

Marina Aramă
ASTMUL BRONȘIC DREPT O MALADIE ECOLOGIC DETERMINATĂ
IMSP Institutul Mamei și Copilului (director – dr. med. conf. Ștefan Gațcan)

SUMMARY

CHILDHOOD ASTHMA AS AN ENVIRONMENTALLY DETERMINED DISEASE

Key words: children, bronchial asthma, air pollution, drinking water pollution, risk factors, allergic inflammation.

Background: Prolonged exposure to environmental pollutants leads to an inadequate response of the child immune system, which often results in the development of allergy. Studies have shown that asthma, being a multifactorial pathology, is, at the same time, an environmentally determined disease. The existence of unsolved environmental issues in the Republic of Moldova demands detection of the contribution of various environmental factors in the development of allergy, in particular bronchial asthma in children.

Material and methods: The cohort study was based on an analysis of 854 children residing in areas with varying levels of air and drinking water pollution.

Results: The applied standard of protocol screening (ISAAC) revealed symptoms of bronchial asthma in the anamnesis of $11.0 \pm 1.1\%$ respondents. This indicator was 1.5-fold higher in the compromised areas as compared with controls, ($p < 0.05$), and 2-fold higher in urban settings as compared with rural areas ($p < 0.001$). It was established that the exposure to outdoor air pollutants increases the risk of asthma and contributes to a more severe course in adolescents ($RR=3.4$; $95\%CI: 1.6-7.3$; $p < 0.001$); the use of a poor quality water triggers the first step of the “the atopic march” – eczema, and increases the likelihood of asthma development in children under 10 years of age ($RR=6.4$; $95\%CI: 1.1-35.9$; $p < 0.001$).

It was demonstrated that the environmental stress in children leads to the activation of Th2-pattern immune response: the T-cell immunodeficiency develops ($0.97 \pm 0.1 \times 10^9/l$, $p < 0.001$) with an increase of Th/Ts ($p < 0.001$), the blood levels of IL-4 increase (30.9 ± 7.1 pg/ml, $p < 0.05$), LTC_4 (35.2 ± 5.7 ng/ml, $p < 0.01$) and of the total IgE (354.8 ± 64.6 IU/ml, versus 164.6 ± 37.2 IU/ml in the control group, $p < 0.01$).

Conclusions: The results of our study confirmed the hypothesis of asthma being environmentally determined. At the same time it revealed the fact that the environmental risks had significant variations by age and type of pollutant.

РЕЗЮМЕ

БРОНХИАЛЬНАЯ АСТМА КАК ЭКОЛОГИЧЕСКИ ДЕТЕРМИНИРОВАННОЕ ЗАБОЛЕВАНИЕ

Ключевые слова: дети, бронхиальная астма, аэроплютанты, загрязнение питьевой воды, факторы риска, аллергическое воспаление.

Предпосылки: Длительные экологические нагрузки провоцируют неадекватный ответ иммунной системы ребенка, что часто проявляется развитием аллергии. Исследования показали, что бронхиальная астма, будучи мультифакториальным заболеванием, является в тоже время экозависимой патологией. Поскольку нерешенные экологические проблемы существуют и в Молдове, назрела необходимость определить вклад различных факторов окружающей среды в развитие астмы и других аллергических заболеваний у детей.

Материал и методы: В статье представлены результаты когортного исследования 854 детей, проживающих на территориях с различным уровнем загрязнения воздуха и питьевой воды.

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

Доказано, что в условиях экологического стресса у детей активизируется Th2-паттерн иммунитета: развивается Т-клеточный дефицит ($0,97 \pm 0,1 \times 10^9/l$, $p < 0,001$) с повышением индекса Th/Ts ($p < 0,001$), увеличивает-

ся содержание в крови ИЛ-4 ($30,9 \pm 7,1$ пг/мл, $p < 0,05$), ЛТС₄ ($35,2 \pm 5,7$ нг/мл, $p < 0,01$) и общего IgE ($354,8 \pm 64,6$ МЕ/мл, против $164,6 \pm 37,2$ МЕ/мл в группе контроля, $p < 0,01$).

Выводы: Результаты исследования подтвердили гипотезу экологической детерминированности бронхиальной астмы. Причем величина экологического риска значительно варьирует в зависимости от возраста ребенка и типа загрязнения.

Actualitate. Conform datelor OMS, starea de sănătate depinde în proporție de 50-60% de nivelul socio-economic al unei țări, în proporție de 20-30% de gradul de soluționare a problemelor ecologice și în 15-20% – de dezvoltarea sistemului ocrotirii sănătății [7].

Sistemul imun al copilului este foarte sensibil la influențele factorilor ecologici. În condițiile unor sarcini ecologice îndelungate, survine epuizarea posibilităților de adaptare ale organismului, ceea ce conduce la apariția răspunsului imun neadecvat, în multiple cazuri acesta fiind manifestat prin alergie. În acest sens, patologia alergică, în special astmul bronșic (AB), poate fi tratată drept marker biologic al poluării tehnogene a mediului ambiant [11]. Concluzii similare au formulat o serie de cercetători [1, 5, 9, 10, 14]. Totuși, gradul atribuției diferiților factori ecologici la evoluția epidemică a alergiei nu este încă complet studiat.

