

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

Cu titlu de manuscris

C.Z.U: 616.322-002.2-08-053.2

DANILOV LUCIAN

**ASPECTE ETIO-PATOGENETICE ȘI OPTIMIZAREA
TRATAMENTULUI CONSERVATOR ÎN AMIGDALITA
CRONICĂ LA COPII**

321.16 – OTORINOLARINGOLOGIE

Autoreferatul tezei de doctor habilitat în științe medicale

CHIȘINĂU, 2016

Teza a fost elaborată la catedra Otorinolaringologie, IP Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie „N. Testemițanu”

Consultant științific:

Ababii Ion, doctor habilitat în științe medicale, profesor universitar, academician

Referenți oficiali:

Kischiuk Vasile, doctor habilitat în științe medicale, profesor universitar, academician, Universitatea Națională de Medicină din Vinița „M.I. Pirogov”, Ucraina

Costinov Mihail, doctor habilitat în științe medicale, profesor universitar, Academia de Științe Medicale, Institutul de Cercetări Științifice ale vaccinilor și serului I. I. Mechnikov, Moscova, Federația Rusă

Rîvneac Victor, doctor habilitat în științe medicale, profesor universitar

Componența Consiliului științific specializat:

Popa Vladimir, președinte, doctor habilitat în științe medicale, profesor universitar

Casian Dumitru, secretar științific, doctor în științe medicale, conferențiar universitar

Maniuc Mihail, doctor habilitat în științe medicale, profesor universitar

Sandul Alexandru, doctor habilitat în științe medicale, profesor universitar

Tarasova Galina, doctor habilitat în științe medicale, profesor (Federația Rusă)

Gavriluța Vasile, doctor în științe medicale

Andrieș Lucia, doctor habilitat în științe medicale, profesor universitar

Costin Sava, doctor habilitat în științe medicale, profesor universitar (Germania)

Tagadiuc Olga, doctor habilitat în științe medicale, conferențiar universitar

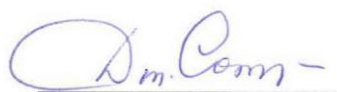
Șaptefrați Lilian, doctor habilitat în științe medicale, conferențiar universitar

Susținerea va avea loc la 16 iunie 2016, ora 14⁰⁰, în ședința Consiliului științific specializat DH 50.321.16-01 din cadrul IP Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie „N. Testemițanu” (MD 2004, Chișinău, bd. Ștefan cel Mare și Sfânt 165).

Teza de doctor habilitat și autoreferatul pot fi consultate la biblioteca IP Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie „N. Testemițanu” și pe pagina web a CNAA (www.cnaa.md).

Autoreferatul a fost expediat la „12” mai 2016.

Secretar al Consiliului științific specializat,
Doctor în științe medicale,
Conferențiar universitar



Casian Dumitru

Consultant științific:
doctor habilitat în științe medicale,
profesor universitar,
academician



Ababii Ion

Autor:
doctor în științe medicale,
conferențiar universitar



Danilov Lucian

© Danilov Lucian, 2016

REPERELE CONCEPTUALE ALE CERCETĂRII

Actualitatea temei. Cercetările științifice în medicina modernă sunt axate pe investigarea mecanismelor morfofiziologice implicate în procesele patologice ale organismului și pe elaborarea metodelor noi de diagnosticare, tratament și profilaxie a acestora [10].

Amigdalita cronică este una dintre cele mai dificile și complexe probleme ale otorinolaringologiei pediatrice și ale medicinei contemporane în general. În statutul imun al copiilor cu amigdalită cronică se dezvoltă un dezechilibru al tuturor parametrilor imunității celulare, umorale și a caracteristicilor elementelor celulare fagocitare [3,17].

Această patologie, ca focar de infecție, este studiată detaliat de către reprezentanții medicinei teoretice și clinice de diferite specialități: pediatri, imunologi, alergologi, reumatologi, nefrologi etc. Acest fapt ne demonstrează că otorinolaringologia, la nivel științific și practic, este un domeniu medical care se dezvoltă foarte dinamic și multilateral, de rând cu tehnologiile și investigațiile moderne [2,3].

În pofida interesului savanților față de studierea etiopatogeniei amigdalitei cronice și a realizărilor incontestabile ale farmacoterapiei în tratamentul ei, morbiditatea prin inflamația cronică a țesutului limfoepitelial amigdalian faringian la copii nu scade [3,6].

Starea sănătății omului este rezultatul unei interconexiuni complexe între particularitățile ereditar-constituționale ale organismului uman și mediul înconjurător. S-a constatat că frecvența faringitei streptococice depinde de particularitățile geografice și climaterice continentale și de starea social-economică a populației. Varietatea parametrilor imunologici ai organismului uman în normă și în caz de patologii, în funcție de factorii geografici și etnici, este un fapt deja confirmat [9,11,12,16].

Amigdalita cronică la copii este o problemă majoră a medicinei practice întrucât îi revin de la 4 % până la 15,8 % din totalul bolilor de care suferă copiii, iar în grupul patologiilor cronice ale organelor ORL, de la 54 % până la 79% [15,18].

Incidența amigdalitei cronice este legată direct de problema copiilor frecvent bolnavi. Fiecare al 4-lea copil face parte din acest grup, în care 82% acuză patologii ale căilor respiratorii superioare și ale organelor respiratorii [14]. La 43 % dintre copiii frecvent bolnavi este diagnosticată amigdalita cronică, mai frecventă la copiii de vârstă medie și școlară. În ultimile decenii se atestă o tendință de „întinerire” a contingentului de bolnavi cu această patologie [17].

Descrierea situației în domeniul de cercetare și identificarea problemelor de cercetare. În Republica Moldova, incidența amigdalitei cronice la copii este în medie de 7,7 %, puțin mai mare în mediul urban, și se întâlnește mai des la copiii din grupa de vârstă 12-13 ani. Predominarea vădită a amigdalitei cronice compensate față de forma decompensată la copiii mici face posibilă aplicarea tratamentului conservator la un număr mare de pacienți [2,3].

Procesele inflamatorii din țesutul limfatic amigdalian favorizează dezvoltarea complicațiilor sistemice în organism și înrăutățesc patogenia lor. Prin consecințele sale asupra sănătății populației, amigdalita cronică nu prezintă doar o problemă medico-biologică, ci și una socială [1,4,5,6,10].

Factorul de bază în dezvoltarea unui proces inflamator în inelul limfatic faringoamigdalian sunt microorganismele patogene sau relativ patogene, care persistă în acest țesut, și schimbările imunoantigen specifice ale organismului, care produc inflamația în amigdalele palatine, cu dereglarea imunității generale și locale. Astfel, în dezvoltarea patologiilor acute și cronice ale sistemului limfoepitelial faringian există un lanț etiopatogenetic complex, individual pentru fiecare organism [3,13,17].

Încă la sfârșitul sec. XX au fost aduse argumente convingătoare că sistemul limfoepitelial amigdalian faringian aparține organelor inductive ale sistemului MALT (*mucosa-associated lymphoid tissue*), care aprovizionează bariera imună a mucoaselor și este unica regiune stimulatorie a răspunsului B-celular cu formarea anticorpilor [7,8].

La moment nu există o părere unică privind aplicarea amigdalectomiei. Oponenții acestei proceduri se bazează pe datele imunologice și imunohistochimice care denotă importanța acestei amigdale ca organ imunocompetent, antrenat în stabilirea imunității adaptive la copii și la formarea, pe parcursul vieții, a unei corelații normale între imunitatea locală și cea generală a organismului. Alegerea între tratamentul chirurgical și cel conservator în amigdalita cronică este prerogativa medicului clinician. În vederea excluderii erorilor în alegerea tacticii de tratament, este necesar de a elabora criteriile de diagnosticare și prognosticare în caz de amigdalită cronică la copii [3].

În prezent, o direcție prioritară în domeniul otorinolaringologiei pediatrice este elaborarea noilor metode de tratament conservator complex al amigdalitei cronice la copii, bazate pe tehnologii avansate de explorări imune generale și imunohistochimice, cu scopul de a păstra amigdalele palatine ca organ important în formarea și menținerea imunității locale și generale.

Este important de a stabili grupul de bolnavi cu diferite forme de amigdalită cronică cu risc de decompensare a procesului inflamator, cu complicații din partea altor organe și sisteme în perioada latentă.

Aceste direcții de investigații, împreună cu datele clinice, vor favoriza stabilirea diagnosticului în perioada precoce și a criteriilor unui prognostic mai precis în amigdalita cronică la copii. Soluționarea problemelor enumerate va ajuta clinicienii din domeniul otorinolaringologiei, cardioreumatologiei, nefrologiei ș. a. să decidă înlăturarea amigdalelor palatine, în caz dacă acestea reprezintă un focar de infecție, sau păstrarea lor dacă își exercită încă la maximum funcțiile.

Pentru determinarea **unei noi direcții de soluționare a problemelor** ce țin de diagnosticul și tratamentul amigdalitei cronice la copii ne-am propus să elaborăm noi criterii de diagnostic precoce și de prognozare a evoluției proceselor inflamatorii cronice la copiii cu diferite forme de amigdalită cronică. Aceasta va permite sporirea eficienței tratamentului al amigdalitei cronice la copii și ameliorarea calității vieții lor.

Scopul lucrării. Cercetarea mecanismelor de formare și a aspectelor de diagnostic a diferitor forme clinice ale amigdalitei cronice la copii pentru optimizarea tratamentului conservator diferențiat.

Obiectivele lucrării:

1. Analiza spectrului microbian a suprafeței amigdalelor palatine la copiii cu amigdalită cronică;
2. Cercetarea mecanismelor imune în diferite forme clinice ale amigdalitei cronice la copii;
3. Elaborarea criteriilor de diagnostic precoce diferențiat al amigdalitei cronice de etiologie streptococică;
4. Determinarea gradului de intoxicație endogenă la copii cu diferite forme ale amigdalitei cronice;
5. Determinarea eficienței tratamentului cu imunostimulare locală cu celule mononucleare autologe în tratamentul conservator complex al amigdalitei cronice compensate la copii;
6. Stabilirea eficienței terapiei de imunizare prin vaccinare cu preparatul "Synflorix" în tratamentul conservator complex al amigdalitei cronice compensate la copii;
7. Aprecierea efectului preparatului imunomodulator BioR asupra stării reactivității imune și rezistenței preimune în tratamentul conservator complex al amigdalitei cronice compensate la copii;
8. Analiza comparativă a impactului amigdalectomiei asupra evoluției reactivității imunologice în amigdalita cronică decompensată;
9. Evoluția schimbărilor imunohistochimice sub influența terapiei cu celule mononucleare autologe aplicate local în tratamentul conservator complex al amigdalitei cronice compensate la copii;
10. Caracteristică schimbărilor morfopatologice și imunohistochimice ale amigdalelor palatine în diferite forme de amigdalită cronică la copii.

Metodologia cercetării științifice. Studiul actual al amigdalitei cronice la copii reprezintă o cercetare științifică complexă, cu un caracter multilateral determinat de multitudinea aspectelor examinate.

Complexitatea cercetării științifice a solicitat utilizarea mai multor metode științifice generale. Revista literaturii a fost efectuată în baza unor astfel de metode general-logice ca

analiza și sinteza. Formularea concluziilor în urma studiilor efectuate a fost facilitată de inducție și deducție. Observația directă și indirectă au stat la baza examinării clinice a pacienților și analizei fișelor de observații. Tratamentul conservator complex cu imunostimulare locală (celule mononucleare autologe) și generală (vaccinoterapia cu SynflorixTM, BioR) s-a încadrat în categoria metodologică de „experiment”. Analiza statistică a fost axată pe astfel de metode ca numărarea și calcularea.

Studiul prospectiv a permis depistarea principalilor factori de risc ai complicațiilor amigdalitei cronice. Au fost utilizate diferite metode de laborator: analize clinice ale sângelui, teste imunologice – aprecierea stării imunității celulare, umorale și preimune în sângele periferic, cercetări imunohistochimice ale biopatelor amigdalelor palatine, prelevarea și cercetarea florei microbiene de pe suprafața amigdalelor palatine cu evidențierea particularităților ei.

Metodele statistice utilizate, comune științelor medico-biologice, au cuprins metode de cercetare științifică: istorică, cronologică, comparativă, matematică, statistică, analitică.

Noutatea și originalitatea științifică. A fost realizată o analiză amplă a florei microbiene de pe suprafața amigdalelor palatine la copiii cu diferite forme ale amigdalitei cronice pentru aprecierea rolului etiopatogenetic al factorului microbial în dezvoltarea decompensării procesului cronic inflamator în amigdale.

Au fost determinate manifestările clinico-imunologice în imunitatea generală la copiii cu diferite forme de amigdalită cronică în funcție de vârstă, ceea ce a permis identificarea cauzelor trecerii unei forme de amigdalită cronică în alta.

Au fost identificați un șir de factori de risc în dezvoltarea complicațiilor la distanță în amigdalita cronică la copii, care facilitează stabilirea diagnosticului corect și indicarea tratamentului adecvat.

S-a elaborat o metodă nouă de diagnostic diferențiat al formelor de amigdalită cronică de etiologie streptococică.

S-a elaborat o metodă nouă de apreciere a intensității intoxicației endogene la copiii cu amigdalită cronică.

A fost confirmată eficiența clinico-imunologică înaltă a aplicării imunomodulatorului local (celule mononucleare autologe) și a celor generali (vaccinoterapia cu „SynflorixTM”, preparatul imunomodulator BioR) în tratamentul conservator complex al amigdalitei cronice compensate la copii.

S-a confirmat, în baza studierii schimbărilor reactivității imunologice în catamneză, eficiența tratamentului chirurgical la copiii cu amigdalită cronică decompensată.

S-a apreciat, în premieră, cu ajutorul cercetărilor imunohistochimice ample în diferite zone ale barierei limfoepiteliale a amigdalelor palatine, gravitatea schimbărilor imunologice locale în diferite forme de amigdalită cronică și efectul tratamentului imunostimulator local cu celule mononucleare autologe.

Rezultatele principal noi pentru știință și practică obținute în cadrul acestei cercetări au arătat că metodele clinico-diagnostice elaborate și argumentate științific ale imunității generale permit diagnosticarea corectă a formelor amigdalitei cronice la copii, evidențierea precoce a factorilor de risc care favorizează dezvoltarea complicațiilor la distanță ale organismului. Analiza imunohistochimică a amigdalelor palatine la diferite niveluri limfoepiteliale a determinat elaborarea modelului nou de diagnostic a particularităților imunității locale și aprecierea gravității evoluției procesului inflamator. Implementarea argumentată în practica de laborator și în serviciul otorinolaringologic a testelor imunologice informaționale noi în vederea facilitării diagnosticului și prognosticului procesului inflamator a permis personificarea evidenței clinice a copiilor cu amigdalită cronică și optimizarea tratamentului etiopatogenetic conservator.

Semnificația teoretică. În baza cercetărilor efectuate s-a argumentat importanța examinărilor imunologice complexe ale imunității generale și locale la copiii cu diferite forme de amigdalită cronică. Aceasta va contribui la implementarea mai vastă și argumentată în practica de laborator și în serviciul otorinolaringologic a testelor imunologice informaționale în vederea facilitării diagnosticului și prognosticului procesului inflamator. Metodele de diagnostic diferențiat al formelor de amigdalită cronică de etiologie streptococică la copii și de determinare a gradului de intoxicație endogenă în diferite grupe de vârstă vor contribui la alegerea mai corectă a tacticii terapiei patogenetice.

Valoarea aplicativă a lucrării. Rezultatele lucrării, care reflectă eficiența clinico-imunologică a imunomodulatorului local (celule mononucleare autologe) și a celor generali (vaccinoterapia cu „SynflorixTM”, preparatul imunomodulator BioR) în tratamentul conservator complex al amigdalitei cronice compensate la copii și recomandările administrării acestor preparate, pot fi aplicate în tratamentul bolnavilor cu amigdalită cronică în condiții de staționar sau de ambulator.

Rezultate științifice principale înaintate spre susținere

1. A fost stabilit că streptococul β -hemolitic este unul din principalii factori etiologici microbeani ce favorizează decompensarea procesului cronic inflamator în amigdalele palatine, destul de sensibil la diferite generații de cefalosporine și amoxicilină+acid clavulanic, precum și la penicilinele semisintetice. Pe suprafața amigdalelor palatine se constată un nivel înalt al pneumococului rezistent la antibioterapie.

2. La copiii cu amigdalită cronică decompensată și la cei cu amigdalită cronică compensată cu reacții pozitive la ASL-O, PCR și FR se determină cele mai pronunțate devieri ale componentelor formulei leucocitare, CIC și indicilor preimuni (CD16, AHTC, VSH, AN și indicii fagocitozei), creșterea în intensitate a reacțiilor alergice și autoimune (conținutul IgE, ANAcombi), devieri mai mari ale imunității celulare și umorale - cel mai scăzut conținut de limfocite CD3 și CD4, precum și cea mai redusă activitate a limfocitelor T, dereglare vădită a conținutului limfocitelor CD20 și, corespunzător, a funcției lor (producția de IgG, IgA și IgM), afectare într-o măsură mai mare a titrelor citokinelor proinflamatoare TNF- α , IL-8 și IL-1 β și a titrului citokinei antiinflamatoare IL-4, ceea ce este caracteristic pentru un proces cronic inflamator de durată.
3. Evoluția amigdalitei cronice depinde de vârstă: la cei mai mici copii, cu vârsta medie de 8,4 $\pm$ 0,39 ani, se dezvoltă amigdalita cronică compensată, la copiii cu vârsta medie de 10,3 $\pm$ 0,78 ani - amigdalita cronică decompensată, la cei cu vârsta medie de 13,5 $\pm$ 0,68 ani - amigdalita cronică compensată cu suspecție de trecere în forma decompensată asociată cu patologie reumatoidă, iar la copiii cu vârsta medie de 13,9 $\pm$ 0,48 ani, la care s-au depistat cei mai dereglați indici imuni și preimuni - amigdalita cronică forma decompensată complicată cu patologie reumatoidă.
4. În urma evaluării indicilor imunologici umorali și celulari, în funcție de normele de vârstă, s-a demonstrat că utilizarea metodei elaborate de noi de diagnostic diferențiat al formelor de amigdalită cronică de etiologie streptococică la copii facilitează stabilirea unui diagnostic cât mai corect și corijarea la timp a programului terapeutic. Determinarea gradului de intoxicație endogenă prin analiza concentrației complexelor imune circulante cu diferite mase moleculare și grad de toxicitate este o metodă modernă nouă care permite identificarea stadiilor precoce ale amigdalitei cronice s-au a decompensării procesului inflamator și inițierea oportună a unui tratament adecvat.
5. Metoda nouă de imunocorecție locală (cu celule mononucleare autologe) în tratamentul complex conservator al amigdalitei cronice compensate la copii este eficientă, confirmată prin cercetări clinice, imunologice generale și imunohistochimice.
6. Direcția nouă în tratamentul complex conservator al amigdalitei cronice compensate la copii prin imunostimulare postvaccinală cu preparatul „SynflorixTM” (vaccinul conține 10 serotipuri de polizaharidă pneumococică) a demonstrat un rezultat clinico-imunologic pozitiv mai exprimat în comparație cu metoda tradițională de tratament, face posibil tratamentul acestei patologii în condiții de ambulator, micșorând astfel numărul spitalizărilor, și ameliorează calitatea vieții pacientului.

7. Administrarea preparatului biologic activ BioR în tratamentul complex conservator al amigdalitei cronice compensate la copii influențează pozitiv asupra proceselor imune generale, inflamatorii locale și astfel scade numărul de infecții respiratorii ale căilor respiratorii superioare și frecvența a antibioterapiei.
8. Studiarea schimbărilor reactivității imune comparate a eficienței tratamentului chirurgical și conservator la copiii cu amigdalită cronică decompensată a arătat că amigdalectomia, efectuată la timp și conform recomandărilor medicale, normalizează caracterul tulburărilor reactivității imune și rezistenței preimune a organismului bolnavului, are un efect clinic pozitiv și reduce probabilitatea apariției sau evoluției mai grave a complicațiilor la distanță.
9. Amigdalita cronică la copii evoluează sub diferite forme morfopatologice cu predominarea formei atrofice și celei subatrofice, care se caracterizează prin reducerea țesutului limfoid. Analiza imunohistochimică a amigdalelor palatine, care a inclus factorii celulari, umorali și preimuni, la diferite niveluri limfoepiteliale amigdaline, a permis elaborarea unui nou model de diagnostic al particularităților imunității locale în diferite forme de amigdalită cronică și aprecierea gravității evoluției procesului inflamator local în această patologie.

Aprobarea rezultatelor științifice. Principiile de bază stipulate în lucrare au fost prezentate și discutate la următoarele foruri științifice: la ședințele Catedrei de Otorinolaringologie a USMF "Nicolae Testemițanu" 2013-2014; Conferințele științifice anuale ale colaboratorilor și studenților USMF „Nicolae Testemițanu” 2013-2014; Conferința moldo-română a Asociației științifico-practice a otorinolaringologilor din Republica Moldova „Probleme actuale în Otorinolaringologie”, Chișinău, 2012; Научная конференция общества ЛОР «Современные методы диагностики и лечения хронических ЛОР-заболеваний», Ucraina, 2012; Conferința moldo-română a Asociației științifico-practice a otorinolaringologilor din Republica Moldova „Actualități în otorinolaringologia pediatrică”, Chișinău, 2013; Conferința științifico-practică „Actualități în pneumologia pediatrică”, Chișinău, 2013; Congresul V al Federației pediatriilor țărilor CSI „Otorinolaringologia pentru medicii pediatri: întrebări și răspunsuri”, Chișinău, 2013; Conferință a 2-a internațională a Nanotehnologiilor și Ingineriei Biomedicale, Chișinău, 2013; 4-th Romanian Pediatric ENT Conference, Poiana Brașov, România, 2013; VII Съезд Оториноларингологов Республики Беларусь, Минск, 2013; The XVII-th International exhibition of research, innovation and technological transfer (Medalia de aur), Iași, România, 2013; Conferința națională științifico-practică cu participare internațională „Actualități în pneumologia pediatrică”, Chișinău, 2013; Expoziția Specializată Internațională „Infinvent” (Medalia de aur), Chișinău, 2013; 12-th International Congress of

the European Society of Pediatric Otorhinolaryngology (ESPO 2014), Dublin, Ireland, 2014; Zilele Spitalului Clinic de Recuperare Iași, România, 2014; 2nd Regional Workshop „Health Technology Management”, Chișinău, 2014; Conferința științifico-practică „Infecțiile respiratorii la copii: strategii contemporane în managementul diagnostic și terapeutic”, Chișinău, 2014; The XVIII-th International Exhibition of Research, Innovation and Technological transfer „Inventica 2014” (Medalia de aur), Iași, România, 2014; Salonul Național al Cercetării și Inovării (Medalia de aur), Bacău, România, 2014; 7-th EPA-UNEPSA Europediatrics, Florence, Italia, 2015; 4-th Global Congress for Consensus in Pediatrics & Child Health, Budapesta, Ungaria, 2015; The 3-rd International Conference on Nanotechnologies and Biomedical Engineering-ICNBME, Chișinău, 2015; Conferința științifică aniversară a colaboratorilor și studenților a IP USMF „Nicolae Testemițanu”, Chișinău, 2015.

Teza a fost aprobată și discutată la ședința catedrei Otorinolaringologie, IP USMF „N. Testemițanu” din 22.01.2016 (Proces verbal nr.1), a Seminarului științific de profil extern „Pediatrie și neonatologie (322.01)” din cadrul IMSP Institutul Mamei și Copilului din R. Moldova din 24.02.2016 (proces verbal nr. 22) și Seminarului științific de profil „Otorinolaringologie - Oftalmologie” din cadrul IP USMF „Nicolae Testemițanu” din 16.03.2016 (proces verbal nr.7).

Implementarea rezultatelor științifice. Unele aspecte științifico-didactice, emergente din rezultatele obținute în teză, au fost incluse în 3 brevete de invenție. Rezultatele cercetărilor obținute în cadrul studiului științific, aplicarea metodelor complexe de diagnostic și tratament au fost implementate în Clinică de otorinolaringologie pediatrică „Em.Coțaga”, IP IMSP „Institutul mamei și copilului”, în procesul didactic cu studenții anului V, Facultatea Medicină Generală la disciplina Otorinolaringologie, în procesul didactic postuniversitar cu medicii rezidenți-otorinolaringologi și de alte specialități în cadrul ciclurilor conexe „Otorinolaringologie”, în procesul de educație continuă a medicilor otorinolaringologi la Catedra de otorinolaringologie a IP USMF „Nicolae Testemițanu”. Au fost înregistrate 5 acte de implementare în practică a rezultatelor.

Publicații la tema tezei. În baza materialelor tezei au fost publicate **61** de lucrări științifice, dintre care: monografii monoautor - **1**, monografii colective – **2**; articole în reviste științifice din străinătate recunoscute – **10**; articole în reviste științifice din Registrul Național al revistelor de profil: categoria B – **6**, categoria C – **20**; articole în culegeri științifice – **1**; teze la foruri științifice naționale și internaționale și – **13**; brevete de invenție – **3**; indicații și îndrumări metodice – **3**; protocoale clinice – **2**.

Volumul și structura tezei. Lucrarea este expusă pe 238 pagini text de bază și conține anotările în limbile română, rusă și engleză, 3 capitole de cercetări proprii, concluzii generale

și recomandări practice, bibliografie ce include 234 de surse citate, 13 anexe, declarația privind asumarea răspunderii și CV-ul autorului. Materialul tezei este ilustrat cu 116 tabele și 88 figuri.

