MINISTERUL SĂNĂTĂŢII AL REPUBLICII MOLDOVA
UNIVERSITATEA DE STAT DE MEDICINĂ ŞI FARMACIE
„NICOLAE TESTEMIŢANU”

Cu titlu de manuscris

CZU: 616.233/.24-002-053.2+616.98:579.88

NEAMŢU LIUBA

INFECŢIA MICOPLASMICĂ ÎN AFECŢIUNILE BRONHOPULMONARE ACUTE LA COPII

322.01 „PEDIATRIE ŞI NEONATOLOGIE”

Autoreferatul tezei de doctor în ştiinţe medicale

CHIŞINĂU, 2015

Teza a fost elaborată la Departamentul Pediatrie al Instituției Publice Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie ”Nicolae Testemițanu” din Republica Moldova

Conducător ştiinţific:
Şciuca Svetlana, doctor habilitat în ştiinţe medicale, profesor universitar

Referenții oficiali:
IAVORSCHI Constantin, doctor habilitat în ştiinţe medicale, profesor cercetător, IMSP Institutul de Ftiziopneumologie „Chiril Draganiuc” al MS RM
RUDI Marcu, doctor în ştiinţe medicale, profesor universitar, Departementul Pediatrie, IP Universitatea de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu”

Componența consiliului științific specializat:
ȚUREA Valentin, președinte doctor habilitat în științe medicale, profesor universitar
CURTEANU Ala, secretar științific doctor în științe medicale, conferențiar cercetător
GHINDA Sergiu, doctor habilitat în ştiinţe medicale, profesor cercetător
MATCOVSCHI Sergiu, doctor habilitat în ştiinţe medicale, profesor universitar
COSTINOV Constantin, doctor habilitat în ştiinţe medicale, profesor universitar, Federația Rusă
DONOS Ala, doctor în ştiinţe medicale, conferențiar universitar

Susținerea tezei va avea loc la 22.04.2016, la ora 14.00 în Ședința Consiliului Științific Specializat D 53.322.01 – 01 din cadrul IMSP Institutul Mamei și Copilului (2032, str.Burebista 93, Chișinău)

Teza de doctor și autoreferatul științific pot fi consultate la biblioteca IMSP IMC (2032, str.Burebista 93, Chișinău) și la pagina web a C.N.A.A. (www.cnaa.md).

Autoreferatul științific a fost expediat la 21.03.2016

Secretar științific al consiliului științific specializat,
doctor în științe medicale, conferențiar cercetător
Curteanu Ala

Conducător științific,
doctor habilitat în științe medicale,
profesor universitar
Șciuca Svetlana

Autor,
Neamțu Liuba

(© Neamțu Liuba, 2015)

REPERELE CONCEPTUALE ALE CERCETĂRII

Actualitatea temei. În Republica Moldova prevalenţa pneumoniei comunitare la copil constituie 110-150 la 10000 pe parcursul diferitor ani. Cercetările din ultimii ani indică creşterea rolului infecţiei micoplasmice respiratorii, care este situată pe locul doi în pneumoniile comunitare din ţările europene [1,2]. Formele tipice de afectare a sistemului respirator în infecţiile micoplasmice sunt prezentate prin pneumonii comunitare şi constituie 20-30% din agenţi patogeni diagnosticaţi la copii de vârstă preşcolară [3], afecţiunile obstructive bronhopulmonare (astmul bronşic, bronşita obstructivă) [4,5], în care se constată infectarea înaltă (32-90%) a copiilor cu aceste microorganisme atipice. Infecţia cu *Mycoplasma* produce efecte asupra răspunsului imun al organismului prin disfuncţii imune celulare şi umorale, generează procese inflamatorii cronice, anergia imunității umorale în perioada acută a bolii [6,7]. Metodele contemporane de diagnostic al infecţiei micoplasmice şi studierea modificărilor imunologice produse de acest microorganism sunt valoroase din motivul depistării precoce a infecţiei cu agenţi patogeni atipici pentru prevenirea dezvoltării complicaţiilor tardive la copil. Ponderea înaltă a infecţiei micoplasmice în patologia pulmonară pediatrică argumentează necesitatea studierii rolului etiologic al acestui germen patogen pentru elaborarea metodelor eficiente de tratament etiotrop.

Scopul lucrării. Evaluarea particularităţilor clinico-imunologice ale infecţiei micoplasmice la copiii cu maladii bronhopulmonare pentru evidenţierea caracteristicilor evolutive şi optimizarea conduitei medicale.

Obiectivele lucrării

1. Studierea particularităţilor clinice şi evolutive ale infecţiei micoplasmice la copiii cu afecţiuni bronhopulmonare
2. Evaluarea modificărilor imunologice induse de infecţia cu *Mycoplasma* la copiii cu maladii bronhopulmonare
3. Aprecierea proceselor inflamatorii prin determinarea nivelului interleuchinelor IL2, IL4 la copii cu infecţie micoplasmică bronhopulmonară
4. Optimizarea programelor de conduită terapeutică pentru controlul infecţiei respiratorii micoplasmice la copil

Metodologia cercetării ştiinţifice. Analiza particularităţilor clinico-imunologice a fost realizată printr-un studiu de cohortă. Studiul a fost realizat în perioada anilor 2011 – 2012 şi a inclus 330 copiii cu patologia bronhopulmonară acută internaţi în Clinica Pneumologie, IMSP Institutului Mamei și Copilului. Datele colectate şi rezultatele obţinute în studiu au fost introduse în tabelul electronic prin intermediului programului Microsoft Office Excell 2007 și au fost prelucrate la calculator personal cu ajutorul programelor EXCEL, EPI-Info 2007 şi prezentate prin diferite tipuri de tabele, grafice şi diagrame.

Noutatea ştiinţifică şi originalitatea rezultatelor obţinute. Studiul realizat a constatat dovezi noi privind impactul infecţiei micoplasmice la copiii cu afecţiuni bronhopulmonare de diferită vârstă, ce are o frecvenţă mai înaltă la copiii de vârstă mică. Prin cercetarea efectuată au fost elucidate particularităţile manifestării şi evoluţiei clinice a infecţiei respiratorii cu *Mycoplasma pneumoniae, Mycoplasma hominis,* fiind evidenţiate caracteristicile evolutive, radiologice, imunologice. Astfel, rezultatele pot fi utile în abordarea actuală la nivel local şi comparate cu studiile internaţionale din domeniul pneumologiei pediatrice. În studiu au fost evaluaţi, în premieră pentru pneumologia pediatrică, mediatorii imuni inflamatori IL2 şi IL4 la copiii cu afecţiuni bronhopulmonare cu infecţie de etiologie micoplasmică, care au un aport patogenic în procesele inflamatorii şi imunopatologice cauzate de infecţia respiratorie micoplasmică la copii. Rolul infecţiei atipice micoplasmice a fost evaluat prin cercetarea statutului sistemului imun umoral, care s-a remarcat printr-o activare a sintezei imunoglobulinelor serice IgM şi o inerţie funcţională a IgG şi IgA. Originalitate prezintă generarea fenomenelor reaginice în infecţia micoplasmică, care în maladii bronhopulmonare cu *M.pneumoniae* sunt marcate de o hiper Ig E, iar în cele de etiologie *M.hominis* de majorarea serică a IgE care este mai puţin exprimată.

Problema ştiinţifică soluţionată în teză a identificat particularităţile evoluţiei clinice şi a modificărilor imunologice realizate în infecţia respiratorie cu *Mycoplasma* la copii în diferite perioade de vârstă, ceea ce a permis elaborarea unui algoritm de conduită al pacientului cu infecţia respiratorie micoplasmică, aprecierea scorului clinic al infecţiei micoplasmice, fapt ce are ca rezultat administrarea tratamentului diferenţiat cu macrolide.

Importanţa teoretică a cercetării. Cercetarea ştiinţifică a adus o contribuţie importantă în elucidarea interacţiunii polivalente etiopatogenice a proceselor inflamatorii cu implicarea interleuchinelor IL2 şi IL4, a fenomenelor reaginice IgE, reacţiilor imunocomplexe în pneumoniile provocate de *Mycoplasma* şi subtipurile *M.pneumoniae, M.hominis* induc variabilitatea simptomatologiei în afectarea pulmonară la copil. Originalitate prezintă evaluarea afecţiunii în baza testărilor imunologice umorale, specifice şi a citochinelor IL2 şi IL4, care reflectă particularităţile procesului pulmonar inflamator-infecţios indus de *Mycoplasma* la copii în diferite perioade de vârstă.

Valoarea aplicativă a lucrării. Actualizate la nivel autohton, au fost prezentate date privind polimorfismul manifestărilor clinice, radiologice la copiii cu infecţie micoplasmică şi despre răspândirea lor în funcţie de vârsta şi sexul copiilor cu afecţiuni bronhopulmonare. Cercetarea a permis reevaluarea abordării spectrului etiologic al pneumoniilor comunitare la copii cu atribuirea unui rol semnificativ infecţiei cu *Mycoplasma spp.,* prin care sunt argumentate necesitatea ajustării tratamentului antibacterian în conduita medicală a pneumoniilor cu administrarea remediilor antibacteriene din grupa macrolidelor.

Rezultatele ştiinţifice principale înaintate spre susţinere:

- Prezentarea în funcţie de vârstă şi gen a particularităţilor manifestărilor clinice, evolutive ale infecţiei micoplasmice la copiii cu afecţiuni bronhopulmonare
- Modificările imunologice induse de infecţia cu *Mycoplasma* la copiii în diferite perioade ale copilăriei cu maladii bronhopulmonare prezintă modificări ale proceselor imunoumorale, cele mai marcate fiind hiperproducţia de IgE.
- Este sugerată dezvoltarea unei reacţiei inflamatorii inerte al interleukinei IL-2 în maladiile bronhopulmonare acute micoplasmice.
- Prin depistarea infecţiei respiratorii de etiologie *M.pneumoniae, M.hominis* este argumentată iniţierea programelor de conduita terapeutică pentru controlul infecţiei respiratorii micoplasmice la copil şi prevenirea sau reducerea dezvoltării complicaţiilor pulmonare şi extrapulmonare.

Implimentarea rezultatelor ştiinţifice: rezultatele studiului au fost implimentate în activitatea practică a specialiştilor secţiei Pneumologie al IMSP Institutul Mamei şi Copilului, cu contribuţia la diagnosticul etiologic al pneumoniilor micoplasmice, precum şi în protocoale clinice.

Aprobarea rezultatelor. Rezultatele lucrării au fost prezentate la: Zilele Universităţii USMF „Nicolae Testemiţanu" 2009, 2010, 2013; 4 Europediatrics congr., Moscow, Rusia, 2009; 12 Congr. Turkish Thoracic Society, 2009; Societatea pediatrilor, 2011, Conferinţa ştiinţifico-practică „Actualităţi în pediatrie", 2011; Conferinţa ştiinţifico-practică naţională cu participarea internaţională „Maladii bronhoobstructive la copii", 2012; Congresul V al Federaţiei Pediatrilor Ţărilor CSI 2013, Congresul anual EAACI 2012, Geneva, Elveţia; 2013, Milan, Italia; Congresul anual ERS 2009, Viena; 2013, Barselona; 2014, Munich; 2015, Amsterdam; Congresul anual EAPS 2014, Barselona, Spania. Teza a fost examinată şi aprobată la şedinţa Departamentului Pediatrie a USMF „Nicolae Testemiţanu" (proces-verbal nr.3 din 15.10.2015) şi la Şedinţa Seminarului Ştiinţific de Profil „Pediatrie şi neonatologie" (proces verbal nr.19,18.12.2015)

Publicaţii la tema tezei: lucrări ştiinţifice într-un număr de 30, dintre care 9 articole publicate şi în ediţii recenzate, inclusiv 4 articole de monoautor, 19 teze ale rezumatelor publicate în reviste naţionale şi internaţionale, 2 protocoale clinice naţionale.

Volumul şi structura tezei. Teza este scrisă în limba română cu titlu de manuscris. Este expusă pe 120 pagini text de bază tehnoredactate la calculator şi include introducere, rezumatele în limba română, engleză şi rusă, reviul bibliografic (capitolul I), materiale şi metode de cercetare (capitolul II), 2 capitole care reflectă rezultatele cercetării şi discuţii, concluzii. Bibliografia include 230 surse. Lucrarea este ilustrată cu 9 tabele, 39 de figuri, 6 anexe.

Cuvinte-cheie: infecţie micoplasmică respiratorie, afecţiuni bronhopulmonare, copii, imunoglobuline specifice antimicoplasmice.

CONȚINUTUL TEZEI

I. ROLUL INFECŢIEI MICOPLASMICE ÎN AFECŢIUNILE BRONHOPULMONARE LA COPII

Acest capitol conține sinteza datelor din literatura de specialitate asupra temei abordate. A fost prezentată incidența actuală a infecției respiratorii micoplasmice prin specii *Mycoplasma pneumoniae* și *Mycoplasma hominis* la copii. S-au scos în evidență particularitățile clinice, radiologice a infecției cu *Mycoplasma spp.* la copii în dependență de vârstă. A fost elucidată acțiunea factorului etiologic asupra sistemului imun al copilului și răspunsul imunologic al gazdei.

