

**MINISTERUL SĂNĂTĂȚII AL REPUBLICII MOLDOVA
UNIVERSITATEA DE STAT DE MEDICINĂ ȘI FARMACIE
„NICOLAE TESTEMIȚANU”**

Cu titlu de manuscris

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

NEAMȚU LIUBA

**INFECȚIA MICOPLASMICĂ
ÎN AFECȚIUNILE BRONHOPULMONARE ACUTE LA COPII**

322.01 „PEDIATRIE și NEONATOLOGIE”

Teză de doctor în științe medicale

Conducător științific:

Șciuca Svetlana

**doctor habilitat în științe medicale,
profesor universitar**

Autor:

Neamțu Liuba

CHIȘINĂU, 2016

© NEAMȚU LIUBA, 2016

CUPRINS	Pag.
ADNOTARE (în româna, rusă, engleză)	5
LISTA ABREVIERILOR	8
INTRODUCERE	10
1. ROLUL INFECȚIEI MICOPLASMICE ÎN AFECȚIUNILE BRONHOPULMONARE LA COPII	18
1.1 Importanța etiopatogenică a <i>Mycoplasma spp.</i> în morbiditatea respiratorie a copilului	18
1.2 Sindroame clinice în infecția micoplasmică la copii	23
1.3 Caracteristicile reacțiilor imune specifice ale infecției micoplasmice	35
1.4 Particularitățile răspunsului imun umoral și a citokinelor proinflamatorii în infecția cu <i>Mycoplasma</i> la copii cu maladii ale sistemului respirator	39
1.5. Conduita terapeutică infecției respiratorii micoplasmice la copii	43
1.6. Concluzii la capitolul 1	45
2. METODOLOGIA CERCETĂRII	46
2.1 Metoda de formare și selectarea materialului de studiu	46
2.2 Metode de diagnostic utilizate în cadrul studiului	50
2.3 Metodologia prelucrării statistice a rezultatelor	52
2.4 Concluzii la capitolul 2	55
3. PARTICULARITĂȚILE CLINICE ȘI EXPLORATIVE ÎN INFECȚIA MICOPLASMICĂ LA COPII CU AFECȚIUNI BRONHOPULMONARE	56
3.1 Caracteristica generală a grupului de studiu	56
3.2 Diagnosticul etiologic al infecției bronhopulmonare micoplasmice la copii	62
3.3 Prezentarea clinică a infecției micoplasmice la copii cu maladii bronhopulmonare	64
3.4 Caracteristica modificărilor hematologice în infecția micoplasmică la copii cu pneumonie	75
3.5 Particularitățile imagistice în infecția micoplasmică la copii cu afecțiuni bronhopulmonare	78
3.6 Asocierea florei bacteriene la copiii cu infecție micoplasmică bronhopulmonară	84
3.7 Eficacitatea tratamentului cu macrolide în micoplasmoza respiratorie	89
3.8 Algoritmul de conduită medicală al pacienților cu infecția <i>Mycoplasma spp.</i>	92
3.9 Concluzii la capitolul 3	102
4. REACȚIILE INFLAMATORII ȘI IMUNOLOGICE ÎN INFECȚIA MICOPLASMICĂ LA COPII CU AFECȚIUNI BRONHOPULMONARE	104
4.1 Aprecierea nivelului imunoglobulinelor A,M,G la copii în afecțiunile bronhopulmonare de etiologie micoplasmică	104
4.2. Rolul mecanismelor reagineice în infecțiile bronhopulmonare cu <i>Mycoplasma</i> la copii	106

4.3.Nivelul interleuchinelor IL2, IL4 la copii în afecțiunile bronhopulmonare la copii în infecția micoplasmică	114
4.4.Concluzii la capitolul 4	117
CONCLUZII GENERALE ȘI RECOMANDĂRI PRACTICE	119
BIBLIOGRAFIE	121
ANEXE	134
Anexa 1. Distribuția copiilor din grupul de studiu pe categorii în dependența de gen	134
Anexa 2. Concentrația IgE totale (UE/ml) la copiii din studiu în funcție de grupele de vârstă	134
Anexa 3. Simptomatologia respiratorie (%) la copiii din studiu	135
Anexa 4. Concentrația CIC (UDO) la copiii din studiu în funcție de grupele de vârstă	136
Anexa 5. Implimentări în practică	137
Anexa 6. Implimentări în practică	138
DECLARAȚIA PRIVIND ASUMAREA RĂSPUNDERII	139
CURRICULUM VITAE	140

ADNOTARE
Neamțu Liuba
„Infecția micoplasmică în afecțiunile bronhopulmonare acute la copii”
Teză de doctor în științe medicale, Chișinău, 2015

Structura tezei: introducere, patru capitole, concluzii generale și recomandări, 203 surse bibliografice din 230 titluri, 6 anexe, 120 pagini text de bază, 39 figuri, 9 tabele. Rezultatele obținute sunt publicate în 30 lucrări științifice.

Cuvinte-cheie: infecție micoplasmică respiratorie, afecțiuni bronhopulmonare, copii, imunoglobuline specifice antimicoplasmice.

Domeniul de studiu: Pediatrie, pneumologie

Scopul studiului: Evaluarea particularităților clinico-imunologice ale infecției micoplasmice la copiii cu maladii bronhopulmonare pentru evidențierea caracteristicilor evolutive și optimizarea conduitei medicale.

Obiectivele lucrării: Studiarea particularităților clinice și evolutive ale infecției micoplasmice la copiii cu afecțiuni bronhopulmonare. Evaluarea modificărilor imunologice induse de infecția cu *Mycoplasma* la copiii cu maladii bronhopulmonare. Aprecierea proceselor inflamatorii prin determinarea nivelului interleuchinelor IL2, IL4 la copii cu infecția micoplasmică bronhopulmonară, induse de infecția la copii. Optimizarea programelor de conduita terapeutică pentru controlul infecției respiratorii micoplasmice la copil.

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

Problema științifică importantă soluționată constă în elucidarea particularităților procesului pulmonar inflamator-infecțios indus de *Mycoplasma* la copii în diferite perioade de vârstă.

Semnificația teoretică constă în elucidarea interacțiunii 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 infecției cu *Mycoplasma spp.*, prin care este argumentată necesitatea administrării remediilor antibacteriene din grupul macrolidelor în afectarea bronhopulmonară de etiologie micoplasmică.

Implementarea rezultatelor științifice: rezultatele studiului au fost implementate în activitatea practică a specialiștilor secției Pneumologie a 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-лёгочных 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 таблиц, 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 обусловленных цитокинами, путём определения уровня ИЛ 2 и ИЛ 4 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. **Теоретическая значимость работы** заключается в отражении многогранного этиопатогенетического взаимодействия воспалительных процессов при пневмониях, вызванные *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 пульмонологического отделения НИИ ИМиД для подтверждения этиологической диагностики микоплазменных пневмоний, а также в клинические 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, 120 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 evolutionary characteristics and optimization of management of the patients. **Objectives of the study:** is to study clinical and evolutionary 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. **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.

LISTA ABREVIERILOR

Ac – anticorpi
Ag – antigen
ADN – acid dezoxiribonucleic
ALT – alaninaminotransferază
AST – aspartataminotransferază
C – citozina
CD – clasă de diferențiere
CIC – complexe imune circulante
CMV – virusul citomegalic
CNMS – Centrul Național de Management în Sănătate
95% CI – intervalul de încredere de 95% (*Confidence Interval*)
EAB – echilibru acido-bazic
ELISA – metoda imunoenzimatică
ERS - European Respiratory Society
ECG – electrocardiografia
Eco-Cg – ecocardiografia cordului
G – guanina
HRB – Hiperreactivitate bronșică
H.influenzae – *Haemophilus influenzae*
Ig – imunoglobulina
IL – interleuchina
IFN - γ – interferon gamma
IMSP IMșiC – Instituția Medico-Sanitară Publică Institutul Mamei și Copilului
Kl.pneumoniae – *Klebsiella pneumoniae*
M – media aritmetică
Mo – modul (mărima medie a valorii cu cele mai multe frecvențe)
M.pneumoniae – *Mycoplasma pneumoniae*
M.hominis - *Mycoplasma hominis*
NK – celulă spontan ucigașă (*natural killer*)
OMS – Organizația Mondială a Sănătății
PC – pneumonia comunitară
PCR – reacția de polimerizare în lanț

RA – riscul atribuabil

RR – riscul relativ

RP – raportul probabilităților

RFC – reacția de fixare a complementului

SNC – sistemul nervos central

St.aureus – *Stafilococcus aureus*

SpPln – (*Specificity is high, a Positive test rules In pathology*) copiii bolnavi cu testul pozitiv

SnNOut – (*Sensitive test when Negative rules Out disease*) copiii cu test negativ

TBC – tuberculoza pulmonară

TNF – factorul de necroză tumorală (*tumor necrosis factor*)

Th – limfocite T *helper*

TC – examenul prin tomografia computerizată

UI – unități internaționale

UDO – unitate de densitate optică

VEB – virusul Epstein - Barr

VSH – viteza de sedimentare a hematiilor

INTRODUCERE

Actualitatea și importanța problemei abordate

Maladiile sistemului respirator actualmente ocupă un loc important în structura patologiei pediatrice. Incidența pneumoniei în țările Europei de Vest și Americii de Nord constituie 34-40 cazuri la 1000 copii mai mici de 5 ani, iar în Republica Moldova prevalența pneumoniei comunitare la copil constituie 110-150 cazuri la 10000 pe parcursul diferitor ani. Conform datelor statistice prezentate de Centrul Național de Management în Sănătate din Republica Moldova, în anul 2014 incidența prin bolile aparatului respirator la copii a constituit 3713 cazuri la 10000 populație, iar pneumoniile au fost înregistrate în 229 cazuri la 10000 populație [3,111].

Anuarul statistic din Republica Moldova și pentru anii 2010-2013 pune în evidență o dinamică nestabilă a incidenței înalte a cazurilor de pneumonie în structura morbidității copiilor cu variații între 260,8 în anul 2011, 187,6 în anul 2012, până la 225 cazuri în 2013 la 10000 populație pediatrică. În același timp, conform datelor anuarului statistic din Republica Moldova cu diagnosticul "Pneumonie" în anul 2014 au fost internați în secții de profil respirologic 20076 pacienți, din care 63% au fost copiii [3].

Structura etiologică a pneumoniilor la copii are o varietate de agenți cauzali, care se modifică în funcție de vârsta copilului. Conform datelor din literatura de specialitate la nivel mondial, în pneumoniile comunitare la copii un rol important este atribuit *Str.pneumoniae*, dar cercetările în domeniul etiologiei acestor maladii din ultimii ani indică creșterea rolului infecției micoplasmice respiratorii, care ocupă locul doi în pneumoniile înregistrate în țările europene [12,78,228].

Formele tipice de afectare a sistemului respirator în infecțiile micoplasmice sunt prezentate prin pneumonii, care constituie 20-30% din agenții patogeni diagnosticați la copii de vârstă preșcolară [210], în timp ce *M.pneumoniae* este responsabilă de 40% cazuri de pneumonii, din care 18% cazuri din numărul total de copii spitalizați cu pneumonie sunt de etiologie *M.pneumoniae* și 20-40% cazuri revin infecției tractului respirator inferior la copiii, care primesc tratamente în condiții de asistență medicală de ambulatoriu [38,161,166]. Conform rezultatelor unor cercetări din domeniul respirologiei, serotipul *M.hominis* poate afecta circa 10 – 15% populație [230].

Pe parcursul ultimilor ani a fost stabilită importanța patogenică a microorganismelor atipice (*Mycoplasma spp*, *Chlamydophila spp.*) în declanșarea și persistența sindromului bronhoobstructiv, dar foarte frecvent aceste infecții nu se depistează la etapele inițiale a bolii, favorizând instalarea unui sindrom bronhoobstructiv sever, cu episoade repetate de exacerbări infecțioase și în unele cazuri ar putea deveni un predictor în dezvoltarea astmului bronșic [224].

Mai multe studii științifice în domeniul cercetării factorilor de risc și etiologici, trigerr ai maladiilor bronhoobstructive au constatat infectarea înaltă (32-90%) a copiilor cu aceste microorganisme atipice în cadrul afecțiunilor bronhopulmonare care evoluează cu sindrom obstructiv (astmul bronșic, bronșita obstructivă, bronșiolita acută) [12,163,217]. În condițiile epidemiologice habituale, ocupaționale din ultimele decenii se înregistrează o creștere a incidenței în populația pediatrică prin bronșite de etiologie atipică se înregistrează creșterea incidenței prin bronșite de etiologie atipică (*Mycoplasma spp.*, *Chlamyphila spp.*) [228].

În astmul bronșic *Mycoplasma spp.* prin particularitățile sale morfologice și genomice induce o hiperreactivitate marcată în arborele bronșic, dar și se implică în funcționalitatea sistemului imunologic al organismului copilului prin fenomene de stimulare a diferențierii răspunsului subpopulației limfocitare Th1, care este responsabilă de producerea alergiei în cadrul interacțiunii cu microorganismul [213].

Există relatări controversate despre administrarea antibioticoterapiei în exacerbările astmului bronșic la copii. În studiul Nazimei Nisar administrării simultane a glicocorticoizilor și antibioticelor din grupul macrolidelor copiilor cu exacerbări ale astmului bronșic. Macrolidele condiționează inhibiția celulelor hemotactice, reducerea sintezei citochinelor, micșorează intensitatea de roducerea a peroxidului de oxigen de către *Mycoplasma* prin care aceste antibiotice se implică în procesele complexe de control al inflamației din arborele bronșic [125].

Modificările induse la nivel de sisteme și organe ale copilului de către acest agent infecțios sunt determinate de complexitatea factorilor patogenici ale micoplasmelor care sunt în relație cu bagajul genetic. În primul rând se impune a fi menționate caracteristicile colonizării zonei primare de infectare a sistemului respirator cu *Mycoplasma*, al doilea mecanism este determinat de rezistența acestui agent patogen la factorii de protecție antiinfecțioasă a macroorganismului; producerea toxinelor cu efect citotoxic asupra organelor gazdei, dar și sinteza citochinelor și mediatorilor inflamației, la fel sunt componente importante ale mecanismelor patogenice care sunt definitorii pentru realizarea maladiilor respiartorii cauzate de *Mycoplasma* [230].

Mycoplasma spp. are caracteristici asemănătoare cu bacteriile gram-pozitive [198], fiind un microorganism intermediar între speciile de viruși, bacterii și protozoare. Este un anaerob membrano-asociat (posibil și cu localizarea intracelulară), cu membrană citoplasmatică formată din 3 straturi, care îi determină rezistența la agenții inhibitori ai membranei celulare, cum sunt antibioticele din grupul β -lactamaze (penicilină, penicilinele de semisinteză, cefalosporinele) [12,23,90,78,178].

Acest microorganism parazitează în organismul uman atât intracelular, cât și în condiții extracelulare [179,198]. Factorii patogeni ai *Mycoplasma* sunt determinați de acțiunea directă a

microorganismului – efectele peroxidului de hidrogen, reducerea utilizării oxigenului, glucozei și diminuarea sintezei macromoleculelor; ca rezultat, în epiteliul respirator se produce stresul oxidativ, cu exfolierea totală sau parțială a celulei ciliate epiteliale și pierderea activității ciliare, dar și de acțiunea directă asupra epiteliului bronhopulmonar: *Mycoplasma* se fixează pe epiteliul mucoasei traheii și bronhiilor, ceea ce induce deteriorarea structurală a cililor cu perturbări funcționale și dezvoltarea proceselor infecțioase inflamatorii pe cale descendentă în structurile pulmonare alveolare, iar ulterior penetrează septurile interalveolare și, ca rezultat, se formează infiltrate interstițiale [10,12,78,176,145,178,217].

Calea de transmitere a infecției cu *Mycoplasma spp.* se efectuează prin mecanism aerogen, contact direct, apropiat cu particole mari (celule descumate), ceea ce este caracteristic pentru colective organizate de copii: instituții preșcolare, preuniversitare. Perioada de incubare constituie în mediu 1 – 3 săptămâni și este condiționată de timpul lent de generare, care constituie 6 ore. Perioada lungă de incubare, persistența microorganismului în tractul respirator al organismului-gazdă determină durata îndelungată a epidemiilor induse de *Mycoplasma spp.* [78].

Infecția pulmonară cu *M.pneumoniae* are proprietăți de a se extinde extrarrespirator și poate determina generalizarea procesului infecțios cu implicarea diferitor organe și sisteme. Caracterul manifestărilor clinice extrapulmonare este determinat de intensitatea reacțiilor autoimune prin mecanismul indirect, de efectele acțiunii locale în sistemul bronhopulmonar a citochinelor, și ultimul mecanism patogenic constă din formarea ocluziei vasculare cu sau fără formarea trombozei endovasculare în cazul prezenței sau absenței hipercoagulării sistemice induse de *Mycoplasma* [123,124].

La aproximativ 25% din pacienții cu pneumonie de etiologie micoplasmică pot apărea complicații extrapulmonare în orice perioadă a bolii – în stadiul acut sau tardiv al procesului malativ. Sindroamele extrarrespiratorii induse de infecția micoplasmică menționate în diferite studii se referă la afectarea tractului gastro-intestinal, sistemului nervos central, sistemului cardiovascular, sistemului nefro-urinar, afectarea pielii și modificări variate hematologice [78,123,124,173].

Infecția cu *Mycoplasma* produce efecte asupra răspunsului imun al organismului prin disfuncții imune celulare și umorale, prin activarea policlonală a limfocitelor, care sunt responsabile de anergia imunității umorale în perioada acută a bolii, iar ulterior generarea proceselor inflamatorii cronice [153,163].

Stimularea specifică a limfocitelor în infecția micoplasmică la copii contribuie la dezvoltarea reacției de hipersensibilizare tip întârziat. Substratul imunologic al inflamației alergice îl constituie orientarea diferențierii limfocitelor CD4 (Th0) spre subpopulația Th2, responsabilă de

răspunsul imun umoral care, sub acțiunea factorilor alergici, produce interleuchinele IL3, IL4, IL5, IL6, IL10, acțiunea sumară a căroră se manifestă prin producerea exagerată a anticorpilor IgE [85,163,217].

Acțiunea directă a agentului infecțios asupra epiteliului bronșic prin mecanisme nonimune (afectarea difuză inflamatorie și distrofică a bronhiilor, traheobronșita inflamatorie) induce la persoane anterior sănătoase o hiperreactivitate bronșică cu dezvoltarea simptomelor bronhoobstructive. Eliberarea superoxidantilor de către aceste microorganisme produce inhibiția mecanismelor *clearance*-lui mucociliar, ca urmare deteriorarea activității ciliare a epiteliului ciliar favorizează reinfectarea, infecțiile mixte, evoluțiile trenante și cronice ale proceselor infecțioase bronhopulmonare [18,93,217].

Dificultățile diagnosticului etiologic al infecției respiratorii cu *Mycoplasma spp.* sunt condiționate tabloul clinic și modificările radioimagistice variate, care nu sunt specifice doar pentru această infecție, și doar apariția anticorpilor antimicoplasmici din clasa IgM la a 2 – 3 săptămână a bolii, care confirmă perioada acută a maladiei, însă la această etapă a procesului maladiv manifestările clinice respiratorii diminuează în timp [78,228]. Evoluția infecției micoplasmice are un caracter benign, dar în cazul diagnosticului tardiv și administrării unui tratament neadecvat etiologiei crește considerabil riscul dezvoltării complicațiilor atât pulmonare, cât și extrapulmonare, iar în cazuri sporadice și cronicizarea procesului bronhopulmonar [97, 124,173].

Metodele explorative contemporane de diagnostic al infecției micoplasmice și studierea modificărilor imunologice produse de acest microorganism sunt valoroase din motivul depistării precoce a infecției cu agenți patogeni atipici pentru prevenirea dezvoltării complicațiilor tardive la copil, instalării fenomenelor cronice în sistemul bronhopulmonar, reducerii calității vieții pacienților.

Ponderea înaltă a infecției micoplasmice în patologia pulmonară pediatrică argumentează necesitatea studierii rolului etiologic al acestui germen patogen pentru elaborarea metodelor eficiente de tratament etiotrop.

Scopul lucrării

Evaluarea particularităților clinico-imunologice ale infecției micoplasmice la copiii cu maladii bronhopulmonare pentru evidențierea caracteristicilor evolutive și optimizarea conduitei medicale.

Obiectivele lucrării

1. Studiarea particularităților clinice și evolutive ale infecției micoplasmice la copiii cu afecțiuni bronhopulmonare
2. Evaluarea modificărilor imunologice induse de infecția cu *Mycoplasma* la copiii cu maladii bronhopulmonare
3. Aprecierea proceselor inflamatorii prin determinarea nivelului interleuchinelor IL2, IL4 la copii cu infecție micoplasmică bronhopulmonară
4. Optimizarea programelor de conduită terapeutică pentru controlul infecției respiratorii micoplasmice la copil

Noutatea științifică și originalitatea rezultatelor obținute

Studiul realizat a constatat dovezi noi privind impactul infecției micoplasmice la copiii cu afecțiuni bronhopulmonare de diferită vârstă, ce are o frecvență mai înaltă la copiii de vârstă mică. Prin cercetarea efectuată au fost elucidate particularitățile manifestării și evoluției clinice a infecției respiratorii cu *Mycoplasma pneumoniae*, *Mycoplasma hominis*, fiind evidențiate caracteristicile evolutive, radiologice, imunologice. Astfel, rezultatele pot fi utile în abordarea actuală la nivel local și comparate cu studiile internaționale din domeniul pneumologiei pediatrice.

În studiu au fost evaluați, în premieră pentru pneumologia pediatrică, mediatorii imuni inflamatori IL2 și IL4 la copiii cu afecțiuni bronhopulmonare cu infecție de etiologie micoplasmică, care au un aport patogen în procesele inflamatorii și imunopatologice cauzate de infecția respiratorie micoplasmică la copii. Rolul infecției atipice micoplasmice a fost evaluat prin cercetarea statutului sistemului imun umoral, care s-a remarcat printr-o activare a sintezei imunoglobulinelor serice IgM și o inerție funcțională a imunoglobulinelor G și A. Originalitate prezintă rezultatele acestei cercetări cu referință la generarea fenomenelor reaginice în infecția micoplasmică, care în maladii bronhopulmonare cu *M.pneumoniae* sunt marcate de o hiperimunoglobulinemie E, iar în cele de etiologie *M.hominis* de majorarea serică a IgE care este mai puțin exprimată.

Problema științifică soluționată

Problema științifică soluționată în teză a identificat particularitățile evoluției clinice și a modificărilor imunologice realizate în infecția respiratorie cu *Mycoplasma* la copii în diferite perioade de vârstă, ceea ce a permis elaborarea unui algoritm de conduită al pacientului cu infecția respiratorie micoplasmică, aprecierea scorului clinic al infecției micoplasmice, fapt ce are ca rezultat administrarea tratamentului diferențiat cu macrolide.

Importanța teoretică a cercetării

Cercetarea științifică a adus o contribuție importantă în elucidarea interacțiunii polivalente etiopatogenice a proceselor inflamatorii cu implicarea interleuchinelor IL2 și IL4, a fenomenelor reaginice IgE, reacțiilor imunocomplexe în pneumoniile provocate de *Mycoplasma* și subtipurile *M.pneumoniae* și *M.hominis* care induc variabilitatea simptomatologiei în afectarea bronhopulmonară la copil.

Originalitate prezintă evaluarea afecțiunii în baza testărilor imunologice umorale, specifice și a citochinelor IL2 și IL4, care reflectă particularitățile procesului pulmonar inflamator-infecțios 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 infecție micoplasmică și despre răspândirea lor în funcție de vârstă și sexul copiilor cu afecțiuni bronhopulmonare.

Cercetarea a permis reevaluarea abordării spectrului etiologic al pneumoniilor comunitare la copii cu atribuirea unui rol semnificativ infecției cu *Mycoplasma spp.*, prin care sunt argumentate necesitatea ajustării tratamentului antibacterian în conduita medicală a pneumoniilor cu administrarea remediilor antibacteriene din grupa macrolidelor.

Aprobarea rezultatelor. Rezultatele lucrării au fost prezentate la: Conferințele Științifice în cadrul Zilelelor Universității, USMF „Nicolae Testemițanu” 2009, 2010, 2013; Congresul 4 Europediatrics, Moscova, Federația Rusă, 2009; Congresul 12 al Turkish Thoracic Society, 2009; ședința Societății pediatriilor din Republica Moldova, 2011, Conferința științifico-practică „Actualități în pediatrie”, 2011; Conferința științifico-practică națională cu participare internațională „Maladii bronhoobstructive la copii”, Chișinău, 2012; Congresul V al Federației Pediatriilor Țărilor CSI, 2013, Congresele anuale ale Academiei Europene de Alergologie și Imunologie Clinică (EAACI), 2012 Geneva, Elveția; 2013, Milan, Italia; Congresele anuale a Societății Europene de Respirologie (ERS), 2009, Viena; 2013, Barselona; 2014, Munich; 2015, Amsterdam; Congresul Academiei Europene al Societăților de Pediatrie (EAPS) 2014, Barselona, Spania.

Publicații la tema tezei: lucrări științifice într-un număr de 30, dintre care 9 articole publicate și în ediții recenzate, inclusiv 4 articole de un singur autor, 19 teze ale rezumatelor, inclusiv rezumate ale rapoartelor și prezentărilor-poster publicate în reviste cu factor de impact (6), 2 protocoale clinice naționale.

Sumarul compartimentelor tezei

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

Sumarul compartimentelor tezei

Compartimentul "*Introducere*" descrie actualitatea și importanța problemei științifice studiate, scopul și obiectivele cercetării, noutatea și problema științifică soluționată, importanța teoretică și valoarea aplicativă a lucrării, aprobarea rezultatelor și sumarul compartimentelor tezei.

Capitolul I "Reviul literaturii" reflectă concepțiile contemporane despre morbiditatea prin infecția micoplasmică la copiii cu afecțiuni bronhopulmonare de etiologie *Mycoplasma*. Un compartiment aparte este dedicat particularităților răspunsului imun în infecția respiratorie cu *Mycoplasma spp.* în diferite perioade ale copilăriei. Totodată, au fost analizate modificările statutului imun umoral, acțiunea interleuchinelor IL2, IL4 la copiii cu infecția bronhopulmonară micoplasmică.

Capitolul II descrie metoda de formare și selectarea pacienților din studiu, care a inclus 330 copii până la vârsta de 7 ani, cu afecțiuni bronhopulmonare acute supuși examenului serologic pentru determinarea prezenței infecției micoplasmice. Eșantionul de studiu a fost divizat în două subloturi : lotul de studiu – grupul micoplasma pozitiv (162 copii, dintre care 110 copii cu infecția bronhopulmonară *M.pneumoniae*, 52 copii cu infecția *M.hominis*), lotul de control – infecții bronhopulmonare micoplasma negativ (168 copii). În capitol sunt prezentate metodele de diagnostic clinic și explorativ utilizate în cercetare, precum și metodologia prelucrării statistice realizată prin utilizarea *Microsoft Excell*, *Epi Info 2007*, *Stat Soft Statistica 12.0*.

Capitolul III prezintă descrierea generală a coortei, în structura căreia predomină afectarea bronhopulmonară la copii de genul masculin, cu o prevalență copiilor antepreșcolari în infecția *M.pneumoniae* și sugarilor în cadrul infecției respiratorii cu *M.hominis*. În acest capitol au fost descrise particularitățile și diferențe a tabloului clinic în dependență de subtipul infecției (*M.pneumoniae* și *M.hominis*) și a grupului de vârstă a copiilor: sugarul, copilul antepreșcolar și preșcolar.

Cercetările efectuate au permis evidențierea anumitor particularități ale tabloului radiologic pulmonar și prezentarea riscului relativ al dezvoltării anumitor complicații pulmonare în dependență de serotipul infecției respiratorii micoplasmice. La fel, este apreciat spectrul florei

bacteriene identificat la pacienții cu infecție respiratorie micoplasmică. Pe lângă cele expuse, a fost apreciată eficacitatea tratamentului cu antibiotice macrolide în infecția bronhopulmonară micoplasmică.

Capitolul IV prezintă analizarea nivelului imunoglobulinelor serice (IgA, IgM, IgG) în dependență de vârsta copilului și serotipul infecției micoplasmice. A fost apreciat rolul mecanismelor reaginice prezentate prin hiperproducția de IgE la copiii cu infecția respiratorie micoplasmică. La fel, este prezentat efectul produs de interleukina 2 și 4 în cazul infecțiilor bronhopulmonare micoplasmice.

În ultimul compartiment al capitolului este prezentat algoritmul de conduita pacienților cu infecția *Mycoplasma spp.* în afecțiunile bronhopulmonare acute. Prin utilizarea rezultatelor întregului studiu s-a fost efectuată analiza sensibilității pentru infecția micoplasmică raportată la o decizie terapeutică.

Concluziile generale și recomandările conțin concluziile obținute și recomandările practice în urma studiului științific efectuat, care urmează a fi aplicate în activitatea practică pediatrică.

Cuvinte-cheie: infecție micoplasmică respiratorie, afecțiuni bronhopulmonare, copii, imunoglobuline specifice antimicoplasmice.

1. ROLUL INFECȚIEI MICOPLASMICE ÎN AFECȚIUNILE BRONHOPULMONARE LA COPII

1.1 Importanța etiopatogenică a *Mycoplasma spp.* în morbiditatea respiratorie a copilului *Date epidemiologice*

În structura morbidității la copii infecțiile acute ale tractului respirator inferior sunt printre cauzele principale, dintre care pneumonia prezintă una din cele mai răspândite și grave forme ale infecțiilor respiratorii acute la copii, cu o rată înaltă de îmbolnăvire [202]. În Republica Moldova prevalența pneumoniilor la copil constituie 11-15 la 1000 pe parcursul anilor 2000–2009, în anul 2013 – 22,5 cazuri la 1000 populație, iar în anul 2014 s-a înregistrat o creștere până la 22,9 cazuri. Mortalitatea copiilor sub 5 ani prin pneumonie a constituit în anul 2000 – 29%, cu o scădere treptată până la 21% în anul 2010. Un număr redus de cazuri de mortalitate condiționate de pneumonii este înregistrat: în Franța în anul 2000 – 2%; în SUA în anul 2000 – 3% și în anul 2010 – 2% [184]. În România, pneumonia rămâne principala cauză de deces la copiii sub 5 ani: conform datelor OMS, în anul 2000 – 35%, în anul 2010 - 29% [13,184].

Morbiditatea prin pneumonii în Federația Rusă pe parcursul diferitor ani constituie 4-15 la 1000 cazuri copii în vârstă de la 1 lună până la 15 ani, cu o incidență crescută în perioada de vârstă 1-3 ani. Așadar, conform ultimelor date statistice în anul 2014 morbiditatea prin pneumonii la copiii până la 17 ani constituie 6,78 cazuri la 1000 populație, iar letalitate prin pneumonie la copiii până la 5 ani pe parcursul a 17 ani (anii 1995, 2000, 2010 și anul 2012) este în descreștere: de la 14,1% până la 16% în 2000, 8% - în 2010 și 2,7% în anul 2012 la 10000 copiii născuți vii [184,203].

Morbiditatea prin pneumonie comunitară, în SUA, este mai mare – 7,4-9,2 la 1000 copii sub 2 ani și 3,5-5,2 la copiii de 3-6 ani [228]. În America de Nord și Europa de Vest, conform datelor prezentate de Kenneth McIntosh, incidența anuală a pneumoniei constituie 34-40 cazuri la 1000 de copii sub 5 ani [80]. În Ucraina, conform datelor Direcției organizator-metodice a MS morbiditatea prin pneumonie la copiii de la 0 până la 14 ani a crescut de la 6,16 cazuri la 1000 populație infantilă în 2001 până la 10,4 la 1000 populație infantilă în 2005. În Republica Belarus, morbiditatea constituie 15 – 20 cazuri la 1000 copii de vârstă fragedă și 5-6 cazuri la 1000 copii mai mari de 3 ani [171].

În Ucraina, din numărul total de copii spitalizați cu afecțiuni bronhopulmonare acute pneumonia comunitară constituie 25-35% cazuri. Datele prezentate în literatura de specialitate confirmă că frecvența spitalizărilor din cauza pneumoniilor în 2006 a constituit 2 la 1000 copiii până la 18 ani, cu incidența cea mai înaltă la copiii de la 0-1 an – 9 la 1000 [228]. La copii până la

un an, mortalitatea din cauza pneumoniei, în diferite regiunii ale Ucrainei, constituie de la 1,5 până la 6 cazuri la 10000 copii [228]. Conform statisticilor OMS mortalitatea prin pneumonie la copiii sub 5 ani în 2000 a constituit 16%, în anul 2010 – 12%. Conform aceleiași surse, în Republica Belarus mortalitatea din cauza pneumoniei în 2000 a fost de 14%, în anul 2010 – de 9% [184].

Structura etiologică a pneumoniilor diferă în funcție de vârsta copilului. Astfel, la copiii de la 6 luni până la 5 ani rata cea mai înaltă revine *Streptococcus pneumoniae* (circa 70 – 80%) și *Haemophilus influenzae tip b* (circa 10%), iar pneumoniile de etiologie *M.pneumoniae* constituie 10-15% [211,229]. La copiii mai mari de 5 ani mai des este diagnosticată infecția pneumococică (40%), practic nu se determină infecția *H.influenzae*, iar rata infecțiilor atipice se majorează – 20-40% [79,101].

Pe parcursul ultimelor decenii, morbiditatea înaltă prin infecție cu *Mycoplasma* a fost diagnosticată la școlari și adolescenți, iar la copiii sub 5 ani se consideră o infecție cu potențial etiologic minor. Totuși, în studiul prezentat de Michelow [112], rata infectării copiilor numai cu infecția *M.pneumoniae* sau *C.pneumoniae* se atestă la copii de la 9 luni până la 13 ani, dintre care 47% au vârsta sub 5 ani. Studiile recente raportează o morbiditate la copiii de vârstă mică egală cu cea a infectării copiilor de 5-15 ani și dezvoltării maladiilor sistemului respirator cauzate de *M.pneumoniae*: în grupele de vârstă sub 5 ani pneumonia de etiologie *M.pneumoniae* a constituit 1,5-25% din numărul total de pneumonii etiologic confirmate, iar la copiii sub 3 ani – de la 3 până la 22% [134]. Totodată, evoluția pneumoniei este mai severă în acest grup comparativ cu copiii de vârstă mai mare [12,166].

Frecvența infecției micoplasmice în PC la copiii sub 5 ani, raportată de Waris, este de 21% [33], rata spitalizării fiind invers proporțională vârstei: 57% din copiii spitalizați sunt de vârsta sub 4 ani, 5% copii de 5-9 ani și 9% copii de 10-14 ani [77]. În Catalonia în perioadele de erupții epidemice ale infecției respiratorii cu *M.pneumoniae* rata afectării copiilor sub 5 ani a constituit 18% , iar în 8,2% vârsta copiilor era de 5-14 ani [40,12].

Relatările din studiu publicat de Korovina N. prezintă date despre particularitățile epidemiologice ale infecției prin *M.pneumoniae*. Autorul concludă că reeșind din faptul că sursa de infecție este copilul cu semne clinice manifeste, dar și cu tabloul subclinic, este posibilă infectarea prin contact strâns între persoane. Astfel, este caracteristică dezvoltarea focarelor familiale de infecție micoplasmică și în colective organizate. Există date și despre erupții intraspitalicești de infecție cu *M.pneumoniae* [208].

Există și alte relatări despre posibila infectare cu *Mycoplasma* în familii [60,127]. Prezintă interes studiul efectuat de Ana Nilson care a investigat membrii a 10 familii (în total 22). În 7

familiei mai mult de un membru a fost diagnosticat cu același genotip a *M.pneumoniae*. Secvența genei P1 de adeziune a fost identică în toate familiile examinate [127].

Studiul Hanukoglu A. și coautorii, s-a axat pe studierea ratei de transmisie și a manifestărilor clinice pulmonare de etiologie micoplasmică în familii. În studiu au fost incluși 59 membrii a 11 familii, dintre care copii au constituit 37. La 34 pacienți au fost prezente manifestări clinice pulmonare, dintre care 30 copii cu vârsta de la 1 până la 18 ani și la 4 maturi. În 73% copii (27 copii) au fost prezente manifestări bronhopulmonare. S-a constatat rata totală a infecției cu *M.pneumoniae* de 58%, din care 81% a constituit rata infectării cu infecția micoplasmică la copii. Datele radiologice au permis documentarea schimbărilor sub formă de bronhopneumonie în 48%, opacități pulmonare – în 20% (la 6 copii cu vârsta până la 4 ani). Autorii menționează că o evoluție severă a tabloului clinic și radiologic a fost înregistrată la 3 copii, ce constituie 10% [60].

Astfel este importantă evaluarea contactilor din familiile unde au fost înregistrate cazuri de infecție micoplasmică.

Numărul mare de cercetări în domeniu efectuate pe parcursul ultimelor decenii a stabilit obiectivul principal de elaborare a programelor de diagnostic și management în infecțiile respiratorii cu *Mycoplasma*. Situația epidemiologică se caracterizează prin incidența crescută a infecției respiratorii cu agenți patogeni atipici (*Mycoplasma pneumoniae*, *Chlamydophila pneumoniae*), cărora li se atribuie 8-25% din cazurile de îmbolnăvire [40,179].

Discutând prevalențele de gen în cazul îmbolnăvirii copiilor cu pneumonii observăm, că ele mai des se dezvoltă la băieți comparativ cu cota fetițelor, conform diferitor studii raportul constituie 1,25:1 – 2:1 [228]. Acest fenomen este condiționat, posibil, de unele particularități ale dezvoltării aparatului respirator la copii în funcție de gender [27,24]. Bellemar F. în studiul său face referința la datele prezentate de Zeltner T. (1987), care a prezentat două etape de dezvoltare pulmonară: etapa I – de la naștere până la 18 luni, și etapa II de la 18 luni până în perioada adultului. La baza modificărilor apărute în țesutul pulmonar, conform acestui studiu, este maturizarea septurilor interalveolare, reducerea masei tisulare și remodelarea capilarelor, de la 1 an și 6 luni structura septurilor corespunde cu cea a adultului, de la 1 lună până la 2–3 ani are loc maturizarea microvasculară [27].

Pulmonii la fetițe au masa și volumul mai mic, comparativ cu ale băieților, producerea surfactantului apare mai devreme la genul feminin decât la băieți în perioada neonatală, iar numărul bronhiolilor respiratorii la naștere este mai mic la fetițe. Autorii relatează, că alveolele și suprafața alveolară sunt mai mari la băieți în raport cu fetele de aceeași vârstă. Căile respiratorii mai mari au o tendință de creștere mai rapidă decât parenchimul pulmonar al fetelor, fapt care determină apariția fenomenului de "creștere disinaptică" (căile respiratorii mai înguste) [27,32].

Așadar, un volum pulmonar mai mic la fete contribuie la o rată mai mică a multiplicării alveolare, dar mecanismul nu este deocamdată cunoscut [27,32].

Prevalența infecției bronhopulmonare cu *M.pneumoniae* variază în funcție de arealul geografic al populației studiate și de metodele explorative aplicate pentru diagnosticul etiologic. Infecția micoplasmică în perioada epidemiilor atinge până la 35% la copii de vârstă școlară [56]. Infecția respiratorie micoplasmică în această perioadă evoluează la mulți copii cu forme ușoare ale afectării sistemului respirator, pneumonia se dezvoltă la un număr mic de bolnavi [56].

De obicei pneumonia cauzată de *Mycoplasma* are o evoluție benignă, dar în același timp severitatea maladiei depinde de vârsta pacientului, comorbidități sau asociere de alți agenți patogeni, la fel de imunitatea înăscută către *M.pneumoniae*, care poate fi stimulată prin expunerea anterioară la această infecție [143,156].

Ponderea *M.pneumoniae* în structura pneumoniilor constituie de la 5-20% până la 40-50%, valorile cresc în perioadele de endemie și epidemie cauzată de acest microorganism [12,66,78,191,212]. În conformitate cu datele relatate în literatura de specialitate, 18% copii cu pneumonie de etiologie *M.pneumoniae* necesită tratamente în condiții de staționar [37], iar 20-40% cazuri ale infecției tractului respirator inferior sunt tratate ambulatoriu [12,47,175,176]. Diagnosticul de pneumonie micoplasmică este stabilit în 30-40% cazuri doar la sfârșitul primei săptămâni de boală, deoarece nu are semne clinice și obiective distinctive, deseori copiii fiind tratați cu diagnosticul „infecția căilor respiratorii”, „gripă” sau „pneumonie de etiologie nedeterminată” [17,209,12,11].

În cele 6 decenii de când se fac cercetări științifice în infecțiile respiratorii cu implicare etiologică a *Mycoplasma spp.*, neclaritățile referitoare la rolul acestei infecții în structura etiologică a maladiilor bronhopulmonare la copii nu au fost elucidate. Problema dată rămâne actuală pentru vârsta pediatrică și în prezent devine mult mai complicată. Dezvoltarea științei contemporane permite de a supraveghea trăsăturile specifice ale acestui microorganism și a studia tabloul clinic indus de *Mycoplasma* [11].

Mecanisme patogenice

La baza manifestărilor clinice respiratorii ale infecției micoplasmice se află unele modificări produse la nivelul celular al epiteliului respirator din arborele bronșic.

M.pneumoniae este un parazit facultativ, nu are membrană celulară, componența cea mai mică a conținutului G+C în genomul ADN, comparativ cu alte microorganisme, constituie 23 - 41%, are un genom foarte mic (0.58 to 2.20 MDa), volumul celular fiind mai mic de 5%. Este un microorganism pleomorf, cu o plasticitate și osmolaritate mai mari comparativ cu

microorganismele din alte specii, această particularitate fiind condiționată de imposibilitatea sintezei acidului E-diaminopimelinic [178,179].

Toate aceste particularități ne induc concluzia că, evolutiv, micoplasmele sunt ca o ramură degenerativă evolutivă, filogenetic apropiate de bacteriile gram-pozitive și/ sau clostridii. [22,90, 180,201,225]. Particularitățile enumerate determină unele dificultăți în diagnosticul infecției atipice [175].

Mycoplasma fiind un microorganism extracelular, își exercită adeziunea pe suprafața epitelială prin proteina majoră de adeziune P1 și proteine accesorii, P30 [64,175,176]. Anticorpii sintetizați de organism împotriva proteinei P30 pot bloca hemabsorbția micoplasmei [163,176]. Citoadeziunea protejează *Mycoplasma pneumoniae* de activitatea de epurare a clearance-ului mucociliar și își exercită afectarea integrității celulare prin utilizarea ca sursă de energie capacitățile de hidroliză ale argininei și glucozei și depinde de organismul-gazdă [176,11].

Cercetările recente relatează despre 8 subtipuri de *M.pneumoniae* în dependență de subtipul adezinei P1 din componența agentului patogen. La baza dezvoltării erupțiilor epidemice, cicluri de infecție induse de *M.pneumoniae* sunt diferite subtipuri adezinei P1[44].

Formarea diferitor tipuri de anticorpi specifici la în urma primului contact cu infecție, ulterior este posibilă dezvoltarea reinfecțiilor, condiționată de alt subtip [78]. Imunitatea naturală în urma suportării infecției micoplasmice durează până la 4 ani, prin aceasta autorul argumentează apariția epidemiilor induse de *M.pneumoniae* fiecare 4 – 7 ani în diferite țări ale lumii: Europa, SUA, Japonia, Finlanda [44].

M.hominis deasemeni se caracterizează prin genomul mic, prezența atât a ADN cât și ARN. Pentru exercitarea proprietăților patogenice *M.hominis* posedă o variație de antigene de suprafață, prin care se exercită fenomenele de adhezie la celulele eucariotice, acest antigen este o lipoproteidă cu caracteristici imunogene – antigen aderențial-asociat – Vaa (variable adherence-associated antigen). La primul contact cu infecția *M.hominis* se sintetizează anticorpi antiVaa ceea ce nu permite aderențierea la celula-gazdă, dar variațiile lipoproteinei Vaa condiționează evitarea captării imunologice. Astfel, are loc invaginarea membranei celulare, ceea ce duce la imposibilitatea acțiunii factorilor de protecție, ca complimentului, anticorpii. Un alt antigen de suprafață este proteina P135 – Lpm1 care conține secvențe repetitive multiple și ca rezultat este predispus la mutații care conduc la variații antigenice. La fel, *M.hominis* are proprietățile unui inductor potențial de secreție de către celulele epiteliale a citochinelor (IL8) și peptidei neutrofil-activate (ENA-78). Această proprietate condiționează extinderea infecției și dezvoltarea pleureziilor și pericarditei în cadrul afecțiunilor bronhopulmonare [104].

Conform unor studii din literatura de specialitate, una din caracteristice importante a *M.pneumoniae* este inducerea infiltrației limfocitare a spațiului peribronhovascular cu o acumulare de macrofage, neutrofile în spațiile alveolare [156]. Integrarea micoplasmelor în citoplasma celulară afectează integritatea și funcționalitatea celulelor sistemului respirator [156], iar în lichidul alveolar sunt prezente într-un procent mare neutrofile și limfocite. Limfocitele B, CD4+ T limfocitele, celulele plasmatiche infiltrează țesutul pulmonar afectat de infecția micoplasmică, care radiologic se prezintă prin focare de condensare pulmonare – semnelor de certitudine a pneumoniei [154].

Leziunile celulelor infectate cu *Mycoplasma* sunt condiționate de efectele peroxidului de hidrogen, hemolizinei, reducerea utilizării oxigenului, glucozei și sintezei macromoleculelor, iar în finalul acestor fenomene se produce exfolierea totală sau parțială a celulei epiteliale și pierderea activității ciliare. Clinic aceste procese biochimice cu repercusiuni morfologice în structurile tisulare ale arborelui bronșic și elementelor alveolare se manifestă prin declanșarea sindromului de tuse uscată cu caracter iritativ [78,101,145].

Mycoplasma are capacitatea de a se fixa pe epiteliul mucoasei traheii și bronhiilor, produce deteriorarea structurală a cililor cu perturbări funcționale și dezvoltarea proceselor infecțioase inflamatorii pe cale descendentă în structurile alveolare, penetrează septurile interalveolare cu formarea infiltratelor interstițiale [78,101,176,180]. Aceste fenomene patomorfologice induse de infecția *Mycoplasma* se manifestă clinic la copii prin diferite entități nosologice – prin traheobronșite, pneumonii [228]. În evoluția formelor severe a pneumoniilor cauzate de *M.pneumoniae* a fost descris următorul tabloul morfopatologic: infiltrarea peribronhială a celulelor limfoplasmocitare și exudarea neutrofilelor în lumenul bronhiolar, care declanșează fenomene inflamatorii cu elemente de hiperreactivitate bronșică cu fenotip infecțios-indus manifestate clinic prin bronșiolită [95].

Caracteristicile morfologice unice, structura genetică a micoplasmelor determină interacțiunea acestor microorganisme cu organismul-gazdă și se prezintă clinic prin evoluție atipică a proceselor maladive.

1.2 Sindroame clinice în infecția micoplasmică la copii

Manifestările infecției micoplasmice în afecțiunile acute ale tractului respirator la copii

Mycoplasma pneumoniae este agentul patogen al infecțiilor căilor respiratorii superioare (rinite, faringite, laringotraheite) și ale căilor respiratorii inferioare (bronșite, pneumonii) [105,157,214], cu evoluția bolii de la formele ușoare-medii până la dezvoltarea unei evoluții severe [78,31,113]. O serie de publicații din domeniul pneumologiei pediatrice relatează despre

rezultatele studietii rolului *M.hominis* în afecțiunile pulmonare la copiii sugari, prin care acestui microorganism se atribuie rolul de agent cauzal al pneumoniilor comunitare în acest grup de vârstă [217,18].

Conform studiului prezentat de Musalimova G., 2004, din 44 copii cu infecție micoplasmică, numai 11,7% au fost spitalizați în secțiile pediatrie în primele 3 zile, mai frecvent însă copiii se spitalizează tardiv [212].

Tabloul clinic al infecției cu *Mycoplasma* se dezvoltă treptat, de la câteva zile până la câteva săptămâni [59,175,178,213], cu sindrom respirator manifestat prin diferite entități, cum ar fi traheobronșită, faringită, laringită [32].

Debutul infecției micoplasmice se caracterizează prin dezvoltarea faringitei care este puțin specifică și de obicei nu diferă simptomatic de faringite de altă etiologie [208]. Așa manifestări respiratorii ca rinoreea, semnele generale cu expresie toxiinfecțioasă caracteristice unei infecții virale acute rareori sunt depistate în infecția respiratorie cu *M.pneumoniae* [35, 208]. Sindromul febril în infecțiile respiratorii regresează în 3 – 5 zile, dar temperatura subfebrilă a corpului poate persista timp de 1 – 2 săptămâni. Depistarea agentului patogen din secretul naso-faringean poate persista până la câteva săptămâni, dar semnele catarale a infecției micoplasmice nu sunt manifeste [208].

Pe parcursul a câteva zile infecția poate să evolueze în traheobronșită, care poate fi stadiul final al infecției sau poate progresa în pneumonie [38,80,175,222]. În 3-10% cazuri de infecție micoplasmică se dezvoltă pneumonia, care conform unor cercetători, poartă un caracter evolutiv benign [50]. În același timp, alte relatări din sursele științifice din domeniul respirologiei pediatrie indică, că circa 20% de copii rămân asimptomatici și la 3-10% din ei se dezvoltă clinic pneumonia [60].

O evoluție severă a infecției micoplasmice nu este o caracteristică clinică specifică, dar în publicații solitare se menționează, că 0,4 – 0,5% din numărul pacienților spitalizați cu infecție micoplasmică sunt supuși ventilației pulmonare mecanice [144]. În unele publicații recente au fost descrise cazuri de dezvoltare a complicațiilor pulmonare – abcesul pulmonar, ce apare din cauza diagnosticului etiologic specific întârziat și, ca urmare a aplicării tardive a tratamentului etiotrop cu remedii antibacteriene din grupul macrolidelor [97].

În același timp, copiii imunocompromiși cu asplenie, hipogamaglobulinemie, pacienții cu imunodeficiențe congenitale și secundare, boala Down au predispoziție pentru a dezvolta o evoluție fulminantă a infecției respiratorii micoplasmice sau de a se infecta cu *M.pneumoniae*, ceea ce demonstrează importanța funcționalității normale a imunității celulare în protecția contra acestui microorganism [178].

Într-un studiu prospectiv, care a inclus 35 copii cu patologie bronhopulmonară acută (fără astm bronșic sau altă patologie bronhopulmonară cronică), în vârstă de 4,5-15 ani, care au fost examinați la termenul de 6 luni și la 1 an după suportarea infecției respiratorii micoplasmice, au fost evaluați așa parametri ai funcției pulmonare, ca volumul pulmonar, modificările spirometrice complexe, care nu au prezentat tulburări funcționale respiratorii semnificative, dar capacitatea pulmonară totală la 48% (11 din 23 copii) pacienți a fost mai joasă de 80% din valorile predictive, ceea ce a fost consecința unui diagnostic întârziat și a unui tratament inadecvat (durata scurtă de antibioticoterapie) [102].

Conform studiului efectuat de Dey A.B., prevalența *M.pneumoniae* printre pacienții internați cu pneumonii a constituit 35%, fiind frecvent asociată cu alți germeni bacterieni [43]. Tusea și febra sunt caracteristice infecției cu microorganisme atipice, dar în mai mică măsură, comparativ cu pneumoniile de etiologie pneumococică, în cadrul cărora tusea poartă un caracter productiv [33, 228]. Tusea este principalul simptom al infecției micoplasmice cu localizare în sistemul bronhopulmonar. Ea are un caracter uscat, persistent, uneori în accese [15,115,133,155]. Tusea poate persista până la 2 săptămâni, sau mai mult, dar durata manifestărilor clinice va fi mai scurtă în cazul inițierii tratamentului specific antimicoplasmic în stadiile precoce ale evoluției bolii [67,69,78,106,181].