Se știe că AB este o boală multifactorială, totodată numeroase cercetări au denotat că aceasta este o maladie ecologic determinată [1, 2, 5, 9, 12, 13]. A fost relevată preponderența AB în țările dezvoltate, cu un nivel înalt de urbanizare și industrializare, dar totodată cu o poluare intensă a aerului atmosferic și o modificare a componenței chimice a apei potabile, din cauza existenței unui număr mare de întreprinderi industriale, transportului auto etc. În rezumatele cercetărilor fundamentale ale științei contemporane, complexul tuturor factorilor cauzali ce stau la baza evoluției astmului bronșic a fost unit în noțiunea încăpătoare „interacțiuni geno-ecologice” (*gene-by-environmental interactions*).

Factorii ecologici nefavorabili sunt o problemă nesoluționată și pentru țara noastră. În sectorul urban poluarea aerului atmosferic este alarmantă din cauza circulației auto intense și a întreprinderilor industriale. Deosebit de nefavorabilă este situația în mediul rural, deoarece peste 80% din populație consumă apă din surse locale ce nu corespund cerințelor standardelor în vigoare [4, 11]. Problema asigurării tuturor locuitorilor cu apă potabilă de calitate a fost recunoscută de către Guvernul RM drept unul din factorii primordiali ai securității naționale și a fost inclusă în Programul Național „Satul Moldovenesc” (2005-2015) și în Strategia de Creștere Economică și Reducere a Sărăciei în Moldova (SCERS).

Unele dintre obiectivele Politicii Naționale de Sănătate (2007-2017) sunt „perfecționarea și dezvoltarea modalităților de estimare a riscurilor pentru sănătate, generate de poluarea mediului, (...) monitorizarea indicilor pentru elaborarea pronosticurilor și măsurilor adecvate”. De aici considerente rezultă necesitatea

studierii evoluției AB la copii în condițiile sarcinilor ecologice, evaluării gradului atribuției diferiților factori de mediu ambiant la dezvoltarea astmului, stabilirii ecopatogenezei – mecanismelor declanșării maladiei sub influența negativă a xenobioticilor.

Scopul: Evaluarea modificărilor evoluției astmului bronșic și a altor maladii alergice la copii în condițiile sarcinilor ecologice.

Materiale și metode. În cadrul studiului de cohortă retrospectiv a fost cercetat un grup de 854 de copii, care habitează în localitățile cu diferit grad al poluării aerului atmosferic și al apei potabile. Copiii au fost divizați în 2 grupuri de vârstă: grupul școlărilor mici a constituit 300 de copii cu vârsta de 6-9 ani, grupul școlărilor mari – 554 de copii cu vârsta de 10-18 ani.

Evaluarea stării sanitaro-igienice a aerului și apei și selectarea localităților de studiu a fost realizată în colaborare cu Direcția Monitoring al Calității Mediului (DMCM) din cadrul Serviciului Hidrometeorologic de Stat și Centrul de Medicină Preventivă (CMP) al raionului Hâncești, care efectuează monitorizarea calității componentelor mediului în republică.

Pentru a estima influența aeropoluantilor asupra dezvoltării morbidității alergice la copii, cercetările s-au extins în 2 sectoare ale or. Chișinău. *Sectorul urban de bază* a fost situat pe traseul cu trafic auto intens (str. Calea Ieșilor, sectorul Buiucani), materialele acumulate au confirmat depășiri ale concentrației maxime admise (CMA) a suspensiei solide (depășire CMA de 1,5 ori), a monoxidului de carbon (depășire CMA de 1,2 ori), a dioxidului de azot, generat de mijloacele de transport (depășire CMA de 3,5 ori), a fenolului și a aldehidei formice, derivați din arderea gazelor (depășire CMA de 4 ori). *Sectorul urban de control* a fost situat în zona verde a orașului, adiacentă parcului „Valea Morilor” (str. Cornului, sectorul Buiucani).

Studierea rolului calității apei potabile în declanșarea patologiei alergice a fost realizată în 2 localități ale raionului Hâncești. *Sectorul rural de bază* (s. Bălciana) – localitate, unde s-au determinat în apă potabilă reziduul fix excesiv, duritatea apei depășind norma de circa 3 ori, un nivel supranormativ de nitrați. *Sectorul rural de control* (s. Drăgușenii-Noi) – localitate cu apă potabilă care corespunde standardelor igienice statale.

În studiu s-a aplicat metoda internațională de screening de depistare a maladiilor alergice la copii – ISAAC (*International Study of Asthma and Allergy in Childhood*), aprobat și recomandat de OMS. S-a efectuat interviuarea utilizând protocolul standard al programului ISAAC și un chestionar anamnestic special elaborat, examenul clinic și teste imunologice.