Cuvinte cheie: amigdalita cronică la copii, amigdala palatină, imunitate locală și generală, imunohistochimie, flora microbiană, complicație reumatoidă, diagnostic diferențiat, tratament conservator, imunostimulare.

CONȚINUTUL TEZEI

1. DATE CONTEMPORANE ETIO-PATOGENETICE ALE AMIGDALITEI CRONICE LA COPII

Acest capitol conține sinteza datelor din literatura de specialitate asupra temei abordate. S-a descris detaliat rolul amigdalelor palatine în formarea și menținerea imunității locale și sistemice a organismului. În aspect etio-patogenetic, s-a elucidat rolul factorului infecțios în dezvoltarea amigdalitei cronice, mecanismele imunologice sistemice și locale în formarea amigdalitei cronice. S-a scos în evidență rolul amigdalitei cronice în dezvoltarea complicațiilor locale și sistemice. S-au descris direcțiile cunoscute ale tratamentului conservator a acestei patologii. În concluzii s-a afirmat, că amigdalita cronică reprezintă o problemă medico-socială majoră, de aceea metodele de diagnostic și tratament a acesteia necesită o perfecționare continuă. Depistarea precoce a mecanismelor de dezvoltare a complicațiilor la distanță va permite stabilirea diagnosticului corect și efectuarea la timp a tratamentului etiopatogenic necesar. Sporirea eficienței metodelor de terapie a amigdalitei cronice trebuie să se bazeze pe recuperarea factorilor naturali de apărare, dezvoltarea imunității specifice la cele mai frecvente infecții bacteriene și corectarea devierilor imune.

2. METODOLOGIA CERCETĂRII

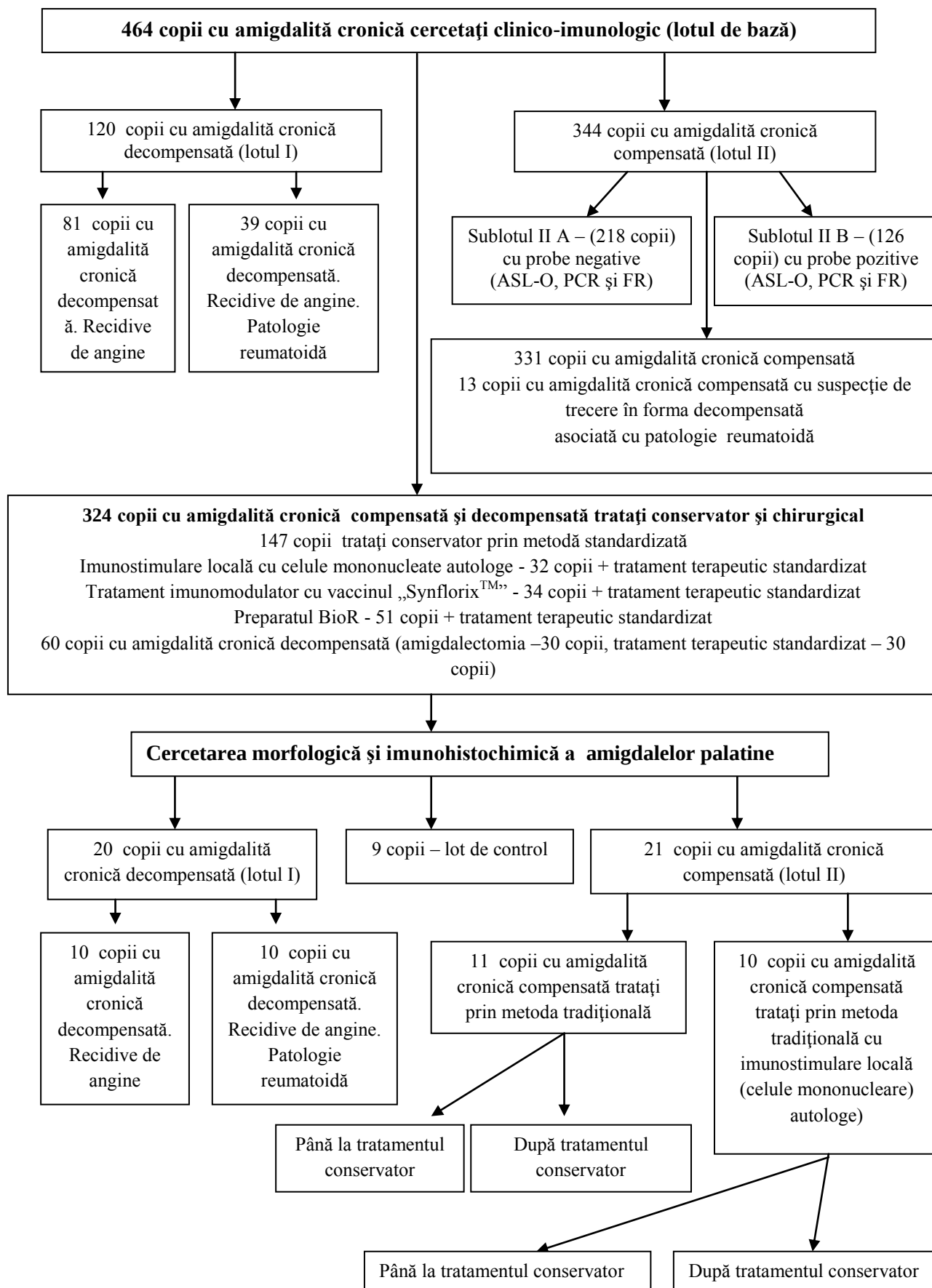
Studiul materialului clinic s-a efectuat în Clinica de otorinolaringologie pediatrică „E. Coțaga” a IMSP “Institutul Mamei și Copilului”.

Proiectul de cercetare și protocolul de studiu au fost aprobate de Comitetul de Etică a Cercetării al Universității de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu” (Proces-verbal nr.5 din 19.12.2013).

Studiul a fost organizat și realizat conform *design*-lui prezentat în Figura 2.1.

Informațiile obținute din fișele de observație clinică ale pacienților selectați și rezultatele investigațiilor au fost introduse într-o bază de date, folosind programul de calcul tabelar *Microsoft Excel*, component al pachetului *Microsoft Office 2007*. Informațiile au fost prelucrate statistic prin intermediul programului *Statistica*, rezultatele fiind prezentate sub formă de tabele și teste statistice. Procesarea statistică a rezultatelor studiului imunologic a inclus metode operante de evaluare statistică, inclusiv criteriul Student.

Design-ul studiului



Copiii investigați pentru elaborarea metodei de diagnostic diferențiat al formelor de amigdalită cronică: 99 de copii sănătoși de vârstă diferită și 196 cu amigdalită cronică dintre care 155 cu amigdalită cronică compensată și 41 cu amigdalită cronică decompensată.

Copiii investigați pentru elaborarea metodei de apreciere a gradului de intoxicație endogenă: 29 de copii cu amigdalită cronică compensată, 39 cu amigdalită cronică decompensată, 39 cu amigdalită cronică decompensată asociată cu patologie reumatoidă. Lotul de control – 108 copii

Cercetarea microbiologică

608 copii la care a fost cercetată flora microbiană de pe suprafața amigdalelor palatine, au fost repartizați în V loturi:

Lotul I – 87 de copii cu amigdalită cronică decompensată; Lotul II – 333 de copii cu amigdalită cronică compensată.

Loturi pentru comparație: lotul III – 91 de copii cu infecții acute ale căilor respiratorii superioare (angină, faringită și rinofaringită acută); lotul IV – 48 de copii după antibioterapie (peste 1–3 zile) aplicată în infecția acută a căilor respiratorii superioare; lotul V – 49 de copii practic sănătoși

Fig. 2.1. Design-ul studiului

3. STAREA CLINICO-IMUNOLOGICĂ A COPIILOR CU DIFERITE FORME DE AMIGDALITĂ CRONICĂ

3.1. Rolul factorului infecțios în dezvoltarea amigdalitei cronice la copii

În frotiurile de pe suprafața amigdalelor palatine la copiii cu amigdalită cronică decompensată (lotul I) a predominat stafilococul auriu – 59,7 % din cazuri. În ordinea descreșterii incidenței au urmat streptococul β -hemolitic de grup A – 8,1 %, streptococul β -hemolitic de grup C – 6,5 %, pneumococul – 4,8 %, enterococul – 3,2 % și neisseria spp. – 1,6 %. La 3 copii stafilococul auriu a fost însoțit de streptococul β -hemolitic de grup C, iar la 2 de streptococul β -hemolitic de grup A.

În frotiurile de pe suprafața amigdalelor palatine la copiii cu amigdalită cronică compensată (lotul II) a predominat stafilococul auriu – 41,4 % din cazuri. În ordinea descreșterii incidenței au urmat: pneumococul – 12,1 %, neisseria spp. – 7,4 %, enterococcus spp. – 5,1 %, streptococul β -hemolitic de grup A – 4,3 %, streptococul β -hemolitic de grup C – 2,3 % și pseudomonas aeruginosa – 2 %.

Analizând acțiunea diferitor grupe de antibiotice asupra florei microbiene din lotul I și II am constatat că cefalosporinele din diferite generații (cefatoxima, cefazolina, cefalexina, cefaclorul, cefuroxima, ceftriaxonul) au efecte impunătoare asupra acestei flore, înregistrându-se o sensibilitate de 90-95 %. La reprezentanții penicilinelor semisintetice, sensibilitatea a constituit: la penicilină – 38 %, la oxacilină – 85 %, la ampicilină – 37 %, la amoxicilină – 70 %. Acțiunea combinației amoxicilină + acid clavulanic a fost pozitivă în 95 % din cazuri.

Sensibilitatea față de preparatele din grupa macropenelor a fost de 70 % la eritromicina, de 83 % la claritromicina și de 78 % la azitromicina.

În frotiurile copiilor cu infecții acute ale căilor respiratorii superioare (lotul III) a predominat stafilococul auriu – 38,8 %. În 12,2 % din cazuri a fost depistată neisseria spp., pneumococul - în 10,2 %, streptococul β -hemolitic de grup A – în 9,2 %, streptococul β -hemolitic de grup C – în 5,1%, streptococul β -hemolitic de grup G – în 3,1 %

În flora microbiană de pe suprafața amigdalelor palatine la copiii care au administrat antibiotice (lotul IV), la fel, a predominat stafilococul auriu (30,4 %), dar cu o incidență mai mică decât în primele trei loturi. În 21,7% din cazuri a fost prezent pneumococul , în 6,5 % - escherichia coli, în 4,3 % - streptococul β -hemolitic de grup A.

La copiii practic sănătoși (lotul V), pe suprafața amigdalelor palatine a predominat vădit stafilococul auriu – 57,9 % din cazuri, urmând în ordinea descrescătoare: pneumococul – 14,0 % și neisseria spp. – 10,5 %. streptococul β -hemolitic de grup A a fost depistat în 3,5 % din cazuri, escherichia coli – în 3,5 %. În doar 3,5 % din cazuri flora microbiană a lipsit.

Analizând particularitățile streptococului β -hemolitic de grup A în primele 3 loturi de studiu s-a constatat că acest antigen este sensibil la toate grupele de antibiotice, manifestând activitate maximă la copiii cu amigdalită cronică decompensată.

3.2. Reactivitatea imunologică și rezistența preimună la copiii cu diferite forme de amigdalită cronică

Studiul a inclus 464 de copii și adolescenți cu amigdalită cronică decompensată și compensată. În funcție de forma afecțiunii participanții la studiu au fost divizați în două loturi de studiu: 120 de copii cu amigdalită cronică decompensată (lotul I) și 344 cu amigdalită cronică compensată (lotul II). În funcție de probele la ASL-O, PCR și FR, lotul II a fost divizat în două subloturi: sublotul II A (218 pacienți) – cu probe negative sau restante, și sublotul II B (126 pacienți) – cu probe pozitive.

Investigațiile imunității generale s-au efectuat în Laboratorul de Imunologie și Alergologie, IMSP Institutul de Ftiziopneumologie „Chiril Draganiuc”.

Cel mai înalt nivel al leucocitelor a fost determinat la pacienții din lotul I, mai înalt pe descendentă în raport cu subloturile IIA și IIB (în toate cazurile $p < 0,001$). La pacienții din sublotul IIB nivelul leucocitelor a fost mai înalt decât la pacienții din sublotul IIA ($p < 0,001$).

Cel mai înalt nivel al neutrofilelor nesegmentate s-a înregistrat în lotul I, în raport cu lotul II și subloturile IIB și IIA ($p < 0,001$ în toate cazurile). În sublotul IIB nivelul de neutrofile nesegmentate a fost mai înalt decât în sublotul IIA ($p < 0,001$).

Cel mai înalt nivel al CIC cu masă moleculară mică (PEG – 8,0 %) și cele mai toxice, s-a determinat în lotul I ($p < 0,001$) și cel mai înalt pe descendentă față de cel din sublotul IIB, din

lotul II ($p<0,05$) și din sublotul IIA ($p<0,001$ în toate cazurile). La copiii din sublotul IIB nivelul CIC cu masă moleculară mică a fost mai înalt în raport cu cel din sublotul IIA ($p<0,001$) (Tabelul 3.1).

Tabelul 3.1. Nivelurile complexelor imune circulante în loturile și subloturile de studiu

Indicii	Lotul I n=120	Lotul II n=344	Sublotul IIA n=218	Sublotul IIB n=126
CIC(PEG-2,5%) (u.d.o.)	20,4±0,79	11,8±0,45○	10,1±0,54●	14,7±0,73■□
CIC(PEG-4,2%) (u.d.o.)	42,4±1,75	33,5±0,90○	30,4±1,00●	39,0±1,63□
CIC(PEG-8,0%) (u.d.o.)	424±12,7	276±6,60○	229±7,2●	357±9,3■□

Notă: Diferențe statistic semnificative între loturi și subloturi: ○ – I și II; ● – I și IIA; ■ – I și IIB; □ – IIA și IIB.

Cea mai înaltă concentrație a limfocitelor CD16 (killeri naturali) s-a determinat la copiii din sublotul IIA și lotul II ($p<0,05$ comparativ cu lotul I), iar cea mai mică – la copiii din sublotul IIB. Concentrația limfocitelor CD16 în sublotul IIA a fost mai mare decât în sublotul IIB ($p<0,01$).

Activitatea hemolitică totală a complementului (AHTC) a fost cea mai redusă în lotul I, comparativ cu lotul II și subloturile IIA și IIB ($p<0,001$ în toate cazurile). O diferență pentru acest indice s-a observat între pacienții din cele două subloturi – IIA și IIB ($p<0,001$).

Anticorpii normali (AN) au avut cel mai scăzut nivel, de asemenea, în lotul I în raport cu lotul II și sublotul IIA ($p<0,001$ în ambele cazuri). O diferență s-a determinat și între subloturile IIA și IIB ($p<0,001$).

VSH cea mai mare s-a depistat la copiii din lotul I, iar mai scăzută la copiii din sublotul IIB ($p<0,001$). Veridică a fost și diferența nivelurilor VSH între loturile I și II ($p<0,001$), precum și între subloturile IIA și IIB ($p<0,001$).

Cele mai înalte valori ale capacității fagocitare a neutrofilelor (testul NBT) s-au înregistrat în lotul I în raport cu lotul II, sublotul IIA, precum și cu sublotul IIB ($p<0,001$ în toate cazurile). O diferență s-a stabilit între loturile IIA și IIB ($p<0,001$).

Indicele fagocitar (IF) a fost cel mai mic în lotul I, comparativ cu copiii din lotul II și din sublotul IIA ($p<0,001$ în ambele cazuri), precum și comparativ cu sublotul IIB ($p<0,05$). Între subloturile IIA și IIB, diferențele au fost la nivelul $p<0,001$.

Cel mai înalt nivel de eozinofile s-a determinat în lotul I în raport cu sublotul IIA ($p<0,05$). Puțin mai scăzut acesta a fost în lotul II ($p<0,05$ comparativ cu lotul I). În sublotul IIB, nivelul eozinofilelor a fost mai redus decât în sublotul IIA (Tabelul 3.2).

Tabelul 3.2. Nivelurile unor indici ai reacțiilor alergice și autoimune în loturile și subloturile de studiu

Indicii	Lotul I n=120	Lotul II n=344	Sublotul IIA n = 218	Sublotul IIB n = 126
Eozinofile (%)	2,7±0,23	2,2±0,09○	2,3±0,11●	2,1±0,14
IgE (UI/ml)	73±9,6	53±4,6	51±5,9	56±7,4
CD4/CD8 (un. conv.)	1,94±0,028	2,07±0,019○	2,05±0,020●	2,09±0,043■
ANAcambi (un.conv.)	1,4±0,08	1,0±0,03○	1,0±0,03●	1,0±0,04■

Notă: Diferențe statistic semnificative între loturi și subloturi: ○ – I și II; ● – I și IIA; ■ – I și IIB; □ – IIA și IIB.

Titrul IgE a fost cel mai înalt în lotul I, însă această tendință nu s-a confirmat statistic.

Indicele de imunoreglare determinat după raportul CD4/CD8 a fost cel mai înalt la copiii din sublotul IIB în comparație cu cei din lotul I ($p<0,05$). Indicele CD4/CD8 la copiii din sublotul IIA, de asemenea, s-a deosebit de cel determinat la copiii din lotul I. Între loturile I și II, diferențele după acest indice au fost la nivelul $p<0,05$.

Nivelul ANAcambi a fost cel mai crescut în lotul I de studiu în raport cu lotul II și subloturile IIA și IIB ($p<0,001$ în toate cazurile).

Nivelul ASL-O s-a dovedit a fi cel mai crescut în lotul I, comparativ cu lotul II și sublotul IIA ($p<0,001$), ceva mai scăzut în sublotul IIB ($p<0,05$), și mai scăzut în lotul II ($p<0,001$ în ambele cazuri). Veridică a fost și diferența pentru titrul ASL-O între subloturile IIA și IIB ($p<0,001$) (Tabelul 3.3).

Tabelul 3.3. Nivelurile unori factori specifici ai imunității (ASL-O, PCR și FR) în loturile și subloturile de studiu

Indicii	Lotul I n =120	Lotul II n =344	Sublotul IIA n =218	Sublotul IIB n = 126
ASL-O (UI/ml)	341±20,9	120±10,3○	4,9±2,32●	320±16,5□
PCR (mg/dl)	10,3±3,56	1,6±0,30○	0,04±0,029●	4,3±0,78□
FR (UI/ml)	5,8±0,92	0,4±0,11○	0,01±0,009●	1,0±0,29□

Notă: Diferențe statistic semnificative între loturile și subloturile: ○ – I și II; ● – I și IIA; ■ – I și IIB; □ – IIA și IIB.

Cel mai înalt nivel al PCR l-au avut copiii din lotul I, puțin mai mic la cei din lotul II și sublotul IIA ($p<0,05$ și $p<0,01$ corespunzător). Veridică a fost și diferența în nivelurile PCR între subloturile IIA și IIB ($p<0,001$).

Conform rezultatelor analizei, cel mai înalt nivel al sensibilizării celulare a fost cel la antigenii streptococici, a fost înregistrat la pacienții din lotul I: $p<0,001$ în raport cu cei din lotul II și din sublotul IIA, precum și $p<0,05$ în raport cu copiii din sublotul IIB. Cel mai scăzut nivel al sensibilizării celulare la antigenii streptococici s-a observat în lotul IIA (Tabelul 3.4).

Tabelul 3.4. Nivelurile sensibilizării limfocitelor T la antigenii streptococici, pneumococici și stafilococici în loturile și subloturile de studiu

Indicii	Lotul I n=120	Lotul II n=344	Sublotul IIA n=218	Sublotul IIB n=126
TTBL-streptococ (%)	4,6±0,13	2,9±0,08○	2,1±0,06●	4,2±0,12□■
TTBL-pneumococ (%)	1,2±0,06	0,9±0,04○	0,7±0,04●	1,3±0,06□
TTBL-stafilococ (%)	3,0±0,08	2,2±0,05○	2,0±0,05●	2,6±0,08□

Notă: Diferențe statistic semnificative între loturi și subloturi: ○ – I și II; ● – I și IIA; ■ – I și IIB; □ – IIA și IIB.

Cel mai înalt nivel al limfocitelor T l-au avut copiii din sublotul IIA în raport cu cei din lotul I ($p<0,001$) și din sublotul IIB ($p<0,001$). Cel mai înalt nivel al limfocitelor T la copiii din sublotul IIB a fost mai înalt în comparație cu cel avut la copiii lotului I ($p<0,05$).

Cea mai înaltă activitate funcțională a limfocitelor T s-a depistat la copiii din sublotul IIA ($p<0,001$, comparativ cu copiii din lotul I). La copiii din lotul I, activitatea funcțională a limfocitelor a fost mai redusă comparativ cu cei din sublotul IIA ($p<0,001$).

Nivelul limfocitelor CD3 a fost cel mai ridicat la copiii din sublotul IIA în raport cu cei din lotul I ($p<0,001$) și din sublotul IIB ($p<0,001$). La copiii din lotul IIB, nivelul limfocitelor CD3 a fost mai mare decât la cei din lotul I. Cel mai înalt nivel al limfocitelor CD4 a fost determinat în sublotul IIA, în raport cu lotul I ($p<0,05$). Nivelul limfocitelor CD8 a fost mai înalt în lotul I în raport cu lotul IIB ($p<0,05$). Nivelul limfocitelor CD8 la copiii lotului I a fost mai mare și decât la copiii lotului II ($p<0,05$).

Cel mai înalt nivel de limfocite CD20 a fost determinat la copiii din lotul I de studiu în raport cu cei din lotul II și subloturile IIA și IIB ($p<0,001$ în toate cazurile). În sublotul IIB limfocitele CD20 au avut un nivel mai mare în raport cu sublotul IIA ($p<0,001$).

Cel mai înalt nivel al IgG s-a înregistrat la copiii lotului I în raport cu cei din lotul II, și subloturile IIA și IIB ($p<0,001$ în toate cazurile). Nivelul Ig G în sublotul IIB a fost veridic mai mare în sublotul IIA ($p<0,05$). Un nivel înalt al IgA s-a înregistrat, de asemenea, la copiii din lotul I ($p<0,05$), comparativ cu cei din lotul II ($p<0,05$) și din sublotul IIA ($p<0,01$). Nivelul IgA în sublotul IIA a fost veridic mai mic decât în sublotul IIB ($p<0,01$). Și nivelul IgM a fost cel mai înalt la copiii din lotul I de studiu, în raport cu cei din lotul II, și din subloturile IIA ($p<0,001$ în ambele cazuri) și IIB ($p<0,01$).

Cel mai înalt titru al TNF- α l-au avut copiii din lotul I de studiu, comparativ cu cei din lotul II, din sublotul IIA ($p<0,001$ în ambele cazuri), precum și comparativ cu copiii din sublotul IIB ($p<0,01$). La copiii din sublotul IIB, titrul TNF- α a fost mai mare decât la copiii din sublotul IIA ($p<0,001$) (Tabelul 3.5).

Tabelul 3.5. Titrele unor citokine în loturile și subloturile de studiu

Indicii	Lotul I n =120	Lotul II n =344	Lotul IIA n =218	Lotul IIB n =126
TNF- α (pg/ml)	3,3 $\pm$ 0,22	1,9 $\pm$ 0,10 $\circ$	1,5 $\pm$ 0,09 $\bullet$	2,4 $\pm$ 0,18 $\blacksquare$ $\square$
IL-8 (pg/ml)	226 $\pm$ 18,4	150 $\pm$ 13,0 $\circ$	138 $\pm$ 17,5 $\bullet$	165 $\pm$ 19,1 $\blacksquare$
IL-1 β (ng/ml)	165 $\pm$ 14,1	131 $\pm$ 11,9 $\circ$	121 $\pm$ 16,4 $\bullet$	144 $\pm$ 15,8 $\square$
IL-4 (pg/ml)	15,9 $\pm$ 2,12	7,9 $\pm$ 0,62	7,1 $\pm$ 0,79	8,9 $\pm$ 0,98

Notă: diferențe statistic semnificative între loturi și subloturi: $\circ$ – I și II; $\bullet$ – I și IIA; $\blacksquare$ – I și IIB; $\square$ – IIA și IIB.

Cel mai ridicat titru al IL-8 a fost, de asemenea, la copiii din lotul I, comparativ cu cei din lotul II, din sublotul IIA ($p < 0,001$ în ambele cazuri) și din sublotul IIB ($p < 0,05$). Copiii din sublotul IIB au avut un titru al IL-8 mai mare decât copiii din sublotul IIA ($p < 0,001$). La copiii din lotul I s-a înregistrat și cel mai crescut titru al IL-1 β , comparativ cu cei din sublotul IIA ($p < 0,05$ în ambele cazuri). La copiii din sublotul IIB, titrul IL-1 β a fost mai mare decât la cei din sublotul IIA ($p < 0,001$). Titrul citokinei IL-4, de asemenea, a fost cel mai înalt la copiii din lotul I, comparativ cu cei din lotul II, din sublotul IIA ($p < 0,001$ în ambele cazuri) și din sublotul IIB ($p < 0,01$). În sublotul IIB, titrul IL-4 a fost mai ridicat decât în sublotul IIA ($p < 0,001$).