Tusea la un lot de copii cu infecție micoplasmică (44 copii) studiați de Musalimova G. [212] a avut caracter uscat în 43,3% cazuri, fiind slab productivă la 56,7% copii; în 45% cazuri a fost prezentă dispneea. Tabloul auscultativ se caracteriza prin atenuarea respirației asupra focarului de infiltrație pulmonară în 47,7%, iar perculator submatitatea pe ariile pulmonare se determina în 68,2% cazuri.

Studiul efectuat de Esposito S. [47] asupra a 68 copii cu infecție micoplasmică a relevat că 44 (64,7%) bolnavi prezentau tuse uscată și 8 copii (11,7%) tahipnee, tabloul auscultativ se caracteriza prin raluri umede – 60 copii (88,2%) [47].

Luând în considerare faptul că sistemul imun al copilului de vârstă fragedă este imperfect, particularitățile structurale și acțiunea asupra celulelor-gazdă a infecției *M.pneumoniae*, în evoluția infecției cu acest microorganism, are loc frecvent asocierea florei bacteriene, condiționând apariția unui simptomocomplex clinic foarte variat [48,160,198,225].

Conform datelor prezentate de Reittner și coautorii, examenul histopatologic al pneumoniilor de etiologie micoplasmică se caracterizează prin dezvoltarea bronșiolitei acute cu prezența leziunilor ulcerose și edem al peretelui bronhial. În același timp se determină leziuni perivasculare și peribronhiale, formare de opacifieri cu conținut de celule plasmocitare, macrofagi și limfocite. Implicarea parenhimeoasă clinic se prezintă prin dezvoltarea bronhopneumoniei cu

distribuție lobulară. De regulă, procesul inflamator se dezvoltă în limitele septurilor interlobulare. În cazuri severe, la copii se dezvoltă apariția focarelor difuze alveolare cu exudat fibrinos și formarea membranelor hialinice, distrofia, destrucția și metaplazia epitelului alveolar. În debutul procesului celulele epiteliale își păstrează legătura cu peretele alveolar, iar în cazul evoluției progresive apare descuamarea și lisisul celulelor epiteliale [146,208].

Evoluția infecției respiratorii micoplasmice de obicei este benignă. La copii cu procese imunodeficitare, anemie hemolitică, patologii concomitente grave (din partea sistemului cardiovascular, SNC) pneumonia micoplasmică determină dezvoltarea fibrozei pulmonare interstițiale cu cronicizarea procesului bronhopulmonar [208].

Pneumonia de etiologie micoplasmică are tabloul radiologic foarte variat, care nu este specific și caracteristic numai infecției cu astfel de agenți cauzali [12,17]. La baza modificărilor radiologice în infecțiile bronhopulmonare cu *Mycoplasma* se află răspunsul inflamator al mononuclealelor interstițiale, care se prezintă imagistic prin infiltrații bronhopulmonare difuze, modificări cu caracter reticular în zonele prehilare, sau în lobii pulmonari inferiori, mai frecvent fiind caracteristică afectarea unilaterală, iar cea bilaterală apare în 20% cazuri, deseori asociată cu și adenopatie hilară [78,53].

Deseori tabloul radiologic poartă caracterul infecțiilor virale ale căilor respiratorii inferioare sau al unei pneumonii lobare bacteriene [73,81,175,33]. Cele mai frecvente modificări radiologice prezentate de diferiți autori sunt: infiltrație interstițială difuză, focare prehilare sau în lobii inferiori, de obicei unilaterale sau pot interesa ambii pulmoni, opacități reticulo-nodulare [68,110,143,146,176,196].

Un studiu prezentat de Youn [190], care a inclus 191 copii, cu vârsta medie $5,5 \pm 3,0$ ani (9 luni – 14 ani) a documentat, că pneumonia cu afectare segmentară sau lobară este mai mult caracteristică copiilor de vârstă mai mare *versus* copiilor de vârstă mică la care este diagnosticată bronhopneumonie de etiologie *Mycoplasma*. Autorul explică aceste particularități radiologice bronhopulmonare prin ineficiența *clearance*-ului mucociliar și răspunsului imun mai puțin activ și perfect la copiii de vârstă mică, sugari [190,191].

Susan D.John relevă, că cel mai frecvent în infecțiile pulmonare de etiologie micoplasmică are loc afectarea lobilor inferiori, în particular, apar focare reticulo-nodulare unilaterale în 52% cazuri (la 22 din 42 copii), bilaterale doar în 10% cazuri. La unii pacienți inițial a fost diagnosticat un focar reticulonodular, care apoi a progresat prin extinderea procesului inflamator pulmonar. Limfadenopatia prehilară nu este caracteristică infecției micoplasmice, dar în 7% cazuri a fost descrisă de către autor limfadenopatia unilaterală pe dreapta. Aceste date corespund rezultatelor

studiului cu efectuarea tomografiei computerizate în afectarea pulmonară de infecția micoplasmică (22% din pacienții studiați de Kashyap) [73,17].

Așadar, în studiu efectuat de Takahito Nei, care a inclus examenul scanurilor tomografiei computerizate pulmonare a 36 pacienți cu pneumonie de etiologie micoplasmică și 52 pacienți cu pneumonie comunitară indusă de alți germeni patogeni, au fost descrise 4 modificări prezente la TC: îngroșarea peretelui bronhial pe tot traseul, la nivelul segmentar sau subsegmentar; prezența noduliilor mici peribronhovasculare; opacități acinare sau lobulare multiple de-alungul fasciculelor bronhovasculare și ultimă modificare – umbre dense cu bronhograme de aer [128]. Cel mai frecvent a fost prezentă îngroșarea peretelui bronhial segmental sau subsegmentar, având la bază următoarele modificări locale la nivelul bronhiilor: acțiunea directă a *M.pneumoniae* asupra ciliilor mucoasei bronhiilor prin atașarea cu P1 proteina la cili și multiplicarea microorganismului în stratul epitelial al căilor respiratorii, producând astfel îngroșarea peretelui bronhial [128]. Îngroșarea peretelui bronhial (5 – 7,5 mm) a fost identificată cel mai frecvent – în 97% (35/36 pacienți) pneumoniilor de etiologie *M.pneumoniae* și numai în 15,2% (8/52) cazurilor pneumoniilor de altă etiologie. Determinarea nodulilor mici cu localizare peribronhovasculară a ocupat după frecvență locul doi – și a fost prezentă în 33% versus 10% în pneumonii de altă etiologie. Consolidări dense cu bronhograme de aer au fost mai puțin caracteristice infecției micoplasmice și au constituit 42%, iar în pneumonii nonmicoplasmice a fost diagnosticată la 71% pacienților [128].

În același timp și în studiul său Miashiata a descris cea mai frecventă modificare la TC – îngroșare peretelui bronhial bilateral (81%) în cursul infecției micoplasmice, ulterior prezența nodulilor centrolobulari (78%), prezența sticlei mate (78%) [110], iar în datele expuse de Tanaka [166] la pacienții studiați predomină modificare nodulară la TC.

Opacități segmentare sau lobare sunt descrise cu o frecvență diferită, ceea ce este posibil condiționat de intensitatea focarului și de măiestria specialistului de a o interpreta. Majoritatea focarelor descrise de Susan D.John [73] în studiul la care ne-am referit mai sus poartă un caracter omogen sau de „sticla mată” (din 13 cazuri prezente în 11), ceea ce le diferențiază de opacifierile din pneumoniile bacteriene, care la examenul imagistic se prezintă prin focare de condensare pulmonară neomogene cu intensitatea crescută. La 35 copii cu pneumonii de etiologie *Mycoplasma* erau prezente focare unilaterale de opacifiere, în 5 cazuri – afectare bilaterală și la 2 copii nu au fost depistate modificări radiologice pulmonare. Mai frecvent în pneumoniile micoplasmice era afectat pulmonul drept – au fost evidențiate focare în lobul inferior pe dreapta la 17 pacienți (40%), pe stânga în 13 cazuri (31%) și bilateral – la 5 copii (21%) din lotul de studiu.

Implicarea lobilor inferiori a fost mai frecventă – la 25 (80%) din 35 de copii comparativ lobilor superiori sau lobului mediu (7 din 35 pacienți – 20%).

Aceste rezultate diferă de rezultatele obținute de Musalimova G., care a studiat 44 copii cu infecție micoplasmică și în majoritatea cazurilor a fost radiologic depistată implicarea bilaterală pulmonară (40,9%), cu îmbogățirea desenului pulmonar (22,7%) și infiltrație peribronhială (50%). Caracterul segmentar al infiltratelor pulmonare a fost caracteristic pentru 5% cazuri și polisegmentar în 21,7%, iar la 5% copii cu infecție cu *Mycoplasma* nu au fost depistate modificări radiologice [212].

Infecția pulmonară cu *M.pneumoniae* și *M.hominis* are proprietăți de a se extinde și poate determina realizarea unor stări de generalizare a procesului infecțios [12,21,216]. În baza acestor manifestări, conform unor relatări din literatura din domeniu, se află reacțiile cu caracter autoimun, produse de *Mycoplasma* [178].

Narita M. pentru a elucida particularitățile afecțiunilor extrarrespiratorii condiționate de *M.pneumoniae* a prezentat trei tipuri de interacțiune a acestui microorganism cu macroorganismul uman. Astfel, primul tip de interacțiune este determinat de acțiunea directă locală a citochinelor sintetizate în rezultatul declanșării infecției micoplasmice, tipul doi – acțiunea indirectă prin fenomene de modulare imunologică (mecanismele autoimune) și tipul trei – ocluzia vasculară prin procese de vasculită și/sau tromboza cu sau fără hipercoagulare sistemică [124].

La aproximativ 25% din pacienții spitalizați cu pneumonie de etiologie micoplasmică pot apărea complicații extrapulmonare în orice perioadă a bolii (în stadiul acut sau tardiv), cu o incidență variabilă. Semnele respiratorii pot lipsi în 20-80% cazuri [175]. În același timp, infecția cu *M.hominis* este responsabilă de dezvoltarea nu numai pneumoniei, dar și a mediastinitei, artritei, osteitei, meningitei și sepsisului [105].

Una din cele mai grave manifestări extrarrespiratorii condiționată de infecția micoplasmică, atât de *M.pneumoniae*, cât și de *M.hominis*, este afectarea sistemului nervos central (6-7% pacienți spitalizați), realizată prin encefalită, meningită aseptică, mielite; în 10% cazuri evoluția acestor complicații neurologice este nefavorabilă cu deces, iar în 25% se dezvoltă sechele neurologice: deficit cronic al funcțiilor motorii (ataxie, coreoatetoză, paralizia nervilor cranieni, neuropatia plexului brahial, paralizia ascendentă), retard mental, convulsii recurente. Aceste complicații neurologice se realizează mai frecvent în grupul sugarilor și copiilor mici, cu predilecție, conform unor studii, la sexul masculin [60,105,122,175,176,190].

Cea mai frecventă complicație a sistemului nervos central în infecția micoplasmică este encefalita, care este mai frecventă la copii comparativ cu adulții. După evoluție se disting 2 variante ale encefalitei: precoce (cu debut în ziua a 7-a din momentul instalării febrei) și tardivă

(debut din ziua a 8-a sau mai târziu din debutul febrei). A fost demonstrat faptul că ADN-ul micoplasmic a fost depistat mai frecvent în lichidul cefalorahidian în cazul encefalitei precoce. Mecanismul patogenetic al dezvoltării encefalitei precoce constă în acțiunea directă a citochinelor. În cazul variantei tardive a encefalitei se includ mecanisme autoimune. Manifestările respiratorii nu sunt caracteristice la pacienții cu encefalita micoplasmică [122].

Afectarea nervilor periferici în infecția micoplasmică include neuropatia periferică, radiculopatia și afectarea nervilor cranieni. Mecanismul imunologic este la baza acestor manifestări [122]. Unele studii afirmă invazia directă a micoplasmei în sistemul nervos central, argumentând prezența ADN-ului micoplasmic în lichidul cefalorahidian [162].

O formă rară de afectare a sistemului nervos central descrisă în literatura de specialitate, atât la pacienții adulți, cât și în unele cazuri la copii, este dezvoltarea ictusului ischemic. Mecanismele patogenice ale acestor complicații clinice sunt prezentate prin diferite tipuri de modificări. Un mecanism important al complicațiilor neurologice este diseminarea microorganismului și acțiunea lui directă asupra sistemului nervos central (în 3 zile), hipercoagularea intravasculară, afectarea sistemului vascular, necroza striatală. Alt mecanism este determinat de modificările imunopatologice, care condiționează apariția ictusului la distanța de 2-3 săptămâni după infecția respiratorie cu *Mycoplasma* [122,98,25].

În literatura de specialitate engleză au fost descrise 12 cazuri de ictus ischemic la copii cu infecție micoplasmică, care au dezvoltat această complicație prin două mecanisme cu referință la caracteristicile evolutive – în perioada timpurie și în perioada tardivă a procesului malativ [98].

Alte forme rare de afectare a sistemului nervos central condiționate de *M.pneumoniae*, sunt sindromul Guillain-Barre și sindromul Tourett. În conformitate cu datele de literatură *M.pneumoniae* este situată pe al doilea loc (15% cazuri) după *Campylobacter jejuni* (26%) în realizarea mecanismului patogenetic cu caracteristici imunologice, care implică sintetizarea anticorpilor anti-galactocerebrozide și anti-ganglioizide în sindromul Guillain-Barre. Dezvoltarea sindromului Tourett în infecția micoplasmică este condiționată de acțiunea directă a microorganismului asupra vaselor cerebrale cu realizarea fenomenelor care stau la baza ictusului cerebral [122,124,117]. Diagnosticul precoce al complicațiilor sistemului nervos central, ca și al infecției micoplasmice, ar minimaliza dezvoltarea complicațiilor severe [72].

Afectarea tractului gastrointestinal în infecția respiratorie cu *Mycoplasma* se poate produce cu frecvență variabilă și se manifestă clinic prin sindrom de diaree, pancreatită, hepatită (frecvent cu evoluție benignă), inapetență, vărsături, grețuri, uneori cu expresivitate maximală [60,78,175,179,178].

Pancreatita acută condiționată de infecția micoplasmică evoluează de la formele ușoare, indolore, până la forme severe, fulminante, dar cu o frecvență rară. Astfel, în literatura de specialitate a fost descris doar un caz de pancreatită fulminantă condiționată de infecția *M.pneumoniae* [121]. Din toate trei mecanisme patogenice de afectarea extrarrespiratorie descrise anterior, în dezvoltarea pancreatitei acute rolul primordial revine fenomenelor de ocluzie vasculară cu hipercoagulare intravasculară [189].

Hepatita ca manifestare extrarrespiratorie a infecției micoplasmice poate apărea în mediu la a 4 zi de pneumonie sau la distanță – peste 13 zile. Mecanismul patogenic al acestor procese extrarrespiratorii induse de infecția cu *Mycoplasma* este explicat prin fenomene de mimicroie între componentele celulei micoplasmice cu sialooligosaharidele celulelor hepatice al organismului copilului [58,124].

Implicarea afectării tegumentelor în infecția micoplasmică se determină la 25% pacienți cu maladii bronhopulmonare. Mecanismul afectării tegumentelor de geneză micoplasmică include în primul rând acțiunea complexelor imuno-circulante asupra vaselor sanguine. Următorul factor care determină afectarea tegumentelor și a mucoaselor este răspunsul imunității celulare și acțiunea citotoxică asupra celulelor epiteliale, și ultimul mecanism de afecțiunile tegumentare – acțiunea factorilor autoimuni [124,173,175].

Specialiștii din domeniu au descris următoarele tipuri de afectare cu *Mycoplasma* a pielii, mucoaselor: eritema multiformă, vasculita leucocitoclastică (purpură Schönlein-Henoch), urticaria acută, sindromul Stivens-Jonson, necroliza epidermală toxică, eritemul multiform major (conform unor studii de specialitate, factorul etiologic infecțios constituie 84,2% cazuri, din care 42,1% îi revine infecției cu *M.pneumoniae*), eritemul nodos. Dermatoza subcorneală pustulară este o afecțiune rară condiționată de *M.pneumoniae* [123,124,173]. La baza acestor manifestări se află acțiunea indirectă a infecției micoplasmice (stimularea inflamației prin formarea complexelor imuno-circulante sau mecanisme autoimune) [123,173,175].

A fost demonstrat că *M.pneumoniae* nu poate afecta direct celulele epiteliale, afectarea tegumentelor în cazul afectării aparatul respirator este condiționată prin diseminarea hematogenă, leziunile fiind determinate de inducția citochinelor [124]. În același timp, în literatura de specialitate au fost prezentate și variante clinice de afectarea vasculară: sindromul Raynaud, gangrena periferică simetrică [173].

Conform datelor de literatură, afecțiunile muscolo-scheletale și afectarea aparatului osteo-articular constituie aproximativ 14% [78,175,124,33]. Mecanismele patogenice al acestor afecțiuni sunt atât acțiunea directă a citochinelor, cât și asocierea celorlalte verigi patofiziologice descrise anterior: ocluzia vasculară, formarea autoanticorpilor [123,124,173].

Manifestările musculo-scheletale pot să se rezolve clinic atât în timpul manifestărilor respiratorii, cât și pot persista timp îndelungat [78,173].

Organele senzoriale la fel pot fi afectate în cursul infecției micoplasmice. Așadar, dezvoltarea otitei medii este determinată de acțiunea directă a agentului infecțios – reacția inflamatorie condiționată de eliberarea citochinelor, iar în cazuri rare apare pierderea acută a auzului – la baza acestei manifestări se află ocluzia vasculară și/sau tromboza vasculară. În cadrul infecției micoplasmice este posibilă apariția unor complicații din partea ochiului și anexelor cum ar fi: conjunctivită, irită, uveită. Mecanismul patogenetic al acestor complicații este condiționat de formarea complexelor imune [123,124].

Afectarea sistemului cardiovascular se dezvoltă rar în infecția micoplasmică, constituie de la 1 până la 8,5% la persoanele serologic pozitive la *Mycoplasma*, mai frecvent sunt afectați maturi *versus* copiilor. Așadar, sunt descrise următoarele afecțiuni ale sistemului cardiovascular în infecția micoplasmică: pericardită, miocardită, pericardită și miocardită, tamponada inimii, dereglări de ritm cardiac, insuficiența cardiacă [178,137,54,173,175]. Foarte rar infecția micoplasmică determină dezvoltarea infarctului miocardic [175].

La baza manifestărilor cardiace se află atât acțiunea directă a microorganismului asupra sistemului cardiovascular, cât și mecanisme indirecte – imunologice [42]. Carditele determinate de infecția micoplasmică evoluează mai frecvent pe fond de manifestări pulmonare (pneumonie – 43%, pleurezie – 19%), dar unele cazuri de miocardite micoplasmice se dezvoltă fără afectarea sistemului respirator, în acest caz infecția cu *Mycoplasma* rămâne nediagnosticată și este stabilit diagnosticul de cardită idiopatică [54].

Alte forme de manifestări cardiace condiționate de infecția micoplasmică sunt prezentate de dezvoltarea trombilor în atrium stâng, ventricolul drept, tromb în aortă, toate acestea sunt condiționate de ocluzia vasculară determinată de acțiunea *M.pneumoniae* [124].

În urma unui studiu, Pönikä în anul 1979 a demonstrat că manifestările cardiace pot apărea în mediu peste 16 luni și mai mult după epizodul de infecție micoplasmică. Conform acestui studiu au fost examinați 560 pacienți cu infecția micoplasmică, dintre care la 4,5% cazuri a fost diagnosticată afectarea pericardului și a miocardului (6 cazuri de pericardită și 19 cazuri de miocardită cu pericardită). În alt studiu din Korea sunt descrise numai 4 cazuri de pericardită micoplasmică diagnosticată la copii [137,54].

Afectarea pericardului secundară infecției cu *Mycoplasma* la copii se înregistrează rar, are o evoluție progresivă în tamponada pericardului și pericarditei constrictive [70].

În literatura de specialitate au fost descrise 8 cazuri de mediastinită cauzată de *M.hominis* la adulți [104].

Unul din cele mai inofensive și sensibile metode de diagnostic al complicațiilor micoplasmice cardiace este considerată ECG, care în 100% cazuri prezintă modificări electrocardiografice (tahicardia, etc.). În scopul aprecierii schimbărilor structurilor miocardului, inclusiv a funcției cardiace, poate fi efectuată ecocardiografia [137,54]. Tratamentul cu macrolide aplicat la acest grup de pacienți cu afectarea cardiovasculară de etiologie micoplasmică reduce dezvoltarea sechelelor cardiace (de la 43% până la 30% conform diferitor autori) [54,137].

Complicațiile hematologice se înregistrează la fiecare al doilea copil cu infecție *M.pneumoniae* ca forme subclinice sau manifeste de anemie hemolitică (poate să apară la 2-3 săptămâni de la debutul pneumoniei sau în perioada de recuperare), coagularea intravasculară, purpura trombocitopenică, aplazia medulară, hemoglobinuria paroxismală, [60,82,126,175,177,181,173]. Modificările hematologice sunt determinate de mecanismul indirect al acțiunii micoplasmei: formarea complexelor imune sau rezultatul ocluziei vasculare cu sau fără hipercoagulare. În urma acestui tip de acțiune se dezvoltă infarctul splinei, coagulare intravasculară [124]. Frecvent pacienții cu imunodeficiențe pot dezvolta afectarea extrarrespiratorie de etiologie micoplasmică, cu persistența portajului *M.pneumoniae* [56].

Afectarea sistemului nefroureter în infecția micoplasmică include următoarele manifestări: glomerulonefrita cu nefrita interstițială, sindromul nefrotic, proteinuria tranzitorie, nefropatie IgA. Cea mai frecventă afecțiune renală este glomerulonefrita membranoproliferativă. Complicațiile nefroureter în cadrul infecției micoplasmice sunt condiționate de formarea complexelor imune, mecanismul autoimun [78,124].

Un grup de savanți (Flateu C. et al.) a descris cazul clinic al unui pacient cu embolism a arcului aortic cu ocluzia arteriei renale, splenice și perineului dezvoltate pe fon de lupus tranzitor și infecția micoplasmică. În urma efectuării TC au fost diagnosticate infarctul renal și splenic. Evoluția acestui caz a fost benignă pe fon de tratament antibacterian și anticoagulant [52].

În literatura de specialitate în cursul infecției respiratorii cu *M.pneumoniae* au fost descrise cazuri de embolism venos și arterial cu diferită localizare: cerebral, mesenteric, splenic, pulmonar, intracardiac, preponderent la copii [52]. Mecanismele patogenice a emboliei vasculare în cursul infecției micoplasmice sunt puțin studiate, dar totuși au fost descrise două principale verigi patogenice: directă și indirectă [195].

În baza mecanismului direct patogenic de formare a embolismului vascular indus de *Mycoplasma* se află producerea citochinelor proinflamatorii: *tumor necrosis factor-α*, IL8, în rezultatul acțiunii directe a acestor substanțe este afectat peretele vascular ulterior se dezvoltă angiită sau ocluzia vasculară; al doilea mecanism patogenic – indirect: sinteza anticorpilor anticardiolipinici IgM și fosfolipidelor, ceea ce condiționează tromboza venoasă profundă [195].

În urma celor expuse anterior în continuare prezentăm descris în literatură un caz clinic a unui copil de 9 ani la care pe fon de pneumonie de etiologie *M.pneumoniae* s-a dezvoltat infarctul pulmonar. De obicei infecția micoplasmică are o evoluție benignă, dar totuși au fost descrise așa complicații pulmonare ca: pleurezie, pneumotorace, abcesul pulmonar, distress sindrom, iar infarctul pulmonar este o raritate. În perioada 1999 - 2012 au fost descrise 3 cazuri de infarct pulmonar la copii în cursul infecției micoplasmice. În cazul pneumoniei micoplasmice și suspiecției la prezența infarctului pulmonar autorul Zihong Z. recomandă efectuarea următoarelor investigații: EAB, determinarea funcției pulmonare, ECG, Eco-CG – care sunt orientative, iar pentru un diagnostic definitiv este necesară efectuarea TC, angiografia prin rezonanța magnetică [195].

Diagnosticul afecțiunilor extrarrespiratorii de etiologie micoplasmică se bazează îndeosebi pe metode serologice cu determinarea anticorpilor specifici antimicoplasmici, deoarece localizarea primară a agentului patogen este epiteliul ciliar al căilor respiratorii inferioare și din această cauză diagnosticul molecular sau metoda culturală de detecție a infecției micoplasmice nu sunt argumentate (se colectează frotiu din faringe). În cazuri speciale (afectarea sistemului nervos central: encefalite, meningite; manifestări nefro-urinare gen glomerulonefrită) a manifestărilor extrarrespiratorii micoplasmice se efectuează diagnosticul molecular [124].

Modificările analizei generale a sângelui, conform studiilor efectuate în diferite țări, nu sunt specifice pentru infecțiile cauzate de *Mycoplasma*, de obicei se determină numărul normal de leucocite - de la $7,4 \pm 0,2 \times 10^9/l$, [211] până la $8,7 \times 10^9/l$ [188], pe fondal de VSH accelerată - $38,58 \pm 1,56$ mm/oră [211] – 43 ± 20 mm/oră [47,190]. Alte devieri în hemoleucogramă se referă la numărul de trombocite (trombocitoză preponderent în stadiul de convalescență) și prezența limfopeniei la debutul bolii, care este proporțională severității bolii [190].

Severitatea pneumoniilor de etiologie micoplasmică corelează cu limfopenia în stadiul acut al pneumoniei [166,190]. Modificările hemogramei sunt predictive, nespecifice, caracterizează severitatea bolii, dar nu pot fi puse la baza stabilirii diagnosticului infecției micoplasmice ca criteriu principal.

Sindromul bronhoobstructiv în infecția micoplasmică la copii

În 30% cazuri din afectarea căilor respiratorii la copii de vârstă fragedă conform unor statistici este prezent *wheezing*-ul [7]. Din anii 1990 *wheezing* a devenit cea mai frecventă cauză a adresărilor medicale în practica pediatrică. *Mycoplasma* poate fi triggerul *wheezing*-ului la copii cu predispoziție genetică sau cu modificări imunologice. Are un rol potențial în exacerbările astmului bronșic la copil [49,75], în bronșite rolul etiologic al micoplasmei este confirmat în 11% cazuri [228].

Aspectele patogenice ale evoluției sindromului bronhoobstructiv în infecțiile cu microorganisme atipice sunt diferite și depind de caracterul interacțiunii agentului infecțios cu macroorganismul și de hiperreactivitatea bronșică, care se poate instala prin procese imune și cu caracter nonimun [170,174]. Agentul infecțios, acționând direct asupra epiteliului bronșic prin mecanisme nonimune (afectarea difuză inflamatorie și distrofică a bronhiilor, realizarea traheobronșitei inflamatorii) induce la persoane anterior sănătoase o hiperreactivitate bronșică cu dezvoltarea simptomelor bronhoobstructive [53,163,217]. Tabloul auscultativ al bronșitelor de etiologie micoplasmică este caracterizat prin prezența ralurilor difuze buloase de calibru mic și crepitației, fiind determinat de afectarea de către micoplasmă a bronhiilor mici și sistemului alveolar [225,228].

Astmul bronșic ocupă un rol important în respirologia pediatrică [159,204]. Conform datelor literaturii de specialitate, actualmente se înregistrează creșterea cazurilor debutului astmului bronșic la copii de vârstă precoce. În 25% cazuri diagnosticul de astm bronșic se stabilește pe parcursul primului an de apariție a simptomelor respiratorii cu manifestări bronhoobstructive, *wheezing* cu caracter repetitiv [217]. Până la confirmarea diagnosticului de astm bronșic, copiii sunt evaluați cu bronșită obstructivă recurentă, deseori sunt incluși în grupul de supraveghere medicală „copil frecvent bolnav”, fără a studia mecanismele etiopatogenice de realizare a maladiei și aplicarea unui tratament adecvat. În conformitate cu protocoalele și ghidurile internaționale, 3 episoade de bronșită acută obstructivă pe parcursul unui an argumentează stabilirea diagnosticului de astm bronșic la copil [217,49].

Un factor important în etiopatogenie, realizarea semnelor bronșitei obstructive revine infecției cu *Mycoplasma pneumoniae*, *Mycoplasma hominis*, *Chlamydophila pneumoniae* [164,167,217]. Procesul infecțios poate fi triggerul bronhospasmului, iar microorganismele *M.pneumoniae*, *M.hominis* – alergeni cauzal-determinanți, care pot favoriza instalarea și persistența reactivității bronșice. Gradul de afectare al sistemului bronhopulmonar în infecția cu agenți patogeni atipici (*Mycoplasma*, *Chlamydophila pneumoniae*) variază considerabil de la 6,2 până la 50% [205,218,223,220].

Agentul infecțios, acționând direct asupra epiteliului bronșic prin mecanisme nonimune (afectarea difuză inflamatorie și distrofică a bronhiilor, traheobronșita inflamatorie) induce la persoane anterior sănătoase o hiperreactivitate bronșică cu dezvoltarea simptomelor bronhoobstructive. Este cunoscut faptul că *clearance*-ul mucociliar rămâne deteriorat timp de 1-3 ani după suportarea infecției cu *M.pneumoniae*. Deteriorarea activității ciliare a epiteliului ciliar favorizează reinfectarea, infecțiile mixte, evoluțiile trenante și cronice ale proceselor infecțioase bronhopulmonare [217,12]. Conform datelor din literatură, recurențe de *wheezing* se înregistrează

mai frecvent la copii cu infecție micoplasmică pozitivă, care nu au urmat tratament antibacterian [49,91]. La copii în perioada exacerbărilor astmului bronșic, în 20-29% cazuri a fost identificată *Mycoplasma* [53,125,107], ceea ce corespunde datelor prezentate de Ovseannikov D. (în 24,7%), care arată că în această perioadă, la 66% copii au fost diagnosticați anticorpi antimicoplasmici și 20% din copiii cu exacerbări ale astmului bronșic și infecție micoplasmică au necesitat spitalizare [28]. Conform altor studii, numai în 2-4% cazuri infecția micoplasmică este implicată în accesele astmului bronșic, cel mai frecvent agentul patogen al exacerbărilor fiind un virus respirator. Copiii cu bronșite obstructive recurente sunt infectați cu *Mycoplasma pneumoniae* în proporție de 85% [176].

Unele studii științifice din literatura de specialitate indică, că infecția micoplasmică cu *M.pneumoniae* se întâlnește la 53% copii cu astm bronșic și la 28% din cei care realizează bronșite obstructive, iar *Mycoplasma hominis* în 55% cazuri de astm bronșic și 67% de bronșite obstructive [114,141,217].

M.pneumoniae, *M.hominis* posedă proprietăți de a induce inflamație în sistemul respirator cu caracteristici de perpetuare, cronicizare, hiperreactivitate bronșică și sensibilizare alergică a organismului, în special, al copilului [63].

Conform diferitor cercetări în respirologia pediatrică, numărul copiilor cu astm persistent moderat și infecția micoplasmică este mai mare, comparativ cu numărul copiilor cu astm persistent ușor [193]. Prezența infecției atipice cu *Mycoplasma* se caracterizează prin evoluția ondulantă, mai severă a astmului bronșic, involuția lentă a manifestărilor bronhoobstructive pe fundalul terapiei antiastmatice, iar durata sindromului de tuse se prelungește mai mult de 3 săptămâni, comparativ cu bolnavii de astm bronșic la care infecția micoplasmică nu este confirmată prin cercetări etiologice [209,217,35].

1.3. Caracteristicile reacțiilor imune specifice ale infecției micoplasmice

În momentul adsorbției micoplasmei pe suprafețele epiteliului din căile respiratorii ale copilului, sistemul imun răspunde prin sinteza anticorpilor specifici [199]. *Mycoplasma pneumoniae* conține antigeni proteici și glicolipide care stimulează răspunsul imun la indivizii infectați. Proteina P1 este „proteina-țintă” care induce producerea anticorpilor la infectarea cu *Mycoplasma*. În baza metodelor serologice de diagnostic (*ELISA*) se efectuează identificarea anticorpilor la proteina P1 [109].

După infectare, sistemul imun al organismului începe cu sinteza anticorpilor, nivelul maxim al cărora este atins după a 3-6 săptămână, care apoi se reduce treptat pe parcursul lunilor, chiar și anilor [140,180]. La prezentarea antigenului infecțios răspunsul primar antiinfecțios al

macroorganismului este sinteza imunoglobulinei M (IgM) specifice antimicoplasmice IgM, care are masa 1000 kDa, apare în serul sangvin pe parcursul primei săptămâni de boală și aproximativ cu 2 săptămâni mai înainte de IgG specifică antimicoplasmică.

Titrele pozitive de anticorpi specifici antimicoplasmici sunt într-o relație cu durata maladiei infecțioase: în prima săptămână de boală (zilele 1-6) varietatea titrelor specifice antimicoplasmice constituie 7-25%, ulterior se determină creșterea anticorpilor – în a 2-a săptămână au variațiile 31-69%, iar rata de seroconversie a IgM specifice în faza acută (primele 1-2 săptămâni) a bolii este de 50% [13]. Deci, prezența numai a IgM specifice poate fi considerată un identificator al infecției atipice acute cu *Mycoplasma* [29,79,165,198,175].

Răspunsul umoral primar la *Mycoplasma* este formarea aglutininelor reci în cca 50% cazuri, de facto prezentată prin IgM specifică. Aglutininele reci apar la sfârșitul primei săptămâni și dispar peste 2-3 luni [175]. Formarea lor are mai multe explicații. Conform primei teorii, în infecția micoplasmică aglutininele reci sunt produse ca rezultat al alterării antigenice a eritrocitelor. A doua teorie explică aglutininele reci ca fiind rezultatul reacției încrucișate de formarea autoanticorpilor contra I antigen al eritrocitelor umane [30].

Ultima teorie, contemporană de formare a aglutininelor reci prevede, că în timp ce *M.pneumoniae* se fixează pe epiteliul tractului respirator, se eliberează peroxidul de hidrogen, care produce hemoliza membranelor eritrocitare și adsorbția eritrocitară [180,175].

Determinarea acestor autoanticorpi este cea mai simplă metodă, dar nu este un indicator foarte sensibil, deoarece aglutininele reci pot fi majorate și în alte infecții (infecția cu virusul Epstein-Barr, infecția cu CMV, *Kl.pneumoniae*) și sunt prezente numai în 50-60% cazuri ale infectării cu *Mycoplasma* [79,175]. IgG specifică antimicoplasmică, de obicei, nu se determină în ser în prima săptămână a procesului infecțios, nivelul ei se majorează treptat, pe parcursul bolii, la a 10-a zi a acestei perioade de boală se inițiază formarea anticorpilor specifici din clasa imunoglobulinei G, cu masa moleculară de 180 kDa, iar valorile maxime se înregistrează în săptămână a 5-a după debutul bolii. IgG specifică antimicoplasmică poate persista în organismul copilului câțiva ani după infecția acută cu acest germen [79,105,175,198].

Rolul protectiv al valorilor crescute ale anticorpilor specifici antimicoplasmici ai clasei IgG a fost demonstrat în studiul efectuat de Koroleva E., 2003. Conform acestui studiu la copii cu infecție bronhopulmonară micoplasmică se determinau forme severe de boală cu evoluția trenantă în cazul titrului de anticorpi IgG scăzut și, din contra – în cazul nivelului anticorpilor IgG specifice majorate evoluția bolii a fost benignă: febra, sindromul toxic nu aveau manifestări pronunțate [209].

Așadar, sinteza IgG specifice este o continuare a răspunsului specific la infecția micoplasmică, nivelul IgG devine constant pe parcursul următoarelor 3-4 săptămâni de boală, chiar și până la însănătoșire completă [198,183]. IgA specifică antimicoplasmică este un indicator al infecției recente la toate grupele de vârstă. IgA specifică este sintetizată în debutul bolii, atinge valori maxime rapid și descrește mai devreme comparativ cu IgM și IgG [180]. Funcția anticorpilor clasei IgA este stimularea fagocitozei *M.pneumoniae*, blochează absorbția micoplasmei pe celulele epiteliale respiratorii, și producerea substanțelor toxice [213].

Infecția micoplasmică nu are semne clinice distinctive, de aceea pacientul ca regulă nu va fi examinat la prezența infecției micoplasmice prin metode serologice în primele săptămâni de maladie infecțioasă respiratorie, deci posibilitatea depistării anticorpilor specifici clasei IgM este foarte mică, iar prezența IgG în titrul diagnostic poate preciza diagnosticul infecției micoplasmice [198].

Deși *M.pneumoniae* poate fi detectată antigenic în exsudate respiratorii, toate testele utilizate în acest scop (colorația imunofluorescentă directă, teste imunoenzimatic) sunt insuficient de sensibile. Din acest motiv, diagnosticul de laborator al infecției se face în mod uzual prin teste serologice [66,78,86].

Interpretarea rezultatelor serologice ale răspunsului imun specific la infecția *Mycoplasma*:

- în cazul cercetării imunoglobulinelor serice specifice IgM, IgG, IgA la infecția *Mycoplasma* cu rezultate negative – nu este diagnosticată infecția micoplasmică, statusul serologic este negativ;
- pentru situațiile de cercetare imunoserologică când toate subclasele de imunoglobuline specifice IgM, IgG, IgA sunt apreciate la valori pozitive – este diagnosticată o infecție curentă cu *Mycoplasma*;
- în cazul când IgG este pozitivă la *Mycoplasma*, iar nivelul seric al imunoglobulinelor IgM, IgA prezintă valori negative – este constatată o seroprevalență sau poate fi vorba de o infecție recentă, fapt care impune o retestare în dinamică a acestui parametru pentru confirmare sau excludere a infecției cu *Mycoplasma*;
- în cazul când nivelul seric al IgA și IgG la *Mycoplasma* atinge valori diagnostice pozitive, iar titrul IgM se instalează la nivel subdiagnostic – poate fi o suspexie de o infecție curentă, sau o reinfecție cu *Mycoplasma* [13,178,227,212].

Un alt procedeu explorativ de diagnostic imunologic al infecției micoplasmice este metoda de fixare a complementului (RFC), care a fost cea mai pe larg folosită în anii precedenți pentru diagnosticul infecției virale și unicul test pentru aprecierea anticorpilor specifici antimicoplasmici. Prin această metodă se apreciază anticorpii clasei IgM, de aceea procedeu diagnostic se limitează

cu debutul bolii [78,178]. Este metoda cu o sensibilitate și specificitate joasă, condiționată de prezența glicolipidului utilizat în metodă ca antigen, care poate produce reacții încrucișate, deoarece este prezent la un număr mare de agenți patogeni, cum ar fi germenii bacterieni streptococii, *St.aureus*, la unele plante și în țesuturile organismului uman [78,175,178].

Metoda culturală pentru diagnosticul etiologic al infecției cu *Mycoplasma* are o specificitate maximală și atinge valori de 100%, dar necesită echipament explorativ special, medii culturale specifice (medii care fermentează glucoza, în colonii absoarbe eritrocite, reduce tetrazolium, aflându-se în condiții aerobe sau anaerobe). Un alt inconvenient al metodei culturale este că creșterea microorganismului poate dura de la 7 zile până la 5 săptămâni, fapt care reduce aplicabilitatea practică a investigației, dar această tehnică rămâne utilă pentru cercetări științifice [175,147,154].

Dacă anterior cercetătorii utilizau doar metoda culturală în diagnosticul infecției micoplasmice, actualmente se face accentul pentru utilizarea metodelor contemporane – diagnosticul imunologic, cercetările imunochimice și metodelor genetice pentru depistarea și confirmarea infecției micoplasmice în programele de cercetare științifică dar și cu aplicabilitate pentru practica medicală. Scopul acestor metode contemporane este de a prezenta rapiditatea, corectitudinea, siguranța rezultatelor în diagnosticul etiologic al infecțiilor cu *Mycoplasma* [230].

Cel mai frecvent utilizată metodă de diagnostic etiologic este reacția imunoenzimatică (ELISA), care permite depistarea cantităților mici de anticorpi antimicoplasmici ale claselor de imunoglobuline A, IgM, IgG, este înalt specifică (95%), cu sensibilitate 92%, care variază în dependența de stadiul bolii [79,100,103, 175,156].

PCR este o metodă cu specificitatea de 100%, care contribuie la identificarea unor locusuri ADN al micoplasmiei, ceea ce permite cu cercetudine confirmarea diagnosticului etiologic la infecției micoplasmice [107,116,186,194,215]. PCR este o tehnică explorativă rapidă, determină prezența infecției în stadiile precece a procesului infecțios-inflamator, dar această metodă de laborator are și unele dezavataje: este o metodă cu costuri exagerate, sunt posibile reacțiile fals- pozitive, fals-negative, prin care se reduce specificitatea diagnosticului etiologic, determină numai prezența materialului *M.pneumoniae* în substratul studiat, dar nu răspunde la întrebare despre viabilitatea microorganismului, stadiul acut sau cronic, infectare sau persistența microorganismului [101,130,196,220].

Rezultatul negativ al PCR poate fi explicat prin colonizare neînsemnată a mucoasei orofaringeale [220]. Aplicarea metodei PCR prin colectarea frotiului din faringe, permite de a stabili, în unele cazuri, colonizarea cu *Mycoplasma hominis* a căilor respiratorii superioare – la 30% copii cu tonzilitate cronice [104,219].

Diagnosticul etiologic al infecției cu *Mycoplasma spp.* poate fi stabilit cu utilizarea metodelor serologice și reacției de polimerizare în lanț prin aplicare într-un complex, astfel majorând procentul de identificare a etiologiei procesului infecțios bronhopulmonar cu implicarea *Mycoplasma* [44,120,131,169]. Diagnosticul cu specificitatea înaltă și siguranța rezultatelor va asigura controlul infecției, profilaxia apariției complicațiilor atât din partea sistemului respirator cât și a celor extrapulmonare [230].

1.4. Particularitățile răspunsului imun umoral și ale citokinelor proinflamatorii în infecția cu *Mycoplasma* la copii cu maladii ale sistemului respirator

Infecția micoplasmică poate induce o anergie imună tranzitorie în stadiul acut al infecției și lipsa creșterii titrului de anticorpi specifici [32]. Pentru eliminarea micoplasmei este necesară activarea compensatorie a imunității umorale. Veriga principală a patogeniei în afecțiunile pulmonare este dereglarea între imunitatea celulară și umorală, ceea ce determină o reacție inflamatorie imperfectă.

Dezvoltarea evolutivă a sistemului imun la copii în relație cu perioadele de vârstă traversează următoarele etape de maturare [199,207], care se caracterizează prin particularități ale reactivității imunologice și reacțiilor imune specifice la infecțiile cu germeni atipici:

- prima perioadă critică – perioada nou-născutului, care se caracterizează prin imunitatea pasivă (anticorpi materni);
- a doua perioadă – vârsta de 3-6 luni – răspunsul imun la infecție se dezvoltă prin sinteza anticorpilor IgM, dar nu se instalează o memorie imunologică. Sinteza anticorpilor materni diminuează pe parcursul primelor 6 luni, apare sinteza *de novo* a imunoglobulinelor [2,16,65];
- a treia perioadă – vârsta de 2-3 ani – începe sinteza IgG specifice, iar sinteza anticorpilor IgA rămâne inefficientă, fapt care determină un risc înalt de infecții recurente;
- a patra perioadă – vârstă de 6-7 ani – nivelul IgM și IgG corespunde proceselor de imunosinteză cu valori corespunzătoare nivelului imunoglobulinelor maturilor, dar nivelul seric al IgA rămâne scăzut; sinteza serică a IgE atinge valori maxime;
- a cincea perioadă critică – vârstă de 12-15 ani – perioada restructurării hormonale, care determină o reducere a producției nivelului seric al IgE; pe fondul stimulării hormonilor sexuali, caracteristice perioadei de adolescență, se inhibă lanțul celular al imunității [16,199].

Luând în considerare prezența imaturității sistemului imun în diferite perioade de vârstă ale copilăriei, particularitățile infecției cu *Mycoplasma pneumoniae* (poate fi prezentă atât intracelular, cât și extracelular) favorizează un dezechilibru al factorilor imunității celulare și umorale la copil [158,206,212,213,221].

Severitatea infecției cu *Mycoplasma* este în dependență de complexitatea diverselor mecanisme din partea factorului infecțios, ca virulența microorganismului (*M.pneumoniae*, *M.hominis*), dar și reacțiilor sistemului imun a macroorganismului către *Mycoplasma*, polarizarea răspunsului subpopulațiilor limfocitare Th1 în Th2, generarea proceselor alergice [156]. În același timp, *Mycoplasma* determină dezlăsură integrității mucoasei bronhiilor, ce poate facilita penetrarea alergenelor în mucoasa bronhiilor [190].

Mycoplasma pneumoniae produce nu numai deteriorarea epiteliului bronhial și alveolar, dar și favorizează dezvoltarea reacțiilor imunomorfologice în țesutul pulmonilor. Activarea mecanismelor imune celulare este stimulată în momentul adsorbției micoplasmei pe suprafețele epiteliului cilindric bronșic și alveolar, dezvoltării reacției încrucișate a anticorpilor față de organele-țintă [156,213].

Există ipoteze, că pacienții cu imunodeficiențe umorale devin purtători ai *M.pneumoniae* sau au predispoziție la epizode repetate de pneumonii cu *M.pneumoniae*. Cele expuse anterior indică, că imunitatea umorală are un rol protectiv contra infecției cu *Mycoplasma* [145].

Lipoproteinele produse de diferite specii a *Mycoplasma* au potențial inflamator prin inducerea producerii hemokinelor, care stimulează migrarea limfocitelor și neutrofilelor în pulmoni [156]. Așadar, lipopeptidul-2 macrofag-activat, induce sinteza citokinelor și hemokinelor de macrofage, ulterior sunt recrutate celulele sistemului imun, inclusiv celulele T, ceea ce are ca rezultat persistența producerii citokinelor care sunt implicate în răspunsul inflamator în infecția micoplasmică [95].

M.pneumoniae induce activarea limfocitelor, se dezvoltă reacția de sensibilizare de tip întârziat. Infecția micoplasmică condiționează dezvoltarea hiperreactivității bronșice, demonstrată în experimente pe șoareci de R. Hardy [66]. În astmul bronșic la pacienții infectați cu micoplasme se determină anticorpi specifici tip IgE cu valori majorate [208,217]. Iar pe de altă parte, conform altor surse bibliografice, 30% cazuri de maladii atopice evoluează cu concentrații normale ale IgE seric cu mecanisme nonatopice. Se presupune, că hiperreactivitatea bronșică poate fi cauzată de inflamația de tip celular cu eliberarea citokinelor locale fără mecanisme imunologice IgE dependente [109,198,204].

Ovseannikov D. în studiul său a demonstrat că la copiii cu astm bronșic fără infecția micoplasmică nivelul seric al IgE totale era în limitele normativelor de vârstă, iar la copii cu astm bronșic și infecția micoplasmică valorile IgE totale erau de 10 ori mai mari, comparativ cu nivelul seric IgE normale. Valorile individuale în grupul copiilor cu astm *Mycoplasma*-pozitiv indică o hiperproducție de IgE [217].

Răspunsul IgE-mediat este o parte din răspunsul imun la agenții infecțioși în cadrul unor boli de etiologie infecțioasă. *Mycoplasma* poate induce o anergie imună tranzitorie în stadiul acut al procesului inflamator infecțios [163]. Pentru eliminarea calitativă a micoplasmei este necesară activarea compensatorie a imunității umorale a organismului copilului.

În studiul său Musalimova G. a demonstrat că în infecția micoplasmică la copii pneumonia evoluează cu activarea compensatorie a imunității umorale prin creșterea nivelelor serice al IgM și CIC, totodată în cazul copiilor cu pneumonii bacteriene (de etiologie non-micoplasma) nivelul IgM și CIC este micșorat, iar concentrația imunoglobulinelor claselor IgA și IgG nu diferă de nivelul seric al imunoglobulinelor copiilor sănătoși [212].

Aceste rezultate diferă de datele raportate de Iwona Stelmach [163], care a prezentat că pe parcursul unui an după suportarea infecției micoplasmice nivelele serice al imunoglobulinelor G, M nu au crescut comparativ cu valorile imunoglobulinelor la copiii *Mycoplasma*-negativi, ceea ce diferă de studiul efectuat de Shimizu T. [158] – în reevaluarea nivelelor imunoglobulinelor A și M prin care s-a constatat majorarea lor în perioada de reconvalescență, la fel era mărit și nivelul seric al IgE, care ulterior se reduce cantitativ [163].

Caracteristica fenomenelor inflamatorii în cadrul infecției respiratorii micoplasmice

Funcționalitatea diferențiată a celulelor imune în perioadele timpurii ale copilăriei are un rol important în fiziologia sistemului imun, în eradicarea agenților patogeni implicați în procesele infecțioase [65].

Totodată în perioada neonatală a fost demonstrată ineficiența răspunsului imun T-celular, ceea ce este în legătură directă cu imaturitatea fiziologică a sistemului imun în aceste perioade de vârstă a copilului. Menționăm, că perioadele sugarului, copilului de vârstă fragedă se caracterizează prin expunerea la mai mulți factori infecțioși, ceea ce determină o stimulare a maturizării proceselor imune de protecție și achiziționarea imunității specifice la o varietate mare de agenți infecțioși. Acest proces va dura până la momentul dezvoltării suficiente a răspunsului imun specific al copilului [65,111].

Cercetarea nivelului citokinelor este importantă pentru a înțelege patogenia, complexitatea reacțiilor imune exercitate la pacienții cu diferite infecții, o abordare complexă a stării pacientului, pentru a aplica un tratament complex [84].

Nivelul citokinelor reflectă acțiunea factorilor de protecție ai organismului, activitatea și funcționalitatea curentă a statutului imun. Celulele Th1 produc γ -interferonul, IL2, *tumor-necrosis factor*, care au un rol important de protecție antiinfecțioasă [66,97]. Celulele Th2 sintetizează IL4, IL5 și IL10 – mediatorii inflamației alergice, imunității umorale – stimulează sinteza de anticorpi

[1,2,207]. Răspunsul imunocelular de tip Th1 sau de tip Th2 determină răspunsul imun final, iar disbalanța dintre aceste două tipuri de subpopulație rezultă în dezvoltarea maladiei [2].

De remarcat, că într-un studiu științific Alibekova [197] a demonstrat scăderea nivelului interleuchinei 4 în primele zile de boală a sistemului respirator determinată de infecția micoplasmică și majorarea sintezei mediatorilor imunității umorale. Așadar, infecția bronhopulmonară micoplasmică este caracterizată prin stimularea și producerea citokinelor proinflamatorii cu inhibarea sintezei citokinelor antiinflamatorii, precum și scăderea IFN- γ [197,220].

Interleuchina-2 este citokina principală implicată în declanșarea unui răspuns eficient al sistemului imun, fiind și factorul esențial al reglării răspunsului imunologic. IL2 are un rol important în următoarele mecanisme imunologice: stimulează activitatea limfocitelor CD4 și CD8; contribuie la eliberarea IFN- γ , stimulează proliferarea și creșterea limfocitelor B, în urma acestei reacții sunt sintetizați factorii imuni umorali (IgA, IgM, IgG), se stimulează producerea interleuchinelor IL4, IL5, IL6; în urma stimulării monocitelor, celulelor NK crește activitatea citotoxică a acestora [16].

Interleuchina-4 joacă un rol importat în procesele de reorientare a sintezei IgM spre producerea reaginelor IgE, care sunt markerii fenomenelor atopice. Interleukina-4 de asemenea inhibă eliberarea interleuchinelor IL-1, IL-12. Alte proprietăți ale interleukinei-4 condiționează reducerea sintezei gama-interferonului, prostaglandinelor, IL1, deci este o citokină cu proprietăți antiinflamatorii [16,85,200]. IL-4 induce diferențierea subpopulației limfocitare Th1 în limfocite mature de tip Th2. Raportul dintre Th1/Th2 regulează sinteza IgE prin următorul mecanism: IL-4 determină prin mecanismul *switch* producerea anticorpilor IgE, iar IFN- γ inhibă acest mecanism [192].

Conform studiului prezentat de Young în infecția respiratorie cu *M.pneumoniae* predomină răspunsul Th2 comparativ cu pacienții cu pneumonii de etiologie pneumococică, astfel este stimulată producerea IgE, în același timp crește raportul IL4/IFN- γ , la fel condiționând majorarea nivelului seric al IgE [192]. Aceleași rezultate au fost obținute și în studiul Koh Y.[85].