Aprecierea mediatorilor imuni – IgE, LTC₄ și IL-4 – a fost realizată prin metoda imunofermenativă ELISA. Ca valori fiziologice ale citochinei IL-4 au fost considerate limitele 0-3,9 pg/ml. Leucotriena C₄ (ng/ml) în stare fiziologică nu se depășește în ser. Nivelul imunoglobulinei E totale în ser >150 UI/ml a fost definit ca fiind semnificativ pentru atopie.

Datele obținute au fost supuse procesării statistice prin analiza de varianță ANOVA. Intensitatea asocierii s-a calculat utilizând tabelul bidimensional: riscul relativ (RR) și fracția atribuabilă (FA, %RA). Analiza statistică s-a efectuat cu aplicarea programelor statistice Microsoft Excel, Epi Info 3.5.

Rezultate și discuții. Rezultatele studiului interdependenței factorilor ecologici și evoluției maladiilor alergice la copii au arătat că 1/3 (34,7±1,6%) din

copii în populația studiată prezintă semne de maladii alergice. Cercetările autohtone, inclusiv cele cu utilizarea criteriilor internaționale de diagnostic ISAAC, au demonstrat date analoage [1, 2, 5, 8]. S-a dovedit că indicele răspândirii simptomelor este prevalent la copiii din localitățile nefavorabile din punct de vedere ecologic (39,9±2,3% față de 29,0±2,2% în sectoarele de control, p<0,001). De menționat că cea mai înaltă pondere a morbidității prin maladii alergice s-a înregistrat la copiii din sectorul cu nivel exagerat de poluare a aerului – 44,4±3,2% față de 33,1±3,5% în sectorul urban de control (p<0,01), iar cea mai joasă – în satul cu apă potabilă relativ pură (25,8±2,9% contra 34,5±3,3% în sectorul rural de studiu, p<0,01) (tab. 1).

Tabelul 1

Grupe de vârstă	Lot de bază			Lot de control			p
	Sector urban cu aer poluat	Sector rural cu apă poluată	Total	Sector urban de control	Sector rural de control	Total	
	1.	2.	3.	4.	5.	6.	
<10 ani	39,8±4,3	35,7±6,4	38,5±3,6	44,4±5,5	20,0±6,3	36,3±4,4	p _{2,5} <0,05 p _{4,5} <0,01
>10 ani	49,2±4,5	34,0±3,9	40,7±3,1	24,0±4,3	27,0±3,2	25,9±2,5	p _{1,2} <0,01 p _{1,4} <0,001 p _{3,6} <0,001
Total	44,4±3,2	34,5±3,3	39,9±2,3	33,1±3,5	25,8±2,9	29,0±2,2	p _{1,2} <0,05 p _{1,4} <0,01 p _{2,5} <0,01 p _{3,6} <0,001

Observăm din tabel că simptomele alergice la copiii sub 10 ani din lotul sumar din sectoarele poluate și lotul sumar de control se depistau practic cu aceeași frecvență (p>0,05). În grupul adolescenților s-a definit diferența statistic veridică – respectiv 40,7±3,1% cazuri în sectoarele cu probleme ecologice față de 25,9±2,5% în cele de control (p<0,001).

Ipoteza determinării ecologice a maladiilor alergice a fost confirmată cel mai convingător în baza răspândirii astmului bronșic la copii (fig. 1). Astfel, analiza a arătat că 11,0±1,1% din copii au prezentat cel puțin o dată în

viață simptome de astm bronșic sub formă de respirație dificilă, șuierătoare (*wheezing*), senzație de sufocare. Totodată, simptome de AB se înregistrau de 1,5 ori mai frecvent la copiii din sectoarele cu nivel exagerat de poluare mediului: din punctul de vedere al aerului atmosferic – 17,0±1,8% față de 11,6±1,5% în sectorul urban de control (p<0,05), iar din punctul de vedere al apei potabile – 8,9±1,4% față de 5,7±1,1% în sectorul rural de control (p>0,05). Acest indice se înregistra de 2 ori mai frecvent la copiii urbaniști comparativ cu sătenii (14,9±1,7% și 7,2±1,2% respectiv, p<0,001).

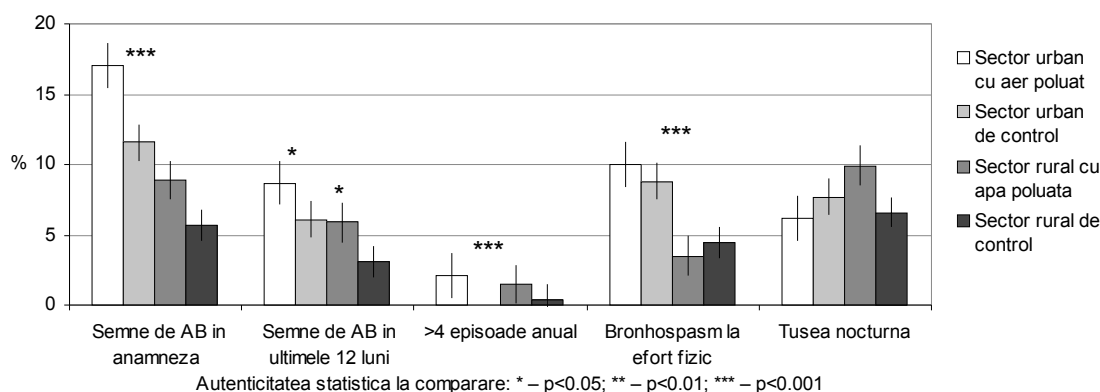


Figura 1. Răspândirea simptomelor AB în funcție de calitatea mediului ambiant (ISAAC)