2. METODOLOGIA CERCETĂRII

Pentru realizarea scopului şi obiectivelor propuse, cercetarea noastră a preconizat proiectarea unui studiu analitic de cohortă prospectiv. În urma efectuării examenului serologic specific grupul de studiu a fost divizat în lotul de bază, care a inclus 162 copii cu infecţia atipică micoplasmică (110 pacienţi au fost diagnosticaţi cu infecţia *Mycoplasma pneumoniae,* 52 copii – cu infecţia *Mycoplasma hominis)* şi lotul control, care a constituit 168 copii cu afecțiuni bronhopulmonare acute dar fără infecţie atipică micoplasmică, confirmată prin efectuarea examenelor serologice la serotipurile *M.pneumoniae* si *M.hominis* studiate în cadrul cercetării.

Criterii de includere în studiu: **v**ârsta copiilor sub 7 ani, pacienţi cu afecțiuni bronhopulmonare acute, pacienţi cu pneumonie comunitară, bronşită acută obstructivă.

Criteriile de excludere a pacienţilor din cercetare au fost: malformaţii congenitale ale sistemului bronhopulmonar, sistemului cardiovascular, ale sistemului nervos central; copii mai mari de 7 ani; pneumonii cu evoluţie trenantă; pneumonii asociate proceselor cronice bronhopulmonare (fibroză chistică, alveolită fibrozantă, boala bronşectatică, displazia bronhopulmonară). Copiii din loturile de studiu au fost divizaţi în 3 subloturi în funcţie de vârstă. Au fost utilizate ca reper perioadele copilăriei [8]: până la 1 an (sugar), 1 an-3 ani (antepreşcolari), 3-7 ani (preşcolari).

Respectând metodologia studiilor de cohortă cercetarea a fost preconizată a fi realizată în mai multe etape. La etapa I din populaţia copiilor sub 7 ani a fost selectat eșantionul de cercetare din 330 copii, care ulterior să fie examinați prin determinarea anticorpilor specifici la infecția cu *Mycoplasma pneumoniae, Mycoplasma hominis* și repartizați în două loturi (lotul de studiu – micoplasma-pozitivi și lotul martor – micoplasma-negativi). La etapa a II-a au fost efectuate comparaţii dintre aceste două loturi pentru a evidenţia unele particularităţi clinice şi imunologice. La etapa a treia s-a inițiat un studiu clinic randomizat în scopul continuității expunerii spre constatarea rezultatului aplicativ la acești copii.

Algoritmul studiului de cohortă a fost organizat şi realizat conform *design*-lui prezentat în figura 2.1.

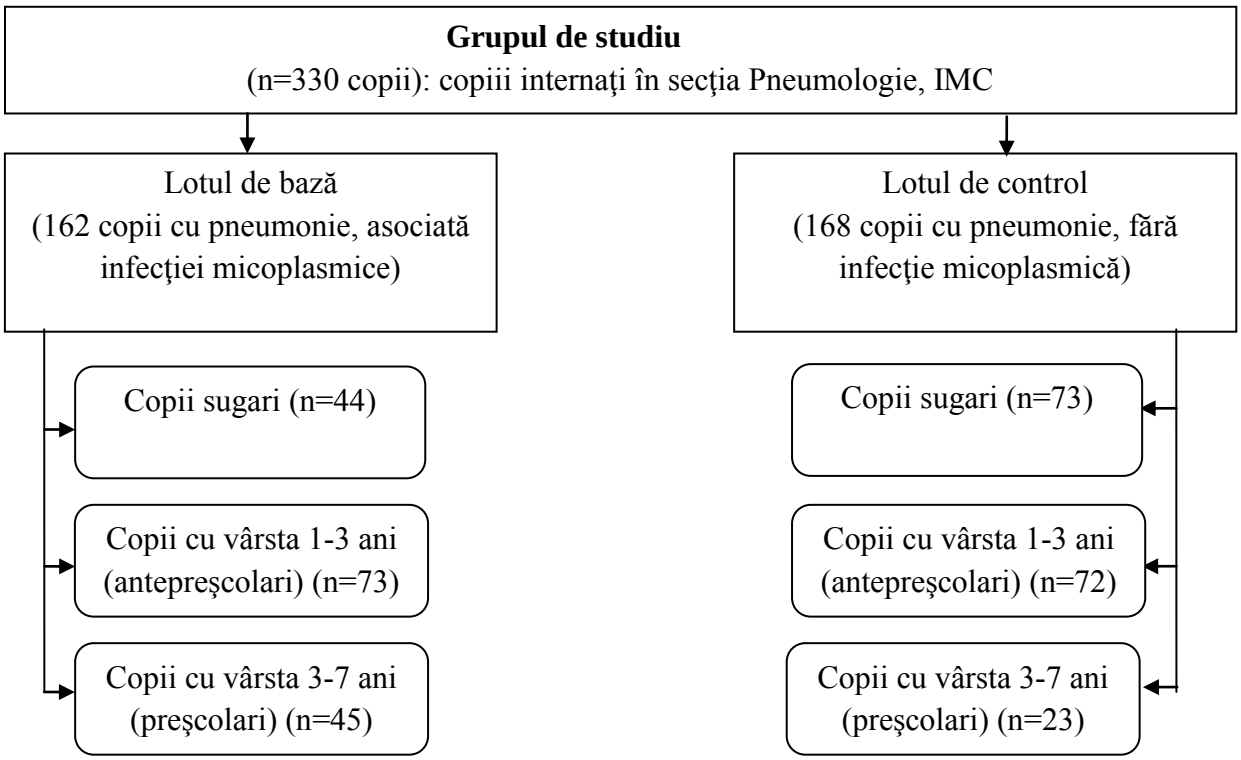

Fig. 2.1 *Design*ul cercetării.

Metodele explorative de diagnostic au inclus: examenul bacteriologic al expectoraţiilor bronşice, examenul serologic specific al infecţiei *M.pneumoniae, M.hominis*, determinarea concentraţiei serice al IgA, IgM, IgG, aprecierea nivelului seric al IgE, CIC, determinarea nivelului seric al IL2, IL4, examenul radiologic al cutiei toracice.

Metodele de prelucrare statistică a rezultatelor studiului

Datele colectate în studiu au fost introduse în tabelul electronic prin intermediului programului Microsoft Office Excell 2007. Rezultatele obţinute sunt prelucrate la calculator individual cu ajutorul programelor EXCEL, EPI-Info 2007 şi prezentate prin diferite tipuri de tabele, grafice şi diagrame [9].

Comparaţia dintre loturi s-a efectuat prin calcularea testului de semnificaţie „t-Student" şi a pragului de semnificaţie. p–proporţia sau cea mai bună estimare despre valoarea proporţiei cercetate. Semnificaţia fiind estimată la un $p<0,05$. În baza „Tabelului de contingenţă 2x2" au fost calculaţi: chi-patrat (χ^2), intervalul de încredere (IÎ).

3. PARTICULARITĂŢILE CLINICE ŞI EXPLORATIVE ÎN INFECŢIA MICOPLASMICĂ LA COPIII CU AFECŢIUNI BRONHOPULMONARE

3.1.Caracteristica generală a grupului de studiu

Studiul a fost realizat în perioada anilor 2011 – 2012 şi a inclus copiii cu vârsta sub 7 ani internaţi în Clinica Pneumologie, IMSP Institul Mamei şi Copilului. În studiu au fost incluşi 330 copii cu pneumonie comunitară. După efectuarea cercetărilor explorative pentru confirmarea serologică a infecţiilor din grupa *Mycoplasma,* din grupul de studiu au fost create două loturi în funcţie de prezenţa infecţiei respiratorii cu *Mycoplasma.* Lotul de bază l-au format 162 pacienți cu pneumonie asociată cu infecţia respiratorie atipică (49,1%: 95%CI, 43,6-54,6) şi lotul de control – 168 de pacienți (50,9%: 95%CI, 45,4-56,4) cu pneumonie comunitară, dar fără infecţie atipică cu *Mycoplasma*, studiată în cadrul cercetării. Lotul de bază a fost ulterior divizat în subloturi în funcţie de serotipurile infecţiei *Mycoplasma* apreciate în cadrul studiului. Astfel, la 110 copii (67,9%: 95%CI, 60,1-75) a fost confirmată *M.pneumoniae* şi la 52 (32,1%: 95%CI, 25-39,9) – infecţia *M. hominis*.

Incidenţa infecţiilor respiratorii cu *Mycoplasma pneumoniae* este destul de ridicată în rândul copiilor cu vârste sub cinci ani şi la copiii peste 5 ani, precum şi rata de spitalizare. [19]**.** Acesta a fost punctul de pornire pentru analiza copiiilor din loturile de studiu în funcţie de grupele de vârstă şi frecvenţa infecţiei atipice. La 44 copii sugari cu pneumonie comunitară (27,2%;95%CI:20,5-34,7) a fost confirmată infecţia atipică respiratorie micoplasmică şi la 73 copii sugari (43,5%: 95%CI, 35,8-51,3) testele serologice au fost negative pentru această infecţie (fig. 3.1). Copiii antepreşcolari prevalează în lotul de bază, la 73 copii (45,1%: 95%CI, 37,2-53,1), fiind apreciate teste imunologice pozitive pentru infecţia micoplasmică şi în lotul control la 72 copii (42,9%: 95%CI, 35,3-50,7) care au avut teste imunologice negative pentru această infecţie. La copiii preşcolari infecţia micoplasmică este apreciată la 45 copii (27,8%: 95%CI, 21-35,3) în lotul de bază, şi cu cea mai joasă frecvenţă la doar 23 copii (13,7%: 95%CI, 8,9-19,8) în lotul de control. Analiza statistică analitică a loturilor de studiu raportate la grupele de vârstă a copiilor constată o dependenţă semnificativă χ^2=14,2; p<0,001.

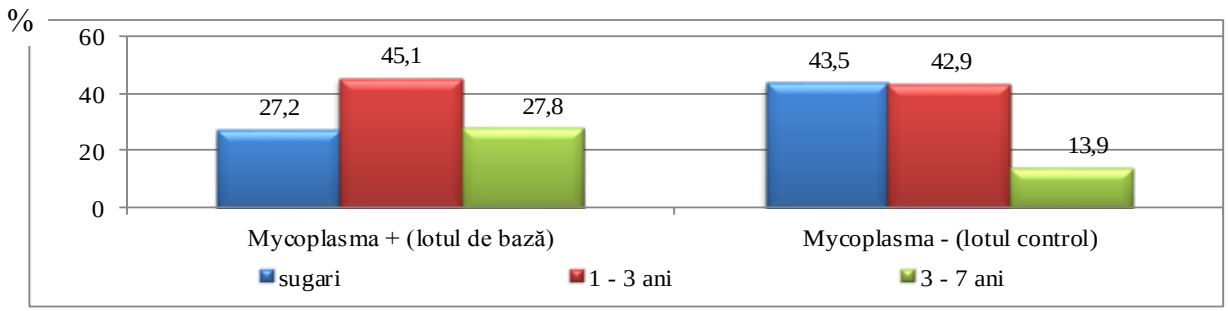

Fig. 3.1. Distribuţia pacienţilor din loturile de studiu în funcţie de vârstă (%).

Analiza subloturilor în funcţie de etiologia infecţiei atipice a depistat infecţia cu *M. pneumoniae* la 31 copii în 28,2%: 95%CI, 20-37,6 cazuri şi la 14 copii în 26,9%: 95%CI, 15,6-41 - *M. hominis.* Corelaţia dintre etiologia infecţiei micoplasmice cu grupele de vârstă a copiilor indică o dependenţă semnificativă χ^2=7,5, p<0,03. Astfel, infecţia cu *M. pneumoniae* s-a confirmat mai frecvent la copiii antepreşcolari cu pneumonie comunitară, iar infecţia cu *M. hominis* la copiii sugari cu afecțiuni bronhopulmonare acute.

Frecvenţa infecţiei pulmonare de etiologie micoplasmică a constituit 14,2% în structura pacienților spitalizați în perioada studiului, cu sezonalitatea mai frecventă în perioada toamnă-iarnă (până la 9,2 – 12%), cu reducerea numărului de îmbolnăviri cu infecție *Mycoplasma* la copii în perioada de vară (3,5 – 9,9%). Datele prezentate sunt comparabile cu rezultatele studiului Esposito et al. [10,11]. Frecvenţa infecţiei bronhopulmonare non-micoplasmice la copii este într-o ascensiune importantă până la 15,6-13% în perioada lunilor de iarna (decembrie-ianuarie), fiind ușor majorată în comparaţie cu ponderea infecţiilor de etiologie *M.pneumoniae* şi *M.hominis*. Iar analiza distribuţiei sezoniere a cazurilor de pneumonie de etiologie micoplasmică pe parcursul celorlalte luni ale anului, în comparaţie cu pneumoniile de altă etiologie, nu a pus în evidenţă o predilecţie sezonieră, frecvenţa cazurilor de infecţii bronhopulmonare în ambele loturi fiind la aceleaşi niveluri.