3.3. Determinarea stării imunologice la copiii cu amigdalită cronică complicată cu patologia reumatoidă

În funcție de forma afecțiunii, copiii din lotul de bază au fost repartizați în IV loturi de studiu: 81 pacienți cu amigdalită cronică decompensată (lotul I), 39 pacienți cu amigdalită cronică decompensată complicată cu diverse forme ale patologiei reumatoide: artrită juvenilă, artrită reactivă și febră reumatică (lotul I PR), 331 pacienți cu amigdalită cronică compensată (lotul II) și 13 pacienți cu amigdalită cronică compensată cu suspjecție de trecere în forma decompensată asociată cu diverse forme ale patologiei reumatoide (lotul II PR).

Nivelul CIC (PEG-8,0 %) a fost cel mai mare la copiii din lotul I PR și mai scăzut la cei din lotul I ($p < 0,001$). Ceva mai scăzut a fost nivelul acestor CIC la copiii din lotul II PR, comparativ cu loturile I și I PR ($p < 0,001$), iar cel mai scăzut în lotul II de studiu (Tabelul 3.6).

Tabelul 3.6. Nivelurile complexelor imune circulante în loturile de studiu

Indicii	Lotul I n =81	Lotul I PR n =39	Lotul II n = 331	Lotul II PR n = 13
CIC(PEG-2,5%) (u.d.o.)	17,0 $\pm$ 0,85	27,4 $\pm$ 1,03 $\circ$	11,4 $\pm$ 0,45 $\blacksquare$	20,9 $\pm$ 1,36 $\bullet$ $\square$
CIC(PEG-4,2%) (u.d.o.)	34,9 $\pm$ 1,56	58,4 $\pm$ 1,61 $\circ$	32,5 $\pm$ 0,89	58,7 $\pm$ 2,40 $\bullet$
CIC(PEG-8,0%) (u.d.o.)	383 $\pm$ 15,3	509 $\pm$ 15,7 $\circ$	272 $\pm$ 6,8 $\blacksquare$	372 $\pm$ 12,1 $\bullet$ $\square$

Notă: Diferențe statistic semnificative între loturile: $\circ$ – I și I PR; $\bullet$ – II și II PR; $\blacksquare$ – I și II; $\square$ – I PR și II PR.

Nivelul cel mai scăzut al markerului CD16 al celulelor NK s-a înregistrat în lotul I PR, mai scăzut comparativ cu lotul II PR ($p<0,01$), iar cel mai înalt titru al limfocitelor CD16 a fost în lotul II. În lotul I PR de studiu, titrul CD16 a fost mai mic, comparativ cu lotul I ($p<0,01$) (Tabelul 3.7).

Tabelul 3.7. Nivelurile unor indici ai rezistenței preimune în loturile de studiu

Indicii	Lotul I n = 81	Lotul I PR n = 39	Lotul II n = 331	Lotul II PR n = 13
CD16 (%)	14,7±0,49	12,7±0,29○	15,1±0,20	14,3±0,38□
AHTC (CH ₅₀)	47,7±0,51	45,6±0,44○	51,8±0,30■	48,2±0,51●□
AN (ln.titru)	1,8±0,05	1,6±0,09○	2,1±0,03■	1,8±0,10●□
VSH (mm/oră)	14,1±0,55	13,7±1,11	6,9±0,24■	11,5±1,32●

Notă: Diferențe statistic semnificative între loturile: ○ – I și I PR; ● – II și II PR; ■ – I și II; □ – I PR și II PR.

AHTC a avut cel mai scăzut nivel în lotul I PR, iar cel mai înalt în lotul II. În lotul II PR de studiu copiii au avut AHTC mai înaltă comparativ cu lotul I PR ($p<0,001$), însă mai scăzut comparativ cu lotul III ($p<0,01$). AHTC a fost mai scăzută în lotul I, comparativ cu lotul II ($p<0,001$) și în lotul I PR, comparativ cu lotul I ($p<0,01$).

Cel mai înalt titru al anticorpilor normali (AN) l-au avut copiii lotului II, iar cel mai scăzut cei din lotul I PR ($p<0,001$). La copiii lotului I PR, titrul anticorpilor normali a fost mai scăzut și decât la copiii lotului II PR ($p<0,05$).

VSH cea mai înaltă s-a observat la copiii lotului I, iar cea mai scăzută – la cei din lotul II, cu diferențe statistic semnificative la nivelul $p<0,001$. La copiii lotului II PR, VSH a avut valori veridice mai mari decât cele determinate în lotul II.

Capacitatea fagocitară a neutrofilelor, conform datelor testului NBT, a fost mai suprimată la copiii lotului I PR, comparativ cu cei din loturile I și II PR ($p<0,001$) și din loturile I PR și II ($p<0,01$). O diferență s-a stabilit între indicii determinați în loturile II PR și II de studiu ($p<0,001$) și în loturile I și II ($p<0,001$).

Numărul neutrofilelor fagocitante (NF) s-a micșorat cel mai mult la copiii lotului I PR, comparativ cu cei din lotul I și II PR (pentru ambele cazuri $p<0,01$), înregistrând cele mai mari valori în lotul II (diferențe cu lotul II PR, $p<0,001$ și lotul I, $p<0,001$).

Activitatea funcțională a neutrofilelor, apreciată după indicele fagocitar (IF), a fost cea mai afectată la copiii din lotul I PR, comparativ cu cei din loturile II și II PR (pentru ambele cazuri $p<0,01$), și mai puțin afectată comparativ cu cei din lotul I ($p<0,001$).

Nivelul eozinofilelor la copiii lotului I PR a fost mai înalt (fără veridicitate statistică), comparativ cu cei din lotul I. Patologia reumatoidă în caz de amigdalită cronică a dus la majorarea în continuare a nivelului eozinofilelor (diferențele între loturile I și I PR $p<0,001$ și,

de asemenea, între loturile II și II PR, $p<0,01$). IgE a fost mai crescut la copiii lotului II, decât la cei din lotul I (fără veridicitate statistică). Patologia reumatoidă în amigdalita cronică a dus la creșterea acestei imunoglobuline (deosebiri la nivelul $p<0,001$ între loturile I și I PR și la nivelul $p<0,01$ între loturile II și II PR).

Valorile indicelui de imunoreglare CD4/CD8 la copiii loturilor II și II PR au fost mai ridicate comparativ cu cei din loturile I și I PR (diferențe între indicii loturilor I și III la nivelul $p<0,001$, iar între indicii loturilor I PR și II PR - $p<0,01$).

Cel mai înalt nivel al ANAcombi s-a înregistrat la copiii din lotul I PR comparativ cu cei din lotul I ($p<0,001$). Diferențe s-au stabilit și între nivelurile de ANAcombi din loturile I PR și II PR de studiu ($p<0,001$).

Nivelul ASL-O a fost cel mai crescut la copiii lotului I, ceva mai scăzut la cei din lotul I PR și cel mai scăzut în loturile II și II PR. Diferențele între indicii din loturile I și II au fost la nivelul $p<0,001$, iar între indicii din loturile I PR și II PR la nivelul $p<0,01$ (Tabelul 3.8).

Tabelul 3.8. Nivelurile unor factori specifici ai imunității în loturile de studiu

Indicii	Lotul I n=81	Lotul I PR n=39	Lotul II n=331	Lotul II PR n=13
ASL-O (UI/ml)	359±26,8	304±32,1	119±10,6■	146±45,1□
PCR (mg/dl)	3,7±0,84	23,9±10,6	1,4±0,28	6,4±3,77
FR (UI/ml)	2,2±0,46	13,2±2,27○	0,3±0,09■	2,0±1,53□

Notă: Diferențe statistic semnificative între loturile: ○ – I și I PR; ● – II și II PR; ■ – I și II; □ – I PR și II PR.

Nivelul cel mai înalt al PCR l-au avut copiii din lotul I PR, ceva mai scăzut a fost acesta la cei din lotul II PR și cel mai scăzut a fost nivelul PCR la copiii din lotul II. La copiii din lotul I, titrul PCR a fost mai crescut decât la cei din lotul II ($p<0,01$).

FR a avut cele mai înalte valori la copiii din lotul I PR (între lotul I și I PR, $p<0,001$, între lotul I și II, $p<0,001$, între lotul I PR și II PR, $p<0,001$).

Cel mai înalt nivel de sensibilizare al limfocitelor T la antigenii streptococici s-a înregistrat la copiii din loturile I PR și I, iar cel mai scăzut – la cei din lotul II ($p<0,001$).

Nivelul limfocitelor a fost cel mai înalt la copiii din lotul II ($p<0,001$ comparativ cu cei din lotul I. Cel mai scăzut nivel al limfocitelor a fost la copiii din lotul I PR, acesta fiind și cel mai scăzut comparativ cu copiii din lotul II PR ($p<0,001$). Diferențe s-au obținut între indicii copiilor din loturile I și I PR ($p<0,001$), și II și II PR ($p<0,001$).

Activitatea funcțională a limfocitelor T după datele testului TTBL+PHA a fost cea mai înaltă la copiii din lotul II ($p<0,001$ comparativ cu cei din lotul I). La copiii din lotul I PR activitatea funcțională a limfocitelor T a fost cea mai suprimată și, respectiv, a fost veridic mai

scăzută decât la copiii din lotul II PR ($p<0,001$). S-a stabilit o diferență între indicii copiilor din loturile I și I PR ($p<0,01$), și II și II PR ($p<0,001$).

Copiii din lotul II au avut cel mai crescut nivel al CD3 ($p<0,001$ comparativ cu copiii din lotul I). Cel mai scăzut nivel al CD3 l-au avut copiii din lotul I PR. Diferențe au fost consemnate între indicii copiilor din loturile I și I PR ($p<0,001$), și II și II PR ($p<0,001$). În mod similar, cel mai înalt nivel al CD4 l-au avut copiii din lotul II, iar cel mai scăzut cei din lotul I PR, însă aceste rezultate nu au atins nivelul autenticității statistice. Limfocitele CD8 au avut veridic cele mai înalte niveluri la copiii din lotul I PR ($p<0,001$), comparativ cu cei din lotul II PR. Diferențe au fost stabilite între indicii copiilor din loturile I și I PR ($p<0,05$), și II și II PR ($p<0,001$).

Nivelul limfocitelor CD20 a fost cel mai înalt la copii din lotul I PR, comparativ cu cei din lotul II PR ($p<0,05$), iar cel mai scăzut în lotul II, comparativ cu lotul I ($p<0,001$) și lotul II PR ($p<0,001$). Nivelul IgG a fost cel mai crescut în lotul I PR, comparativ cu lotul I ($p<0,001$), iar cel mai scăzut în lotul II, comparativ cu lotul I ($p<0,001$ în toate cazurile) și lotul II PR ($p<0,001$). Cel mai înalt nivel al IgA s-a determinat la copiii lotului II PR, comparativ cu cei din lotul I, iar cel mai scăzut - la copiii lotului II. Nivelul IgM a fost mai crescut în lotul I PR, comparativ cu lotul I ($p<0,001$), și în lotul II PR, comparativ cu lotul II ($p<0,001$) (Tabelul 3.9).

Tabelul 3.9. Nivelurile indicilor cantitativi și funcționali ai limfocitelor CD20 în loturile de studiu

Indicii	Lotul I n = 81	Lotul I PR n = 39	Lotul II n = 331	Lotul II PR n = 13
CD20 (%)	11,9±0,39	12,3±0,25	9,2±0,16■	11,2±0,34●□
IgG (g/l)	13,9±0,48	16,5±0,30○	11,5±0,18■	15,6±0,49●
IgA (g/l)	1,6±0,09	1,6±0,11	1,4±0,04	1,9±0,18●
IgM (g/l)	1,3±0,06	1,7±0,05○	1,3±0,02	1,6±0,10●

Notă: Diferențe statistic semnificative între loturile: ○ – I și I PR; ● – II și II PR; ■ – I și II; □ – I PR și II PR.

Cel mai înalt titru al TNF- α l-au avut copiii din lotul I PR, comparativ cu cei din lotul II PR ($p<0,001$) și din lotul I ($p<0,05$). Titrul TNF- α cel mai scăzut s-a determinat la copiii din lotul II PR, comparativ cu cei din lotul II ($p<0,01$) și cei din lotul I PR ($p<0,001$). S-a stabilit o diferență între valorile titrului TNF- α la copiii din loturile I și II ($p<0,01$). Titrul IL-8 a fost cel mai crescut la copiii lotului I PR, comparativ cu cei din lotul II PR ($p<0,05$), și cei din lotul II, comparativ cu lotul I ($p<0,05$). Citokina IL-1 β , unul din principalii mediatori responsabili de dezvoltarea factorilor preimuni de protecție, a avut cel mai înalt titru în lotul I PR, mai scăzut în lotul II, și cel mai scăzut în lotul II PR (fără diferențe statistic autentice). Citokina IL-4 a înregistrat cel mai înalt titru la copiii din lotul I, comparativ cu cei din lotul II ($p<0,001$) și din lotul I PR ($p<0,001$), iar cel mai scăzut la copiii din lotul II PR, comparativ cu cei din lotul II ($p<0,01$).

3.4. Caracteristica imunologică la copiii cu diverse forme de amigdalită cronică în funcție de vârstă

Structura și funcțiile sistemului imunitar uman se formează pas cu pas, de la naștere și până la sfârșitul pubertății, parcurgând perioade critice, cu risc maxim de instalare a patologiei infecțioase din cauza imperfecțiunii sistemului imunitar în devenire. De aceea, aceste etape trebuie luate în considerare la evaluarea stării de sănătate, la elaborarea programelor profilactice și la prescrierea tratamentului în caz de proces patologic.

În funcție de vârstă, copiii din lotul de bază au fost divizați în IV grupe de studiu: 174 copii cu vârsta de 1-5 ani (grupa I); 131 copii - vârsta 6-10 ani (grupa II); 77 copii - vârsta 11-14 ani (grupa III) și 82 adolescenți și tineri - vârsta 15-18 ani (grupa IV). Ca lot de control, în studiu au fost incluși 115 copii sănătoși: 31 copii cu vârsta de 1-5 ani; 37 copii - vârsta 6-10 ani; 22 copii - vârsta 11-14 ani; 25 adolescenți și tineri - vârsta 15-18 ani.

Nivelul CIC (PEG-8,0 %) a fost cel mai scăzut la copiii cu vârsta cea mai mică - 1-5 ani, iar maxim la adolescenții și tinerii de 15-18 ani. Aceste niveluri de CIC au fost mai mari la copiii bolnavi, comparativ cu cei sănătoși (de la $p < 0,01$ până la $p < 0,001$) (Tabelul 3.10).

Tabelul 3.10. Nivelurile complexelor imune circulante în grupele de studiu

Indicii		Grupa I	Grupa II	Grupa III	Grupa IV
		1-5 ani n - 174	6-10 ani n - 131	11-14 ani n - 77	15 – 18 ani n – 82
CIC (PEG-2,5%) (u.d.o.)	bolnavi sănătoși	11,1±0,59 3,5±0,27*	12,4±0,72◇ 5,3±0,46*	17,0±0,99●□ 7,1±0,74*	19,8±1,10■ 8,3±1,12*
CIC (PEG-4,2%) (u.d.o.)	bolnavi sănătoși	30,8±1,06○ 18,7±0,68*	34,7±1,49◇ 23,9±0,91*	40,8±2,06●□ 27,1±1,46*	43,6±2,00■ 32,0±1,57*
CIC (PEG-8,0%) (u.d.o.)	bolnavi sănătoși	264±9,69○ 86±2,55*	299±11,6◇ 118±4,22*	368±15,9●□ 132±7,02*	386±14,1■ 154±8,9*

Notă: Diferențe statistic semnificative între grupe: ○ – I și II; ● – I și III; ■ – I și IV; □ – II și III; ◇ – II și IV; ◆ – III și IV; * - copiii bolnavi și copiii sănătoși în grupele de studiu.

Nivelurile limfocitelor CD16 au fost cele mai mari la copiii cei mai mici (grupele de studiu I și II). Cu înaintarea în vârstă a copiilor, nivelurile limfocitelor CD16 au descrescut treptat și constant (de la $p < 0,05$ până la $p < 0,001$), atingând cotele minime la copiii de vârstă mai mare (grupele III și IV). Nivelurile killerilor naturali în grupele I, II și III nu s-au deosebit de cele ale copiilor sănătoși, iar în grupa IV acestea au fost mai scăzute decât la copiii sănătoși ($p < 0,01$).

Cea mai crescută AHTC au avut-o copiii din grupa I (1-5 ani), dar care nu s-a deosebit de cea a copiilor sănătoși. AHTC a fost mai scăzută comparativ cu copiii sănătoși în grupele II, III și IV. AHTC la copiii sănătoși s-a majorat constant de la grupa I la grupa IV, prin urmare s-au

intensificat manifestările unei carențe de activitate hemolitică a complementului, care au atins nivelurile maxime la categoriile de vârstă mai mare.

Nivelurile AN la copiii bolnavi au scăzut treptat și constant de la grupa I la grupa IV, iar carența de AN, comparativ cu norma de vârstă, a crescut constant, atingând valorile cele mai mari la copiii din grupa IV.

VSH la copiii sănătoși a avut aproximativ aceleași niveluri, iar la copiii bolnavi a crescut treptat și constant de la o categorie de vârstă la alta, cu diferențe între indicii copiilor sănătoși și bolnavi în toate grupele de studiu (de la $p < 0,05$ până la $p < 0,001$).

Cele mai înalte valori ale testului NBT s-au înregistrat la copiii de vârstă cea mai mică (grupele I și II). De la o categorie de vârstă de alta, valorile testului NBT s-au diminuat, atingând nivelurile cele mai scăzute la copiii de vârstă mai mare (grupele III și IV). Diferențele pentru nivelurile valorice ale testului NBT între copiii sănătoși și cei bolnavi au fost la nivelul $p < 0,001$ pentru grupele I și II și la nivelul $p < 0,01$ pentru grupele III și IV. Prin urmare, indicii testului NBT la copiii de vârstă mică (grupele I și II) sunt activați, iar la copiii de vârstă mai mare (grupele III și IV) suprimați.

Copiii grupelor I și II au avut cele mai înalte niveluri ale NF. De la grupă la grupă, nivelurile acestui indice au scăzut treptat și constant, atingând cotele minime la copiii mai mari (grupele III și IV). Diferențele între valorile NF la copiii sănătoși și cei bolnavi au fost la nivelul de la $p < 0,05$ până la $p < 0,001$, în funcție de perechile de grupe comparate.

IF a înregistrat cele mai înalte niveluri la copiii cei mai mici. Nivelurile acestui indice au descrescut treptat și constant de la o grupă la alta, atingând cele mai scăzute niveluri la copiii mai mari (grupele III și IV). Diferențele între copiii sănătoși și cei bolnavi, de asemenea, au fost de la $p < 0,05$ până la $p < 0,001$, în funcție de perechile de grupe comparate.

Cel mai înalt nivel al IgE s-a înregistrat la copiii din grupa II ($p < 0,05$ între grupele I și II). În toate grupele de studiu, acest indice a fost mai crescut la copiii bolnavi decât la cei sănătoși ($p < 0,001$ în toate cazurile). Cele mai crescute valori ale indicelui de imunoreglare (CD4/CD8) le-au avut copiii din grupa II ($p < 0,05$ între grupele I și II). Totodată, în toate grupele de studiu indicele de imunoreglare a avut valorile mai înalte la copiii bolnavi, în raport cu cei sănătoși (de la $p < 0,05$ până la $p < 0,001$, în funcție de perechile de grupe comparate).

ANACombi au fost cei mai scăzuți la copiii de vârstă mai mică, crescând treptat și constant de la o categorie de vârstă la alta și atingând nivelul maxim la copiii mai mari. ANACombi la copiii sănătoși de asemenea, odată cu creșterea în vârstă, și-au crescut nivelurile, însă la toate categoriile de vârstă acesta a fost mai înalt la copiii bolnavi în raport cu cei sănătoși ($p < 0,001$ în toate grupele).

Cel mai scăzut nivel al ASL-O l-au avut copiii de vârstă mai mică. Treptat acest indice a crescut veridic constant de la o categorie de vârstă la alta, atingând nivelul cel mai înalt la copiii mai mari. Nivelurile ASL-O la copiii sănătoși, de asemenea, au crescut de la grupă la grupă, însă la toate categoriile de vârstă acestea au fost mai înalte la copiii bolnavi în raport cu cei sănătoși ($p<0,001$ în toate cazurile) (Tabelul 3.11).

Tabelul 3.11. Nivelurile unor indici specifici ai imunității (ASL-O, PCR și FR) în grupele de studiu

Indicii		Grupa I	Grupa II	Grupa III	Grupa IV
		1-5 ani n -174	6-10 ani n -131	11-14 ani n - 77	15 – 18 ani n – 82
ASL-O (UI/ml)	bolnavi sănătoși	87±12,9 5,5±1,19*	196±20,5○ 13,3±5,52*	249±25,9● 11,5±2,97*	251±25,0■ 17,1±3,53*
PCR (mg/dl)	bolnavi sănătoși	1,3±0,36 0,8±0,38	2,4±0,59 0,9±0,37*	4,4±1,42● 1,1±0,55*	6,5±2,10■ 1,2±0,41*
FR (UI/ml)	bolnavi sănătoși	0,3±0,14 0,9±0,46	0,8±0,21 1,1±0,46	3,7±0,91●□ 1,2±0,52*	4,5±1,08■◇ 1,3±0,56*

Notă: Diferențe statistic semnificative între grupe: ○ – I și II; ● – I și III; ■ – I și IV; □ – II și III; ◇ – II și IV; ◆ – III și IV; * - copiii bolnavi și copiii sănătoși în grupele de studiu.

Cel mai scăzut nivel al PCR l-au avut copiii din categoria de vârstă mai mică. Nivelurile PCR au crescut constant de la o categorie de vârstă la alta, cotele maxime fiind atinse la copiii mai mari. Nivelurile PCR la copiii sănătoși s-au mărit cu înaintarea în vârstă, însă la toate categoriile de vârstă (cu excepția grupei I) acestea au fost mai mari la copiii bolnavi, comparativ cu cei sănătoși ($p<0,05$ în toate grupele).

FR a avut cele mai scăzute valori, de asemenea, la copiii de vârstă mai mică. Crescând de la o categorie de vârstă la alta, acest indice a atins cel mai înalt nivel la copiii mai mari. La copiii sănătoși, de la o categorie de vârstă la alta, nivelurile FR au crescut. La copiii bolnavi de vârstă mai mare, FR a fost mai înalt comparativ cu copiii sănătoși ($p<0,05$ în toate grupele) de aceeași vârstă.

Sensibilizarea limfocitelor T la antigenii streptococului a fost mai slab exprimată la copiii de vârstă mai mică, aceasta intensificându-se cu înaintarea în vârstă și atingând valori maxime la copiii de vârstă cea mai mare incluși în studiu (grupa IV). La copiii sănătoși, sensibilizarea la antigenii streptococici, de asemenea, a fost cea mai slab exprimată la copiii mici, nivelurile maxime fiind atinse la copiii de vârstă mai mare (diferențele între grupele I și II la nivelul $p<0,001$). Datele sensibilizării limfocitelor T la antigenii streptococici între copiii sănătoși și cei bolnavi în fiecare din grupele studiate s-au deosebit (de la $p<0,05$ la $p<0,001$ în funcție de perechile de grupe comparate) (Tabelul 3.12).

Tabelul 3.12. Nivelurile sensibilizării limfocitelor T la antigenii streptococici, stafilococici și pneumococici în grupele de studiu

Indicii		Grupa I	Grupa II	Grupa III	Grupa IV
		1-5 ani n = 174	6-10 ani n = 131	11-14 ani n = 77	15 – 18 ani n = 82
TTBL-streptococ (%)	bolnavi sănătoși	2,5±0,10 0,9±0,10*	3,4±0,15○ 1,0±0,10*	3,9±0,18●□ 1,5±0,15*	4,2±0,16■◇ 2,0±0,20*
TTBL-stafilococ (%)	bolnavi sănătoși	2,1±0,06 1,3±0,09*	2,4±0,09○ 1,5±0,10*	2,8±0,10●□ 1,6±0,13*	2,8±0,09■◇ 2,1±0,12*
TTBL-pneumococ (%)	bolnavi sănătoși	0,7±0,04 0,3±0,04*	1,0±0,06○ 0,3±0,04*	1,2±0,07● 0,4±0,04*	1,4±0,07■◇ 0,4±0,05*

Notă: Diferențe statistic semnificative între grupe: ○ – I și II; ● – I și III; ■ – I și IV; □ – II și III; ◇ – II și IV; ◆ – III și IV; * - copiii bolnavi și copiii sănătoși în grupele de studiu.

TTBL+PHA, de asemenea, a fost cea mai înaltă la copiii cu vârsta cea mai mică. De la grupă la grupă aceasta a descrescut. Tabloul este similar cu cel observat în cazul copiilor sănătoși implicați în acest studiu: activitatea funcțională a limfocitelor T a fost cea mai scăzută la copiii mai mici, iar cea mai înaltă la copiii cei mai mari. TTBL+PHA între copiii sănătoși și cei bolnavi s-au deosebit în toate loturile de studiu ($p < 0,001$ în toate cazurile) (Tabelul 3.13).

