

# EVALUAREA REACȚIILOR IMUNOMORALE LA COPIII CU ASTM BRONȘIC COMORBID REFLUXULUI GASTROESOFAGIAN

Adam Ianoș, dr. med., asist. univ., Rodica Selevestru, dr. med., asist. univ., Svetlana Șciuca, dr. hab. med., prof. univ.  
Departamentul Pediatrie, Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu”

## Rezumat

Actualmente, astmul bronșic este una din cele mai răspândite maladii cronice ale copiilor și se constată în 1/3 cazuri dintre maladiile cronice respiratorii. Frecvența depistării RGE patologic la copiii cu astm bronșic este dependentă de severitatea bolii, controlul și medicația aplicată pacienților astmatici.

În cadrul acestui studiu clinic au fost selectați copii cu BRGE comorbidă astmului bronșic pentru evaluarea reacțiilor imunologice la pacienții cu reflux gastroesofagian cu conținut acid și alcalin.

Rezultatele acestui studiu ne arată că inflamația cronică în arborele bronșic este menținută prin reacții imunopatologice de tip imediat, cu valori sporite ale IgE totale în ser, iar copiii cu reflux gastroesofagian cu conținut acid prezintă o sensibilizare reagenică sporită cu hiperimmunoglobulinemie E, ce corelează direct cu indicele integral De Meester și valori mai reduse ale IgE la asocierea cu refluxul alcalin patologic. De asemenea, acest studiu ne confirmă stimularea activității factorilor de protecție umorali ai organismului în astmul bronșic cu reacții mai evidente ale IgG, care reflectă procese de sinteză ale anticorpilor la stimuli infecțioși, dar și alergici.

**Cuvinte cheie:** astm, reflux gastro-esofagian, reacții imunomorale

## Introducere

Boala de reflux gastro-esofagian (BRGE) este printre cele mai frecvente dereglări motorii ale tractului digestiv superior, iar în structura de afecțiuni digestive, înregistrate la vârsta de copil, aceasta constituie 18-25% [3].

Actualmente, datorită perfectării metodelor diagnostice ale BRGE, se înregistrează o incidență sporită a comorbidității acestei maladii cu patologia altor organe și sisteme, se conturează verigile posibile patogenice în declanșarea manifestărilor extradigestive ale refluxului gastroesofagian patologic. Sunt descrise o serie de manifestări atipice ale BRGE, cu evidențierea sindromului bronhopulmonar, otorinolaringologic, stomatologic, cardiologic, dintre care pe primul loc se plasează cel cu localizare în sistemul respirator, cu accent pe interrelația cu astmul bronșic [4, 5]. În literatura de specialitate pediatrică, este relatată asocierea BRGE la copiii cu astm bronșic în 7-65% cazuri [6]. Este frecvent utilizată noțiunea de „*astm bronșic indus de reflux gastroesofagian*”, unde refluxul gastroesofagian patologic are un loc esențial în etiopatogenia astmului bronșic [7]. Mulți savanți definesc astmul bronșic ca o maladie inflamatorie cronică a căilor aeriene, de origine multifactorială, care evoluează pe un substrat genetic bine definit și presupune asocierea cu factori de risc inductori (cu potențial alergic), amplificatori și declanșatori (*triggers*). Majoritatea studiilor certifică rolul refluxului gastroesofagian patologic în patogenia unor forme fenotipice ale astmului bronșic și efectul său declanșator în geneza și perpetuarea sindromului bronhoobstructiv la asocierea BRGE cu astmul bronșic [8].

## Material și metode

Pentru realizarea studiului au fost evaluați 103 copii cu astm bronșic asociat BRGE și 103 copii cu astm bronșic solitar la care s-a apreciat concentrația serică a imunoglobulinelor (IgE, IgA, IgM, IgG).

La 41 dintre copiii cu astm bronșic asociat refluxului gastroesofagian s-a apreciat concentrația serică a IgE în dependență de conținutul refluantului gastro-esofagian (acid sau alcalin),

diagnosticat prin pH-metrie gastro-esofagiană nictemerală (24 ore).

Repartizarea copiilor după vârstă: vârsta minimă a pacienților incluși în cercetare, pentru ambele loturi a fost de 7 ani, iar cea maximă de 16 ani, cu o medie pentru lotul experimental de  $9,4 \pm 0,61$  ani și lotul de control –  $10,6 \pm 0,63$  ani, fără diferențe semnificative din punct de vedere statistic ( $p > 0,05$ ).

Analizând repartizarea pacienților în funcție de gravitatea maladii astmatice constatăm prezența astmului moderat persistent la 37 copii ( $59,7 \pm 6,23\%$ ) și sever persistent la 25 copii ( $40,3 \pm 6,23\%$ ), fără a fi înregistrate diferențe statistic semnificative, atât în cadrul întregului eșantion, cât și în interiorul fiecărui lot în parte ( $p > 0,05$ ).