3.2. Diagnosticul etiologic al infecţiei micoplasmice brohnopulmonare la copii

Pentru determinarea titrului de anticorpi specifici antimicoplasmici a fost efectuată metoda imunoenzimatică, cu determinarea anticorpilor specifici antimicoplasmici de tip IgG, IgM.

La copii de vârstă până la 12 luni, titru de anticorpi specifici anti-*M.pneumoniae* clasa IgM a constituit 0,30±0,03 și IgG 0,88±0,14 (n=23), la copii cu infecţia *M.hominis* (n=21) titru de anticorpi speicifici clasa IgM – 0,38±0,06 și IgG – 1,14±0,18. În acest grup de copii cu infecţia bronhopulmonară *M.hominis* la 10% copii a fost înregistrată mixt infecţia – *M.hominis* și *M.pneumoniae,* titru de anticorpi specifici anti-*M.pneumoniae* IgG a constituit 0,75±0,14. Iar la copii micoplasma-negativi (n=73) titru de anticorpi specifici IgM și IgG a fost scăzut semnificativ (p<0,05), comparativ cu nivelul imunoglobulinelor specifice la copiii lotului de studiu (0,21±0,02 și IgG 0,24±0,02, respectiv), şi valorile de referinţă pentru infecţia cu *Mycoplasma.*

În grupul copiilor de vârstă 1 – 3 ani prin determinarea anticorpilor specifici a fost confirmată infecţia *M.pneumoniae* la 56 copii, cu titruri diagnostice ale IgM – 0,57±0,07 și IgG – 1,02±0,1, în 17 cazuri a fost diagnosticată infecţia *M.hominis* – IgM – 0,33±0,08 și IgG – 0,9±0,20, din care 7 copii au avut coinfecţie *M.pneumoniae* (IgM specific – 0,32±0,1 și IgG – 0,89±0,05). În 72 cazuri copiilor nu s-a depistat infecţia micoplasmică, iar titru de anticorpi specifici a constituit 0,21±0,1 (clasa IgM) și 0,22±0,02 (clasa IgG) și a fost veridic scăzut, comparativ valorilor anticorpilor specifici din grupul micoplasma-pozitiv (p<0,05).

În lotul copiilor de vârsta preşcolară în 31 cazuri de afecţiuni bronhopulmonare a fost determinată infecţia *M.pneumoniae*, titru de anticorpi specifice erau semnificativ majorate și a constituit: clasa IgM 0,66±0,08 și IgG 0,94±0,12, fiind un criteriu etiologic de certitudine pentru această infecţie atipică. În 14 cazuri ale acestui lot de copii a fost diagnosticată infecţia bronhopulmonară de etiologie *M.hominis,* unde IgM specifică este egală cu 0,3±0,05 și IgG 1,01±0,23. În acest lot de copii, în 6 cazuri a fost diagnosticată mixt infecţia – *M.pneumoniae* (0,4±0,13 și 0,98±0,33, clasa IgM și IgG respectiv). Lotul martor constituit din 23 copii nu a prezentat concentraţii diagnostice ale anticorpilor specific pentru infecţia micoplasmică (IgM – 0,26±0,03 și IgG – 0,25±0,03, $p<0,05$).

3.3. Prezentarea clinică a infecţiei micoplasmice la copii cu pneumonie și maladii cu sindromul bronhoobstructiv.

Infecțiile sistemului respirator inferior sunt o cauză frecventă de morbiditate în rândul copiilor și se plasează pe locuri de frunte în structura mortalității infantile [12,13]. Determinarea etiologiei acestor manifestări clinice continuă să fie o provocare, deoarece testele *noninvazive* de diagnostic sunt mai puțin specifice și rezultatele cercetărilor bacteriologice sunt obținute cu întârziere [14,15]. În lotul de bază la copiii cu infecția micoplasmică afectarea pulmonară a fost constatată prin prezența focarelor de opacitate pulmonară în 14,2%, 95%CI: 9,2-20,5, iar în 85,8%, 95%CI: 79,5-90,8 pneumonia comunitară a fost asociată cu bronșita acută obstructivă. La copiii din lotul martor pneumonia comunitară solitară a fost diagnosticată în 20,2%, 95%CI: 14,4-27,10 și în 79,2%, 95%CI: 72,2-85 este asociată cu bronșita acută obstructivă.

Infecția atipică cu *Mycoplasma* induce hiperreactivitate bronșică manifestată prin sindrom bronhoobstructiv ce a fost constatat și la copiii din studiul nostru. Analiza efectuată în funcție de serotipul infecției micoplasmice a relevat *wheezing* mai frecvent la copiii cu infecție *M.hominis* în 88,5%, 95%CI: 76,6-95,6 cazuri, respectiv în 84,4%, 95%CI: 76,2-90,6 cazuri la copiii cu infecție *M.pneumoniae.* Aceste date diferă nesemnificativ în comparație cu copiii din lotul martor – 79,2%, 95%CI: 72,2-85 cazuri; $\chi^2=2,9$, $p>0,05$. Sindromul bronhoobstructiv este apreciat de 1,3 ori mai frecvent la copiii cu infecție micoplasmică, ceea ce ne permite sa afirmăm că infecția atipică este factor de risc pentru simptomatologia respiratorie manifestată prin *wheezing* (RR egal 1,3%: 95%CI, 0,9-1,8 $\chi^2=2,5$; $p>0,05$) la copiii din studiu. Starea gravă a copiilor la momentul internării a fost determinată de sindromul insuficienței respiratorii prezent la 54,3%, 95%CI: 46,3-62,2 (88 copii) din lotul de bază și la 57,7%, 95%CI: 49,9-65,3 (97 copii) din lotul martor, RR egal 0,9%: 95%CI, 0,7-1,2; $\chi^2=0,39$; $p>0,05$. Astfel, infecția cu *Mycoplasma* nu influențează starea de severitate la copiii cu afecțiuni respiratorii inferioare acute. Raportată la grupele de vârstă, insuficiența respiratorie la copiii din lotul de bază este întâlnită mai frecvent la copiii mai mici (59,1% cazuri la sugari, 58,9% la copiii antepreșcolari și în 42,2% la preșcolari fără diferențe

semnificative χ^2=3,7, p>0,05), iar în lotul martor insuficiența respiratorie s-a constatat mult mai frecvent la sugari – în 83,6% cazuri, de două ori mai rar (44,4%) la copiii antepreșcolari și în doar 17,4% cazuri la preșcolari, ceea ce constituie o diferență semnificativă, χ^2=40,5, p<0,0001.

Simptomatologia respiratorie la copiii din lotul de bază era prezentată prin tuse preponderent cu caracter semiproductiv – 45,2%, 95%CI: 36,2-54,3 cazuri și în doar 28,9%, 95%CI: 21,6-37,1 cazuri la copiii din lotul martor, χ^2=7,6, p<0,05. La copiii fără infecție micoplasmică predomina tusea productivă la debutul maladiei în 48,6%, 95%CI: 40,1-57,1 cazuri și semnificativ mai rar se observa la copiii din lotul de bază – în 29,8%, 95%CI: 22-38,7 cazuri, χ^2=9,7, p<0,002. Starea gravă a copiilor a fost apreciată prin dispnee și tirajul intercostal prezent la 47,6%, 95%CI: 40,2-55 din lotul de bază și la 52,4%, 95%CI: 45-59,8 copii din lotul martor (χ^2=0,4; p>0,05). Aceste statistici explică înregistrarea unei stări de sănătate la debutul maladiei mai grave, manifestate prin sindromul de insuficiență respiratorie (RR egal 0,9%: 95%CI, 0,7-1,2; χ^2=0,39; p>0,05), dispnee, tiraj intercostal, tuse productivă frecventă la copiii cu infecție bacteriană nonmicoplasmică, comparativ cu lotul copiilor cu infecție micoplasmică (fig. 3.2). Așadar, dispneea a fost mai mult caracteristică copiilor cu infecția *M.pneumoniae* apreciată în 63,6%, 95% CI: 53,9-72,6 cazuri, comparativ cu copiii cu maladii bronhopulmonare de etiologie *M.hominis* – în 34,6%, 95%CI: 22-49,1 cazuri, iar la copiii din lotul martor – în 52,4%, 95%CI: 45-59,8, χ^2=12,5; p<0,003.

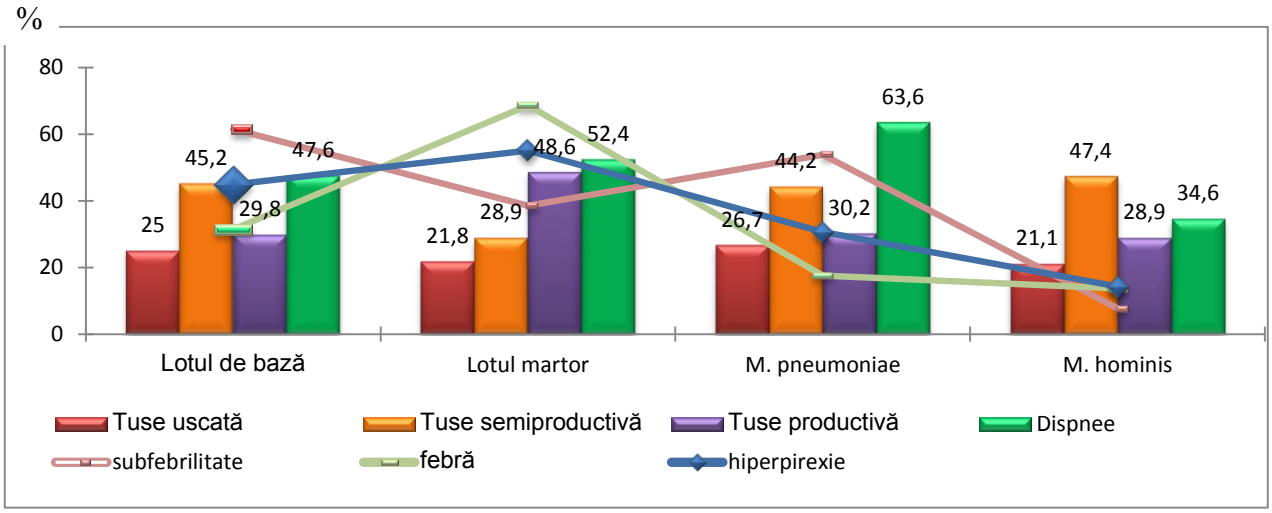

Fig. 3.2 Manifestările clinice la copiii cu afecțiuni bronhopulmonare acute de etiologie micoplasmică (%).

Deci, simptomatologia respiratorie la copiii cu infecție atipică – *M.pneumoniae* și *M.hominis* – se manifestă cu aceleași tendințe de predominare a sindromului de tuse cu caracter semiproductiv, mai rar tuse productivă și tuse uscată, dar semnificativ diferit de caracteristicile sindromului de tuse la copiii din lotul martor, pentru care se constată o predominare a tusei cu caracter productiv, χ^2=11,2; p<0,02.

Monitorizarea temperaturii corporale la debutul maladiei a evidențiat pentru copiii lotului

de bază prevalența temperaturii subfebrile în 61,5%, 95%CI: 44,6-76,6 cazuri, comparativ cu copiii lotului martor, la care subfebrilitatea s-a înregistrat în doar 38,5%, 95%CI: 23,4-55,4 cazuri, χ^2=4,2, p<0,05. Temperatura febrilă predomina la copiii din lotul martor cu o pondere de 68,6%, 95%CI: 54,1-80,9 și în doar 31,4%, 95%CI: 19,1-45,9, χ^2=5,7, p<0,05 la copiii cu maladii bronhopulmonare de etiologie micoplasmică. Stările febrile cu temperaturi mai mari de 39ºC s-au constatat preponderent la copiii din lotul martor, dar cu diferențe statistic nesemnificative – în 55,1%, 95%CI: 30,7-59,8 cazuri și în 44,9%, 95%CI: 30,7-59,8 cazuri în lotul de bază, χ^2=0,1, p>0,05 (fig. 3.2). Astfel, la debutul manifestărilor clinice în afecțiunile respiratorii micoplasmice se înregistrează mai frecvent temperatura subfebrilă, comparativ cu copiii din lotul martor la care problemele respiratorii inferioare induc stări cu temperatura febrilă (38-39ºC), χ^2=8,14; p<0,02.

Semnele clinice, așa ca tusea cu diferit caracter, temperatura corpului subfebrilă sau febrilă, afectarea căilor respiratorii superioare, sunt prezente în infecția micoplasmică și în infecții de etiologie *Chlamydia,* în infecții virale [15], ceea ce face diagnosticul etiologic precoce dificil, dar și inițierea unei terapii antibacteriene diferențiate.