M.pneumoniae stimulează prin celulele mastocitare sinteza de IL4. Producerea citokinelor de către celulele mastocitare depinde de următoarele particularități ale microorganismului: prezența acidului sialuric și a organelor de adeziune P1. Conform datelor din studiul Koh Y. [85], la copiii cu pneumonie micoplasmică, comparativ cu cazul copiilor cu pneumonii de altă etiologie, a fost diagnosticată o hiperproducție în lavajul bronhoalveolar a IL4 în cadrul infecției micoplasmice, ceea ce sugerează că în infecția micoplasmică predomină răspunsul Th2, o condiție favorabilă pentru hiperproducția IgE [85,156,179].

Pneumoniile induse de infecția micoplasmică evoluează cu o reacție inflamatorie inertă a interleukinei IL-2, ceea ce ar sugera o ineficiență a mecanismelor imunologice celulare T-mediate la copii din aceste studii [46,212].

1.5. Conduita terapeutică a infecției micoplasmice respiratorii la copii

Complexitatea efectelor produse de *Mycoplasma* asupra sistemului respirator și a organismului în întregime au impus studierea acestei infecții cu mai mult de 6 decenii în urmă pentru elaborarea unor metode eficiente de tratament cu acțiune asupra verigilor etiologice ale procesului patologic. În anii 1960 au existat opinii, că această infecție nu necesită implicări terapeutice speciale, deoarece este o infecție cu caracter autolimitat, evoluție benignă cu sau fără administrare de tratament antibacterian [66,175,179,180].

Ulterior în cadrul unor cercetări științifice extinse s-a demonstrat, că tratamentul antibacterian cu remedii etiotrope țintite al infecției respiratorii cu *Mycoplasma* reduce durata sindroamelor clinice și micșorează morbiditatea prin pneumonie [129].

În același timp, a fost prezentat de Izumikawa K. un studiu, în care au fost descrise 52 cazuri de pneumonie de etiologie *M.pneumoniae* cu o evoluție fulminantă, în perioada din septembrie 1979 până februarie 2010, când nu au fost prezenți factorii de risc pentru o evoluție fulminantă a pneumoniilor. Autorul a demonstrat în cadrul acestui studiu, că realizarea tratamentului antibacterian inadecvat poate fi un factor de risc pentru dezvoltarea evoluției severe a infecției micoplasmice respiratorii [71].

În practica pediatrică sunt înaintate condiții speciale în selectarea tratamentului cu preparate antibacteriene: inofensivitatea, interacțiunea cu alte medicamente, comoditatea administrării.

Cel mai frecvent utilizat remediu antibacterian în tratamentul infecției atipice la copii era până nu demult eritromicina, actualmente însă există o nouă clasă a macrolizilor cu proprietăți farmacologice îmbunătățite, toleranță bună, posologie comodă (1 sau 2 ori/zi) [210].

Durata și eficacitatea tratamentului antibacterian în infecția cu *Mycoplasma spp*, indiferent de clasa preparatelor macrolide, se bazează pe ameliorarea manifestărilor clinice, datelor obiective și nu pe persistența titrelor de anticorpi specifici. Deoarece anticorpii din clasa IgM, IgG pot persista până la câteva luni, iar IgG chiar și ani după suportarea infecției micoplasmice [208]. Reieșind din cele expuse anterior, într-un studiu efectuat de Sokolovskaea V., 2012, a propus de a utiliza ca criteriu de eficacitatea tratamentului infecției micoplasmice dinamica pozitivă atât a manifestărilor clinice, cât și a modificărilor imunologice sistemice [224].

Există opinii controversate despre antibioticoterapia de profilaxie în familii, în instituțiile preșcolare, preuniversitare în timpul picului de îmbolnăvire cu agenți atipici, fiind necesar a lua în considerare dezvoltarea antibioticorezistenței, reacțiilor alergice etc. [78,118].

Unele studii [60] au demonstrat, că persoanele dintr-o familie, după contact, în proporție de 39% se infectează, dar marea majoritate sunt asimptomatice. Totodată indicele de infecție acută micoplasmică a constituit 30 cazuri [175,179].

Este în discuție utilizarea antibioticoterapiei în astmul bronșic, care are în calitate de factor trigger infecția cu *Mycoplasma*. Există studii care demonstrează, că în cazul ineficienței controlului astmului bronșic și confirmării agentului infecțios micoplasmic este necesară asocierea tratamentului de bază a astmului bronșic cu antibiotice din grupul macrolidelor, uneori în combinație cu remedii imunomodulatoare [142,212,217].

În studiile efectuate de S.Esposito, Hamitov [46] au fost demonstrate efectele benefice ale macrolidelor contemporane (azitromicina, claritromicina) asupra evoluției astmului bronșic prin reducerea recurențelor de *wheezing*, ameliorarea calității vieții, reducerea episoadelor diurne și nocturne ale acceselor astmului bronșic.

Azitromicina posedă proprietăți imunomodulatoare și antiinflamatorii prin acumularea în neutrofile și macrofage, ulterior prin stimularea degranulării neutrofilelor și exploziei respiratorii, reducerea migrării transendoteliale a neutrofilelor, eozinofilelor, monocitelor, activarea *clearance*-ului mucociliar, reducerea secreției mucusului de către celulele caliciforme, micșorarea obstrucției și secreției bronșice, care se datorează blocării canalelor de Cl^- și H_2O . Recent, au fost demonstrate și proprietățile antiinflamatoare ale azitromicinei, realizate prin inducerea apoptozei, supresiei IL-8, TNF- α [22,24,210,223].

Diminuarea reacțiilor inflamatorii pe fundalul medicației cu macrolide este determinată și de eradicarea agentului patogen, prin care este favorizată reducerea producerii IL-8 și stimularea apoptozei neutrofilelor [22,24,210,223]. Azitromicina acționează asupra proprietăților de virulență a micoplasmei (producerea proteinelor) [148].

1.6. Concluzii la capitolul 1

1. În final, putem concluziona că structura morfologică și particularitățile genetice ale infecției *Mycoplasma spp.* derterminează o relație unică a microorganismului cu celulele-gazdă, manifestându-se printr-o evoluție "atipică", semnele clinice, datele radiologice poartă un caracter orientativ în suspectarea pneumoniei de etiologie micoplasmică, iar în asocierea cu infecția bacteriană – apare un simptomocomplex foarte variat. Aceste particularități fac

diagnosticul infecției respiratorii micoplasmice dificil, ceea ce argumentează efectuarea investigațiilor serologice specifice.

2. Fiecare metodă de diagnostic are atât avantaje cât și dezavantaje. Există dificultăți în diagnosticul timpuriu al infecției *M.pneumoniae*, *M.hominis*: tabloul clinic orientativ, modificările radiologice sugestive impun efectuarea metodelor de diagnostic specific, ceea ce ar permite inițierea tratamentului la timp, pentru prevenirea dezvoltării unor complicații sau apariției afectării multisistemice.
3. Infecția micoplasmică evoluează cu anergia temporară a imunității, ceea ce își are expresia în modificările nivelurilor imunoglobulinelor, complexelor imunocirculante. Citokinele inflamatorii sunt implicate cu rol important în fenomenele patogenice din pneumonii, determină intensitatea, calitatea și evoluția proceselor infecțioase.
4. Generalizarea informației cu referință la conduita terapeutică în infecțiile micoplasmice respiratorii la copii permite de a recomanda, în cazul copiilor cu pneumonii comunitare, *wheezing* necontrolat efectuarea unor cercetări imunologice pentru excluderea infecției micoplasmice și aplicarea tratamentului antibacterian diferențiat cu macrolide în infecțiile cu *Mycoplasma*.

2. METODOLOGIA CERCETĂRII

2.1. Metoda de formare și selectarea materialului de studiu

Pentru realizarea scopului și obiectivelor propuse, cercetarea noastră a preconizat proiectarea unui studiu analitic de cohortă prospectiv. Studiul de cohortă se bazează pe includerea unui grup mare de indivizi cu maladia în cauză (uneori fără), care este supravegheată în timp. Supravegherea pacienților incluși în studiu a fost efectuată în diferite perioade de timp, criteriu specific pentru cercetările numite „observaționale prospective” și de importanță în analiza metodelor de diagnostic, tratament. În studiile de cohortă cercetătorii pot să examineze mai mult de o problemă de sănătate care poate fi rezultatul expunerii studiate [4].

Studiul a fost realizat în perioada anilor 2011 – 2012 și a inclus copiii internați în Clinica Pneumologie, IMSP Institutul Mamei și Copilului. Au fost respectate regulile de internare cu deschiderea fișei medicale a bolnavului de staționar (Formularul nr. 003/e-2012. Aprobă de MS al RM nr.426 din 11.05.2012). Documentația medicală, în sine, a cuprins evaluarea datelor anamnestice, antecedentelor personale, examenul clinic, rezultatele investigațiilor paraclinice, bacteriologice, funcționale, radiologice.

Numărul necesar de pacienți [14,20] cu afecțiuni bronhopulmonare acute s-a calculat în baza formulei respective (2.1):

$$n = P (1 - P) (Z\alpha/d)^2 \quad (2.1)$$

unde:

d – distanța sau toleranța – (d=0.05)

(1- α) – nivelul de încredere că valoarea estimată este în cadrul distanței proporției cercetate, pentru 95,0% de veridicitate rezultatelor obținute $Z\alpha=1.96$

P – Conform datelor statistice (Centrul Național de Management în Sănătate, 2011), aceste patologii constituie 30,0% în structura maladiilor aparatului respirator

Întroducând datele în formulă am obținut

$$n = 0.30 \times 0.70 (1.96/0.05)^2 = 323 \text{ copii}$$

Luând în considerare particularitățile de vârstă ale sistemului imun, accentul în cercetare s-a pus pe copiii sub 7 ani, deoarece anume ei sunt mai vulnerabili la acțiunea factorilor infecțioși ambianți. În dezvoltarea sistemului imun al copilului există perioade critice, când el este mai mult predispus la infecții intercurrente. Astfel, până la vârsta de 7 ani copilul trece prin primele 4 perioade critice. Prima perioadă critică este până la ziua a 29-a de viață, când copilul este protejat

în exclusivitate de anticorpii (Ac) primiți de la mamă prin placentă și prin laptele matern. Apoi, la 4-6 luni de viață activitatea imună proprie a copilului este limitată la sinteza de Ac tip IgM, fără dezvoltarea memoriei imune și insuficiența imunității locale (IgA secretorie). Pe parcursul anului doi de viață se menține răspunsul imun insuficient prin Ac IgG și deficitul imunității locale. La 6-7 ani la copii se atestă reducerea cantității absolute și relative de limfocite din sânge, rămâne scăzut nivelul de IgA serice și locale [207].

Utilizând, ca reper rezultatele literaturii de specialitate [14,207], grupul de cercetare a inclus 330 copii sub 7 ani cu afecțiuni bronhopulmonare acute. Eșantionul probabil supus cercetării a inclus un număr puțin depășit, ceea ce influențează pozitiv credibilitatea rezultatelor obținute. Studiul de cohortă este un studiu în care populația studiată este alcătuită din persoane care sunt clasificate ca expuse sau neexpuse la un anumit factor de risc (grupuri de comparare). În elaborarea studiului de cohortă, se cere să expunem clar ipoteza de cercetare și să specificăm relația care se așteaptă să se stabilească între grupurile expuse și problema de sănătate analizată. Astfel, au fost create două loturi de studiu: lotul de bază și lotul martor (control), în funcție de prezența sau absența infecției micoplasmice la acești copii.

Ambele grupuri din studiile de cohortă – lotul de bază și lotul martor – vor trebui să fie urmărite în mod identic pentru a se determina dacă apare rezultatul studiat. Subiecții lotului de control trebuie să fie similari cu lotul de bază, cu excepția faptului că ei nu trebuie să prezinte expunerea studiată [14].

În urma efectuării examenului serologic specific grupul de studiu a fost divizat în lotul de bază, care a inclus 162 copii cu infecția atipică micoplasmică (110 pacienți au fost diagnosticați cu infecția *Mycoplasma pneumoniae*, 52 copii – cu infecția *Mycoplasma hominis*) și lotul control, care a constituit 168 copii cu afecțiuni bronhopulmonare acute dar fără infecție atipică micoplasmică, confirmată prin efectuarea examenelor serologice la serotipurile *M.pneumoniae* sau *M.hominis* studiate în cadrul cercetării.

Criterii de includere în studiu:

- vârsta copiilor sub 7 ani
- pacienți cu afecțiuni bronhopulmonare acute, pacienți cu pneumonie comunitară, bronșită acută obstructivă

Criteriile de excludere a pacienților din cercetare au fost:

- malformații congenitale ale sistemului bronhopulmonar, sistemului cardiovascular, ale sistemului nervos central
- copii mai mari de 7 ani

- pneumonii cu evoluție trenantă
- pneumonii asociate proceselor cronice bronho-pulmonare (fibroză chistică, alveolită fibrozantă, boala bronșectatică, displazia bronhopulmonară).

Copiii din loturile de studiu au fost divizați în 3 subloturi în funcție de vârstă. Au fost utilizate ca reper perioadele copilăriei [6]: până la 1 an (sugar), 1-3 ani (antepreșcolari), 3-7 ani (preșcolari).

Algoritmul studiului de cohortă a fost organizat și realizat conform *designului* prezentat în figura 2.1.

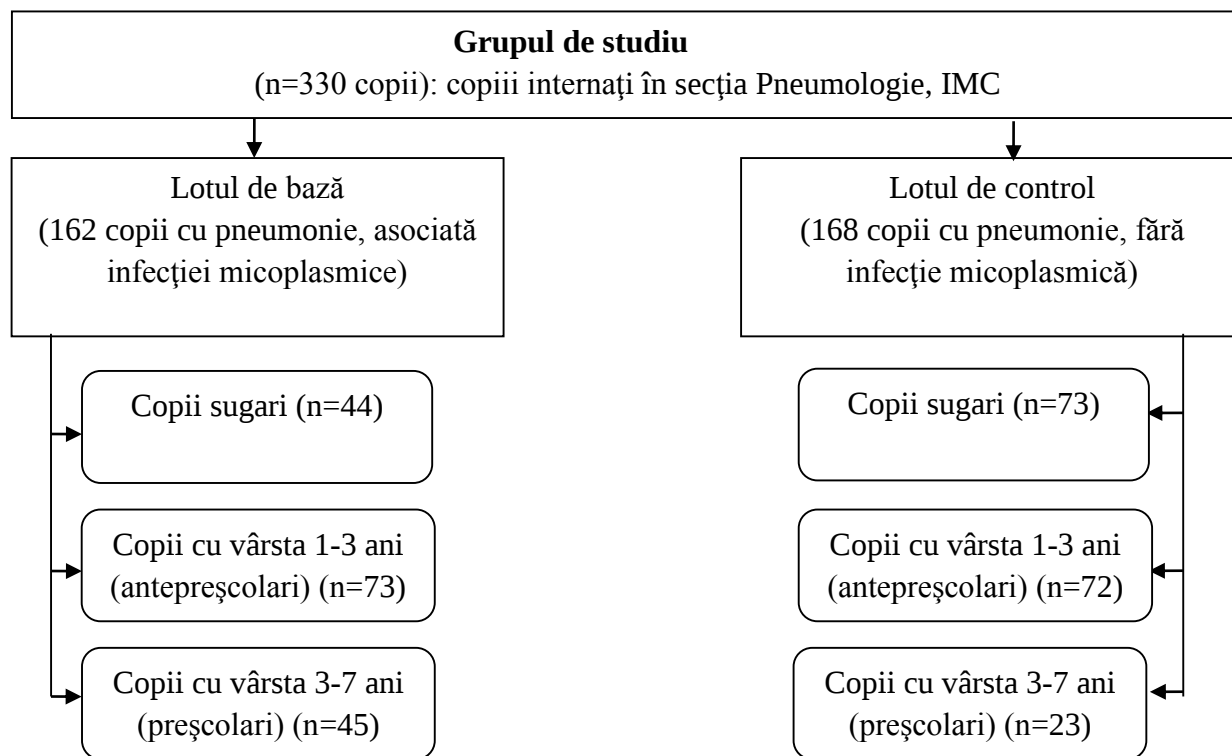


Fig. 2.1 Designul cercetării.

Caracteristica copiilor din studiu este prezentată în tabelul 2.1. Copiii din lotul de bază cu vârsta medie fiind de $2,48 \pm 0,13$ ani dintre care 54,9% erau de gen masculin și 45,1% de gen feminin și copiii din lotul de control cu vârsta medie de $1,78 \pm 0,10$ ani, dintre care 60,1% erau de gen masculin și 39,9% de gen feminin.

Tabelul 2.1. Caracteristica grupului de studiu în funcție de gen și vârstă

Grupul de studiu		162 copii <i>Mycoplasma</i> -pozitivi	168 copii <i>Mycoplasma</i> -negativi
Vârsta medie, ani		$2,48 \pm 0,13$	$1,78 \pm 0,10$
Sex	masc.	89 (54,9%)	67 (39,9%)
	fem.	73 (45,1%)	101 (60,1%)

Studiul de cohortă descrie apariția unui eveniment (boala) în două sau mai multe grupe. Cohortă este un grup de indivizi care au fost alese în baza unor caracteristici comune, la care evenimentele se desfășoară de la expunere către rezultat.

Respectând metodologia studiilor de cohortă cercetarea a fost preconizată a fi realizată în mai multe etape. La etapa I din populația 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 comparații dintre aceste două loturi pentru a evidenția unele particularități clinice și imunologice (Figura 2.2)

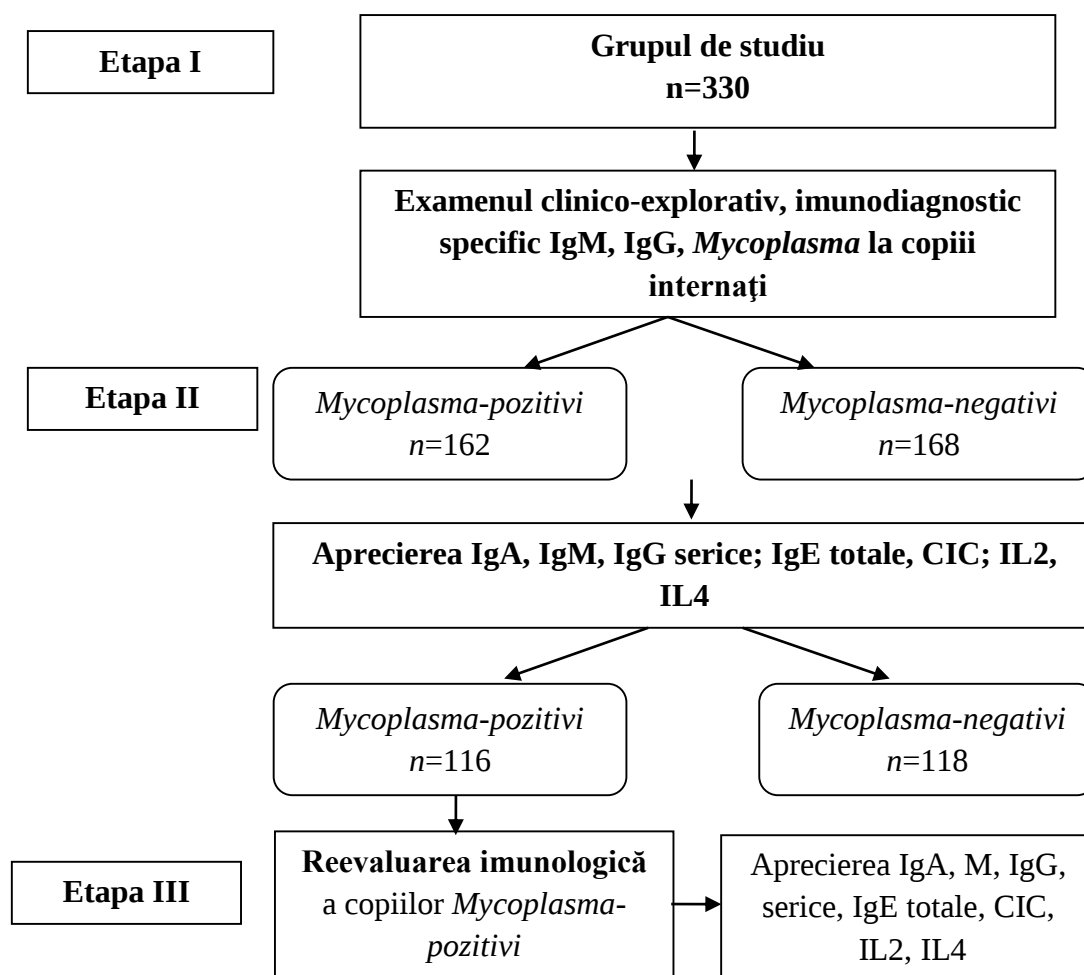


Fig. 2.2 Etapele studiului de cohortă

La etapa a treia s-a inițiat un studiu clinic randomizat în scopul continuității expunerii spre constatarea rezultatului aplicativ la acești copii.

Tabelul 2.2. Caracteristica lotului de bază raportând subloturile conform serotipurilor micoplasmei la sexul copiilor

Grupul de studiu		<i>M. pneumoniae</i> n=110 copii	<i>M. hominis</i> n=52 copii
Sex	masc.	60 (54,5%)	29 (55,8%)
	fem.	50 (45,5%)	23 (44,2%)

În tabelul 2.2 este prezentată caracteristica copiilor din studiu în funcție de factorul etiologic: *M.pneumoniae* sau *M.hominis*. În aceste subloturi este la fel caracteristică predominarea genului masculin față de cel feminin (la copiii cu *M.pneumoniae*: băieți 54,5% și fete 45,5%, și la copiii cu *M.hominis*: 55,8% versus 44,2%, respectiv).

2.2. Metode de diagnostic utilizate în cadrul studiului

La toți copiii incluși în studiu a fost perfectată fișa medicală a bolnavului de staționar, care a inclus informația: acuzele, istoricul bolii (durata bolii, tratamente anterior aplicate), anamneza vieții, inclusiv antecedentele morbide personale, rezultatele examenului obiectiv, rezultatele testărilor paraclinice (citologice, biochimice, imunologice și bacteriologice) și instrumentale radiologice. Pacienții din studiu au fost spitalizați în secția pneumologie al IMSP Institutul Mamei și Copilului: clinica de pneumologie (Șef Clinică prof.universitar, dr. hab. șt. med. S.Șciuca).

A fost confirmat diagnosticul clinic utilizând protocoalele clinice naționale în pediatrie, standarde medicale de diagnostic și tratament [18]. Bronșita obstructivă a fost diagnosticată prin prezența episoadelor de *wheezing* declanșate de factorii infecțioși, mai rar noninfecțioși la copiii mici și de vârstă preșcolară.

Colectarea datelor clinice a fost realizată la prima vizită și a inclus evaluarea simptomatologiei clinice generale (oboseală, febră), bronhopulmonare (caracterul tusei, rinoree, dispnee, sindromul obstructiv), examenul de laborator, imunologic, radiologic.

Volumul examenului de laborator a inclus evaluarea hemoleucogramei, iar în cazul modificării acesteia a fost reevaluată în dinamică, până la normalizarea parametrilor, nivelul transaminazelor serice.

Diagnosticul de bronhopneumonie a fost confirmat prin sindromul de condensare pulmonară cu tuse, tahipnee, tiraj toracic, raluri, opacități la radiografia cutiei toracice.

Examenul bacteriologic al expectorațiilor bronșice

Pentru determinarea factorului etiologic al pneumoniei comunitare au fost cercetate expectorațiile bronșice sau aspiratul faringian colectate matinal, până la dejun și anterior inițierii tratamentului antibacterian.

Examenul microbiologic a fost realizat în laboratorul bacteriologic al IMSP Institutului Mamei și Copilului (Șef secție dna Ludmila Railean), cu utilizarea mediilor nutritive. Depistarea microorganismelor în titru $\geq 10^4$ a fost considerată concentrația diagnostică pentru determinarea etiologiei pneumoniei [202].

Examenul serologic specific al infecției *M.pneumoniae*, *M.hominis*

Pentru evidențierea particularităților clinico-imunologice ale influenței infecției micoplasmice la copiii cu patologie respiratorie au fost efectuate cercetări serologice la prezența infecției atipice *M.pneumoniae*, *M.hominis*, utilizând metodologia *ELISA* [26,138] calitativă cu aprecierea titrului de anticorpi specifici de tip IgM, IgG pentru infecția cu *Mycoplasma hominis* (*Mycoplasma hominis* – IgM (IgG) – ИФА-Бест, Rusia, or.Novosibirsc) și pentru infecția cu *Mycoplasma pneumoniae* (*Mycoplasma pneumoniae* IgM (IgG) – ELISA, Nova Lisa, Germania, or.Dietzenbach), la baza laboratorului științific de microbiologie și imunologie (Șef secție dna Alexandra Gusicova, dr. șt. med.).

Criteriul de prezență al infecției micoplasmice a fost majorarea nivelului de anticorpi specifici din clasa IgM, IgG în comparație cu valorile de referință cut-off mai mult de 10%.

La baza tehnicii stă o înlănțuire de reacții în care primul element anticorpul de tip IgM sau tip IgG, respectiv, este imobilizat pe un suport solid – placa de polistiren, iar al doilea element al reacției la rândul său, anticorpul antiIgM sau IgG, este legat de primul printr-o reacție specifică antigen anticorp. Ultimul element al reacției este un reactiv marcat enzimatic cu peroxidaza în cadrul unui conjugat care se va lega de complexul format dintre primii doi reactanți, tot printr-o reacție imună specifică.

Enzima reținută în godeu acționează degradativ pe un cromogen, incolor (tetrabenzidină). Degradarea substratului de care enzima antrenează oxidarea cromogenului care devine un compus colorat în albastru, ce urmează a fi detectat spectrofotometric la o lungime de undă corespunzătoare cu determinarea densității optice. În acest caz, exista o relație directă între cantitatea de anticorpi din proba și valoarea densității optice în dependența de diapazonul unde.

Determinarea concentrației IgA, IgM, IgG serice

Nivelul seric al IgA, IgM, IgG a fost apreciat prin metoda imunoenzimatică (набор «IgM общий – IgG общий – IgA общий – ИФА – БЕСТ», Rusia, or.Novosibirsc). În studiul nostru a fost utilizată metoda *ELISA* tip „sandwich”. Cantitatea imunoglobulinelor se măsoară în g/L.

Aprecierea nivelului seric al IgE

Unul din cele mai uzuale teste în determinarea stărilor de sensibilizare a organismului este determinarea nivelului seric al IgE. Examinarea nivelului seric al IgE a fost apreciată prin utilizarea

metodei imunoenzimatică ("Decebal-impex", Italia, or.Saronno) – *ELISA* de tip „sandwich”. Valorile IgE totale se înregistrează în ME/mL.

Cercetarea imunoenzimatică pentru determinarea nivelului seric al imunoglobulinelor s-a efectuat cu utilizarea aparatului “Иммунноферментный анализатор Стат Факс”.

Determinarea nivelului CIC

Metoda aprecierii nivelului CIC [181] constă din precipitarea selectivă din ser a complexelor antigen-anticorp cu polietilenglicol, cu aprecierea ulterioară a densității S-precipitatului prin metoda fotometrică. Nivelul complexelor imunocirculante se exprimă în UDO (unități de densitate optică).

Aprecierea nivelului IL2, IL4

Aprecierea nivelului seric al IL2, IL4 s-a efectuat la baza laboratorului Biochimic al USMF “Nicolae Testemițanu” (șef laborator V. Gudumac, dr. hab. șt. med., prof. univ.).

Studiul a fost efectuat în perioada februarie – iunie 2012 și a inclus 39 copii, vârsta pâna la 7 ani (băieți:fete=21:18) cu afecțiuni bronhopulmonare acute (pneumonie, bronșită acută obstructivă). Studiul a preconizat evaluarea primară și repetată peste o lună a pacienților incluși în cercetare. Din numărul total de copii, examenul serologic cu studierea anticorpilor specifici la infecția *M.pneumoniae*, *M.hominis* a confirmat rezultate pozitive în 24 cazuri (lotul de studiu), iar lotul de control rezultate serologice negative la infecția micoplasmică s-au atestat la 15 pacienți. În cadrul studiului noi am utilizat metoda *ELISA* tip „sandwich” (Интерлейкин-2,4-ИФА-Бест, Россия). Valoarea IL2 sau IL4 se exprimă în pg/mL.

Examenul radiologic al cutiei toracice

Examenul radiologic al pacienților s-a efectuat în secția imagistică (șef secție Dani Nicolai, dr. șt. med., conf.univ.) pentru confirmarea diagnosticului de pneumonie, în momentul internării, iar ulterior în funcție de necesitate: o evoluție severă a pneumoniei, în cazul complicațiilor (atelectazie, pleurezie) s-a efectuat radiografia cutiei toracice de control pe perioada internării copilului, cu aprecierea reducerii sau dispariției modificărilor comparativ cu clișeul radiologic de la examinarea precedentă [5].

2.3. Metodele de prelucrare statistică a rezultatelor studiului

Datele colectate în studiu au fost introduse în tabelul electronic prin intermediul programului Microsoft Office Excell 2007. Rezultatele obținute sunt prelucrate la calculator personal cu ajutorul programelor EXCEL, EPI-Info 2007 și prezentate prin diferite tipuri de tabele, grafice și diagrame [8].

Comparația dintre loturi s-a efectuat prin calcularea testului de semnificație „t-Student” și a pragului de semnificație. p – proporția sau cea mai bună estimare despre valoarea proporției cercetate. Semnificația fiind estimată la un $p < 0,05$.

În baza „Tabelului de contingență 2x2” au fost calculați: chi-patrat (X^2), intervalul de încredere (ÎÎ).

Rata (riscul) evenimentului în grupul experimental

- REE – proporția pacienților din grupul experimental la care a survenit evenimentul cercetat

$$REE = a / (a + b)$$

Rata (riscul) evenimentului în grupul de control

- REC , proporția pacienților din grupul de control la care a survenit evenimentul cercetat

$$REC = c / (c + d)$$

Riscul relativ

- RR riscul de a suporta evenimentul de către un pacient din grupul experimental raportat la riscul de a suporta evenimentul de către un pacient din grupul de control. $RR = REE / REC$.

$$RR = a : (a + b) / c : (c + d)$$

Probabilitatea evenimentului în grupul de control

- PEC raportul dintre numărul de persoane din grupul de control care suportă evenimentul către numărul de persoane din acest grup care nu suportă evenimentul. $PEC = c / d$

Probabilitatea evenimentului în grupul experimental

- PEE raportul dintre numărul de persoane din grupul experimental care suportă evenimentul către numărul de persoane din acest grup care nu suportă evenimentul. $PEE = a / b$

Probabilitatea relativă a evenimentului

- PR este o măsură a eficacității clinice a tratamentului. $PRE = PEE / PEC$. $PRE = a : b / c : d$

Determinarea ÎÎ. $\hat{I}\hat{I} = RP^{(1 \pm z / x)}$.

Etapa I

$$X^2 = \frac{(t-1) [(a \times d) - (b \times c)]^2}{n^1 \times n^0 \times m^1 \times m^0}$$

Etapa II.

Pentru 95% de veridicitate $z = 1,96$

Etapa III

$$\hat{I}\hat{I}_{\text{lim. sup.}} = RR^{(1 + z / x)}$$

$$\hat{I}\hat{I}_{\text{lim. inf.}} = RP^{(1 - z / x)}$$

Media aritmetică valoarea medie care se obține din suma valorilor individuale dintr-o colectivitate omogenă, divizată la numărul total de cazuri studiate.

$$M = \frac{\sum V}{n}$$

$\sum$ – simbolul sumării, V – fiecare variabilă, n – numărul de variante

Deviația standard: $\sigma = \pm \sqrt{\frac{\sum d^2}{n}}$

σ – deviația standard, d – M – V, M – media aritmetică, V – fiecare variabilă

Eroarea valorilor medii aritmetice: $\pm m = \frac{\sigma}{\sqrt{n}}$

$\pm m$ – deviația valorii mediei aritmetice, σ – deviația standard

Mediana – valoarea medie care se utilizează în serii mari de valori cu nivele apropiate deci colectivități omogene. Mediana împarte seria de valori în două jumătăți egale.

Moda – valoarea medie corespunzătoare frecvenței maxime a unei serii de distribuții.

Valoarea max – reprezintă cea mai mare valoare înregistrată într-o serie de cazuri

Valoarea min – reprezintă cea mai mică valoare înregistrată într-o serie de cazuri

În crearea graficelor prin programele statistice există șase tipuri de linii de tendință (aproximare și uniformizare) care pot fi adăugate la graficul Microsoft Excel.

Metoda a fost aleasă în funcție de tipul de date. Linia de tendință are o precizie de apropiere maximă a datelor din diagrama, în cazul în care valoarea r^2 este egală sau aproape de 1.

Tipul liniei de tendință **Linear** este bun pentru valoarea care crește sau scade într-un ritm constant. Tipul liniei de tendință **Logaritmice** este utilă pentru a descrie datele care inițial cresc sau scad rapid și apoi obțin treptat stabilizare.

Aproximarea logaritmice utilizează atât valori negative cât și pozitive. Tipul liniei de tendință **Polinomial** este folosit pentru a descrie valorile, alternativ în creștere și în scădere. Este util, de exemplu, pentru a analiza seturi mari de date o valoare instabilă.

Tipul liniei de tendință **Power** este determinat de numărul de extreme (maxime și minime) ale curbei și este util pentru a descrie o magnitudine monoton crescătoare sau descrescătoare uniform.

Utilizarea liniei de tendință **Exponentială** nu este posibilă, în cazul în care datele conțin zero sau valori negative. Este utilă atunci când rata de schimbare a datelor este în continuă creștere.

Modelul de tip MA – **Moving Average** (medii glisante) este folosit ca să se calculeze o serie nouă cu valori obținute ca medie aritmetică a valorilor din seria inițială. Conceptul este un avantaj statistic de bază în analiza tehnică ca un întreg.

A fost apreciat coeficientul de regresie și eficacitatea probei de depistare prin sensibilitate (S_n), specificitate (S_p) [4].

Rezultatele analizei prin specificitate (Sp), ce denotă probabilitatea testului negativ la copiii fără infecție atipică. Un test foarte specific (cu specificitate înaltă), atunci când este pozitiv, confirmă prezența bolii. Sensibilitatea (Sn), probabilitatea testului pozitiv la copiii cu infecție atipică. O sensibilitate foarte înaltă, în condițiile testului negativ, exclude prezența bolii.

2.4. Concluzii la Capitolul 2

1. A fost realizat un studiu de cohortă prospectiv în perioada anilor 2011 – 2012 care a inclus copiii internați în Clinica Pneumologie, din cadrul IMSP Institutul Mamei și Copilului. Au fost cercetați 330 copii cu vârsta sub 7 ani cu afecțiuni bronhopulmonare acute, care au fost divizați în lotul de bază, care a inclus 162 copii cu infecție atipică micoplasmică și lotul martor, constituit din 168 copii, cu afecțiuni bronhopulmonare dar fără infecție atipică micoplasmică.

2. Diagnosticul clinic a fost confirmat în baza protocoalelor clinice naționale în pediatrie, standardelor medicale de diagnostic și tratament. Prezența infecției atipice a fost apreciată utilizând metodologia *ELISA* calitativă cu aprecierea titrului de anticorpi specifici de tip IgM, IgG pentru infecția cu *Mycoplasma hominis* și cu *Mycoplasma pneumoniae*. Testările pentru aprecierea nivelului seric al IL2, IL4 s-au efectuat în laboratorul Biochimic al USMF "N. Testemițanu".

3. Rezultatele obținute au fost prelucrate cu ajutorul programelor EXCEL, EPI-Info 2007.

3. PARTICULARITĂȚILE CLINICE ȘI EXPLORATIVE ÎN INFECȚIA MICOPLASMICĂ LA COPIII CU AFECȚIUNI BRONHOPULMONARE

3.1. Caracteristica generală a grupului de studiu

Oricare pacient, indiferent de vârstă sau sex, care prezintă manifestări de afectare respiratorie, trebuie suspectat de o posibilă infecție cu *M. pneumonia*, *M. hominis*.

Studiul a fost realizat în perioada anilor 2011 – 2012 și a inclus copiii cu vârsta sub 7 ani internați în Clinica Pneumologie, IMSP Institutul Mamei și Copilului. În studiu au fost incluși 330 copii cu pneumonie comunitară. După efectuarea cercetărilor explorative pentru confirmarea serologică a infecțiilor din grupa *Mycoplasma*, din grupul de studiu au fost create două loturi în funcție de prezența infecției respiratorii cu *Mycoplasma*.

Lotul de bază l-au format 162 pacienți cu pneumonie comunitară asociată cu infecția respiratorie atipică (49,1%: 95%CI, 43,6-54,6) și lotul de control – 168 de pacienți (50,9%: 95%CI, 45,4-56,4) cu pneumonie comunitară, dar fără infecție atipică cu *Mycoplasma*, studiată în cadrul cercetării.

Lotul de bază a fost ulterior divizat în subloturi în funcție de serotipurile infecției *Mycoplasma* apreciate în cadrul studiului. Astfel, la 110 copii (67,9%: 95%CI, 60,1-75) a fost confirmată *M. pneumoniae* și la 52 (32,1%: 95%CI, 25-39,9) – infecția *M. hominis*.

Pentru evaluarea interrelațiilor infecției micoplasmice la copiii cu pneumonie comunitară, pacienții din ambele loturi au fost repartizați în grupe de vârstă, conform perioadelor copilăriei [4]: primului an (sugar), de 1 – 3 ani (antepreșcolari), și de 3 – 7 ani (preșcolari).

Incidența infecțiilor respiratorii cu *Mycoplasma pneumoniae* este destul de ridicată în rândul copiilor cu vârste sub cinci ani și la copiii peste 5 ani, precum și rata de spitalizare. Clinic, simptomele respiratorii pot fi absente din antecedentele recente ale pacienților. Aceasta favorizează, în foarte multe cazuri, lipsa vigilenței față de morbiditatea infecției *Mycoplasma pneumoniae* la copii [111].

Mycoplasma hominis este o infecție cu tropism pentru sistemul nefroureteral. Un procent de 6-15% dintre parturiente suferă de infecție cu *Mycoplasma hominis*. Copiii acestor femei se infectează în timpul travaliului și în procent de 15-27% fac infecții ale conjunctivei asociate cu pneumonii postnatale [34].

Acesta a fost punctul de pornire pentru analiza copiilor din loturile de studiu în funcție de grupele de vârstă și frecvența infecției atipice. La 44 copii sugari cu pneumonie comunitară (27,2%; 95%CI: 20,5-34,7) a fost confirmată infecția atipică respiratorie micoplasmică și la 73 copii sugari (43,5%: 95%CI, 35,8-51,3) testele serologice au fost negative pentru această infecție (Figura 3.1).

Copiii antepreșcolari prevalează în lotul de bază, la 73 copii (45,1%: 95%CI, 37,2-53,1), fiind apreciate teste imunologice pozitive pentru infecția micoplasmică și în lotul control la 72 copii (42,9%: 95%CI, 35,3-50,7) care au avut teste imunologice negative pentru această infecție.

La copiii preșcolari infecția micoplasmică este apreciată la 45 copii (27,8%: 95%CI, 21-35,3) în lotul de bază, și cu cea mai joasă frecvență 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 dependență semnificativă $\chi^2=14,2$; $p<0,001$.

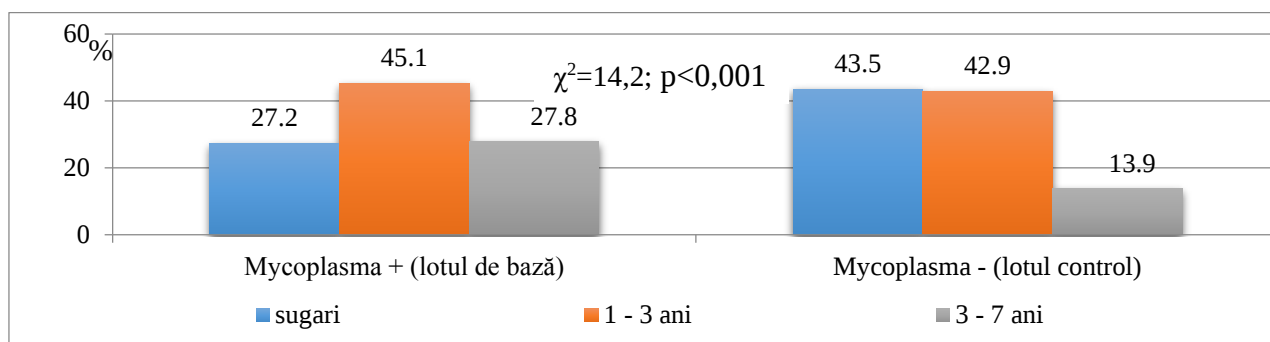


Fig. 3.1. Distribuția pacienților din loturile de studiu în funcție de vârstă (%).

Deci, în lotul de bază infecția atipică micoplasmică s-a constatat cel mai frecvent la copiii de vârstă antepreșcolară – în 45,1% cazuri, iar în loturile de sugari și preșcolari – în 27,2% și 27,8% cazuri, respectiv.

Rezultatele studiului au determinat unele particularități privind vârsta copiilor afectați cu infecția micoplasmică care diferă de rezultatele studiilor internaționale [21,40,106,183]. Tratamentul empiric cu macrolide a fost recomandat copiilor din grupele de vârstă: 1-6 luni și mai mari de 5 ani. Rezultatele studiului nostru ar putea fi utile în actualizarea protocolului național cu modificarea algoritmului de tratament empiric în funcție de vârsta copiilor.

Având în studiu testate două serotipuri ale infecției micoplasmice, ulterior a fost efectuată o analiză în scopul evidențierii interrelațiilor după grupele de vârstă ale copiilor și etiologia infecției atipice (Figura 3.2). Repartizarea copiilor sugari în funcție de serotipul agentului patogen evidențiază o frecvență egală. Astfel, în lotul de bază copii de vârsta sugară, infecția *M.pneumoniae* s-a depistat la 23 pacienți (20,9%: 95%CI, 13,7-29,7), iar infecția cu *M. hominis* la 21 (40,4%: 95%CI, 27-54,9).

Infecția cu *M. pneumoniae* a fost confirmată la 56 copii cu frecvența maximă în 50,9%: 95%CI, 41,2-60,6 cazuri la copiii antepreșcolari din lotul de bază, iar infecția cu *M. hominis* doar la 17 copii în 32,7 %: 95%CI, 20,3-47,1 cazuri.

La copiii preșcolari infecția atipică a fost constatată fără diferențe semnificative în subloturi

la copiii cu pneumonie comunitară. Analiza subploturilor în funcție de etiologia infecției atipice a depistat infecția cu *M. pneumoniae* la 31 copii în 28,2%: 95%CI, 20-37,6 cazuri și la 14 copii în 26,9%: 95%CI, 15,6-41 - *M. hominis*. Corelația dintre etiologia infecției micoplasmice cu grupele de vârstă a copiilor indică o dependență semnificativă $\chi^2=7,5$, $p<0,03$.

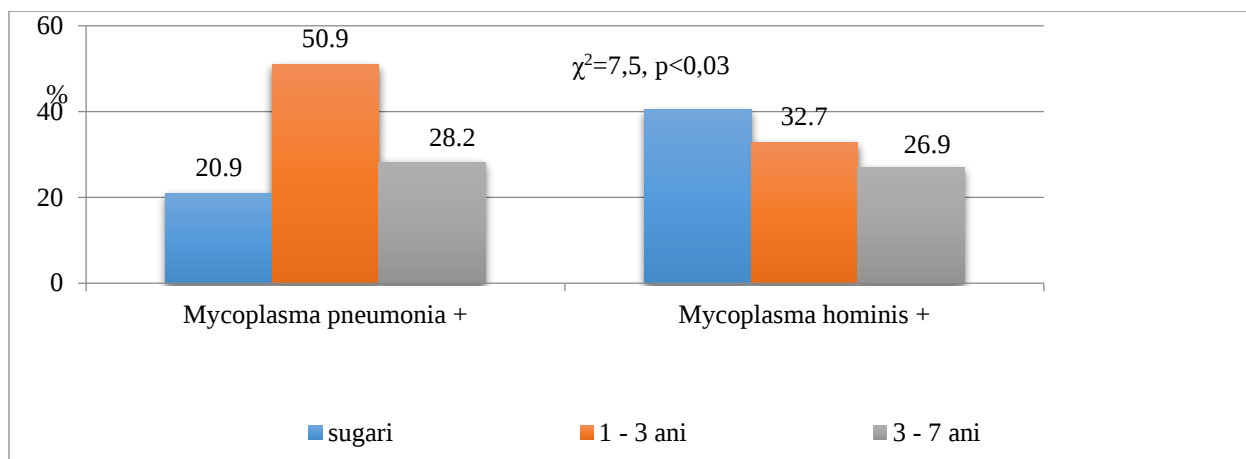


Fig. 3.2. Repartizarea lotului de bază în funcție de etiologie pe grupe de vârstă (%).

Astfel, infecția cu *M. pneumoniae* s-a confirmat mai frecvent la copiii antepreșcolari cu pneumonie comunitară, iar infecția cu *M. hominis* la copiii sugari cu afecțiuni bronhopulmonare acute.

În ambele loturi de studiu prevalează copii de sex masculin (Figura 3.3). Din 161 de copii din lotul de bază cu afecțiuni bronhopulmonare acute asociate cu infecția respiratorie atipică micoplasmică, băieții au constituit 54,9%: 95%CI, 46,9-62,8 și fetele 45,1%: 95%CI, 37,2-53,1. Cu aceeași succesivitate în lotul de control (168 copii) cu afecțiuni bronhopulmonare acute dar fără infecție atipică micoplasmică au fost diagnosticați 60,1%: 95%CI, 52,3-67,6 pacienți de sex masculin și 39,9%: 95%CI, 32,4-47,7 de sex feminin.

Caracteristica lotului de bază raportând serotipurile micoplasmei la sexul copiilor evidențiază prevalența sexului masculin uniform în ambele subploturi (Figura 3.3).

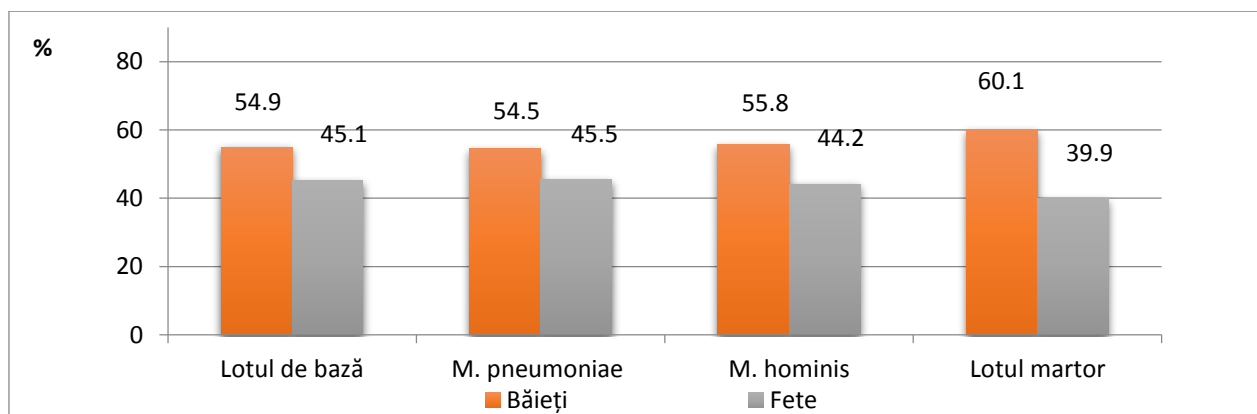


Fig. 3.3 Repartizarea copiilor din loturile de studiu în funcție de gen (%).

Astfel, la copiii cu infecția *M. pneumoniae* băieții constituiau 54,5%: 95%CI, 44,8-64,1, comparativ cu 45,5%: 95%CI, 35,9-55,2 la fete, iar în lotul cu infecția cu *M.hominis* s-a depistat la 55,8%: 95%CI, 30,5-58,7 băieți, comparativ cu 44,2%: 95%CI, 30,5-58,7 cazuri la fete.

Conform distribuției după gen (Figura 3.3, Anexa 1) și subgrupele de vârstă investigate [5], afectarea pulmonară predomina la pacienți de genul masculin la copii sugari, în ambele loturi de studiu (59,09% băieți și 40,9% fete în lotul de bază comparativ cu 75,7% băieți și 24,3% fete în lotul martor). Probabil, particularitățile diferențelor anatomofuncționale ale arborelui bronșic sunt determinate în acțiunea agentului infecțios în populația masculină de vârstă mică [107].

La copiii de vârstă antepreșcolară numărul băieților prezenta o diferență mai puțin exprimată (56,2% băieți și 43,8% fete în lotul de bază comparativ cu 51,4% băieți și 48,6% fete în lotul martor). În grupele de vârstă ale copiilor preșcolari a prevalat sexul feminin (48,9% băieți și 51,1% fete în lotul de bază comparativ cu 39,1% băieți și 60,9% fete în lotul martor).

Nu am constatat vre-o legătură directă între grupele de vârstă și sex la copiii cu afecțiuni bronhopulmonare acute asociate cu infecția micoplasmică $\chi^2=1,02$, $p>0,05$. În schimb, există o corelație între grupele de vârstă și sex la copiii cu afecțiuni bronhopulmonare acute, fără infecție micoplasmică $\chi^2=14,01$, $p<0,001$ (Figura 3.4).

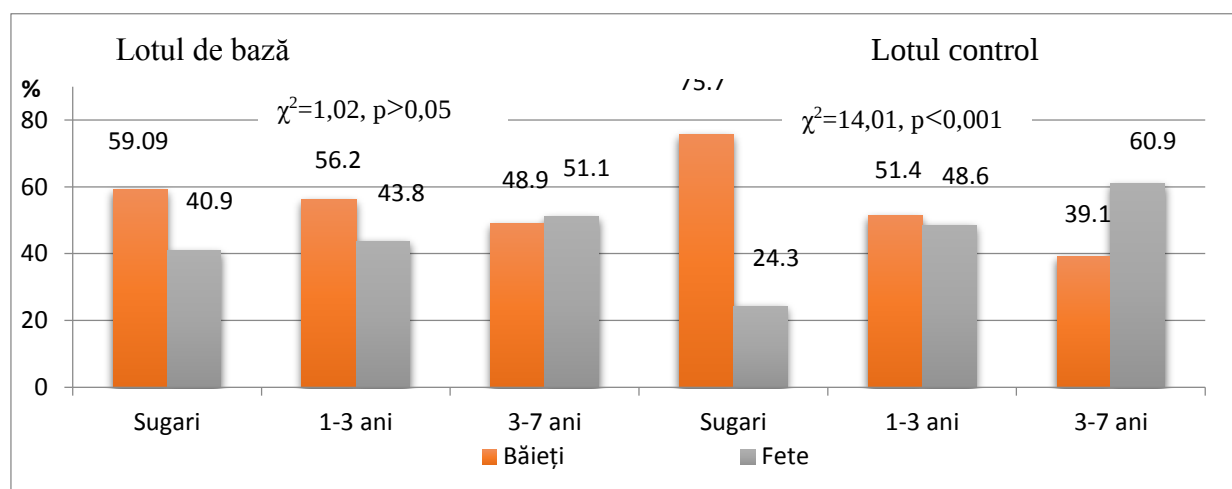


Fig. 3.4 Repartizarea copiilor din loturile de studiu în funcție de grupele de vârstă (%).

Ulterior am evaluat repartizarea copiilor, doar din lotul de bază, conform etiologiei micoplasmice raportată la grupele de vârstă și în funcție de gen (Figura 3.5).

Așadar, la copiii sugari infecția cu *Mycoplasma pneumoniae* predomină la băieți – 69,6%, comparativ cu 30,4% la fete, iar infecția cu *M. hominis* în această categorie de vârstă predomină la fete – 52,4% cazuri, comparativ cu 47,6% cazuri la băieți. În grupul copiilor de vârstă 1-3 ani infecția cu *M. pneumoniae* avea o predominare la băieți (55,4% cazuri), comparativ cu fetițele (44,6% cazuri).

