

**MINISTERUL SĂNĂTĂȚII AL REPUBLICII MOLDOVA
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

Teză de doctor habilitat în științe medicale

Consultant științific:



Ion Ababii
doctor habilitat în științe medicale,
profesor universitar,
academician,
specialitatea 321.16 -
Otorinolaringologie

Autorul:



Lucian Danilov
doctor în științe medicale,
conferențiar universitar

CHIȘINĂU, 2016

© Lucian Danilov, 2016

CUPRINS

ADNOTARE (în limba română, rusă și engleză)	5
LISTA ABREVIERILOR	8
INTRODUCERE	10
1. DATE CONTEMPORANE ETIO-PATOGENETICE ALE AMIGDALITEI CRONICE LA COPII	22
1.1. Rolul amigdalelor palatine în formarea și menținerea imunității locale și sistemice a organismului	22
1.2. Rolul factorului infecțios în dezvoltarea amigdalitei cronice	30
1.3. Mecanismele imunologice sistemice în formarea amigdalitei cronice	35
1.4. Mecanismele imunologice locale în caz de inflamație cronică a amigdalelor palatine	38
1.5. Rolul amigdalitei cronice în dezvoltarea complicațiilor locale și sistemice	45
1.6. Direcțiile tratamentului conservator al amigdalitei cronice	49
1.7. Concluzii la capitolul 1	60
2. CARACTERISTICA MATERIALULUI CLINIC ȘI METODELE DE INVESTIGARE	61
2.1. Caracterizarea clinică generală a copiilor incluși în studiu	61
2.2. Metode de cercetare a imunității generale	66
2.3. Cercetarea florei microbiene de pe suprafața amigdalelor palatine	77
2.4. Metodele de cercetare a imunității locale la copiii cu amigdalită cronică	79
2.5. Metode de analiză a rezultatelor investigaționale	82
2.6. Concluzii la capitolul 2	83
3. STAREA CLINICO-IMUNOLOGICĂ A COPIILOR CU DIFERITE FORME DE AMIGDALITĂ CRONICĂ	84
3.1. Rolul factorului infecțios în dezvoltarea amigdalitei cronice la copii	84
3.2. Reactivitatea imunologică și rezistența preimună la copiii cu diferite forme de amigdalită cronică	91
3.3. Determinarea stării imunologice la copiii cu amigdalită cronică complicată cu patologia reumatoidă	100
3.4. Caracteristica imunologică la copiii cu diverse forme de amigdalită cronică în funcție de vârstă	109
3.5. Diagnosticul diferențiat al formelor de amigdalită cronică de etiologie streptococică la copii	123
3.6. Metodă de determinare a gradului de intoxicație endogenă la copiii cu amigdalită cronică	127
3.7. Concluzii la Capitolul 3	130
4. TRATAMENTUL AMIGDALITEI CRONICE LA COPII	133
4.1. Caracteristica clinico-imunologică a eficienței tratamentului conservator complex cu imunostimulare locală (cu celule mononucleare autologe) al amigdalitei cronice compensate la copii	133
4.2. Vaccinoterapia în tratamentul conservator complex al amigdalitei cronice compensate la copii	144
4.3. Preparatul BioR în tratamentul complex al amigdalitei cronice compensate la copii	154
4.4. Schimbările reactivității imunologice după amigdalectomie la copiii cu amigdalită cronică decompensată	165
4.5. Concluzii la Capitolul 4	174

5. CARACTERISTICA MORFOPATOLOGICĂ ȘI IMUNOHISTOCHIMICĂ A AMIGDALELOR PALATINE ÎN AMIGDALITA CRONICĂ LA COPII	176
5.1. Evaluarea particularităților morfopatologice ale amigdalelor palatine în amigdalita cronică la copii	176
5.2. Caracteristica imunohistochimică a imunității celulare în amigdalita cronică compensată până și după tratamentul conservator complex cu aplicarea imunostimulării locale (celule mononucleare autologe)	185
5.3. Aprecierea imunohistochimică a imunității umorale în amigdalita cronică compensată până și după tratamentul conservator complex cu aplicarea imunostimulării locale	196
5.4. Caracteristica imunohistochimică a factorilor rezistenței preimune în amigdalita cronică compensată până și după tratamentul conservator complex cu aplicarea imunostimulării locale	200
5.5. Evaluarea imunohistochimică celulară în amigdalita cronică decompensată cu și fără complicații reumatoide	209
5.6. Caracteristica imunohistochimică umorală în amigdalită cronică decompensată cu și fără complicații reumatoide	219
5.7. Aprecierea imunohistochimică a rezistenței preimune în amigdalita cronică decompensată cu și fără complicații reumatoide	225
5.8. Concluzii la Capitolul 5	232
CONCLUZII GENERALE ȘI RECOMANDĂRI PRACTICE	234
BIBLIOGRAFIE	239
ANEXE	257
DECLARAȚIA PRIVIND ASUMAREA RĂSPUNDERII	271
CV-ul AUTORULUI	272

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, imunohistochimie, 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, вакцины "Synflorix" и иммуномодулятора 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 препарата BioR в комплексном консервативном лечении хронического тонзиллита.