Evoluția infecției respiratorii cu *M.pneumoniae* sau *M.hominis* se caracterizează printr-o durată mai mare a bolii în comparație cu infecția pulmonară de altă etiologie decât *Mycoplasma.* Debutul bolii poate evolua prin prezența simptomelor de afectare a căilor respiratorii superioare – faringită, rinită, dar aceste comorbidități nu sunt patognomice doar infecției cu *Mycoplasma,* cu o frecvență variată în dependență de agentul cazual (*M.hominis* sau *M.pneumoniae*). Evaluarea datelor istoricului morbid al copiilor cu infecţie micoplasmică a pus în evidență faptul că durata bolii până la internarea în staționar a fost mai mare în comparaţie cu acest parametru la copiii din lotul martor (în medie 10,53±0,53 zile *versus* 7,48±0,4; F=21,2, p<0,001).

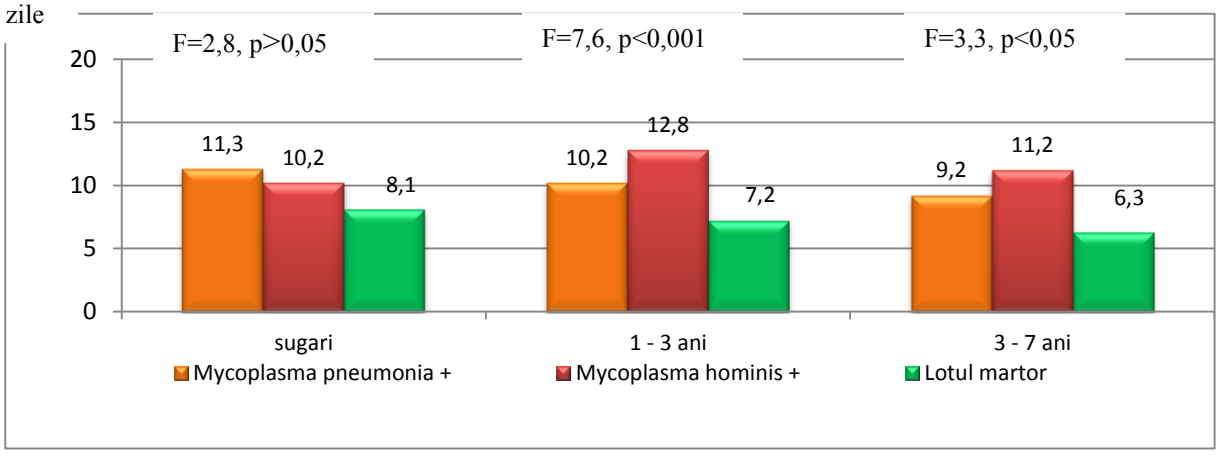

Fig. 3.3 Durata maladiei până la internarea în staționar la copiii cu infecție micoplasmică în funcție de grupele de vârstă (zile).

Copiii cu infecție bronhopulmonară de etiologie *M.pneumoniae* au cea mai lungă durată de boală până la spitalizare, în medie egală cu 11,3±1,03 zile, comparativ cu copiii cu infecție

respiratorie cu *M.hominis* – 10,2±0,62 zile și la lotul martor de copii cu infecție nonmicoplasmică s-a relatat cea mai scurtă durată a bolii până la spitalizare, egală în medie cu 7,48±0,4 zile, F=11,2, p<0,001 (fig. 3.3).

În majoritatea cazurilor la copiii din studiu se asociază anemiile carențiale (pacienții din lotul de bază au prezentat anemii în 39,5%, 95%CI: 31,9-47,5 cazuri, din lotul martor, și mai mult, în 42,9%, 95%CI: 35,3-50,7 cazuri, χ^2=0,38, p>0,05). Sunt frecvent diagnosticate și dermatitele atopice, preponderent în lotul de bază până la 30,9%, 95%CI: 23,9-38,6 și semnificativ mai rar la copiii din lotul martor – în doar 20,2% cazuri, 95%CI: 14,4-27,1, χ^2=4,9, p<0,03. Așadar, dermatita atopică a fost diagnosticată în 25,5%, 95%CI: 17,6-34,6 la copiii cu infecție *M.pneumoniae,* în 42,3%, 95%CI: 28,7-56,8 la cei cu *M.hominis* și 20,2%, 95%CI: 14,4-27,1 la copiii micoplasma-negativi χ^2=10,2, p<0,01. Afectarea toxi-infecțioasă a ficatului a manifestat aceeași tendință, dar cu diferențe ce nu merită a fi luate-n calcul (lotul de bază – 29,6% cazuri, 95%CI: 22,7-37,3, lotul martor – 26,8%, 95%CI: 20,3-34,2, χ^2=0,3, p>0,05). Copiii din lotul de bază au afectarea secundară a glandei pancreatice în 9,9% cazuri, 95%CI: 5,8-15,5 și, mai rar, la copiii din lotul martor – în doar 8,9% cazuri, 95%CI: 5,1-14,3, χ^2=0,08, p>0,05. Ca cele mai frecvent diagnosticate, anemia carențială și dermatita atopică au fost constatate și asociate, dar cu o frecvență mai redusă. Astfel, anemie carențială și dermatită atopică au avut 11,7%, 95%CI: 7,2-17,7 copii din lotul de bază, iar în lotul martor doar 8,3%, 95%CI: 4,6-13,6 copii au prezentat aceste comorbidități concomitent, χ^2=1,06, p>0,05. Deci, afectările extrarespiratorii care se manifestă prin prezența patologiei tractului gastro-intestinal, dermatitei atopice, se întâlnesc cu o frecvență variată la copiii cu infecție micoplasmică. Aceste rezultate sunt confirmate prin studii internaționale, care relatează că afectarea secundară a ficatului este prezentă în 25% cazuri, dermatita în 25% cazuri și foarte frecvent sunt înregistrate modificări hematologice la copiii cu infecție micoplasmică [12,15,16]. Conform datelor din literatura de specialitate, infecţia micoplasmică nu are semne clinice distinctive, prin care ar fi posibil de a stabili diagnosticul de certitudine, ceea ce confirmă rezultatele obţinute în studiul prezent, care nu a pus în evidenţă manifestări clinice specifice certe acestui tip de infecţii, numai semne clinice sugestive, riscuri de complicații și asocierea comorbidităților.

3.4. Caracteristica modificărilor hematologice în infecţia micoplasmică la copii cu pneumonie

Modificările hematologice la copii cu pneumonie micoplasmică au fost studiate prin efectuarea hemoleucogramei cu aprecierea nivelului hemoglobinei, leucocitelor și vitezei de sedimentare a hematiilor (VSH) în perioada de manifestări clinice ale infectiei bronhopulmonare.

Valorile vitezei de sedimentare a hematiilor în grupul copiilor cu infecția bronhopulmonară cu *M.pneumoniae* au fost majorată în comparaţie cu lotul de control (15,8±2,67 mm/oră *versus* 10,3±1,08 mm/oră), iar în grupul copiilor cu pneumonie de etiologie *M.hominis*

nivelul VSH-ul nu prezenta valori majorate (8,11±1,22 mm/oră, χ^2=5,36, p<0,06). Numărul limfocitelor în hemoleucogramă la copiii micoplasma-pozitivi a fost veridic scăzut 39,6±0,99%, comparativ cu valorile limfocitelor apreciate la copiii micoplasma-negativi – 45,8±1,11% (F=17,35, p<0,002; χ^2=14,4, p<0,002).

Astfel, cercetările hemoleucografice la copiii cu infecţii bronhopulmonare de etiologie *Mycoplasma* au constatat prezenţa unor modificări ale hemoleucogramei cu caracter nespecific, care sunt în relaţie cu severitatea bolii, dar nu pot fi concludente pentru confirmarea diagnosticului infecţiei micoplasmice. Reducerea veridică a numărului de limfocite în hemoleucograma sugarilor şi a copiilor antepreşcolari cu maladii bronhopulmonare micoplasma-pozitivi ar putea sugera inducerea efectelor de supresie limfocitară în aceste perioade de vârstă, care pot determina anumite particularităţi clinico-evolutive ale infecţiilor de etiologie *Mycoplasma*.

3.5. Particularităţile imagistice în infecţia micoplasmică la copii cu afecţiuni bronhopulmonare.

În funcţie de forma clinică a pneumoniei comunitare, diagnosticul radiologic se stabileşte în conformitate cu prezenţa opacităţilor pulmonare parahilare, infiltraţiei şi/sau consolidării ţesutului pulmonar. Deci, din lotul de bază copiii cu infecţie micoplasmică 14,2%: 95%CI, 9,2-20,5 (23 copii) au avut pneumonie comunitară, iar 85,8%: 95%CI, 79,5-90,8 (139 copii) au fost internaţi cu pneumonie comunitară asociată cu bronşită acută cu sindrom bronhoobstructiv. În lotul martor au avut pneumonie comunitară 20,8%: 95%CI, 15-27,8 (35 copii) şi 79,2%: 95%CI, 72,2-85 (133 copii) – afecţiuni respiratorii asociate (bronşită obstructivă).

La copiii din lotul de bază – micoplasma-pozitivi, focarele pneumonice unilaterale (50,0%, 95%CI: 41,8-58,2) şi bilaterale (50,0%, 95%CI: 41,8 – 58,2) au fost constatate în raport egal. În lotul martor, la copiii fără infecţie micoplasmică predomină localizarea unilaterală a focarelor pneumonice (52,9%, 95%CI: 44,7-61,0) şi pneumonia bilaterală confirmată în 47,1%, 95%CI: 39,0-55,3 cazuri (fig.3.4).

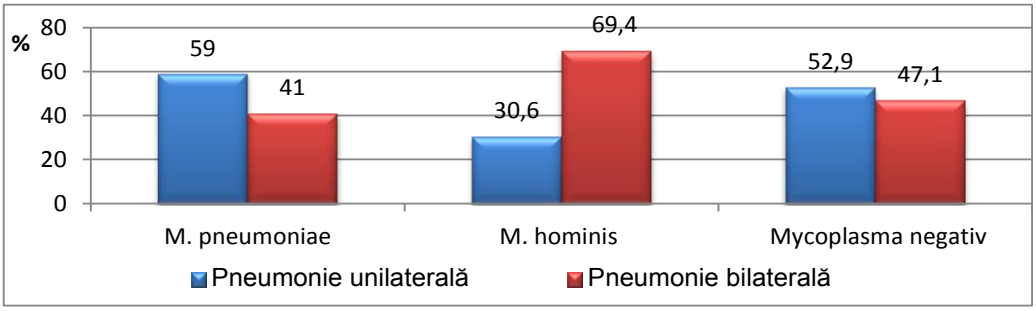

Fig.3.4. Localizarea focarelor de condensare pulmonară în pneumonia comunitară la copiii cu infecţii bronhopulmonare cu *Mycoplasma* (%).

Evaluarea acestor rezultate la subloturi în funcție de serotipul infecției micoplasmice evidențiază afectare unilaterală mai frecventă (59,0%, 95%CI: 49,0-68,5) la copiii cu infecție *M.pneumoniae* și afectare bilaterală în 41,0%, 95%CI: 31,5-51,0. La copiii cu pneumonie de etiologie *M.hominis* radiologic a fost confirmată mai frecvent localizarea bilaterală a focarelor pneumonice în 69,4%, 95%CI: 54,6-81,7 și numai în 30,6%, 95%CI: 18,3-45,4 s-a depistat pneumonie cu localizare unilaterală. Deci, în subloturi, conform serotipului infecției micoplasmice, ne raportăm la datele din literatură doar în cazul copiilor cu infecție *M.pneumoniae,* la care prevalează manifestările localizate unilateral, contrar sublotului cu *M.hominis* la care sindromul de condensare pulmonară se vizualizează radiologic preponderent bilateral – χ^2 =10,8; p<0,001.

Complicații pulmonare au fost identificate în 14,3%: 95%CI, 9,4-20,5 copii din lotul martor și 20,4%: 95%CI, 14,5-27,4 cazuri în lotul de studiu (fig. 3.19). Deci, infecția micoplasmică reprezintă un risc moderat de 1,76 ori (probabilitatea evinimentului în grupul de studiu) mai frecvent de a realiza complicații pulmonare (RR egal 1,43%: 95%CI, 0,9-2,3 χ^2=3,6; p>0,05) (Fig. 3.4), comparativ cu alte infecții pulmonare. În sublotul copiilor cu infecție *M.pneumoniae* complicații pulmonare au avut 20,0%: 95%CI, 13-28,7, comparativ cu 21,2%: 95%CI, 11,1-34,7 din sublotul cu infecție *M.hominis.* Infecția *M.hominis* la copii reprezintă un risc de 1,06 ori mai mare de a realiza complicațiile pulmonare (RR egal 1,06%: 95%CI, 0,6-2,01, χ^2=0,02; p>0,05), comparativ cu *M.pneumoniae*. Toate complicațiile înregistrate la copiii din lotul de bază s-au constatat reacții ale pleurei interlobare în 8,6%: 95%CI, 4,8-14,1, afectare segmentară cu component atelectatic în 7,4%: 95%CI, 3,9-12,6, afectare confluentă pulmonară n-a fost înregistrată, asocierea reacțiilor pleurale cu componente atelectatice la un copil 0,6%: 95%CI, 0,0-3,4 și pleurezii sero-fibrinoase în 3,7%: 95%CI, 1,4-7,9. La copiii din lotul martor s-au constatat reacții ale pleurei interlobare în 8,3%: 95%CI, 4,6-13,6, afectare segmentară cu component atelectatic în 3%: 95%CI, 1-6,8, afectare confluentă pulmonară în 1,2%: 95%CI, 0,1-4,2, asocierea reacțiilor pleurale cu componente atelectatice la un copil 0,6%: 95%CI, 0,0-3,3 și pleurezii sero-fibrinoase în 1,2%: 95%CI, 0,1-4,2.