Jumătate din respondenți cu semne de AB în anamnestice au indicat prezența acestor semne în ultimele 12 luni. Totodată, ponderea simptomelor astmatice curente printre copiii din zonele ecologic compromise a fost cert mai înaltă ($7,4 \pm 1,2\%$ față de $4,4 \pm 1,0\%$ în lotul sumar de control, $p < 0,05$). Datele au fost neuniforme în funcție de vârstă: dacă în lotul de copii ce locuiesc în zona cu aer poluat astfel de plângeri au fost înregistrate la adolescenți de 3 ori mai frecvent comparativ cu elevii de vârstă mai mică ($70,8 \pm 4,2\%$ și $22,2 \pm 3,7\%$ respectiv din cei care prezentau semne de AB în anamnestice, $p < 0,001$), atunci în lotul copiilor ce utilizează apă deconționată s-a determinat o proporție inversă – semne de AB în anul precedent studiului au manifestat $88,9 \pm 4,1\%$ din respondenții sub 10 ani și numai $44,4 \pm 4,1\%$ din copiii mai mari ($p < 0,001$).

Așadar, valorile maxime referitor la răspândirea simptomelor AB s-au înregistrat la adolescenții din zona industrială a orașului ($p < 0,001$). Acest fapt poate fi explicat prin slăbirea mecanismelor de adaptare ale organismului sub influența cronică a factorilor nefavorabili ai mediului aerian.

Datele intervievării permit să conturăm un tablou nu numai vis-à-vis de prezența semnelor de AB, dar și despre caracterul evoluției clinice a maladiei. Așadar, frecvența acceselor de wheezing, care corespunde evoluției de gravitate medie și severă a maladiei (conform criteriilor *GINA-2006*), era mai mare printre copiii ce locuiesc în zone ecologic nefavorabile ($24,5 \pm 2,0\%$ față de $7,5 \pm 1,3\%$ în lotul sumar de control, $p < 0,001$), fiind mai caracteristică pentru adolescenții din zona cu aer atmosferic degradat ($29,4 \pm 4,2\%$, $p < 0,001$) și pentru școlarii de vârstă mică din zona cu apă potabilă necalitativă ($37,5 \pm 6,5\%$, $p < 0,001$).

Suprapunerea rezultatelor obținute privind prezența unei respirații dificile, șuierătoare în timpul exercițiilor fizice a arătat că acest simptom se depistează în cote similare în funcție de condițiile ecologice. Totuși, copiii din oraș au suferit accese de wheezing provocat de efortul fizic de 2,5 ori mai frecvent ($9,5 \pm 1,4\%$ comparativ cu $3,9 \pm 0,9\%$ la copiii-săteni, $p < 0,001$). De menționat că reacția la efort fizic poate fi interpretată drept o confirmare a unei hiperreactivități bronșice deja formate, caracteristice AB.

Un număr mare de răspunsuri pozitive ($7,5 \pm 0,9\%$ copiii din lotul sumar) au fost obținute privind prezența tusei nocturne pe fundalul stării de sănătate. Analizând grupele de vârstă separat, observăm unele diferențe statistice veridice: adolescenții care habitează în condițiile aerului atmosferic poluat acuzau tuse nocturne subite cert mai frecvent decât semenii din lotul urban de control ($7,6 \pm 2,4\%$ și $1,0 \pm 0,7\%$ corespunzător, $p < 0,01$); în sate acest indice a prevalat semnificativ la copiii sub 10 ani care utilizează apă poluată comparativ cu semenii din lotul rural de control ($12,5 \pm 4,3\%$ și $2,5 \pm 0,9\%$ corespunzător, $p < 0,05$). Semnificația acestui simptom este destul de înaltă, de-

oarece este cunoscut faptul că la copii tusea persistentă pe parcursul unei perioade mai mari de

4 săptămâni, chiar și în lipsa dispneei, poate să fie o manifestare a astmului bronșic.

Aceste fapte sunt excepțional de importante, deoarece permit nu doar constatarea influenței negative a factorilor ecologici asupra evoluției AB la copii, în prezent confirmate de multe cercetări [1, 2, 5, 9, 10, 11, 14], ci și conturarea principiilor acestei interconexiuni. Din cele relatate rezultă că gradul impactului aeropoluanților asupra evoluției astmului bronșic depinde direct de durata expoziției, iar consecințele negative se manifestă mai pronunțat odată cu vârsta copiilor expuși. Expoziția îndelungată la xenobiotici aerieni, chiar și de intensitate redusă, duce la apariția AB la copii, contribuie la persistența înaltă a simptomelor și la evoluția mai gravă a maladiei. Pentru impactul negativ al hidropoluanților este determinant factorul de vârstă față de cel de timp: cu cât copilul este mai mic, cu atât el este mai expus și mai sensibil la influența nefavorabilă a poluanților hidrici și cu atât repercusiunile pentru sănătate sunt mai serioase. E cunoscut faptul că manifestarea precoce a astmului bronșic duce spre evoluția mai severă și prognosticul defavorabil al maladiei.

