poate spune că există o diferență semnificativă statistic între tipul de astm și FeNO, astfel la astmul bronșic moderat media FeNO este mai mare, comparativ cu cea din wheezing-ul recurent.
- În subplotul cu ILT și FeNO normal se poate spune că există o diferență semnificativă statistic între tipul de astm și IgE total și anume în astmul bronșic

moderat, media IgE totale este de mult mai crescută, comparativ cu cea din wheezing-ul recurent.

Interpretarea rezultatelor obținute în urma cercetării, prin corelație cu datele obținute în literatura de specialitate în cadrul studiilor care au dezbătut problematica dozării oxidului nitric în aerul exhalat al copiilor astmatici și rolul acestuia în monitorizarea evoluției și în modularea tratamentului de fond, au condus la formularea unor **concluzii** importante:

- Sexul masculin se asociază mai frecvent cu valori crescute ale FeNO decât sexul feminin.
- Introducerea ILT în tratamentul de fond la subiecții astmatici de sex masculin poate conduce la o scădere a valorilor FeNO.
- Există o asociere între grupa de vârstă > 10 ani și valorile FeNO crescute și între grupa de vârstă ≤ 10 ani și valorile FeNO normale.
- Introducerea în tratamentul de fond a ILT a dus la o scădere nesemnificativă a valorilor FeNO, și în special la grupa de vârstă >14 ani.
- Asocierea ILT la tratamentul de fond, la subiecții din mediul urban și la cei cu AHC de atopie a dus la o scădere însă nesemnificativă a valorilor FeNO.
- Asocierea ILT la tratamentul de fond, la subiecții cu APP de atopie, IgE totale crescute sau eozinofile crescute nu influențează semnificativ valorile FeNO.
- Nu există o corelație semnificativă între valorile FeNO și FEV1
- Există o diferență semnificativă statistic între cele două loturi (cu ILT și fără ILT) în ceea ce privește asocierea tipului de tuse cu valorile FeNO doar la 6 luni și doar în lotul fără ILT.
- Nu există o diferență semnificativă statistic între cele două loturi (cu ILT și fără ILT) în ceea ce privește dispneea sau wheezing-ul și valorile FeNO.
- Asocierea la tratamentul cu CSI a ILT este însoțită de o ameliorare însă nesemnificativă a simptomatologiei la efort.

Ca și **contribuții personale**, prin intermediul acestui studiu, am încercat să subliniez importanța completării protocolului de diagnostic și de monitorizare al astmului bronșic/wheezing-ului recurent prin prisma determinării oxidului nitric (FeNO) în aerul exhalat, și de asemenea, este prima lucrare publicată în aria noastră geografică, care încearcă să demonstreze că, modularea terapiei de fond antiinflamatorii din astmul bronșic/wheezing-ul recurent poate fi realizată prin determinarea oxidului nitric în aerul exhalat.

**Originalitatea studiului** rezidă în complexitatea corelațiilor realizate în dinamică între FeNO și simptomatologia apărută în diferite circumstanțe sau între FeNO și FEV1, dar și în analiza ponderii și a altor factori de risc în astm sau wheezing recurrent (sex, grupă de vârstă, mediul de

proveniență, asocierea antecedentelor heredo-colaterale și personale de alergii, valorile IgE totale și ale eozinofiliei sangvine).

Ca și **propuneri** rezultate în urma cercetării menționez:

- luarea în considerare în protocolul de diagnostic, în monitorizarea evoluției și în modularea terapiei de fond în astmul bronșic și wheezing-ul recurent a dozării FeNO în aerul exhalat.
- luarea în considerare a deciziei introducerii ILT în tratamentul de fond al astmului bronșic și al wheezing-ului recurent, mai ales la subiecții de sex masculin, la pacienții provenind din mediul urban, la grupele mai mari de vârstă, la copiii cu AHC de atopie și la aceia la care simptomatologia de efort reprezintă o componentă dominantă a tabloului clinic.