Infecția micoplasmică reprezintă un risc de 1,04 ori mai mare de a realiza complicații pulmonare ca reacții pleurale interlobare (RR egal 1,04%: 95%CI, 0,5-2,1, χ^2=0,01; p>0,05), comparativ cu infecția pulmonară de altă etiologie (fig. 3.5). În același timp, infecția micoplasmică reprezintă un risc de 2,5 ori mai frecvent de a realiza complicații pulmonare ca afectări segmentare cu component atelectatic, ce reprezintă un risc înalt (RR egal 2,5%: 95%CI, 0,9-6,9), χ^2=3,3; p>0,05), comparativ cu infecția pulmonară de altă etiologie.

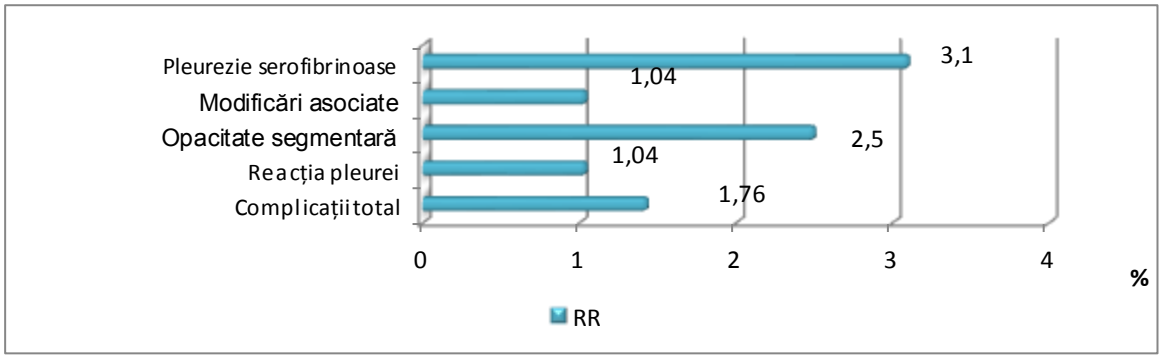

Fig. 3.5 Riscul relativ al infecției micoplasmice în realizarea complicațiilor pulmonare comparativ cu altă infecție (%).

Infecția micoplasmică respiratorie reprezintă un risc de 1,04 ori mai mare de a realiza complicații pulmonare asociate ca reacții pleurale cu component atelectatic (RR egal 1,04%: 95%CI, 0,07-16,4), χ^2=0,001; p>0,05), comparativ cu infecția pulmonară de altă etiologie. Infecția micoplasmică reprezintă un risc de 3,1 ori mai mare de a realiza complicații pulmonare ca pleurezii serofibrinoase (RR egal 3,1%: 95%CI, 0,6-15,2, χ^2=2,2; p>0,05), comparativ cu infecțiile pulmonare de altă etiologie. Constatările radiologice nu sunt suficiente pentru diagnosticul definitiv de pneumonie micoplasmică, dar în combinație cu constatările clinice pot îmbunătăți în mod semnificativ precizia de diagnostic în cazul acestei boli.

3.6. Asocierea florei bacteriene la copiii cu infecţie micoplasmică bronhopulmonară.

Cercetările bacteriologice ale specimenelor respiratorii la copiii examinaţi în cadrul studiului nostru a pus în evidenţă următorii germeni pneumotropi: *St.pneumoniae, H.influenzae, Kl.pneumoniae, S.aureus.* Examenul bacteriologic al specimenelor respiratorii la copiii cu infecții bronhopulmonare cu *Mycoplasma* ne-a permis de a identifica o implicare etiologică mixtă a germenilor pneumotropi: *S.aureus* a fost diagnosticat în 11,1%, 95%CI:6,7-17,0 cazuri, infecția cu *Kl.pneumoniae* – la 4,9%,95%CI:2,2-9,5 copii, cu o frecvență de 2,5%,95%CI:0,7-6,2 a fost apreciată infecția cu *H.influenzae* și *St.pneumoniae* – depistată în 2,5%,95%CI:0,7-6,2 cazuri. În lotul martor al copiilor cu infecții bronhopulmonare non*Mycoplasma* cercetările microbiologice au depistat un titru diagnostic al *S.aureus* în 14,3%,95%CI:9,4-20,5, ceea ce este mai frecvent comparativ cu prezența acestui germen la copiii cu infecții respiratorii micoplasma-pozitivi. *Kl.pneumoniae* la copiii din lotul martor s-a înregistrat în specimenele din căile respiratorii aproape de 2 ori mai frecvent decât la copiii lotului de studiu și a atins valori de 7,7%,95%CI:4,2-12,9.

În structura etiologică a infecțiilor bronhopulmonare a copiilor lotului martor, în concentrații diagnostice s-au depistat *H.influenzae* în 1,2% cazuri, 95%CI:0,1-4,2, iar *St.pneumoniae* – de 0,6% – (χ^2=4,4, p>0,05). Rolul infecţiei *H.influenzae* în structura etiologică a pneumoniilor la copii în diferite grupuri de vârsta variază de la 8 la 18 % în grupul micoplasma-pozitiv şi s-a observat mai rar (4 – 14 %) la copiii micoplasma-negativi, ceea ce este în corelaţie

cu datele din literatura de specialitate, unde rolului etiologic al *H.influenzae* în pneumoniile comunitare i se atribuie de la 6 până la 33% şi are o importanţă cu semnificaţie modestă în calitate de factor etiologic pentru pneumoniile comunitare [13]. Asocierea mixt-infectiilor bacteriene în pneumoniile de etiologie micoplasmică este condiţionată, posibil, de particularităţile leziunilor epiteliului sistemului respirator provocate de *Mycoplasma*, care prin deteriorarea *clearence*-lui mucociliar determină diminuarea funcţiilor de protecţie antiinfecţiosă locală în căile aeriene respiratorii, favorizând proliferarea infecţiei bacteriene, formării mixt-infecţiei [5].

3.7. Eficacitatea tratamentului cu macrolide în micoplasmoza respiratorie la copii

Pentru aprecierea eficacităţii antibioterapiei cu macrolide au fost evaluaţi 30 copii, prin aplicarea studiului de cohortă, cu infecţia bronhopulmonară de etiologie *Mycoplasma pneumoniae* şi *Mycoplasma hominis*, confirmată prin cercetări clinico-serologice. La copiii cu infecția respiratorie micoplasmică nivelul seric al IgA până la prescrierea tratamentului cu macrolide a constituit 0,76±0,11 g/l, concentrația IgM în ser a fost de 1,54±0,14 g/l și nivelul seric al IgG – 7,96±0,30 g/l. Mecanismele reaginice au fost evaluate prin aprecierea nivelului seric al IgE totale și nivelului CIC, care au constituit 71,3±25,39 UE/ml și 74,2±9,58 UDO, respectiv.

Programul de cercetările explorative pentru reevaluarea reacţiilor serologice specifice şi a statutului umoral imun în infecţia micoplasmică bronhopulmonară a fost realizat după finalizarea tratamentului antibacterian cu azitromicina la copiii lotului de studiu. Astfel, nivelul seric al IgM și IgG specifice la copiii cu infecție respiratorie în căile inferioare cu *M.pneumoniae* după tratament a scăzut semnificativ și a constituit pentru IgM 0,12±0,19 (χ^2=12,86, p<0,0003) și pentru anticorpii specifici de tip IgG – 0,37±0,02 (χ^2=13,3, p<0,0003), respectiv. În infecția bronhopulmonară cu *M.hominis,* la fel, tratamentele cu macrolide au determinat o reducere a titrului de anticorpi specifici de clasele IgM și IgG la etapele de reevaluare a copiilor din acest lot de studiu (0,10±0,15 și 0,27±0,06), p<0,05. O serie de modificări în sistemul imunologic după administrarea tratamentului au fost semnalate în procesele de funcționalitate imuno-umorală, care se prezintă prin reducerea nivelului seric al IgM 1,26±0,17 g/l (p>0,05) și IgG 6,78±0,88 g/l, iar nivelul al IgA serice nu a suportat modificări importante și a constituit 0,70±0,11 g/l la etapele de reevaluare post-tratament. Nivelul seric al IgE și al CIC a scăzut pe fond de tratament cu macrolide, și a constituit 66,19±9,0 UE/ml (p>0,05) și 49,9±10,40 UDO (p>0,05), respectiv.

3.9. Algoritmul de conduita medicală al pacienților cu infecția *Mycoplasma spp.*

Sistematizarea și analiza multifactorială a datelor tabloului clinic al maladiilor bronhopulmonare acute la copii, rezultatelor cercetărilor explorative ale studiului nostru a permis elaborarea unui algoritm de conduită al pacientului cu infecția respiratorie micoplasmică, care este prezentat în figura 3.6. Algoritmul elaborat prevede la etapa primară evaluarea clinică a pacientului cu suspecție la infecția micoplasmică prin colectarea datelor istoricului bolii, acuzelor,

care includ durata maladiei și tusei, caracteristicele sindromului de tuse, sindromul febril, tratamentul aplicat anterior (da/nu). Dacă la copil semnele clinice nu sunt caracteristice infecției micoplasmice se efectuează diagnosticul pentru a exclude pneumonii de etiologie bacteriană, tuberculoza pulmonară, aspirația de corp străin în căile respiratorii inferioare, în cazul cînd au fost excluse alte patologii respiratorii, cum ar fi malformatiile bronhopulmonare, procesele cronice bronhopulmonare (bronșiectaziile, alveolite, fibroza chistică).

Algoritmul de conduita medicală al pacienților cu infecția *Mycoplasma spp.* în afecțiunile bronhopulmonare acute

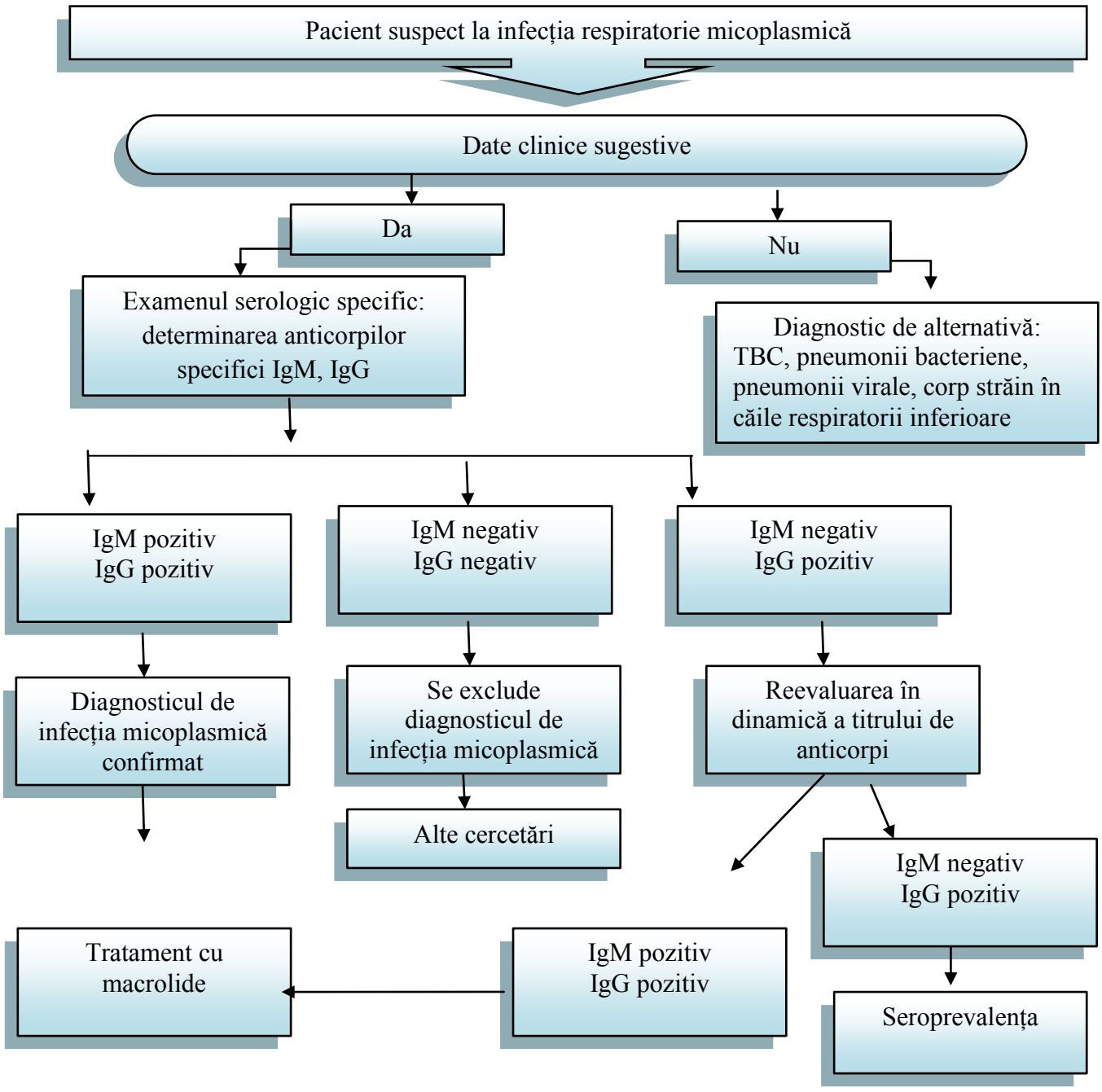

Fig. 3.31 Conduita medicală diagnostic și terapeutic al infecției respiratorii micoplasmice la copii cu afecțiuni bronhopulmonare acute.