Actualmente AB se consideră o etapă evolutivă a atopiei sistemice, prima manifestare a căreia fiind de obicei eczema și/sau rinita alergică. În acest context, în paralel au fost estimate răspândirea și particularitățile evolutive ale acestor maladii atopice.

Legitățile de răspândire a simptomelor rinitei alergice (RA) și ale astmului bronșic în funcție de teritoriu și vârstă au fost practic identice, fapt care poate fi explicat prin prezența unui mecanism patogenetic unic și unui punct comun de aplicare – tractul respirator. Acest fapt le permite unor autori să considere AB și RA drept o maladie unică (*allergic rhinobronchitis*) [3].

Așadar, cert mai frecvent simptomele rinitei alergice s-au înregistrat la copiii din zona industrială a orașului – la fiecare al cincilea copil ($20,3 \pm 2,0\%$ comparativ cu $13,8 \pm 1,7\%$ la cei din “zona verde”, $p < 0,05$). Cel mai des calitatea vieții a fost dereglată la adolescenții din sectorul cu aer poluat ($19,5 \pm 3,6\%$ față de $2,0 \pm 1,9\%$ la semenii din sectorul urban de control, $p < 0,001$), ceea ce este o dovadă a evoluției mai grave a RA (Clasificația internațională *ARIA-2001*).

Răspândirea simptomelor dermatitei atopice (DA) a fost studiată în baza răspunsurilor afirmative despre prezența erupțiilor pruriginoase, situate în zonele caracteristice patologiei date, persistente pe parcursul a cel puțin 6 luni (Protocol internațional *EAACI-2003*). Astfel, fenomenele răspândirii simptomelor DA la fel se subordonau principiilor formulate de noi: mai expuși și mai sensibili la influența nefavorabilă a poluanților hidrici au fost copiii mici. La locuitorii sectorului cu apă potabilă poluată cu vârsta sub 10 ani semnele

eczemei erau de 3,5 ori mai frecvente decât la semenii din localitatea de control ($8,9 \pm 2,0\%$ și $2,5 \pm 1,0\%$ respectiv, $p < 0,01$) și evoluția maladiei a fost cert mai severă ($p < 0,001$). La acest contingent debutul precoce al maladiei (până la vârsta de 2 ani) era înregistrat de 5 ori mai frecvent decât în medie la populația studiată ($5,3 \pm 1,6\%$ și $1,1 \pm 0,3\%$ corespunzător, $p < 0,01$).

Vulnerabilitatea copiilor mici către poluanții hidrici se explică prin particularitățile fiziologice ale organismului în creștere și este condiționată de imaturitatea funcției de barieră a mucoaselor tractului gastrointestinal. Poluanții hidrici, pătruzând în organismul infantil pe cale orală, afectează mucoasa digestivă, ceea ce contribuie la dereglarea mecanismelor de protecție locală și favorizează accesul alergenilor alimentari. În plus, este cunoscut faptul că xenobioticii posedă proprietăți alergice.

Studiul a constatat că în 2/3 ($58,1 \pm 2,8\%$) din cazurile de prezență a semnelor bolilor alergice este înregistrat sindromul atopic – asocierea simptomelor diferitelor alergii atopice: astm, dermatită, rinită. Astfel, sindromul atopic cert mai frecvent s-a observat la copiii urbani comparativ cu cei din mediul rural ($66,7 \pm 1,9\%$ și $24,7 \pm 1,8\%$ respectiv, $p < 0,001$) și la copiii din zona industrială a orașului comparativ cu cei din “zona verde” ($82,2 \pm 1,6\%$ și $51,2 \pm 2,0\%$ respectiv, $p < 0,001$).

Ipozeza lansată anterior conform căreia caracterul evoluției AB și al altor alergii atopice, în condițiile influenței sarcinilor ecologice, depinde de tipul poluanților și vârsta copiilor expuși a fost confirmată și prin estimarea riscurilor.

Studiul efectuat a elucidat elocvent faptul că indicii frecvenței bolilor alergice în grupul de copii din sectorul cu aer atmosferic poluat erau de 1,5 ori mai înalți comparativ cu cei din zone cu aer atmosferic relativ pur ($RR=1,5$; $95\%IC:1,3-2,9$; $\%RA=33,3$; $p < 0,01$). Însă xenobioticii aerieni constituie un factor de risc major pentru declanșarea afecțiunilor alergice respiratorii: posibilitatea apariției astmului bronșic la copiii supuși influenței aeropoluanților se dublează ($RR=2,0$; $95\%IC:1,1-4,5$; $RA\%=50,0$; $p < 0,01$), a rinitei alergice – crește de 1,7 ori ($RR=1,7$; $95\%IC:1,1-3,1$; $\%RA=41,1$; $p < 0,05$).