Научная проблема, решенная в данной области состоит в разработки 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 ИМиД.

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, vaccinotherapy 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 implemented 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 naturli

PCR - proteina C-reactivă

PEG - masa moleculară a complexelor imunocirculante

Plasma cell - celule plasmaticice

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

INTRODUCERE

Actualitatea și importanța problemei abordate

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. În ultimele decenii, în domeniul otorinolaringologiei au fost atinse progrese remarcabile datorită aplicării nanotehnologiilor, laserului, aparatelor optice de mărit, microchirurgiei etc. [150].

Succese impunătoare au fost obținute și în cercetarea afecțiunilor otorinolaringologice pediatrice. Au fost cercetate starea imunologică și reabilitarea în patologiiile inelului limfatic faringian și ale urechii, au fost implementate metode de chirurgie miniinvazivă în diferite patologii otorinolaringologice. Aceste maladii aduc pagube materiale societății prin numărul mare de certificate de boală eliberate mamelor, curele repetate de tratament intensiv, iar recidivele frecvente contribuie la cronicizarea proceselor, la dezvoltarea complicațiilor și au adesea ca finalitate invalidizarea [1, 150].

Particularitățile anatomofiziologice ale organismului copilului, dezvoltarea incompletă a organelor și țesuturilor, caracteristicile imunobiologice ale acestuia necesită o strategie mai deosebită în elaborarea noilor metode de diagnosticare și tratament a diferitor patologii în această vârstă [5, 150].

O astfel de patologie este și amigdalita cronică, una dintre cele mai dificile și complexe probleme ale otorinolaringologiei pediatrice și ale medicinei contemporane în general. În statutul imun complex al copiilor cu amigdalită cronică se dezvoltă un dezechilibru al tuturor parametrilor imunității celulare, umorale și a caracteristicilor elementelor celulare fagocitare [14, 171].

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 [4, 14].

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. De aceea, această patologie se află mereu în atenția sistemului otorinolaringologic pediatric specializat [14, 32].

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 [132, 153, 155, 167].

Amigdalita cronică la copii este o problemă majoră a medicinei practice întrucât ei îi revin de la 4 % până la 15,8 % din totalul bolilor de care suferă copiii, iar în grupul patologiilor cronice ale organelor ORL, ea constituie de la 5 % până la 79 % [162, 196].

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 [157]. La 43 % dintre copiii frecvent bolnavi este diagnosticată amigdalita cronică, mai frecventă la cei de vârstă medie și școlară. În ultimile decenii se atestă o tendință de „întinerire” a contingentului de bolnavi cu această patologie [171].

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 [4, 14].

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, 19, 22, 32, 150].

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 [14, 156, 171].

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 stimuloare a răspunsului B-celular cu formarea anticorpilor [51, 53].

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 producerea și menținerea 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 foarte dificilă, iar prerogativa îi aparține medicului clinician. În vederea excluderii erorilor în alegerea tacticii de tratament, este necesar de a elabora noi criterii contemporane de diagnosticare și prognoșticare în caz de amigdalită cronică la copii [14].

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.

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 mai mult ca 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 prognoștare a evoluției proceselor inflamatorii cronice la copiii cu diferite forme de amigdalită cronică. Aceasta va permite sporirea eficienței tratamentului 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 al 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 cornice 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, preparatul 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 biopstatelor 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 rezultatelor obținute

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 metodă nouă de diagnostic diferențiat al formelor de amigdalită cronică de etiologie streptococică.

S-a elaborat 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 „Synflorix™”, 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.

Problema științifică soluționată

Rezultatele în cadrul acestei cercetări constau în elaborarea și fundamentarea științifică a unui complex de metode clinico-diagnostice mai precoce și corecte a formelor amigdalitei cronice la copii, evidențierea la timp a factorilor de risc care favorizează dezvoltarea complicațiilor la distanță din partea altor organe și sisteme ale organismului care permit personificarea evidenței clinice a pacienților cu optimizarea tratamentului etiopatogenetic conservator, fapt care a dus la ameliorarea calității vieții acestor pacienți.