4. REACŢIILE INFLAMATORII ŞI IMUNOLOGICE ÎN INFECŢIA MICOPLASMICĂ LA COPII CU AFECŢIUNI BRONHOPULMONARE

4.1. Aprecierea nivelului imunoglobulinelor serice A, M, G în afecţiunile bronhopulmonare la copii cu infecția pulmonară cu *Mycoplasma.*

Studierea statutului imun în pneumoniile de etiologie micoplasmică nu este elucidată pe deplin, modificările prezentate sunt controversate. Aşadar, a fost realizat un studiu în care au fost cercetate nivelurile imunoglobulinelor serice A, M, G, pentru a reflecta activitatea funcțională a imunității umorale. Nivelul seric al IgA în grupul copiilor cu infecţie micoplasmică (n=115) a constituit 0,76±0,042 g/l (la copiii cu infecția *M.pneumoniae* IgA a constituit 0,76±0,06 g/l, iar la cei cu *M.hominis* – 0,77±0,05 g/l), valori care nu diferă semnificativ de rezultatul mediu al IgA de 0,71±0,034 g/l (P>0,05) la copii din lotul micoplasma-negativ (n=112). Copiii din ambele grupe au fost repartizate în loturi conform categoriilor de vârstă (tabelul 4.1).

Tabelul 4.1 Nivelul seric ale imunoglobulinelor pe loturi în funcţie de grupul de vârstă

Imunoglobulinele	Lot *Mycoplasma* pozitiv (n=116)		Lot *Mycoplasma* negativ (n=118)
	M.pneumoniae	*M.hominis*	
IgA, total, g/L	0,76±0,06 (n=75)	0,77±0,05(n=41)$^{\#\#}$	0,71±0,03**
sugari, g/L	0,67±0,1(n=14)	0,74±0,1(n=16)$^{\#\#}$	0,67±0,05(n=53)**
1-3 ani, g/L	0,8±0,08(n=37)	0,9±0,11(n=13)$^{\#\#}$	0,68±0,05(n=50)**
3-7 ani, g/L	0,8±0,09(n=24)	0,73±0,1(n=12)$^{\#\#}$	0,95±0,06(n=15)**
IgM, total, g/L	1,61±0,08	1,77±0,15$^{\#\#}$	1,52±0,07**
sugari, g/L	1,39±0,14	1,87±0,33$^{\#\#}$	1,42±0,08*
1-3 ani, g/L	1,51±0,11	1,74±0,13$^{\#\#}$	1,65±0,15**
3-7 ani, g/L	1,9±0,16	1,69±0,24$^{\#\#}$	1,43±0,13*
IgG, total, g/L	9,0±0,40	9,4±0,45$^{\#\#}$	8,69±0,3**
sugari, g/L	9,83±0,62	10,48±0,69$^{\#\#}$	8,4±0,43*
1-3 ani, g/L	8,57±0,52	9,35±0,71$^{\#\#}$	8,89±0,47**
3-7 ani, g/L	9,1±0,78	8,05±0,85$^{\#\#}$	9,13±0,76**

Notă

$^{\#}$ p<0,05, diferenţă statistică importantă între loturile *M.pneumoniae* şi *M.hominis*

$^{\#\#}$ p>0,05, diferenţă statistică nesemnificativă între loturile *M.pneumoniae* şi *M.hominis*

* p<0,05, diferenţă statistică importantă între loturile *Mycoplasma* [+] şi *Mycoplasma* [-]

** p>0,05, diferenţă statistică nesemnificativă între loturile *Mycoplasma*[+] şi *Mycoplasma*[-]

În cadrul cercetării, la copiii din lotul de studiu am obţinut valori medii ale IgM de 1,67±0,074 g/l (la copiii cu infecţie *M.pneumoniae* – 1,61±0,082 g/l, iar în grupul cu infecţie *M.hominis* – 1,77±0,15 g/l), fiind majorate în comparaţie cu copiii din lotul micoplasma-negativ –

1,52±0,07 g/l (P>0,05). Infecţia respiratorie micoplasmică provoacă suprasolictarea imunităţii umorale, exprimată prin hiperproducţia de IgM, care prezintă un element important în infecţia cu *M.hominis* la sugari şi copiii de vârstă fragedă, iar la copiii de vârstă preşcolară acest fenomen este caracteristic în infecţia respiratorie de etiologie *M.pneumoniae.* Reacţiile imune mediate IgG în grupul copiilor micoplasma-pozitiv au prezentat valori de 9,13±0,3 g/l (în infecţia cu *M.pneumoniae*), iar în grupul copiilor micoplasma-negativ a fost determinată o insuficienţă a sintezei IgG, și a constituit 8,69±0,3 g/l (p>0,05).

Rezultatele obținute denotă o activare a imunității umorale în grupul copiilor sugari şi antepreşcolari prin majorarea producției de IgA și IgG. La toate categoriile de vârstă cu infecţie micoplasmică a fost demonstrată o hiperproducție de IgM, fapt care corespunde rezultatelor altor studii [12]. La copiii preşcolari cu patologie bronhopulmonară de etiologie micoplasmică, răspunsul umoral al imunității nu este exprimat, comparativ cu valorile IgA și IgG la copiii cu afecțiuni bronhopulmonare de altă etiologie, fapt, posibil, condiționat de inițierea maturizării răspunsului imun.

4.2. Rolul mecanismelor reaginice în infecţiile bronhopulmonare cu *Mycoplasma*

La baza particularităţilor imunopatologice ale proceselor alergice se află producerea imunoglobulinelor serice, cu un rol aparte, implicând IgE. Nivelul seric al IgE totale în faza manifestărilor clinice pentru copiii cu afecțiuni bronhopulmonare acute micoplasma-pozitivi (fig.4.1) a constituit 88,12±16,53 UE/ml comparativ cu concentraţia IgE în ser la copiii cu pneumonii de altă etiologie decât *Mycoplasma* (43,9±8,56 UE/ml, F=5,8 (p<0,02)). Evaluarea mecanismelor imunopatologice reaginice la lotul de bază în funcție de serotipul infecției micoplasmice și în lotul martor fără infecție micoplasmică a evidențiat diferențe statistic semnificative, astfel la copiii cu infecţie *M. pneumoniae* concentraţia IgE totale este egală cu 102,6±23,66 UE/ml, în infecţia *M. hominis* – egală cu 59,2±14,85 UE/ml, F=4,1 (p<0,02).

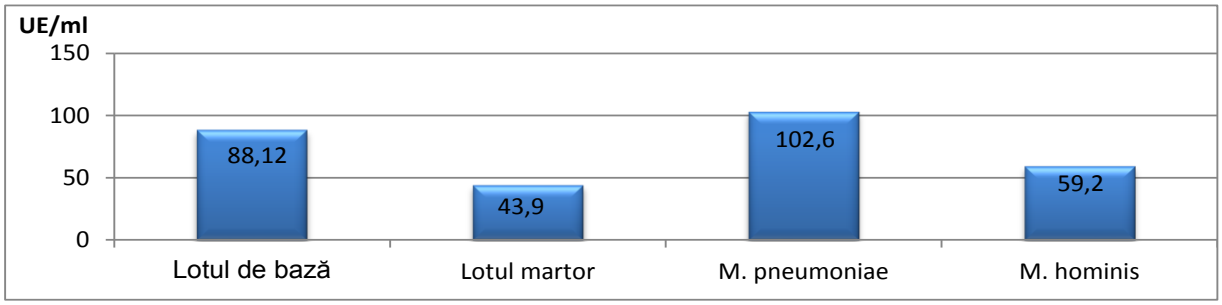

Fig. 4.1 Valorile IgE totale la copiii din loturile de studiu (UE/ml).

Aşadar, în grupul copiilor de vârstă preşcolară reacţiile alergice caracterizate prin nivelul majorat al IgE totale se atestă în infecţia pulmonară cu *M. hominis,* iar în patologia respiratorie de etiologie *M. pneumoniae* stimularea IgE-mediată este majorată în grupul copiilor antepreşcolari şi preşcolari. La copiii din lotul martor valori IgE sporite s-au constatat la copiii preşcolari, la care în

82,6% predominau afecțiuni respiratorii asociate (pneumonie, bronșită acută obstructivă) și în doar 17,4% cazuri s-a depistat pneumonie comunitară solitară. Posibil mecanismele IgE mediate, prin hiperreactivitate bronșică au fost inițiate de alți factori.

4.3. Nivelul interleuchinei 2, 4 la copii în afecţiunile bronhopulmonare de etiologie *M.pneumoniae, M.hominis.*

Interleuchinele 2 (IL2) și interleuchinele 4 (IL4) sunt sintetizate de celulele T în timpul unui răspuns imun. Sunt citochine tipice produse de limfocitele T (CD_4) la acțiunea stimulantă a antigenelor, iar nivelul seric crescut reflectă procesele inflamatorii manifeste [17]. Unul dintre scopurile acestui studiu a fost aprecierea modificările imune inflamatorii prin valorile IL2 și IL4 în sângele periferic la copii în timpul unui episod de infecție acută al tractului respirator inferior cauzat de *Mycoplasma pneumoniae* [18]. Nivelul seric al IL2 la copiii cu infecţie micoplasmică a constituit 35,32±2,74 pg/ml, cu valoarea minimă de 20,0 pg/ml, maximă de 61,67 pg/ml şi modulul egal cu 25,0 pg/ml; în lotul martor concentraţia IL2 a constituit 37,64±2,58 pg/ml (valorea minimă 24,2 pg/ml, maximă 57,7 pg/ml şi modulul egal cu 38,8 pg/ml), F=0,34, p>0,05. Concentrația medie a IL4 la copiii cu infecţie micoplasmică a constituit 50,8±3,4 pg/ml, cu valoarea minimă de 29,8 pg/ml, maxime de 96,7 pg/ml și modulul egal cu 46,8 pg/ml în lotul martor concentrația IL4 a constituit 52,2±2,7 pg/ml (valorea minimă de 40,2 pg/ml, maximă de 66,7 pg/ml și modulul egal cu 58,01 pg/ml), F=0,08, p>0,05 (fig.4.8). Valorile medii şi ale IL4 nu determină diferenţe semnificative între loturi.

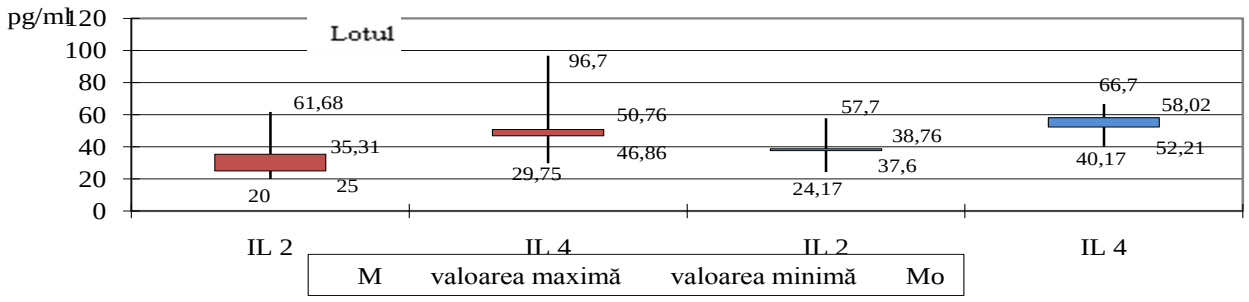

Fig. 4.8. Nivelul IL2, IL4 la copiii cu patologia bronhopulmonară de etiologie *Mycoplasma* (pg/mL).

Afecțiunile bronhopulmonare acute induse de infecţia micoplasmică evoluează cu o reacţie inflamatorie inertă a interleukinei IL2, ceea ce ar sugera o ineficienţă a mecanismelor imunologice celulare T-mediate la copiii din acest studiu.