Copiii din localitatea cu apă potabilă deconționată prezintă maladii alergice de 1,3 ori mai frecvent comparativ cu grupul de copii din localitatea de control ($RR=1,3$; $95\%IC:1,3-2,3$; $\%RA=23,1$; $p < 0,01$): simptomele astmului bronșic au prevalat de 1,6 ori ($RR=1,6$; $95\%IC:1,3-3,2$; $\%RA=37,1$; $p < 0,05$), ale rinitei alergice – tot de 1,2 ori ($RR=1,2$; $95\%IC:1,1-1,3$; $\%RA=16,7$; $p < 0,05$), iar cele ale dermatitei atopice – de 3,6 ori ($RR=3,6$; $95\%IC:1,1-14,7$; $\%RA=72,2$; $p < 0,01$).

Așadar, *riscul ecologic sumar pentru apariția astmului bronșic la copii* constituie – $RR=1,7$; $95\%IC:1,1-2,4$; $\%RA=37,5$; $p < 0,02$.

De menționat că calculul fracției atribuibile ($\%RA$) ne arată că, în cazul ameliorării condițiilor ecologice, există posibilitatea diminuării morbidității prin maladii alergice la copii până la o treime, ceea ce corespunde datelor OMS, conform cărora starea sănătății publice în 20-30% depinde de nivelul soluționării problemelor ecologice [7].

Însă riscul ecologic a fost neuniform în funcție de vârsta copiilor: dacă din punctul de vedere al poluării aerului riscul dezvoltării bolilor alergice este de 1,6 ori mai mare pentru adolescenți decât pentru copiii sub 10 ani ($RR=2,1$ și $RR=1,3$ respectiv), atunci din punctul de vedere al poluării apei potabile se observă o proporție inversă – $RR=1,8$ pentru elevii mici și $RR=1,1$ pentru cei mari.

Evaluarea reacției de răspuns a copiilor de diferite vârste la perturbările ecologice existente a relevat următoarele interconexiuni (fig. 2). Aerul atmosferic poluat constituie un factor de risc major pentru declanșarea afecțiunilor alergice respiratorii la copii spre vârsta pubertată: posibilitatea apariției astmului bronșic la acest contingent crește mai mult de 3 ori ($RR=3,4$; $95\%IC:1,6-7,3$; $p < 0,001$), a rinitei alergice – de 8,5 ori ($RR=8,5$; $95\%IC:3,4-21,3$; $p < 0,001$), iar a dermatitei atopice se dublează ($RR=1,9$; $95\%IC:1,1-3,5$; $p < 0,05$), pe când printre copiii sub 10 ani supuși influenței aeropoluanților nu s-a observat creșterea semnificativă a morbidității prin aceste maladii ($RR=1,3$).

Analizând în mod analogic rolul consumului apei potabile degradate referitor la declanșarea bolilor alergice, putem menționa că la copiii mai mici de 10

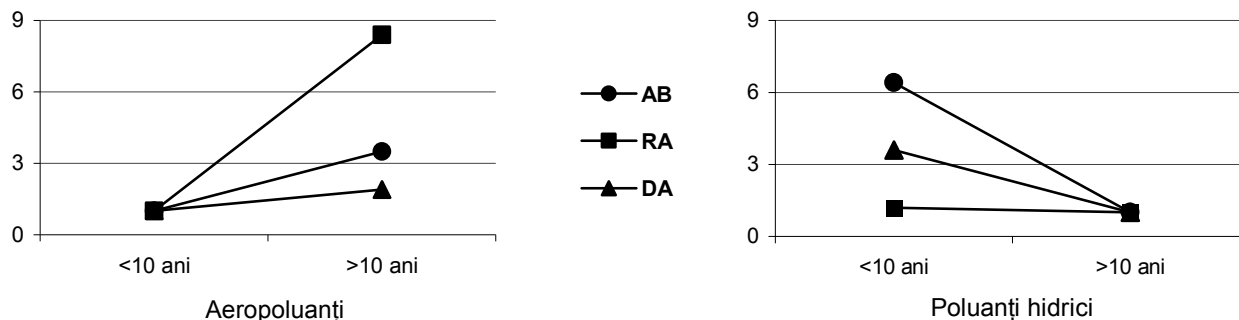


Figura 2. Riscul dezvoltării maladiei alergice la copii în condițiile sarcinilor ecologice în funcție de vârstă (RR)

ani din localitatea rurală de studiu simptomele astmului bronșic erau de 6 ori mai frecvent (RR=6,4; 95%IC:1,1-35,9; p<0,001), ale rinitei alergice – de 1,4 ori, (RR=1,4; p<0,05), ale dermatitei atopice – de 3,6 ori (RR=3,6; 95%IC:1,9-24,6; p<0,01) comparativ cu semenii lor din localitatea rurală de control, iar riscul respectiv se diminuează semnificativ odată cu majorarea vârstei până la nivelare, la adolescenți fiind de RR=1,1.