*Aprecierea concentrației IgE, IgA, IgM, IgG serice* a fost efectuată prin metoda imunoenzimatică. Principiul metodei se bazează pe interacțiunea Ig din serul cercetat cu anticorpii monoclonali specifici fixați pe godeu. Complexele Ig-anticorp monoclonal se determină fermentativ prin reacția degradării peroxidului de hidrogen de către peroxidază, în prezența cromogenului. Intensitatea colorației este proporțională cantității de IgA, IgM, IgG. Cantitatea Ig se apreciază după curba etalon, construită în baza soluțiilor standard din set. Nivelul seric al IgA, IgM, IgG se exprimă în g/l, iar IgE totală în ME/ml.

## Rezultate și discuții

În patogenia astmului bronșic, primordiale sunt reacțiile alergice de tip reagenic, care se realizează prin producție excesivă de imunoglobuline E. Aprecierea nivelului seric al IgE la eșantionul de studiu a determinat o diferență veridică ( $p < 0,05$ ) prin cifre majorate la copiii cu astm bronșic asociat BRGE egale cu  $501,4 \pm 52,8$  ME/ml comparativ cu copiii cu astm bronșic solitar, la care concentrația serică a IgE totale este de  $349,9 \pm 36,9$  ME/ml (Tabelul 1). Evaluarea individuală a concentrației serice a IgE la pacienții cu astm comorbid BRGE a constatat un diapazon de la 76 ME/ml, până la 1843 ME/ml, comparativ cu copiii cu astm bronșic solitar, la care nivelul IgE totale a fost cuprins între 25 ME/ml și 1245 ME/ml.

**Tabelul 1**

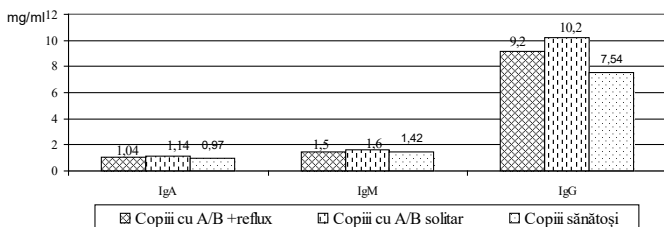
Valori ale imunoglobulinelor și CIC

Indicii imunologici	Lotul de bază	Lotul de control	p
	$\bar{x}_2 \pm ES_2$	$\bar{x}_3 \pm ES_3$	
IgE, ME/ml	501,4±52,8	349,9±36,9	<0,001
IgA, mg/ml	1,04±0,1	1,14±0,07	>0,05
IgM, mg/ml	1,48±0,25	1,57 ± 0,29	>0,05
IgG, mg/ml	9,19±0,57	10,21 ± 0,63	<0,05

Rezultatele obținute nu contrazic datele din literatura de specialitate, care susțin că inflamația cronică în arborele bronșic este menținută prin reacții imunopatologice de tip imediat, cu valori sporite ale IgE totale în ser. IgE totală în serul copiilor sănătoși se constată în concentrații minime.

În funcție de prezența refluxului gastro-esofagian, la copiii din studiu, concentrațiile imunoglobulinelor serice au determinat creșterea nivelului de IgG serică la copiii din ambele loturi. Analiza rezultatelor obținute pentru IgG serică sunt de 9,2±0,6 mg/ml la copiii lotului de bază și 10,2±0,6 mg/ml ( $p>0,05$ ) la copiii cu astm bronșic solitar (fig. 1). Cu aceeași tendință se comportă și valorile IgA serice. La copiii cu astm bronșic comorbid BRGE, concentrația IgA este egală cu 1,04±0,1 mg/ml, comparabil cu valorile copiilor din lotul martor (1,1±1,1 mg/ml,  $p>0,05$ ).

Rezultatele înregistrate ale concentrațiilor de IgM serică constată tendință spre reducere a concentrației imunoglobulinei mai evidentă la copiii cu astm asociat BRGE (1,48±0,25 mg/ml), comparativ cu copiii din lotul de control, pentru care nivelul seric al IgM este de 1,57±0,29 mg/ml, însă această diferență este ne semnificativă ( $p>0,05$ ).

**Fig. 1.** Valorile serice ale IgA, IgM, IgG la copiii cu astm din studiu

Cele relatate mai sus confirmă stimularea activității factorilor de protecție umorali ai organismului în astmul bronșic, cu reacții mai evidente ale IgG, care reflectă procese de sinteză ale anticorpilor la stimuli infecțioși, dar și alergici.