Infecția cu *M. hominis* a fost confirmată în majoritate la băieți în 58,8% cazuri și în 41,2% sexul feminin.

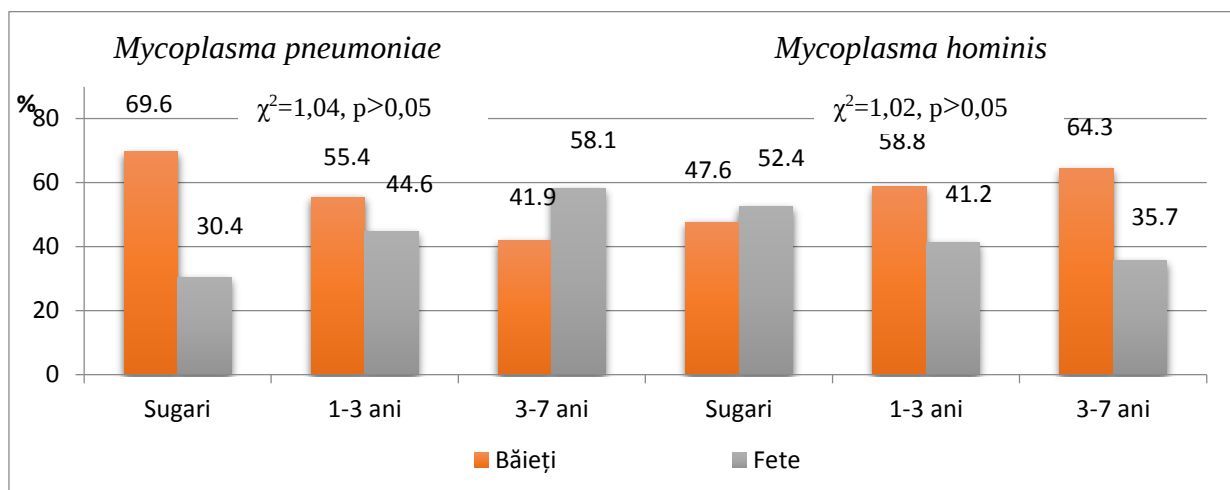


Fig. 3.5 Repartizarea copiilor din subloturile de studiu în funcție de gen și vârstă (%).

În lotul de preșcolari am obținut următoarele rezultate: predominarea infecției mai frecvent la fete (58,1% cazuri) în grupul *M.pneumoniae*, comparativ cu băieții (41,9% cazuri) și prevalarea băieților în grupul *M. hominis* (64,3 % cazuri), respectiv fetele constituiau doar 35,7 % cazuri. Analiza corelațională în aceste subloturi în funcție de serotipurile micoplasmice, raportând grupele de vârstă și genul copiilor nu evidențiază legături interrelaționale $\chi^2=1,04$, $p>0,05$ la copiii din sublotul cu *Mycoplasma pneumoniae* și $\chi^2=1,02$, $p>0,05$ la copiii din sublotul cu *Mycoplasma hominis* (Figura 3.5).

Frecvența infecției pulmonare de etiologie micoplasmică a constituit 14,2% în structura pacienților spitalizați în perioada studiului, cu sezonabilitatea mai frecventă în perioada toamnă-iarnă (până la 9,2 – 12%). În lunile septembrie, octombrie, noiembrie – până la 4,9 – 12% și primăvara în lunile martie, aprilie, mai – 11,3 – 12,7% din totalul copiilor din lotul de studiu, cu reducerea numărului de îmbolnăviri cu infecție *Mycoplasma* la copii în perioada de vară (3,5 – 9,9%).

Datele prezentate sunt comparabile cu rezultatele din lucrările științifice ale lui Esposito et al. [47,49]: în studiu au fost înrolați 203 copii cu vârsta medie de $5,44 \pm 3,06$ ani, distribuția cazurilor de infecție micoplasmică pe parcursul anului a fost mai frecvent înregistrată în lunile noiembrie – ianuarie, cu reducerea numărului cazurilor în februarie – aprilie, dar fără diferențe statistice în comparație cu pneumonii de altă etiologie.

Park I. [137] a analizat 232 cazuri de pneumonii de etiologie *M.pneumoniae* la copiii cu vârsta până la 3 ani, care au fost divizați în trei loturi de vârstă: 0 – 11 luni (grupa A), 12 – 23 luni (grupa B) și 24 – 35 luni (grupa C). În toate cele 3 grupe distribuția sezonieră a infecției micoplasmice a fost înregistrată cu cea mai mare frecvență în lunile octombrie, noiembrie, decembrie, iar în luna

aprilie infecțiile pulmonare micoplasmice au fost diagnosticate preponderent la copiii cu vârsta de 24 – 35 luni.

Epizodele de erupție a infecției cu *M.pneumoniae* sunt variate pe parcursul anului, astfel asocierea distribuției maladiilor respiratorii cu *Mycoplasma* în dependența de factorii metereologici (temperatura aerului ambiant și umiditate relativă) a fost prezentată în studiu efectuat de Onozuka D. efectuat pe o perioadă de 9 ani, care a demonstrat, că cu majorarea temperaturii aerului de la cele mai joase la cele mai înalte crește riscul potențial de a dezvolta infecția cu *M.pneumoniae*. Astfel, cu majorarea temperaturii medii cu 1°C crește numărul cazurilor infecției micoplasmice de 16.9% (95% CI 11.3% to 22.8%) și cu 4,1% (95% CI 2.7% to 5.5%) în cazul creșterii umidității relative cu 1°C) [135].

În anii 1968 a fost demonstrat, că *M.pneumoniae* supraviețuiește cel mai bine în aerul ambiant la umiditatea atât cea mai joasă cât și la cea mai înaltă. Letalitatea micoplasmei în aer apare la umiditatea aerului de 60-80%, iar umiditatea de 90% și temperatura aerului de 27 °C constituie factorii cei mai buni între prevalența infecției micoplasmice și factorii metereologici. Așadar, a fost demonstrat că temperatura și umiditatea majorată a aerului preced cu câteva săptămâni dezvoltarea infecției micoplasmice [135].

Frecvența infecției bronhopulmonare nonmicoplasmice la copii este într-o ascensiune importantă până la 15,6-13% în perioada lunilor de iarnă (decembrie-ianuarie), fiind ușor majorată în comparație cu ponderea infecțiilor de etiologie *M.pneumoniae* și *M.hominis* (Figura 3.6).

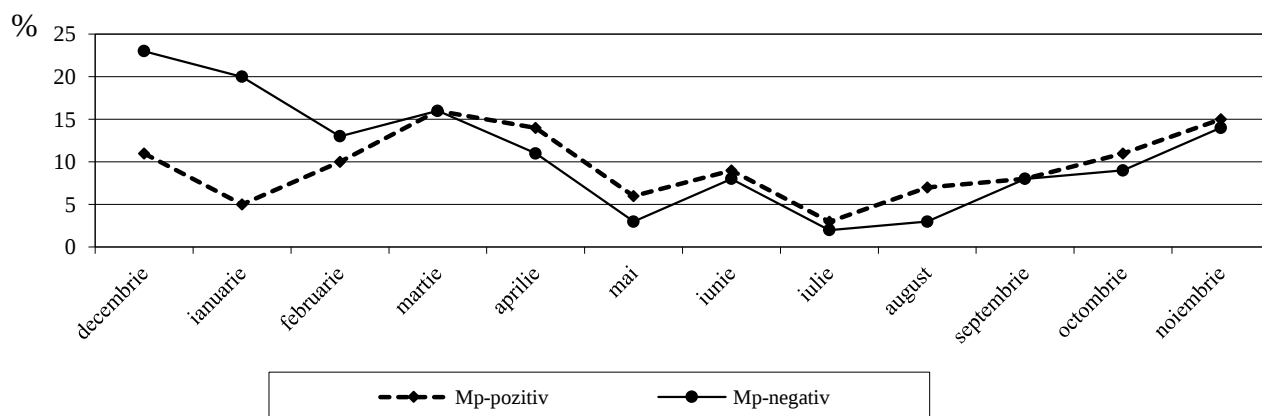


Fig. 3.6 Distribuția sezonieră a cazurilor de pneumonie de etiologie micoplasmică la copii (%).

Iar analiza distribuției sezoniere a cazurilor de pneumonie de etiologie micoplasmică pe parcursul celorlalte luni ale anului, în comparație cu pneumoniile de altă etiologie, nu a pus în evidență o predilecție sezonieră, frecvența cazurilor de infecții bronhopulmonare în ambele loturi fiind la aceleași niveluri (Figura 3.6).

Analiza distribuției sezoniere a cazurilor de pneumonie de etiologie micoplasmică pe parcursul anului nu a pus în evidență o predilecție sezonieră în comparație cu pneumoniile de altă etiologie, cu excepția lunilor de iarnă, când structura etiologică a pneumoniilor la copii era dominată de flora pneumotropă bacteriană nonmicoplasmică.

3.2. Diagnosticul etiologic al infecției micoplasmice bronhopulmonare la copii

Înainte de apariția unor teste serologice cu specificitatea și sensibilitatea înaltă a fost utilizată metoda culturală, metoda de apreciere a aglutininelor reci pentru determinarea infecției respiratorii cu *Mycoplasma*. La primul contact cu agent patogen micoplasmic se sintetizează aglutininele reci, care pot fi majorate și în alte infecții condiționate de infecția CMV, *Kl.pneumoniae*, VEB. De aceea a fost elaborată metoda cu specificitate de 95% și sensibilitate de 92% - metoda ELISA [78].

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

Nivelul imunoglobulinelor specifice antimicoplasmice în lotul de studiu a fost veridic majorat comparativ valorilor Ig specifice antimicoplasmice lotului de control. Deci, IgM specifice *M.pneumoniae* au constituit $0,54 \pm 0,05$ și a IgG $0,94 \pm 0,07$. În infecția bronhopulmonară de etiologie *M.hominis* anticorpi specifici de tip IgM erau $0,36 \pm 0,02$ și IgG $1,03 \pm 0,11$, respectiv, majorate, comparativ valorilor imunoglobulinelor specifice lotului de control: IgM $0,22 \pm 0,01$ și IgG $0,24 \pm 0,01$, $p < 0,001$.

La sugarii incluși în studiu, titrul de anticorpi specifici anti-*M.pneumoniae* clasa IgM a constituit $0,30 \pm 0,03$, iar valorile serice ale IgG au prezentat nivele de $0,88 \pm 0,14$ ($n=23$). În cazul sugarii cu infecția *M.hominis* ($n=21$) titrul de anticorpi specifici clasa IgM a fost determinat la valoare de $0,38 \pm 0,06$, iar nivelul anticorpilor tip IgG $1,14 \pm 0,18$.

La copiii cu infecție *M.hominis* în 10% cazuri a fost înregistrată o infecție mixtă, *M.hominis* și *M.pneumoniae*, la care titrul anticorpilor specifici anti-*M.pneumoniae* IgG a constituit $0,75 \pm 0,14$. La sugarii din grupul de control micoplasma-negativ ($n=73$) titru de anticorpi specifici IgM și IgG a fost redus semnificativ ($p < 0,05$), comparativ cu nivelul imunoglobulinelor specifice la copiii din lotul de studiu ($0,21 \pm 0,02$ și $0,24 \pm 0,02$ respectiv) și cu valorile de referință pentru infecția cu *Mycoplasma* (tabelul 3.1).

În grupul de vârstă 1-3 ani identificarea anticorpilor specifici a permis confirmarea infecției *M.pneumoniae* la 56 copii, cu un titru seric al IgM de $0,57 \pm 0,07$ și al IgG $1,02 \pm 0,1$. În 17 cazuri a fost diagnosticată infecția cu *M.hominis* cu valori serice ale anticorpilor specifici de $0,33 \pm 0,08$ pentru clasa IgM și $0,9 \pm 0,20$ pentru IgG. Din acești 17 copii în 41,17% a fost

demonstrată o coinfecție cu *M.pneumoniae*. În cazul acestor pacienți IgM specific a constituit $0,32\pm0,1$, iar IgG – $0,89\pm0,05$.

La copiii de vârstă fragedă în 72 cazuri infecțiile respiratorii au avut o etiologie diferită de cea atipică, iar titrul anticorpi specifici a constituit $0,21\pm0,10$ pentru clasa IgM de anticorpi și $0,22\pm0,02$ pentru clasa IgG, fiind veridic redus comparativ cu valorile anticorpilor specifici din grupul micoplasma-pozitiv (tabelul 3.1).

Tabelul 3.1 Nivelul imunoglobulinelor specifici antimicoplasmici la copii de diferite vârste

Imunoglobuline specifice	Copii cu pneumonii <i>Mycoplasma</i> -pozitiv (n=162)		Copii cu pneumonii <i>Mycoplasma</i> - negativi (n=168)
	<i>M.pneumoniae</i>	<i>M.hominis</i>	
IgM			
▪ sugari, g/L	$0,30\pm0,03$ #	$0,38\pm0,06$ †	$0,21\pm0,02^*$
▪ 1-3 ani, g/L	$0,57\pm0,07$ #	$0,33\pm0,08$ †	$0,21\pm0,10^*$
▪ 3-7 ani, g/L	$0,66\pm0,08$ #	$0,30\pm0,05$ †	$0,26\pm0,03^*$
IgG			
▪ sugari, g/L	$0,88\pm0,14$ #	$1,14\pm0,18$ †	$0,24\pm0,02^*$
▪ 1-3 ani, g/L	$1,02\pm0,10$ #	$0,9\pm0,20$ †	$0,22\pm0,02^*$
▪ 3-7 ani, g/L	$0,94\pm0,12$ #	$1,01\pm0,23$ †	$0,25\pm0,03^*$
Notă. * $p<0,05$, diferență statistică importantă între <i>M.pneumoniae</i> și <i>Mycoplasma</i> [-] † $p<0,05$, diferență statistică importantă între <i>M.hominis</i> și <i>Mycoplasma</i> [-] # $p>0,05$, diferență statistică nesemnificativă între <i>M.pneumoniae</i> și <i>M.hominis</i>			

În lotul copiilor de vârstă preșcolară, în 31 cazuri de afecțiuni bronhopulmonare a fost determinată infecția cu *M.pneumoniae*. La ei titru de anticorpi specifici a fost semnificativ majorat și a constituit $0,66\pm0,08$ pentru clasa IgM și $0,94\pm0,12$ pentru IgG, fiind un criteriu etiologic de certitudine pentru această infecție atipică. În 14 cazuri din copiii de vârstă fragedă a fost diagnosticată infecția bronhopulmonară de etiologie *M.hominis*, nivelul seric al IgM specific a fost determinat la o valoare de $0,3\pm0,05$, iar pentru IgG specific – $1,01\pm0,23$. În acest lot de copii, în 6 cazuri a fost identificată o infecție mixtă cu *M.pneumoniae*, iar nivelele serice ale IgM și IgG specifice au fost de $0,4\pm0,13$ și $0,98\pm0,33$ respectiv. Lotul martor constituit din 23 copii de vârstă fragedă nu a prezentat concentrații diagnostice ale anticorpilor specifici pentru infecția micoplasmică (IgM – $0,26\pm0,03$ și IgG – $0,25\pm0,03$) (tabelul 3.1).

Evaluând cele relatate anterior conchidem, că metoda imunoenzimatică este o tehnică de

laborator universală, care permite identificarea anticorpilor specifici de clasa IgM și IgG la *Mycoplasma* la un număr mare de pacienți și stabilește cu certitudine diagnosticul specific de infecție micoplasmică bronhopulmonară, fapt care facilitează optimizarea programelor terapeutice etiologice.

3.3. Prezentarea clinică a infecției 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 [202,213]. 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 [134,175]. Prin urmare, antibioterapia empirică este tactica terapeutică de inițiere în cele mai multe cazuri de infecții bronhopulmonare la copii [134,175].

Programele terapeutice, conform literaturii de specialitate, cuprind recomandări pentru afecțiunile respiratorii inferioare acute în funcție de grupele de vârstă și posibilul agent patogen infecțios [19], dar care necesită ajustare conform datelor epidemiologice ale structurii etiologice a infecțiilor respiratorii din teritorii geografice în timp.

Infecția cu agenți atipici este cauză frecventă de afectare a sistemului respirator inferior la copii. Conform statisticilor internaționale infecția atipică provoacă pneumonii comunitare la copii de la 6% până la 40% cazuri [187,183] și comportă după sine o variantă de simptomatologie respiratorie cu multiple aspecte clinice și dificultăți diagnostice. Simptomatologia prezentată la copiii din studiul nostru a fost variată, incluzând semne de afectare a căilor respiratorii inferioare cu diferită localizare și arie de afectare bronhopulmonară.

În lotul de bază la copiii cu infecție micoplasmică afectarea pulmonară a fost constatată prin prezența focarelor de opacitate pulmonară în 14,2%, iar în 85,8% pneumonia comunitară a fost asociată cu bronșita acută obstructivă. La copiii din lotul martor pneumonia comunitară solitară a fost diagnosticată în 20,2% și în 79,2% este asociată cu bronșita acută obstructivă.

Sindromul bronhoobstructiv este apreciat de 1,3 ori mai frecvent la copiii cu infecție micoplasmică, ceea ce ne permite să 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.

Este confirmat sindromul bronhoobstructiv cu o frecvență crescută în toate grupele de vârstă la copiii cu pneumonie de etiologie micoplasmică (86,4% cazuri la sugari, 86,3% la copiii antepreșcolari și în 84,4% la preșcolari fără diferențe semnificative $\chi^2=0,09$, $p>0,05$) și în lotul

martor de copii cu pneumonie de etiologie nonmicoplasmică (76,7% cazuri la sugari, 80,6% la copiii antepreșcolari și în 82,6% la preșcolari, $\chi^2=0,52$, $p>0,05$). 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% cazuri respectiv, în 84,4% cazuri la copiii cu infecție *M.pneumoniae*. Aceste date diferă nesemnificativ în comparație cu copiii din lotul martor – 79,2% cazuri; $\chi^2=2,9$, $p>0,05$.

Conform datelor din literatură [216], rolul infecției respiratorii *M.hominis* este mai puțin studiat, dar i se atribuie un impact impunător în bronșitele obstructive. În studiul nostru, în toate grupele de vârstă, mai frecvent în infecția respiratorie cu *M.hominis* a fost diagnosticată bronșita obstructivă.

Afecțiunile căilor respiratorii superioare la copiii din loturile de studiu s-au manifestat prin rinită, faringită, rinofaringită. Prezența faringitei, rinitei sau rinofaringitei în loturile de studiu generale nu are particularități atribuite infecției. Așadar, faringita a fost diagnosticată în 47,6% cazuri în lotul de bază și 48,15% – lotul martor. Rinita acută a constitui 28,6% din copiii cu infecție micoplasmică și 27,8% copii micoplasma-negativi, iar rinofaringita era prezentă la 23,8% copii micoplasma-pozitivi și la 24,07% copii micoplasma-negativi.

Afectarea căilor respiratorii superioare la copiii din lotul micoplasma-pozitiv este prezentată prin faringită acută în 27,3% de infecții cu *M. pneumoniae* și în 44,4% cazuri de infecții de etiologie *M. hominis*, iar la copii micoplasma-negativi faringita s-a depistat la fiecare al doilea copil – 50,0% cazuri.

Rinita acută a fost mai mult caracteristică copiilor cu infecția *M.pneumoniae* – 27,3%, și celor din lotul martor micoplasma-negativi – 22,7%, comparativ cu 11,1% cazuri în infecția respiratorie cu *M.hominis*. Rinofaringita acută se înregistra în 45,5% cazuri de infecție respiratorie cu *M. pneumoniae*, în 44,4% – cu *M.hominis* și este mai puțin caracteristică copiilor din lotul martor micoplasma-negativi – 27,3% ($p>0,05$).

Dovadă celor expuse sunt studiile internaționale, care relatează despre impactul infecției atipice cu *Mycoplasma* în realizarea infecțiilor sistemului respirator superior (faringite, sinuzite, otite), bronșită acută și exacerbări ale astmului bronșic [94].

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.

Deci, mai frecvent, dar cu diferențe statistic ne semnificative infecția de altă etiologie decât cea atipică, poate realiza alterarea mai severă a stării de sănătate a copiilor cu afecțiuni respiratorii inferioare.

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 $\chi^2=3,7$, $p>0,05$), 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, $\chi^2=40,5$, $p<0,0001$.

Copiii cu infecție bronhopulmonară de etiologie *M.pneumoniae* au realizat insuficiență respiratorie în 63,6%, 95%CI: 53,9-72,6 cazuri, doar în 34,6%, 95%CI: 22,0-49,1 cazuri – ei prezentau infecție cu *M.hominis*, în comparație cu copiii din lotul martor – în 57,7%, 95%CI: 49,9-65,3 cazuri. Evaluarea integrală a acestui parametru a evidențiat variabilitate semnificativă între aceste loturi, $\chi^2=12,4$, $p<0,003$. Simptomatologia respiratorie la copiii din studiu a fost evaluată prin înregistrarea caracterului tusei la debutul maladiei. A fost constatată tuse uscată la debutul afecțiunilor respiratorii în un sfert de cazuri pentru ambele loturi de studiu, astfel, copiii cu infecție atipică au acuzat tuse uscată în 25%, 95%CI: 17,7-33,6 cazuri și 21%, 95%CI: 15,3-29,5 copii din lotul martor, $\chi^2=0,4$, $p>0,05$ (Figura 3.10; Anexa 3).

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, $\chi^2=7,6$, $p<0,05$. 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, $\chi^2=9,7$, $p<0,002$.

Deci, în lotul copiilor cu infecție micoplasmică simptomatologia respiratorie era dominată de tuse semiproductivă la debutul maladiei, comparativ cu lotul copiilor cu altă infecție respiratorie bacteriană la care predomina tusea productivă.

Procesarea statistică a acestor date prezentate în graficul de mai jos (Figura 3.10; Anexa 3.10) indică diferențe statistic semnificative egale cu $\chi^2=10,5$; $p<0,01$, care confirmă pentru infecțiile bronhopulmonare de etiologie micoplasmică în fazele de debut al bolii persistența unei tuse preponderent de caracter semiproductiv (45,2%), mai rar a unei tuse uscate (25,0%) și umede cu caracter productiv (29,8%), iar pentru infecțiile bronhopulmonare nonmicoplasmice sindromul cataral respirator în debutul bolii este dominat de tusea productivă (48,6%) și în doar 28,9% cazuri se atestă tuse semiproductivă, tusea uscată fiind prezentă în fazele incipiente ale maladiei în 21%

cazuri.

În diverse publicații se prezintă aceleași caracteristici a tusei: tusea chinuitoare, semiproductivă prezentă în infecția respiratorie cu *Mycoplasma*, iar caracterul productiv al tusei este mai puțin caracteristic acestei infecții [176,212].

Așadar, în cadrul studiului efectuat de Musalimova G. [212] în 93,2% cazuri la pacienții cu infecția micoplasmică a fost înregistrat caracterul semiproductiv al tusei, iar în patologia respiratorie nonmicoplasmică acest caracter al tusei prezintă numai 16,7% cazuri. La fel, pacienții din studiul Vervolet L. [176] cu infecția micoplasmică prezentau tusea cu caracter slabproductiv în 79,4% versus 47,3% cazuri de pneumonii de altă etiologie.

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 ($\chi^2=0,4$; $p>0,05$). 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; $\chi^2=0,39$; $p>0,05$), dispnee, tiraj intercostal, tuse productivă frecventă la copiii cu infecție bacteriană nonmicoplasmică, comparativ cu lotul copiilor cu infecție micoplasmică (Figura 3.10). Iar, ulterior, constatăm complicații mai frecvente la copiii din lotul de bază.

Tratamentul empiric de primă intenție cu antibiotice beta-lactamice în pneumonii nonmicoplasmice produce beneficii terapeutice sigure și previne dezvoltarea ulterioară a complicațiilor, iar în infecțiile bronhopulmonare micoplasmice, care prezintă manifestări de severitate mai puțin grave în fazele de debut, dar nu profită de inițierea în termene precoce a antibioterapiei cu macrolide, se soldează cu complicații mai frecvente la etapele evolutive ale maladiei [97].

Evaluarea clinică ulterioară, realizată în cadrul studiului nostru, a preconizat evidențierea particularităților clinice ale afecțiunilor bronhopulmonare la subgrupurile de copii în funcție de serotipurile infecției micoplasmice, raportate și la lotul martor.

Tusea uscată la copiii cu *M.pneumoniae* a fost determinată mai frecvent – în 26,7%, 95%CI: 17,8-37,4 cazuri și puțin mai rar la pacienții cu infecții respiratorii de etiologie *M.hominis* (21,1%, 95%CI: 9,6-37,3 cazuri) și la copiii din lotul martor – în 21%, 95%CI: 15,3-29,5 cazuri ($\chi^2=0,8$; $p>0,05$).

Tusea cu caracter semiproductiv este semnificativ mai des înregistrată la copiii cu maladii bronhopulmonare de etiologie *M.hominis* – în 47,4%, 95%CI: 31-64,2, comparativ cu 44,2%, 95%CI: 33,5-55,3 la copiii cu infecție *M.pneumoniae* și în doar 28,9%, 95%CI: 21,6-37,1 cazuri la pacienții din lotul martor, $\chi^2=7,7$; $p<0,03$.

Tusea productivă la copiii cu *M.pneumoniae* a fost prezentă în 30,2%, 95%CI: 20,8-41,1

cazuri și în 28,9%, 95%CI: 15,4-45,9 cazuri la cei cu infecții bronhopulmonare de etiologie *M.hominis*, mai rar comparativ cu indicii copiilor din lotul martor (48,6%, 95%CI: 40,1-57,1, $\chi^2=9,7$; $p<0,01$).

Simptomatologia respiratorie la copiii cu infecții bronhopulmonare este dependentă de particularitățile sistemului respirator raportate la perioadele de vârstă ale copilului. Studiul clinic din cadrul acestei cercetări a preconizat o evaluare a acuzelor relatate la copii în funcție de subgrupele de vârstă. Tusea uscată la copiii din lotul de bază a fost relatată în 21,6% la sugari, în 25,9% la antepreșcolari și cel mai frecvent la preșcolari – în 30,3% cazuri, $\chi^2=0,68$; $p>0,05$. La copiii din lotul martor tusea uscată prezentă cu aceeași tendință, dar cu o frecvență mai redusă la copiii de vârstă școlară comparativ cu cei din lotul de cercetare (la sugari în 21,9% cazuri, la antepreșcolari în 22,4% cazuri și cel mai frecvent la preșcolari – 25% cazuri, $\chi^2=0,08$; $p>0,05$).

Tusea semiproductivă la copiii cu infecții respiratorii de etiologie micoplasmică a fost relatată în 43,2% cazuri la sugari, în 42,6% la antepreșcolari și, cel mai frecvent, la copiii preșcolari – în 45,5% cazuri, $\chi^2=0,07$; $p>0,05$.

La copiii din lotul martor tusea semiproductivă a fost prezentă mai frecvent la antepreșcolari (la sugari în 28,1% cazuri, la antepreșcolari în 29,3% cazuri și la preșcolari în 20% cazuri, $\chi^2=0,7$; $p>0,05$).

Tusea cu caracter productiv la copiii cu maladii bronhopulmonare de etiologie *Mycoplasma* a fost raportată mai frecvent la copiii sugari (32,4%), fapt ce poate fi explicat prin particularitățile ce țin de imaturitatea sistemului respirator, care realizează fenomenele inflamatorii prin hipersecreție în căile aeriene.

La antepreșcolari cu infecție respiratorie micoplasmică tusea productivă a fost confirmată în 29,6% cazuri și cel mai rar acest simptom a fost relatat la copiii preșcolari – în 24,2% cazuri, $\chi^2=0,6$; $p>0,05$. La copiii din lotul martor tusea productivă s-a atestat cel mai frecvent la copiii preșcolari și sugari (la sugari în 48,4% cazuri, la antepreșcolari în 39,7% cazuri și cel mai frecvent la preșcolari – în 55% cazuri, $\chi^2=1,7$; $p>0,05$).

Simptomatologia clinică raportată la subgrupele de vârstă la copii cu maladii bronhopulmonare nu evidențiază diferențe semnificative în funcție de etiologie. Rezultatele studiului nostru coincid cu relatările altor autori [12,186], care menționează, că datele clinice la diferite grupe de vârstă nu pot fi concludente pentru suspiciunea infecției micoplasmice la copiii sub 7 ani cu maladii bronhopulmonare.

În același timp, lipsa tusei cu caracter semiproductiv nu poate exclude probabilitatea infecției respiratorii de etiologie micoplasmică. Așadar, în studiul efectuat de Vervolet L., care a inclus 190 copii cu vârstă de 3 luni – 16 ani, a fost demonstrat că în 22,11% pacienți cu infecție cu

M.pneumoniae nu aveau tuse cu caracterul menționat [176].

Semnele de afectare respiratorie, ca dispneea și tirajul intercostal, agravează simptomatologia clinică la copiii din studiu. 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, $\chi^2=12,5$; $p<0,003$.

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 semiprodusiv, 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, $\chi^2=11,2$; $p<0,02$.

Starea generală la debutul afecțiunilor respiratorii este severă la un număr mai mare de copii cu infecție respiratorie de etiologie *M.pneumoniae*, comparativ cu copiii cu infecție cauzată de tipul *M.hominis* (Figura 3.10; Anexa 3).

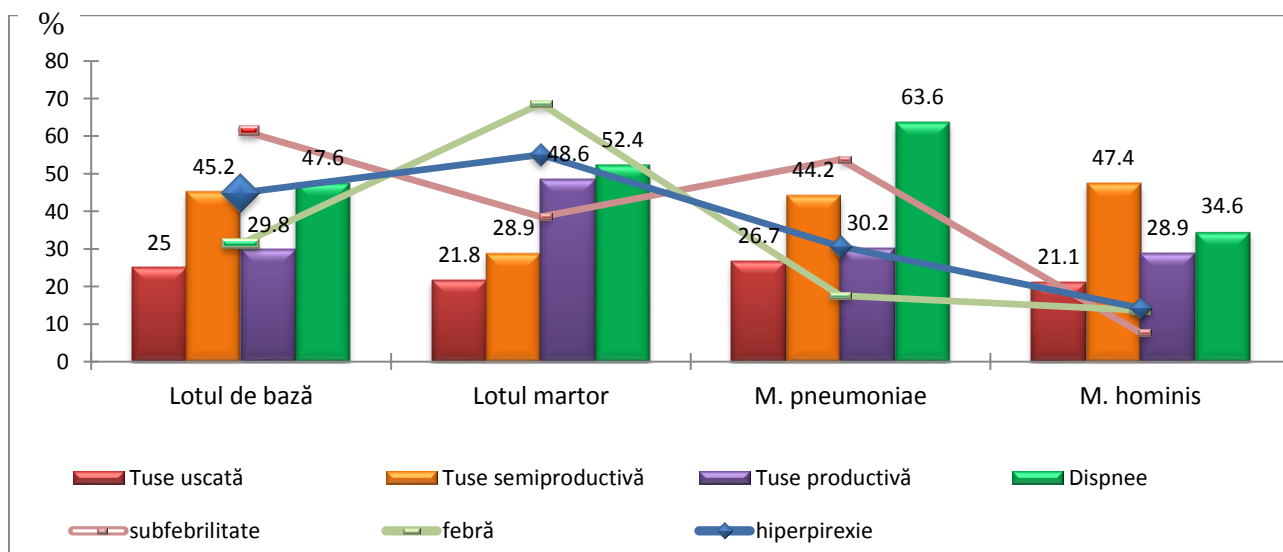


Fig. 3.10 Manifestările clinice la copii cu afecțiuni bronhopulmonare acute de etiologie micoplasmică (%).

Conform datelor de literatură, evoluția afectării bronhopulmonare de etiologie micoplasmică se poate manifesta cu temperatură febrilă, subfebrilitate *versus* afecțiunile bronhopulmonare bacteriene, care se caracterizează mai frecvent prin evoluție cu temperatura corpului febrilă [212].

Monitorizarea temperaturii corporale la debutul maladei 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, $\chi^2=4,2$, $p<0,05$. 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, $\chi^2=5,7$, $p<0,05$ la copiii cu maladii bronhopulmonare de etiologie micoplasmică. Stările febrile cu temperaturi mai mari de 39°C 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, $\chi^2=0,1$, $p>0,05$ (Figura 3.10; Anexa 3).

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 (38-39°C), $\chi^2=8,14$; $p<0,02$.

Subfebrilitatea a fost veridică mai frecvent înregistrată la copiii cu infecție respiratorie de etiologie *M.pneumoniae* – în 53,8%, 95%CI: 37,2-69,9, față de copiii cu infecția *M.hominis* – 7,7%, 95%CI: 23,4-55,4 și din lotul martor – 38,5%, 95%CI: 23,4-55,4 cazuri, $\chi^2=10,1$, $p<0,01$.

Temperatură febrilă (38 - 39°C) s-a înregistrat la copiii cu infecție respiratorie *M.pneumoniae* în 17,6%, 95%CI: 8,4-30,9, la copiii cu *M.hominis* – în 13,7%, 95%CI: 5,7-26,3 cazuri și la lotul martor cu cea mai înaltă frecvență – 68,6%, 95%CI: 54,1-80,9, $\chi^2=6,8$, $p<0,05$.

Hiperpirexia (39°C și mai mult) s-a înregistrat la copiii micoplasma-negativi în 55,1%, 95%CI: 30,7-59,8 cazuri, comparativ cu copiii cu *M.pneumoniae* la care s-a evidențiat aproape de 2 ori mai rar – 30,6%, 95%CI: 18,3-45,4 și copiii cu infecție respiratorie de etiologie *M.hominis* în doar 14,3%, 95%CI: 5,9-27,2 cazuri, $\chi^2=0,07$, $p>0,05$.

La copiii cu infecție micoplasmică serotipul *M.pneumoniae* afecțiunile respiratorii inferioare debutează preponderent cu subfebrilitate, comparativ cu copiii care suportă afecțiuni respiratorii induse de infecția *M.hominis*, la care în proporții egale au fost depistate diferite tipuri de stări febrile, $\chi^2=13,57$; $p<0,01$ (Figura 3.10; Anexa 3).

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 [175], 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 infecție micoplasmică a pus în evidență faptul că durata bolii până la internarea în staționar a fost mai mare în comparație cu acest parametru la copiii din lotul martor (în medie 10,53±0,53 zile versus 7,48±0,4; $F=21,2$, $p<0,001$).

Copiii cu infecție bronhopulmonară de etiologie *M.pneumoniae* au cea mai lungă durată de boală până la spitalizare, în medie egală cu $11,3 \pm 1,03$ zile, comparativ cu copiii cu infecție respiratorie cu *M.hominis* – $10,2 \pm 0,62$ 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 $7,48 \pm 0,4$ zile, $F=11,2$, $p<0,001$ (Figura 3.11).

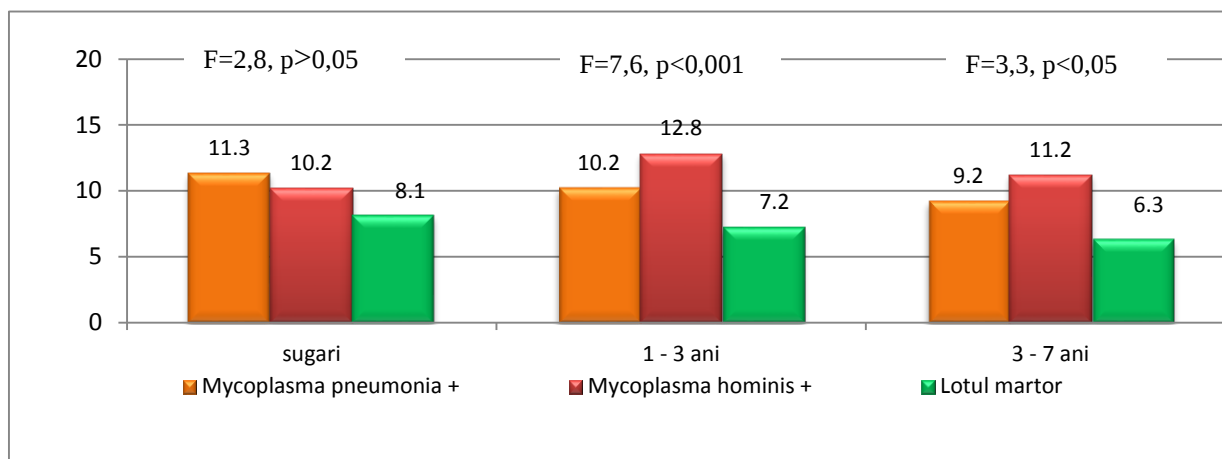


Fig. 3.11. Durata bolii până la internarea în staționar la copiii cu infecție micoplasmică în funcție de grupele de vârstă (zile).

Infecția micoplasmică atipică prin diversitatea sa clinică și dificultăți diagnostice induce o evoluție mai îndelungată a morbidității la copii, ceea ce explică durata de boală mai prelungită la copiii din lotul de studiu. Cercetări similare au demonstrat că infecția atipică cu *Mycoplasma pneumoniae* și *Chlamydia pneumoniae* la copii favorizează o durată a bolii mai lungă cu internări în staționar pe intervale de timp mai mari, comparativ cu copiii care fac infecții respiratorii acute de altă etiologie [141].

În lotul de bază copiii sugari și antepreșcolari au o durată a bolii până la internare în medie egală cu $10,73 \pm 1,06$ zile și $10,8 \pm 0,8$, respectiv, comparativ cu preșcolarii cu o durată nesemnificativ mai scurtă, egală cu $9,78 \pm 0,9$ zile, $F=0,3$, $p>0,05$.

Durata bolii până la internare în lotul martor este maximă la copiii sugari, în medie egală cu $8,1 \pm 0,63$ zile, la antepreșcolari egală cu $7,2 \pm 0,6$ zile, comparativ cu preșcolarii la care durata bolii până la internarea în staționar este nesemnificativ mai scurtă, egală cu $6,3 \pm 1,17$ zile, $F=0,3$, $p>0,05$. Evaluarea evoluției bolii până la internare în staționar, selectiv pe subgrupe în funcție de serotipul infecției micoplasmice, nu a evidențiat diferențe veridice. Dar au fost urmărite diferențe în grupele de vârstă raportate la serotipurile infecției micoplasmice comparativ cu lotul martor.

Deci, copiii sugari din lotul *M.pneumoniae* au o durată a bolii bronhopulmonare cea mai lungă, egală cu $11,28 \pm 1,27$ zile, la copiii cu infecție respiratorie *M.hominis* – de $10,2 \pm 1,7$ zile, iar

la copiii micoplasma-negativi – $8,1 \pm 0,63$ zile, $F=2,8$, $p>0,05$.

În lotul copiilor antepreșcolari cu infecție micoplasmică durata bolii până la spitalizare a fost veridic majorată ($F=7,6$, $p<0,001$), comparativ cu pacienții fără infecție micoplasmică (*M.pneumoniae* – $10,2 \pm 0,9$ zile, *M.hominis* – $12,8 \pm 1,8$ zile și copiii din lotul martor – $7,2 \pm 0,6$ zile).

În grupul preșcolarilor durata bolii până la internare constituie de la $9,2 \pm 1,1$ zile la copiii cu *M.pneumoniae*, $11,2 \pm 1,7$ zile la cei cu *M.hominis* și la lotul martor egală cu $6,28 \pm 1,2$ zile, $F=3,3$, $p<0,05$ (Figura 3.11). Evoluția infecției micoplasmice în perioada ulterioară a bolii a fost monitorizată în staționar pentru a aprecia evoluția favorabilă, dar și dezvoltarea complicațiilor.

La copiii din lotul de bază cu infecție respiratorie micoplasmică perioada de aflare în staționar a fost egală în medie cu $9,95 \pm 0,28$ zile *versus* durata de spitalizare la copiii din lotul martor – $10,03 \pm 0,31$ zile; $F=0,04$, $p>0,05$. Copiii cu infecție bronhopulmonară de etiologie *M.pneumoniae* sunt spitalizați în medie pentru $9,75 \pm 0,34$ zile, comparativ cu copiii cu *M.hominis* – $10,4 \pm 0,52$ zile și lotul martor cu $10,03 \pm 0,31$ zile, $F=0,5$, $p>0,05$.

Copiii sugari și preșcolari din lotul de bază sunt spitalizați pe o durată în medie egală cu $10,73 \pm 0,6$ zile și $10,1 \pm 0,5$, respectiv, comparativ cu antepreșcolarii ce au o durată de spitalizare nesemnificativ mai scurtă, egală cu $9,3 \pm 0,4$ zile, $F=2,24$, $p>0,05$.

Durata tratamentului în staționar în lotul copiilor cu infecții pulmonare nonmicoplasmice este maximă la copiii sugari – în medie egală cu $10,56 \pm 0,5$ zile, antepreșcolarii și preșcolarii sunt spitalizați pe o durată egală cu $9,8 \pm 0,45$ și $9,05 \pm 0,45$ zile, $F=1,5$, $p>0,05$.

Evaluarea termenului de aflare în staționar selectiv pe subgrupe în funcție de serotipul infecției micoplasmice nu a evidențiat diferențe statistic veridice. Deci, copiii sugari din lotul cu *M.pneumoniae* au cea mai lungă durată a tratamentului staționar egală cu $10,28 \pm 0,9$ zile, antepreșcolarii și preșcolarii sunt spitalizați pe o durată egală cu $9,42 \pm 0,45$ și $9,89 \pm 0,53$ zile, $F=0,54$, $p>0,05$. La rândul lor sugarii din lotul infecțiilor respiratorii cu *M.hominis* au o durată a tratamentului staționar cea mai lungă, egală cu $11,2 \pm 0,83$ zile, antepreșcolarii cea mai mică durată de tratament, egală cu $9,0 \pm 0,57$ și preșcolarii sunt spitalizați pe o durată egală cu $10,7 \pm 1,4$ zile, $F=1,8$, $p>0,05$.

Studierea detaliată a programului terapeutic cu remedii antibacteriene la etapa prestudiu a copiilor examinați a pus în evidență o serie de particularități în relație cu vârsta copiilor. Copiii sugari cu infecții bronhopulmonare acute până la confirmarea diagnosticului etiologic atipic aproape în jumătate din cazuri (43%) au urmat o cură de tratament antibacterian; copiii mai mari cu o frecvență mai mică: antepreșcolari – în 20,3% cazuri și preșcolari – în 17,5%, dar au primit câte 2 și mai multe cure de tratament antibacterian (peniciline semisintetice, cefalosporine, aminoglicozide).

Luând în considerare durata mai lungă a aflării în staționar la copiii cu infecție atipică și istoricul maladiei până la spitalizare ne-am propus o analiză a antecedentelor personale extrarrespiratorii, care au fost diagnosticate paralel cu afecțiunile bronhopulmonare acute. Mai frecvent la acești copii au fost apreciate așa entități nosologice ca: dermatita atopică, anemia fierodeficitară, afectarea secundară a pancreasului, afectarea secundară a ficatului.

În majoritatea cazurilor la copiii din studiu (Figura 3.12) se asociază anemiile carentiale (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, $\chi^2=0,38$, $p>0,05$).

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, $\chi^2=4,9$, $p<0,03$.

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, $\chi^2=0,3$, $p>0,05$). Evaluarea concentrației transaminazelor la copiii cu infecții bronhopulmonare a evidențiat un sindrom de citoliză prezent în ambele loturi. Valorile ALT la copiii din lotul de bază a constituit $0,9\pm0,09$ UI/l și AST – $0,95\pm0,09$ UI/l, comparativ cu concentrațiile acestor fermenți la copiii din lotul martor – ALT egal cu $0,79\pm0,05$ UI/l, $F=2,6$, $p>0,05$ și AST egal cu $0,79\pm0,05$ UI/l, $F=2,62$, $p>0,05$. În mai puține cazuri este diagnosticată afectarea secundară a glandei pancreatice la copiii din studiu (Figura 3.12).

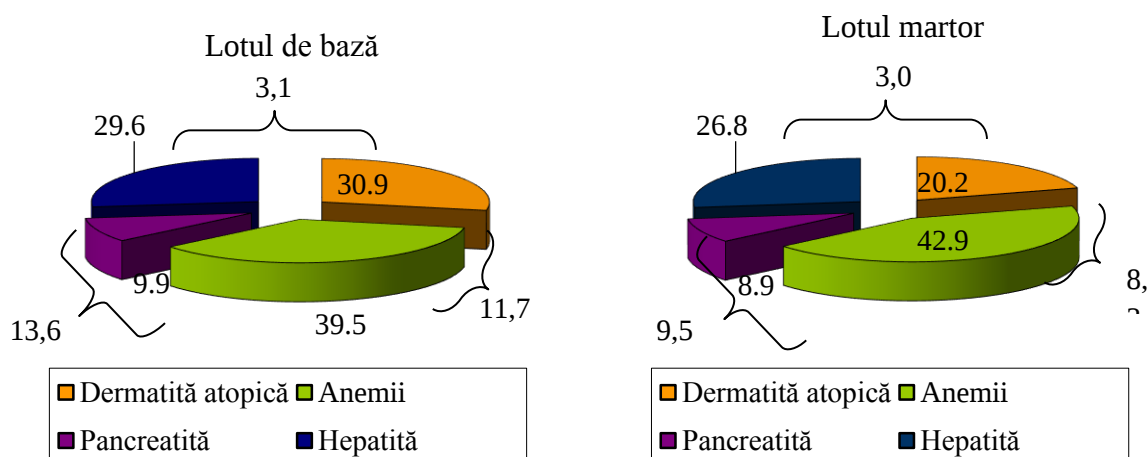


Fig. 3.12 Manifestările extrarrespiratorii la copiii cu afecțiuni bronhopulmonare acute de etiologie micoplasmică (%).

Copiii din lotul de bază au afectarea secundară a pancreasului 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, $\chi^2=0,08$, $p>0,05$. Ca cele mai frecvent diagnosticate, anemia carentială 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, $\chi^2=1,06$, $p>0,05$. Anemie carențială asociată cu afectarea toxiinfecțioasă a ficatului s-a depistat la 13,6%, 95%CI: 8,7-19,8 copii din lotul de bază și, mai rar, la copiii din lotul martor – în doar 9,5%, 95%CI: 5,5-15 cazuri, $\chi^2=1,3$, $p>0,05$ (fig. 3.12). Cea mai rar întâlnită a fost asocierea dermatitei atopice cu afectarea toxiinfecțioasă a ficatului, constatată la 3,1%, 95%CI: 1-7,1 copii din lotul de bază și la copiii din lotul martor în doar 3,0%, 95%CI: 1,0-6,8 cazuri, $\chi^2=0,003$, $p>0,05$.

Procesarea statistică s-a efectuat pentru a aprecia impactul selectiv al serotipurilor infecției micoplasmice din studiul nostru asupra copiilor prin stările morbide extrarespiratorii.

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 $\chi^2=10,2$, $p<0,01$. Anemie carențială au avut 38,2%, 95%CI: 29,1-47,9 copii cu *M.pneumoniae* și 42,3%, 95%CI: 28,7-56,8 copii cu *M.hominis*, comparativ cu 42,9%, 95%CI: 35,3-50,7 copii cu afecțiuni bronhopulmonare de alte etiologii decât *Mycoplasma*, $\chi^2=0,6$, $p>0,05$. Afectarea secundară a ficatului a fost diagnosticată în 30,9% cazuri, 95%CI: 22,4-40,4 la copiii cu infecție bronhopulmonară de etiologie *M.pneumoniae*, în 26,9%, 95%CI: 15,6-41 cazuri la copiii cu *M.hominis* și în 26,8%, 95%CI: 20,3-34,2 cazuri la copiii cu pneumonii micoplasma-negativi, $\chi^2=0,6$, $p>0,05$. Nivelul mediu al ALT a constituit $0,85\pm0,09$ UI/l la copiii cu etiologie *M.pneumoniae* a infecțiilor respiratorii, la pacienții cu infecție *M.hominis* concentrația ALT era egală cu $1,25\pm0,2$ UI/l, comparativ cu valorile medii ale ALT egale cu $0,8\pm0,05$ UI/l la copiii din lotul martor, $F=4,7$, $p<0,02$. Nivelul mediu al AST – $0,9\pm0,07$ UI/l s-a atestat la copiii cu *M.pneumoniae*, iar la copiii cu infecție *M.hominis* concentrația AST a fost egală cu $1,14\pm0,05$ UI/l, comparativ cu valorile medii ale AST egale cu $0,9\pm0,05$ UI/l la copiii din lotul martor, $F=2,7$, $p>0,05$.

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 [175,183,212].

Conform datelor din literatura de specialitate, infecția micoplasmică nu are semne clinice distinctive, prin care ar fi posibil de a stabili diagnosticul de certitudine, ceea ce confirmă rezultatele obținute în studiul prezent, care nu a pus în evidență manifestări clinice specifice certe

acestui tip de infecții, numai semne clinice sugestive, riscuri de complicații și asocierea comorbidităților.

3.4. Caracteristica modificărilor hematologice în infecția 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 infecției bronhopulmonare.

În grupul copiilor micoplasma-negativ, sugari, nivelul mediu al hemoglobinei a constituit $106,52 \pm 2,12$ g/l, numărul eritrocitelor $3,5 \pm 0,06 \times 10^{12}/l$. În grupul *Mycoplasma*-pozitiv de aceeași vârstă nivelul mediu al hemoglobinei a constituit $109,1 \pm 1,63$ g/l și al eritrocitelor $3,5 \pm 0,07 \times 10^{12}/l$, iar la copiii cu infecția *M.pneumoniae* nivelul hemoglobinei a fost egal cu $108,9 \pm 2,11$ g/l și al eritrocitelor $3,48 \pm 0,09 \times 10^{12}/l$, iar în infecția bronhopulmonară cu *M.hominis* aceiași indici au constituit $109,3 \pm 2,56$ g/l și respectiv $3,5 \pm 0,1 \times 10^{12}/l$ ($p > 0,05$) (Figura 3.13).

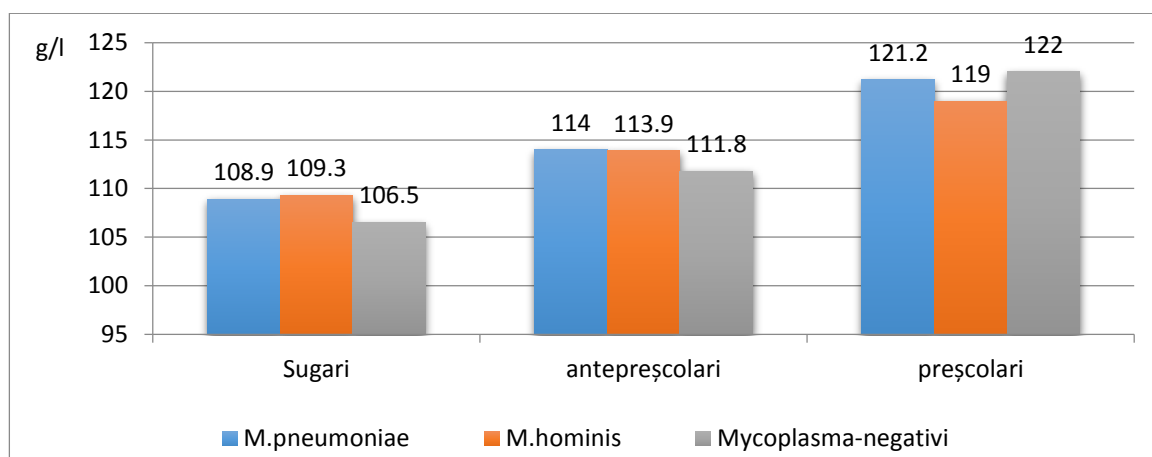


Fig.3.13. Nivelul hemoglobinei la copii în funcție de vârstă cu afectarea bronhopulmonară de etiologie micoplasmică (g/l).