Astfel, noi am obținut confirmarea matematică a ipotezei lansate anterior conform căreia efectele defavorabile ale aeropoluantilor se acumulează treptat, extenuând mecanismele adaptive ale organismului, fiind tot mai intense cu înaintarea în vârstă a copilului, iar factorii hidrici nocivi au influență negativă maximă asupra organismului infantil și se diminuează odată cu dezvoltarea și maturizarea copilului.

Factorii biologici, sociali, economici influențează esențial receptivitatea copiilor la efectul nociv al poluanților mediului ambiant. Apare interacțiunea sinergetică, efectul de amplificare. Acest fenomen poate fi urmărit în modul de viață: probabilitatea apariției astmului bronșic la copiii urbani practic se dublează (RR=1,8; 95%IC:1,3-2,4; %RA=44,4; p<0,001), iar potențialitatea formării unui complex de maladii alergice (sindrom atopic) se triplează (RR=2,7; 95%IC:1,9-3,8; %RA=62,9; p<0,001).

Conform așteptărilor, analiza a demonstrat importanța mare a predispoziției ereditare: istoricul ereditat lateral agravat sporește posibilitatea apariției astmului bronșic de circa 4 ori (RR=3,7; 95%IC:2,2-6,2; %RA=73,0; p<0,001). Așadar, putem să conchidem că întregul complex de factori cauzali, care stau la baza apariției AB și a altor maladii atopice, poate fi unificat printr-o noțiune multilaterală – “interconexiuni genocologice” (*gene-by-environmental interactions*).

Cu scopul revelării mecanismelor ecopatogenetice a fost efectuată analiza comparativă a substratului imunologic în funcție de calitatea mediului ambiant (tab. 2).

Marker imunologic de bază al sensibilizării organismului este considerat conținutul înalt al anticorpilor IgE în sângele periferic. Astfel, în localitățile cu condiții ecologice nefavorabile 80% din copiii cu maladii alergice au avut hiperproducție de IgE, nivelul căruia varia în limitele 150-1090 UI/ml. În zonele de control numai 50% din copii cu maladii alergice prezentau hiperglobulinemie E, care oscilează între 20 și 700 UI/ml (p<0,001). Nivelul mediu al acestui indice constituie 354,8±64,6 UI/ml și 164,6±37,2 UI/ml respectiv (p<0,01).

Unii dintre mediatorii-cheie ai inflamației alergice care participă în patogeniza AB sunt leucotrienele cisteinice și interleuchină-4, produsă de celulele Th2. În studiu au fost apreciate diferențe veridice între conținutul IL-4 și leucotrienei C₄ (LTC₄) în ser în funcție de calitatea mediului – respectiv 30,9±7,1 pg/ml

și 35,2±5,7 ng/ml în loturile de bază comparativ cu 18,8±3,9 pg/ml și 14,2±1,8 ng/ml în loturile de control (p<0,01).

Tabelul 2

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

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

Analiza individualizată a cazurilor cu suprapunere a manifestărilor clinice a constatat că copiii din zone ecologic nefavorabile prezintă mai frecvent forme severe sau asociate ale maladiilor alergice. Pe lângă aceasta, copiii mai mari au avut tulburări imune mai profunde, ceea ce denotă slăbirea mecanismelor de adaptare ale organismului sub influența cronică nefavorabilă a factorilor de mediu nocivi. Astfel, valorile IgE ale copiilor peste 10 ani le-au depășit pe cele ale copiilor până la 10 ani de 1,6 ori (476,6±32,2 și 294,2±29,6 UI/ml respectiv, p<0,001), valorile IL-4 – de 1,5 ori (40,5±3,0 și 27,2±2,3 pg/ml respectiv, p<0,001).

Rezultatele cercetărilor au demonstrat că la 2/3 din copiii cu maladii alergice din zone ecologic compromise se depistează deficitul imun mediat T, manifestat prin reducerea limfocitelor totale T (0,97±0,1 x10⁹/l; norma – 1,62±0,11 x10⁹/l; p<0,001), în special a fracției limfocitare cu funcții supresive, ceea ce motivează majorarea indicelui Th/Ts, în cazuri separate, de până la zece ori – până la 29,0-32,5 (norma – 1,8-3,5, p<0,001). La 1/3 dintre copii a fost determinat un număr redus de limfocite B – 0,14 x10⁹/l (comparativ cu numărul normal 0,29 x10⁹/l; p<0,001).

Așadar, s-a stabilit că xenobioticii au efect stimulator asupra diferitelor verigi ale reacțiilor imunopatologice, provocând la majoritatea copiilor comutarea reacționării imune la patternul Th2 – substrat imun al atopiei: hiperimmunoglobulinemie-E, dezechilibru în sistemul citochinic, inhibarea răspunsului imun celular T, în special a fracției supresive, ceea ce sporește considerabil riscul patologiei alergice și al evoluției mai grave a lor. Un șir de cercetători au constatat că produsele de ardere a combustibilului cauzează modificări directe imune în mucoasa căilor respiratorii, ducând la dezechilibrul celulelor T-helper și la prevalența celulelor de tip Th2 [6].