Tabelul 3.13. Nivelurile indicilor cantitativi și funcționali ai limfocitelor T și subpopulațiilor lor în grupele de studiu

Indicii		Grupa I	Grupa II	Grupa III	Grupa IV
		1-5 ani n = 174	6-10 ani n = 131	11-14 ani n = 77	15 – 18 ani n = 82
Limfocite T (%)	bolnavi sănătoși	36,9±0,32 50,7±1,07*	33,6±0,32○◇ 44,9±0,84*	29,9±0,44●□ 35,2±1,32*	28,4±0,42■◆ 34,5±0,64*
TTBL+PHA (%)	bolnavi sănătoși	66,0±0,33 70,1±0,58*	60,0±0,45 73,8±0,59*	63,2±0,47●□ 74,8±0,90*	63,1±0,43■◇ 76,8±0,84*
CD3 (%)	bolnavi sănătoși	66,3±0,43 64,8±0,83	66,7±0,46 70,8±0,41*	63,0±0,56●□ 72,3±0,56*	63,2±0,50■◇ 73,3±0,73*
CD4 (%)	bolnavi sănătoși	41,9±0,34 42,9±0,42	42,6±0,41 45,2±0,49*	42,2±0,37 44,7±0,86*	42,2±0,35 42,7±0,69
CD8 (%)	bolnavi sănătoși	21,1±0,21 24,2±0,45*	20,8±0,29 24,9±0,49*	21,1±0,42 24,8±0,95*	20,8±0,36 23,9±0,58*

Notă: Diferențe statistic semnificative între grupe: ○ – I și II; ● – I și III; ■ – I și IV; □ – II și III; ◇ – II și IV; ◆ – III și IV; * - copiii bolnavi și copiii sănătoși în grupele de studiu.

Cele mai înalte niveluri ale limfocitelor CD3 s-au determinat la copiii cei mai mici. De la grupă la grupă acestea s-au micșorat treptat și constant, atingând nivelurile minime la cei mai mari copii. În ceea ce privește copiii sănătoși, nivelurile limfocitelor CD3 au fost cele mai mici la copiii de vârsta cea mai mică, atingând maxima la copiii cei mai mari. Nivelurile limfocitelor CD3 la copiii sănătoși și cei bolnavi s-au deosebit în toate grupele de studiu ($p < 0,001$ în toate cazurile). Nivelurile limfocitelor CD4 au fost aproximativ aceleași între toate grupele de studiu. Nivelurile limfocitelor CD4 la copiii sănătoși s-au caracterizat printr-o creștere în grupele II și

III în raport cu grupele I și IV ($p < 0,05$ în toate cazurile). Datele nivelului limfocitelor CD4 la copiii sănătoși și cei bolnavi au demonstrat o descreștere a acestora la copiii bolnavi, comparativ cu cei sănătoși în grupele II și III ($p < 0,05$ în toate cazurile). Deosebiri între grupele de studiu nu s-au înregistrat nici pentru limfocitele CD8 atât în cazul copiilor bolnavi, cât și a celor sănătoși. Datele referitor la nivelurile limfocitelor CD8 la copiii sănătoși și cei bolnavi au demonstrat o descreștere a acestui indice la copiii bolnavi, comparativ cu cei sănătoși, în toate grupele de studiu ($p < 0,05$ în toate cazurile).

Pentru limfocitele CD20, cele mai scăzute niveluri s-au determinat, de asemenea, la copiii cei mai mici. Nivelurile limfocitelor CD20 au crescut treptat de la grupă la grupă, nivelurile cele mai ridicate fiind stabilite la categoria de vârstă cea mai mare. Pentru copiii sănătoși, nivelurile limfocitelor CD20 la fel au fost cele mai scăzute la copiii mai mici și cele mai înalte la vârstă cea mai mare. Nivelurile limfocitelor CD20 la copiii sănătoși și cei bolnavi s-au deosebit în toate grupele de studiu ($p < 0,001$ în toate cazurile). IgG a avut cele mai scăzute niveluri la copiii mai mici, crescând treptat de la o categorie de vârstă la alta. La copiii sănătoși, indicele dat, de asemenea, a crescut treptat, atingând nivelul maxim la copiii cu vârstă cea mai mare. Diferențele între nivelurile IgG la copiii sănătoși și cei bolnavi au fost în toate grupele de studiu (de la $p < 0,05$ până la $p < 0,001$). În mod analog au crescut treptat nivelurile IgA - de la copiii cei mai mici la cei mai mari incluși în studiu. Același tablou s-a observat și la copiii sănătoși: nivelurile IgA s-au mărit treptat cu înaintarea în vârstă, atingând maxima valorică la copiii cei mai mari incluși în studiu (diferențele între grupele I și IV la nivelul $p < 0,001$). Nivelurile IgG la copiii sănătoși și cei bolnavi s-au deosebit în toate grupele de studiu ($p < 0,001$ în toate cazurile analizate). Cele mai scăzute niveluri ale IgM s-au înregistrat la copiii de vârstă cea mai mică, iar cele mai ridicate la copiii de vârstă cea mai mare. În cazul copiilor sănătoși, cele mai scăzute niveluri ale IgM le-au avut la fel copiii cei mai mici, iar cele mai ridicate determinându-se la copiii cei mai mari. Nivelurile IgM între copiii sănătoși și cei bolnavi s-au deosebit în toate grupele de studiu ($p < 0,001$ în toate cazurile analizate).

În cazul copiilor bolnavi titrele cele mai scăzute ale TNF- α le-au avut copiii de vârstă cea mai mică, iar cele mai crescute copiii de vârstă cea mai mare. La copiii sănătoși, titrele TNF- α , de asemenea, au fost cele mai scăzute la copiii de vârstă cea mai mică și cele mai crescute la cei de vârstă cea mai mare. Titrele TNF- α la copiii sănătoși și la cei bolnavi s-au deosebit în toate grupele de studiu ($p < 0,001$). Cele mai scăzute titre ale IL-8 le-au avut copiii bolnavi de vârstă cea mai mică. Treptat, de la o grupă la alta, acest indice a crescut constant. Dinamica IL-8 în funcție de vârstă la copiii sănătoși a purtat același caracter - cele mai mici titre s-au înregistrat la copiii cei mai mici, iar cele mai ridicate la copiii cei mai mari. Titrele IL-8 la copiii sănătoși și cei bolnavi s-au deosebit în toate grupele de studiu ($p < 0,001$ în toate cazurile analizate). Titrele IL-

1β de asemenea s-au majorat treptat, de la o grupă la alta. În mod analog s-au modificat, în funcție de vârstă, titrele IL-1β la copiii sănătoși. Titrele IL-1β la copiii sănătoși și cei bolnavi s-au deosebit veridic în toate grupele de studiu ($p < 0,001$ în toate cazurile analizate). Titrele IL-4, care au fost cele mai scăzute la copiii cei mai mici incluși în studiu, au crescut treptat de la o categorie de vârstă la alta. În mod analog s-au modificat, în funcție de vârstă, titrele IL-4 la copiii sănătoși. Titrele IL-4 la copiii sănătoși și cei bolnavi s-au deosebit în toate grupele de studiu ($p < 0,001$ în toate cazurile analizate).

3.5. Diagnosticul diferențiat al formelor de amigdalită cronică de etiologie streptococică la copii (Brevet de invenție 805Y)

Sistemul imunitar se dezvoltă la copii o dată cu creșterea și se definitivează la vârsta de 14-16 ani. În dezvoltarea lui se disting câteva perioade critice, consemnate de diferențe în parametrii indicilor imuni. În legătură cu acest fapt este necesar la interpretarea rezultatelor cercetărilor imunologice, să reieșim din normele concrete a categoriilor de vârstă, și nu din normele medii de vârstă.

Conform cercetărilor, metoda propusă de noi a inclus examenul clinic și paraclinic cu stabilirea următorilor indici: indicele individual a formării de anticorpi la antigenul de streptococ a bolnavului (IIFA), indicele individual a sensibilității celulare a bolnavului la antigenul streptococic (IISB), indicele al normei fiziologice a antistreptolizinei-O după categoriile de vârstă (INACV), indicele al normei fiziologice a sensibilității celulare după categoriile de vârstă (INSCV), apoi se calculează nivelul de deviere (ND), conform formulei:

$$ND = \frac{IIFA}{INACV} + \frac{IISB}{INSCV},$$

unde: INACV- valori absolute, care constituie 5,12 pentru copiii de 1-5 ani; 6,97 pentru copiii de 6-10 ani; 10,5 pentru copiii de 11-14 ani și 14,5 pentru copiii de 15-18 ani.

INSCV- UI/ml, care constituie 0,76 pentru copiii de 1-5 ani; 0,89 pentru copiii de 6-10 ani; 1,26 pentru copiii de 11-14 ani și 1,93 pentru copiii de 15-18 ani.

Avantajele și noutatea metodei propuse de către noi constă stabilirea indicilor imunologici umorali și celulari și a devierilor lor de la normă în funcție de vârsta pacientului. Aceasta ne va ajuta să stabilim mai precis forma amigdalitei cronice la copil.

În Tabelul 3.14 sunt reflectați indicii medii normali ai sensibilității celulare și ai formării de anticorpi la antigenul de streptococ în funcție de grupa de vârstă, iar în Tabelul 3.15, indicii nivelului diagnostic la copiii cu diferite forme de amigdalită cronică pe grupe de vârstă.

Tabelul 3.14. Indicii medii normali ai sensibilității celulare și ai formării de anticorpi la antigenul streptococic în funcție de grupa de vârstă

Grupe de vârstă (ani)	Sensibilitatea celulară la antigenul de streptococ (INSCV), %	Formarea de anticorpi la antigenul de streptococ (INACV), un/ml
1-5	0,76	5,12
6-10	0,89	6,97
11-14	1,26	10,5
15-18	1,93	14,5

Tabelul 3.15. Indicii nivelului diagnostic la copiii cu diferite forme de amigdalită cronică pe grupe de vârstă

Grupe de vârstă (ani)		Sănătoși	Amigdalită cronică	
			compensată	Decompensată
		Lotul I	Lotul II	Lotul III
Total copii incluși în studiu	ND	2,0±0,16 (n=99)	14,6±1,83 (n=155)	32,2±5,71(n=41)
1-5 ani	ND	1,9±0,28 (n=22)	6,5±2,06 (n=49)	48,5±19,08(n=7)
6-10 ani	ND	2,0±0,24 (n=28)	22,4±4,21(n=54)	46,2±8,66(n=14)
11-14 ani	ND	2,0±0,34 (n=15)	17,7±4,15 (n=21)	35,9±7,27(n=8)
15 și mai sus	ND	2,0±0,35 (n=36)	9,0±1,20 (n=33)	17,2±1,99(n=12)

În cazul în care la copiii de 1-5 ani, ND este mai mare de 48,5 se diagnostichează forma decompensată a amigdalitei cronice, iar când este mai mic - cea compensată. Dacă la copiii de 6-10 ani, ND este mai mare de 46,2 se diagnostichează forma decompensată, iar când este mai mic - forma compensată. Dacă la copiii de 11-14 ani, ND este mai mare de 35,9, se diagnostichează forma decompensată, iar când este mai mic - forma compensată. În caz de ND mai mare de 17,2 la copiii 15-18 ani, se diagnostichează forma decompensată, la ND mai mic - forma compensată.

3.6. Metodă de determinare a gradului de intoxicație endogenă la copiii cu amigdalită cronică (Brevet de invenție 963Y)

Au fost investigați 108 copii sănătoși de diferite vârste și gen (Lotul I) și 107 copii de diferite vârste și gen, dintre care 29 cu amigdalită cronică compensată (Lotul II), 39 cu amigdalită cronică decompensată (Lotul III) și 39 cu amigdalită cronică decompensată complicată cu patologie reumatoidă (Lotul IV).

Concentrația CIC (Tabelul 3.16) cu masă moleculară mare (PEG-2,5 %), care manifestă toxicitate mică, a fost la același nivel la copiii sănătoși și la copiii lotului II, iar la copiii loturilor III și IV mai mare comparativ cu cei sănătoși ($p < 0,001$ în ambele cazuri).

Concentrația CIC cu masă moleculară medie (PEG-4,2 %), care manifestă toxicitate medie, a fost la același nivel la copiii sănătoși și la cei din lotul II, iar la copiii din loturile III și IV mai mare comparativ cu cei sănătoși ($p < 0,05$ și corespunzător $p < 0,001$). Cea mai mică concentrație a acestor CIC a fost la copiii din lotul II. Mai mare, însă nesemnificativ,

comparativ cu lotul II, a fost la copiii din lotul III, și semnificativ mai mare comparativ cu loturile II și III s-a constatat în lotul IV ($p < 0,001$ în ambele cazuri).

Tabelul 3.16. Indicatorii ($M \pm m$) investigațiilor copiilor cu diferite forme de amigdalită cronică

Indicii	Sănătoși	Amigdalită cronică compensată	Amigdalită cronică decompensată	Amigdalită cronică decompensată complicată cu patologie reumatoidă
	Lotul I	Lotul II	Lotul III	Lotul IV
CIC(PEG-2,5%) (un. conv.)	$6,3 \pm 0,33$	$8,0 \pm 1,08 \diamond \circ$	$18,3 \pm 1,42 \square$	$27,4 \pm 1,03 \square \bullet$
CIC(PEG-4,2%) (un. conv.)	$27,3 \pm 2,69$	$31,6 \pm 3,13 \diamond$	$36,0 \pm 2,43 \square$	$58,4 \pm 1,61 \square \bullet$
CIC(PEG-8,0%) (un. conv.)	$121 \pm 3,2$	$190 \pm 17,8 \square \diamond \circ$	$408 \pm 25,2 \square$	$559 \pm 16,3 \square \bullet$
CTT (un. conv.)		$2,82 \pm 0,276 \diamond \circ$	$5,04 \pm 0,298$	$5,77 \pm 0,153 \bullet$

Notă: $\square$ – diferență semnificativă între sănătoși și bolnavi; $\circ$ – diferență semnificativă între loturile II și III; $\diamond$ - diferență semnificativă între loturile II și IV; $\bullet$ - diferență semnificativă între loturile III și IV.

Nivelurile CIC cu masă moleculară mică (PEG-8 %) și cu toxicitate înaltă, la copiii loturilor II, III și IV au fost mai înalte decât la cei sănătoși ($p < 0,001$ corespunzător). Cea mai mică concentrație a acestor CIC a fost la copiii din lotul II, mai mare comparativ cu lotul II a fost la cei din lotul III ($p < 0,001$) și semnificativ mai mare la copiii din lotul IV comparativ cu cei din loturile II și III ($p < 0,001$ în ambele cazuri).

Astfel la bolnavii mai gravi (loturile III și IV) s-a constatat majorarea concentrației celor trei fracții de complexe imune circulante, dovadă a unei intoxicații mai severe la acești bolnavi.

Nivelurile complexelor imune circulante cu masă moleculară medie (PEG-4,2 %) și toxicitate moderată valorile CTT (coeficientul total de toxicitate) se modificau în paralel, adică s-au înregistrat diferențe semnificative între loturile II și IV ($p < 0,001$) și între III și IV ($p < 0,001$).

Deosebiriile dintre cele trei loturi de bolnavi după cantitatea complexelor imune circulante cu masă moleculară mică (PEG-8 %) și cu masă moleculară mare (PEG-2,5 %) erau statistic veridice, după coeficientul total de toxicitate, diferențe semnificative s-au determinat între loturile II și III ($p < 0,001$), și între II și IV ($p < 0,001$). Între loturile III și IV modificări semnificative nu s-au determinat.

Coeficientul total de toxicitate a fost diferit semnificativ între loturile II și III ($p < 0,001$), II și IV ($p < 0,001$), și III și IV ($p < 0,05$).

Astfel s-a demonstrat că la copii mai grav bolnavi (loturile III și IV), conform coeficientului total de toxicitate se apreciază o creștere semnificativă a concentrației celor trei

fracții de complexe imune circulante, dovadă a unei intoxicații endogene mai severe la acești bolnavi.

4. TRATAMENTUL AMIGDALITEI CRONICE LA COPII

4.1. Caracteristica clinico-imunologică a eficienței tratamentului conservator complex cu imunostimulare locală (cu celule mononucleare autologe) al amigdalitei cronice compensate la copii

În prezent, o direcție prioritară în studierea tratamentului amigdalitei cronice la copii este considerată imunomodularea locală. Avantajele utilizării celulelor autologe sunt evidente: lipsa conflictului imun, reducerea la minim a riscului de transmitere a maladiilor hemotransmisibile, scurtarea duratei programelor de tratament și, nu mai puțin important, lipsa problemelor de ordin bioetic.

Studiul a inclus 64 de copii cu amigdalită cronică compensată care, în funcție de tipul tratamentului, au fost repartizați în două loturi de studiu egale. Lotul I de studiu, constituit din 32 de copii cu amigdalită cronică compensată, a beneficiat de tratament standard, suplimentat cu aplicarea locală de celule mononucleare autologe. Lotul II, constituit din 32 de copii similari, a beneficiat doar de tratament standardizat. Din lotul total de pacienți, cercetărilor clinico-imunologice au fost supuși câte 22 copii din fiecare lot.

Tratamentul terapeutic standardizat a inclus: înlăturarea focarului de infecție din amigdalele palatine prin spălarea lacunelor amigdalene cu soluție de nitrofuran 1:5000, badijonarea suprafeței amigdalelor palatine cu soluție Lugol, administrarea *per os* a desensibilizantului difenhidramină și a unui complex de vitamine.

Tratamentul imunomodulator local s-a efectuat prin infiltrarea în spațiul periamigdalian a celulelor mononucleare autologe activate, provenite din sângele venos al pacientului. Acestea au fost separate din eșantionul de sânge și apoi activate printr-o tehnologie originală, elaborată în Laboratorul de inginerie tisulară și culturi celulare al IP USMF „Nicolae Testemițanu” (separare în gradient de concentrație cu centrifugare, apoi cultivare pe mediu nutritiv special, timp de 5 zile, într-un incubator cu CO₂).

Analiza modificărilor survenite în expresia intoxicației endogene a demonstrat că până la tratament indicii acestei stări au fost la același nivel. Nivelurile CIC (PEG-2,5 %; PEG-4,2 %; PEG-8,0 %) la copiii lotului I au descrescut post-tratament. La copiii lotului II s-a observat doar o tendință de diminuare a acestora (Tabelul 4.1).

Tabelul 4.1. Nivelurile CIC în loturile de studiu până și după tratament

Indicii	Lotul I (tratament standard + celule mononucleare autologe), n=22		Lotul II (tratament standard), n= 22	
	Până la tratament	După tratament	Până la tratament	După tratament
CIC(PEG-2,5%) (u.d.o)	10,5±1,32	6,7±0,92■	11,1±1,36	10,0±0,83●
CIC(PEG-4,2%) (u.d.o)	27,1±2,77	19,2±1,51■	31,8±3,19	30,4±2,13●
CIC(PEG-8,0%) (u.d.o)	249±21,4	189±20,1■	274±31,7	266±20,4●

Notă: Diferențe statistic semnificative între loturile: ● – I și II după tratament; ■ – între indicii lotului I până și după tratament.

IgE după tratament a scăzut la copiii lotului I ($p<0,01$), la cei din lotul II observându-se doar o tendință de descreștere a acestui indice. Indicele de imunoreglare determinat din raportul CD4/CD8 în dinamica tratamentului - fără deosebiri între loturi. ANA-combi în urma tratamentului și-a diminuat nivelurile. Totuși, la copiii lotului II ANA-combi a rămas unul mai înalt comparativ cu cei din lotul I ($p<0,05$).

Sensibilizarea celulară specifică la antigenii streptococici, stafilococici, pneumococici până la tratament a avut niveluri aproape identice în ambele loturi de copii. În dinamica tratamentului, sensibilizarea limfocitelor T la antigenii streptococici, stafilococici, pneumococici și-a diminuat nivelul doar la copiii lotului I.

Numărul total al limfocitelor în ambele loturi de studiu până la tratament a fost aproximativ același. În dinamica tratamentului, nivelul lor s-a majorat la copiii din ambele loturi, mai semnificativ, însă la cei din lotul I. La fel și activitatea funcțională a limfocitelor (TTBL+PHA) a avut aproximativ aceleași niveluri până la tratament în ambelor loturi. După tratament, la copiii lotului I acest indice s-a majorat ($p<0,001$), iar la cei din lotul II s-a observat doar o tendință de creștere a activității funcționale a limfocitelor T.

Subpopulațiile limfocitare T (CD3) au avut aproximativ niveluri egale la copiii ambelor loturi până la tratament, crescând doar în dinamica tratamentului complex aplicat la cei din lotul I ($p<0,01$), la care s-a observat și o micșorare a nivelurilor subpopulațiilor T helperi (CD4) și T supresori (CD8).

Limfocitel B (CD20), până la tratament au înregistrat aproximativ aceleași niveluri în ambele loturi și după tratament s-au micșorat doar în lotul I ($p<0,01$). La copiii lotului II, post-tratament nivelul limfocitelor CD20 a prezentat o tendință de creștere și a fost mai înalt decât cotele valorice în lotul I ($p<0,001$). Titrele IgG post-tratament s-au micșorat doar la copiii lotului I ($p<0,05$).

Titrele citokinei proinflamatoare TNF- α , fără deosebiri concludente până la tratament între loturile de studiu, post-tratament au scăzut statistic numai la copiii lotului I ($p<0,05$). Pentru copiii lotului II au fost caracteristice doar tendințe de diminuare a titrelor acestei citokine proinflamatoare. O evoluție terapeutică asemănătoare s-a înregistrat și în cazul IL-8. Cu titrele

fără deosebiri veridice între loturi până la tratament, în dinamică IL-8 a descrescut doar la copiii lotului I ($p<0,01$). Titrul citokinei proinflamatoare - IL-1 β , la fel, fără deosebiri veridice în loturile de studiu până la tratament, după tratament a scăzut numai la copiii lotului I ($p<0,05$), iar la cei din lotul II, a continuat să crească. Citokina antiinflamatoare IL-4 până la tratament a avut niveluri aproape identice în ambele loturi de studiu. După tratament, concentrațiile IL-4 s-au mărit în lotul I ($p<0,001$), în comparație cu lotul II ($p<0,05$) (Tabelul 4.2).

Tabelul 4.2. Titrele unor citokine în loturile de studiu până și după tratament

Indicii	Lotul I (tratament standard + celule mononucleare autologe), n=22		Lotul II (tratament standard), n= 22	
	Până la tratament	După tratament	Până la tratament	După tratament
TNF- α (pg/ml)	1,8 $\pm$ 0,23	1,2 $\pm$ 0,13■	1,9 $\pm$ 0,26	1,4 $\pm$ 0,17
IL-8 (pg/ml)	114 $\pm$ 22,6	46 $\pm$ 10,0■	138 $\pm$ 32,6	107 $\pm$ 25,7●
IL-1 β (ng/ml)	140 $\pm$ 38,7	51 $\pm$ 14,6■	152 $\pm$ 40,5	198 $\pm$ 28,5
IL-4 (pg/ml)	12,2 $\pm$ 1,93	22,8 $\pm$ 1,85■	10,9 $\pm$ 1,89	16,5 $\pm$ 1,93□●

Notă: Diferențe statistic semnificative dintre loturile: ○ – I și II până la tratament; ● – I și II după tratament; ■ – între indicii lotului I până și după tratament; □ – între indicii lotului II până și după tratament.

Numărul infecțiilor respiratorii acute (IRA) pe parcursul anului în ambele loturi de copii, până la indicarea tratamentului, a fost aproximativ egal.

După efectuarea tratamentului conservator complex copiilor din lotul I, numărul IRA pe parcursul unui an a scăzut ($p<0,001$). O evoluție clinică pozitivă în catamneză s-a apreciat la toți copiii acestui lot, fiind caracterizată prin: micșorarea în volum a amigdalelor palatine și lipsa maselor cazeoase în lacune, scăderea numărului de IRA până la 1-2 cazuri pe parcursul unui an. În lotul II, de asemenea a scăzut numărul de IRA, dar nu așa semnificativ ca în lotul I. Ca rezultat, numărul de IRA după tratamentul efectuat a rămas mai înalt la copiii lotului I, comparativ cu cei din lotul I ($p<0,001$) (Tabelul 4.3).

Tabelul 4.3. Numărul infecțiilor respiratorii acute ale căilor respiratorii superioare și administrării antibioticelor pe parcursul anilor

Indicii	Lotul I (tratament standard+celule mononucleare autologe), n=32		Lotul II (tratament standard), n= 32	
	Până la tratament	După tratament	Până la tratament	După tratament
Pe parcursul primului an după tratament				
IRA (c.a.)	7,8 $\pm$ 0,24	1,2 $\pm$ 0,24■	7,4 $\pm$ 0,25	3,6 $\pm$ 0,27□●
Antibiot terapie (c.a.)	5,8 $\pm$ 0,22	0,5 $\pm$ 0,15■	5,1 $\pm$ 0,19	2,4 $\pm$ 0,27□●
Pe parcursul anului doi după tratament				
Indicii	Lotul I (tratament standard+celule mononucleare autologe), n=28		Lotul II (tratament standard), n= 28	
	Până la tratament	După tratament	Până la tratament	După tratament
IRA (c.a.)	7,8 $\pm$ 0,24	0,9 $\pm$ 0,03■	7,4 $\pm$ 0,25	3,9 $\pm$ 0,21□●
Antibiot terapie (c.a.)	5,8 $\pm$ 0,22	0,3 $\pm$ 0,09■	5,1 $\pm$ 0,19	2,7 $\pm$ 0,30□●

Notă: (c.a.) - cazuri pe parcursul unui an. Diferențe statistic semnificative între loturile: ● – I și II după tratament; ■ – între indicii lotului I până și după tratament; □ – între indicii lotului II până și după tratament.

După efectuarea tratamentului, numărul de antibioterapii a scăzut în ambele loturi de copii ($p<0,001$). Totuși, numărul de indicații a antibioterapiei la copiii din lotul II a fost mai mare în comparație cu lotul I ($p<0,001$).

Pe parcursul anului doi după tratament, numărul de IRA și antibioterapii a continuat să scadă la copiii lotului I, mărindu-se neesențial la copiii lotului II.