Concluzii generale

1. Studiul a constatat, că infecţia bronhopulmonară acută de etiologia micoplasmică se produce mai frecvent la copiii de vârstă antepreşcolară (47,9%), iar la copiii sugari şi la preşcolari se atestă în 24,3% şi 27,8% cazuri, respectiv (χ^2=10,4; p<0,01). Infecţia cu *M.pneumoniae* este diagnosticată cel mai frecvent la copiii antepreşcolari cu infecţii bronhopulmonare, totodată infecţia *M.hominis* are cea mai înaltă frecvenţă la sugari. Rezultatele studiului nostru au relevat pentru infecţiile respiratorii de etiologie micoplasmică la copii o distribuţie uniformă sezonieră pe parcursul anului.
2. Evaluarea manifestărilor clinice în pneumoniile cu *Mycoplasma* la copii a relevat prezenţa sindromului cataral respirator exprimat prin tuse preponderent cu caracter semiproductiv, chinuitor la sugari, iar cu majorarea vârstei copiilor în perioada de debut al infecţiilor bronhopulmonare tusea este uscată. O particularitate distinctivă a infecţiei micoplasmice la copii este asocierea pneumoniei în 85,8%, 95%CI: 79,5-90,8 cu bronşita obstructivă, în special, la copiii sugari şi antepreşcolari. La copiii cu vârsta de 1-7 ani sindromul respirator în pneumoniile de etiologie micoplasmică se asociază cu respiraţie dificilă, dispnee, *wheezing*.
3. Diagnosticul de certitudine al infecţiei micoplasmice la copii cu infecţii bronhopulmonare a fost confirmat prin titru de anticorpi specifici la *M.pneumoniae* semnificativ majorat (p<0,001), cu valori pentru IgM specifice de 0,54±0,05 şi pentru anticorpii de clasa IgG de 0,94±0,07, iar infecţia bronhopulmonară de etiologie *M.hominis* s-a produs cu o sinteză majorată de anticorpi specifici de tip IgM – 0,36±0,02 şi din clasa IgG – 1,03±0,11.
4. Cercetările imunologice au demonstarat că infecţia micoplasmică pulmonară produce suprasolictarea imunităţii umorale exprimată prin hiperproducţia IgM serice, care prezintă o sinteză importantă în pneumoniile cu *M.hominis* la copii de vârstă sugară – 1,87±0,33 g/l şi anteprescolari – 1,74±0,13 g/l, iar la copii de vârstă preşcolară în infecţia bronhopulmonară de etiologie *M.pneumoniae* – 1,9±0,16 g/l. Reacţiile imune IgG-mediate la copii micoplasma-pozitivi ating valori serice de 9,13±0,3 g/l comparativ cu copiii micoplasma-negativi, care prezintă o insuficienţă a sintezei IgG (8,69±0,3 g/l; P<0,05). Producţia serică a IgA în cadrul maladiilor bronhopulmonare este mai inertă şi nu depinde de factorul etiologic (P>0,05)**.**
5. Afecţiunile bronhopulmonare micoplasma-pozitive la copii se caracterizează prin intensificarea reacţiilor reaginice, manifestate prin concentratii serice ale IgE majorate semnificativ (88,12±16,53 UE/ml; P<0,05) comparativ cu nivelul IgE la copiii cu pneumonii de etiologie non-*Mycoplasma* (43,9±8,56 UE/ml). *M.pneumoniae* generează fenomene reaginice mai intensive prin hiperimunoglobulinemie E – 98,28±24,1 UE/ml, care în infecţiile respiratorii de etiologie *M.hominis* sunt mai puţin exprimate – 59,6±15,2 UE/ml (P<0,05).

6. Rezultatele studiului citochinelor inflamatorii au demonstrat, că nivelul IL-2 în infecţia micoplasmică bronhopulmonară constituie 35,32±2,74 pg/ml (P>0,05), valorile IL-2 la copii micoplasma-negativi – 37,64±2,58 pg/ml, iar la etapele prospective de evaluare a acestor copii se constată o sinteză mai eficientă a IL-2, care atinge valori de 39,38±6,84 pg/ml. Concentratia serică a IL-4 în pneumoniile cu *Mycoplasma* are valori de 50,46±3,4 pg/ml, iar pentru copiii cu pneumonii nonmicoplasmice – 52,2±2,7 pg/ml; la etapele de reconvalescenţă a infecţiei micoplasmice IL-4 este în reducere uşoară – 47,75±2,19 pg/ml.
7. Problema ştiinţifică soluţionată în teză a permis aprecierea particularităţilor evoluţiei clinice şi a modificărilor imunologice realizate în infecţia respiratorie cu *Mycoplasma* la copii în diferite perioade de vârstă, ceea ce a condus la optimizarea managementului copilului cu infecţia respiratorie micoplasmică.

Recomandări practice

1. Se recomandă implementarea în practica clinică a testării anticorpilor specifici antimicoplasmici IgA, IgG, IgM la copiii cu pneumonii comunitare care nu prezintă răspuns terapeutic la antibioterapia empirică cu ß lactamice.
2. Sindroamele clinice de tuse semiproductivă persistentă, asociată cu sindrom de subfebrilitate prelungită, *wheezing*, semne de anemie, pe fundal de lipsa modificărilor în leucogramă, prezenţa atelectaziilor subsegmentare, hiperinflaţiei pulmonare, opacităţilor focale reticulonodulare, frecvent unilaterale la examenul radioimagistic pulmonar, necesită efectuarea testelor serologice specifice pentru infecţia atipică cu *Mycoplasma*.
3. Suspectarea clinico-explorativă şi aplicarea scorului de diagnostic prezumtiv al infecţiei micoplasmice la copii cu maladii bronhopulmonare, precum şi confirmarea serologică a infecţiei cu *Mycoplasma* argumentează ajustarea conduitei terapeutice pentru antibioterapia cu macrolide, care va asigura controlul şi eradicarea acestei infecţii la copii.

Bibliografie:

1. Kashyap S., Sarkar M. Mycoplasma pneumoniae: clinical features and management In: Lung India 2010; 27(2): 75-85.
2. Таточенко В.К. Болезни органов дыхания у детей. Москва: Педиатр, 2012, стр.210-213, 182-184.
3. Синопальников А. И. Атипичная пневмония В: Русский медицинский журнал, 2002, 23 (10): 1080-1085.
4. Shimizu T, Kida Y, Kuwano K. Cytoadherence-dependent induction of inflammatory responses by Mycoplasma pneumoniae. In: Immunology 2011, 133:51-61.
5. Овсянников Д.Ю. Бронхиальная астма, обструктивные бронхиты и кашель, ассоциированные с микоплазменной и хламидийной инфекцией у детей. Первый Конгресс педиатров-инфекционистов России. Актуальные вопросы инфекционной патологии у детей. Материалы. М., 2002, стр.141-142.
6. Sack Urlich et al. Age-dependent levels of select immunological mediators in sera of healthy children. In: Clinical and Diagnostic Laboratory Immunology 1998, 5(1),p.28-32
7. Stelmach Iwona et al. Humoral and cellular immunity in children with Mycoplasma pneumoniae infection: 1-year prospectiv study. In: Clin Diagn Lab Immunol, 2005, 12(10): 1246–1250.
8. Ciofu E., Ciofu C. Esenţialul în Pediatrie., Bucureşti: Ed a 2-a, Amaltea, 2002, p. 594.
9. Moreşanu P. Manual de metode matematice în analiza de sănătate. Bucureşti: Editura medicală, 1989, 573 p.
10. Esposito S. et al. Mycoplasma pneumoniae and Chlamydia pneumoniae infections in children with pneumonia. In: European Respiratory Journal, 2001; 17: 241-245.
11. Esposito S., Blasi F. et all Importance of acute Mycoplasma pneumoniae and Chlamydia pneumoniae infections in children with wheezing. In: Eur.Resp.Journal, 2000, 16(6):1142-6.
12. Мусалимова Г.Г., и др. Диагностика и лечение микоплазменной и хламидийной пневмоний. В: Лечащий врач, 2004; nr. 8.
13. Вишнякова Л., Никитина М., Петрова С. Роль Streptococcus pneumoniae, Mycoplasma pneumoniae и Chlamidia pneumoniae при внебольничной пневмонии у детей, В: Пульмонология, 2005, nr. 3, стр. 43-47.
14. Oron Raz, Mor Meirav et all. Epidemiological and clinical feature of respiratory tract infection caused by *Mycoplasma pneumoniae* in a pediatric emergency department. In: Israeli Journal of Emergency Medicine, 2006, Vol. 6, No. 3, p.44-52.
15. Vervolet Leticia Alves et all. Clinical, radiographic and hematological characteristics of Mycoplasma pneumoniae pneumonia. In: J Pediatr (Rio J), 2010; 86(6): 480-487.
16. Waris Matti E et al. Diagnosis of Mycoplasma pneumoniae Pneumonia in Children. In: Journal of clinical microbiology, 1998, p. 3155–3159.
17. Koh Young Yull et all. Levels of interleukin-2,interferon-γ and interleukin-4 in broncho-alveolar lavage fluid from patients with *Mycoplasma* pneumonia:implication of tendency toward increased immunoglobulin E production. In: Pediatrics, 2000, 107 (3), p.1-7
18. Караулов АВ., Клиническая иммунология. Москва, Медицинское информационное агентство 1999, 604 с. (ISBN 5-89481-045-0).

PUBLICAŢII LA TEMA TEZEI

- **Articole ştiinţifice din Registrul Naţional al revistelor de profil: Categoria B:**

1. Şciuca S., **Neamţu L.** Importanţa clinică a infecţiei *Mycoplasma pneumoniae* la copii cu pneumonie comunitară. În: Buletinul Academiei de Ştiinţe a Moldovei. Ştiinţe Medicale. Chişinău, 2012, nr.1 (33), p.387-390. ISSN 1857-0011.
2. Şciuca S., **Neamţu L.** Evaluarea factorilor atopici la copii cu wheezing recurent în infecţia micoplasmică. În: Curierul Medical. Chişinău,2009, nr.5 (311), p.21-24; ISSN 1857-0666.
3. **Neamţu L.** Nivelul interleuchinelor la copii în afecţiunile bronhoobstructive acute de etiologie micoplasmică. În: Buletin de Perinatologie. Chişinău, 2013, nr.2(58)-3(59), p.189-192. ISSN 1810-5289.
4. **Neamţu L.**, Şciuca S. Importanţa patogenică a interleukinei-2 în evoluţia infecţiei bronhopulmonare cu *Mycoplasma* la copii. În: Curierul Medical. Chişinău, 2015, nr.1(58), p.16-19. ISSN 1857-0666.
5. **Neamţu** L., Şciuca S. Sindroame clinice in pneumonia cu *Mycoplasma* la copiii. În: Buletin de Perinatologie. Chişinău, 2015, nr. 2(66), p 65-69. ISSN 1810-5289.

- **Articole ştiinţifice din Registrul Naţional al revistelor de profil: CategoriaC:**

6. **Neamţu L.** Evaluarea IgE la copiii cu infecţia *Mycoplasma hominis* manifestată prin sindrom bronhoobstructiv. În:Anale ştiinţifice ale Universităţii de Stat de Medicină şi Farmacie ”Nicolae Testemiţanu”. Ediţia IX. Chişinău, 2008, vol.V, p.203-206.
7. **Neamţu L.** Nivelul imunoglobulinelor serice A,M,G în afecţiunile bronhopulmonare de etiologie micoplasmică la copii. În: Anale ştiinţifice ale Universităţii de Stat de Medicină şi Farmacie ”Nicolae Testemiţanu”. Ediţia X. Chişinău, 2009, vol.V, p.380 -383.
8. **Neamţu L.** Pneumoniile de etiologie Mycoplasma la copii. În: Anale ştiinţifice ale Universităţii de Stat de Medicină şi Farmacie ”Nicolae Testemiţanu”. Ediţia XI. Chişinău, 2010, vol 5, p. 305-309. ISSN 1857-1719.
9. Şciuca S, **Neamţu L.** Importanţa etiopatogenică a infecţiei cu *Mycoplasma* şi medicaţiei cu macrolide în pneumologia pediatrică. În: Arta Medica. Chişinău, 2010, nr.2, p. 43-46.

- **Materiale/teze la forurile ştiinţificeinternaţionale (peste hotare):**

10. Şciuca S., **Neamtu L.**, Cotoman A. Role of *Mycoplasma* infection in bronhopulmonary diseases in children. In: European Respiratory Journal. Abstracts of 18 Annual Congress of European Respiratory Society. Vena, Austria, 2009, vol.34, suppl.53, nr.4782, p.849s. **IF 5,5**.
11. Şciuca S., **Neamtu L.**, Anghel-Jarcuţchi V. Level of serum IgE, CIC in micoplasma infection in children with recurrent wheezing.In: Pediatric Allergology and Immunology. Abstracts of EAACI Pediatric Allergy and Asthma Meeting. Venice, Italy, 2009, vol. 20, suppl. 20, p. 21. **IF 6,2**.
12. Şciuca S., **Neamţu L.** Specific immunodiagnostic of *Mycoplasma* infection in children with pneumonia. In: Abstract book. 12 Congress Turkish Thoracic Society. Antalya, Turkey, 2009, p. 133, N PP120.
13. **Neamţu L.**, Şciuca S., Selevestru R. Level of IgE in *Mycoplasma* infection in the respiratory tract of children. In: Abstract book. 4 Europediatrics Congress. Moscow, Russia, 2009, p. 449, R404.
14. Şciuca S., **Neamtu L.** Mycoplasma infection in children and its importance as an aetiopathogenic agent in recurrent wheezing. In: Abstract book. XXIX Congress EAACI. London, 2010, PD 255.