La copiii de vârstă 1 an – 3 ani cu pneumonie, grupul micoplasma–negativ, nivelul mediu al hemoglobinei a fost $114,0 \pm 1,5$ g/l, numărul eritrocitelor în hemoleucogramă a atins valori de $3,64 \pm 0,06 \times 10^{12}/l$, iar la copii cu infecția micoplasmică pozitivă concentrația hemoglobinei s-a instalat la nivelul de $111,9 \pm 1,52$ g/l și numărul eritrocitelor $3,55 \pm 0,05 \times 10^{12}/l$ ($p > 0,05$). În lotul copiilor cu infecție *M.pneumoniae* nivelul hemoglobinei atinge valori de $113,9 \pm 1,63$ g/l, al eritrocitelor – de $3,55 \pm 0,06 \times 10^{12}/l$, iar în infecția bronhopulmonară cu *M.hominis* nivelul mediu al hemoglobinei a constituit $111,8 \pm 2,93$ g/l și numărul eritrocitelor $3,54 \pm 0,1 \times 10^{12}/l$ ($p > 0,05$) (Figura 3.13). La copiii de vârstă preșcolară micoplasma-negativi nivelul mediu al hemoglobinei

în hemogramă a constituit $121,2 \pm 2,89$ g/l, la copiii de vârstă 3-7 ani cu infecție *M.pneumoniae* hemoglobina a atins valori de $119,0 \pm 2,13$ g/l, la toți copiii cu infecție *M.hominis* concentrația hemoglobinei a fost în limitele normativelor de vârstă – $122,0 \pm 2,55$ g/l. Valorile eritrocitelor nu diferă între grupele de copii micoplasma-pozitivi și micoplasma-negativi: în *M.pneumoniae* eritrocitele au constituit $3,7 \pm 0,08 \times 10^{12}$ /l, la copiii cu *M.hominis* – $3,5 \pm 0,11 \times 10^{12}$ /l și în grupul micoplasma-negativi – $3,9 \pm 0,11 \times 10^{12}$ /l, $p > 0,05$ (Figura 3.13).

Următorul parametru evaluat în analiza generală a sângelui a fost numărul de leucocite. În grupul copiilor micoplasma-negativi sugari numărul de leucocite în hemoleucogramă a constituit $9,1 \pm 0,34 \times 10^9$ /l și la copiii cu pneumonie din lotul de studiu nivelul leucocitelor nu a avut diferențe semnificative – $9,3 \pm 0,5 \times 10^9$ /l, în grupuri particulare la sugari cu infecția respiratorie de etiologie *M.pneumoniae* leucocitele au constituit $9,5 \pm 0,91 \times 10^9$ /l și la copiii cu infecția *M.hominis* numărul de leucocite atinge cifre de $8,9 \pm 0,41 \times 10^9$ /l ($P > 0,05$). În acest grup de copii cu vârstă sub 1 an nivelul leucocitelor nu era majorat atât în grupul de control, cât și în lotul de studiu.

Valorile vitezei de sedimentare a hematiilor în grupul infecției micoplasmice a constituit $12,04 \pm 1,65$ mm/oră. În infecția bronhopulmonară cu *M.pneumoniae* în acest grup de copii VSH a fost majorată în comparație cu lotul de studiu ($15,8 \pm 2,67$ mm/oră versus $10,3 \pm 1,08$ mm/oră), iar în grupul copiilor cu pneumonie de etiologie *M.hominis* nivelul VSH-ului nu prezenta valori majorate ($8,11 \pm 1,22$ mm/oră, $\chi^2 = 5,36$, $P = 0,06$).

Numărul de leucocite la copiii micoplasma-negativi din lotul 1–3 ani a constituit $8,7 \pm 0,2 \times 10^9$ /l, iar în grupul de studiu micoplasma-pozitiv nivelul leucocitelor a fost egal cu $9,7 \pm 0,64 \times 10^9$ /l ($p > 0,05$). La copiii cu infecție bronhopulmonară de etiologie *M.hominis* – $9,4 \pm 0,4 \times 10^9$ /l și în infecție cu *M.pneumoniae* – $9,7 \pm 0,83 \times 10^9$ /l.

Viteza de sedimentare a hematiilor în lotul de copii cu infecție bronhopulmonară de etiologie micoplasmică a constituit $12,07 \pm 0,1$ mm/oră și în lotul copiilor cu pneumonie cauzată de alți agenți patogeni – $11,5 \pm 1,19$ mm/oră. În sublotul copiilor cu infecția *M.pneumoniae* VSH a avut valori de $11,7 \pm 1,21$ mm/oră și la copiii cu infecția respiratorie de etiologie *M.hominis* s-a atestat tendința spre majorare a acestui indice – $13,1 \pm 3,18$ mm/oră ($p > 0,05$).

La copiii de vârstă preșcolară, micoplasma-negativi, nivelul leucocitelor a constituit $8,89 \pm 0,72 \times 10^9$ /l, iar VSH $12,3 \pm 1,77$ mm/oră. Același tablou hematologic l-am determinat la copiii cu infecție respiratorie cu *M.pneumoniae*: leucocite – $8,52 \pm 0,51 \times 10^9$ /l, iar VSH era egală cu $13,79 \pm 2,43$ mm/oră, și la copiii cu infecție de etiologie *M.hominis* – nivelul leucocitelor și valoarea VSH la fel au fost în limitele normei și au constituit $9,07 \pm 1,05 \times 10^9$ /l și $10,5 \pm 4,36$ mm/oră, respectiv. Așadar, nivelul leucocitelor în ambele loturi de copii de vârstă preșcolară este în limitele normativelor de vârstă.

Conform datelor studiului nostru, reacțiile hemoleucografice nu au relevat majorarea numărului de leucocite în sângele periferic, aceleași rezultate au fost obținute în studiul efectuat de Musalimova și coautorii [212], care a raportat valori normale ale leucocitelor în hemoleucogramă la copiii cu pneumonie.

Numărul limfocitelor în hemoleucogramă la copiii micoplasma-pozitivi a fost veridic scăzut $39,6 \pm 0,99\%$, comparativ cu valorile limfocitelor apreciate la copiii micoplasma-negativi – $45,8 \pm 1,11\%$ ($F=17,35$, $p<0,002$; $\chi^2=14,4$, $p<0,002$).

În grupuri particulare după vârstă au fost obținute următoarele rezultate: la sugari micoplasma-pozitivi limfocitele au constituit $39,3 \pm 2,69\%$ și au fost veridic scăzute *versus* nivelul limfocitelor din lotul de control $48,7 \pm 1,93\%$ ($\chi^2=7,4$, $P=0,0066$); în grupul copiilor antepreșcolari ai lotului de studiu limfocitele au fost scăzute ($40,6 \pm 1,30\%$) comparativ cu valorile acestui indice atestat în lotul martor ($45,0 \pm 1,51\%$, $\chi^2=4,07$, $P=0,04$), iar la copiii de vârstă preșcolară limfocitele în ambele loturi de copii nu au prezentat diferențe între numărul procentual al limfocitelor în hemoleucogramă ($37,7 \pm 1,62\%$ la copiii cu infecții bronhopulmonare micoplasma-pozitivi și $39,4 \pm 1,33\%$ la copiii micoplasma-negativi, $p>0,05$).

În studiul prezentat de Youn Y. și coautorii [190], severitatea pneumoniei corelează cu numărul limfocitelor, care este scăzut în infecția *M.pneumoniae*. Rezultatele obținute în studiul nostru sunt în concordanță cu aceste date din literatură, nivelul limfocitelor în lotul copiilor micoplasma-pozitivi fiind veridic scăzut comparativ cu cel al copiilor micoplasma-negativi cu infecții bronhopulmonare.

Astfel, cercetările hemoleucografice la copiii cu infecții bronhopulmonare de etiologie *Mycoplasma* au constatat prezența unor modificări ale hemoleucogramei cu caracter nespecific, care sunt în relație cu severitatea bolii, dar nu pot fi concludente pentru confirmarea diagnosticului infecției micoplasmice.

Reducerea veridică a numărului de limfocite în hemoleucograma sugarilor și a copiilor antepreșcolari cu maladii bronhopulmonare micoplasma-pozitivi ar putea sugera inducerea efectelor de supresie limfocitară în aceste perioade de vârstă, care pot determina anumite particularități clinico-evolutive ale infecțiilor de etiologie *Mycoplasma*.

3.5. Particularitățile imagistice în infecția micoplasmică la copii cu afecțiuni bronhopulmonare.

În funcție de forma clinică a pneumoniei comunitare, diagnosticul radiologic se stabilește în conformitate cu prezența opacităților pulmonare parahilare, infiltrației și/sau consolidării țesutului pulmonar. Ca și alte teste de *screening*, rezultatele radiologice sunt restricționate în ceea ce privește sensibilitatea, specificitatea pentru diagnosticul diferențial al pneumoniei cu factori atipici vs pneumonia comunitară de altă etiologie bacteriană [37].

În populația studiată, analiza statistică constată oarecare diferențe între loturile create, cu toate că, conform literaturii de specialitate (Courtoy I - 1989), nici o caracteristică radiologică nu poate fi utilizată pentru a prezice cu exactitate infecția bacteriană atipică.

Dar, luând în considerare necesitatea aplicării la debutul pneumoniei comunitare a tratamentului antibacterian empiric, considerăm importantă elucidarea și a rezultatelor personale din studiu, deoarece, mai mulți clinicieni practică pe larg inițierea medicației antibacteriene în conformitate cu modificările radiologice pulmonare.

Deci, din lotul de bază copiii cu infecție 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 internați cu pneumonie comunitară asociată cu bronșită acută cu sindrom bronhoobstructiv. În lotul martor au avut pneumonie comunitară 20,8%: 95%CI, 15-27,8 (35 copii) și 79,2%: 95%CI, 72,2-85 (133 copii) – afecțiuni respiratorii asociate (bronșită obstructivă).

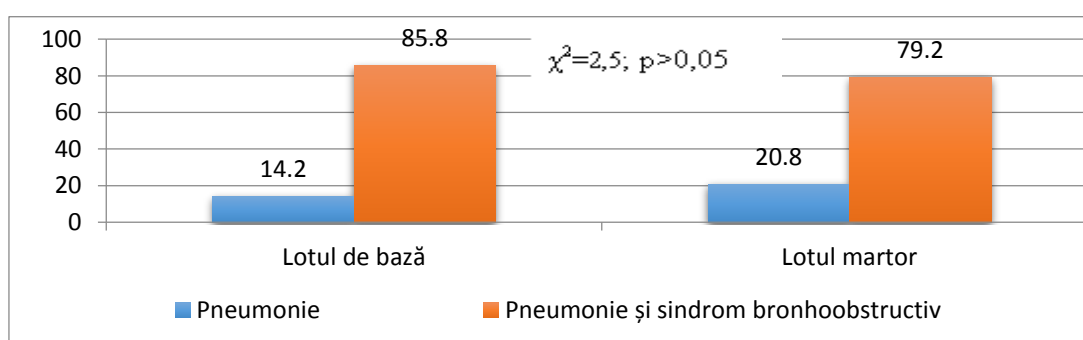


Fig. 3.14. Distribuția pacienților cu infecții bronhopulmonare cu *Mycoplasma* în funcție de diagnosticul clinic (%).

Constatările manifestărilor radiologice în pneumonia de etiologie *Mycoplasma* sunt diverse, iar în unele cazuri acestea sunt echivalente cu cele observate la copiii cu infecții virale ale sistemului respirator inferior. Modificările cu focare de opacitate limitate la un singur lob sunt mai des asociate cu infecția bronhopulmonară micoplasmică vs infecția în căile respiratorii inferioare de altă etiologie [63].

Confirmarea radiologică a pneumoniei comunitare la copiii din studiu s-a efectuat la internare în Clinica Pneumologie. La copiii din lotul de bază – micoplasma-pozitivi, focarele pneumonice unilaterale (50,0%, 95%CI: 41,8-58,2) și bilaterale (50,0%, 95%CI: 41,8 – 58,2) au fost constatate în raport egal.

Afectarea preponderent unilaterală a fost înregistrată în pulmonul drept în 75% cazuri, comparativ cu afectarea unilaterală pe stânga la acești copii în doar 25% cazuri. Pneumonia comunitară unilaterală la copiii cu infecție micoplasmică afectează în 86% cazuri lobul inferior și mediu pe dreapta, iar pe stânga în 93% cazuri este implicat lobul inferior. În lotul martor, la copiii fără infecție micoplasmică predomină localizarea unilaterală a focarelor pneumonice (52,9%, 95%CI: 44,7-61,0) și pneumonia bilaterală confirmată în 47,1%, 95%CI: 39,0-55,3 cazuri (Figura 3.15). La copiii din lotul martor afectarea preponderent unilaterală a fost înregistrată în pulmonul drept în 84% cazuri, comparativ cu afectarea unilaterală pe stânga la acești copii în doar 16% cazuri. Pneumonia comunitară unilaterală și la copiii fără infecție micoplasmică afectează preponderent lobul inferior și cel mediu pe dreapta – 79% cazuri, iar pe stânga în 82% cazuri focarele de condensare pulmonară sunt localizate în lobul inferior.

Manifestările radiologice observate la pacienții cu infecție *M. pneumoniae* ale sistemului respirator inferior sunt variate și în studiile raportate de unii cercetători [63,110], care au relatat afectarea mai frecventă lobilor inferiori comparativ cu lobii superiori ai plămânilor. Alte studii anterioare au remarcat, de asemenea, o predominare a modificărilor radiologice în lobii inferiori la pacienții cu pneumonii micoplasmice [73].

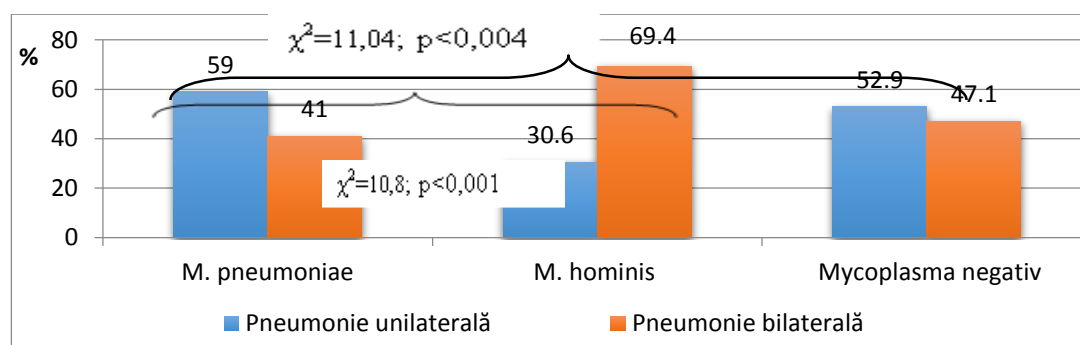


Fig.3.15 Localizarea focarelor de condensare pulmonară în pneumonia comunitară la copiii cu infecții bronhopulmonare cu *Mycoplasma* (%).

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 – $\chi^2=10,8$; $p<0,001$.

Contrapunerea acestor rezultate la lotul martor, copiii fără infecție bronhopulmonară micoplasmică, la care de asemenea în mai mult de jumătate de cazuri sunt raportate modificări radiologice unilaterale, evidențiem o corelație semnificativă egală cu $\chi^2=11,04$; $p<0,004$.

Investigațiile imagistice (radiografia cutiei toracice) la copii înregistrează modificări preponderent bilaterale la toți copiii sugari cu infecții bronhopulmonare de etiologie *Mycoplasma*. În sublotul cu *M.pneumoniae* focare bilaterale se constată în 63,6% cazuri, opacități unilaterale în 36,4% cazuri. Din aproape 70% cazuri de pneumonii bilaterale la copiii cu infecția *M.hominis*, sugarilor le revin 80% cazuri. La sugarii din lotul martor mai frecvent constatate (52,2% cazuri) au fost procesele de condensare pulmonară bilaterale, dar comparativ mai rar înregistrate la acest interval de vârstă din subloturile cu infecție bronhopulmonară micoplasmică, $\chi^2=5,1$; $p>0,05$.

Mycoplasma, conform literaturii de specialitate se asociază mai frecvent cu afectări unilaterale [63]. În cercetarea noastră doar *M.pneumoniae* face mai frecvent pneumonii comunitare unilaterale versus de *M.hominis*.

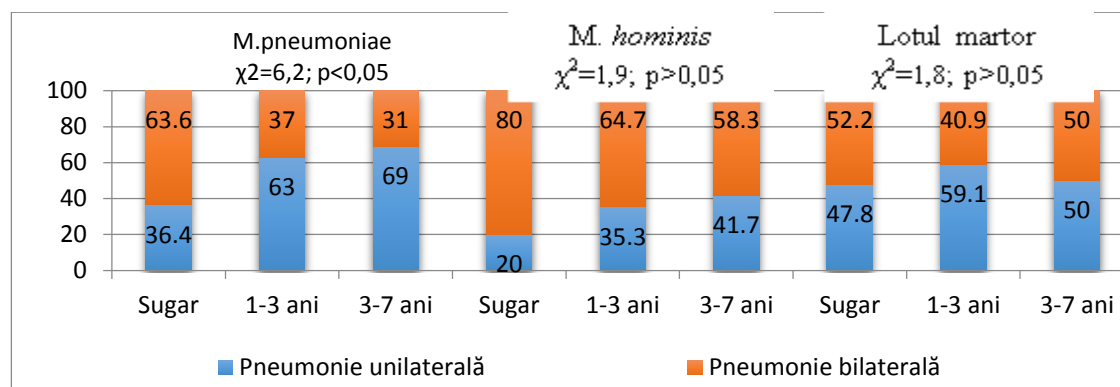


Fig.3.16. Localizarea pneumoniei comunitare la copiii cu infecții bronhopulmonare cu *Mycoplasma* în funcție de grupele de vârstă (%).

În funcție de vârstă această infecție este responsabilă de realizarea zonelor de condensare pulmonară unilaterale la copiii mai mari, din subgrupa de vârstă 1-3 ani (63% cazuri) și maximal la copiii de 3-7 ani (69% cazuri) cu diferențe semnificative în sublotul *Mycoplasma pneumoniae*, $\chi^2=6,2$; $p<0,05$ (Figura 3.16).

Cercetarea noastră a pus în evidență în lotul *Mycoplasma hominis* o tendință inversă de predominare a modificărilor radiologice cu localizare bilaterală la copii. Raportate la grupele de vârstă, am apreciat modificări bilaterale maxim la sugari – în 80% cazuri, mai puțin întâlnite la copiii de 1-3 ani (64,7% cazuri) și în mai mult de jumătate de cazuri la copiii preșcolari, dar fără diferențe semnificative, $\chi^2=1,9$; $p>0,05$. Din numărul total de examinări radiologice pulmonare efectuate la copiii din lotul martor, prevalează cele unilaterale. Dar din toate aceste investigații cel mai frecvent, în 52,2% cazuri, sugarii fac pneumonii bilaterale, copiii antepreșcolari mai frecvent, în 59,1% cazuri – focare de condensare pulmonară unilaterale și copiii preșcolari în jumătate cazuri – pneumonii cu focare unilaterale și în jumătate cazuri pneumonii bilaterale, $\chi^2=1,8$; $p>0,05$ (Figura 3.16).

Facem prezentarea radiologică (Figura 3.17) la un copil în vârstă de 1an 4 luni, internat la a 14 zi de la debutul bolii, cu tuse semiproductivă, chinuitoare, inițial febră 38,5°C, ulterior subfebrilitate, la radiografia toracelui este diagnosticată bronhopneumonie pe dreapta. Diagnosticul serologic specific a stabilit prezența infecției cu *M.pneumoniae* IgM 0,67; IgG 1,34.

Prezentarea radiologică (Figura 3.18) a unui copil de 2 ani, cu infecția *M.hominis*. Copil internat la a 6-a zi de la debutul bolii, prezenta inițial febră până la 38,2°C, ulterior subfebrilitate, tuse semiproductivă, pe parcursul zilei, noaptea. Radiologic a fost confirmată pneumonia pe dreapta, localizarea opacităților în lobul mediu. Diagnosticul serologic specific a stabilit prezența infecției cu *M.hominis* IgM 0,792; IgG 0,51.

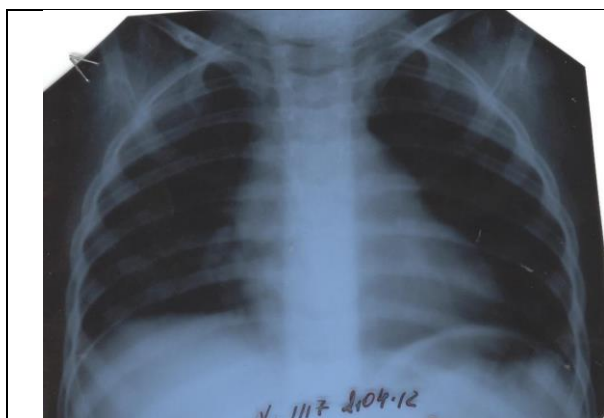


Fig.3.17 Radiografia pulmonară la copil cu pneumonie de etiologie *Mycoplasma pneumoniae*.

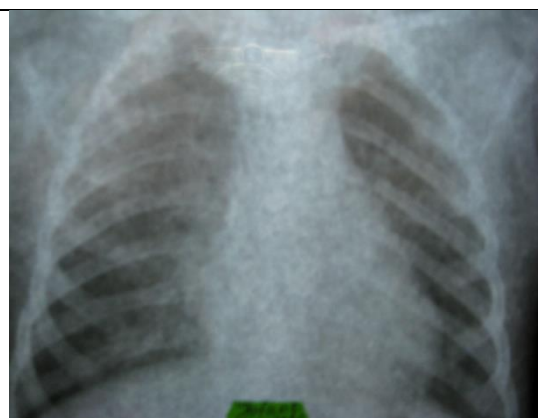


Fig.3.18 Radiografia pulmonară la copil cu pneumonie de etiologie *Mycoplasma hominis*.

Revenim la surse din literatura de specialitate care au demonstrat că în infecția micoplasmică la copii predomină focare de condensare pulmonară bilaterală, cu infiltrație peribronhovasculară, accentuarea desenului bronhopulmonar [198].

Aceste afirmații se adevăresc în studiul nostru pentru grupul copiilor sugari din toate

loturile prezentate (figura 3.17, 3.18), la copiii antepreșcolari, preșcolari din sublotul cu *M.hominis* la care este diagnosticată mai frecvent afectarea bilaterală. Pentru vârsta preșcolară la copiii din sublotul *M.pneumoniae* din cercetarea noastră este mai mult caracteristică afectarea unilaterală pulmonară. Aceste rezultate corespund rezultatelor cercetărilor din literatura de specialitate [63,154,125], care relatează că infecția micoplasmică realizează mai frecvent afecțiuni bronhopulmonare cu focare parahilare, peribronhiale unilaterale.

Deci, simptomele clinice în infecția bronhopulmonară cu *Mycoplasma* sunt nespecifice. Afectarea pulmonară poate fi răspândită, focală, segmentară. Constatările radiografice în pneumonie cu *Mycoplasma* sunt de asemenea nespecifice.

Diagnosticul de pneumonie micoplasmică trebuie luat în considerare ori de câte ori este constatată opacitatea reticulonodulară focală unilaterală sau bilaterală.

Conform literaturii de specialitate, complicațiile infecției micoplasmice au fost raportate în studiile la adulți, inclusiv fibroza pulmonară, bronșiolita obliterantă și sindromul de detresă respiratorie adultă [110]. Cu toate acestea, nici una dintre aceste complicații menționate n-a fost confirmată la pacienții din studiul nostru.

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 (Figura 3.19).

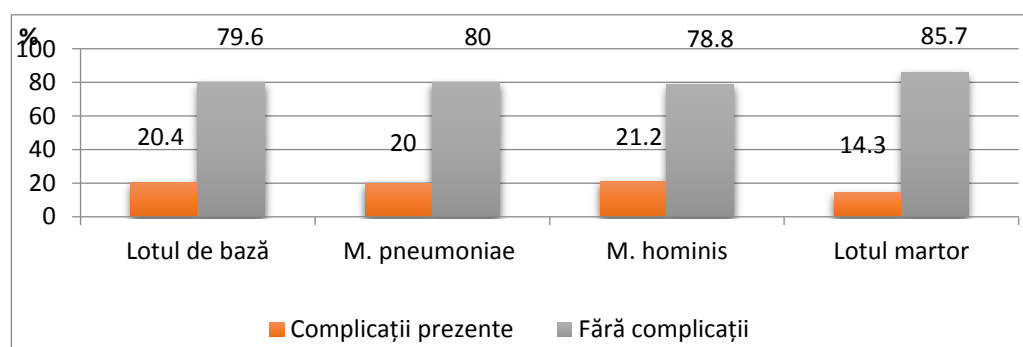


Fig. 3.19 Complicațiile pulmonare la copiii cu infecții bronhopulmonare cu *Mycoplasma* (%).

Deci, infecția micoplasmică reprezintă un risc moderat de 1,76 ori (probabilitatea evenimentului în grupul de studiu) mai frecvent de a realiza complicații pulmonare (RR egal 1,43%: 95%CI, 0,9-2,3 $\chi^2=3,6$; $p>0,05$) (Figura 3.19), 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, $\chi^2=0,02$; $p>0,05$), 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 (Figura 3.20).

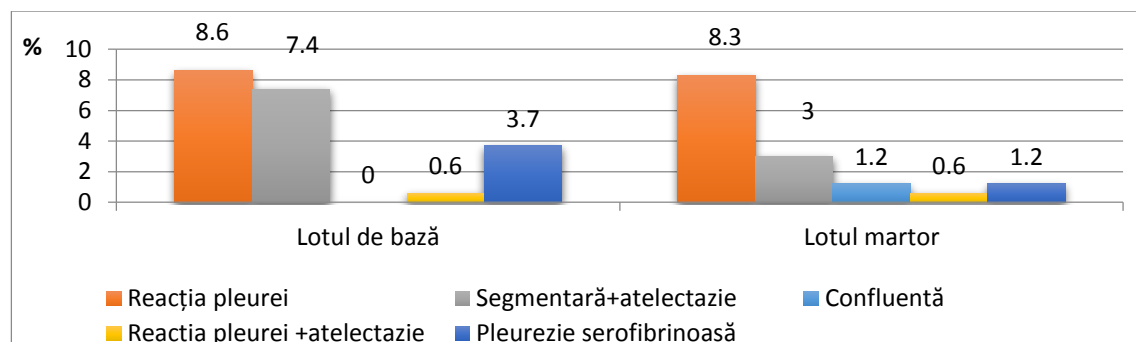


Fig. 3.20 Complicațiile pulmonare la copiii cu infecții bronhopulmonare cu *Mycoplasma* (%).

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.

Conform rezultatelor prezentate de unii cercetători [63], pleureziile parapneumonice la pacienții micoplasma-pozitivi se determină în 5–20% cazuri și în 29% cazuri a fost diagnosticată atelectazia [63].

În studiul nostru pleurezia are o frecvență de 3,6% pentru copiii cu infecție *M.pneumoniae* și 3,8% pentru copiii cu pneumonii de etiologie *M.hominis* și complicații pulmonare cu atelectazie cu valori, de 8,2% și 5,8% cazuri pentru infecțiile *M.pneumoniae* și *M.hominis*, respectiv.

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, $\chi^2=0,01$; $p>0,05$), comparativ cu infecția pulmonară de altă etiologie (Figura 3.21).

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), $\chi^2=3,3$; $p>0,05$), comparativ cu infecția pulmonară de altă etiologie.

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), $\chi^2=0,001$; $p>0,05$), 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, $\chi^2=2,2$; $p>0,05$), comparativ cu infecțiile pulmonare de altă etiologie (Figura 3.21).

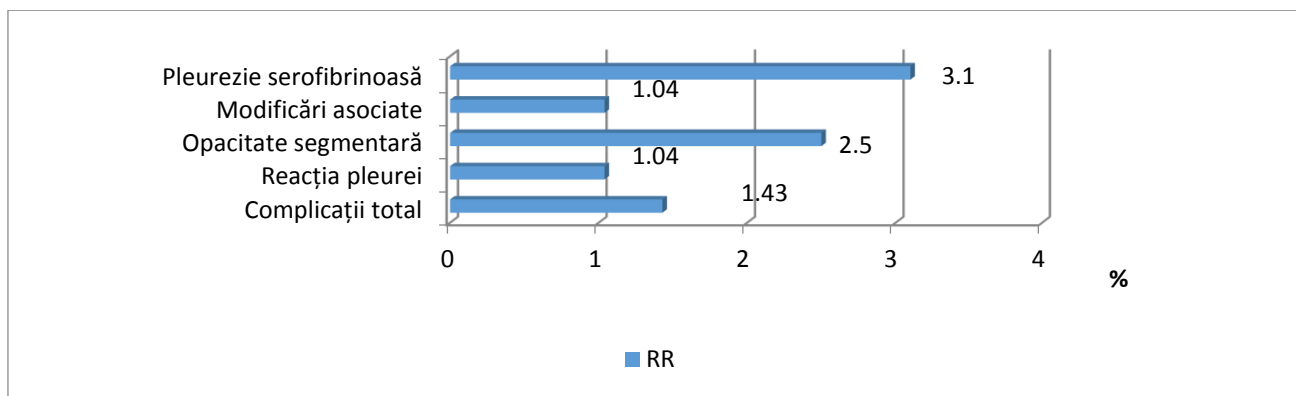


Fig. 3.21 Riscul relativ al infecției micoplasmice în realizarea complicațiilor pulmonare comparativ cu altă infecție (%).

Așadar, concluzionând cele expuse anterior, la copiii de vârstă sugară și 1 an – 3 ani radiologic predomină afectarea bronhopulmonară bilaterală atât în lotul copiilor cu infecție micoplasmică, cât și la copiii cu pneumonii de altă etiologie. Pentru copiii preșcolari cu pneumonie de etiologie *M.hominis* predomină ponderea pneumoniilor bilaterale (57,1%), comparativ cu afectarea bronhopulmonară unilaterală (42,8%), iar în infecția *M.pneumoniae* lotul de preșcolari prezintă mai frecvent o afectare pulmonară unilaterală (57,57%), comparativ cu focare de condensare pulmonară bilaterale (30%); la copiii micoplasma-negativi, în măsură egală, radiologic se vizualizează atât opacități unilaterale cât și bilaterale.

Complicațiile pulmonare confirmate radiologic la copiii cu infecție *M.hominis* au fost atelectaziile segmentare și subsegmentare și leziunile pleurale de tip placă pleurală în toate grupele de vârstă, iar în infecția *M.pneumoniae* complicațiile pulmonare au inclus prezența revărsatului pleural la copiii de vârstă sugară, a atelectaziei și plăcii pleurale la copiii antepreșcolari și de vârstă preșcolară. Pnemoniile de etiologie micoplasmică evoluează mai frecvent cu complicații pulmonare, ceea ce este determinat de particularitățile și modificările induse de acest microorganism.

Atelectazie, umbre interstițiale sunt adesea observate. 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 infecție bronhopulmonară micoplasmică.

Cercetările bacteriologice ale specimenelor respiratorii la copiii examinați în cadrul studiului nostru a pus în evidență 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% – ($\chi^2=4,4$, $p>0,05$) (Figura 3.22).

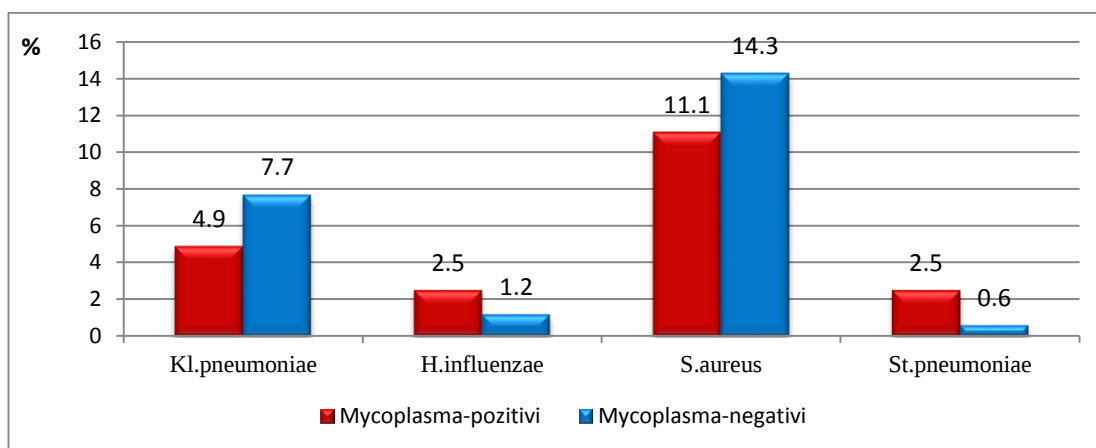


Fig.3.22 Asocierea florei bacteriene la copiii cu afecțiuni bronhopulmonare acute de etiologie *Mycoplasma* (%).

În 11,4%, 95%CI:3,79-24,56 cazuri de infecție respiratorie micoplasmică la copiii sub 12 luni din lotul de studiu s-a depistat prezența coinfecției bacteriene cu *Kl.pneumoniae*. Infecția *S.aureus* a fost diagnosticată la 13,6%, 95%CI:5,17-27,35 copii cu pneumonie micoplasmică. *H.influenzae* în titru diagnostic din speci­menele respiratorii a fost identificat bacteriologic în 2,3%, 95%CI: 0,06-12,02 cazuri la copiii *micoplasma*-pozitivi (Figura 3.22).

La copiii sugari din lotul martor infecția cu *Kl.pneumoniae* a fost înregistrată în 13,7% cazuri, iar infecția cu *S.aureus* în 17,8% cazuri, ceea ce este mai frecvent în comparație cu structura etiologiei bacteriene a infecției bronhopulmonare la copiii lotului de studiu. Infecția *H.influenzae* a fost diagnosticată episodic (1,4%) la copiii sugari cu pneumonie (Figura 3.23).

În ambele loturi de copii de vârstă < 1 an cu infecții bronhopulmonare la examenul bacteriologic s-a depistat *Kl.pneumoniae*, care ar putea să fie de proveniență gastroesofagiană din motivul că sugarii au sfincterul cardiac al stomacului insuficient dezvoltat și sunt predispuși la regurgitații postalimentare [214] cu riscuri de microaspirații.

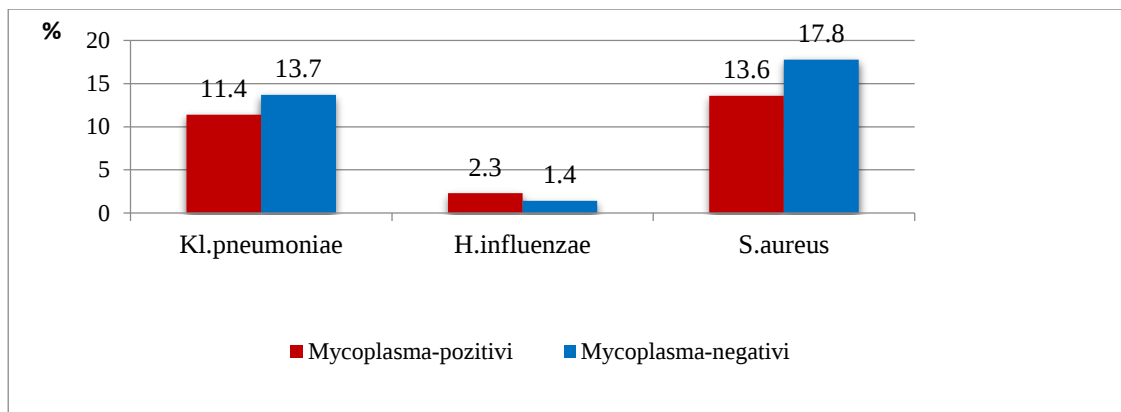


Fig.3.23 Frecvența depistării germenilor bacterieni în etiologia pneumoniilor *Mycoplasma*-pozitive la sugari (%).

La copii de vârstă 1 an–3 ani crește importanța infecției cu *S.aureus*: în grupul *Mycoplasma*-pozitiv ea a fost diagnosticată cu aceeași frecvență (atât în lotul de control cât și în cel de studiu) în 10,9%, 95%CI: 4,85-20,46 cazuri, dintre care la 1/3 copii a fost identificată infecția *M.hominis*, la 2/3 copii infecția respiratorie cu *M.pneumoniae* (Figura 3.23).

Cercetările bacteriologice ale copiilor din lotul martor au identificat concentrații diagnostice ale *S.aureus* în 9,7% cazuri, care sunt comparabile cu frecvența etiologiei stafilococice a pneumoniilor copiilor cu infecție micoplasmică (Figura 3.23).

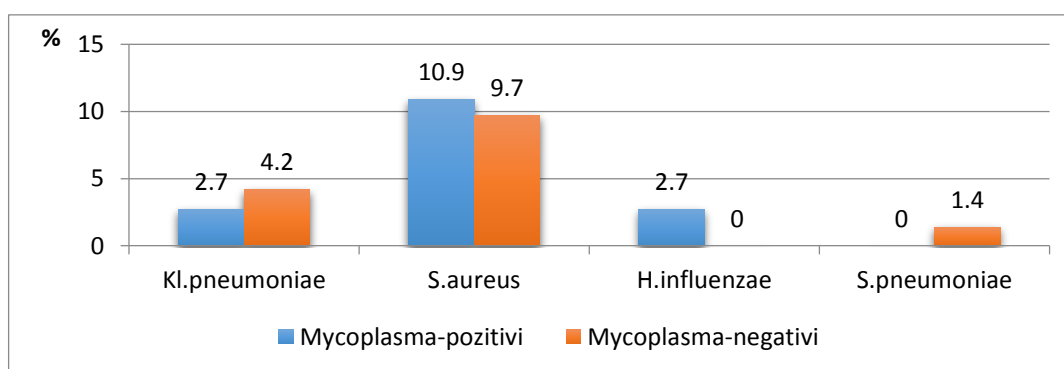


Fig.3.23 Frecvența depistării germenilor bacterieni în etiologia pneumoniilor *Mycoplasma*-negative la copiii de 1 – 3 ani (%).

Importanța infecției cu *Kl.pneumoniae* scade la copiii cu infecții bronhopulmonare în această perioadă de vârstă – a fost depistată în 2,7% cazuri, 95%CI:0,33-9,55 în lotul micoplasma-positiv și în 4,2% la copiii cu vârsta de 1–3 ani micoplasma-negativi (Figura 3.23).

St.pneumoniae, conform studiilor microbiologice efectuate de noi, se identifică doar la copiii lotului martor din această perioadă de vârstă – 1,4%, iar infecția *H.influenzae* a fost determinată numai la copiii de vârstă antepreșcolară cu infecție micoplasmică – 2,7% (Figura 3.23).

La copiii de vârstă preșcolară în lotul martor predomină infecția bronhopulmonară cu *S.aureus* – 8,9%, 95%CI:2,48-21,2 iar în lotul de studiu cu infecție micoplasmică importanța infecției cu *S.aureus* crește până la 17,4% cazuri. Flora bacteriană gram-negativă cu potențial etiologic (*Kl.pneumoniae*) era prezentă în 2,2%, 95%CI:0,06-11,8 cazuri la copiii cu infecție micoplasmică respiratorie și de 2 ori mai frecvent (4,4% cazuri) la copiii lotului martor.

Infecția respiratorie cu *H.influenzae* a fost identificată bacteriologic la 2,2%, 95%CI:0,06-11,8 copii micoplasma-pozitivi și, mai frecvent, la pacienții lotului martor – 4,4% cazuri. La pacienții de vârstă preșcolară cu infecția *M.pneumoniae* au fost izolate tulpini *St.pneumoniae* în 8,9%, 95%CI: 2,5-21,2 cazuri (Figura 3.24).

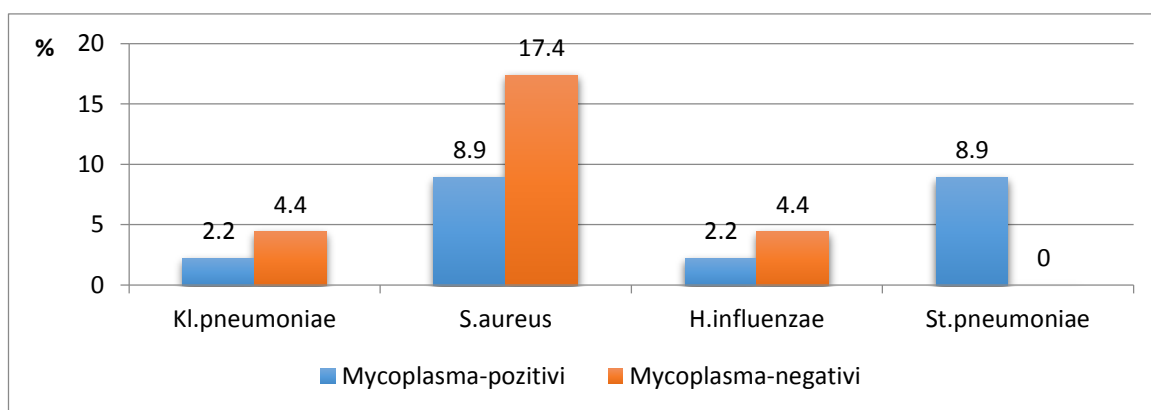


Fig.3.24 Frecvența depistării germenilor bacterieni în etiologia pneumoniilor *Mycoplasma*-negative la copiii preșcolari (%).

Rolul infecției *H.influenzae* în structura etiologică a pneumoniilor la copii în diferite grupuri de vârstă variază de la 8 până la 18 % în grupul micoplasma-pozitiv și s-a observat mai rar (4 – 14 %) la copiii micoplasma-negativi, ceea ce este în corelație cu datele din literatura de specialitate, unde rolului etiologic al *H.influenzae* în pneumoniile comunitare i se atribuie de la 6 până la 33% și are o importanță cu semnificație modestă în calitate de factor etiologic pentru pneumoniile comunitare [202].

Cercetarea microbiologică a germenilor bacterieni implicați în etiopatogenia pneumoniilor la copii de diferite vârste a relevat că la sugari predomină infecția cu *Kl.pneumoniae* și *S.aureus*, care se depistează mai frecvent la copii micoplasma-negativi. Acestor germeni li se atribuie o importanță etiologică explicabilă în perioada sugarului prin migrarea *Kl.pneumoniae* în cadrul

regurgitațiilor caracteristice particularităților de vârstă, iar *S.aureus* fiind provenit din portajul acestui germen în anturajul familial al copilului [229].

În grupul copiilor de vârstă 1-3 ani crește importanța infecției *S.aureus*, urmată de identificarea episodică a tulpinilor de *Kl.pneumoniae* în speciamentele din căile respiratorii, care se înregistrează mai frecvent în infecția bronhopulmonară micoplasmică.

Asocierea mixt-infecțiilor bacteriene în pneumoniile de etiologie micoplasmică este condiționată, posibil, de particularitățile leziunilor epitelului sistemului respirator provocate de *Mycoplasma*, care prin deteriorarea *clearence*-lui mucociliar determină diminuarea funcțiilor de protecție antiinfecțioasă locală în căile aeriene respiratorii, favorizând proliferarea infecției bacteriene, formarea mixt-infecției [217].

La pacienții de vârstă preșcolară cu pneumonii cercetările bacteriologice au pus în evidență predominarea coinfecției cu *S.aureus* atât la copiii micoplasma-negativi, cât și la cei micoplasma-pozitivi.

Analiza frecvenței afectării cu germeni bacterieni la copiii de vârstă preșcolară a arătat că tabloul bacteriologic este polimorf atât la pacienții micoplasma-pozitivi cât și la cei micoplasma-negativi, la care predomină infecția cu *S.aureus*, urmată de infecția cu *Kl.pneumoniae* și *H.influenzae*.

În studii similare autorii prezintă datele despre coinfecția *M.pneumoniae* cu *S.aureus*, *St.pneumoniae*. Așadar, conform datelor expuse de grupul savanților – Maysaa El Sayed Zaki și coautorii, infecția micoplasmică a fost asociată în 25% cu *St.pneumoniae* și la 4% pacienți prin metoda bacteriologică a fost izolat *S.aureus* [105]. În studiul său Esposito S. a descris mixt-infecția *M.pneumoniae* cu *St.pneumoniae* în 7% [48]

Prezintă interes și studiul efectuat de Vișneakova și coautorii, scopul căruia a fost evaluarea spectrului etiologic al pneumoniilor la 101 copii spitalizați. În 68,6% cazuri a fost determinată asocierea infecției *St.pneumoniae* și *M.pneumoniae*, iar în 40,3% cazuri s-a stabilit mixt-infecția *M.pneumoniae* cu *H.influenzae*. Autorul explică prezența asocierii microorganismelor prin faptul că infecția micoplasmică are o evoluție ușoară și copiii nu necesitau tratament în condiții de staționar [202].

Efectuarea studiului microbiologic în cadrul cercetării noastre a relevat prezența diferitor factori bacterieni etiologici în pneumonii la copii de diferite grupuri de vârstă, inclusiv la copiii cu infecție respiratorie micoplasmică.

3.7. Eficacitatea tratamentului cu macrolide în micoplasmoza respiratorie la copii

Pentru aprecierea eficacității antibioterapiei cu macrolide au fost evaluați 30 copii, prin aplicarea studiului de cohortă, cu infecția bronhopulmonară de etiologie *Mycoplasma pneumoniae* și *Mycoplasma hominis*, confirmată prin cercetări clinico-serologice.

Programul terapeutic a inclus administrarea tratamentului antibacterian cu Azitromicina, în doza 10 mg/kg/24 ore și tratament simptomatic: antipiretice, bronhodilatatoare, antihistaminice.

Tabloul clinic al copiilor cu infecție bronhopulmonară de etiologie micoplasmică a fost marcat de sindromul cataral respirator, manifestat prin rinoree în 25,0% cazuri, tuse uscată, chinuitoare, de lungă durată, care era prezentă în toate cazurile (100% copii). Sindromul de afectare pulmonară se prezenta prin tirajul toracic în 26,1% cazuri, care determina severitatea insuficienței respiratorii la copiii cu pneumonie. La 88,9% copii cu infecție bronhopulmonară cu *Mycoplasma* în tabloul clinic se regăsea și sindromul bronhoobstructiv cu *wheezing*, asociat în 59,0% cazuri cu dispnee. Episoade repetate ale sindromului bronhoobstructiv au fost prezente în antecedentele personale la 1/4 copii din acest lot de studiu.

Manifestările extrarrespiratorii la copiii cu infecții bronhopulmonare *Mycoplasma*-pozitiv se prezentau prin teren atopic, care se realiza prin afectare tegumentară – dermatita atopică (9,5%, 95%CI:1,17-30,38 cazuri), afectarea pancreasului a fost prezentă în 14,3% cazuri, 95%CI: 3,05 – 36,34. Anemia deficitară a fost diagnosticată la 27,8% pacienți, 95%CI: 9,69-53,48, cu valori ale hemoglobinei constituind $102,3 \pm 2,7$ g/l, și nivelul eritrocitelor – $3,4 \pm 0,13 \times 10^{12}/l$.

Până la confirmarea diagnosticului de infecție micoplasmică copiilor din lotul de studiu li s-au aplicat tratamente antibacteriene cu antibiotice β -lactamice (peniciline semisintetice, cefalosporine), uneori aminoglicozide. O cură de antibiotice a fost administrată la 16% copii, în 13,6% cazuri – 2 cure de antibioterapie, iar la 16% copii cu infecție bronhopulmonară micoplasmică li s-au aplicat 3 cure de tratament cu antibiotice din cele menționate.

Serologic, la 23 pacienți din lotul copiilor cu infecție micoplasmică a fost determinat titru majorat de anticorpi specifici IgM la *M.pneumoniae* $0,66 \pm 0,17$ și IgG $0,88 \pm 0,125$. Infecția mixtă *M.hominis* și *M.pneumoniae* a fost confirmată serologic la 7 copii cu titru de anticorpi specifici pentru infecția cu *M.hominis* IgG $0,57 \pm 0,01$ și Ig M $0,35 \pm 0,05$.

La copiii cu infecție respiratorie de etiologie micoplasmică nivelul seric al IgA până la prescrierea tratamentului cu macrolide a constituit $0,76 \pm 0,11$ g/l, concentrația IgM în ser a fost de $1,54 \pm 0,14$ g/l și nivelul seric al IgG – $7,96 \pm 0,30$ g/l. Mecanismele reaginice au fost evaluate prin aprecierea nivelului seric al IgE totale și nivelului CIC, care au constituit $71,3 \pm 25,39$ UE/ml și $74,2 \pm 9,58$ UDO, respectiv.

Monitorizarea clinico-explorativă a copiilor cu infecție respiratorie micoplasmică în cadrul tratamentului cu antibiotice macrolide a pus în evidență o serie de particularități în evoluția sindroamelor clinice. Tusea a diminuat în 35% cazuri la a 3-a zi de tratament cu macrolide și în 64% cazuri la a 5-a zi de tratament.

Semnele de insuficiență respiratorie au involuat în primele 1-3 zile de antibioterapie – tirajul toracic a persistat doar $1,7 \pm 0,2$ zile la copiii care prezentau acest simptom până la administrarea de macrolide, iar sindromul de tahipnee a cedat în $3,5 \pm 0,13$ zile pe fundal de tratament aplicat. Reevaluarea imagistică a copiilor cu infecție bronhopulmonară micoplasmică prin radiografie toracică efectuată în cazurile de pneumonii complicate, a constatat rezultate pozitive de redresare a inflamației pulmonare, restabilirea zonelor de atelectazii segmentare și subsegmentare, resorbția proceselor de implicare pleurală.

Programul de cercetări explorative pentru reevaluarea reacțiilor serologice specifice și a statutului umoral imun în infecția micoplasmică bronhopulmonară a fost realizat după finalizarea tratamentului antibacterian cu azitromicină 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 $0,12 \pm 0,19$ ($\chi^2=12,86$, $p<0,0003$) și pentru anticorpul specific de tip IgG – $0,37 \pm 0,02$ ($\chi^2=13,3$, $p<0,0003$), 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 ($0,10 \pm 0,15$ și $0,27 \pm 0,06$), $p<0,05$ (Figura 3.25).

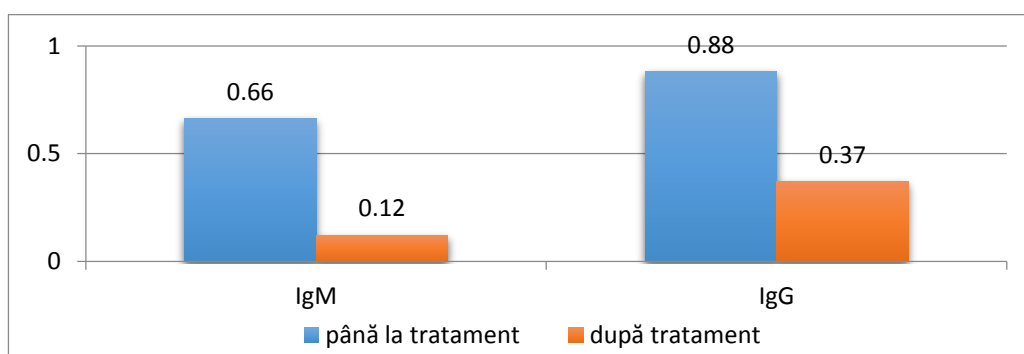


Fig.3.25. Reacțiile serologice specifice în infecția micoplasmică pe fondul tratamentului cu macrolide.

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 $1,26 \pm 0,17$ g/l ($p>0,05$) și IgG $6,78 \pm 0,88$ g/l, iar nivelul al IgA serice nu a

suportat modificări importante și a constituit $0,70 \pm 0,11$ g/l la etapele de reevaluare post-tratament (Figura 3.26).

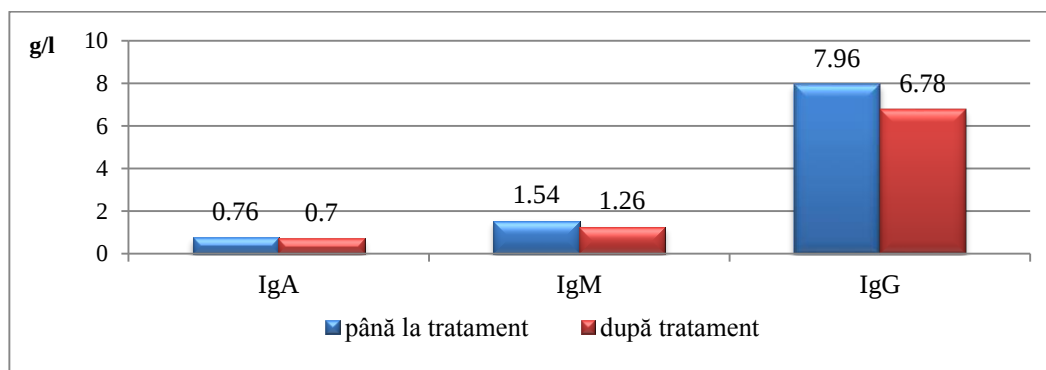


Fig.3.26. Statutul imun umoral la copiii cu infecție micoplasmică pe fond de tratament cu macrolide (g/l).