4.2. Vaccinoterapia în tratamentul conservator complex al amigdalitei cronice compensate la copii

Studiul clinic a inclus 68 de copii cu amigdalită cronică compensată care, în funcție de tipul tratamentului, au fost repartizați în două loturi de studiu: lotul de bază - 34 copii cu amigdalită cronică supuși tratamentului imunomodulator cu vaccinul „SynflorixTM” concomitent cu terapia conservatoare standard; lotul de control - 34 copii cu amigdalită cronică tratați ambulator conform schemei terapeutice standard. Cercetărilor clinico-imunologice au fost supuși câte 24 copii din fiecare lot.

Vaccinul „SynflorixTM”, care în 1 doză de 0,5 ml conține 10 serotipuri de polizaharidă pneumococică, s-a administrat intramuscular, în mușchiul deltoid al brațului copilului, într-o singură doză.

Nivelurile CIC (PEG-8,0 %) după tratament au descrescut veridic numai la copiii lotului de bază ($p<0,01$), la cei din lotul de control înregistrându-se doar o tendință de diminuare a acestui indice (Tabelul 4.4).

Tabelul 4.4. Nivelurile CIC în loturile de studiu până și după tratament

Indicii	Lotul de bază, n=24		Lotul de control, n= 24	
	Până la tratament	După tratament	Până la tratament	După tratament
CIC (PEG-2,5%) (u.d.o.)	13,6±1,78	7,2±1,06■	10,1±1,19	7,5±0,87
CIC (PEG-4,2%) (u.d.o.)	34,2±3,04	22,8±1,58■	28,5±2,18	21,6±1,92□●
CIC (PEG-8,0%) (u.d.o.)	290±27,0	187±16,2■	243±32,6	196±20,6

Notă: Diferențe statistic semnificative între: ● – lotul de bază și lotul de control după tratament; ■ – între indicii lotului de bază până și după tratament; □ – între indicii lotului de control până și după tratament.

AHTC în dinamica tratamentului s-a intensificat, cu un nivel mult mai accentuat în lotul de bază ($p<0,001$), decât în lotul de control ($p<0,01$). Post-tratament, nivelul AHTC a rămas veridic mai înalt la copiii lotului de bază, comparativ cu copiii lotului de control ($p<0,05$).

AN, de asemenea au avut până la tratament titre aproape identice în ambele loturi. În dinamica tratamentului, acestea au crescut în ambele loturi, însă, în lotul de bază gradul de autenticitate pentru creșterea produsă a fost unul mai înalt ($p<0,01$), decât în lotul de control ($p<0,05$).

În cazul VSH, până la tratament nivelurile au fost identice în ambele loturi. În dinamica tratamentului nivelurile VSH s-au diminuat, mai accentuat în lotul de bază ($p<0,01$) comparativ cu lotul de control ($p<0,05$).

Nivelurile ANAcombi în dinamica tratamentului s-au micșorat în ambele loturi de copii, descreșterea fiind mai accentuată la copiii lotului de bază ($p<0,001$), comparativ cu copiii lotului de control ($p<0,05$). În lotul de control, titrele ANAcombi și după tratament au continuat să prezinte niveluri înalte ($p<0,05$) față de copiii lotului de bază.

Nivelurile ASL-O, care nu s-au deosebit în loturile de studiu până la tratament, după tratament au crescut doar în lotul de bază ($p<0,05$). La copiii lotului de control, ASL-O a prezentat doar o tendință de creștere, păstrând post-tratament titre mai scăzute ($p<0,01$).

Sensibilizarea limfocitelor T la antigenii streptococului în dinamica tratamentului a crescut la copiii lotului de bază ($p<0,05$). La copiii lotului de control acest indice a avut în dinamică o tendință de descreștere, continuând și după tratament să prezinte niveluri mai scăzute decât la copiii lotului de bază ($p<0,001$).

Analiza unor componente ale rețelei citokinice în loturile de studiu demonstrează că titrele citokinei proinflamatoare $\text{TNF-}\alpha$ nu s-au deosebit în loturile de studiu până la tratament, după tratament reducându-se mai accentuat în lotul de bază ($p<0,001$), comparativ cu lotul de control ($p<0,05$). Astfel, post-tratament, titrele citokinei proinflamatoare $\text{TNF-}\alpha$ au fost mai scăzute în lotul de bază, decât în lotul de control ($p<0,05$).

Nivelurile citokinei proinflamatoare IL-8 în dinamica tratamentului s-au micșorat substanțial la copiii lotului de bază ($p<0,001$), comparativ cu cei din lotul de control ($p<0,05$).

Dinamica a fost una similară și pentru citokina proinflamatoare IL- 1β . Fără deosebiri până la tratament, în dinamica tratamentului IL- 1β și-a redus mult mai substanțial nivelul în lotul de bază ($p<0,001$), comparativ cu lotul de control ($p<0,05$).

Titrele citokinei antiinflamatoare IL-4, apropiate în loturile de studiu până la tratament, în dinamica tratamentului au crescut veridic, gradul de autenticitate fiind mai înalt în lotul de bază ($p<0,01$), decât în cel de control ($p<0,05$).

În lotul de bază, după efectuarea tratamentului conservator complex cu aplicarea vaccinoterapiei, numărul IRA pe parcursul unui an a scăzut ($p<0,001$). În lotul de control, după tratamentul efectuat numărul de IRA de asemenea a scăzut, dar nu la fel de semnificativ ca în lotul de bază. După tratamentul efectuat, numărul de IRA a rămas veridic mai înalt la copiii lotului de control, comparativ cu cei din lotul de bază ($p<0,001$).

După efectuarea tratamentului, numărul de antibioterapii prescrise a scăzut în ambele loturi ($p<0,001$), totuși în lotul de control fiind mai mare în comparație cu lotul de bază ($p<0,01$).

Pe parcursul anului doi după tratament, numărul de IRA și antibioterapii a continuat să scadă la copiii lotului I și a rămas la același nivel la copiii lotului II.

4.3. Preparatul BioR în tratamentul complex al amigdalitei cronice compensate la copii

Studiul clinic a inclus 102 de copii cu amigdalită cronică compensată. În funcție de tipul tratamentului aplicat, copiii au fost divizați în două loturi: 51 de copii cu amigdalită cronică compensată și decompensată cărora le-a fost aplicat tratament terapeutic standard în complex cu preparatul imunomodulator BioR (lotul I) și 51 de copii cu amigdalită cronică compensată și decompensată care au primit tratament standard (lotul II). Din lotul total de pacienți, cercetărilor clinico-imunologice au fost supuși câte 29 copii din ambele loturi de cercetare.

Preparatul imunomodulator BioR s-a administrat *per os* dimineața, în comprimate a câte 5 mg, 10 zile.

CIC (PEG-8,0 %) cu masă moleculară mică și cea mai mare toxicitate, în dinamica tratamentului s-au micșorat mai expresiv la copiii lotului I ($p < 0,01$), la lotul II înregistrându-se doar o tendință de diminuare a nivelului acestora.

IgE până la tratament nu s-a deosebit în loturile de studiu, iar în dinamica tratamentului a scăzut doar în lotul I ($p < 0,01$), în lotul II fiind observată doar o tendință de scădere a nivelului acestui indice.

ANAcambi au avut până la tratament aproximativ aceleași și fără deosebiri niveluri între loturi. În dinamica tratamentului s-a observat o descreștere a ANAcambi, cu un nivel mai înalt la copiii din lotul I ($p < 0,001$), comparativ cu cei din lotul II ($p < 0,05$).

Sensibilizarea limfocitelor T la antigenii streptococici în dinamica tratamentului s-a diminuat în ambele loturi de studiu, atingând nivelul veridicității doar la copiii lotului I ($p < 0,05$).

Citokina proinflamatoare TNF- α , fără deosebiri până la tratament în loturile de studiu, în evoluția tratamentului și-a diminuat titrul atât în lotul I ($p < 0,001$), cât și în lotul II ($p < 0,05$). Descreșterea acestui indice a fost una mai accentuată la copiii lotului I, la copiii lotului II continuând și după tratament să fie la un nivel mai înalt decât la cei din lotul I ($p < 0,001$). Citokina proinflamatoare IL-8 până la tratament fără deosebiri între loturile de studiu. După tratament, titrul acestei citokine a descrescut în lotul I ($p < 0,001$), în lotul II observându-se doar o tendință de diminuare. Citokina proinflamatoare IL-1 β , fără deosebiri între loturi până la tratament, în evoluția tratamentului a descrescut numai la copiii lotului I ($p < 0,001$), pentru lotul II fiind caracteristică doar o tendință de descreștere. Citokina antiinflamatoare IL-4, cu titre apropiate până la tratament în loturile de studiu, pe durata tratamentului a crescut, gradul de creștere fiind totuși mai înalt în lotul I ($p < 0,001$), comparativ cu lotul II ($p < 0,01$).

După efectuarea tratamentului conservator complex al copiilor din lotul I, numărul IRA pe parcursul unui an a scăzut veridic ($p < 0,001$). Dinamică clinică pozitivă în catamneză s-a apreciat la toți copiii, manifestată prin: micșorarea în volum a amigdalelor palatine și lipsa maselor cazeoase în lacunele amigdalene, scăderea numărului de IRA până la 1-2 cazuri pe parcursul unui an, fără necesitatea indicării antibioterapiei. La 3 copii numărul de IRA s-a micșorat până la 4-5 ori pe parcursul anului, cu indicarea antibioterapiei în 2 cazuri de boală.

După tratamentul copiilor din lotul II, numărul de IRA a scăzut veridic, dar nu așa de semnificativ ca în lotul I ($p < 0,001$).

Pe parcursul anului doi după tratament, numărul de IRA și de antibioterapii a continuat să scadă la copiii lotului I și a rămas la același nivel la copiii lotului II.

4.4. Schimbările reactivității imunologice după amigdalectomie la copii cu amigdalită cronică decompensată

Deseori, după stabilirea diagnosticului de amigdalită cronică decompensată, la insistența părinților, care din diferite motive refuză tratamentul chirurgical, se indică tratament conservator. Consecințele neefectuării la timp a amigdalectomiei pot fi nefavorabile din punct de vedere a posibilelor complicații locale și sistemice.

Scopul cercetării imunologice, expuse în acest compartiment a fost de a efectua analiza comparată a schimbărilor reactivității imunologice după tratamentul chirurgical și conservator la copii cu amigdalită cronică decompensată.

În studiu au fost incluși 60 de copii cu amigdalită cronică decompensată. În funcție de metoda de tratament, pacienții au fost împărțiți în două loturi: 30 de pacienți cu amigdalită cronică decompensată (lotul I) tratați prin metoda chirurgicală, și 30 de pacienți cu amigdalită cronică decompensată (lotul II) care au refuzat sau au amânat intervenția chirurgicală pe un termen nedeterminat. Pacienții din lotul II s-au aflat la evidența medicului de familie și au urmat un tratament conservator tradițional ambulatoriu. Investigațiile imunologice s-au efectuat până și după 3 luni de la tratament.

Nivelurile CIC (PEG-8,0 %; PEG-2,5 %) la copiii lotului I au descrescut veridic post-tratament. La copiii lotului II s-a observat doar o tendință de diminuare a acestor niveluri.

Nivelurile ASL-O până la tratament nu s-au în ambele loturi de studiu, după tratament acestea s-au micșorat în ambele loturi, cu un grad de autenticitate mai înalt la copiii lotului I ($p < 0,001$), decât la cei din lotul II ($p < 0,05$), la care ASL-O a rămas și post-tratament mai înaltă, comparativ cu lotul I ($p < 0,05$).

Nivelurile înalte ale PCR și FR în dinamica tratamentului s-au diminuat la copiii lotului I ($p < 0,01$ și $p < 0,05$, corespunzător), iar la copiii lotului II modificările înregistrate nu au atins nivelul de veridicitate statistică.

Sensibilizarea celulară specifică la antigenii bacterieni (streptococ, stafilococ, pneumococ) până la tratament în ambele loturi de studiu a avut niveluri aproape identice. În dinamica tratamentului aplicat, sensibilizarea limfocitelor T la antigenii streptococului, stafilococului și pneumococului și-a diminuat veridic nivelurile doar la copiii lotului I.

În dinamica tratamentului, citokina proinflamatoare $\text{TNF-}\alpha$ și-a diminuat concludent nivelurile atât în lotul I ($p<0,001$), cât și în lotul II ($p<0,05$). Descreșterea acestui indice a fost mai accentuată în lotul I.

Titrele citokinei proinflamatoare IL-8, în dinamica tratamentelor aplicate, la fel au descrescut în ambele loturi de studiu ($p<0,001$ pentru lotul I; $p<0,05$ pentru lotul II), în lotul II mai puțin accentuat. O dinamică similară s-a înregistrat și pentru citokina proinflamatoare IL- 1β , care în lotul I și-a micșorat mai accentuat titrele, comparativ cu lotul II ($p<0,01$; $p<0,05$ respectiv). Citokina antiinflamatoare IL-4 până la tratament a avut titre apropiate în ambele loturi de studiu. Post-tratament, conținutul această citokină s-a majorat concludent în ambele loturi de studiu, prezentând un nivel mai înalt în lotul I ($p<0,01$), comparativ cu lotul II ($p<0,05$).

5. CARACTERISTICA MORFOPATOLOGICĂ ȘI IMUNOHISTOCHIMICĂ A AMIGDALELOR PALATINE ÎN AMIGDALITA CRONICĂ LA COPII

Încercările de a formula diagnosticul amigdalitei cronice, atât din punct de vedere clinic, cât și patomorfologic, întâmpină anumite dificultăți, deoarece unele semne, pe care se bazează diagnosticul, pot fi depistate nu doar în hiperplazia amigdaliană sau în cronicizarea procesului inflamator în ele, dar și la amigdalele sănătoase. În afară de aceasta, patologia amigdaliană se dezvoltă etapizat, uneori pe parcursul mai multor ani, ce nu se manifestă vădit prin simptomatică locală sau generală.

În această ordine de idei, scopul cercetării noastre a fost determinarea particularităților patomorfologice și imunohistochimice a amigdalelor palatine în normă convențională și în evoluția diferitor forme de amigdalită cronică la copii.

Studiului imunohistochimic au fost supuse probele tisulare prelevate din amigdale palatine de la 9 pacienți a lotului de control (normă convențională), 41 copii cu amigdalită cronică dintre care 21 pacienți cu amigdalită cronică compensată și 20 pacienți cu forma decompensată, ultima fiind subdivizată în două forme: fără complicații la distanță ($n=10$) și cu complicații reumatoide ($n=10$).

Având în vedere particularitățile structurale anatomo-histologice ale amigdalelor palatine ca organ limfoepitelial, infectarea lor are loc la nivelul criptelor cu o ulterioară reacție imunologică asupra țesutului limfoid, în calitate de reper de studiu au servit zonele: *centrul*

germinativ al nodulului limfatic, coroana centrului germinativ, epiteliul criptei și epiteliul tapetat.

În metodele imunohistochimice utilizate s-au folosit *anticorpii CD3, CD4, CD8, CD20cy, CD56, CD68, Plasma cell*. Investigațiile morfologice și imunohistochimice s-au efectuat la Catedra de histologie, citologie și embriologie a IP USMF “Nicolae Testemițanu”.

Metodele de cercetare ale imunității locale au inclus determinarea în centrul germinativ al nodulului limfoid al amigdalelor palatine a următorilor indici: *e-ARN - acid ribonucleic extracelular și RLO - radical liber de oxygen*. Investigațiile s-au realizat în colaborare cu Departamentul Biologie Moleculară și Structurală al Institutului Max-Planck de Cercetare a Inimii și Plămânului (Bad-Nauheim, Germania).

5.1. Evaluarea particularităților morfopatologice ale amigdalelor palatine în amigdalita cronică la copii

Morfologic, în lotul de control, amigdalele palatine sunt acoperite de un epiteliu stratificat pavimentos nekeratinizat, de obicei neinfiltat cu limfocite, cât și prezența aceluiași epitelii, dar de caracter infiltrativ la nivelul criptelor. Epiteliu de cele mai dese ori manifesta caracter continuu, clar cu definitivarea stratificării epitelului. La nivelul criptelor cu lumen lărgit se determinau celule epiteliale descumate și detrit limfo-polimorfocelular. Epiteliul criptei, cât și de tapetare era bine definit de lama proprie a mucoasei formată din țesut conjunctiv fibros lax, cu vase sanguine. Parenchimul lamei proprii a mucoasei este organizat sub formă de foliculi limfoizi (zone antigen B-dependente), preponderent de tip secundar, cu limfocite de talie înaltă în centrul reactiv bine exprimat. Adiacent, se determină țesutul limfoid difuz organizat peri- și interfolicular (zone antigen T-dependente) într-o stromă citofibrilară. Amigdalele conțin o capsulă din țesut conjunctiv fibros dens dezordonat, ce o delimitează de submucoasa propriu-zisă. La nivelul submucoasei se determină vase sanguine și limfatice, nervi, cât și porțiunile secretorii terminale ale glandelor minore salivare, de tip mucos, secretul cărora este eliminat la suprafața epitelului amigdalelor. Exterior de submucoasă, se amplasează țesutul muscular striat scheletal, analog al tunicii musculare. Concomitent, amigdalele palatine la suprafață sunt acoperite de epiteliu stratificat pavimentos nekeratinizat.

În baza studiului efectuat în eșantionul copiilor cu amigdalită cronică sau determinat diverse modificări morfopatologice ce caracterizează formele clinice evolutive ale amigdalitei, (Tabelul 5.1).

Conform rezultatelor noastre, amigdalita cronică la copii se caracterizează prin diferite forme morfopatologice cu predominarea formei atrofice și celei subatrofice. În amigdalita cronică atrofică lacunar parenchimotoasă predomina forma compensată (52,4%). Forma decompensată a fost stabilită în 25% cazuri.

Tabelul 5.1. Formele clinice evolutive ale amigdalitei cronice la copii

Formele patomorfologice intranozologice	Amigdalită cronică (n=41)		
	Compensată (n=21)	Decompensată (n=20)	
		Fără complicații la distanță n=10	Cu complicații la distanță n=10
Amigdalită cronică hipertrofică folicular-lacunară parenchimatoasă			1
Amigdalită cronică subatrofică lacunar-parenchimatoasă	4	7	1
Amigdalită cronică subatrofică lacunar-chistică parenchimatoasă	5	1	5
Amigdalită cronică atrofică lacunar-parenchimatoasă	11	2	3
Amigdalită cronică atrofică lacunar-chistică parenchimatoasă	1		

5.2. Caracteristica imunohistochimică a imunității celulare în amigdalita cronică compensată până și după tratamentul conservator complex cu aplicarea imunostimulării locale (celule mononucleare autologe)

Densitatea limfocitelor CD3⁺ în CG al nodulului limfoid amigdalian a fost până la tratament aproximativ aceeași în ambele loturi, dar mai mică comparativ cu lotul de control (p<0,01 pentru ambele loturi). După tratament, la copiii lotului I (supuși terapiei cu celule mononucleare autologe) s-a observat creșterea densității de limfocite CD3⁺ în CG al nodulului limfoid (p<0,01), atingând limitele lotului de control. Post-tratament, la copiii lotului I, s-a observat o tendință către normalizarea densității limfocitelor CD4⁺, mărirea densității limfocitelor CD8⁺ (p<0,01) la copiii din ambele loturi. Post terapie cu imunostimulare locală, raportul CD4⁺/CD8⁺ la copiii lotului I s-a micșorat de 1,8 ori, iar la copiii lotului II de cercetare – de 1,2 ori (Tabelul 5.2).

Tabelul 5.2. Nivelurile de densitate a unor indici ai imunității celulare în CG al nodulului limfoid amigdalian în caz de amigdalită cronică compensată, până și după terapia cu imunostimulare locală

Indicii	Lotul de control (amigdale neafectate inflamator, (n=9))	Lotul I (copii cu amigdalită cronică compensată tratați prin metoda de imunostimulare locală, n=10)		Lotul II (copii cu amigdalită cronică compensată tratați prin metoda tradițională, n=11)	
		Până la tratament	După tratament	Până la tratament	După tratament
CD3 ⁺	542±25,5	409±38,2◇	524±6,4■	421±19,4◇	423±12,5
CD4 ⁺	444±37,0	453±19,9	448±3,9	379±10,9◇●	402±19,5
CD8 ⁺	59±13,5	21±1,6◇	38±5,5■	15±0,4◇●	20±0,5□
CD4 ⁺ /CD8 ⁺	7,5	21,6	11,8	25,3	20,1

Notă: Diferențe statistic semnificative: ● – între loturile I și II până la tratament; ■ – între indicii lotului I de studiu până și după tratament; □ – între indicii lotului II de studiu până și după tratament; ◇ - între lotul de control și bolnavi până la tratament.

Densitatea limfocitelor $CD3^+$ în partea periferică a nodulului limfoid a fost până la tratament aproximativ același în ambele loturi de studiu. Post tratament, la copiii lotului I s-a determinat o creștere a densității de limfocite $CD3^+$ ($p<0,01$) și $CD4^+$ ($p<0,01$) comparativ cu lotul II de copii, la care a fost caracteristică o descreștere a densității de limfocite $CD4^+$ ($p<0,01$).

Densitățile limfocitelor $CD3^+$ și $CD4^+$ din epiteliul criptal a fost până la tratament aproximativ aceleași în ambele loturi de cercetare. Acești indici au fost statistic concludent mai mari în comparație cu lotul de control în ambele loturi de copii ($p<0,01$; $p<0,001$ corespunzător). După tratament, la copiii din lotul I s-a determinat o creștere a densității limfocitelor $CD3^+$ și o tendință de creștere a subpopulației celulelor $CD4^+$, s-a produs o creștere (în direcția normalizării) a conținutului de limfocite $CD8^+$, pe când la copiii din lotul II s-a observat doar o tendință de creștere a acestor indici. Raportul $CD4^+/CD8^+$ la copiii ambelor loturi a fost până la tratament aproximativ același și mai înalt ca în lotul de control. În dinamica tratamentului, raportul $CD4^+/CD8^+$ s-a modificat în direcția normalizării în lotul I, comparativ cu lotul de control, iar la copiii lotului II de studiu în dinamică practic nu s-a schimbat.

5.3. Aprecierea imunohistochimică a imunității umorale în amigdalită cronică compensată până și după tratamentul conservator complex cu aplicarea imunostimulării locale

Densitatea limfocitelor $CD20^+$ în CG al nodulului limfoid atât în lotul de control, cât și în ambele loturi de studiu până și după tratament a fost unul foarte mare și nu a putut fi cuantificat (predominare în tot câmpul de vedere) (Tabelul 5.3).

Tabelul 5.3. Nivelurile de densitate a unor indici ai imunității umorale în CG al nodulului limfoid amigdalian în caz de amigdalită cronică compensată până și după terapia cu autostimulare locală

Indicii	Lotul de control (amigdale neafectate inflamator, (n=9))	Lotul I (copii cu amigdalită cronică compensată tratați prin metoda de imunostimulare locală, (n=10))		Lotul II (copii cu amigdalită cronică compensată tratați prin metoda tradițională, (n=11))	
		Până la tratament	După tratament	Până la tratament	După tratament
$CD20cy^+$	Predominare în tot câmpul de vedere	Predominare în tot câmpul de vedere	Predominare în tot câmpul de vedere	Predominare în tot câmpul de vedere	Predominare în tot câmpul de vedere
Plasmacell	255±10,4	142±12,5◇	123±8,2	122±5,4◇	98±4,7

Notă: Diferențe statistic semnificative: ● – între loturile I și II până la tratament; ■ – între indicii lotului I de studiu până și după tratament; □ – între indicii lotului II de studiu până și după tratament; ◇ - între lotul de control și bolnavi.

Conținutul celulelor plasmatică în CG al nodulului limfoid a fost până la tratament aproximativ același în ambele loturi, și mai mic în comparație cu lotul de control ($p < 0,001$ în ambele cazuri). După tratament, la copiii din lotul I s-a determinat o tendință neînsemnată către descreșterea în continuare a conținutului de celule plasmatică. La copiii din lotul II de cercetare această tendință a fost una mai pronunțată.

În partea periferică a nodulului limfoid, în dinamica tratamentului, s-a observat o descreștere nesemnificativă a celulelor plasmatică în lotul I de cercetare. În lotul II, conținutul celulelor plasmatică a descrescut ($p < 0,01$).

În dinamica tratamentului, la copiii lotului I densitatea limfocitelor $CD20cy^+$ în epiteliul criptal a scăzut ($p < 0,01$), pe când la copiii lotului II de cercetare acest indice din contra s-a majorat ($p < 0,001$). Drept rezultat, după tratament, densitatea limfocitelor $CD20cy^+$ în epiteliul criptal s-a apropiat în lotul I de nivelurile subiecților lotului de control, ceea ce relevă un efect pozitiv mult mai pronunțat al terapiei cu autostimulare locală (Tabelul 5.4).