15. Şciuca S., **Neamtu L.** Level of serum IgA, IgM, IgG in *Mycoplasma* infection in children with pneumonia. In: Abstract book. 13 Congress Turkish Thoracic Society. Istambul, Turkey, 2010, PP 531.
16. Şciuca S., **Neamţu L.** Radiographic features in pediatric *Mycoplasma* community-acquired pneumonia. In: Abstract book. 14 Congress Turkish Thoracic Society. Antalya, Turkey, 2011, p. 114.
17. Şciuca S., **Neamţu L.** Imunodiagnosticul specific al infecţiei cu *Mycoplasma* în patologia bronhopulmonară la copii. În: Lucrările comunicate la cea de-a IV-a Conferinţă Naţională de Pneumologie Pediatrică cu participare internaţională. Cluj-Napoca, România, 2010, vol. 6, nr.8, p.51.
18. Şciuca S., **Neamtu L.** Immunological parameters of *Mycoplasma* infection in bronhopulmonary diseases in children. In: Abstract book. XXXI Congress EAACI, 2012, Geneva, Elvetia, PP1140.
19. Şciuca S., **Neamtu L.** Humoral immunity in *Mycoplasma* infection in children with wheezing. In: Abstract book. XXXI Congress EAACI, 2012, Geneva, Elvetia, PP 1141.
20. Şciuca S., **Neamţu L.**, Vera M. Evaluation of levels of IL-2 in*Mycoplasma pneumoniae* infection in children with respiratory tract desease. In: Abstract book. Congress EAACI-WAO World Allergy&Asthma, 2013, Milan, Italy PP 910, p.162.
21. Şciuca S., **Neamtu L**, Magalu Vera. Serum levels of IL-2, IL-4 in bronchopulmonary *Mycoplasma pneumoniae* infection in children. In: Abstract book Congress European Respiratory Society, 2013, Barselona, Spain, PP1215, p.240. ISSN 0903-1936.**IF 5.922.**
22. **Neamtu L.**, Şciuca S., ş.a. Serum levels of IL-2 in children with acute M.pneumoniae lower respiratory tract infection in children. In: Abstract book. XVII Summit of Pediatritians of Russia, February 2013, Moscow, p.54.
23. **Нямцу Л.**, Щука С. Уровень интерлейкина 2 и иммуноглобулина Е у детей с микоплазменной инфекцией нижних дыхательных путей. В: Тезисы VI Конгресса Педиатров стран СНГ. Минск, Беларусь. 2014,с.102.
24. **Neamtu L.**, Şciuca S. ş.a. The importance of proinflamatory cytokine's in immune response in *Mycoplasma pneumonia* infection in children with bronhopulmonary affection. In: *Arch Dis Child* 2014;99**:** A585PO-1024. **IF 2,905.**
25. Sciuca S., **Neamtu L**. Age-dependent levels of IL2, IL4 in children with community acquired pneumonia and *wheezing*. In: Abstract book. 25th Annual Congress of the European Respiratory Society 26 -30 September 2015, Amsterdam, poster presentation.

- **Materiale/teze la forurile ştiinţifice naţionale cu participare internaţională:**

26. Sciuca S., **Neamtu L.** Peculiarities of *Mycoplasma* infection in community-acquired pneumonia associated with *wheezing* in children. In: XIX session of the Balkan Medical days and the II Congress of emergency medicine of the Republic of Moldova, Chisinau, 2013, p.83.
27. Sciuca S., **Neamţu L.**, Magalu V. Serum levels of interleukin'n in children with acute *M.pneumoniae* bronhoobstructive diseases. În: Buletin de Perinatologie. Chişinău 2013, nr. 2(58)-3(59), p.319. ISSN 1810-5289.

- **Materiale/teze la forurile ştiinţifice naţionale:**

28. **Neamţu L.**, Şciuca S., Magalu V. The role of *M.pneumoniae*infection in wheezing disorders in children. În: Curierul Medical. Chişinău, 2012, nr.3 (327), p.399.ISSN 1857-0666.

- **Protocoale clinice**:

29. Şciuca S., **Neamţu L**., Turcu O. Bronşita obstructivă acută la copil. Chişinău, 2009, 35 p.
30. Şciuca S**.**, **Neamţu L**. Pneumonia comunitară la copil. Chişinău, 2009, 40 p.

ADNOTARE
Neamţu Liuba
„Infecţia micoplasmică în afecţiunile bronhopulmonare la copii”
Teză de doctor în ştiinţe medicale, Chişinău, 2015

Structura tezei: introducere, patru capitole, concluzii generale şi recomandări, surse bibliografice din 230 titluri, 6 anexe, 120 pagini text de bază, 39 figuri, 9 tabele. Rezultatele obţinute sunt publicate în 30 lucrări ştiinţifice.

Cuvinte-cheie: infecţie micopasmică respiratorie, afecţiuni bronhopulmonare, copii, imunoglobuline specifice antimicoplasmice. **Domeniul de studiu**: Pediatrie, pneumologie

Scopul studiului: Evaluarea particularităţilor clinico-imunologice ale infecţiei micoplasmice la copiii cu maladii bronhopulmonare pentru evidenţierea caracteristicilor evolutive şi optimizarea conduitei medicale.

Obiectivele lucrării: Studierea particularităţilor clinice şi evolutive ale infecţiei micoplasmice la copiii cu afecţiuni bronhopulmonare. Evaluarea modificărilor imunologice induse de infecţia cu *Mycoplasma* la copiii cu maladii bronhopulmonare. Aprecierea proceselor inflamatorii prin determinarea nivelului interleuchinelor IL2, IL4 la copii cu infecţia micoplasmică bronhopulmonară, induse de infecția la copii. Optimizarea programelor de conduita terapeutică pentru controlul infecţiei respiratorii micoplasmice la copil.

Noutatea ştiinţifică. Studiul realizat a constatat dovezi noi despre impactul infecţiei micoplasmice la copiii cu afecţiuni bronhopulmonare acute de diferită vârstă cu o frecvenţă mai înaltă la copiii de vârstă mică. Au fost prezentate caracteristicile evolutive, radiologice, imunologice în infecțiile bronhopulmonare cu *Mycoplasma*.

Problema ştiinţifică importantă soluţionată constă în elucidarea particularităţilor procesului pulmonar inflamator-infecţios indus de *Mycoplasma* la copii în diferite perioade de vârstă, ceea ce a a permis elaborarea unui algoritm de conduită al pacientului cu infecția respiratorie micoplasmică.

Semnificaţia teoretică constă în elucidarea interacţiunii polivalente etiopatogenice a proceselor inflamatorii în infecțiile bronhopulmonare acute provocate de *Mycoplasma*.

Valoarea aplicativă a lucrării: Cercetarea a permis reevaluarea abordării spectrului etiologic al pneumoniilor comunitare la copii cu atribuirea unui rol semnificativ infecţiei cu *Mycoplasma spp.,* prin care este argumentată necesitatea administrării remediilor antibacteriene din grupul macrolidelor în afectarea bronhopulmonară de etiologie micoplasmică.

Implementarea rezultatelor ştiinţifice: rezultatele studiului au fost implementate în activitatea practică a specialiștilor secției Pneumologie al IMSP Institutul Mamei și Copilului, cu contribuție la diagnosticul etiologic al pneumoniilor micoplasmice, precum și în protocoale clinice.

РЕЗЮМЕ

Нямцу Любовь

«Микоплазменная инфекция при острых бронхо-легочных заболеваниях у детей»

Диссертация на соискание ученой степени кандидата медицинских наук, Кишинёв, 2015

Структура диссертации: введение, 4 главы, выводы, список литературы, включающий 230 источника. Диссертация изложена на 120 основных страницах, включает 9 таблицы, 39 рисунка, 6 приложений. Опубликовано 30 печатных работ по результатам исследований данной диссертационной работы.

Ключевые слова: микоплазменная инфекция дыхательных путей, бронхолёгочные поражения, дети, специфические антимикоплазменные иммуноглобулины. **Область исследования:** педиатрия, пульмонология. **Цель исследования:** определение клинико-иммунологических особенностей микоплазменной инфекции у детей с бронхолегочными заболеваниями для выявления эволюционных особенностей и оптимизации ведения больных. **Задачи исследования:** Изучение клинических особенностей микоплазменной инфекции у детей с бронхолёгочными поражениями. Определение иммунологических изменений вызванных *Mycoplasma* инфекцией у детей с бронхо-лёгочными болезнями. Оценка воспалительных процессов обусловленых цитокинами, путём определения уровня ИЛ2 и ИЛ4 у детей с микоплазменной инфекцией бронхолёгочной системы. Оптимизация терапевтического ведения больных для обеспечения контроля микоплазменной инфекции дыхательных путей у детей.

Научная новизна и оригинальность: проведённое исследование определило новые доказательства влияния микоплазменной инфекции у детей разных возрастных групп, с наибольшей частотой встречаемости у детей младшего возраста. Были представлены особенности течения заболевания, рентгенологические и иммунологические изменения. **Научная проблема, решённая в данной области:** отражение особенностей инфекционно-воспалительного легочного процесса, вызванного *Mycoplasma* инфекцией у детей разных возрастных групп, что позволило созданию диагностического алгоритма. **Теоретическая значимость работы** заключается в отражении многогранного этиопатогенетического взаимодействия воспалительных процессов при пневмониях, вызванных *Mycoplasma* инфекцией. **Прикладная ценность работы.** Исследование позволило пересмотреть спектр этиологических возбудителей у детей с внебольничными пневмониями, среди которых отводится значительное место *Mycoplasma spp.* инфекции, вследствие чего является аргументированным использование антибактериальных средств из группы макролидов при микоплазменном поражении бронхолёгочной системы.

Научные результаты внедрены в практическую деятельность специалистов пульмонологическоко отделения НИИ ИМиД для подтверждения этиологческой диагностики микоплазменных превмонии, а также в клиничекские протоколы.

ANNOTATION

Neamtsu Liuba

”Mycoplasma infection in children with acute bronchopulmonary affection„

Thesis of medical doctor, Chisinau, 2015.

This thesis includes introduction, four chapters, and conclusions, bibliography of 230 sources, 125 pages of basically text, 9 tables, 39 figures and 6 annexes. The results of this thesis are published in 30 scientific articles.

Key words: respiratory infection by *Mycoplasma,* bronchopulmonary affection, children, specific immunoglobulins

Domain of the study: Pediatrics, pneumology. **Aim of the study**: is to evaluate clinical and immunologic peculiarities of mycoplasma infection in children with bronchopulmonary affection for determination of the evolutional characteristics and optimization of management of the patients. **Objectives of the study**: is to study clinical and evolutional peculiarities of mycoplasma infection in children with bronchopulmonary affection, evaluation of immunological changes in infection produced by *Mycoplasma* in children with bronchopulmonary diseases. Evaluation of inflammatory processes determined by cytokines, by determination of serum levels IL2, IL4 in children with bronchopulmonary affection caused by *Mycoplasma spp.* Optimization of therapeutic management in patients for control of mycoplasma infection of respiratory system in children. **Scientific novelty and originality.** Studies have identified further evidence of the impact of mycoplasma infection in children of different age groups, with the highest frequency of occurrence in young children. Features of evolution of the disease, radiological and immunological changes were present. **Important scientific problems solved** in this area was the reflection of the characteristics of infectious pulmonary inflammatory process caused by *Mycoplasma* infection in children of different age groups, which allowed the creation of diagnostic algorithm. **Theoretical significance of this research consists** in reflections of the multilateral interaction of etiopathogenetic inflammation in pneumonia caused by Mycoplasma infection. **Applicative value of the study.** The research allowed revision of the range of etiologic pathogens in children with CAP, including prominently Mycoplasma spp. infection, resulting in administration of macrolide therapy in mycoplasmal affection of bronchopulmonary system. **Scientific results were implemented** into practice of specialists in pulmonology branch and had allowed to determine mycoplasma infection etiologically. In addition to this, results were introduced in clinical protocols.

NEAMŢU LIUBA

INFECŢIA MICOPLASMICĂ ÎN AFECŢIUNILE BRONHOPULMONARE ACUTE LA COPII

322.01 „PEDIATRIE ŞI NEONATOLOGIE”

Autoreferatul tezei de doctor în ştiinţe medicale

Aprobat spre tipar:	Formatul hârtiei 60x84 1/16
Hârtie ofset.	Tirajul 60 ex.
Coli de tipar:	Comanda nr.

Departamentul Activităţii Editoriale,
Poligrafie şi Aprovizionare cu Cărţi