Nivelul seric al IgE și al CIC a scăzut pe fond de tratament cu macrolide, și a constituit $66,19 \pm 9,0$ UE/ml ($p > 0,05$) și $49,9 \pm 10,40$ UDO ($p > 0,05$), respectiv.

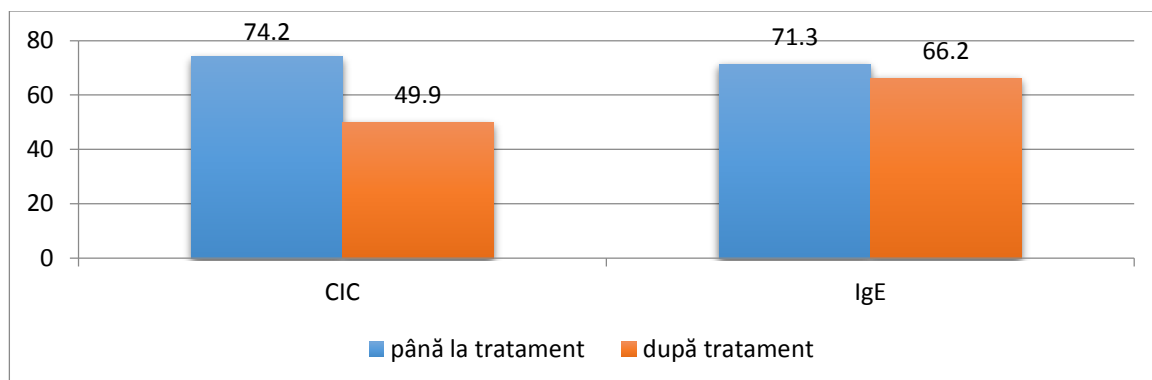


Fig. 3.27 Nivelul IgE serice (UE/ml) , CIC (UDO) la copii cu infecția micoplasmică pe fond de tratament cu macrolide.

Scopul studiului prezentat de Shimitzu T. și coatorii a fost reevaluarea în dinamică așa parametrilor ca nivelul IgM, IgA, IgE în cursul pneumoniei de etiologie *M.pneumoniae*. În studiu au fost incluși 19 copii, dintre care 9 au avut astm bronșic. Rezultatele obținute au demonstrat următoarele modificări: nivelul seric al IgE totale a scăzut treptat, iar IgA și IgM s-au majorat în perioada de convalescență [158].

Conform studiilor prezentate de Iwona Stelmach [129], efectuate pe un lot de copii cu vârsta cuprinsă între 1-5 ani (vârsta medie $4,1 \pm 1,1$ ani la copiii micoplasma-pozitivi și $4,5 \pm 1,4$ ani a copiilor micoplasma-negativi), cu infecții respiratorii recurente, în perioada de reevaluare nivelul IgA, IgM și IgG nu prezentau modificări.

În studiul efectuat de Musalimova G. [212] au fost evaluate modificări imunologice la pacienții cu pneumonii comunitare. Pacienții din studiu au fost repartizați în două loturi în funcție de tratamentul administrat (antibioticoterapie tradițională și antibioticoterapie cu imunomodulatoare), în rezultat în primul grup de pacienți (numai tratament antibacterian) nivelul IgG și nivelul seric al CIC a crescut, iar nivelul IgA a scăzut. În al doilea lot de pacienți s-a constatat dinamică pozitivă atât în parametrii imunității umorale cât și celulare: au scăzut nivelele majorate ale IgM și a CIC, concomitent cu modificarea parametrilor IgA și IgG – scăderea lor [212].

Prezintă interes și publicația analizei modificărilor imunologice efectuată de Alibecova M. și coautorii la un grup de copii cu vârsta până la 3 ani (83 copii cu pneumonie, dintre care 41 cu infecția micoplasmică) a demonstrat, că administrarea tratamentului cu macrolide a determinat majorarea nivelului seric al IgA, iar concentrația IgM în sânge s-a redus în comparație cu valori inițiale ale imunoglobulinelor [197].

În studiul nostru nivelul IgM și al IgG au scăzut, dar nivelul IgA serice nu a suportat modificări semnificative pe fond de tratament. Vom menționa că nivelul IgE în studiul nostru s-a redus neînsemnat, fapt similar cu datele prezentate în studiul lui Shumitzu [144] cu privire la copiii cu afecțiuni bronhopulmonare, inclusiv copiii cu astm bronșic.

3.8. Algoritmul de conduită medicală al pacienților cu infecția *Mycoplasma spp.*

Utilizând date din literatura de specialitate pentru formule de calcul matematice am încercat să evaluăm ponderea afecțiunilor respiratorii micoplasmice la copii pe parcursul unui an calendaristic.

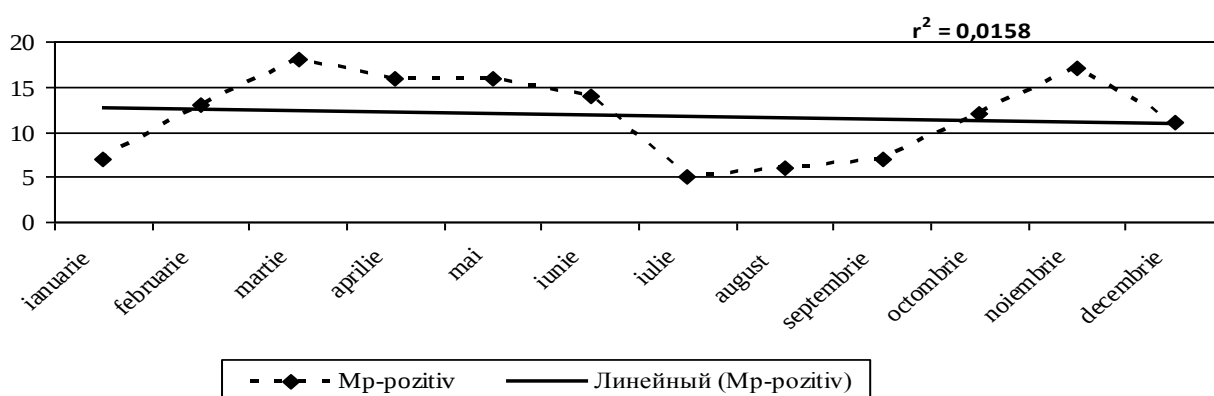


Fig. 3.28 Regresia liniară a prognozei numărului cazurilor de pneumonie micoplasmică la copii

În studiul efectuat avem elucidată frecvența maladiilor respiratorii de etiologie micoplasmică la copiii internați în secția de pneumologie al IMSP IMC.

Am evaluat tendințele acestui fenomen în următoarele luni, scop pentru care am apelat la o formulă inedită de *Prognostic matematic*:

$$\bar{y} = \frac{y_1 \cdot \frac{t_1}{2} + y_2 \cdot \frac{t_1 + t_2}{2} + \dots + y_n \cdot \frac{t_{n-1}}{2}}{t_1 + t_2 + \dots + t_{n-1}}$$

Astfel, apreciem media aritmetică simplă a modificărilor absolute cu bază mobilă. Indicatorul arată cu cât crește/scade fenomenul în medie de la o perioadă de timp la alta. În cazul nostru, conform acesteia, variația numărului de adresări în funcție de timp în care Y este numărul de cazuri de infecție atipică micoplasmică respiratorii lunară incluse în studiul dat.

Conform relației matematice (Figura 3.28) la copiii din studiu se observă o creștere a numărului afecțiunilor respiratorii micoplasmice în luna martie și noiembrie.

Relația matematică prezentată ne indică o creștere a numărului de cazuri cu viteza medie de cca. 7 pacienți pe lună în perioada dată. Aceste calcule sunt rezultatele obținute din cercetarea noastră, care nu a avut ca scop obiective epidemiologice. Ele constituie o etapă a studiului de prognostic, preconizat a fi finalizat cu compartimentul aprecierea utilității prin analiza de decizie.

Ulterior complexitatea diagnostică a afecțiunilor respiratorii micoplasmice induce spre inițierea unui studiu de prognostic clinico-paraclinic.

După cum au consemnat mai multe studii [187], testele imunologice specifice sunt cele mai informative tehnici de diagnosticare a afecțiunilor respiratorii micoplasmice la copil. Dar, necesită timp în obținerea rezultatului și laborator specific care lipsește în diferite sectoare ale medicinei din țară. Astfel, preconizăm a elabora un set de recomandări clinico-explorative în ajutorul identificării acestor entități nozologice la copiii pe care i-am avut în supraveghere medicală.

Varietățile sindromului bronșic de realizare la debutul manifestărilor nu comportă particularități specifice pentru *Mycoplasma spp.*, dar evidențierea tuturor simptoamelor clinice favorizează suspiciunea și vigilența către prezența florei atipice. Evidența copiilor cu risc înalt pentru infecții cu floră atipică micoplasmică în baza examenului clinico-paraclinic este foarte aproximativă și doar utilizarea metodelor matematice de expertiză oferă posibilitatea excepțională de prognostic prenozologic pentru programarea unor măsuri profilactico-curative efective.

Procedeul analizei discriminatorii a facilitat selectarea a mai multor factori din manifestările clinico-paraclinice care interpretați ca untr-un întreg au putut fi evaluați ca factori utili în prognosticul infecției atipice cu *Mycoplasma*.

Eficacitatea unei probe de depistare, cu abordare bazată pe dovezi, rezultă din sensibilitatea și specificitatea testului de diagnostic. Rezultatele analizei prin specificitate (Sp), ce denotă probabilitatea testului negativ la copiii fără infecție cu *Mycoplasma*. Un test foarte specific (cu

specificitate înaltă), atunci când este pozitiv, confirmă prezența bolii. Sensibilitatea (S_n), probabilitatea testului pozitiv la copiii cu infecție cu *Mycoplasma*. O sensibilitate foarte înaltă, în condițiile testului negativ, exclude prezența bolii [4].

Secțiunea de mai jos a relatat calculele estimării ale diferitelor statistici suplimentare dintr-un tabel 2x2. Astfel, doar în baza parametrilor clinici, apreciem manifestări mai frecvent întâlnite la copiii cu floră atipică micoplasmică, dar selectiv nu pot fi incluși ca teste sensibile și specifice de diagnostic (tabelul 3.2).

Sindromul bronșic care exprimă prezența tusei cu caracter uscat este mai puțin relevant ($\chi^2=0,4$, $p>0,05$), ca și cifrele foarte înalte ale temperaturii corporale prezentate prin hipertermie ($\chi^2=0,06$, $p>0,05$). Pot fi luate-n calcul ca criterii clinice cu potențial informativ pentru copiii cu infecție bronhopulmonară cu *Mycoplasma* sindromul bronșic manifestat prin tuse semiproductivă ($\chi^2=7,5$, $p<0,001$), tusea umedă ($\chi^2=7,8$, $p<0,01$) și temperatura corporală prezentată prin subfebrilitate ($\chi^2=4,2$, $p<0,05$), temperatură febrilă ($\chi^2=5,7$, $p<0,02$).

Analiza eficacității unui criteriu de diagnostic în baza parametrilor clinici la copiii cu infecție respiratorie micoplasmică a fost efectuat prin Raportul de probabilitate pozitiv (RP+) – de câte ori se majorează probabilitatea bolii în cazul testului pozitiv și Raportul de probabilitate negativ (RP-) – în ce măsură se micșorează probabilitatea bolii în cazul testului negativ.

Tabelul 3.2 Analiza parametrilor clinici la copiii cu infecție bronhopulmonară micoplasmică

Sindroame clinice	Lotul de bază	Lotul martor	RR	χ^2	p
Tusa uscată	32/92	32/110	1,15 (0,7-1,8)	0,4	>0,05
Tusea semiproductivă	54/70	39/103	1,59 (1,13-2,2)	7,5	<0,001
Tusea productivă	36/88	65/77	0,6 (0,45-0,8)	7,8	<0,01
Temperatura subfebrilă	24/99	15/127	1,85 (1,02-3,4)	4,2	<0,05
Temperatura febrilă	16/107	35/107	0,53 (0,3-0,9)	5,7	<0,02
Hiperpirexie	22/101	27/115	0,9 (0,6-1,6)	0,06	>0,05

Din toată simptomatologia urmărită la copiii din studiu au fost identificate cele care au relatat o majorare mai mare de 1 a probabilității maladii, considerată utilă a fi luată-n calcul. Astfel, copiii cu sindromul de tuse uscată (tabelul 3.3) confirmă boala în 55% cazuri ($S_n = 50\%$ și $RP+ = 1,097$), copiii cu tuse semiproductivă confirmă boala în 58% cazuri ($S_n = 58\%$ și $RP+ = 1,44$), copiii cu temperatură corpului subfebrilă confirmă boala în 62% cazuri ($S_n = 62\%$ și $RP+ = 1,4$).

Tabelul 3.3 Analiza eficacității unui criteriu de diagnostic în baza parametrilor clinico-paraclinici la copiii cu infecție respiratorie micoplasmică

	VP+	VP-	RP+	RP-	Sn	Sp
Tusa uscată	0,26 (0,2-0,32)	0,77 (0,72-0,83)	1,097	0,92	0,5	0,55
Tusea semiproductivă	0,43 (0,37-0,49)	0,73 (0,67-0,78)	1,44	0,7	0,58	0,59
Tusea productivă	0,29 (0,23-0,357)	0,54 (0,488-0,6)	0,7	1,38	0,36	0,47
Temperatura subfebrilă	0,19 (0,15-0,24)	0,89 (0,85-0,93)	1,4	0,68	0,62	0,56
Temperatura febrilă	0,13 (0,08-0,185)	0,75 (0,71-0,8)	0,63	1,37	0,31	0,5
Hiperpirexie	0,18 (0,13-0,23)	0,81 (0,76-0,86)	0,96	1,03	0,45	0,52

Studiul evidențierii utilității parametrilor variabili prin regresia liniară a determinat efectiv pentru analiza sensibilității infecțiilor respiratorii micoplasmice următorii parametri: durata bolii până la internare în staționar cu $r^2 = 0,54$ (Figura 3.29), Ig E totală cu $r^2 = 0,78$ (Figura 3.30).

Analiza deciziilor este caracteristică studiilor dificile, care implică incertitudini. În cazul nostru considerăm că putem apela la acest tip de analiză deoarece, am demonstrat suficient polimorfismul mai puțin sensibil al tuturor manifestărilor clinico-paraclinice la copiii cu infecții respiratorii micoplasmice.

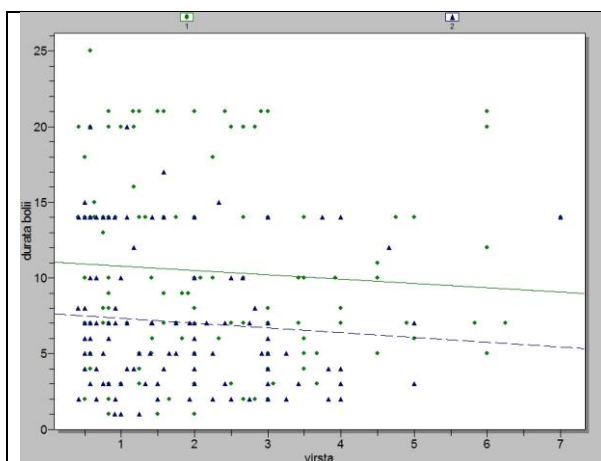


Fig. 3.29 Regresia liniară a duratei bolii

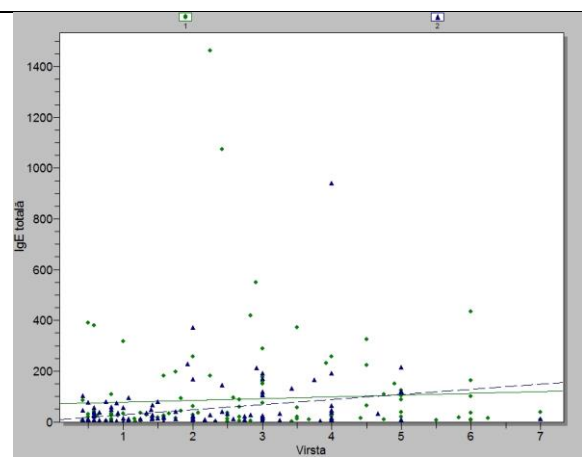


Fig. 3.30 Regresia liniară a IgE totală

Ca reper pentru evaluarea statistică ne-am bazat pe principiul deciziilor clinice ale lui McIsaac. Am introdus toate cele demonstrate mai sus în „Analiza sensibilității” pentru infecțiile respiratorii micoplasmice, raportate la o decizie terapeutică (în cazul nostru tratamentul cu macrolide și tratamentul empiric). În acest caz, cea mai indicată strategie este ”Tratamentul cu macrolide” cu o utilitate egală cu 0,78 corespunzător probabilității infecției respiratorii micoplasmice.

Această analiză a stat la baza elaborării Algoritmului de conduită al pacienților cu infecția *Mycoplasma spp.* în afecțiunile bronhopulmonare acute și aplicarea scorului de diagnostic prezumptiv al infecției micoplasmice.

Într-un șir de studii publicate recent, prezentate de Moreno L. [115], Lee C. [96], au fost selectate și propuse pentru utilizare în diagnosticul diferențial al pneumoniilor de etiologie micoplasmică și celor nonmicoplasmice (bacteriene, virale) următorii indicatori prezentați în tabelul 3.4 [115].

Tabelul 3.4. Indicatorii pentru diagnosticul diferențial al pneumoniilor în relație cu factorul etiologic (Moreno L., 2006) [115]

Indicatorii	Criteriile indicatorilor clinici și paraclinici	Scorul
Vârsta	≥ 9 luni	2
Temperatura	$\geq 39^{\circ}\text{C}$	3
Neutrofile	$\geq 8,000/\text{mm}^3$	2
Radiologici pulmonari	Infiltrat – bine definit, subsegmentar, segmentar, lobular	2
	Infiltrat – slab definit	1
	Infiltrat – interstițial, peribronhial	- 1
	Localizarea – un lob	1
	Localizarea – lobi multipli, perihilar, slab definit	-1
	Pleurezie – minimală	1
	Pleurezie – evidentă	2
	Abces, bule, pneumatocele – suspect	1
	Abces, bule, pneumatocele – evident	2
	Atelectazie – subsegmentară	-1
	Atelectazie – lobară, inclusiv lob mediu sau lobul superior pe dreapta	-1
	Atelectazie – lobară a altor lobi	0

În urma aplicării acestui scor (scorul Moreno) pe un eșantion de 224 copii, cu vârsta de 1 lună până la 14 ani, dintre care 100 copii au fost diagnosticați cu pneumonia de etiologie *M.pneumoniae* și 124 copii cu pneumonie de altă etiologie (bacteriană, virală), savanții coreeni au obținut scorul egal cu $4,23 \pm 2,30$ în infecția micoplasmică și $6,67 \pm 1,94$ în pneumonie de etiologie bacteriană [96].

Prezintă interes studiul efectuat de L.Vervolet și coaturii, scopul căruia a fost descrierea caracteristicilor clinice, hematologice și radiologice a copiilor spitalizați cu pneumonie de etiologie *M.pneumoniae*. Este un studiu observațional care a inclus 190 copii, cu vârsta de 3 luni – 16 ani, din care 95 copii au fost diagnosticați cu infecția micoplasmică și 95 copii – cu pneumonie de altă etiologie decât micoplasmică. Scorul Moreno în pneumoniile micoplasmice a constituit $6,95 \pm 3,13$, iar în cele bacteriene – $8,27 \pm 2,79$. Diapazonul scorului la copiii cu infecția respiratorie micoplasmică a constituit de la 0 până la 15, în mediu 7. Iar în pneumoniile de etiologie bacteriană punctajul acumulat a avut valori de la 4 până la 15, în mediu – 8 [176].

În studiul nostru pentru diagnosticul diferențial al maladiilor bronhopulmonare cu *Mycoplasma spp.* am utilizat analiza indicatorilor identici cu cei prezentați în tabelul 3.4. Așadar, în cadrul infecției respiratorii cu *Mycoplasma* la 162 copii scorul Moreno a fost egal cu $5,88 \pm 0,26$, iar în lotul copiilor cu infecție nonmicoplasmică (168) acest scor a constituit $6,53 \pm 0,32$ (tabelul 3.5).

Tabelul 3.5. Scorul Moreno la copiii cu infecția *Mycoplasma*

Indicator	Infecția cu <i>Mycoplasma</i> [+] n=162 (49%)	Infecția <i>Mycoplasma</i> [+] n=168 (51%)
Scorul Moreno	$5,88 \pm 0,26$	$6,53 \pm 0,32$

Într-un alt studiu prezentat de autorii spanioli (Rodriguez J., Torres-Quintanilla A. și alții) au selectat pentru aprecierea prezenței infecției respiratorii micoplasmice următorii parametri: vârsta, durata tusei și durata febrei [151]. A fost obținută sensibilitatea scorului de 85%, specificitatea lui fiind de 49%, valoarea negativ predictivă 96%, iar valoare predictiv pozitivă constituie 17%. Conform rezultatelor studiului, scorul CAF (cough, age, fever – tusea, vârsta, febra) poate fi aplicat din momentul primului examen clinic al copilului și va permite fără date de laborator suspectarea infecției micoplasmice și administrarea precoce diferențiată a tratamentului specific antimicoplasmic [151]. În tabelul 3.6 este prezentată valoarea parametrilor clinici și punctajul pentru fiecare indice [151].

Tabelul 3.6. Scorul clinic pentru diagnostic prezumptiv a infecției respiratorii micoplasmice

Vârsta (ani)	Puncte	Durata tusei (zile)	Puncte	Durata febrei (zile)	Puncte
< 0,5	0	< 1	0	< 1	0
0,5 – 2	1	1 – 3	1	1 – 3	1
>2 – 4	2	>3 – 5	2	>3 – 5	2
>4 – 7	3	>5 – 7	3	>5 – 7	3
>7 – 10	4	>7 – 14	4	>7 – 14	4
>10	5	>14	5	>14	5

Autorul [151] apreciază scorul ca pozitiv în cazul a 5 și mai multe puncte. Scopul acestui studiu a fost elaborarea scorului ca instrument clinic pentru a exclude pneumonia cauzată de *M.pneumoniae*, în același timp o regulă de predicție clinică care facilitează diferențierea infecției respiratorii micoplasmice cu alte infecții – bacteriene sau virale. În final a fost demonstrat că sensibilitatea scorului este de 85%, cu specificitate de 49%, iar valoarea predictivă negativă este de 96%, și numai 17% - valoarea predictivă pozitivă [151].

În studiu efectuat de Fischer I. [51] au fost utilizați 2 parametri clinici (vârsta și durata febrei) și instrumente statistice de regresie lineară, analiza sensibilității și elaborarea arborelui de decizie [51,57]. Autorul în urma studiului său apreciază riscul gradual al apariției pneumoniei de etiologie *M.pneumoniae* [51].

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 bronhopulmonară micoplasmică, care este prezentat în figura 3.31.

Algoritmul elaborat prevede la etapa primară de asistență medicală evaluarea clinică a pacientului cu suspexie la infecția micoplasmică prin colectarea datelor istoricului bolii, acuzelor, care includ durata maladiei și tusei, caracteristicile sindromului de tuse, sindromul febril, tratamentul antibacterial aplicat anterior (da/nu).

În cadrul prezentării simptomatologiei respiratorii a fost pus la bază caracterul tusei care este semiproductivă, chinuitoare în grupul copiilor cu infecția micoplasmică *versus* copiilor cu afectarea bronhopulmonară de altă etiologie, decât micoplasmică, conform rezultatelor studiului nostru în 45,2%, 95%CI: 36,2-54,3 cazuri cu infecție respiratorie micoplasmică și în 28,9%, 95%CI: 21,6-37,1 cazuri la micoplasma-negativi ($\chi^2=7,6$, $p<0,05$), fiind mai mult caracteristică tusea cu caracter productiv – în 48,6%, 95%CI: 40,1-57,1 cazuri de infecții bronhopulmonare non-

micoplasmice și la copii micoplasma-pozitivi în doar 29,8%, 95%CI: 22-38,7 cazuri, ($\chi^2=9,7$, $p<0,002$).

Datele obținute în studiul nostru despre caracterul tusei coincid cu rezultatele prezentate în studiu efectuat de grupul autorilor din Brazilia (L.Vervolet,2010) [176].

În cazul localizării infecției cu *M.pneumoniae* în trahee, bronhii sau bronhiole apare tuse semiproductivă, necontrolată, care prezintă un caracter chinuitor, preponderent în perioada nocturnă și astfel scade calitatea vieții pacientului [179].

Un alt criteriu informativ pentru diagnosticul etiologic al infecției atipice este evaluarea temperaturii corporale, care s-a înregistrat la cifre subfebrile în cadrul copiilor cu infecția micoplasmică – 61,5%, 95%CI: 44,6-76,6 cazuri, comparativ cu copiii fără infecția micoplasmică (38,5%, 95%CI: 23,4-55,4 cazuri, $\chi^2=4,2$, $p<0,05$), pentru care termometria se caracterizează prin valori mai mari de 38°C – în 68,6%, 95%CI: 54,1-80,9 și în doar 31,4%, 95%CI: 19,1-45,9 pacienților micoplasma-pozitivi ($\chi^2=5,7$, $p<0,05$).

Unii cercetători [96,176,212] confirmă prezența febrei mai mare de 39°C în cadrul pneumoniilor de etiologie bacteriană, iar în cele micoplasmice nivelul temperaturii corporale este mai joasă de 38,9°C.

Așadar, pacienții cu infecția micoplasmică din studiul efectuat de Musalimova G., în 4,6% înregistrau temperatură de până la 37,9°C; în 47% cazuri – 38,0-38,9°C și valori mai mari de 39,0-39,9°C – în 48% cazuri, temperatura corpului mai mare de 40°C nu a fost înregistrată. În cadrul pneumoniilor bacteriene în 53% pacienții prezentau temperatura febrilă cu valori 39,0-39,9°C și în 17% temperatura corpului a atins cifre de 40°C [212].

În studiul observațional efectuat de L.Vervolet cu coautorii s-a demonstrat prezența temperaturii 39,0-39,9°C în 17,9% copiilor cu pneumonie de etiologie micoplasmică, iar în cea de etiologie bacteriană acest nivel de temperatură a fost înregistrat în 26,3% [176].

Date similare au fost raportate și în studiul efectuat de Lee Chung: în infecția micoplasmică temperatura febrilă $>39,1^\circ\text{C}$ a fost înregistrată în 58,0% cazuri, iar în pneumonie de etiologie bacteriană mai frecvent – 76,1% [96].

Savanții din Israel (Oron Raz) au efectuat un studiu pentru a determina particularități a infecției micoplasmice în afecțiunile sistemului bronhopulmonar comparativ cu infecția nonmicoplasmică. Studiul a inclus 100 copii spitalizați în departamentul de urgență. În urma datelor anamnestice s-a constatat că copiii cu infecția micoplasmică au avut valorile temperaturii corporale $<38,7\pm0,7^\circ\text{C}$, iar în patologia nonmicoplasmică s-a înregistrat nivelul de temperatură corporală $>39,1\pm0,8^\circ\text{C}$ [134].

Următorul parametru informativ anamnestic pentru diagnosticul clinic – durata bolii, caracterizată printr-o evoluție mai îndelungată a manifestărilor clinice la pacienții cu infecția respiratorie micoplasmică *versus* infecției respiratorii de altă etiologie (în medie $10,53 \pm 0,53$ zile *versus* $7,48 \pm 0,4$; $F=21,2$, $p<0,001$).

Prezintă interes rezultatele studiului Vervolet L. care s-au axat pe evoluția clinică și au demonstrat că durata bolii la copiii cu infecția respiratorie micoplasmică constituie 10,66 zile *versus* 8,76 zile în pneumonii de altă etiologie [176].

În studiu prezentat anterior, Oron Raz, menționează că durata bolii la copiii cu infecția respiratorie cauzată de *M.pneumoniae* este mai mare și constituie $5,4 \pm 4,7$ zile, iar în cea bacteriană este mai mică – $4,3 \pm 2,9$. Deasemeni, copiii micoplasma-pozitivi au avut și durata febrei mai mare comparativ copiilor micoplasma-negativi ($3,6 \pm 2,8$ zile *versus* $2,3 \pm 1,6$, $p<0,025$). 31% din pacienții cu infecția micoplasmică au urmat tratament antibacterian ambulatoriu comparativ cu 19% copii cu infecția bacteriană. Acești parametri clinici demonstrează caracterul nespecific al manifestărilor infecției cu *M.pneumoniae*. Autorul concludă necesitatea elaborării unui algoritm de diferențiere a tabloului clinic, modificărilor paraclinice la copii cu diferite infecții respiratorii [134].

Rezultatele cercetării noastre au permis elaborarea unui algoritm de conduită diagnostică pentru o diferențiere a copiilor cu suspecție la infecții respiratorii cu *Mycoplasma* cu efectuarea ulterioară a explorărilor specifice pentru confirmarea etiologiei, care să permită administrarea tratamentelor adecvate cu macrolide (Figura 3.31).

În cazul când pacientul prezintă semne clinice sugestive: durata tusei și caracterul ei, valorile temperaturii corpului, pentru prezența infecției bronhopulmonare micoplasmice se efectuează examenul serologic specific, care are scopul de a confirma sau infirma infecția cu *Mycoplasma spp.* La aprecierea rezultatelor obținute în urma efectuării examenului serologic specific – prezența titrelor diagnostic-pozitive – se aplică tratamentul diferențial cu antibiotice din grupul macrolidelor.

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 când au fost excluse alte patologii respiratorii, cum ar fi malformațiile bronhopulmonare, procesele cronice bronhopulmonare (bronșiectaziile, alveolite, fibroza chistică).

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

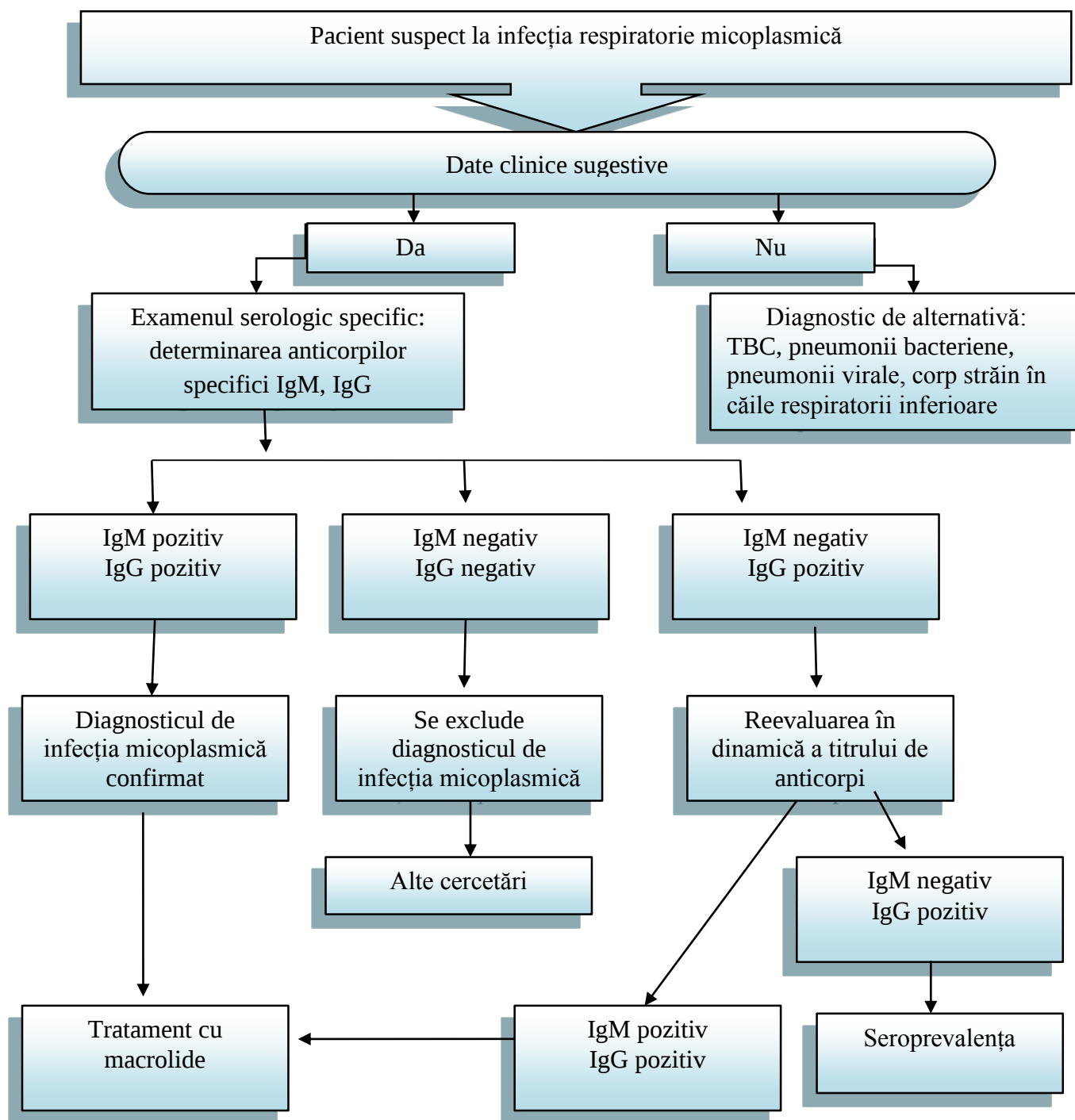


Fig. 3.31 Conduita medicală de diagnostic și tratament al infecției respiratorii micoplasmice la copii cu afecțiuni bronhopulmonare acute.

Algoritmul schematic de evaluarea copilului cu infecție respiratorie micoplasmică va permite ameliorarea selectării tacticii de conduită medicală terapeutică pentru afecțiunile bronhopulmonare de etiologie micoplasmică. Rezultatele studiului pot fi recomandate spre aplicare în practica lucrătorilor medicali din asistența medicală primară, medicilor pediatri, pneumologi pentru selectarea copiilor cu suspecție la infecție respiratorie cu *Mycoplasma spp.*, confirmarea diagnosticului etiologic și aplicarea tratamentului antibacterian pentru eradicarea infecției micoplasmice.

Deoarece atât semnele clinice, cât și modificările hematologice, radiologice sunt orientative în diagnosticul infecției bronhopulmonare de etiologie micoplasmică, iar obținerea rezultatului serologic necesită timp, de unii autori [51,96,115,151] a fost propusă elaborarea scorului clinic în scopul facilitării conduitei diagnostico-terapeutice a bolnavului cu infecția micoplasmică. Aplicarea corectă, diferențiată a tratamentului cu antibiotice macrolide reduce administrarea lor în infecțiile pulmonare cu *St.pneumoniae*. Administrarea necontrolată a preparatelor menționate în cazul infecțiilor bacteriene cu localizare în sistemul respirator duce la creșterea rezistenței microorganismelor la preparate din acest grup [151].

Astfel, o evaluare clinico-explorativă cu aplicarea scorului clinic la etapele consultului primar al copilului cu infecție bronhopulmonară permite în termeni optimali suspectarea etiologiei micoplasmice a procesului malativ cu efectuarea ulterioară a testelor specifice de diagnostic, dar și o inițiere precoce a tratamentului etiotrop cu remedii antibacteriene din grupul macrolidelor.

3.9. Concluzii la Capitolul 3

3.1 Infecția atipică micoplasmică la copiii din lotul de bază cel mai frecvent este constatată la copiii de vârstă antepreșcolară – în 45,1%: 95%CI, 37,2-53,1 cazuri. Maladiile bronhopulmonare de etiologie *M.pneumoniae* sunt confirmate cel mai frecvent la copiii antepreșcolari – 50,9%: 95%CI, 41,2-60,6, iar infecția cu serotipul *M.hominis* este diagnosticată preponderent la copiii cu vârsta sub 1 an (40,4%: 95%CI, 27-54,9).

3.2 Frecvența infecției bronhopulmonare de etiologie nonmicoplasmică la copii este într-o ascensiune importantă – până la 23-20% în perioada lunilor de iarnă (decembrie-ianuarie) și este dublu majorată, în comparație cu ponderea infecțiilor de etiologie *Mycoplasma pneumoniae* și *Mycoplasma hominis*, la copiii din lotul de bază în această perioadă a anului.

3.3 Infecția micoplasmică a fost confirmată la copiii cu maladii bronhopulmonare prin titru de anticorpi specifici semnificativ majorați pentru *M.pneumoniae* IgM specifice – $0,54 \pm 0,05$ și IgG – $0,94 \pm 0,07$, iar în infecția bronhopulmonară de etiologie *M.hominis* anticorpi specifici de tip IgM au constituit $0,36 \pm 0,02$ și IgG – $1,03 \pm 0,11$, comparativ cu valorile normale ale

imunoglobulinelor specifice în lotul de control (IgM – $0,22 \pm 0,01$ și IgG – $0,24 \pm 0,01$, $p < 0,001$).

3.4 Simptomatologia respiratorie la copiii cu maladii bronhopulmonare micoplasmice este dominată de tuse semiproductivă (45,2%), mai rar tuse uscată (25,0%), iar pentru infecțiile bronhopulmonare nonmicoplasmice sindromul cataral respirator în debutul bolii este dominat de tusea cu caracter productiv (48,6%) și în doar 28,9% cazuri se atestă tuse semiproductivă.

3.5 La copiii cu infecție micoplasmică serotipul *M.pneumoniae* afecțiunile respiratorii inferioare debutează preponderent cu subfebrilitate, comparativ, cu copiii care suportă afecțiuni respiratorii induse de infecția *M.hominis* cu diferite tipuri de stări febrile și de lotul martor la care predomină temperatura febrilă, mai rar hiperpirexia și subfebrilitatea, $\chi^2=13,57$; $p < 0,01$.

3.6 Manifestările extrarrespiratorii în infecția micoplasmică mai frecvent sunt prezentate de dermatita atopică (30,9%) comparativ copiilor micoplasma-negativi (20,2%), $\chi^2=4,9$, $p < 0,03$; afectarea secundară a pancreasului se înregistrează la copii micoplasma-pozitivi în 29,6% cazuri, afecțiunile ficatului – 9,9% cazuri (la copiii cu infecție nonmicoplasmică constituie 26,8%, $\chi^2=0,3$, $p > 0,05$, și, respectiv – 8,9%, $\chi^2=0,08$, $p > 0,05$).

3.7 Infecția bronhopulmonară micoplasmică se caracterizează prin polimorfism clinic cu o asociere în 85,8% a bronșitei obstructive la copiii cu pneumonie și induce o evoluție mai îndelungată a morbidității la copii, confirmată prin durata bolii până la internare mai prelungită decât la copiii cu pneumonii nonmicoplasmice.

3.8 Infecția micoplasmică reprezintă un risc moderat de 1,76 ori mai mare de a realiza complicații pulmonare (RR 1,76%: 95%CI, 0,9-2,3 $\chi^2=3,6$; $p > 0,05$), comparativ cu afecțiunile bronhopulmonare de altă etiologie.

3.9 În infecția atipică numărul limfocitelor în hemoleucogramă la copiii micoplasma-pozitivi a fost veridic scăzut – $39,6 \pm 0,99\%$, comparativ cu valorile limfocitelor la copii micoplasma-negativi – $45,8 \pm 1,11\%$, $\chi^2=14,4$, $p < 0,002$.

3.10 Algoritmul prezentat de conduită medicală v-a contribui la selectarea procedurilor de diagnostic și alegerea tacticii de tratament etiopatogenic adecvat copiilor cu infecție respiratorie micoplasmică.

4. REACȚIILE INFLAMATORII ȘI IMUNOLOGICE ÎN INFECȚIA MICOPLASMICĂ LA COPII CU AFECȚIUNI BRONHOPULMONARE

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

Studierea statutului imun în pneumoniile de etiologie micoplasmică nu este elucidată pe deplin, modificările prezentate sunt controversate. Așadar, 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 infecție micoplasmică (n=116) a constituit $0,76 \pm 0,042$ g/l (la copiii cu infecție *M.pneumoniae* IgA este egală cu $0,76 \pm 0,06$ g/l, iar la cei cu *M.hominis* – $0,77 \pm 0,05$ g/l), valori care nu diferă semnificativ de rezultatul mediu al IgA de $0,71 \pm 0,034$ g/l ($P > 0,05$) la copii din lotul micoplasma-negativ (n=118). Copiii din ambele loturi au fost repartizați conform categoriilor de vârstă.

Nivelul seric al IgA la sugari cu infecție *M.pneumoniae* a constituit $0,67 \pm 0,1$ g/l, la copiii afectați de infecția *M.hominis* – $0,74 \pm 0,1$ g/l ($P > 0,05$), la copiii cu patologie bronhopulmonară *Mycoplasma*-negativi – $0,67 \pm 0,05$ g/l, ($P > 0,05$).

La copiii de vârstă 1-3 ani nivelul seric al IgA în cadrul infecției micoplasmice, provocată atât de *M.pneumoniae* ($0,8 \pm 0,09$ g/l), cât și de *M.hominis* ($0,9 \pm 0,11$ g/l, $P < 0,05$) este mai înalt comparativ cu nivelul seric al IgA la copiii fără infecție micoplasmică – $0,68 \pm 0,056$ g/l. Reacția inflamatorie de tip IgA era redusă în ambele loturi de copii preșcolari cu infecție micoplasmică, atât *M.pneumoniae*, cât și *M.hominis* – $0,8 \pm 0,09$ g/l și $0,73 \pm 0,1$ g/l respectiv ($P > 0,05$), iar la copiii din lotul de control nivelul IgA a constituit $0,95 \pm 0,067$ g/l ($P > 0,05$), valori majorate în comparație cu cele din lotul de studiu (tabel 4.1).

În cadrul cercetării, la copiii din lotul de studiu am obținut valori medii ale IgM de $1,67 \pm 0,074$ g/l (la copiii cu infecție *M.pneumoniae* – $1,61 \pm 0,082$ g/l, iar în grupul cu infecție *M.hominis* – $1,77 \pm 0,15$ g/l), fiind majorate în comparație cu copiii din lotul micoplasma-negativ – $1,52 \pm 0,07$ g/l ($P > 0,05$).

În lotul copiilor cu infecție *M.hominis*, la toate categoriile de vârstă, valorile IgM au fost majorate în comparație cu copiii din lotul micoplasma-negativ: sugari – $1,87 \pm 0,33$ g/l versus $1,42 \pm 0,08$ g/l la copiii cu afectare bronhopulmonară de altă etiologie ($P > 0,05$); lotul 1-3 ani – $1,74 \pm 0,13$ g/l versus $1,65 \pm 0,15$ g/l ($P > 0,05$); 3-7 ani – $1,69 \pm 0,24$ g/l versus $1,43 \pm 0,13$ g/l ($P < 0,05$). La pacienții sugari și de 1-3 ani cu infecție *M.pneumoniae* nivelul seric al IgM este scăzut, comparativ cu grupele de vârstă similare din lotul *M.hominis*: $1,39 \pm 0,14$ g/l și $1,51 \pm 0,11$ g/l

($P>0,05$), respectiv, și este majorat cu valori medii în grupul copiilor preșcolari – $1,9\pm0,16\text{g/L}$, ($P>0,05$) (tabel 4.1).

Tabelul 4.1 Nivelul seric al imunoglobulinelor pe loturi, în funcție de grupa de vârstă

Imunoglobuline	Lot <i>Mycoplasma</i> pozitiv (n=116)		Lot <i>Mycoplasma</i> negativ (n=118)
	<i>M.pneumoniae</i>	<i>M.hominis</i>	
IgA, totală, g/L	$0,76\pm0,06$ (n=75) †	$0,77\pm0,05$ (n=41) ^{##}	$0,71\pm0,03^{**}$
sugari, g/L	$0,67\pm0,1$ (n=14) †	$0,74\pm0,1$ (n=16) ^{##}	$0,67\pm0,05$ (n=53) ^{**}
1-3 ani, g/L	$0,8\pm0,08$ (n=37) †	$0,9\pm0,11$ (n=13) ^{##}	$0,68\pm0,05$ (n=50) ^{**}
3-7 ani, g/L	$0,8\pm0,09$ (n=24) †	$0,73\pm0,1$ (n=12) ^{##}	$0,95\pm0,06$ (n=15) ^{**}
IgM, totală, g/L	$1,61\pm0,08$ †	$1,77\pm0,15^{##}$	$1,52\pm0,07^{**}$
sugari, g/L	$1,39\pm0,14$ †	$1,87\pm0,33^{#}$	$1,42\pm0,08^{*}$
1-3 ani, g/L	$1,51\pm0,11$ †	$1,74\pm0,13^{##}$	$1,65\pm0,15^{**}$
3-7 ani, g/L	$1,9\pm0,16$ †§	$1,69\pm0,24^{##}$	$1,43\pm0,13^{*}$
IgG, totală, g/L	$9,0\pm0,40$ †	$9,4\pm0,45^{##}$	$8,69\pm0,3^{**}$
sugari, g/L	$9,83\pm0,62$ †	$10,48\pm0,69^{##}$	$8,4\pm0,43^{*}$
1-3 ani, g/L	$8,57\pm0,52$ †	$9,35\pm0,71^{##}$	$8,89\pm0,47^{**}$
3-7 ani, g/L	$9,1\pm0,78$ †	$8,05\pm0,85^{##}$	$9,13\pm0,76^{**}$
Notă ^{##} $p>0,05$, diferență statistică nesemnificativă între loturile <i>M.pneumoniae</i> și <i>M.hominis</i> † $p>0,05$, diferență statistică nesemnificativă între loturile <i>M.pneumoniae</i> și <i>Mycoplasma</i>[-] § $p<0,05$, diferență statistică importantă între loturile <i>M.pneumoniae</i> și <i>Mycoplasma</i> [-] * $p<0,05$, diferență statistică importantă între loturile <i>M.hominis</i> și <i>Mycoplasma</i> [-] ** $p>0,05$, diferență statistică nesemnificativă între loturile <i>M.hominis</i> și <i>Mycoplasma</i>[-]			

Infecția respiratorie micoplasmică provoacă suprasolicitarea imunității umorale, exprimată prin hiperproducția de IgM, care prezintă un element important în infecția cu *M.hominis* la sugari și copiii de vârstă fragedă, iar la copiii de vârstă preșcolară acest fenomen este caracteristic în infecția respiratorie de etiologie *M.pneumoniae*.

Există un studiu similar realizat de Lang Fang Tang [93], care a inclus copiii cu infecție *M.pneumoniae* cu vârstă medie de 5,9 ani și un grup de control constituit din copii fără infecție micoplasmică, cu vârsta medie de 3,3 ani. Toți copiii din acest studiu au fost diagnosticați cu diferite tipuri de afectare bronhopulmonară (pneumonie, aspirația de corp străin, astm bronșic). Autorul a demonstrat o majorare semnificativă a nivelului seric al IgM și IgA la copiii investigați.

Rezultatele studiului nostru sunt similare: nivelul IgA este majorat în lotul de studiu cu

infecție *M.hominis* comparativ cu valorile la copiii din lotul de control în grupele de vârstă de sugar și antepreșcolar.

Nivelul seric al IgM este majorat la copiii din toate grupele de vârstă afectați de infecție respiratorie *M.hominis* și la preșcolarii cu infecția *M.pneumoniae*.

Studiul realizat de Musalimova G., care a inclus 60 pacienți cu pneumonii atipice și 30 pacienți cu pneumonii de altă etiologie, a demonstrat de asemenea nivele majorate ale IgM [212].

Reacțiile imune mediate IgG în grupul copiilor micoplasma-pozitiv au prezentat valori de $9,13 \pm 0,3$ g/l (în infecția cu *M.pneumoniae*), iar în grupul copiilor micoplasma-negativ a fost determinată o insuficiență a sintezei IgG, și a constituit $8,69 \pm 0,3$ g/l ($p > 0,05$).

La copiii sugari s-a menținut același tablou: $10,48 \pm 0,69$ g/l (*M.hominis*) și $9,83 \pm 0,62$ g/l (*M.pneumoniae*) și doar $8,4 \pm 0,43$ g/l (micoplasma-negativi) ($p < 0,05$). La pacienții de 1-3 ani sinteza IgG în infecția *M.pneumoniae* a fost insuficientă și a constituit $8,57 \pm 0,52$ g/l, dar a fost majorată în infecția cu *M.hominis* – $9,35 \pm 0,71$ g/l ($p > 0,05$).

La copiii cu infecție de altă etiologie, valorile serice ale IgG au prezentat un nivel de $8,89 \pm 0,47$ g/l ($P > 0,05$). În cadrul categoriei de vârstă preșcolară cu infecție *M.pneumoniae* au fost determinate nivele majorate ale IgG, de $9,1 \pm 0,78$ g/l și o reacție IgG-mediată inertă la copiii cu infecția *M.hominis* – $8,05 \pm 0,85$ g/l ($P < 0,05$), iar la copiii din lotul de control (micoplasma-negativ) – $9,13 \pm 0,76$ g/l (Figura 4.3).

Rezultatele obținute denotă o activare a imunității umorale în grupul copiilor sugari și antepreșcolari prin majorarea producției de IgA și IgG.

La toate categoriile de vârstă cu infecție micoplasmică a fost demonstrată o hiperproducție de IgM, fapt care corespunde rezultatelor altor studii [198].

La copiii preșcolari 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 infecțiile bronhopulmonare cu *Mycoplasma* la copii

La baza particularităților imunopatologice ale proceselor alergice se află producerea imunoglobulinelor serice, cu un rol aparte, implicând IgE.

Imunoglobulina E este un element patogenic de importanță majoră în producerea fenomenelor imunopatologice de tip reaginic, care pot fi generate de factori cauzali alergici, dar și de unele etiologii infecțioase cu potențial alergizant. Cercetarea infecției cu *Mycoplasma* la copiii cu maladii bronhopulmonare a inclus și studierea mecanismelor reaginice de tip IgE.

Nivelul seric al IgE totale în faza manifestărilor clinice pentru copiii cu afecțiuni bronhopulmonare acute micoplasma-pozitivi (Figura 4.1) a constituit $88,12 \pm 16,53$ UE/ml comparativ cu concentrația IgE în ser la copiii cu pneumonii de altă etiologie decât *Mycoplasma* ($43,9 \pm 8,56$ 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 infecție *M. pneumoniae* concentrația IgE totale este egală cu $102,6 \pm 23,66$ UE/ml, în infecția *M. hominis* – egală cu $59,2 \pm 14,85$ UE/ml, $F=4,1$ ($p<0,02$).

Deci, în studiul nostru, concentrațiile IgE totale sunt crescute în lotul copiilor cu afecțiuni bronhopulmonare acute asociate cu infecția micoplasmică și semnificativ crescute la sublotul copiilor cu *M. pneumoniae* comparativ cu copiii cu *M. hominis*.

Studiile din literatura de specialitate [136] confirmă rezultate similare raportând concentrații crescute ale IgE totale la pacienții cu astm bronșic asociat cu infecție atipică, comparativ cu lotul de copii cu astm bronșic solitar. Conform studiilor efectuate de Stelmach [147], infecția micoplasmică poate induce o anergie imună tranzitorie în stadiul acut al infecției, astfel fiind cauză pentru reactivarea proceselor imunopatologice prin răspunsul IgE-mediat.