Tabelul 5.4. Nivelul de densitate a limfocitelor $CD20cy^+$ în epiteliul criptal amigdalian în caz de amigdalită cronică până și după terapia cu imunostimulare locală

Indicii	Lotul de control (n=9)	Lotul I (n=10)		Lotul II (n=11)	
		Până la tratament	După tratament	Până la tratament	După tratament
$CD20cy^+$	$589 \pm 45,7$	$622 \pm 14,4 \bullet$	$554 \pm 16,3 \blacksquare$	$446 \pm 38,2 \diamond$	$662 \pm 17,1 \square$

Notă: Diferențe statistic semnificative: $\bullet$ – între loturile I și II până la tratament; $\blacksquare$ – între indicii lotului I de studiu până și după tratament; $\square$ – între indicii lotului II de studiu până și după tratament; $\diamond$ - între lotul de control și bolnavi

5.4. Caracteristica imunohistochimică a factorilor rezistenței preimune în amigdalita cronică compensată până și după tratamentul conservator complex cu aplicarea imunostimulării locale

Densitatea celulelor $CD56^+$ în CG al nodulului limfoid amigdalian până la tratament în ambele loturi de studiu nu s-a deosebit de nivelurile densității acestor celule în lotul de control. În dinamica tratamentului, densitatea celulelor $CD56^+$ în CG al nodulului limfoid s-a majorat esențial în lotul I ($p < 0,001$), pe când în lotul II de studiu acest indice s-a micșorat ($p < 0,05$).

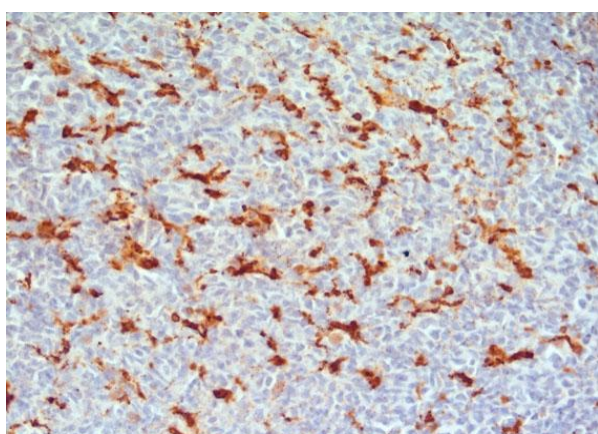
Macrofagele $CD68^+$ în CG al nodulului limfoid au avut până la tratament aproximativ aceleași densități celulare în ambele loturi de studiu și care au fost mai scăzute comparativ cu copiii din lotul de control ($p < 0,001$ în ambele cazuri). În dinamica tratamentului, în lotul I densitatea celulară DAB^+ a crescut, pe când în lotul 2 de cercetare acest indice practic nu s-a modificat (Tabelul 5.5).

Tabelul 5.5. Nivelurile de densitate a unor indici ai rezistenței preimune în CG al nodulului limfoid în amigdalita cronică compensată, până și după terapia cu imunostimulare locală

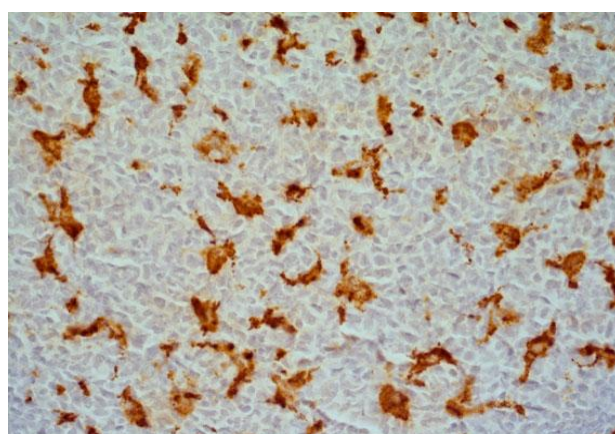
Indicii	Lotul de control (amigdale neafectate inflamator, (n=9)	Lotul I (copii cu amigdalită cronică compensată tratați prin metoda de imunostimulare locală, (n=10)		Lotul II (copii cu amigdalită cronică compensată tratați prin metoda tradițională, (n=11)	
		Până la tratament	După tratament	Până la tratament	După tratament
CD56 ⁺	5±1,6	2±0,4●	25±2,0■	7±1,2	3±0,3□
CD68 ⁺	96±6,0	57±1,5◇	67±1,1■	57±1,3◇	57±1,2

Notă: Diferențe statistic semnificative: ● – între loturile I și II până la tratament; ■ – între indicii lotului I de studiu până și după tratament; □ – între indicii lotului II de studiu până și după tratament; ◇ - între lotul de control și bolnavi.

Repartizarea celulelor CD⁺ în CG în ambele loturi sa dovedit a fi solitară dispersă, omogenă, de o talie ușor mărită în lotul II (Figura 5.1. a,b).



a)



b)

Fig. 5.1. a,b. Expresia celulelor CD68⁺ în CG, în loturile I (a) și II (b) după tratament. (x400).
Imunoreacție anti-CD68, DAB.

Cantitatea e-ARN, în dinamica tratamentului a scăzut în ambele loturi, dar cu mult mai accentuat în lotul I ($p<0,001$ și $p<0,05$). Cantitatea RLO în dinamica tratamentului, de asemenea, a scăzut în ambele loturi, însă mai accentuat în lotul I ($p<0,001$ și $p<0,05$) (Tabelul 5.6).

Tabelul 5.6. Nivelurile de denistate a e-ARN și RLO în CG al nodulului limfoid în amigdalita cronică compensată, până și după terapia cu imunostimulare locală

Indicii	Lotul de control (amigdale neafectate inflamator, (n=9)	Lotul I (copii cu amigdalită cronică compensată tratați prin metoda de imunostimulare locală, (n=10)		Lotul II (copii cu amigdalită cronică compensată tratați prin metoda tradițională, (n=11)	
		Până la tratament	După tratament	Până la tratament	După tratament
e-ARN		146,6±6,74	83,6±6,30■	146,5±5,82	114,7±10,00□
RLO		172,0±7,91	114,5±4,44■	171,8±6,83	137,2±9,03□

Notă: Diferențe statistic semnificative: ● – între loturile I și II până la tratament; ■ – între indicii lotului I de studiu până și după tratament; □ – între indicii lotului II de studiu până și după tratament

În Fig. 5.2. a,b și 5.3. a,b sunt redată expresiile e-ARN și RLO în CG la copiii lotului I până și după tratamentul tradițional + imunostimularea locală cu celule mononucleare autologe.

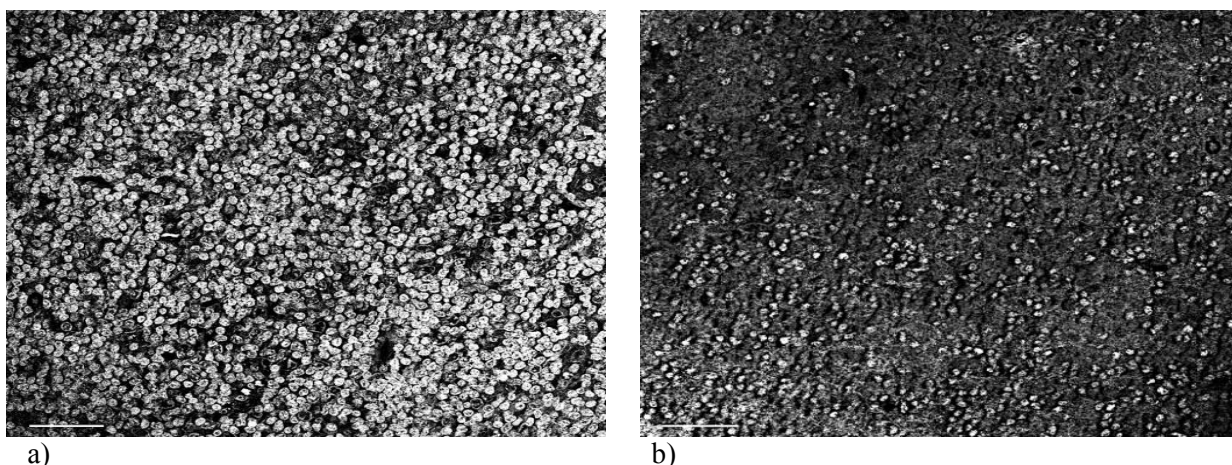


Fig. 5.2. a,b Expresia e-ARN în CG, în lotul I de copii până și după tratamentul tradițional + imunostimularea locală cu celule mononucleare autologe. (a) (Intensitatea fluorescenței=123,34) (b) (Intensitatea fluorescenței=53,44).

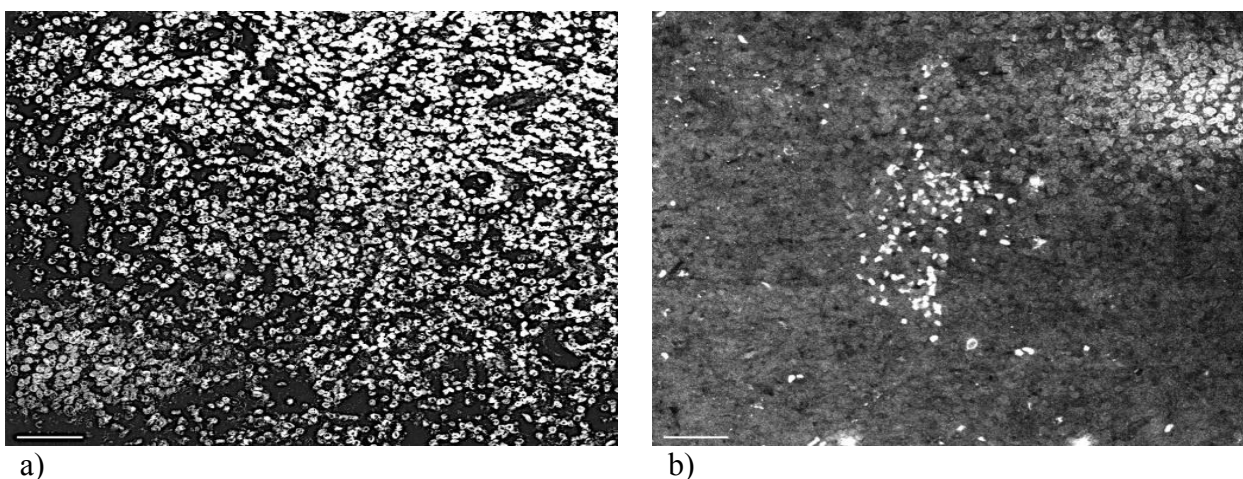


Fig. 5.3. a,b. Expresia RLO în CG, în lotul I de copii până și după tratamentul tradițional + imunostimularea locală cu celule mononucleare autologe. (a) (Intensitatea fluorescenței=200,28) (b) (Intensitatea fluorescenței=95,27).

După tratament, la copiii lotului I s-a observat o creștere a densității celulelor CD56⁺ în partea periferică a nodulului limfoid ($p < 0,001$) (Figura 5.4. a,b). La copiii lotului II, acest indice nu s-a modificat în dinamica tratamentului. Pentru copiii lotului I a fost caracteristică o creștere a densității macrofagelor CD68⁺ după tratament ($p < 0,01$). La copii lotului II s-a observat doar o tendință de majorare a densității lor.

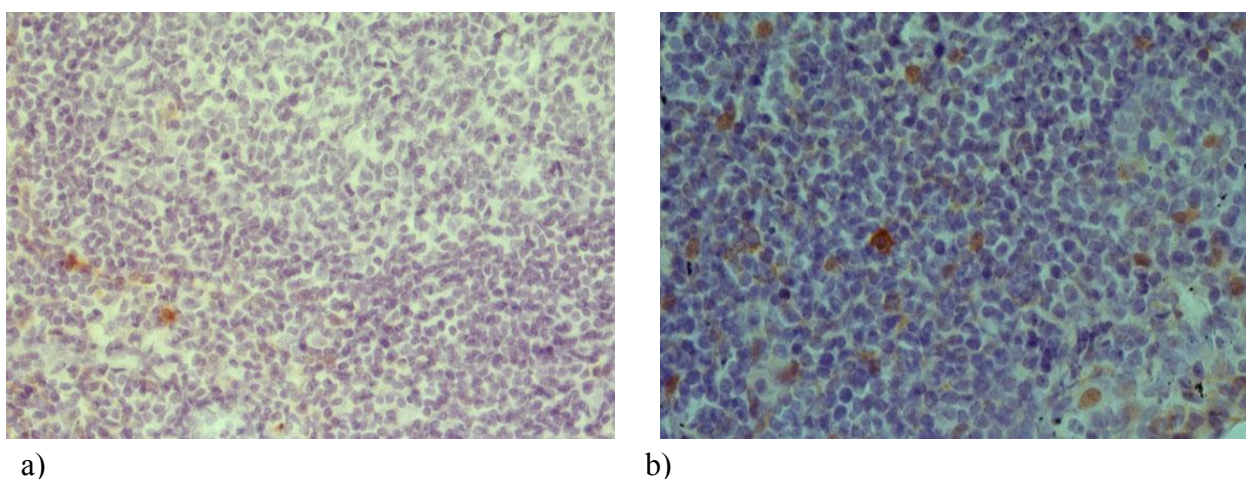


Fig. 5.4. a,b., Expresia celulelor CD56⁺ în coroana periferică a nodulului limfoid, în lotul I până (a) și după (b) tratament cu autostimulare locală. (x400). Imunoreacție anti-CD56, DAB.

În lotul I de copii, la nivelul epiteliului criptal, densitatea celulelor CD56⁺ în dinamica tratamentului s-a mărit ($p < 0,001$), pe când la cei din lotul II acest indice s-a micșorat ($p < 0,01$). La copiii lotului I s-a observat majorarea densității de macrofage CD68⁺ în epiteliul criptal. La copiii lotului II creșterea numărului de macrofage CD68⁺ nu a fost atât de pronunțată.

5.5. Evaluarea imunohistochimică celulară în amigdalita cronică decompensată cu și fără complicații reumatoide

Conform studiului efectuat, în amigdalita cronică evoluată în formă decompensată fără complicații la distanță (lotul I, ACD), densitatea celulelor CD3⁺ în CG al nodulului limfoid nu s-a deosebit de cel determinat în amigdalita cronică decompensată complicată cu patologie reumatoidă (lotul II ACD PR), inclusiv și față de lotul de control. Densitatea limfocitelor CD4⁺ în CG al nodulului limfoid a fost mai înaltă la copiii lotului I ($p < 0,01$) în comparație cu cei din lotul II. Densitatea limfocitelor CD8⁺ în CG al nodulului limfoid a fost aproximativ aceeași în ambele loturi de studiu. În comparație cu lotul de control, la copiii lotului I densitatea celulelor T-CD8⁺ a fost mai scăzută ($p < 0,05$). Raportul CD4⁺/CD8⁺ la copiii din lotul I a prevalat asupra raportului CD4⁺/CD8⁺ în lotul de control cu mai mult de 2 ori, iar la copiii din lotul II cu mai puțin de 2 ori (Tabelul 5.7).

Tabelul 5.7. Nivelurile de densitate a unor indici ai imunității celulare în CG al nodulului limfoid în caz de ACD și ACD PR

Indicii	Lotul de control (amigdale neafectate inflamator, (n=9)	Lotul I, ACD (copii cu amigdalită cronică decompensată fără complicații la distanță, (n=10)	Lotul II, ACD PR (copii cu amigdalită cronică decompensată complicată cu patologie reumatoidă), (n=10)
CD3 ⁺	542±25,5	539±50,3	492±24,2
CD4 ⁺	444±37,0	563±30,6◇	453±17,4●
CD8 ⁺	59±13,5	29±6,4◇	34±3,2
CD4 ⁺ /CD8 ⁺	7,5	19,4	13,3

Notă: Diferențe statistic semnificative: ● – între loturile I și II; ◇ - între lotul de control și bolnavi

Densitatea limfocitelor CD3⁺ în partea periferică a nodulului limfoid (coroană) în ambele loturi de studiu a fost aceeași, dar cu o tendință de creștere în comparație cu lotul de control. Densitatea limfocitelor CD4⁺ în regiunea coroanei a nodulului limfoid a avut în ambele loturi aceleași valori. În comparație cu lotul de control, s-a observat o creștere a densității limfocitelor CD4⁺ în lotul II (p<0,05) și doar o tendință de creștere a acestui indice în lotul I. Limfocitele CD8⁺ au avut aceleași niveluri în ambele loturi, observându-se doar o tendință de descreștere a densității acestora față de lotul de control. Raportul CD4⁺ /CD8⁺ la copiii lotului I a fost de 1,7 mai mare decât la copiii lotului de control, iar la copiii din lotul II de 1,9 mai mare.

Densitatea limfocitelor CD3⁺ în epiteliul criptal, la fel, a fost aceeași în ambele loturi. În comparație cu densitatea limfocitelor CD3⁺ în epiteliul criptal al lotului de control, acest indice a fost mai înalt în lotul I (p<0,01) și veridic mult mai înalt în lotul II (p<0,001). Nivelurile limfocitelor CD4⁺ în ambele loturi de studiu au fost mai înalte în comparație cu lotul de control (p<0,001). Densitatea celulelor CD8⁺ în epiteliul criptal a fost mai scăzută în lotul I în comparație lotul II (p<0,05). Raportul CD4⁺/CD8⁺ în lotul I a fost de 2,5 mai majorat ca la copiii lotului de control, iar în lotul II – de 2,1 ori mai mare.

5.6. Caracteristica imunohistochimică umorală în amigdalită cronică decompensată cu și fără complicații reumatoide

Studiul densității celulare a limfocitelor B-CD20cy⁺ în CG în toate loturile a pus în evidență o expresie și o intensitate accentuată marcată de caracter difuz, fapt ce nu a permis de a aprecia valoarea cantitativă a celulelor CD⁺.

Densitatea celulelor plasmatice positive în CG al nodulului limfoid a fost mai înaltă (p<0,01) în lotul I ACD, comparativ cu lotul II ACD PR. Acest indice a descrescut (p<0,001) în lotul II ACD PR comparativ cu lotul de control (Tabelul 5.8).

Tabelul 5.8. Nivelul de densitate a celulelor plasmatice în CG al nodulului limfoid al amigdalei palatine în caz de ACD și ACD PR

Indicele	Lotul de control, (n=9)	Lotul I, ACD (n=10)	Lotul II, ACD PR (n=10)
Plasma cell	255±10,4	210,4±32,2●	91±5,7◇

Notă: Diferențe statistic semnificative: ● – între loturile I și II; ◇ - între lotul de control și bolnavi.

Celulele plasmatice în partea periferică a nodulului limfoid au avut nivel mai mic (p<0,01) în lotul II ACD PR, comparativ cu lotul I și lotul de control (p<0,01) (Tabelul 5.9).

Tabelul 5.9. Nivelul de densitate a celulelor plasmatice în partea periferică a nodulului limfoid amigdalian în caz de ACD și ACD PR

Indicele	Lotul de control, (n=9)	Lotul I, ACD (n=10)	Lotul II, ACD PR (n=10)
Plasma cell	52±6,1	57±6,6●	29±3,7◇

Notă: Diferențe statistic semnificative: ● – între loturile I și II; ◇ - între lotul de control și bolnavi.

Densitatea limfocitelor B-CD20⁺ în epiteliul criptal a fost mai scăzută ($p<0,001$) în lotul I ACD în comparație cu lotul II ACD PR (Tabelul 5.10).

Tabelul 5.10. Nivelul de densitate a limfocitelor CD20cy⁺ în epiteliul criptal al amigdalei palatine în caz de ACD și ACD PR

Indicele	Lotul de control, (amigdale neafectate inflamator), (n=9)	Lotul I, ACD (copii cu amigdalită cronică decompensată fără complicații la distanță), n=10	Lotul II, ACD PR (copii cu amigdalită cronică decompensată cu complicații reumatoide la distanță), (n=10)
CD20cy ⁺	589±45,7	482,3±37,9●	656,6±20,5

Notă: Diferențe statistic semnificative: ● – între loturile I și II; ◇ - între lotul de control și bolnavi.

5.7. Aprecierea imunohistochimică a rezistenței preimune în amigdalita cronică decompensată cu și fără complicații reumatoide

Densitatea killerilor naturali CD56⁺ în CG al nodulului limfoid a fost mai mare ($p<0,01$) în lotul II ACD PR decât în lotul I ACD. În lotul II, titrele killerilor naturali-CD56⁺ în CG al nodulului limfoid au fost mai mari ($p<0,01$) în comparație cu lotul de control (Tabelul 5.11).

Tabelul 5.11. Nivelurile de densitate ale unor indici ai rezistenței preimune în CG al nodulului limfoid amigdalian în caz de ACD și ACD PR

Indicii	Lotul de control, (amigdale neafectate inflamator, (n=10)	Lotul I, ACD (copii cu amigdalită cronică decompensată fără complicații la distanță), (n=10)	Lotul II, ACD PR (copii cu amigdalită cronică decompensată complicată cu patologie reumatoidă, (n=10)
CD56 ⁺	5±1,6	5±1,8●	19±3,3◇
CD68 ⁺	96±6,0	67±3,7◇	66±2,8◇

Notă: Diferențe statistic semnificative: ● – între loturile I și II; ◇ - între lotul de control și bolnavi.

La examinarea loturilor de studiu s-a determinat o densitate scăzută a celulelor CD56⁺ în centrul germinativ al nodulului limfoid în lotul cu ACD față de lotul cu ACD PR, cu o repartizare solitar-dispersă a celulelor și cu o intensitate slabă, practic de caracter nuclear (Figura 5.5. a,b).

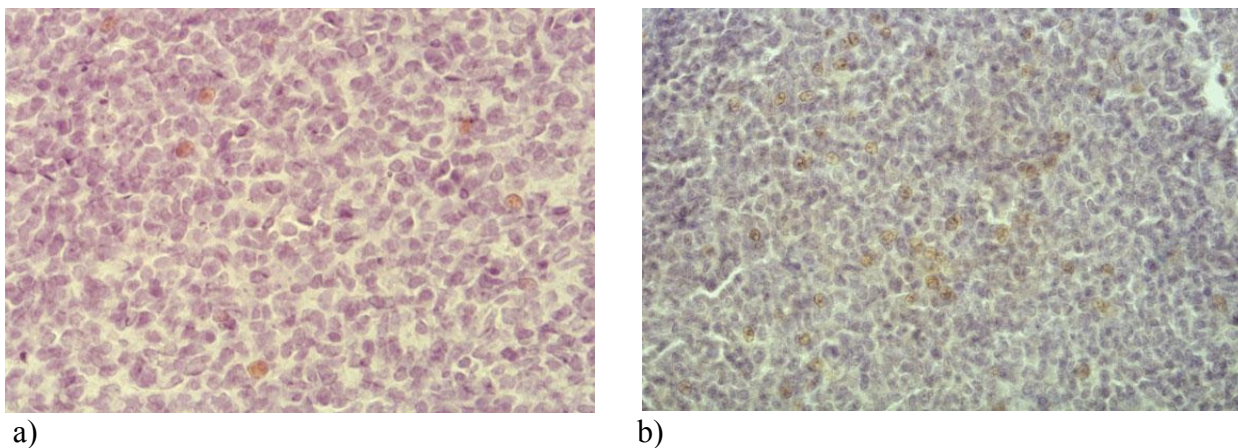


Fig. 5.5. a,b. Expresia limfocitelor CD56⁺ în CG al nodulului limfoid, în lotul cu ACD (a) și în lotul cu ACD PR (b). (x400). Imunoreacție anti-CD56, DAB.

Densitatea celulelor CD68⁺ în CG al nodulului limfoid a fost aproximativ aceeași atât în lotul I, cât și în lotul II, dar mai mică decât în lotul de control ($p < 0,001$ în ambele cazuri).

Conform studiului efectuat, repartizarea celulelor CD68⁺ în CG era preponderent de caracter solitar dispers cu aranjament uniform ale macrofagelor, în prezența unor macrofage cu caracter polinucleat, mărite în dimensiuni și fără o specificare oarecare în loturile studiate (Figura 5.6. a,b).

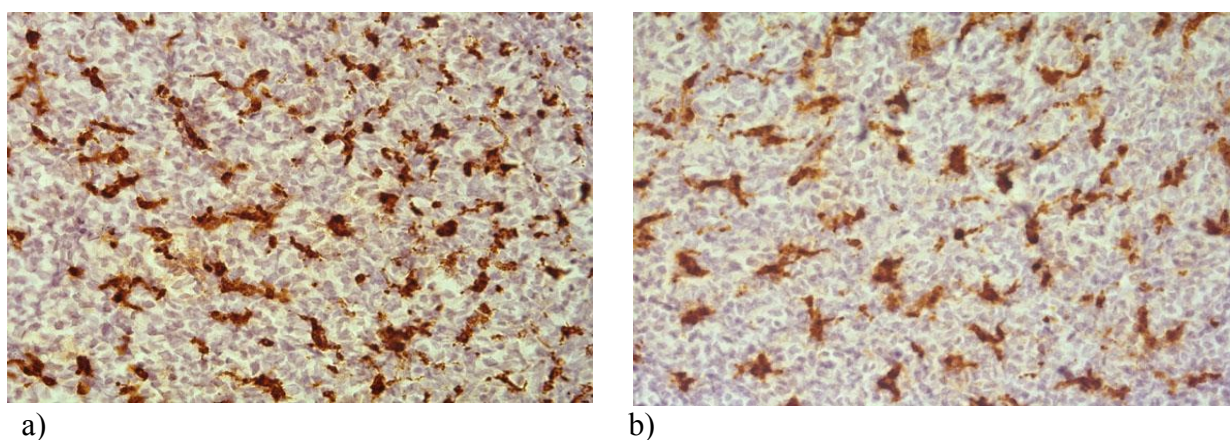


Fig. 5.6. a,b. Expresia celulelor CD68⁺ în CG al nodulului limfoid, în lotul cu ACD (a) și în lotul cu ACD PR (b). (x400). Imunoreacție anti-CD68, DAB

Densitatea e-ARN în CG în lotul II, ACD PR a fost mai înaltă, comparativ cu lotul I, ACD ($p < 0,01$). Și RLO în lotul II a fost mai înalt, decât în lotul I ($p < 0,05$) (Tabelul 5.12).