## Bibliografie

- Pearce N., Douwes J. The global epidemiology of asthma in children. In: *Int J Tuberc Lung Dis.* 2006, vol. 10, nr. 2, p. 125-132.
- Pace F. et al. Gastroesophageal reflux disease management according to contemporary international guidelines: a translational study. In: *World J Gastroenterol.* 2011, vol. 17, nr. 9, p. 1160-1166.
- Vandenplas Y. et al. Pediatric gastroesophageal reflux clinical practice guidelines: joint recommendations of the North American Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition (NASPGHAN) and the European Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition (ESPGHAN). In: *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2009, vol. 49, nr. 4, p. 498-547.
- Carroll M.W., Jacobson K. Gastroesophageal reflux disease in children and adolescents: when and how to treat. In: *Paediatr Drugs.* 2012, vol. 14, nr. 2, p. 79-89.
- Miura M.S., Mascaro M., Rosenfeld R.M. Association between otitis media and gastroesophageal reflux: a systematic review. In: *Otolaryngol Head Neck Surg.* 2012, vol. 146, nr. 3, p. 345-352.
- Национальная программа «Бронхиальная астма у детей. Стратегия лечения и профилактика». М.: Атмосфера. 2008. 108 с.
- Wang Z., Kotwal R.M. Is GERD-induced asthma a different disease entity? In: *Ther Adv Respir Dis.* 2012, vol. 6, nr. 1, p. 57-61.
- Harding S.M. Gastroesophageal reflux: a potential asthma trigger. In: *Immunol Allergy Clin North Am.* 2005, vol. 25, nr. 1, p. 131-148.

Analiza indicilor imunologici la copiii cu astm bronșic asociat BRGE, cu conținut alcalin sau acid, patologic, denotă prezența unui nivel sporit de IgE pentru tot lotul de copii, comparativ cu copiii sănătoși (50,7±7,6 ME/ml;  $p<0,001$ ). Copiii cu reflux gastroesofagian, cu conținutul acid, suportă o sensibilizare reagică mai avansată, cu hiperimunoglobulinemie E de 712±152,5 ME/ml, care corelează direct cu indicele integral De Meester ( $r=0,65$ ;  $p<0,01$ ) și valori mai reduse a IgE (308,1±96,46,  $p<0,01$ ) la asocierea cu refluxul alcalin patologic, stabilindu-se o legătură directă a nivelului IgE cu numărul de episoade alcaline ( $r=0,77$ ;  $p<0,01$ ).

Conform analizei corelaționale se evidențiază, în lotul de copii cu reflux acid patologic, o legătură de dependență între indicele De Meester și nivelul seric al IgE ( $r_{xy}=0,65$ ;  $p<0,01$ ), ceea ce confirmă că, odată cu majorarea perioadei de expoziție la refluxul acid patologic al esofagului, are loc și o sensibilizare mai pronunțată a organismului către diferiți alergeni din exterior, posibil datorită menținerii inflamației arborelui bronșic prin mecanismul de microaspirație nocturnă. Același aspect se evidențiază și în cazul reflurilor cu conținut alcalin patologic, dar cu o corelație semnificativă între numărul total de episoade alcaline și nivelul IgE ( $r_{xy}=0,77$ ;  $p<0,01$ ).

## Concluzii

1. Sensibilizarea atopică la copiii cu astm bronșic comorbid refluxului gastroesofagian este confirmată prin reacții imunopatologice IgE mediate (501,4±52,8 ME/ml), care, la copiii cu astm bronșic solitar, sunt mai puțin exprimate (349,9±36,9 ME/ml,  $p<0,01$ ).

2. Copiii cu reflux gastroesofagian, cu conținutul acid, suportă o sensibilizare reagică mai avansată cu hiperimunoglobulinemie E de 712±152,5 ME/ml, care corelează direct cu indicele integral De Meester ( $r=0,65$ ;  $p<0,01$ ) și valori mai reduse ale IgE (308,1±96,46,  $p<0,01$ ) la asocierea cu refluxul alcalin patologic, stabilindu-se o legătură directă a nivelului IgE cu numărul de episoade alcaline ( $r=0,77$ ;  $p<0,01$ ).

3. La copiii cu astm bronșic asociat refluxului gastroesofagian se constată valori serice scăzute ne semnificativ ale IgA (lotul de bază cu 1,0±0,1 mg/ml și lotul martor 1,1±1,1 mg/ml,  $p>0,05$ ) și IgM (lotul de bază cu 1,5±0,25 mg/ml și lotul de control cu 1,6±0,29 mg/ml,  $p>0,05$ ) comparativ cu copiii cu astm bronșic solitar, iar pentru IgG serică avem o creștere semnificativă (9,2±0,6 mg/ml la copiii lotului de bază și 10,2±0,6 mg/ml la copiii lotului martor,  $p>0,05$ ), anume în grupul de copii care au asociat refluxul gastroesofagian, care reflectă sporirea reacțiilor de sinteză ale anticorpilor la stimuli infecțioși, dar și alergici.