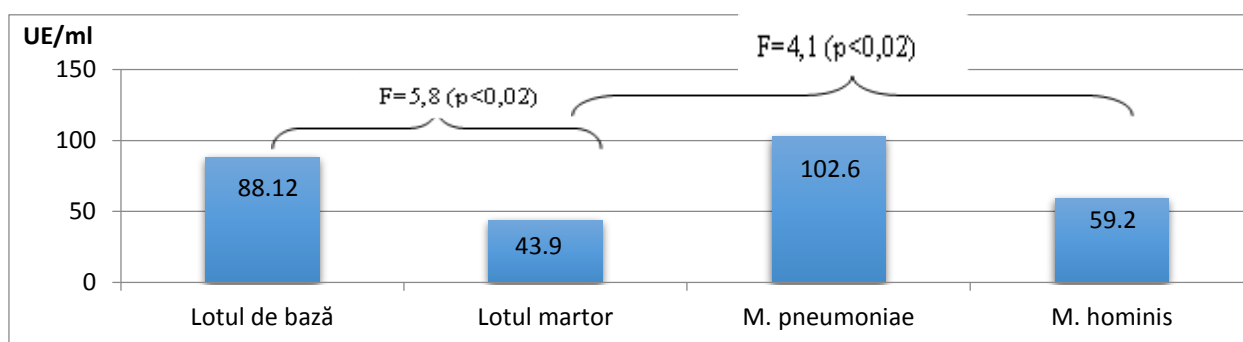


Fig. 4.1 Valorile IgE totale la copiii din loturile de studiu (UE/ml).

Sistemul imun al copilului se află într-un proces de maturare continuă, inclusiv intensitatea sintezei imunoglobulinelor, prezentând valori ale parametrilor imunologici ce depind de vârstă, fapt care a argumentat realizarea unei analize diferențiate a nivelului IgE în raport de vârsta copiilor din acest studiu.

În lotul de bază (pacienți cu afecțiuni bronhopulmonare asociate cu infecție micoplasmică) au fost constatate cele mai crescute concentrații ale IgE totale la copiii antepreșcolari, egale cu $107,98 \pm 32,5$ UE/ml cu valoarea maximă de 1461,8 UE/ml și minimă de 1,4 UE/ml (Anexa 2). Au fost apreciate valori crescute ale IgE totale la copiii sugari ($55,3 \pm 18,9$ UE/ml, concentrația maximă 389,4 UE/ml și minimă de 0,5 UE/ml) și la preșcolari ($84,5 \pm 18,43$ UE/ml, concentrația maximă

434,9UE/ml și minimă de 2,3UE/ml) din lotul de bază, dar comparativ mai reduse decât la copiii antepreșcolari, $F=0,8$; $p>0,05$.

La copiii din lotul martor (cu afecțiuni bronhopulmonare acute, dar fără infecție micoplasmică) concentrații IgE majorate au fost constatate (Figura 4.2, Anexa 2) la doar copiii preșcolari ($113,6\pm 50,5$ UE/ml, valoarea maximă 942,3 UE/ml și minimă de 0,2 UE/ml). La copiii sugari IgE egală cu $17,4\pm 3,3$ UE/ml (concentrația maximă 102,0 UE/ml și minimă de 0,1 UE/ml) și la copiii antepreșcolari - $46,7\pm 9,5$ UE/ml cu valoarea maximă de 371,6UE/ml și minimă de 0,1UE/ml, valori semnificativ mai reduse comparativ cu copiii preșcolari, $F=7,6$; $p<0,001$.

La copiii sugari cu infecție bronhopulmonară de etiologie micoplasmică și la cei din lotul martor cu afecțiuni bronhopulmonare de etiologie non-*Mycoplasma* s-au înregistrat valorile cele mai reduse ale IgE, totuși în lotul de bază nivelul IgE la copii atinge valori de aproape 2 ori mai înalte, decât la copiii lotului martor.

Conform datelor literaturii de specialitate, sistemul imun umoral imatur de la naștere suferă modificări, fiindu-i specifice particularități de vârstă raportate la perioadele critice.

Astfel, la copiii sugari răspunsul anticorpilor IgE este precoce, anticorpii fiind sintetizați imediat după IgM și înainte de IgG. Sinteza lor continuă luni și chiar ani de zile, ceea ce explică durata mare a manifestărilor alergice la copiii mai mici [193].

În studiul nostru au fost evidențiate concentrații crescute ale IgE totale la toți copiii din lotul de bază, cu valori maxime la copiii antepreșcolari. Iar la copiii din lotul martor, fără infecție micoplasmică, din sublotul de vârstă sugari și antepreșcolari concentrația IgE totale a fost apreciată ca având valori normale (capitolul 2.2), fiind determinate valori sporite doar la preșcolari. Deci, în studiul dat concentrația IgE totală crescută poate fi explicată prin infecția micoplasmică generatoare de mecanisme reaginice la copii și, totodată, mai evidente la grupele de copii mai mari și mai puțin la sugari.

Cercetarea diferențiată a valorilor IgE serice la copii cu afecțiuni bronhopulmonare acute în funcție de vârstă și de serotipul infecției pulmonare cu *Mycoplasma* a pus în evidență o serie de particularități ale fenomenelor reaginice de tip IgE implicate în realizarea sindroamelor clinice și patogenice.

La copiii cu infecție *M. pneumoniae* au fost constatate cele mai crescute concentrații ale IgE totale, la antepreșcolari egale cu $127,3\pm 42,7$ UE/ml cu valoarea maximă de 1461,8 UE/ml și minimă de 2,4UE/ml (Figura 4.2, Anexa 2). La copiii sugari din acest sublot cu infecție *M. pneumoniae* concentrația IgE totale a fost de $65,2\pm 34,9$ UE/ml, valoarea maximă 389,4 UE/ml și minimă de 0,5 UE/ml) și la preșcolari ($83,1\pm 20,96$ UE/ml, concentrația maximă 372,2 UE/ml și minimă de 5,4 UE/ml) cu aceeași succesivitate, mai reduse comparativ cu copiii antepreșcolari, $F=0,6$; $p>0,05$.

Concentrațiile IgE totale la copiii cu infecție *M.hominis* erau mai crescute la copiii preșcolari, fiind egale cu $87,7 \pm 17,8$ UE/ml cu valoarea maximă de 434,9 UE/ml și minimă de 2,3 UE/ml (Figura 4.2, Anexa 2). La copiii antepreșcolari nivelul IgE avea valori mai puțin crescute ($52,5 \pm 7,65$ UE/ml, concentrația maximă 255,9 UE/ml și minimă de 1,4 UE/ml) și la sugarii cu infecție *M.hominis* ($45,9 \pm 8,5$ UE/ml, concentrația maximă 317,9 UE/ml și minimă de 1,8 UE/ml) comparativ mai reduse decât la copiii preșcolari, evidențiindu-se o tendință de creștere a valorilor IgE totale odată cu vârsta copiilor, $F=4,002$; $p<0,02$.

Copiii cu pneumonie micoplasma-pozitivi în faza manifestărilor clinice se caracterizează prin intensificarea reacțiilor reaginice, manifestate prin valori serice ale IgE majorate semnificativ comparativ cu nivelul IgE în ser la copiii cu pneumonii de altă etiologie decât *Mycoplasma*.

M.pneumoniae generează fenomene reaginice mai intensive prin hiperimunoglobulinemie E, care în etiologia *M.hominis* sunt mai puțin exprimate.

O analiză a rezultatelor pe loturi de vârstă în funcție de etiologia infecției micoplasmice, la fel, a ajustat concluzii cu diferențe semnificative. Dintre toți copiii sugari evaluarea reacțiilor imune de tip IgE mediat a evidențiat prezența semnelor de sensibilizare IgE-dependentă la copiii cu infecția *M.pneumoniae*, la care nivelul seric al IgE a constituit $65,2 \pm 34,9$ UE/ml, iar în infecția pulmonară cu *M.hominis* – $45,9 \pm 8,51$ UE/ml, valori considerabil crescute comparativ cu nivelul IgE al copiilor din lotul martor – $17,4 \pm 3,28$ UE/ml, $F=3,63$; $p<0,03$ (Figura 4.2, Anexa 2).

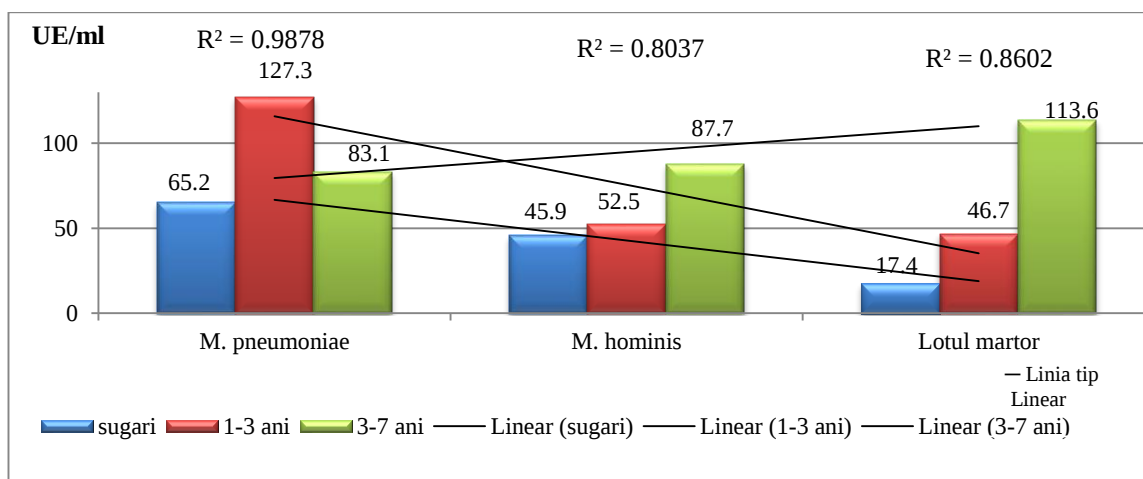


Fig. 4.2. Concentrația IgE totale la copiii din studiu în funcție de grupele de vârstă (UE/mL).

La copiii din perioada sugarului infecția micoplasmică evoluează pe un fundal alergic, confirmat prin concentrații IgE majorate de 3 ori în cadrul infecției cu *M. pneumoniae* și de 2 ori la pacienți cu infecția *M. hominis*, față de acest parametru la copiii cu afecțiuni bronhopulmonare acute de altă etiologie. Aceste concluzii au fost definite și prin evidențierea liniei de tendință pe

graficul din (Figura 4.2), fiind ales tipul *Linear* pentru care r^2 în subplotul copiilor sugari este egal cu 0,99.

Dintre copiii antepreșcolari în subplotul cu infecție *M.pneumoniae* este evidențiată concentrația IgE egală cu $127,3 \pm 42,7$ UE/ml, în infecția cu *M.hominis* $52,5 \pm 7,65$ UE/ml, valori care sunt majorate în comparație de concentrația serică a IgE la copiii de aceeași vârstă cu pneumonie fără infecția micoplasmică ($46,7 \pm 9,5$ UE/ml, $F=5,08$; $p<0,01$), fapt confirmat prin evidențierea liniei de tendință tipul *Linear* pe graficul din (Figura 4.2), pentru care în subgrupul copiilor antepreșcolari $r^2=0,8$.

Deci, reacțiile imunopatologice de tip reagic IgE în acest grup de vârstă la copiii cu patologie bronhopulmonară de etiologie micoplasmică, predominant la copiii cu *Mycoplasma pneumoniae*, sunt majorate în comparație cu nivelul seric al IgE la copiii cu infecții respiratorii de altă etiologie, care prezintă o fiziologie mai inertă, comparativ cu reactivitatea prin IgE a copiilor cu infecție micoplasmică.

În lotul copiilor preșcolari în cazurile pneumoniilor *M.hominis* nivelul seric al IgE atinge valori majorate de $87,7 \pm 17,8$ UE/ml, iar la copiii cu pneumonie *M.pneumoniae* – pozitivi acest parametru constituie $83,1 \pm 20,96$ UE/ml și aceste rezultate sunt comparabile cu nivelul seric mult mai crescut al IgE la copiii micoplasma-negativi ($113,6 \pm 50,5$ UE/ml, $F=0,22$; $p>0,05$).

Așadar, în grupul copiilor de vârstă preșcolară reacțiile alergice caracterizate prin nivelul majorat al IgE totale se atestă în infecția pulmonară cu *M. hominis*, iar în patologia respiratorie de etiologie *M. pneumoniae* stimularea IgE-mediată este majorată în grupul copiilor antepreșcolari și preșcolari. La copiii din lotul martor valori IgE sporite s-au constatat la copiii preșcolari, 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.

Studiile anterioare susțin ipoteză ca copiii pot avea anomalii persistente în dezvoltarea imunității celulare și umorale în comorbiditatea cu infecția acută *M.pneumoniae*. Cu toate acestea, au existat diferențe conform stării de sănătate a copiilor din diferite studii. Într-un caz majoritatea pacienților aveau astm [194], în timp ce pacienții din studiul paralel au avut infecții recurente ale tractului respirator. Același studiu a arătat că nivelurile IgE totale din ser au fost mai mari în faza acută și apoi, treptat, au scăzut [147].

În studiul nostru au fost selectați copiii cu afecțiuni bronhopulmonare acute cu vârsta sub 7 ani pentru a evalua aceste particularități. În toate loturile de studiu nivelul imunoglobulinelor E totale a fost apreciat crescut la copiii cu afecțiuni respiratorii acute asociate (pneumonie, bronșită obstructivă acută), la copiii din lotul de bază el constituia $93,6 \pm 18,8$ UE/ml și la lotul martor –

47,8±10,7UE/ml, $F=3,7$; $p>0,05$ (Figura 4.3). Copiii din lotul de bază diagnosticați doar cu pneumonie au avut concentrația IgE totale egală cu 50,7±14,9UE/ml și doar 25,2±7,2UE/ml la copiii din lotul martor, $F=3,09$; $p>0,05$.

Evaluarea variațiilor concentrațiilor IgE, selectiv în fiecare lot aparte în funcție de afecțiunile respiratorii diagnosticate la copii, la fel, nu evidențiază diferențe statistic semnificative (Figura 4.3).

Aceeași analiză am efectuat și în subloturile conform serotipului micoplasmei. În lotul cu *Mycoplasma pneumoniae* am stabilit o concentrație maximă a IgE totale egală cu 108,8±27,5UE/ml la copiii cu afecțiuni respiratorii asociate, dintre care pneumonie comunitară și bronșite obstructive.

La copiii diagnosticați doar cu pneumonie comunitară valorile IgE totale au fost mai reduse, dar nesemnificativ – 61,1±21,01UE/ml, $F=0,5$; $p>0,05$. La copiii cu *Mycoplasma hominis* valorile IgE totale erau egale cu 63,5±16,6UE/ml în cazul când prezentau afecțiuni respiratorii asociate, iar în pneumonii comunitare izolate concentrațiile IgE totale au constituit 27,8±11,14UE/ml, $F=0,6$; $p>0,05$.

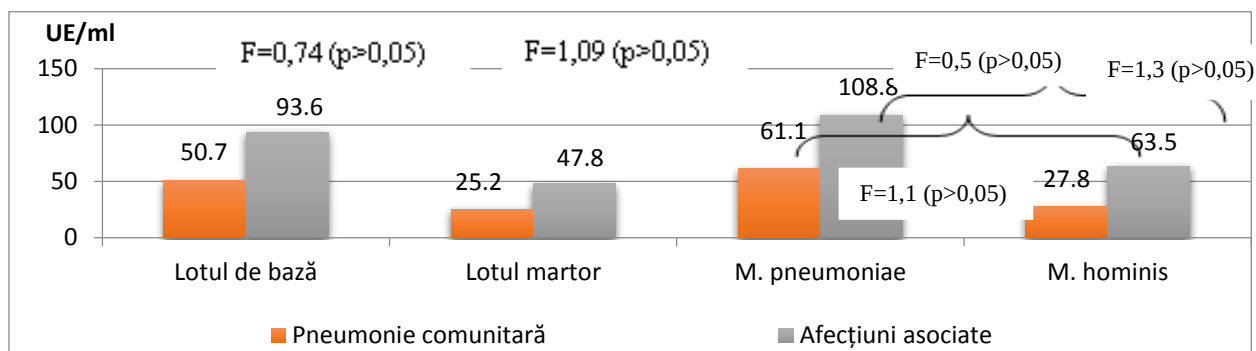


Fig. 4.3 Concentrația IgE totale la copiii din studiu în funcție de afecțiunea bronhopulmonară acută (UE/ml).

Datele din literatura de specialitate arată că sinteza sporită a IgE este caracteristică pentru afecțiunile micoplasmice în comparație cu reacțiile reaginice de o intensitate minoră pentru infecțiile pulmonare de altă etiologie [147,204].

Aceasta se explică prin rezultatele studiilor lavajului bronhoalveolar la copiii cu afecțiuni bronhopulmonare, conform cărora în infecțiile cu *M. pneumoniae* predomină un răspuns de citokine de tip Th₂, reprezentând astfel o condiție favorabilă pentru producerea imunoglobulinelor E totale [76], fiind în contradicție cu rezultatele care au confirmat un răspuns Th₁ predominant în infecțiile micoplasmice [45,154].

Aceste contradicții din literatura de specialitate în studiul nostru au fost confirmate prin valori IgE mai mari la copiii cu infecție micoplasmică cu afecțiuni respiratorii asociate, dintre care s-a atestat pneumonia comunitară și bronșita obstructivă, comparativ cu copiii cu pneumonie solitară, dar fără diferențe statistic semnificative.

Particularități imunopatologice cu implicarea complexelor imunocirculante în infecția bronhopulmonară micoplasmică

Mecanismele alergice la copiii cu afecțiuni bronhopulmonare acute pot evolua și prin intermediul participării complexelor imunocirculante (CIC), efectele patofiziologice ale cărora pot avea ca teren de realizare și sistemul respirator.

Nivelul seric al CIC la copiii cu afecțiuni bronhopulmonare micoplasma-pozitivi a constituit $73,95 \pm 3,6$ UDO (concentrația maximă 153UDO, minimă de 12UDO și mărimea medie a valorii CIC cea mai frecvent întâlnită (Mo) egală cu 66UDO) și nivelul CIC în lotul martor – copii cu afecțiuni bronhopulmonare micoplasma-negativi, care era egal cu $69,7 \pm 3,2$ UDO (valoarea maximă 149UDO, minimă de 18UDO și Mo egal cu 107UDO), $F=0,8$ ($p>0,05$). Aceste valori ale CIC erau majorate comparativ cu normativele de vârstă atât în eșantionul de studiu, cât și la copiii lotului martor micoplasma-negativi (Figura 4.4).

Evaluând mecanismele imunopatologice cu formarea complexelor imune circulante la lotul de bază în funcție de serotipul infecției micoplasmice și la lotul martor fără infecție micoplasmică am constatat o diferență statistic nesemnificativă.

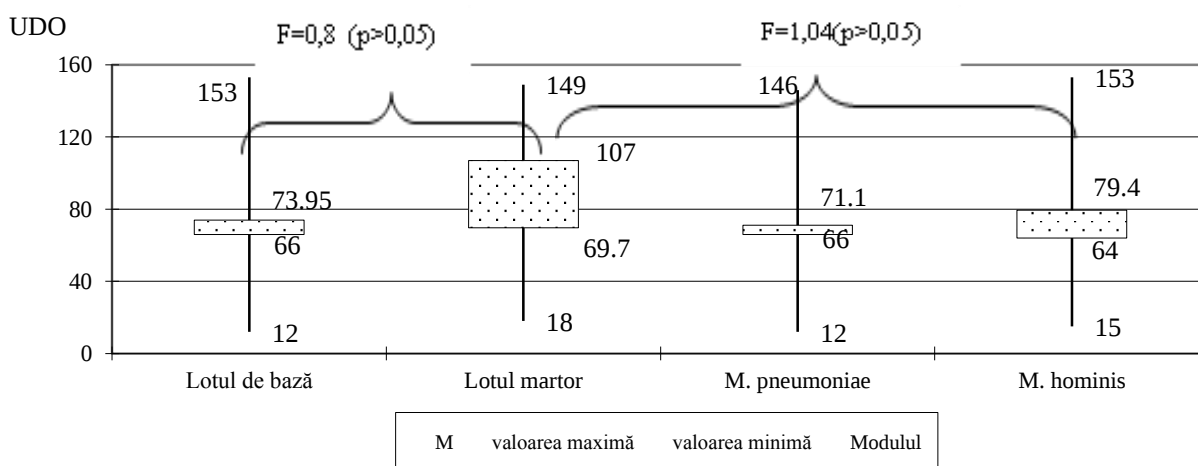


Fig.4.4 Valorile CIC la copiii cu infecții bronhopulmonare cu *Mycoplasma* (UDO)

Astfel la copiii cu infecție *M. pneumoniae* concentrația CIC era egală cu $71,1 \pm 4,04$ UDO (valoare maximă 146 UDO, valoare minimă 12 UDO și Mo egal cu 66 UDO), în infecția

M.hominis egală cu $79,4 \pm 7,3$ UDO (valoarea maximă 153 UDO, cea minimă de 15 UDO și Mo egal cu 64 UDO), $F=1,04$ ($p>0,05$).

Deci, în studiul nostru reacțiile mediate prin complexe imune nu indică diferențe semnificative la copiii cu afecțiuni bronhopulmonare acute asociate cu infecția micoplasmică, comparativ cu lotul martor. Aceste mecanisme nu determină valori statistic semnificative nici în subloturile copiilor cu *M.pneumoniae*, comparativ cu copiii cu *M.hominis*.

A fost preconizată o cercetare a valorilor CIC serice la copii cu afecțiuni bronhopulmonare acute de diferită vârstă la loturile de studiu, care a pus în evidență o serie de particularități a mecanismelor imunopatologice (Figura 4.5). În perioada sugarului la copiii cu afecțiuni bronhopulmonare de etiologie *M.pneumoniae* concentrația serică a CIC a constituit $78,0 \pm 10,12$ UDO și în cazul copiilor cu infecție bronhopulmonară *M.hominis* s-au determinat valori majorate ale CIC până la $79,1 \pm 4,1$ UDO. Producerea CIC la copiii cu pneumonie micoplasma-negativi este cu diferențe nesemnificative și atinge concentrații serice de $71,9 \pm 5,8$ UDO, $F=0,3$ ($p>0,05$).

În eșantionul de studiu la copii din lotul 1 an-3 ani cu infecție *M.pneumoniae* nivelul CIC a constituit $71,2 \pm 6,6$ UDO, în infecția bronhopulmonară *M.hominis* era în creștere până la $81,0 \pm 5,4$ UDO, iar pentru lotul martor de copii cu patologie respiratorie de altă etiologie – $69,2 \pm 4,5$ UDO, $F=0,3$ ($p>0,05$).

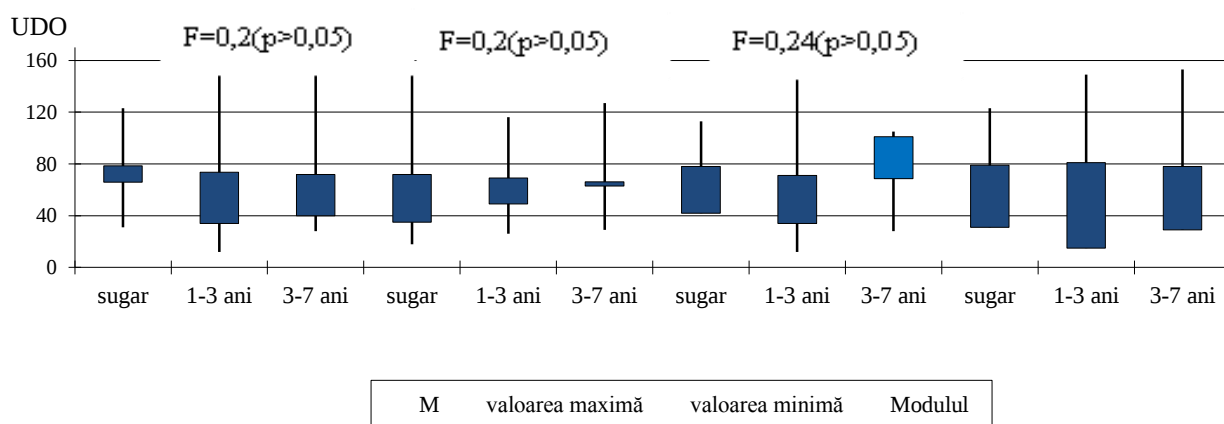


Fig.4.5 Concentrația CIC la copiii cu infecții bronhopulmonare cu *Mycoplasma* în funcție de grupele de vârstă (UDO).

La copii de vârstă preșcolară cu pneumonii de etiologie *M.pneumoniae* concentrația serică a CIC a atins concentrații de $68,6 \pm 5,8$ UDO, în infecția cu *M.hominis* valoarea medie a fost mai crescută ($78,1 \pm 6,5$ UDO), iar la copiii din lotul martor cu patologie respiratorie de altă etiologie nivelul CIC a constituit $66,14 \pm 7,9$ UDO, $F=0,5$ ($p>0,05$).

Una din caracteristicile comune ale fenomenelor imunopatologice la copiii de diferite grupe de vârstă cu afecțiuni de etiologie atipică și bacteriene, cauzate de alte microorganisme, este majorarea nivelului CIC.

Așadar, la copiii sugari și copilul mic cu patologie respiratorie de etiologie *M.pneumoniae* nivelul CIC este mai mic în comparație cu concentrația CIC la copiii cu infecție bronhopulmonară de etiologie *M.hominis* și la copiii cu patologie respiratorie de etiologie bacteriană.

Doar la copiii preșcolari cu pneumonie *M.pneumoniae*-pozitivi nivelul seric al CIC este majorat în comparație cu valoarea acestui parametru imun la copiii cu infecții bronhopulmonare *M.hominis*-pozitivi și *Mycoplasma*-negativi.

Prezintă interes studiul efectuat de Musalimova G. care a demonstrat că pe fondal de infecție micoplasmică la copiii cu afecțiuni bronhopulmonare se determină majorarea activității imunității umorale, care se manifestă prin nivelul crescut al CIC [212].

Noi am constatat că la copiii cu infecție *M.hominis*, în toate grupele de vârstă, nivelul CIC este majorat comparativ cu valorile din lotul copiilor cu infecție *M.pneumoniae* și patologie respiratorie de altă etiologie.

Concentrația serică majorată a CIC la copiii cu infecții bronhopulmonare de etiologie *Mycoplasma* confirmă importanța hipersensibilității de tip III în mecanismele patogenice ale acestor afecțiuni.

Complexele imunopatologice se implică în substratul fiziopatologic al maladiilor bronhopulmonare de etiologie *M.pneumoniae* și *M.hominis* independent sau prin concurare cu reacțiile atopice determinate de IgE, care se soldează cu repercusiuni clinice caracterizate prin sindrom bronhoobstructiv, uneori asociate cu dermatita atopică.

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

Rolul citokinelor în infecția cu floră micoplasmică atipică este mult cercetat în studiile internaționale. Interleuchinele 2 (IL2) și interleuchinele 4 (IL4) sunt sintetizate de celulele T în timpul unui răspuns imun. Sunt citochine tipice produse de limfocitele T (CD4) la acțiunea stimulată a antigenelor, iar nivelul seric crescut reflectă procesele inflamatorii manifeste [19].

Unul dintre scopurile acestui studiu a fost aprecierea modificărilor 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* [207].

Nivelul seric al IL2 la copiii cu infecție micoplasmică a constituit $35,32 \pm 2,74$ pg/ml, cu valoarea minimă de 20,0 pg/ml, maximă de 61,67 pg/ml și modulul egal cu 25,0 pg/ml; în lotul

martor concentrația IL2 a constituit $37,64 \pm 2,58$ pg/ml (valoarea minimă 24,2 pg/ml, maximă 57,7 pg/ml și modulul egal cu 38,8 pg/ml), $F=0,34$, $p>0,05$ (Figura 4.6).

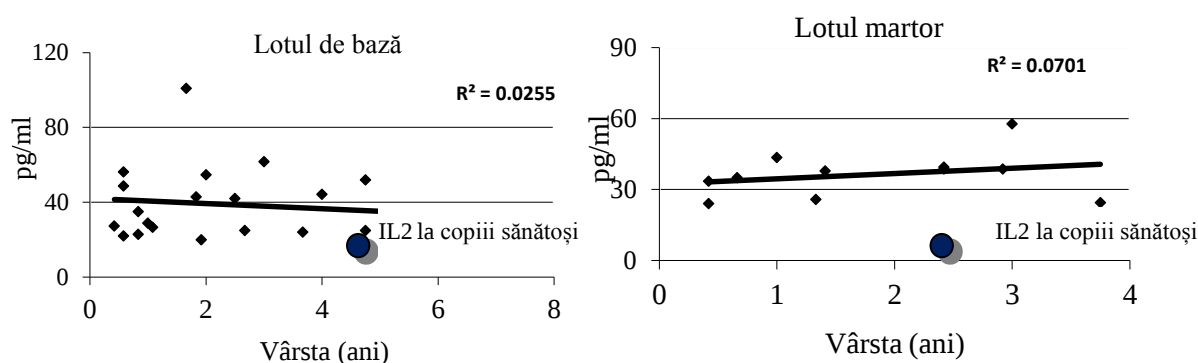


Fig.4.6. Concentrația IL2 la copiii cu infecție micoplasmică (pg/mL).

Rezultatele studiului sunt cu diferențe statistic nesemnificative între loturi, dar au fost contrapuse concentrațiilor IL2 la copiii sănătoși din literatura de specialitate la care interleuchina 2 a fost apreciată egală cu 4 pg/ml cu variațiile valorilor minime și maxime egale cu 0,2 și 5 pg/ml, respectiv [84].

Concentrația medie a IL4 la copiii cu infecție micoplasmică a constituit $50,8 \pm 3,4$ 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 $52,2 \pm 2,7$ pg/ml (valoarea minimă de 40,2 pg/ml, maximă de 66,7 pg/ml și modulul egal cu 58,01 pg/ml), $F=0,08$, $p>0,05$ (Figura 4.7).

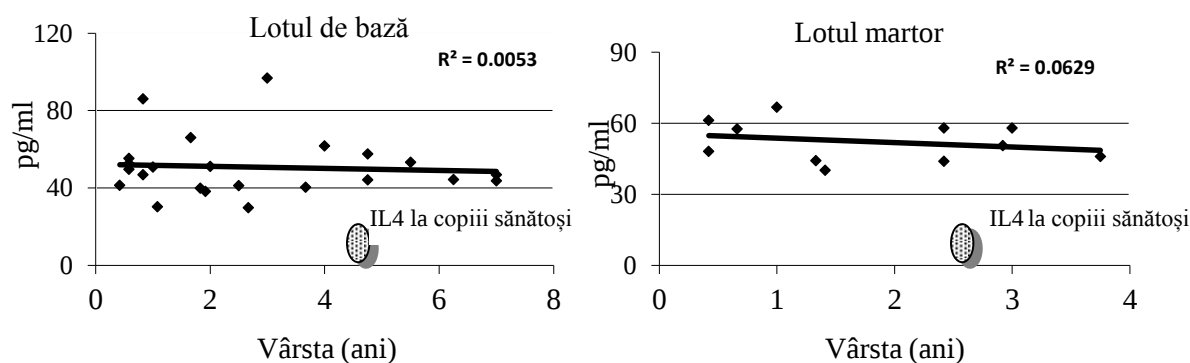


Fig.4.7. Concentrația IL4 la copiii cu infecție micoplasmică (pg/mL).

Valorile medii și ale IL4 nu determină diferențe statistic semnificative între loturi. Conform studiilor internaționale, concentrațiile medii ale IL4 la copiii sănătoși au fost raportate egale cu 10 pg/ml, cu variațiile valorilor minime și maxime egale cu 0,2 și 12 pg/ml, respectiv [84].

În studiul observațional efectuat de Alibecova M. în anul 2009, au fost incluși 83 copii, cu vârstă până la 3 ani, dintre care la 41 a fost diagnosticată prin metoda serologică infecția

bronhopulmonară de etiologie *M.pneumoniae*. Modificările imunologice la momentul internării în staționar s-au manifestat prin creșterea citochinelor proinflamatorii, iar valoarea celor antiinflamatorii (IL4) a fost veridic scăzută [197].

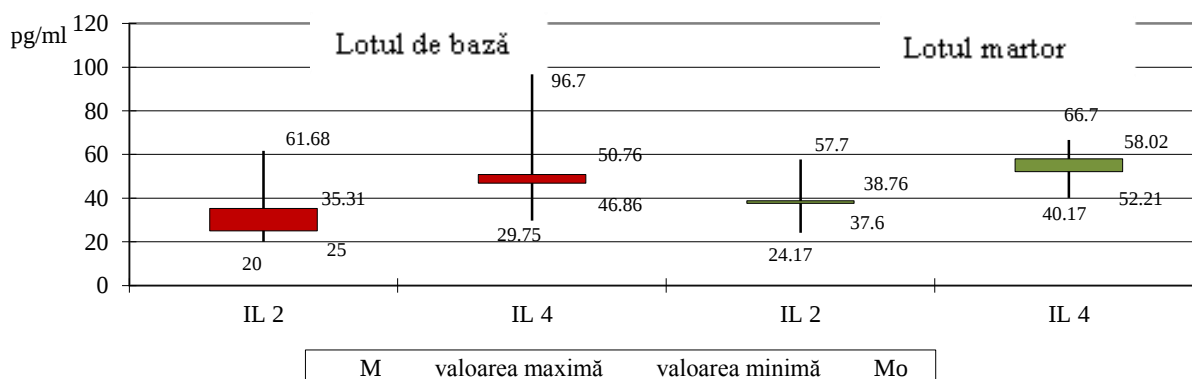


Fig. 4.8. Nivelul IL2, IL4 la copiii cu patologia bronhopulmonară de etiologie *Mycoplasma* (pg/mL).

A fost efectuată procesarea statistică pentru a aprecia impactul selectiv al serotipurilor infecției micoplasmice (*M. pneumoniae* și *M. hominis*) asupra mecanismelor inflamatorii. Așadar, concentrația medie a IL2 era egală cu $35,9 \pm 4,97$ pg/ml la copiii cu infecție *M. pneumoniae*, valorile concentrațiilor IL2 la copiii cu infecție *M. hominis* – cu $44,7 \pm 5,84$ pg/ml și la copii din lotul martor – $36,3 \pm 3,03$ pg/ml, $F=0,7$; $p>0,05$.

Concentrația serică a IL4 la copiii cu infecție *M. pneumoniae* a fost egală cu $50,5 \pm 4,5$ pg/ml, valorile concentrațiilor IL4 la copiii cu infecție *M. hominis* – cu $51,5 \pm 2,47$ pg/ml și la copii din lotul martor – cu $52,2 \pm 2,65$ pg/ml, $F=0,05$; $p>0,05$.

În lotul de bază copiii sugari și preșcolari au avut concentrația medie a IL2 egală cu $34,47 \pm 5,3$ pg/ml și $33,8 \pm 3,5$ pg/ml, respectiv, comparativ cu antepreșcolarii se determină valori nesemnificativ mai crescute ale interleuchinei 2 egale cu $47,4 \pm 11,8$ pg/ml, $F=1,28$; $p>0,05$. Concentrația IL2 la copiii din lotul martor era minim la copiii preșcolari, fiind în mediu egală $24,6 \pm 0,001$ pg/ml, și nesemnificativ mai ridicată la copiii sugari și antepreșcolarii – $34,1 \pm 4,7$ și $39,8 \pm 4,08$ pg/ml, $F=1,29$; $p>0,05$.

Concentrația medie a IL4 la copiii din lotul de bază era mai mare de 50% la sugari și antepreșcolari – $54,66 \pm 5,8$ pg/ml și $50,3 \pm 9,6$ pg/ml, respectiv, comparativ cu antepreșcolarii la care se determină valori nesemnificativ mai scăzute ale interleuchinei 4, egale cu $48,1 \pm 2,5$ pg/ml, $F=0,33$; $p>0,05$. Valorile IL4 la copiii din lotul martor erau mai crescute la copiii sugari, fiind în medie egale cu $58,4 \pm 4,6$ pg/ml și nesemnificativ mai reduse la copiii antepreșcolari și preșcolari – $49,1 \pm 3,47$ și $45,9 \pm 0,001$ pg/ml, $F=2,09$; $p>0,05$.

Citochinele inflamatorii sunt implicate cu rol important în fenomenele patogenice în afecțiunile bronhopulmonare acute, determină intensitatea, calitatea și evoluția proceselor infecțioase. Interleuchina 2 este citochina principală implicată în declanșarea unui răspuns imun eficient, fiind și factorul esențial al reglării răspunsului imun.

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

Rezultatele studiului nostru au demonstrat că nivelul IL2 în infecția micoplasmică este micșorat comparativ cu valorile IL2 la copiii micoplasma-negativi, ceea ce corespunde datelor studiului efectuat de Liang Yul [99].

În perioada de reevaluare nivelul seric al IL2 la copiii cu infecție micoplasmică s-a majorat până la $39,38 \pm 6,88$ pg/ml, iar valorile IL4 s-au micșorat nesemnificativ și au constituit $47,8 \pm 2,19$ pg/ml ($p > 0,05$).

4.3 Concluzii la Capitolul 4

4.1 Rezultatele obținute în studierea reacțiilor inflamatorii și imunologice denotă o activare a imunității umorale în lotul copiilor sugari și cel de antepreșcolari prin majorarea sintezei de IgA și IgG. La toate categoriile de vârstă cu infecție micoplasmică a fost demonstrată o hiperproducție de IgM. La copiii preșcolari cu patologie bronhopulmonară de etiologie micoplasmică, răspunsul umoral al imunității nu este exprimat, comparativ cu valorile imunoglobulinelor A și imunoglobulinelor G la copii cu afecțiuni bronhopulmonare de altă etiologie, fapt, posibil, condiționat de inițierea întârziată a maturizării răspunsului imun.

4.2 Nivelul seric al imunoglobulinei E totale în faza manifestărilor clinice pentru copiii cu afecțiuni bronhopulmonare acute micoplasma-pozitivi a constituit $88,12 \pm 16,53$ UE/ml, comparativ cu concentrația imunoglobulinei E în ser la copiii din lotul martor ($43,9 \pm 8,56$ UE/ml, $F=5,8$; $p < 0,02$). Evaluarea mecanismelor imunopatologice reaginice la copiii lotului de bază în funcție de serotipul infecției micoplasmice a evidențiat la copii cu infecție *M. pneumoniae* concentrații majorate semnificativ de imunoglobulina E ($102,6 \pm 23,66$ UE/ml) comparativ cu infecția *M. hominis* – cu $59,2 \pm 14,85$ UE/ml, $F=4,1$ ($p < 0,02$).

4.3 Nivelul seric al IL2 la copiii cu infecție micoplasmică a constituit $35,32 \pm 2,74$ pg/ml fiind ușor scăzut, comparativ cu valorile lotului martor ($37,64 \pm 2,58$ pg/ml). Concentrația medie a IL4 la copiii cu infecție bronhopulmonară micoplasmică a fost de $50,8 \pm 3,4$ pg/ml, iar la copiii micoplasma-negativi – $52,2 \pm 2,7$ pg/ml. Prin urmare, valorile medii ale interleuchinelor

proinflamatorii IL2 și IL4 nu au prezentat diferențe semnificative în maladiile bronhopulmonare de etiologii diferite, marcând caracteristici inerte ale proceselor inflamatorii în infecțiile respiratorii comunitare la copiii primilor ani de viață.

CONCLUZII GENERALE ȘI RECOMANDĂRI PRACTICE

Concluzii generale

1. Studiul a constatat, că infecția bronhopulmonară acută de etiologia micoplasmică se produce mai frecvent la copiii de vârstă antepreșcolară (47,9%), iar la copiii sugari și la preșcolari se atestă în 24,3% și 27,8% cazuri, respectiv ($\chi^2=10,4$; $p<0,01$). Infecția cu *M.pneumoniae* este diagnosticată cel mai frecvent la copiii antepreșcolari cu infecții bronhopulmonare, totodată infecția *M.hominis* are cea mai înaltă frecvență la sugari. Rezultatele studiului nostru au relevat pentru infecțiile respiratorii de etiologie micoplasmică la copii o distribuție uniformă sezonieră pe parcursul anului.
2. Evaluarea manifestărilor clinice în pneumoniile cu *Mycoplasma* la copii a relevat prezența sindromului cataral respirator exprimat prin tuse preponderent cu caracter semiproductiv, chinuitor la sugari, iar cu majorarea vârstei copiilor în perioada de debut al infecțiilor bronhopulmonare tusea este uscată. O particularitate distinctivă a infecției micoplasmice la copii este asocierea pneumoniei în 85,8%, 95%CI: 79,5-90,8 cu bronșita obstructivă, în special, la copiii sugari și antepreșcolari. La copiii cu vârsta de 1-7 ani sindromul respirator în pneumoniile de etiologie micoplasmică se asociază cu respirație dificilă, dispnee, *wheezing*.
3. Diagnosticul de certitudine al infecției micoplasmice la copii cu infecții bronhopulmonare a fost confirmat prin titru de anticorpi specifici la *M.pneumoniae* semnificativ majorat ($p<0,001$), cu valori pentru IgM specifice de $0,54\pm0,05$ și pentru anticorpii de clasa IgG de $0,94\pm0,07$, iar infecția bronhopulmonară de etiologie *M.hominis* s-a produs cu o sinteză majorată de anticorpi specifici de tip IgM – $0,36\pm0,02$ și din clasa IgG – $1,03\pm0,11$.
4. Cercetările imunologice au demonstrat că infecția micoplasmică pulmonară produce suprasolicitarea imunității umorale exprimată prin hiperproducția IgM serice, care prezintă o sinteză importantă în pneumoniile cu *M.hominis* la copii de vârstă sugară – $1,87\pm0,33$ g/l și anteprescolari – $1,74\pm0,13$ g/l, iar la copii de vârstă preșcolară în infecția bronhopulmonară de etiologie *M.pneumoniae* – $1,9\pm0,16$ g/l. Reacțiile imune IgG-mediate la copii micoplasma-pozitivi ating valori serice de $9,13\pm0,3$ g/l comparativ cu copiii micoplasma-negativi, care prezintă o insuficiență a sintezei IgG ($8,69\pm0,3$ g/l; $P<0,05$). Producția serică a IgA în cadrul maladiilor bronhopulmonare este mai inertă și nu depinde de factorul etiologic ($P>0,05$).
5. Afecțiunile bronhopulmonare micoplasma-pozitive la copii se caracterizează prin intensificarea reacțiilor reaginice, manifestate prin concentrații serice ale IgE majorate semnificativ ($88,12\pm16,53$ UE/ml; $P<0,05$) comparativ cu nivelul IgE la copiii cu pneumonii de etiologie non-*Mycoplasma* ($43,9\pm8,56$ UE/ml). *M.pneumoniae* generează fenomene

reaginică mai intensă prin hiperimunoglobulinemie E – $98,28 \pm 24,1$ UE/ml, care în infecțiile respiratorii de etiologie *M.hominis* sunt mai puțin exprimate – $59,6 \pm 15,2$ UE/ml ($P < 0,05$).

6. Rezultatele studiului citochinelor inflamatorii au demonstrat, că nivelul IL-2 în infecția micoplasmică bronhopulmonară constituie $35,32 \pm 2,74$ pg/ml ($P > 0,05$), valorile IL-2 la copii micoplasma-negativi – $37,64 \pm 2,58$ pg/ml, iar la etapele prospective de evaluare a acestor copii se constată o sinteză mai eficientă a IL-2, care atinge valori de $39,38 \pm 6,84$ pg/ml. Concentrația serică a IL-4 în pneumoniile cu *Mycoplasma* are valori de $50,46 \pm 3,4$ pg/ml, iar pentru copiii cu pneumonii nonmicoplasmice – $52,2 \pm 2,7$ pg/ml; la etapele de reconveniență a infecției micoplasmice IL-4 este în reducere ușoară – $47,75 \pm 2,19$ pg/ml.
7. Problema științifică soluționată în teză a permis aprecierea particularităților evoluției clinice și a modificărilor imunologice realizate în infecția respiratorie cu *Mycoplasma* la copii în diferite perioade de vârstă, ceea ce a condus la optimizarea managementului copilului cu infecția 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 β 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, prezența atelectaziilor subsegmentare, hiperinflației pulmonare, opacităților focale reticulonodulare, frecvent unilaterale la examenul radioimagnostic pulmonar, necesită efectuarea testelor serologice specifice pentru infecția atipică cu *Mycoplasma*.
3. Suspectarea clinico-explorativă și aplicarea scorului de diagnostic prezumtiv al infecției micoplasmice la copii cu maladii bronhopulmonare, precum și confirmarea serologică a infecției cu *Mycoplasma* argumentează ajustarea conduitei terapeutice pentru antibioterapia cu macrolide, care va asigura controlul și eradicarea acestei infecții la copii.

Bibliografie:

1. Andrieș L., Barba D., Berezovskaia E. Diagnosticul maladiilor alergice: actualități și perspective. În: Recomandări practice, Centrul editorial poligrafic Medicina, 2010, p.21-26.
2. Andrieș L., Cernetchi O., Barba D., Stratan V. Imunologie clinică. În: Compendiu, Firma Editorial-Poligrafică "Tipografia Centrală", Chișinău, 2014, p.52-61, p.95, p.119-122.
3. Anuarul Statistic al sistemului de sănătate din Moldova, anii 2010 - 2014.
4. Baltag V. și alții. Medicina bazată pe dovezi. Chișinău: Logos Press, Module pentru instruirea universitară și postuniversitară, 2004, 100 p.
5. Botnaru V. Bolile aparatului respirator. Chișinău: Tipografia centrală, 2001, 637 p.
6. Ciofu E., Ciofu C. Esențialul în Pediatrie. Ed a 2-a, Amaltea, București, 2002, p. 594.
7. Mihalca Man Sorina. Aspecte clinice ale wheezingului recurent la copil. În: Conexiuni medicale 2008, 10 (3-4): p.8-11.
8. Moreșanu P. Manual de metode matematice în analiza de sănătate. Editura medicală, București, 1989, 573 p.
9. Neamțu L. Nivelul interleuchinelor la copii în afecțiunile bronhoobstructive acute de etiologie micoplasmică. În: Buletin de Perinatologie. Chișinău, 2013, nr.2(58)-3(59), p.189-192. ISSN 1810-5289.
10. Neamțu L. Nivelul imunoglobulinelor serice A, M, G în afecțiunile bronhopulmonare de etiologie micoplasmică la copii. În: Anale științifice ale Universității de Stat de Medicină și Farmacie "Nicolae Testemițanu". Ediția X. Chișinău, 2009, vol.V, p.380 -383. ISSN 1857-1719.
11. Neamțu L., Șciuca S. Importanța patogenică a interleukinei-2 în evoluția infecției bronhopulmonare cu *Mycoplasma* la copii. În: Curierul Medical. Chișinău, 2015, nr.1(58), p.16-19. ISSN 1857-0666.
12. Neamțu L., Șciuca S. Sindroame clinice în pneumonia cu *Mycoplasma* la copiii. În: Buletin de Perinatologie. Chișinău, 2015, nr. 2(66), p 65-69. ISSN 1810-5289.
13. Slănină A., Albuț I. și alții, Aspecte clinico-etilogice ale pneumoniilor comunitare atipice. În: Practica Medicală 2010; 3(19): p.216-222
14. Spinei L., și alții. Noțiuni de baza de epidemiologie și metode de cercetare: Bons Offices, Ghidul participantului, Șc. de Manag. în Sănăt. Publ., USMF „N. Testemițanu”, Chișinău, 2006, 224 p.
15. Șciuca S., Esențialul în pneumologia copilului. "Tipografia Centrală". Chișinău 2007, p.32
16. Șciuca S. Esențialul în imunologia copilului. "Tipografia Centrală". Chișinău 2009, p.48-92, p.108-112.
17. Șciuca S., Neamțu L. Importanța clinică a infecției *Mycoplasma pneumoniae* la copii cu pneumonie comunitară. În: Buletinul Academiei de Științe a Moldovei. Științe Medicale. Chișinău, 2012, nr.1 (33), p.387-390. ISSN 1857-0011.
18. Șciuca S., Neamțu L. Importanța etiopatogenică a infecției cu *Mycoplasma* și medicației cu macrolide în pneumologia pediatrică. În: Arta Medica. Chișinău, 2010, nr.2, p. 43-46. ISSN 1810-1852.
19. Șciuca S., Neamțu L. Pneumonia comunitară la copil. Protocol clinic național, Chișinău, 2009, 40 p.
20. Wingo P.A., și alții. Epidemiologia sănătății reproducerii. Ediție publicată cu sprijinul UNICEF, Moldova, 2001, 130p
21. Almasri M. et al. *Mycoplasma pneumonia* respiratory tract infections among Greek children. In: Hippokratia 2011, 15: p.147-152.

22. Amsden G. W. Anti-inflammatory effects of macrolides- an unappreciated benefit in the treatment of community-acquired respiratory tract infections and chronic inflammatory pulmonary conditions? In: Journal of Antimicrobial Chemotherapy, 2005, 55: p.10–21.
23. Atkinson TP, Balish MF, Waites KB. Epidemiology, clinical manifestations, pathogenesis and laboratory detection of *Mycoplasma pneumoniae* infections. In: FEMS Microbiol Rev. 2008; 32: p. 956–73.
24. Averbuch Diana, Hidalgo-Grass Carlos et al Macrolide Resistance in *Mycoplasma pneumoniae*. In: Emerging Infectious Diseases, 2011, 17 (6): p.1079-1082
25. Bashiri Fahad A. *Mycoplasma pneumoniae* infection: risk factor for childhood stroke. In: Global Pediatric Health, 2015; 1: 1-2.
26. Barbeyrac B. et al. Serologic diagnosis of chlamydial and *Mycoplasma pneumoniae* infections. In: Ann. Biol. Clin., 2006, 64(5): p.409-19
27. Bellemare Francois, Jeanneret Alphonse, and Couture Jacques. Sex differences in thoracic dimensions and configuration. In: Am J Respir Crit Care Med 2003, Vol 168. pp 305–312.
28. Biscardi Sanda, et al *Mycoplasma pneumoniae* and asthma in children. In: Clinical Infectious Diseases 2004; 38: p.1341–6
29. Blasi F. Atypical pathogens and respiratory tract infections. In: Eur Respir J 2004; 24: p.171–181.
30. Black P.N. Anti-inflammatory effects of macrolide antibiotics [Editorial]. In: Eur Resp J 1997; 10: p.971-2
31. Bradley J.S. et al. The management of community-acquired pneumonia in infants and children older than 3 months of age: clinical practice guidelines by the Pediatric. In: Clin.Infect.Dis. 2011; 53(7): p.617-630
32. Carey Michelle A. et al. It's all about sex: male – female differences in lung development and disease. In: Trends Endocrinol Metab. 2007, 18(8): p.308–313
33. Cimolai Nevio *Mycoplasma pneumoniae* respiratory infection. In: Pediatrics in Review 1998, 10(19): p.327-332
34. Gonçalves LF. et al.. Intrauterine infection and prematurity. In: Ment Retard Dev Disabil Res Rev 2002; 8(1): p.3-13
35. Cosentini Roberto et al. Severe asthma exacerbation: role of acute Chlamydophila pneumoniae and *Mycoplasma pneumoniae* infection. In: Respiratory research 2008, 9(1): p.48.
36. Catrein I. et al. Crosscomplementation between the products of the genes P1 and ORF6 of *Mycoplasma pneumoniae* subtypes 1 and 2. In: Microbiology 2004, 150: p.3989-4000.
37. Courtoy I, Lande AE, Turner RB. Accuracy of radiographic differentiation of bacterial from nonbacterial pneumonia. In: Clin Pediatr 1989; 28:261–264
38. Daxboeck F. et al. Effect of age on antibody titer to *Mycoplasma pneumoniae*. In: Scand J Infect Dis 2002; 34(8):577-9.
39. Deerojanawong Jitladda et al. Prevalence and Clinical Features of *Mycoplasma Pneumoniae* in Thai Children. In: J Med Assoc Thai 2006; 89 (10): p.1641-7.
40. Defilippi A., Silvestri M. et al. Epidemiology and clinical features of *Mycoplasma pneumoniae* infection in children. In: Respiratory Medicine 2008; 102: p.1762-1768.
41. Dumke R. et al. Culture-independent molecular subtyping of *Mycoplasma pneumoniae* in clinical samples. In: J Clin Microbiol 2006, 44(7): p.2567-2570.
42. Duthoit G., Qu P. et al. *Mycoplasma pneumoniae* myopericarditis in children. In: Arch Mal Coeur Vaiss, 2006; 99(5):511-3.
43. Dey AB. et al. *Mycoplasma pneumoniae* and community-acquired pneumonia. In: Natl Med J India. 2000;13: p.66–70.