Tabelul 5.12. Nivelurile de densitate ale E-ARN și RLO în CG al nodulului limfoid amigdalian în caz de ACD și ACD PR

Indicii	Lotul de control, (amigdale neafectate inflamator, (n=10)	Lotul I, ACD (copii cu amigdalită cronică decompensată fără complicații la distanță), (n=10)	Lotul II, ACD PR (copii cu amigdalită cronică decompensată complicată cu patologie reumatoidă, (n=10)
e-ARN		179,1±6,03●	209,2±7,73
RLO		173,5±10,51●	210,4±9,31

Notă: Diferențe statistice semnificative: ● – între loturile I și II.

În Fig. 5.7. a,b și 5.8. a,b sunt redate expresiile e-ARN și RLO în CG al nodulului limfoid amigdalian la copiii loturilor I ACD și II ACD PR.

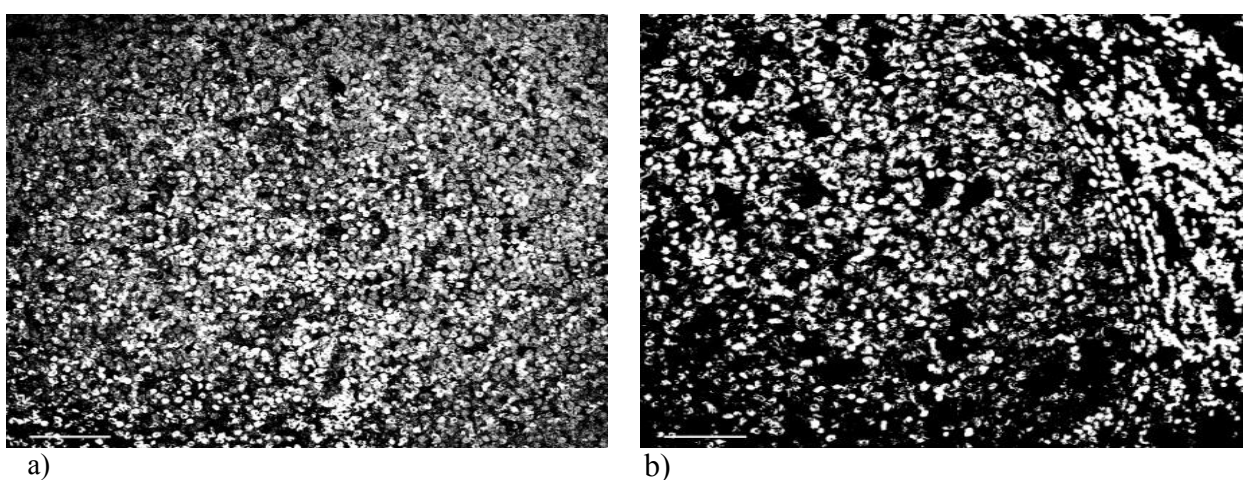


Fig. 5.7. a,b Expresia e-ARN în CG, în lotul cu ACD (a) (Intensitatea fluorescenței=178,16) și în lotul cu ACD PR (b) (Intensitatea fluorescenței=245,2).

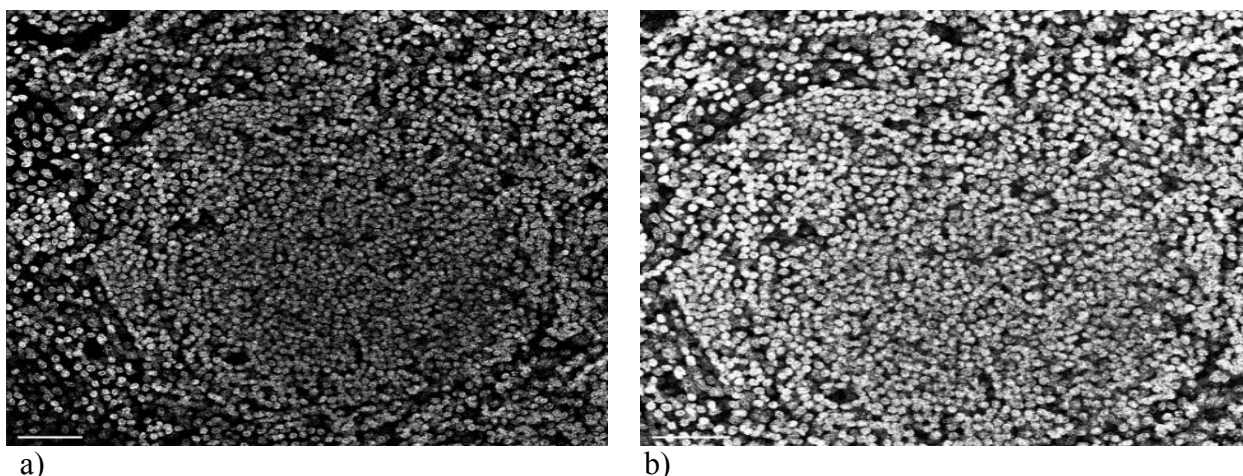


Fig. 5.8. a,b. Expresia RLO în CG, în lotul cu ACD (a) (Intensitatea fluorescenței=155,26) și în lotul cu ACD PR (b) (Intensitatea fluorescenței=247,9).

La analiza densității celulelor CD56⁺ din aria coroanei adiacente a loturilor de studiu s-au determinat aceleași densități în ambele loturi care nu s-au deosebit de lotul de control.

Killerii naturali CD56⁺ în epiteliul criptal amigdalian, de asemenea au avut aproximativ aceleași niveluri în ambele loturi de studiu și mai scăzute decât în lotul de control ($p < 0,05$ în ambele cazuri) (Tabelul 5.13).

Tabelul 5.13. Nivelurile de denistate ale unor indici ai rezistenței preimune în epiteliul criptal amigdalian în caz de ACD și ACD PR

Indicii	Lotul de control, (n=9)	Lotul I, ACD (n=10)	Lotul II, ACD PR (n=10)
CD56 ⁺	15±3,1	8±1,5◇	8±1,4◇
CD68 ⁺	73±4,10	78,6±4,9●	104,7±3,6◇

Notă: Diferențe statistic semnificative: ● – între loturile I și II; ◇ - între lotul de control și bolnavi.

Pentru macrofagele CD68⁺, în epiteliul criptal s-a determinat o densitate a lor mai mare ($p < 0,01$) în lotul II ACD PR, comparativ cu lotul I ACD (Figura 5.9. a,b). În lotul II ACD PR densitatea acestor celule a fost mai mare ($p < 0,001$) comparativ cu lotul de control.

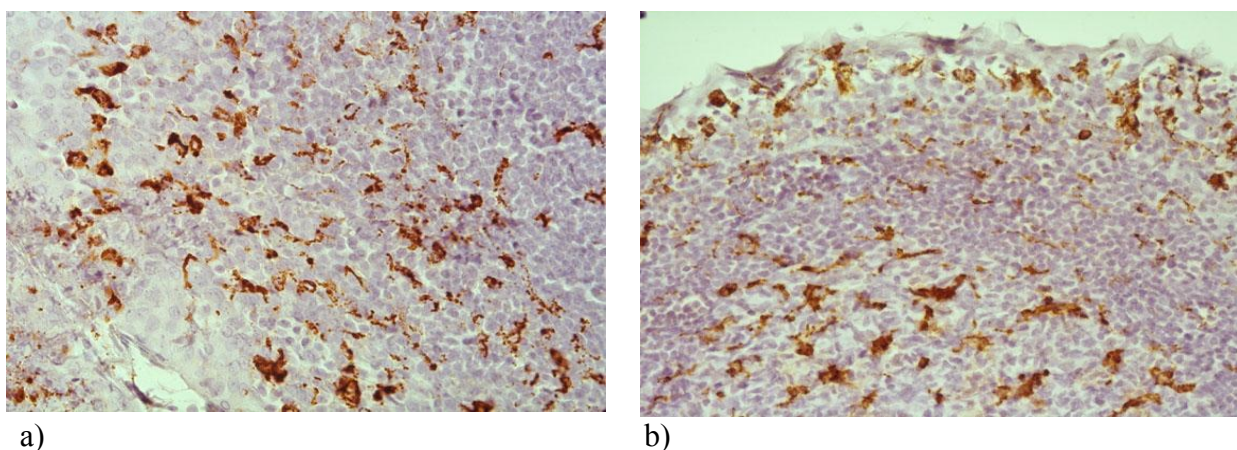


Fig. 5.9. a,b. Expresia celulelor CD68⁺ în epiteliul criptal, în lotul cu ACD (a) și în lotul cu ACD PR (b). (x400). Imunoreacție anti-CD68, DAB.

CONCLUZII GENERALE ȘI RECOMANDĂRI PRACTICE

Concluzii generale:

1. Principalul factor etiologic microbial, care favorizează decompensarea procesului cronic inflamator în amigdalele palatine, este streptococul β -hemolitic, cu o sensibilitate mare la diferite generații de cefalosporine și amoxicilină+acid clavulanic precum și la penicilinele semisintetice. Pe suprafața amigdalelor palatine se constată un nivel înalt al pneumococului, rezistent la antibioterapie.
2. În cadrul studiului, la copiii cu amigdalită cronică decompensată și la cei cu amigdalită cronică compensată cu reacții pozitive la ASL-O, PCR și FR, se determină cele mai pronunțate devieri ale indicilor preimuni (CD16, AHTC, VSH, AN și indicii fagocitozei), creșterea în intensitate a reacțiilor alergice și autoimune (conținutul IgE, ANAcombi), devieri mai mari ale imunității celulare și umorale: cel mai scăzut conținut de limfocite CD-3 și CD-4, cea mai redusă activitate a limfocitelor T, dereglarea vădită a conținutului limfocitelor CD-20 și, corespunzător, a funcției lor (producția de IgG, IgA și IgM), afectarea într-o măsură mai mare a titrelor citokinelor proinflamatoare TNF- α , IL-8 și IL-1 β și a titrului citokinei antiinflamatoare IL-4, ceea ce este caracteristic pentru un proces cronic inflamator de durată.
3. Criteriul elaborat de diagnostic diferențiat al formelor de amigdalită cronică de etiologie streptococică la copii facilitează stabilirea diagnosticului și corijarea la timp a programului terapeutic și anume: în cazul în care la copiii de 1...5 ani, indicele de deviere (ND) este mai mare de 48,5 este posibilă decompensarea procesului inflamator în amigdalita cronică, iar când este mai mic decât acest indice avem o amigdalită cronică compensată; dacă la copiii de 6...10 ani, ND este mai mare de 46,2 este posibilă decompensarea procesului inflamator în amigdalita cronică, iar când este mai mic decât acest indice – amigdalită cronică compensată; dacă la copiii de 11...14 ani, ND este mai mare de 35,9 este posibilă decompensarea procesului inflamator în amigdalita cronică, iar când este mai mic decât acest indice - amigdalită cronică compensată; dacă la copiii de 15...18 ani, ND este mai mare de 17,2 este posibilă decompensarea procesului inflamator în amigdalita cronică, iar când este mai mic decât acest indice – amigdalită cronică compensată.
4. Determinarea gradului de intoxicație endogenă în caz de amigdalită cronică, prin analiza concentrației complexelor imune circulante cu cele trei mase moleculare (mare - PEG 2,5%, medie - PEG 4,2% și mică PEG - 8,0%) este o metodă nouă și eficientă, care permite identificarea stadiilor precoce ale decompensării procesului inflamator și inițierea oportună a unui tratament adecvat.

5. Metoda nouă de imunocorecție locală (cu celule mononucleare autologe) în tratamentul complex conservator al amigdalitei cronice compensate la copii s-a dovedit a fi foarte eficientă, dovadă servind efectul pozitiv clinic, normalizarea stării rezistenței preimune a organismului (conținutul CD-16, anticorpilor normali, dinamica activității hemolitice totale a complementului și VSH), scăderea evidentă a indicilor creșcuți ai reacțiilor alergice (conținutul eozinofilelor, IgE), descreșterea nivelurilor sensibilizării celulare specifice la antigenii streptococului, pneumococului, majorarea conținutului total al limfocitelor, creșterea nivelurilor și activității funcționale a limfocitelor T și B, eficientizarea profilului citokinic, diminuarea nivelurilor citokinelor proinflamatoare (TNF- α , IL-8, IL-1 β) și creșterea concentrațiilor serice ale citokinei antiinflamatoare (IL-4). Imunostimularea locală diminuează prezența streptococului β -hemolitic în flora de pe amigdale.
6. Administrarea preparatului „SynflorixTM” (vaccin care conține 10 serotipuri de polizaharidă pneumococică) demonstrează un rezultat clinico-imunologic pozitiv mai mare în comparație cu metoda tradițională de tratament, care se caracterizează prin: eficientizarea profilului citokinic al copiilor, diminuând nivelurile supranormă ale citokinelor proinflamatoare TNF- α , IL-8 și IL-1 β și crescând titrele scăzute ale citokinei antiinflamatoare IL-4. Majorarea nesemnificativă a nivelurilor de sensibilizare specifică a organismului copiilor la antigenii streptococului, stafilococului, pneumococului, precum și creșterea conținutului de subpopulații T-helper (CD4) și a titrelor ASL-O, IgA și IgM reprezintă o reflecție a procesului de vaccinare care nu a indus o alergizare suplimentară a copiilor. Aceasta contribuie la dezvoltarea conceptului de formare a rezistenței imune contra bacteriilor cu antibiorezistență mărită, care previne dezvoltarea complicațiilor bacteriene, inclusiv pe fond alergic.
7. Optimizarea evoluției post-tratament conservator a pacienților cu amigdalită cronică poate fi realizată prin administrarea preparatului biologic activ BioR, care a influențat pozitiv procesele imune generale prin diminuarea expresivă a nivelurilor intoxicației endogene, scăderea indicilor modificați ai rezistenței preimune a organismului și descreșterea indicilor înalți ai reacțiilor alergice și autoimune, normalizarea nivelurilor înalte ale sensibilizării celulare specifice la antigenii bacterieni, normalizarea indicilor modificați ai limfocitelor T și B, eficientizarea profilului citokinic, diminuând nivelurile citokinelor proinflamatoare și crescând concentrațiile serice ale citokinei antiinflamatoare. Toate aceste modificări au intensificat diminuarea proceselor inflamatorii locale în organismul pacientului și scăderea numărului de infecții respiratorii ale căilor respiratorii superioare.

8. S-a constatat că tratamentul chirurgical în caz de amigdalită cronică decompensată, efectuat la timp și conform recomandărilor medicale, exercită o acțiune complexă de normalizare a caracterului tulburărilor reactivității imune și rezistenței preimune a organismului bolnavului și reduce probabilitatea apariției sau evoluției mai grave a complicațiilor.
9. S-a stabilit că amigdalita cronică la copii evoluează sub diferite forme morfopatologice, cu predominarea formei atrofice și celei subatrofice. În amigdalita cronică atrofică lacunar parenchimatoasă predomina forma compensată (52,4 %). Forma decompensată a fost stabilită în 25 % din cazuri.
10. Analiza imunohistochimică a amigdalelor palatine în caz de amigdalită cronică compensată demonstrează suprimarea expresivă a densității limfocitelor T-CD3⁺, T-CD4⁺ și T-CD8⁺ cu dereglări a raportului CD4⁺/CD8⁺ în zonele CG al nodulului limfoid și în partea periferică a acestuia. Scăderea esențială a imunității umorale prin implicarea limfocitelor B-CD20cy⁺, a celulelor plasmaticice și a imunității preimune (killerilor naturali CD56⁺, macrofagelor CD68⁺) în aceste zone. Creșterea nivelului de limfocite T-CD3⁺ și T-CD4⁺ în epiteliul criptal amigdalian are loc, posibil, din cauza stimulării compensatorii a imunității celulare în zona contactului maximal, la nivelul barierei limfoepiteliale, cu antigenii externi, în urma migrării acestor celule din alte zone.
11. Pentru amigdalita cronică decompensată complicată cu patologie reumatoidă sunt caracteristice mai multe schimbări imunologice caracterizate prin activarea mai expresivă a imunității celulare în partea periferică a CG al nodulului limfoid și în epiteliul criptal, o densitate scăzută a celulelor plasmaticice în zonele CG și în părțile periferice ale CG al nodulului limfoid, un număr majorat al limfocitelor CD20⁺ în epiteliul criptal, creșterea veridică a titrelor de killeri naturali CD56⁺ în CG al nodulului limfoid, descreșterea densității macrofagelor CD68⁺ în zonele CG și părțile periferice ale CG al nodulului limfoid și creșterea densității lor în epiteliul criptal. Scăderea numărului macrofagelor în zona CG poate fi explicată prin migrarea lor compensatorie spre epiteliul criptal amigdalian (zonă de recunoaștere și de prelucrare a antigenilor) în ambele forme de amigdalită cronică unde se depistează mărirea veridică a numărului lor în amigdalita cronică compensată, față de lotul de control.
12. În agravarea formei clinice de amigdalită cronică are loc creșterea consecventă a cantităților de e-ARN și RLO în CG al nodulului limfoid. Se determină o cantitate veridică mai mare de e-ARN în forma decompensată a amigdalitei cronice față de cea compensată și, respectiv, între loturile copiilor cu ACD complicată cu patologie reumatoidă, față de cei cu ACD fără complicații la distanță. S-a determinat creșterea veridică mai mare a

densității RLO în amigdale la copiii cu ACD cu complicații reumatoide, față de cei cu ACD fără complicații la distanță.

13. Cercetarea imunohistochimică a amigdalelor palatine demonstrează efectul imunostimulator al infiltrării celulelor mononucleare autologe în spațiul periamigdalian în amigdalita cronică compensată, care asigură stimularea sau normalizarea componenței celulare imune a limfocitelor T ($CD3^+$, $CD4^+$ și $CD8^+$), a imunității umorale (limfocitele B și celulele plasmatiche) și a celulelor preimune (killerii naturali $CD56^+$, macrofagele $CD68^+$) în toate zonele studiate ale barierei limfoepiteliale. Cantitatea de e-ARN și RLO în CG al nodulului limfoid, în dinamica tratamentului conservator a scăzut veridic în ambele loturi de tratament conservator, dar cu mult mai accentuat în lotul cu aplicarea imunostimulării locale cu celule mononucleare autologe.
14. Metodele clinico-diagnostice elaborate și argumentate științific ale imunității generale permit diagnosticarea corectă a formelor amigdalitei cronice la copii, evidențierea precoce a factorilor de risc care favorizează dezvoltarea complicațiilor la distanță ale organismului. Analiza imunohistochimică a amigdalelor palatine la diferite niveluri limfoepiteliale a determinat elaborarea modelului nou de diagnostic a particularităților imunității locale și aprecierea gravității evoluției procesului inflamator. Implementarea argumentată în practica de laborator și în serviciul otorinolaringologic a testelor imunologice noi informaționale în vederea facilitării diagnosticului și prognosticului procesului inflamator a permis personificarea evidenței clinice a copiilor cu amigdalită cronică și optimizarea tratamentului etiopatogenetic conservator.

Recomandări practice

1. În cazul depistării streptococului β -hemolitic sau pneumococului pe suprafața amigdalelor palatine la copiii cu amigdalită cronică se recomandă investigații suplimentare, care reflectă reactivitatea imunologică a organismului față de antigenii ASL-O, FR, PCR, CIC cu diferite mase moleculare (mare - PEG 2,5 %, medie - PEG 4,2 % și mică PEG - 8,0 %) și sensibilitatea limfocitelor T la antigeni.
2. Pentru identificarea și evaluarea mai exactă a formei amigdalitei cronice și a posibilelor complicații la distanță, se recomandă cercetări imunologice mai profunde precum a indicilor rezistenței preimune ($CD16$, AHTC, AN), a valorilor indicilor fagocitozei (testul NBT, NF și IF), a indicilor reacțiilor alergice și autoimune (eozinofile, IgE, ANAcombi), a indicilor cantitativi și funcționali ai limfocitelor T și B, a profilului citokinic al copiilor, aplicarea metodelor de diagnostic diferențiat al formelor de

amigdalită cronică de etiologie streptococică și de determinare a gradului de intoxicație endogenă.

3. Se recomandă aplicarea metodei de imunostimulare locală (cu celule mononucleare autologe) în tratamentul conservator complex al amigdalitei cronice compensate la copii în condiții de staționar în cadrul secțiilor otorinolaringologice sau în centrele diagnostico-curative în concordanță cu laboratorul de inginerie tisulară și culturi celulare al IP USMF „Nicolae Testemițanu”.
4. Vaccinul „SynflorixTM” și preparatul BioR pot fi administrate în tratamentul conservator complex al copiilor cu amigdalită cronică compensată în condiții de ambulator conform următoarelor scheme - „SynflorixTM” - 1 doză de 0,5 ml intramucoscular; BioR - *per os* dimineața, în comprimate a câte 5 mg, 10 zile.
5. Pentru aprecierea gravității evoluției procesului inflamator local cu posibile complicații la distanță și a eficienței tratamentului conservator al amigdalitei cronice se recomandă cercetarea imunohistochimică a biopsatului amigdalian.

BIBLIOGRAFIE SELECTIVĂ

1. Ababii I. Otorinolaringologia - domeniu prioritar al medicinei contemporane. Chișinău: CEP Medicina, 2014. 200 p.
2. Ababii I., **Danilov L.**, Maniuc M. ș.a. Amigdalita cronică la copii. Aspecte epidemiologice, etiopatogenetice și argumentarea tratamentului conservator complex. În: Buletinul Academiei de Științe a Moldovei. Științe Medicale, 2012, 1(33), p.261-266.
3. **Danilov L.** Amigdalita cronică la copil. Chișinău: CEP Medicina, 2014. 210 p.
4. **Danilov L.** Problema amigdalitei cronice în otorinolaringologie și pediatrie (sinteză de literatură). În: Buletin perinatologic, Chișinău, 2013, vol. 2-3, nr. 58-59, p.143-148.
5. **Danilov L.** Amigdalita cronică la copii. În: Recomandări metodice. Chișinău, 2011. p.17-19.
6. Popa V. Morbiditatea otorinolaringologică a populației rurale din Republica Moldova. Recomandare metodică. Chișinău, 2011. p. 4-15.
7. Brandtzaeg P. Immunology of tonsils and adenoids: everything the ENT surgeon needs to know. In: Int J Pediatr Otorhinolaryngol, 2003, vol. 67, Suppl 1: S69-76.
8. Brandtzaeg P. The B-cell development in tonsillar lymphoid follicles. In: Acta Otolaryng. 1996, Suppl (523): 5559.
9. Steinhoff M. C., Rimoim A. W. Streptococcal pharyngitis. In: Issues Infect Dis. Basel Karger, 2004, vol. 3, p. 49-65.
10. Абабий И. Детская оториноларингология. В: Научно-практический медицинский журнал. Москва, 2013, № 2. с.7-11.
11. Агаджанян Н. А., Ермакова Н.В. Экологический портрет человека на Севере. Москва : КРУК, 1997. с.74 -83.
12. Азнабаева Л. Ф., Арефьева Н. А., Хафизова Ф. А. Экология и иммунология слизистых оболочек верхних дыхательных путей. В: Рос. ринология. Москва, 1996, № 2-3, с.9-10.
13. Азнабаева Л.Ф., Арефьева Н.А. Иммунологические аспекты хронического тонзиллита. Вестник оториноларингологии N4, 2013, с. 4-8.
14. Альбицкий В. Ю., Баранов А. А. Часто болеющие дети. Клиническо-социальные оспекты. Пути оздоровления. Саратов: Издательство Саратовского университета, 1986. р.184.
15. Бережной В. В., Гляделова Н. П. Использование макролидов в терапии фаринготонзиллитов у детей. В: Современная педиатрия, 2010, № 1(29), с. 24-29.
16. Быкова В. П. Современные аспекты проблемы тонзиллярной болезни. В:Российская ринология. Москва, 1996, № 2-3, с.13-14.
17. Гаращенко Т. И. Тонзиллярная проблема в педиатрии. В: Рос. риол., 1999, № 1, с. 68-71.
18. Лазарев В. Н. Хронический тонзиллит. В: Детская оториноларингология. Руководство для врачей. Москва, 2005, № 1, с. 308-324.

PUBLICAȚIILE LA TEMA TEZEI:

LUCRĂRI ȘTIINȚIFICE

- **Monografie monoautor:**

1. **Danilov L.** Amigdalita cronică la copil. Chișinău: Centrul Editorial-Poligrafic „Medicina”, 2014, 210 p. ISBN 978-9975-118-63-7.

- **Monografii colective:**

2. Ababii I., **Danilov L.** Procesele imune și clinice în evoluția inflamației unui organlimfoepitelial. În: Ababii I., Șroitu I., Gladun E., Ghidirim G. Stimularea imunității locale în tratamentul procesului inflamator. Chișinău: Centrul Editorial-Poligrafic „Medicina”, 2004, p. 99-115. ISBN 9975-907-19-9.
3. Ababii I., **Danilov L.** Imunitatea locală și sistemică la copiii cu amigdalită cronică. Tratamentul etiopatogenetic. În: I. Ababii, P. Ciobanu, Gh. Ghidirim, V. Nacu, I. Șroitu. Optimizarea regenerării reparatorii a țesuturilor și imunogenezei locale în contextul funcționării nanosistemelor naturale. Chișinău: Centrul Editorial-Poligrafic „Medicina”, 2011, p. 192-218. ISBN 978-9975-913-59-1.