Importanța teoretică și valoarea aplicativă a lucrării

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. 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.
5. 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 sau a decompensării procesului inflamator și inițierea oportună a unui tratament adecvat.
6. 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.
7. 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.
8. 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.
9. Eficiența înaltă a direcțiilor noi de tratament conservator complex al amigdalitei cronice compensate la copii, confirmată prin metode științifice abordate în teză, a permis elaborarea unui nou management medico-terapeutic al acestei afecțiuni care, în comparație cu metodele tradiționale, asigură reducerea semnificativă a infecțiilor acute ale căilor respiratorii superioare la copii și a frecvenței antibioterapiei, face posibil tratamentul acestei patologii în condiții de ambulator, micșorând astfel numărul spitalizărilor, și ameliorează calitatea vieții pacientului.
10. 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 evoluării mai grave a complicațiilor la distanță.
11. Amigdalita cronică la copii evoluează sub diferite forme morfopatologice cu predominarea formei atrofice și celei subatrofice, care se caracterizează prin reducerea țesutului limfoid.

12. Analiza imunohistochimică a amigdalelor palatine, care a inclus factorii celulari, umorali și preimuni, la diferite niveluri limfoepiteliale amigdalene, 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, Minsk, 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 „Infoinvent” (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.

Sumarul compartimentelor tezei

Lucrarea este expusă pe 238 pagini de text electronic și conține adnotările în limbile română, rusă și engleză, introducere, 5 capitole, concluzii generale și recomandări practice, bibliografie cu 234 referințe, 116 tabele și 88 figuri. La subiectul tezei au fost publicate 61 de lucrări științifice.

În *introducere* este argumentată actualitatea temei de cercetare, sunt formulate scopul și obiectivele studiului, inovația științifică a rezultatelor obținute, semnificația teoretică și valoarea aplicativă a lucrării.

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

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 amigdalitei cronice la copii și ameliorarea calității vieții lor.

În *capitolul 1* sunt relatate cele mai noi informații din literatura de specialitate cu referire la caracteristica rolului amigdalelor palatine în formarea și menținerea imunității locale și sistemice a organismului. Amigdalele palatine asigură integritatea structurală și funcțională a organismului în lupta cu antigenii străini. Ele percep și transmit informația despre componența antigenilor din mediul ambiant, apoi formează un pul de celule înzestrate cu memorie imună, care adaptează macroorganismul la o variantă optimă a răspunsului imun. În acest capitol s-a demonstrat rolul factorului infecțios în dezvoltarea amigdalitei cronice, sunt descrise mecanismele imunologice sistemice și locale implicate în formarea acestei patologii, direcțiile actuale ale tratamentului conservator al acesteia. Cercetările aprofundate ale particularităților imune la copiii cu amigdalită cronică sunt foarte importante și constituie o direcție prioritară în otorinolaringologia pediatrică teoretică și practică din două puncte de vedere: pe de o parte, soluțiile vor completa cunoștințele despre patogenia acestei maladii, iar pe de altă parte, vor da un impuls nou tratamentului patogenetic, servind și ca bază pentru formularea unui prognostic cât mai corect.

În *capitolul 2* sunt descrise metodologia și metodele de cercetare și de examinare a loturilor de studiu, și de evaluare statistică a rezultatelor obținute. Lotul de bază s-a constituit ținând cont de rezultatele investigațiilor clinico-imunologice complexe a 464 de copii cu amigdalită cronică. În funcție de forma afecțiunii, subiecții examinați au fost divizați în două

loturi: 120 cu amigdalită cronică decompensată (lotul I) și 344 cu amigdalită cronică compensată (lotul II). Lotul II a fost divizat în două subloturi, în funcție de probele la ASL-O, PCR și FR: sublotul II A (218 pacienți) – cu probe negative sau restante, și sublotul II B (126 pacienți) – cu probe pozitive.

Investigațiile clinice s-au efectuat până și după 1 și 2 ani de la tratament. Cercetările clinico-imunologice ale copiilor din aceste loturi s-au efectuat până și după 3 luni de la tratament.

Studiul morfologic și imunohistochimic a fost realizat pe material tisular, recoltat din amigdala palatină prelevată, postoperator și intraoperator, de la 62 de copii cu vârste cuprinse între 6 și 18 ani.

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.