44. Dorigo-Zetsma J., Dankert I. et al. Genotyping of *Mycoplasma pneumoniae* clinical isolates reveals eight P1 subtypes within two genomic group. In: Journal of Clinical Microbiology 2000, vol. 38, nr.3: p.965-970.
45. Dumalakiene Irena et al. *Mycoplasma pneumoniae* DNA and Antibody evaluation in pediatric patients with lower respiratory tract disease. In: Acta Medica Lituanica, 2003;3(1): p.3-7
46. Esposito S., Droghetti R. Cytokine secretion in children with acute *Mycoplasma pneumoniae* infection and wheeze. In: Pediatric Pulmonology 2002; 34(2): p.122-127
47. Esposito S., Blasi F. et al, *Mycoplasma pneumoniae* and *Chlamydia pneumoniae* infections in children with pneumonia. In: European Respiratory Journal 2001; 17: p.241-245
48. Esposito S., Bosis Samantha et all. Characteristics of *Streptococcus pneumoniae* and atypical bacterial infections in children 2 – 5 years of age with community – aquired pneumonia. In: Clinical Infectious Diseases 2002; 35: p.1345–52.
49. Esposito S., Blasi F. et all Importance of acute *Mycoplasma pneumoniae* and *Chlamydia pneumoniae* infections in children with wheezing. In: Eur Respir J 2000; 16(6): p.1142-6.
50. Ferwerda A, Moll H.A, de Groot R. Respiratory tract infections by *Mycoplasma pneumoniae* in children: A review of diagnostic and therapeutic measures. In: Eur J Pediatr. 2001;160: p.483–91
51. Fisher J.E., Steiner F. et al Use of simple heuristics to target macrolide prescription in children with community-aquired pneumonia. In: Arch Pediatr Adolesc Med. 2002; 156: 1005-8.
52. Flatau C., Asfalou I. et al Aortic thrombus and multiple embolisms during a *Mycoplasma pneumoniae* infection. In: Infection 2013; 41: 867-873.
53. Fonseca-Aten Monica et all *Mycoplasma pneumoniae* induces Host-dependent pulmonary inflammation and airway obstruction in mice. In: American Journal of respiratory cell and molecular biology 2005; 32: p.201-210.
54. Formosa G., Bailey M. et al. *Mycoplasma pneumoniae* – an unusual of acute myocarditis in childhood. In: Images Pediatr Cardiol, 2006; 8(4): 7-10.
55. Freymuth F., Detection of viral, *Chlamydia pneumoniae* and *Mycoplasma pneumoniae* infections in exacerbations of asthma in children. In: J Clin Virol 1999,13: p.131-9.
56. Foy H.M. Infections caused by *Mycoplasma pneumoniae* and possible carrier state in different populations of patients. In: Clin Infect Dis 1993, 8; 17 Suppl 1: p.37-46.
57. Gigerenzer G., Kurzenhäuser S. Fast and frugal heuristics in medical decision making. In: Science and medicine in dialogue 2005, p.3-15.
58. Grüllich C., Baumert T. et al Acute *Mycoplasma pneumoniae* infection presenting as cholestatic hepatitis. In: J Clin Microbiology 2003; 41: 514-515.
59. Hammerschlag, Margaret R. *Mycoplasma Pneumoniae* In: Infections Diseases in Clinical Practice 2002, nr.3, volume 11, p. 123-129.
60. Hanukoglu A. et al. Pulmonary involvement in *Mycoplasma pneumoniae* infection in families. In: Infection 1986, 14(1): p.1-6.
61. Hiew T.M., Tan A.M. et al. Unusual manifestation of *Mycoplasma pneumoniae* infection in children. In: Singapore Med Journal 1995, Vol. 36: p.293-298
62. Hickman-Davis, J. M. Role of innate immunity in respiratory mycoplasma infection. Front. Biosci. 2002, 7: p.1347-1355.
63. Hardy Robert D., Hasan S. Jafri,1 Kurt Olsen,1 Jeanine Hatfield,1 Janie Iglehart. *Mycoplasma pneumoniae* Induces Chronic Respiratory Infection, Airway Hyperreactivity, and Pulmonary Inflammation: a Murine Model of Infection-Associated Chronic Reactive Airway Disease. In: Infection and immunity, 2002, p. 649–654.

64. Blanchart A., Browning G. Mycoplasmas molecular biology, pathogenicity and strategies for control. In: Horizon Bioscience, 2005, 611p.
65. Hartel C., Adam N., Strunk T., et al. Cytokine responses correlate differentially with age in infancy and early childhood. In: Clinical and Experimental Immunology, 2005, vol. 142, no. 3, pp. 446–453
66. Hardy R. et al Elevated cytokine and chemokine levels and prolonged pulmonary airflow resistance in a murine *Mycoplasma pneumoniae* pneumonia model. In: Infect Immun 2001;69:3869-76.
67. Hassan J., F. Irwin, S. Dooley, J. Connell. Mycoplasma pneumoniae infection in a pediatric population: analysis of soluble immune markers and risk factors for asthma. In: Hum Immunol, 2008, 69 (12):851-5.
68. Hsieh SC, Kuo YT, Chern MS, Chen CY, Chan WP, Yu C: *Mycoplasma pneumoniae*: clinical and radiographic features in 39 children. In: Pediatr Int 2007, 49: p.363-367.
69. Houngh Phan L.T., Ngo T.Thi et al. First report on clinical features of Mycoplasma pneumoniae infections in vietnamese children. In: Japanese Journal of Infectious Diseases, 2007; 60: p.370-373.
70. Hawkins S., Rausch CM. et al Constrictive pericarditis secondary to infection with Mycoplasma pneumoniae. In: Curr Open Pediatr, 2011; 23(1):126-9.
71. Izumikawa Koikhi, Izumikawa K., Takazono T. et al. Clinical features, risk factors and treatment of fulminant Mycoplasma pneumoniae: a review of the Japanese literature. In: J Infect Chemother, 2014; 20(3):181-5.
72. Jayantha U K, Mycoplasma pneumoniae infection in Sri Lanka. In: Sri Lanka Journal of Child Health, 2007; 36: p.43-7.
73. John S.D., Ramanathan Janaki et al, Spectrum of clinical and radiological findings in Paediatric Mycoplasma Pneumonia. In: Radiographics 2001; 21: p.121-131
74. Johnson C. et al. Parental history of atopic disease and concentration of cord blood IgE. In: Clin. Exp. Allergy, 1996, vol. 26, p. 624-629
75. Johnston S. Chlamydia pneumoniae and Mycoplasma pneumoniae a role in asthma pathogenesis? In: American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine 2005, (172), pp. 1078-1089.
76. Junichi Honda, Yano Takafumi, et al. Clinical Use of Capillary PCR To Diagnose Mycoplasma Pneumonia. In: J Clin Microbiol. 2000 April; 38(4): p.1382–1384.
77. Karppelin M, Hakkarainen K, Kleemola M, et al Comparison of three serological methods for Comparison of three serological methods for diagnosing Mycoplasma pneumoniae infection. In: J Clin Pathol 1993, 46: p.1120-1123
78. Kashyap S., Sarkar M. *Mycoplasma pneumoniae*: clinical features and management. In: Lung India 2010; 27(2): p.75-85.
79. Kashyap B., Kumar S., Sethi GR., Das BC., Saigal SR. Comparison of PCR, culture and serological tests for the diagnosis of *Mycoplasma pneumoniae* in community acquired lower respiratory tract infections in children. In: Indian J Med Res. 2008;128: p.134–9.
80. Kennet MC. I Ntosh, Community-Acquired Pneumonia in Children. In: The New England Journal of Medicine, 2002, 346: p.429-437.
81. Kim CK et al Late abnormal findings on high-resolution computed tomography after mycoplasma pneumonia. In: Pediatrics. 2000; 105(2): p.372-378.
82. Khan Fahmi Yousef; Yassin Mohamed A. *Mycoplasma pneumoniae* associated with severe autoimmune hemolytic anemia: case report and literature review. In: Braz J Infect Dis 2009, vol.13, nr.1: p.77-79
83. Khoshoo V., Edell D., Mohnot S. Associated factors in children with chronic cough. In: Chest, 2009, Vol. 136, № 3, p. 811–815.

84. Kleiner Giulio, Marcuzii Annalisa Cytokine levels in the serum of the healthy subjects In: Mediators of Inflammation 2013, Volume 2013, pages 1- 6
85. Koh Young Yull et al. Levels of interleukin – 2, interferon - γ and interleukin – 4 in bronchoalveolar lavage fluid from patients with *Mycoplasma pneumoniae*: implication of tendency toward increased immunoglobulin E production. In: Pediatrics 2001, Vol. 107, No. 3, p.1-7
86. Korppi M., Heiskanen-Kosma T., Kleemola M. Incidence of community-acquired pneumonia in children caused by *Mycoplasma pneumoniae*: serological results of a prospective, population-based study in primary health care. In: Respirology 2004; 9: p.109-14.
87. Kumar Surender et al. Detection of IgM and IgG antibodies to *Chlamydomphila pneumoniae* in pediatric community acquired lower respiratory tract infections. In: Indian Journal of Pathology and Microbiology 2011, 54 (4), p. 782-785.
88. Kurogol Z., Onen S. et al Severe hemolytic anemia associated with mild pneumonia caused by *Mycoplasma pneumoniae*. In: Hindawi Publishing Corporation, Case Reportes in Medicine, 2012; volume 2012: 1-4.
89. Kuzma-Mroczkowska E., Panczyk-Tomaszewska M. et al. *Mycoplasma pneumoniae* as a trigger for Henoch-Schönlein purpura in children. In: Central European Journal of Immunology 2015; 40(4): 489-492.
90. Krause Dunkan C., Balish Mitchell F. Structure, function, and assembly of the terminal organelle of *Mycoplasma pneumoniae*. In: FEMS Microbiology Letters, 2001, vol. 198, issue 1: p.1 – 7
91. Kwon J.E et al. A Clinical Study on Wheezing of Mycoplasma Pneumoniae Pneumonia in Children. In: Korean J Pediatr, 1993, 36(10) : p.1366-1374.
92. Latsch K., Girchick H. et al Stivens-Johnson syndrome without skin lesions. In: Journal of Medical Microbiology, 2007; 56:1696-1699.
93. Lan Fang Tang et al. The Change of Asthma-associated Immunological Parameters in Children with *Mycoplasma pneumoniae* infection. In: Journal of Asthma, 2009, volume 46, Issue 3, pages 265 – 269.
94. Layani-Milon MP et al. Incidence of upper respiratory tract Mycoplasma pneumoniae infections among outpatients in Rhone-Alpes, France, during five successive winter periods. In: J Clin Microbiol 1999; 37: p.1721–6
95. Lee Kyung-Yil, Pediatric Respiratory Infections by Mycoplasma pneumoniae. In: Expert Rev Anti Infect Ther. 2008; 6(4): p.509-521.
96. Lee Chung Eon, Park Su Jin et al Presumptiv diagnosis of *Mycoplasma pneumoniae* pneumonia in children. In: Yeungnam Univ J Med. 2012; 29(2): 89-95
97. Leonardi S. et al Lung abcess in a child with *Mycoplasma pneumoniae* infection. In: European Journal of Pediatrics 2010, vol.169, nr.11, p.1413-1415
98. Leonardi S., Pavon P. et al. Stroke in two children with *M.pneumoniae* infection: a causal or casual relationship? In: Padiatr Infect Dis J. 2005; 24: 843-5.
99. Liang Yu, Wu Yu-Dong, Wang Yan. Study on Serum Levels of Interleukin-2 in Children with Mycoplasma Pneumoniae Pneumonia. In: Pediatrics 2001, Vol. 107, No. 3, p.1-7
100. Liu Fang-Ching, Chen Po-Yen, Huang Fang – Liang and all., Do Serological Test Provide Adequate Rapid Diagnisis of Mycoplasma pneumoniae infection? In: Jpn. J. Infect. Dis., 2008, 61: p.397-399.
101. Loens K. et al Molecular diagnosis of Mycoplasma pneumoniae respiratory tract infection. In: Journal of Clinical Microbiology 2003, 41(11): p.4915-8.
102. Mark E., Kaussain M. et al. Reduced lung diffusion capacity after *Mycoplasma pneumoniae* pneumonia. In: Pediatr Infect Dis J 2000;19: p.706-10.

103. Mathai Elizabeth, Padmavathy K., Thomas Inbamalar U., Sneha Varkki *Mycoplasma pneumoniae* Antibodies in Children with Acute Respiratory Infection. In: Indian Pediatrics 2011; 38: p.157 – 160.
104. Mattila Petri S., Petteri Carlson, Aulikki Sivonen, Life-Threatening *Mycoplasma hominis* Mediastinitis. Clinical Infectious Diseases 1999;29: p.1529–37.
105. Maysaa El Sayed Zaki, Doaa Raafat, and Amal Abd El Metaal, Relevance of Serology for *Mycoplasma pneumoniae* Diagnosis Compared With PCR and Culture in Acute Exacerbation of Bronchial Asthma In: Am J Clin Pathol 2009;131: p.74-80.
106. Medjo et al. *Mycoplasma pneumoniae* as a causative agent of community-acquired pneumonia in children: clinical features and laboratory diagnosis. In: Italian Journal of Pediatrics 2014, 40: p.104.
107. Menéndez Rosario, Juan Córdoba, and all., Value of the Polymerase Chain Reaction Assay in Noninvasive Respiratory Samples for Diagnosis of Community-acquired Pneumonia. Services of Pneumology and Clinical Microbiology, Hospital Universitario La Fe, Valencia, Spain. In: Am J Respir Crit care med 1999;159: p.1868–1873
108. Merode T., et al. Gender-specific differences in the prevention of asthma-like symptoms in high-risk infants. In: Pediatr. Allergy Immunol. 2007, vol 18, p. 196-200
109. Mette Drasbek, Pernille K Nielsen, Kenneth Persson, Svend Birkelund and Gunna Christiansen Immune response to *Mycoplasma pneumoniae* P1 and P116 in patients with atypical pneumonia analyzed by ELISA. In: BMC Microbiology 2004, 4: p.7
110. Miashyta N., Sugiu T., Kawai Y. et al, Radiographic features of *Mycoplasma pneumoniae* pneumonia: diferential diagnosis and performance timing. In: BMC Medical Imaging 2009; 9(7): p.1-8
111. Michelow Ian C., Kathy Katz BS, George H. McCracken. System cytokine profile in children with community acquired pneumonia. In: Pediatric Pulmonology 2007, Volume 42(8): p.640-645.
112. Michelow IC. et al Epidemiology and clinical characteristics of community-acquired pneumonia in hospitalized children. In: Pediatrics, 2005, 115(2): p.517
113. Miyashita Naoyuki, Yoshihito Niki, Toshiharu Matsushima and Niro Okimoto. Community-Acquired Chlamydia pneumoniae pneumonia. In: Chest 2000, 117:615-616.
114. Mohammed Ali Association of *Mycoplasma pneumoniae* in asthma pathogenesis. In: Tuberculosis and Respiratory Disease 2008; 65(4): p.261-268.
115. Moreno L., Krishnan J. et al Development and validation of a clinical prediction rule to distinguish bacterial from viral pneumonia in children. In: Pediatric Pulmonology 2006;41:331-7.
116. Murozumi Miyuki et al., Application of PCR for *Mycoplasma pneumoniae* detection in children with community-acquired pneumonia. In: Japanese society of chemotherapy and the Japanese association for infection diseases 2004, 10 (5): p.274-279.
117. Müller N., Riedel M. et al. Tourett's syndrome and *Mycoplasma pneumoniae* infection. In: Am J Psychiatri 2000; 157:481-2.
118. Morozumi Miyuki, Satoshi Iwata. Keiko Hasegawa, Naoko Chiba, Reiko Takayanagi. Increased Macrolide Resistance of *Mycoplasma pneumoniae* in Pediatric Patients with Community-Acquired Pneumonia. In: Antimicrobial agents and chemotherapy, 2008, 12: p.348–350.
119. Nagayama, Y., and N. Sakurai. Clinical observations on lower respiratory tract infections with special reference to serum IgE levels. In: Pediatr. Pulmonol. 1991, 11: p.44-48

120. Nakayama, E., K. Hasegawa, M. Morozumi, R. Kobayashi, N. Chiba, T. Iitsuka, T. Tajima, K. Sunakawa, and K. Ubukata. Rapid optimization of antimicrobial chemotherapy given to pediatric patients with community-acquired pneumonia using PCR techniques with serology and standard culture. In: J. Infect. Chemother 2007, 13: p. 305-313.
121. Nakagawa M., Ogino H. et al. Continuous regional arterial infusion therapy for acute necrotizing pancreatitis due to *Mycoplasma pneumoniae* infection in a child. In: Cardiovasc Intervent Radiol 2009; 32(3): 581-4.
122. Narita Mitsuo Pathogenesis of neurological manifestations of *Mycoplasma pneumoniae* infection. Review article. In: Pediatric Neurology 2009,41(3): p.159-166.
123. Narita Mitsuo *Mycoplasma pneumoniae* as an under-recognized agent of vasculitic disorders. In: Advances in the etiology, pathogenesis and pathology of vasculitis by Luis M Amezcua-Guerra, 2011, p.37 – 56.
124. Narita Mitsuo Classification of extrapulmonary manifestations due to *Mycoplasma pneumoniae* infection on the basis of possible pathogenesis. Mini review. In: Frontiers in Microbiology, 2016; volume 7, 23: 1-9.
125. Nazima Nisar, Randeep Guleria, Sanjay Kumar, et al. *Mycoplasma pneumoniae* and its role in asthma. In: Postgrad Med J 2010, 83(4): p.100-104.
126. Neumayr L., Lennete E., Kelly D. *Mycoplasma* disease and acute chest syndrome in sickle cell disease. In: Pediatrics 2003; 112(1): p.86-96
127. Nelson C. *Mycoplasma* and *Chlamydia* pneumonia in pediatrics. In: Semin Respir Infect. 2002, 17 (1): 10 – 4.
128. Nei Takahito, Yamano Y. et al *Mycoplasma pneumoniae* pneumonia: differential diagnosis by computerized tomography. In: Intern Med 2007, 46:1083-7.
129. Nicolson Garth L., Nasralla Marwan Y., Nicolson Nancy L. The pathogenesis and treatment of mycoplasmal infections. In: Antimicrobics and Infectious Disease Newsletter (Elsevier Science) 1999, 17(11): p.81-88
130. Nilson A et al. Clinical severity of *Mycoplasma pneumoniae* infection is associated with bacterial load in oropharyngeal secretions but not with MP genotype In: BMC Infectious Disease 2010, 10(39): p.1-8.
131. Nilson A et al. Polymerase chain reaction is superior to serology for the diagnosis of acute *Mycoplasma pneumoniae* infection and reveals a high rate of persistent infection. In: BMC Microbiology 2008; 8: p.93
132. Norio Okazaki, Hitomi Ohya and Tuguo Sasaki. *Mycoplasma pneumoniae* Isolated from Patients With Respiratory Infection in Kanagawa Prefecture in 1996 – 2006: Emergence of Macrolide- Resistant Strains. In: Jpn J. Infect. Dis. 2007; 60: 325 – 326.
133. O'Handley et al. The incidence of *Mycoplasma pneumoniae* pneumonia. In: J Am Board Fam Pract 1997;10(6): p.425-9.
134. Oron Raz, Mor Meirav et al. 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.
135. Onozuka D, M Hashizume, A Hagihara Respiratory infection. Impact of weather factors on *Mycoplasma pneumoniae* pneumonia. In: Thorax, 2009; 64: p.507-511.
136. Ozkan H. et al. IgA and/or IgG subclass deficiency in children with recurrent respiratory infections and its relationship with chronic pulmonary damage. In: J. Investig. Allergol.Clin.Immunol, 2005, nr 1, vol. 15, p. 69-74
137. Park G.Y., Lee Y.I et al. Clinical differences according to radiological patterns in childhood *Mycoplasma pneumoniae* pneumonia. In: Allergy Asthma Respir. Dis. 2013; 1 (4): 362-369.

138. Petitjean J. et al. Evaluation of four commercial immunoglobulin G (IgG) – and IgM-specific enzym immunoassays for diagnosis of *Mycoplasma pneumoniae* infection. In: Journal of Clinical Microbiology, 2002, nr.1 (40): p.165-171
139. Pia Reittner, Nestor L. Müller and all., *Mycoplasma pneumoniae* Pneumonia: Radiographic and High-Resolution CT Features in 28 Patients. In: American Roentgen Ray Society AJR, 2000, 174(1): p.37 - 41.
140. Pitcher David, Victoria J. Chalker, Carmen Sheppard, Robert C. George. and Timothy G. Harrison. Real-time detection of *Mycoplasma pneumoniae* in respiratory samples with an internal processing control. In: Journal of Medical Microbiology, 2006, 55: p.149–155.
141. Principi Nicola, Esposito Susan et al, Role of *Mycoplasma pneumoniae* and *Chlamydia pneumoniae* in children with community-acquired lower respiratory tract infection. In: Clinical Infectious Diseases 2001; 32: p.1281-9.
142. Principi N., Esposito S. Emerging role of *Mycoplasma pneumoniae* and *Chlamydia pneumoniae* in paediatric respiratory-tract infections. In: Lancet Infect Dis 2001;1: p.334-44.
143. Puljiz I, Kuzman I, Dakovic-Rode O, Schönwald N, Mise B. *Chlamydia pneumoniae* and *Mycoplasma pneumoniae* pneumonia: Comparison of clinical, epidemiological characteristics and laboratory profiles. In: Epidemiol. Infect., 2006;134: p.548–55.
144. Radisic Marcelo, Torn Anders et al. Severe acute lung injury caused by *Mycoplasma pneumoniae*: potential role for steroid pulses in treatment. In: Clinical Infectious Diseases 2000; 31: p.1507–11
145. Razin Shmuel, David Yogev, Yehudith Naot. Molecular biology and pathogenicity of mycoplasmas. In: Microbiology and Molecular Biology 1998; 62(4): p.1094–1156.
146. Reittner Pia et al. *Mycoplasma pneumoniae* pneumonia: radiographic and high-resolution CT in 28 patients. In: AJR 2000; 174: p.37–41.
147. Rosemary C. She et all. Limited utility of culture for *Mycoplasma pneumoniae* and *Chlamydia pneumoniae* for diagnosis of respiratory tract infections. In: Journal of Clinical Microbiology, 2010, 48 (9): p.3380-3382.
148. Rios A., Fonsenca-Aten M. et al. Microbiologic and immunologic evaluation of a single high dose of Azithromycin for treatment of experimental *Mycoplasma pneumoniae* pneumonia. In: Antimicrobial Agents and Chemotherapy 2005, 49(9): 3970-3973.
149. Ruuth, E., and F. Praz. Interactions between mycoplasmas and the immune system. In: Immunol. Rev. 1989, 112: p.133-160.
150. Ruffini E., Petris L. et al. Lung abscess in child secondary to *Mycoplasma pneumoniae* infection. In: Ped. Med.Chir. 2014, 36: 87-89.
151. Rodriguez de Ita J., Torres-Quintanilla A. et al. Clinical score to rule out pneumonia due to *Mycoplasma pneumoniae*. In: An. Pediatr. 2014; 81(4): 241-245.
152. Rottem Shlomo Interaction of Mycoplasmas with host cells. In: Physiol Rev., 2003; 83(4): 417-432.
153. Sack Ulrich, Burdhardt U. et all. Age-dependent levels of select immunological mediators in sera of healthy children. In: Clinical and Diagnostic Laboratory Immunology 1998, Vol.5, nr.1, p.28-32.
154. Sahoo Romeschandra et all. Corelation of sputum culture with serology against *Mycoplasma pneumoniae* in patients with bronchial asthma. In: The Indian Journal of Chest Diseases & Allied Sciences 2007, Vol.49, p. 2009-2012
155. Samransamruajkit R, Jitchaiwat S, Wachirapaes W, et al. Prevalence of *Mycoplasma* and *Chlamydia pneumoniae* in severe community-acquired pneumonia among hospitalized children in Thailand. In: Jpn J Infect Dis. 2008; 61: 36–9.

156. Saraya Takaeshi, Kurai Daisuke et al. Novel aspects on the pathogenesis of *Mycoplasma pneumoniae* pneumonia and therapeutic implications. Review article. In: *Frontiers in microbiology* 2014 ; 5(8): p.1 – 18.
157. Shenoy VD, Upadhyaya SA, Rao SP, Shobha KL. *Mycoplasma pneumoniae* infection in children with acute respiratory infection. In: *J Trop Pediatr.*, 2005; 51: p.232–5.
158. Shimizu T., H. Mochizuki, M. Kato, M. Shigeta, A. Morikawa, and T. Hori. Immunoglobulin levels, number of eosinophils in the peripheral blood and bronchial hypersensitivity in children with *Mycoplasma pneumoniae* pneumonia. In: *Arerugi* 1991, 40: p.21-27.
159. Smolnikova Marina, Smirnova Svetlana et all. Immunological parameters and gene polymorphisms (C-590T IL4, C-597A IL10) in severe bronchial asthma in children from the Krasnoyarsk region, West Siberia. In: *Int J Circumpolar Health* 2013, 72: p.1-7.
160. Staugas R., Martin A.J. Secondary bacterial infection in children with proved *Mycoplasma pneumoniae*. In: *Thorax* 1985; 40: p.546-548.
161. Shimizu T, Kida Y, Kuwano K. Cytoadherence-dependent induction of inflammatory responses by *Mycoplasma pneumoniae*. In: *Immunology* 2011;133: p.51-61.
162. Socan M., Ravnica M. et al Neurological symptoms in patients whose cerebrospinal fluid is culture- and/or polimerase chain reaction – positive for *Mycoplasma pneumoniae*. In: *Clin Infect Dis.* 2001; 32:31e-5.
163. 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): p.1246–1250.
164. Szczepanik A. et al. Evaluation of the association between atypical bacteria infections and respiratory tract diseases with emphasis on bronchial asthma exacerbations in children. In: *Ann Univ Mariae Curie Sklodowska Med.* 2004; 59(1): p.105-11.
165. Talkington Deborah et all Analysis of eight commercial enzyme immunoassay tests for detection of antibodies to *Mycoplasma pneumoniae* in human serum. In: *Clinical and Diagnostic Laboratory Immunology* 2004; 11(5): p.862-867
166. Tanaka H., H. Koba, S. Honma, F. Sugaya, S. Abe. Relationships between radiological pattern and cell-mediated immune response in *Mycoplasma pneumoniae* pneumonia. In: *Eur Respir J*, 1996, 9: p.669–672.
167. Tang Lan Fang et all The change of asthma-associated immunological parameters in children with *Mycoplasma pneumoniae* infection. In: *Journal of asthma*, 2009; 46: p.265-269.
168. Taylor Geraldine. Immunity to mycoplasma infections of the respiratory tract: a review. In: *Journal of the Royal Society of Medicine* 1979, 72(7), p.520.
169. Thurman Kathleen A., Walter Nicholas D. et all. Comparison of laboratory diagnostic procedures for detection of *Mycoplasma pneumoniae* in community outbreak. In: *Clinical Infection Diseases* 2009, vol 48, pp. 1244 – 1249.
170. Teig N, Anders A, Schmidt C, et al. *Chlamydophila pneumoniae* and *Mycoplasma pneumoniae* in respiratory specimens of children with chronic lung diseases. In: *Thorax* 2005, 60(9): 962-966.
171. Touati A, Pereyre S, Bouziri A, Achour W, Khaldi A, Ben Jaballah N, Bébéar C, Ben Hassen A: Prevalence of *Mycoplasma pneumoniae*-associated respiratory tract infections in hospitalized children: results of a 4-year prospective study in Tunis. In: *Diagn Microbiol Infect Dis* 2010, 68:103-109.

172. Toikka P., Juven T. et al. *Streptococcus pneumoniae* and *Mycoplasma pneumoniae* coinfection in community acquired pneumonia. In: Arch Dis Child 2000; 83(5): 413-414.
173. Timitilly A., Maya Dy Rocco et al Unusual of infections due to *Mycoplasma pneumoniae* in children. In: Le Infetioni in Medicina, 2004; 2: 113-117.
174. Usama Hanhan, James Orlowski, and Mariano Fiallos. Association of *Mycoplasma Pneumoniae* Infections with Status Asthmaticus. In: Open Respir Med. J, 2008; 2:35-38.
175. Vervolet Leticia Alves, Marguet C., Camargos P., Infection by *Mycoplasma pneumoniae* and its importance as an etiological agent in childhood community-acquired pneumonias. In: The Brazilian Journal of Infectious Disease 2007; 11(5):507-514.
176. Vervolet Leticia Alves et al. Clinical, radiographic and hematological characteristics of *Mycoplasma pneumoniae* pneumonia. In: J Pediatr (Rio J). 2010; 86(6):480-487.
177. Vishinsky E., Lynne D., Earles A. Causes and outcomes of the acute chest syndrome in sickle cell disease, The New England Journal of Medicine june 2000; 342(25): 1855-1865.
178. Waites K., Talkington D., *Mycoplasma pneumoniae* and its role as a human pathogen. In: Clinical Microbiology Reviews 2004, 17(4): 697-728.
179. Waites K., Mitchell F Balish, T Prescott Atkinson. New insights into the pathogenesis and detection of *Mycoplasma pneumoniae* infections. In: Future Microbiol. 2008; 3(6): 635–648.
180. Waites KB, Thacker WL, Talkington DF: The value of culture and serology for detection of *Mycoplasma pneumoniae* infections in the clinical laboratory in the age of molecular diagnosis. In: Clin Microbiol Newsletter 2001, 23:123-129
181. Wang J.L., Ho M.Y., Shen E.Y. *Mycoplasma pneumoniae* infection associated with hemolytic anemia: report of one case. In: Acta Paediatr Taiwan 2004; 45(5): 293-5
182. Wang J.L et al. Clinical symptoms and signs for the diagnosis of *Mycoplasma pneumoniae* in children and adolescents with community acquired pneumonia (Review). In: 2012 The Cochrane Collaboration, p1-64.
183. Waris Matti E, Pia Toikka, Taina Saarinen, Simo Nikkari Olli Meurman. Diagnosis of *Mycoplasma pneumoniae* Pneumonia in Children. In: Journal of clinical microbiology, 1998, 36(11): 3155–3159.
184. World health statistics 2012, pag. 68-78.
185. Winchell Jonas M., Kathleen A. Thurman, Stephanie L. Mitchell, W. Lanier Thacker, and Barry Fields S.. Evaluation of Three Real-Time PCR Assays for Detection of *Mycoplasma pneumoniae* in an Outbreak Investigation. In: Journal of Clinical Microbiology, 2008, 46(9): 3116–3118.
186. Winchell Jonas M., Thurman Kathleen A., et al. Evaluation of Three Real-Time PCR Assays for Detection of *Mycoplasma pneumoniae* in an Outbreak Investigation. In: Journal of clinical microbiology, 2008, 46(9): 3116–3118.
187. Wubbel L. et al. Etiology and treatment of community acquired pneumonia in ambulatory children. In: Pediatr Infect Dis., 1999, 18: 98–104.
188. Yang J, et al. Regulation of proinflammatory cytokines in human lung epithelial cells infected with *Mycoplasma pneumonia*. In: Infect Immun, 2002, 70: 3649–3655.
189. Yang A., Kang B., Choi S. et al. Acute necrotizing pancreatitis associated with *Mycoplasma pneumoniae* infection. In: Padiatr Gastroenterol Hepatol Nutr 2015; 18(3): 209-215
190. Youn Y-S., Lee K-I., Hwang J-Y., Difference of clinical features in childhood *Mycoplasma pneumoniae* pneumonia. BMC Pediatrics 2010; 10(48): 1-7.

191. Youn You-Sook, Lee K-I. *Mycoplasma pneumoniae* pneumonia in children. In: Korean J Pediatr 2012;55(2):42-47.
192. Youn You-Sook et al. Level Of Cytokine In Children Of Acute *Mycoplasma Pneumoniae* Infection And Wheeze. In: J Allergy Clin Immunol, 2007, volume 119, No. 1: 540.
193. Youssef Mai M, Nagwa A Kantoush, Samar El Maamoon, Mona Anwar, Hala M, Chlamydia and Mycoplasma Pneumoniae Infections in Children with Bronchial Asthma. In: Research Journal of Medicine and Medical Sciences, 2008, 3(2): 164-172.
194. Zhang L, Zong ZY, Liu YB, Ye H, Lv XJ: PCR versus serology for diagnosing *Mycoplasma pneumoniae* infection: a systematic review & meta-analysis. In: Indian J Med Res 2011, 134:270-280.
195. Zhihong Zuo, Fengyan I. et al Mycoplasma pneumonia combined with pulmonary infarction in child. Case report. In: Int J Clin Exp Med 2015; 8(1):1482-1486.
196. Аверьянов А.В. Хламидийная и микоплазменная инфекция дыхательных путей в практике терапевта. В: Справочник поликлинического врача, терапевтическое отделение 2010, №10: 1-5.
197. Алибекова М.Б., Мухамедова Х.Т. и др. Клинико-иммунологические особенности течения микоплазменной пневмонии у детей раннего возраста. В: Вестник экстренной медицины, 2009; 4:18-20.
198. Ахапкина И.Г. Оппортунистические инфекции в детском возрасте. В: Педиатрия 2011, №2: 1-4.
199. Беляева Л.М., Микульчик Н.В. Возрастные особенности иммунитета у детей и место индукторов интерферонов в педиатрической практике, Минск 2013, стр.9-14
200. Балаболкин И.И., Ревякина В.А. Пищевая аллергия у детей, Москва 2010, стр.30
201. Борхсениус С.И., Чернов О.А. «Микоплазмы, молекулярная и клеточная биология, патогенность и диагностика» Санкт-Петербург 2002, Наука. 319с.
202. Вишнякова Л., Никитина М., Петрова С. Роль *Streptococcus pneumoniae*, *Mycoplasma pneumoniae* и *Chlamidia pneumoniae* при внебольничной пневмонии у детей. В: Пульмонология 2005; 3: 43-47.
203. Внебольничная пневмония у детей. Клинические рекомендации. Москва: Оригинал-макет, 2015, 64 с.
204. Зайцева С. В., Зайцева О. В. Бронхиальная астма у детей: пути оптимизации терапии. В: Журнал лечащий врач, 2008, 1:24-27.
205. Зайцева С. Вопросы диагностики и лечения респираторных инфекций, вызванных атипичными возбудителями. В: Трудный пациент, 2010, 9.
206. Игумнов А.В., Клинико-иммунологическая характеристика микоплазменной и хламидийной пневмоний и оценка эффективности иммунотерапии ронколейкином. Автореф. Кандидата мед.наук, Москва, 2004, стр.140.
207. Караулов АВ., Клиническая иммунология. Москва, Медицинское информационное агентство 1999, 604 с. (ISBN 5-89481-045-0)
208. Коровина Н.А, Заплатников А.П: Респираторный микоплазмоз у детей. В: Русский медицинский журнал, 2004, №13, стр.778.
209. Королёва Е.Г. Роль острой микоплазма пневмонии инфекции в формировании и течении рецидивирующих и хронических заболеваний органов дыхания у детей, Москва 2003, автореферат на соискание кандидата мед.наук, 120 стр.
210. Лукьянов С.В. Фармакология и клиническое применение азитромицина у детей. В: Педиатрия 2005, том 7, №1: 763-773.

211. Маланичева Т.Г, Файзуллина Р.А. Рациональное питание ребёнка первого года жизни, заболевания желудочно-кишечного тракта, билиарной системы и органов дыхания, Казань 2013, часть 1, стр. 162-163.
212. Мусалимова Г.Г., Саперов В.Н., Карзакова Л.М. Микоплазменные и хламидийные пневмонии (этиопатогенез, клинико-иммунологические особенности, диагностика, лечение и иммунотерапия Ронколейкином), Методические рекомендации. Чебоксары, 2003. 52 с.
213. Меркулова В. Интерлейкин-4 и интерферон γ у детей с бронхиальной астмой, инфицированных *M.pneumoniae*, *M.hominis* и микроорганизмами семейства *Chlamydiaceae*. Автореф. кандидата мед.наук, Москва, 2005, стр.104.
214. Новиков Ю. К. Атипичные пневмонии В: Русский медицинский журнал, 2002 10(20), с. 915–918.
215. Ноников В.Е., Воробьёва М.Г. Диагностика и лечение микоплазменных пневмоний. В: Consilium Medicum 2001; 3(3): 138-141.
216. Ноников В.Е., Воробьёва М.Г. Микоплазменные инфекции. В: Consilium Medicum 2006, 8, №10, стр.38-41.
217. Овсянников Д.Ю.”Бронхиальная астма, обструктивные бронхиты и кашель, ассоциированные с микоплазменной и хламидийной инфекцией у детей” . М., 2002, стр 141-142.
218. Просекова Е.В., Деркач В.В и др. Аллергические заболевания у детей: особенности цитокинового и иммунного статуса. В: Иммунология 2007, №3:157-161.
219. Руденко А.А, Кругликов В.Т, «Клиническая характеристика заболеваний, вызванных *M.hominis*». Вирусы и вирусные заболевания, выпуск 15, Киев 1987.
220. Рукуйжа М.С. *Chlamydophila pneumoniae* и *Mycoplasma pneumoniae*: диагностика, роль в формировании бронхообструктивного синдрома и обострении бронхиальной астмы. В: Medical sciences, 2014, 7(5): 1020-1024.
221. Савенкова М.С. Хламидийная и микоплазменная инфекции в практике педиатра Педиатрия. В: Приложение к журналу Consilium medicum, 2005. 7(1), стр. 5-15.
222. Савенкова М., Савенков М.П. и др. Микоплазменная инфекция: клинические формы, особенности течения, ошибки диагностики. В: Вопросы современной педиатрии, 2013, 6: 108-114.
223. Синопальников А. И. Атипичная пневмония. В: Русский медицинский журнал, 2002, 10(23), с. 1080-1085.
224. Соколовская В.В. Клинико-иммунологические особенности течения острых респираторных заболеваний с бронхообструктивным синдромом, у детей раннего возраста, ассоциированных с хламидийной и микоплазменной инфекциями. Автореф. кандидата медицинских наук. Смоленск, 2012, 26 стр.
225. Стегний Б., Обуховская О.В., Микоплазмы (эволюционное развитие, структура генома, особенности метаболизма). В: Міжвідомчий науковий збірник «Птахівництво», 2008, випуск 62, стр.1-7.
226. Спичак Т.В., Катосова Л.К. Роль хламидийной инфекции при бронхиальной астме у детей В: Современная педиатрия М, 2009, 6(28): 19-26.
227. Тартаковский И.С. Современные подходы к диагностике атипичных пневмоний. В: Журнал "Клиническая Микробиология и Антимикробная Химиотерапия", 2000, №2: 60-68.
228. Таточенко В.К. Болезни органов дыхания у детей, Москва, издательство Педиатр, 2012, стр.210-213, 182-184.

229. Ходзинская В.К., Зосимов А.Н. Внегоспитальная пневмония у детей. В: Методические рекомендации, Харьков 2005, стр.5
230. Шершнёва Н.Разработка иммуно-ферментных тест-систем для выявления антигенов *Mycoplasma pneumoniae* и *Mycoplasma hominis*. Автореф. кандидата биол.наук. Москва, 2009, 22 стр.

Anexe:

Anexa 1. Distribuția copiilor din grupul de studiu pe categorii în dependența de *gender*

		<i>Mycoplasma</i> + (lotul de bază) (n=162)						<i>Mycoplasma</i> – (lotul control) (n=168)	
		<i>M. pneumon.</i> (n=110)		<i>M. hominis</i> (n=52)		Total (n=162)		abs.	%
		abs.	%	abs.	%	abs.	%		
sugari	B	16	69,6	10	47,6	26	59,1	56	75,7
	F	7	30,4	11	52,4	18	40,9	18	24,3
1 an – 3 ani	B	31	55,4	10	58,8	41	56,2	37	51,4
	F	25	44,6	7	41,2	32	43,8	35	48,6
3 ani – 7 ani	B	13	41,9	9	64,3	22	48,9	9	39,1
	F	18	58,1	5	35,7	23	51,1	14	60,9
Semnificația		$\chi^2=4,09$; $p>0,05$		$\chi^2=1,04$; $p>0,05$		$\chi^2=1,02$; $p>0,05$		$\chi^2=14$; $p<0,001$	

Anexa 2.

Concentrația IgE totale (UE/ml) la copiii din studiu în funcție de grupele de vârstă

Grupa de vârstă		Lotul de bază	Lotul control	<i>M.pneumon.</i>	<i>M. hominis</i>	Semnificația
Sugari	Media	55,3±18,9	17,4±3,3	65,2±34,9	45,9±8,5	F=3,63; p<0,03
	Mediana	19,3	5,3	19,3	20,3	
	Minim	0,5	0,1	0,5	1,8	
	Maxim	389,4	102	389,4	317,9	
	Modulul	0,5	0,1	0,5	1,8	
Antepreșcolari	Media	107,98±32,5	46,7±9,5	127,3±42,7	52,5±7,65	F=5,08; p<0,01
	Mediana	19,2	17	26,8	12,8	
	Minim	1,4	0,1	2,4	1,4	
	Maxim	1461,8	371,6	1461,8	255,9	
	Modulul	3,9	1,8	2,4	8,6	
Preșcolari	Media	84,5±18,43	113,6±50,5	83,1±20,96	87,7±17,8	F=0,22; p>0,05
	Mediana	25,5	38,1	30,1	18,4	
	Minim	2,3	0,2	5,4	2,3	
	Maxim	434,9	942,3	372,2	434,9	
	Modulul	2,3	32,9	5,4	2,3	
Semnificația		F=0,8; p>0,05	F=7,6; p<0,001	F=0,6; p>0,05	F=4,002; p<0,02	

Anexa 3. Simptomatologia respiratorie (%) la copiii din studiu

	Lotul de bază	Lotul martor	Semnificația	Lotul martor	<i>M. pneumoniae</i>	<i>M. hominis</i>	Semnificația
Tusea uscată	(nr=31)	(nr=31)	$\chi^2=0,4$, $p>0,05$	(nr=31)	(nr=23)	(nr=8)	$\chi^2=0,8$, $p>0,05$
	25% (17,7-33,6)	21,8% (15,3-29,5)		21,8% (15,3-29,5)	26,7% (17,8-37,4)	21,1% (9,6-37,3)	
Tusea semiprodusivă	(nr=56)	(nr=41)	$\chi^2=7,6$, $p<0,05$	(nr=41)	(nr=38)	(nr=18)	$\chi^2=7,7$, $p<0,03$
	45,2% (36,2-54,3)	28,9% (21,6-37,1)		28,9% (21,6-37,1)	44,2% (33,5-55,3)	47,4% (31-64,2)	
Tusea produsivă	(nr=37)	(nr=69)	$\chi^2=9,7$, $p<0,002$	(nr=69)	(nr=26)	(nr=11)	$\chi^2=9,7$, $p<0,01$
	29,8% (22-38,7)	48,6% (40,1-57,1)		48,6% (40,1-57,1)	30,2% (20,8-41,1)	28,9% (15,4-45,9)	
Semnificația	$\chi^2=10,5$, $p<0,01$			$\chi^2=11,2$, $p<0,02$			
Dispneea	(nr=88)	(nr=97)	$\chi^2=9,7$, $p<0,002$	(nr=97)	(nr=70)	(nr=18)	$\chi^2=9,7$, $p<0,01$
	47,6% (40,2-55)	52,4% (45-59,8)		52,4% (45-59,8)	63,6% (53,9-72,6)	34,6% (22-49,1)	
Temperatura subfebrilă	(nr=24)	(nr=15)	$\chi^2=4,2$, $p<0,05$	(nr=15)	(nr=21)	(nr=3)	$\chi^2=10,1$, $p<0,01$
	61,5% (44,6-76,6)	38,5% (23,4-55,4)		38,5% (23,4-55,4)	53,8% (37,2-69,9)	7,7% (23,4-55,4)	
Temperatura febrilă	(nr=16)	(nr=35)	$\chi^2=5,7$, $p<0,05$	(nr=35)	(nr=9)	(nr=7)	$\chi^2=6,8$, $p<0,05$
	31,4% (19,1-45,9)	68,6% (54,1-80,9)		68,6% (54,1-80,9)	17,6% (8,4-30,9)	13,7% (5,7-26,3)	
Hiperpirexia	(nr=22)	(nr=27)	$\chi^2=0,1$, $p>0,05$	(nr=27)	(nr=15)	(nr=7)	$\chi^2=0,07$, $p>0,05$
	44,9% (30,7-59,8)	55,1% (30,7-59,8)		55,1% (30,7-59,8)	30,6% (18,3-45,4)	14,3% (5,9-27,2)	
Semnificația	$\chi^2=8,14$, $p<0,02$			$\chi^2=13,57$, $p<0,01$			

Anexa 4.

Concentrația CIC (UDO) la copiii din studiu în funcție de grupele de vârstă

Grupa de vârstă		Lotul de bază	Lotul control	<i>M.pneumon.</i>	<i>M. hominis</i>	Semnificația
Sugari	Media	78,6±6,6	71,9±5,8	78,0±10,12	79,1±4,1	F=0,3; p>0,05
	Mediana	77,5	69	85	75	
	Minim	31	18	42	31	
	Maxim	123	149	113	123	
	Modulul	66	35	42	31	
Antepreșcolari	Media	73,7±5,97	69,2±4,5	71,2±6,6	81,0±5,4	F=0,5; p>0,05
	Mediana	70	67	70	73	
	Minim	12	26	12	15	
	Maxim	149	116	146	149	
	Modulul	34	49	34	15	
Preșcolari	Media	71,8±5,8	66,1±7,9	68,6±5,8	78,1±6,5	F=0,5; p>0,05
	Mediana	60,5	63	56	72,5	
	Minim	28	29	28	29	
	Maxim	153	127	105	153	
	Modulul	40	63	101	29	
Semnificația		F=0,2; p>0,05	F=0,2; p>0,05	F=0,24; p>0,05	F=0,08; p<0,02	



„APROB”

Director IMSP Institutului Mamei și Copilului

Marin Rotaru

14 decembrie 2015

ACTUL DE IMPLEMENTARE ÎN PRACTICĂ

1. **Denumirea propunerii de implementare:** aprecierea nivelului seric al imunoglobulinelor specifice antimicoplasmice (*Mycoplasma pneumoniae*, *Mycoplasma hominis*) de tip Imunoglobulinele (Ig) M și IgG la copii cu pneumonie comunitară
2. **De cine a fost propusă:** Șciuca Sv., Neamțu L.
3. **Unde a fost implementată:** secția pneumologie IMSP Institutului Mamei și Copilului
4. **Anul implementării:** 2011
5. **Numărul investigațiilor:** 110 copii cu infecția *Mycoplasma pneumoniae*, 52 copii *Mycoplasma hominis* și 168 copii micoplasma-negativi
6. **Rezultatele folosirii metodei pe parcursul anilor 2011-2012** a relatat utilitatea testului în practică prin confirmarea diagnosticului de infecție micoplasmică la 162 copii
7. **Eficacitatea implementării** a contribuit la confirmarea diagnosticului de infecție bronhopulmonară de etiologie micoplasmică prin titru de anticorpi specifici antimicoplasmici majorați la infecția *Mycoplasma pneumoniae* (IgM specifice de $0,54 \pm 0,05$ și pentru anticorpii de clasa IgG de $0,94 \pm 0,07$) și pentru infecția bronhopulmonară de etiologie *Mycoplasma hominis* (anticorpi specifici de tip IgM – $0,36 \pm 0,02$ și din clasa IgG – $1,03 \pm 0,11$), iar pentru copiii care au afecțiuni bronhopulmonare de altă etiologie decât *Mycoplasma spp.* anticorpii specifici pentru infecția micoplasmică (IgM – $0,22 \pm 0,01$ și IgG – $0,24 \pm 0,01$, $p < 0,001$) au fost veridic scăzute.
8. **Implementarea este recomandată** copiilor cu pneumonii comunitare care nu prezintă răspuns terapeutic la tratament cu β -lactamice sau antibiotice din grupul cefalosporinelor.

Șef Secție Pneumologie IMSP IMC

/ 

E. Pădăie

Directorul Clinicii Pneumologie IMSP IMC
dr. hab. în medicină, profesor universitar

/ 

Șciuca Svetlana

Șeful laboratorului științific
de microbiologie și imunologie IMSP IMC

/ 

Tatiana Danilov



semnătura S. Șciuca

serviciu resurse umane USMF



APROB

Prorector pentru activitatea științifică

al IP USMF „Nicolae Testemițanu”,

dr. hab. șt. med., profesor universitar

Gheorghe Rojnovanu

2015



ACT DE IMPLEMENTARE PRACTICĂ

1. **Denumirea propunerii de implementare:** Aplicarea în cadrul procesului de instruire a rezidenților pediatri și rezidenților medici de familie din cadrul Clinicii Pneumologie a rezultatelor tezei „Caracteristica clinico-imunologică a infecției micoplasmice în afecțiunile bronhopulmonare acute la copii”.
2. **De cine a fost propusă:** Șciuca Svetlana, dr. hab. șt. med., profesor universitar, Neamțu Liuba, doctorand.
3. **Unde a fost implementată:** Clinica Pneumologie Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu”.
4. **Anul implementării:** 2011.
5. **Rezultatele folosirii metodei:** Temele ce vizează rezultatele tezei referitor la particularitățile clinice, imagistice, imunologice ale copiilor cu afecțiuni bronhopulmonare acute cu infecția micoplasmică pentru instruirea rezidenților pediatri și rezidenților medici de familie.
6. **Implementarea este recomandată** de a fi aplicată în procesul didactic al rezidenților pediatri și rezidenților medici de familie în cadrul Clinicii Pneumologie Departamentul Pediatrie al Universității de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu”.

Șef Clinică Pneumologie

Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu”

dr. hab. în medicină, profesor universitar

Șciuca Svetlana

DECLARAȚIA PRIVIND ASUMAREA RĂSPUNDERII

Subsemnata Neamțu Liuba, declar pe răspundere personală că materialele prezentate în teza de doctorat sunt rezultatul propriilor cercetări și realizări științifice. Conștientizez că, în caz contrar, urmează să suport consecințele în conformitate cu legislația în vigoare.

Neamțu Liuba

Curriculum vitae

Numele, prenumele	Neamțu Liuba
Data nașterii	15.07.1979
Locul nașterii	or.Magdeburg, Germania
Cetățenie	Republica Moldova
Educație și formare	
2009 – 2014	studii postuniversitare prin doctorat, cu frecvență redusă, IP USMF „Nicolae Testemițanu”
2007 – 2009	studii postuniversitare prin secundariat clinic, specialitatea pneumologia pediatrică, IP USMF „Nicolae Testemițanu”
2004-2007	studii postuniversitare prin rezidențiat, facultatea „Pediatrie”, IP USMF „Nicolae Testemițanu”
1998-2004	IP Universitatea de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu”, facultatea „Medicina generală”
Publicații la tema tezei	30 lucrări științifice în reviste medicale naționale și internaționale
Participări la Foruri Științifice	2009 – 4th Congress of Europediatrics, or. Moscova, Rusia 2013 – Congresul V al Federației Pediatriilor Țărilor CSI 2014 – VI Конгресс педиатров стран СНГ
Membru al societăților naționale, internaționale	
din 2010	Societatea medicilor Pediatri, Republica Moldova
din 2014	European Respiratory Society
Experiența profesională	
2009 - 2010	medic pediatru, Departamentul de Urgență, IMSP IMC
din 2011 – prezent	medic pediatru, IMSP Spitalul Clinic Municipal de Copii №1
Categoria de calificare	
Anul 2010	I categorie Specialitatea Pediatrie I categorie Specialitatea Ftiziopneumologie
Anul 2015	superioară Specialitatea Pediatrie, superioară – Specialitatea Ftiziopneumologie
Limbi vorbite	română, rusă, engleză
Adresa	or.Chișinău, str.T.Strișca 2, ap.52
Telefonul de contact	079444545, e-mail: liubanea@yahoo.com