- **Articole în reviste din străinătate recunoscute:**

4. **Данилов Л.,** Стефани Д. Функциональное состояние местного и системного иммунитета у детей с хроническим тонзиллитом. В: Российский Вестник перинатологии и педиатрии. Москва, 1993, № 1, с. 27-29.
5. **Данилов Л.** Комплексное консервативное лечение хронического тонзиллита у детей. В: Оториноларингология в Беларуси. Минск, Беларусь, 2011, №2 (03), с. 37-39. ISSN- 2220- 1416.
6. Абабий И., **Данилов Л.,** Виноградова Т., Манюк М. Особенности гуморального иммунитета у детей с хроническим компенсированным тонзиллитом. В: Российский вестник перинатологии и педиатрии. Москва, Россия, 2011, № 5 (56), с.72-76. ISSN 1027-4065.
7. **Данилов Л.,** Абабий И., Гинда С. Характеристика иммунологической реактивности и преимунной резистентности у больных хроническим компенсированным тонзиллитом разного возраста. В: Folia Otorinolaringologiae. Санкт-Петербург, Россия, 2013, № 3(19), с. 56-62. ISSN 2310-3825.
8. **Данилов Л.** Иммунологическая характеристика детей с хроническим тонзиллитом. В: Оториноларингология. Восточная Европа. Минск, Беларусь, 2013, № 3 (12), с. 51-56. ISSN 2226-3322.
9. **Данилов Л.,** Абабий И., Манюк М. и др. Значения микробной флоры ротоглотки в развитии острых и хронических заболеваний верхних дыхательных путей. В: Оториноларингология. Восточная Европа. Минск, Беларусь, 2014, № 1(14), с. 121-130. ISSN 2226-3322.
10. **Данилов Л.,** Гинда С., Абабий И. Диагностика компенсированного и декомпенсированного тонзиллита у детей в зависимости от возраста. В: Оториноларингология. Восточная Европа. Минск, Беларусь, 2014, №3 (16), с. 131-136. ISSN 2226-3322.
11. **Данилов Л.,** Гинда С., Абабий И., Манюк М., Дьякова С., Киروشка В. Сравнительная характеристика доиммунной резистентности при хирургическом и терапевтическом методе лечения хронического тонзиллита у детей. В:

Оториноларингология. Восточная Европа. Минск, Беларусь, 2014, № 3 (16), с. 8-15. ISSN 2226-3322.

12. **Danilov L.**, Ghinda S., Ababii I., Maniuc M. Method of differential diagnosis of chronic compensated and decompensated tonsillitis in children by age category. In: Proceedings of the 6th edition of EUROINVENT European Exhibition of Exhibition of Creativity and Innovation. Iași, România, 2014, p. 511 – 518.
13. **Danilov L.**, Ababii I., Ghinda S. Maniuc M., Ababii P., Diacova S., Bocan A., Cotelea I. BioR Medication in the Combined Treatment of Chronic Tonsillitis in Children. În: IFMBE Proceedings 55, 2016, p. 440-442.

• **Articole în reviste din Registrul Național al revistelor de profil cu indicarea categoriei:**

Categoria B

14. **Danilov L.**, Ababii I., Cenușa V. Indicii cantitativi și funcționali ai T-limfocitelor în imunitatea locală și sistemică la copiii cu diferite forme de amigdalite cronice. În: Curierul Medical. Chișinău, 1994, nr. 1-2, p. 13–16. ISSN 0130-1535.
15. **Danilov L.**, Ababii I., Maniuc M. ș.a. Tratamentul etiopatogenetic al amigdalitei cronice la copii. În: Curierul Medical. Chișinău, 2009, nr. 5, p. 15-17. ISSN 1875-0666.
16. Ababii I., **Danilov L.**, Maniuc M. Amigdalita cronică la copii. Aspecte epidemiologice, etiopatogenetice și argumentarea tratamentului conservator complex. În: Buletinul Academiei de Științe a Moldovei. Științe Medicale. Chișinău, 2012, nr.1 (33), p. 261-266. ISSN 1857-0011.
17. **Danilov L.**, Ababii I., Ghinda S. ș.a. Importanța imunostimulării locale în tratamentul conservator complex al amigdalitei cronice la copii. În: Curierul Medical. Chișinău, 2014, nr.6 (57), p. 7-13. ISSN 1857-0666.
18. **Danilov L.**, Ababii I., Ghinda S. ș.a. Eficacitatea clinic-imunologică a amigdalectomiei la copii cu amigdalită cronică decompensată. În: Buletinul Academiei de Științe a Moldovei. Științe medicale. Chișinău, 2015, nr.1 (46), p. 397-403. ISSN 1857-0011.
19. Ababii I., Ghinda S., **Danilov L.** Vaccinoterapia în managementul tratamentului complex al amigdalitei cronice la copii. În: Sănătate publică, economie și management în medicină. Chișinău, 2015, nr.2(59), p. 37-47. ISSN 1729-8687.

Categoria C

20. **Danilov L.**, Maniuc M., Cabac V. Tratamentul conservator complex a amigdalitei cronice la copii. În: Anale științifice ale Universității de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu”. Chișinău, 2001, v. 5, p. 217-222. ISSN 1857-1719.
21. Nacu V., **Danilov L.**, Tagadiuc O. ș.a. Unele aspecte de activizare a procesului de regenerare prin culturi celulare. În: Anale științifice ale Universității de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu”. Chișinău, 2005, vol. 1, p. 112-117. ISSN 1857-1719.
22. **Danilov L.**, Maniuc M., Cabac V. ș.a. Importanța tratamentului conservator al amigdalitei cronice la copii. În: Buletin de Perinatologie. Chișinău, 2005, nr. 2, p. 15-16. ISSN 1810-5289.
23. **Danilov L.**, Maniuc M., Cabac V. Actualități în tratamentul conservator a amigdalitei cronice la copii. În: Anale științifice ale Universității de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu”. Chișinău, 2007, vol. 4, p. 326-328. ISSN 1857-1719.
24. **Danilov L.**, Maniuc M. Tratamentul conservator al tonsilitei cronice la copii. În: Arta Medica. Chișinău, 2008, nr. 4 (31), p. 18- 20. ISSN: 1810-1852.

25. **Danilov L.** Aspecte epidemiologice ale amigdalitei cronice la copii în R. Moldova. În: Anale științifice ale Universității de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu”. Chișinău, 2010, vol. 4, p. 350-353. ISSN 1857-1719.
26. **Danilov L.** Amigdalita cronică: aspecte epidemiologice și etiopatogenetice. În: Anale științifice ale Universității de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu”. Chișinău, 2010, vol. 2, p. 306-308. ISSN 1857-1719.
27. **Danilov L.,** Maniuc M., Vinogradova T., Ababii P. Particularități ale imunității umorale la copii cu amigdalită cronică compensată. În: Anale științifice ale Universității de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu”. Chișinău, 2011, vol. 4, p. 241- 245. ISSN 1857-1719.
28. **Danilov L.,** Maniuc M., Ababii P., Otgon S. Rolul etiopatogenic al florei microbiene faringiene în dezvoltarea amigdalitei cronice. În: Anale științifice ale Universității de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu”. Chișinău, 2012, vol. 4, p. 235- 239. ISSN 1857-1719.
29. **Danilov L.,** Maniuc M., Ababii P., Otgon S. Flora microbiană faringiană în caz de amigdalită cronică compensată la copii. În: Anale științifice ale Universității de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu”. Chișinău, 2012, vol. 4, p. 240- 243. ISSN 1857-1719.
30. **Danilov L.** Etio-pathogenic aspects and complex conservative treatment of chronic tonsillitis in children. În: Tezele clei de 2-a conferință internațională a Nanotehnologiilor și Ingineriei Biomedicale. Chișinău, 2013, p. 451- 454. ISBN 978- 9975-66-239-0.
31. **Danilov L.** Caracteristica imunologică și reactivitatea preimună la copii cu amigdalită cronică. În: Anale științifice ale Universității de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu”. Chișinău, 2013, vol. 4, p. 264- 271. ISSN 1857- 1719.
32. **Danilov L.** Flora microbiană a orofaringelui în caz de parologie inflamatorie cronică. În: Anale științifice ale Universității de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu”. Chișinău, 2013, vol. 4, p. 272- 278. ISSN 1857- 1719.
33. **Danilov L.,** Revenco N., Maniuc M., Ababii P. Rolul amigdalitei cronice la copii în etiopatogenia bolilor reumatice. În: Anale științifice ale Universității de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu”. Chișinău, 2013, vol. 4, p. 278- 286. ISSN 1857- 1719.
34. Ababii I., **Danilov L.,** Vinogradova T., Maniuc M. Rolul focarului infecțios local și particularitățile imunologice în amigdalita cronică la copii. În: Buletin de Perinatologie. Chișinău, 2013, nr. 2(58) -3 (59), p. 25-29. ISSN 1810- 5289.
35. **Danilov L.** Problema amigdalitei cronice în otorinolaringologie și pediatrie (sinteză de literatură). În: Buletin de Perinatologie. Chișinău, 2013, nr. 2(58) -3 (59), p. 143-148. ISSN 1810- 5289.
36. **Danilov L.,** Ghinda S., Ababii I. Caracteristica reactivității imune la bolnavii cu diverse forme de amigdalită cronică asociată cu patologie reumatică. În: Arta Medica. Chișinău, 2014, nr. 2 (53), p. 19-23. ISSN 1810-1852.
37. **Danilov L.,** Ghinda S., Ababii I. Caracteristica rezistenței preimune la bolnavii cu amigdalită cronică asociată cu patologie reumatică. În: Arta Medica. Chișinău, 2014, nr. 2 (53), p. 26- 30. ISSN 1810-1852.
38. **Danilov L.** Particularitățile florei microbiene în patologii inflamatorii acute și cronice orofaringiene la copii. În: Buletin de Perinatologie. Chișinău, 2014, nr.1 (61), p. 55-61. ISSN 1810-5289.

39. Ababii I., Ghinda S., **Danilov L.** ș.a. Imunostimularea locală cu celule mononucleate autologe în tratamentul complex al amigdalitei cronice compensate la copii. *Moldavian Journal of Health Sciences*. Chișinău, 2015, vol. 5, 31-43. ISSN 2345-1467.
- **Articole în culegeri științifice**
40. **Danilov L.**, Maniuc M. Modalități de terapie conservativă a amigdalitei cronice la copii. În: *Materialele Congresului II național al imunologilor, alergologilor și imunoreabilitologilor cu participare internațională*. Chișinău, 2007, p. 15-21.
- **Teze la foruri științifice internaționale:**
41. **Danilov L.** The status of local and general immunity of children with chronic amigdalitis before and after conservative treatment. In: *Abstract book at XVI World Congress of ORL, head and neck surgery*. Sydney, Australia, 1997, p. 348.
42. **Danilov L.**, Maniuc M., Diacova S., Gavriluța V. Иммунокоррекция в комплексном консервативном лечении хронического тонзиллита у детей. В: *Журнал вушних, носових і горлових хвороб. Матеріали весенньої Конференції Українського Товариства Оториноларингологів*. Київ, Україна, 3- с, 2011, с. 252-253. ISSN 0044-4650.
43. **Danilov L.**, Diacova S., Maniuc M., Ababii P. Humoral Immunity in Children with Chronic Tonsillitis. In: *Archives of disease in childhood*. London, UK, 2012, **97** (suppl 2), A1 – A539 (**IF - 2,88**).
44. **Danilov L.**, Diacova S., Ababii I. et.al. Immunity in Children with Chronic Tonsilits. In: *Abstract book, Otolaryngology – Head and Neck Surgery, Annual Meeting&OTO EXPO*, USA, 2012, P. 2460. (**IF –2.020**).
45. **Danilov L.** Immunological and treatment particularities of chronic tonsillitis in paediatric otorhinolaryngology. În: *Teze la a 4-a conferință a otorinolaringologiei pediatrice*. Poiana Brașov, România, 2013, p.45-46.
46. **Данилов Л.**, Иммунологическая характеристика детей с хроническим тонзиллитом. В: *Тезисы VII-го Съезда Оториноларингологов Республики Беларусь*. Беларусь, 2013, с. 169 - 171. ISSN 2226- 3322.
47. **Danilov L.**, Ababii I., Șciurov L., Diacova S. Bacterial pharyngeal flora in inflammatory pathologies of upper airways in children. In: *Folia Otorhinolaryngologiae*. Russia, 2014, vol.20, nr. 2, p. 28-29. ISSN 2310-3825.
48. **Danilov L.** The Oropharyngeal Flora in Children With Chronic Tonsillitis Before And After Tonsilectomy. In: *Abstract Book at 13th Danube International Otorhinolaryngological Congress and ENT National Congress*. Cluj-Napoca, Romania, 2014, p. 170-171.
49. **Danilov L.** Pharyngeal microbial flora in inflammatory pathologies of upper airways in children. In: *Abstract Book at 13th Danube International otorhinolaryngological Congress and ENT National Congress*. Cluj-Napoca, Romania, 2014, p. 163-164.
- **Teze la foruri științifice naționale cu participare internațională:**
50. **Danilov L.** The role of stimulation the local community in the complex conservative treatment of the chronic compensated tonsillitis children. In: *Abstract book at 2nd Regional Workshop “Health Technology Management”*. Chișinău, 2014, p. 69.
51. **Danilov L.**, Maniuc M., Uta I. Particularities of pharyngeal microbial flora in chronic tonsillitis in children. In: *Abstract book at 2nd Regional Workshop “Health Technology Management”*. Chișinău, 2014, p.70.

52. **Danilov L.**, Ababii I., Ghinda S. et.al. BioR Medication in the Combined Treatment of Chronic Tonsillitis in Children. In: Abstract Book in 3-rd International Conference on Nanotechnologies and Biomedical Engineering. Chişinău, 2015, p. 106.
- **Teze la foruri științifice naționale:**
53. **Danilov L.** Caracteristica imunologică și reactivitatea preimună a copiilor cu amigdalită cronică. În: Anale științifice ale USMF „Nicolae Testemițanu”. Chişinău, 2013, vol. 4, p. 34. ISSN 1857-1719.
- **Brevete de invenție, certificate de înregistrare, materiale la saloanele de invenții:**
54. Brevet de invenție. 3185, MD, A61K35/14, A61P11/04. Metodă de tratament a amigdalitei cronice la copii / **Lucian Danilov**, Ion Ababii, Mihail Maniuc, Elena Camîș, Vasile Cabac (MD). Cererea depusă 30.03.2006, BOPI nr. 11/2006.
55. Brevet de invenție. 805Y, MD, A61B10/00. Metodă de diagnostic diferențial al formelor de amigdalită cronică de etiologie streptococică la copii / Ion Ababii, Serghei Ghinda, **Lucian Danilov**, Mihail Maniuc, Elena Tudor, Natalia Rotaru (MD). Cererea depusă 03.04.2014, BOPI nr 8/2014.
56. Brevet de invenție. 936Y, MD, G01N 33/52. Metodă de determinare a gradului de intoxicație endogenă la copii cu amigdalită cronică / Serghei Ghinda, Ion Ababii, **Lucian Danilov**, Valentina Chiroșca, Evelina Lesnic, Olga Caraiani, Angela Guila (MD). Cererea depusă 19.03.2015, BOPI nr 10/2015.

LUCRĂRI ȘTIINȚIFICO-METODICE ȘI DIDACTICE

- **Indicații/îndrumări metodice:**
- 57. Ababii I., Popa Vl., **Danilov L.** ș.a. Amigdalita cronică la copii. Îndrumări metodice. Chişinău, 2000, 15 p.
- 58. Ababii I., Popa Vl., **Danilov L.** ș.a. Хронический тонзиллит у детей. Методические рекомендации. Chişinău, 2000, 22 c.
- 59. **Danilov L.** Amigdalita cronică la copii. Recomandare metodică. Chişinău, 2011, 24 p.
- **Protocoale clinice:**
- 60. Ababii I., Maniuc M., **Danilov L.**, Maximenco E. Tonsilita cronică la copil. Protocol clinic național. Chişinău, 2008, 24 p.
- 61. **Danilov L.** Amigdalita cronică la copil. Protocol clinic standardizat pentru medicii de familie. Chişinău, 2013, 2 p.

ADNOTARE

Danilov Lucian

“Aspecte etio-patogenetice și optimizarea tratamentului conservator în amigdalita cronică la copii”

Teza de doctor habilitat în științe medicale, Chișinău, 2016

Structura tezei: introducere, cinci capitole, concluzii generale și recomandări, 234 surse bibliografice, 13 anexe, 238 pagini text de bază, 88 figuri, 116 tabele. Rezultatele obținute sunt publicate în 61 lucrări științifice.

Cuvinte cheie: amigdalita cronică la copii, amigdala palatină, cercetare imunologică, imunohistochimia, imunitate locală și generală, flora microbiană, tratament conservator, imunostimulare.

Domeniul de studiu: 321.16 – otorinolaringologie

Scopul studiului: Cercetarea mecanismelor de formare și a aspectelor de diagnostic a diferitor forme clinice ale amigdalitei cronice la copii pentru optimizarea tratamentului conservator diferențiat.

Obiectivele lucrării: Cercetarea mecanismelor imune generale și locale în diferite forme clinice ale amigdalitei cronice la copii. Determinarea eficienței imunostimulării locale cu celule mononucleare autologe, vaccinului “Synflorix” și a imunomodulatorului BioR în tratamentul conservator complex al amigdalitei cronice.

Noutatea științifică. Au fost determinate manifestările imunologice în imunitatea generală și locală la copiii cu diferite forme de amigdalită cronică și factorii de risc în dezvoltarea complicațiilor la distanță. A fost confirmată eficiența clinico-imunologică a aplicării locale a celulelor mononucleare autologe, vaccinoterapiei cu „SynflorixTM” și preparatului BioR în tratamentul conservator complex al amigdalitei cronice.

Rezultatele principale noi pentru știință și practică obținute constau în elaborarea și fundamentarea științifică a unui complex de metode de diagnosticare a formelor amigdalitei cronice la copii, evidențierea la timp a factorilor de risc care favorizează dezvoltarea complicațiilor la distanță și optimizarea tratamentului etiopatogenetic, fapt care a dus la ameliorarea calității vieții acestor pacienți.

Semnificația teoretică și valoarea aplicativă a lucrării. S-a argumentat importanța examinărilor imunologice ale imunității generale și locale la copiii cu amigdalită cronică în vederea facilitării diagnosticului și prognosticului procesului inflamator, alegerea mai corectă a tacticii terapiei etiopatogenetice în condiții de staționar sau de ambulator.

Implementarea rezultatelor științifice. Rezultatele studiului au fost implementate în activitatea practică a specialiștilor clinicii pediatrie de otorinolaringologie “E.Coțaga” a IMSP Institutul Mamei și Copilului.

АННОТАЦИЯ

Данилов Лучиан

"Этиопатогенетические аспекты и оптимизация консервативного лечения хронического тонзиллита у детей"

Диссертация доктора медицинских наук, Кишинев, 2016

Структура диссертации: введение, пять глав, выводы и рекомендации, список литературы включающий 234 источника, 13 приложений, 238 основных страниц текста, 88 рисунков и 116 таблиц. Результаты исследования опубликованы в 61 научных работах.

Ключевые слова: хронический тонзиллит у детей, небные миндалины, иммунологические исследования, иммуногистохимия, местный и общий иммунитет, микрофлора, консервативное лечение, иммуностимуляция.

Область исследования: 321.16 - оториноларингология.

Цель исследования: исследование механизмов формирования и диагностических аспектов различных клинических форм хронического тонзиллита у детей для оптимизации дифференцированного консервативного лечения.

Задачи исследования: Исследование общих и местных иммунных механизмов при различных клинических формах хронического тонзиллита у детей. Определение эффективности местной иммуностимуляции аутологичными мононуклеарными клетками, вакциной "Synflorix" и иммуномодулятором BioR в комплексном консервативном лечении хронического тонзиллита.

Научная новизна. Были определены иммунологические проявления в общем и местном иммунитете у детей с различными формами хронического тонзиллита и факторы риска в развитии отдаленных осложнений. Была подтверждена клинко-иммунологическая эффективность местного применения аутологичных мононуклеарных клеток, вакцинации с "SynflorixTM" и препаратом BioR в комплексном консервативном лечении хронического тонзиллита.

Научная проблема, решенная в данной области состоит в разработке и научного обоснования комплекса диагностических методов определения клинических форм хронического тонзиллита у детей, выделив своевременные факторы риска, которые способствуют развитию отдаленных осложнений и оптимизации этиопатогенетического лечения, что привело к улучшению качества жизни этих пациентов.

Прикладная ценность работы. Утверждена важность иммунологических обследований общего и местного иммунитета у детей с хроническим тонзиллитом в постановке диагноза и прогноза воспалительного процесса, правильного выбора тактики этиопатогенетического лечения в стационарном или амбулаторном условии.

Научные результаты внедрены в практическую деятельность педиатрической оториноларингологической клиники "Е. Коцага", НИИ ИМиР.

ANNOTATION

Lucian Danilov

“Etiopathogenetic aspects and optimization of conservative treatment of chronic tonsillitis in children”

PhD Thesis in Medical Sciences, Chisinau, 2016

Thesis structure: introduction, five chapters, conclusions and recommendations, 234 bibliographic sources, 13 annexes, 238 pages basic text, 88 figures and 116 tables. The obtained results are published in 61 scientific papers.

Keywords: chronic tonsillitis in children, palatine tonsil, immunological research, immunohistochemistry, local and general immunity, microbial flora, conservative treatment, immunostimulation.

Field of study: 321.16 - ENT (otorhinolaryngology).

Purpose of study: Research of formation mechanisms and diagnostic aspects of different clinical forms of chronic tonsillitis in children for optimization of differentiated conservative treatment.

Objectives: To research general and local immune mechanisms in different clinical forms of chronic tonsillitis in children. To determine the efficiency of local immunostimulation with autologous mononuclear cells, "Synflorix" vaccine and BioR immunomodulator in the complex conservative treatment of chronic tonsillitis.

Scientific innovation. There were determined immunological manifestations in general and local immunity in children with various forms of chronic tonsillitis and risk factors in the development of follow-up complications. There was confirmed clinical and immunological efficiency of local application of autologous mononuclear cells, vaccinothrapy with "SynflorixTM" and BioR preparation in the complex conservative treatment of chronic tonsillitis.

The fundamentally new results in science and practice consist in development and scientific fundamentation of a complex of methods to diagnose the forms of chronic tonsillitis in children, and highlight timely risk factors that favor the development of follow-up complications and optimize etiopathogenetic therapy, which led to improvement of the quality of life of these patients.

Theoretical significance and applied value of the work. The importance of immunological examinations of general and local immunity in children with chronic tonsillitis was argued in order to facilitate the diagnosis and prognosis of the inflammatory process, correct choice of etiopathogenetic therapeutic tactics in inpatient or outpatient care.

Implementation of scientific results. The results were implimented in practice of pediatric otorhinolaryngology clinic "E.Coțaga" PMSI Institute of Mother and Child by ENT specialists.

LISTA ABREVIERILOR

ACC - amigdalită cronică compensată
ACD - amigdalită cronică decompensată
AG - antigen
AHTC - activitatea hemolitică totală a complementului
AJ - artrită juvenilă
ANAcombi - titrul autoanticorpilor
AN - anticorpi normali
ARe - artrită reactivă
ASL-O - antistreptolizina O
CD-16 - killeri naturali
CD-20 - limfocite B
CD-3 - limfocite T
CD-4 - limfocite T-helperi
CD-8 - limfocite T- supresoare
CD56 - markeri prototipici ai celulelor NK ai sistemului limfoepitelial amigdalian
CD68 - macrofage ale sistemului limfoepitelial amigdalian
CDF - celule dendritice foliculare
CG - centrul germinativ al nodulului limfoid
CIC - complexe imune circulante
CTT - coeficientul total de toxicitate
DAB – densitate celulară
e-ARN- acid ribonucleic extracelular
FR - factor reumatoid
HLA - complex major de histocompatibilitate
HTA - hipertensiune arterială
IF - indice fagocitar
Ig A - imunoglobulina A
Ig E - imunoglobulina E
Ig G - imunoglobulina G
Ig M - imunoglobulina M
IL - interleukină
IRA - infecții respiratorii acute
MALT - formațiuni limfatice asociate cu țesut mucosal
NBT test - capacitatea fagocitară a neutrofilelor (test cu Nitro-Blue-Tetrazolium)
ND - nivel de deviere
NF - număr fagocitar
NK - killeri naturali
PCR - proteina C-reactivă
PEG - masa moleculară a complexelor imunocirculante
Plasma cell - celule plasmatică
RLO - radicali liberi de oxigen
TTBL - reacția de transformare blastică a limfocitelor
TTBL+PHA - reacția de transformare blastică a limfocitelor cu fitohemaglutinina
TNF- α - factorul de necroză tumorală (citokina proinflamatorie)
VSH - viteză de sedimentare a hematiilor

DANILOV LUCIAN

**ASPECTE ETIO-PATOGENETICE ȘI OPTIMIZAREA
TRATAMENTULUI CONSERVATOR ÎN AMIGDALITA CRONICĂ LA
COPII**

321.16 – OTORINOLARINGOLOGIE

Autoreferatul tezei de doctor habilitat în științe medicale

Aprobat spre tipar: 03.05.16

Formatul hârtiei: 42x30

Hârtie offset. Tipar offset.

Tiraj: 50 ex.

Coli de tipar: 4,0

Comanda: 193

Centrul Editorial-Poligrafic *Medicina*
Bd. Ștefan cel mare 165, Chișinău, MD 2004