Concluzii:

1. Au fost obținute dovezi incontestabile că astmul bronșic și alte maladii alergice sunt patologii ecologic determinate. Suprapunerea influenței factorilor nefavorabili ai mediului favorizează evoluția unor forme grave, combinate ale patologiei alergice, capabile să deterioreze semnificativ starea de sănătate și calitatea vieții copiilor.

2. Totodată, riscul ecologic varia esențial în funcție de vârsta copiilor, formele nosologice ale maladiilor alergice și din punctul de vedere al tipului poluanților. Factorii atmosferici nocivi sunt determinanți în astmului bronșic, și posedă efect cumulativ asupra organismului. Pe când factorii hidrici nocivi acționează indirect, provocând în primul rând dermatită atopică la copiii mici, ca prim pas de “marș atopic”, și în consecință – astm bronșic.

3. Acțiunea cronică a sarcinilor ecologice contribuie la o restructurare profundă a sistemului imuno-competent, cu modificarea calitativă a mecanismelor fiziologice de adaptare a organismului, provocând comutarea reacționării imune la patternul Th2.

Bibliografie

1. Asher M.I. et al. Which Population Level Environmental Factors are Associated with Asthma, Rhinoconjunctivitis and Eczema? Review of the Ecological Analyses of ISAAC Phase One. *Respiratory Research*. 2010, vol.11(8), p.8.

2. Anderson H.R., Butland B.K. et al. Satellite-based Estimates of Ambient Air Pollution and Global Variations in Childhood Asthma Prevalence. *Environ Health Perspect*, 2012, vol.1 (9), p.1333-1339.

3. Dokic D. Asthma and rhinitis part of chronic allergic respiratory syndrome. *Georgian Respiratory J*, 2007, vol.3 (1), p.10-11.

4. Duca G., Cazac V., Gilca G. Poluanți Organici Persistenți. Starea actuală și evaluarea capacităților de monitoring în Republica Moldova. Chișinău. 2004, 52 p.

5. Eggleston P., Diette G., Lipsett M. et al. Lessons Learned for the Study of Childhood Asthma from

the Centers for Children’s Environmental Health and Disease Prevention Research. *Environ Health Perspect*, 2005, vol.113 (10), p.1430-1442.

6. Gordian M., Haneuse S., Wakefield J. An investigation of the association between traffic exposure and the diagnosis of asthma in children. *J Expo Sci Environ Epidemiol*, 2006, vol.16, p.49-55.

7. Licari L., Nemer L., Tamburlini G. Children’s health and environment: developing action plans. *WHO Library Cataloguing in Publication Data*, 2006, p.5-29.

8. Procopișin L. Prevalența manifestărilor astmatice în populația de adulți. Materialele Congresului II Național al imunologilor, alergologilor și imunoreabilitologilor cu participare internațională, 2007, p.173-176.

9. Schultz E., Gruzieva O., Bellander T. et al. Traffic-Related Air Pollution and Lung Function in Children at 8 Years of Age – A Birth Cohort Study. *Am J Respir Crit Care Med*, 2012, vol.186, p.1286-1291.

10. Teresa T., Shixin S. et al. The Air Quality Health Index and Asthma Morbidity. A Population-Based Study. *Environ Health Perspect*, 2013, vol.121(1), p.46-52.

11. Vasilos L. și Cojocaru A. Sănătatea copilului în corelație cu mediul ambiant. Monogr Chișinău, 2007, 190 p.

12. WHO. Air Quality Guidelines for Europe. WHO Regional Publication, European series, 2000, №91, p.273.

13. WHO/UNICEF. Global Water Supply and Sanitation Assess. Report, 2000, p.80.

14. Yang Gao, Chan Emily Y. et al. Chronic Effects of Ambient Air Pollution on Lung Function Among Chinese Children. *Arch Dis Child*, 2013, vol.98 (2), p.128-135.

© Светлана Щука, Димитрова Ольга

Светлана Щука, Димитрова Ольга
**АНТИБИОТИКОРЕЗИСТЕНТНОСТЬ СИНЕГНОЙНОЙ ИНФЕКЦИИ
ПРИ ЛЁГОЧНОМ ПОРАЖЕНИИ У ДЕТЕЙ С МУКОВИСЦИДОЗОМ.**

*Государственный Университет Медицины и Фармации им.Николая Тестемицану, Департамент Педиатрии
(директор – д.н., профессор Н.Ревенко)*

SUMMARY

**ANTIBIOTIC RESISTANCE IN *PSEUDOMONAS AERUGINOSA* PULMONARY INFECTION
AT CHILDREN WITH CYSTIC FIBROSIS**

Key words: cystic fibrosis, antibiotic susceptibility, *Pseudomonas aeruginosa* infection

Aim of our study was to evaluate changes of antibiotic susceptibility patterns of *Ps.aeruginosa* infection in patients with cystic fibrosis

Materials and methods. The study included 63 sputum-samples of collected from patients aged from 1 to 26 years (20