În *capitolul 3* este analizată starea clinico-imunologică a copiilor cu diferite forme de amigdalită cronică. Din rezultatele obținute s-a constatat că streptococul β -hemolitic este principalul factor etiologic microbial ce favorizează decompensarea procesului cronic inflamator în amigdalele palatine. Pe suprafața amigdalelor palatine se înregistrează un nivel înalt al prezenței pneumococului, rezistent la antibioterapie.

Creșterea în intensitate a reacțiilor imunopatologice a servit drept indice prognostic a trecerii procesului patologic de la forma compensată de amigdalită la cea decompensată, iar creșterea titrului anticorpilor ca semn al instalării amigdalitei cronice decompensate, fapt confirmat prin nivelul înalt al anticorpilor la streptococul β -hemolitic de grup A, proteina C-reactivă și factorul reumatoid.

Cu înaintarea în vârstă a copilului și maturizarea sistemului imunitar, indicii imuni și cei preimuni se modifică calitativ (funcțional), reflectând particularitățile fiecărei grupe de vârstă. În caz de amigdalită cronică ei sunt mai dereglați la copiii mai maturi ce suferă de amigdalită cronică decompensată complicată cu patologie reumatoidă. Criteriile elaborate de diagnostic diferențiat al formelor de amigdalită cronică de etiologie streptococică și determinarea gradului de intoxicație endogenă prin analiza concentrației complexelor imune circulante cu cele trei mase moleculare sunt metode noi și eficiente, care permit identificarea stadiilor precoce ale decompensării procesului inflamator și corijarea la timp a programului terapeutic.

În *capitolul 4* a fost cercetată eficiența clinico-imunologică a metodelor noi de aplicare a imunostimulării locale și generale în tratamentul conservator complex al amigdalitei cronice compensate la copii.

Metoda 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 și normalizarea stării rezistenței preimune a organismului, scăderea evidentă a indicilor crescuți ai reacțiilor alergice, 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. Această metodă de imunostimulare locală diminuează prezența streptococului β -hemolitic în flora de pe amigdale.

Direcția nouă în tratamentul conservator complex al amigdalitei cronice compensate la copii prin imunostimulare postvaccinală cu preparatul „SynflorixTM” a demonstrat un rezultat clinico-imunologic pozitiv mai exprimat în comparație cu metoda tradițională de tratament.

Administrarea preparatului biologic activ BioR în tratamentul conservator complex 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 antibioterapiei.

În *capitolul 5* este prezentat rezultatul investigațiilor particularităților morfopatologice și imunohistochimice ale amigdalelor palatine ca organ limfoepitelial unde 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 cel tapetat.*

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 și a celulelor preimune în toate zonele studiate ale barierei limfoepiteliale. În dinamica tratamentului conservator, cantitatea de e-ARN și RLO în CG al nodulului limfoid a scăzut veridic în ambele loturi de tratament conservator, dar cu mult mai accentuat în lotul cu aplicarea imunostimulării locale cu celule mononucleare autologe.

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 plasmatică 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 în părțile periferice ale CG al nodulului limfoid și creșterea densității lor în epiteliul criptal. În agravarea formei clinice de amigdalită cronică are loc creșterea consecventă a cantităților de e-ARN și RLO în CG al nodulului limfoid.

Așadar, analiza și sistematizarea rezultatelor studiului a 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.

Realizarea cercetărilor și analiza rezultatelor obținute în cadrul tezei sunt formulate în 14 concluzii generale și 5 recomandări practice.

Implementarea rezultatelor științifice. Unele aspecte științifico-didactice, emergente din rezultatele obținute în teză, au fost incluse în 3 brevete de invenție și 6 inovații. 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.

Volumul și structura tezei. Lucrarea este expusă pe 238 pagini text de bază și conține adnotările 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.

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

1.1. Rolul amigdalelor palatine în formarea și menținerea imunității locale și sistemice a organismului

Sistemul imunitar al organismului uman este responsabil de menținerea stabilității mediului intern al organismului, asigurată prin recunoașterea și eliminarea din organism a antigenilor endogeni și exogeni.

Imunitatea înăscută nespecifică implică bariere fizice și chimice, celule fagocitare și factori umorali, cum ar fi complementul și interferonul. La vertebrate acest sistem de apărare este completat de imunitatea adaptivă, al cărei răspuns este mediat de limfocite și anticorpi, și care se îmbunătățește la cel de-al doilea contact cu același organism, dovadă că această imunitate posedă atât specificitate, cât și memorie [125].

Limfocitele sunt organizate în țesuturi limfoide primare (măduva osoasă și timusul) și secundare (splina, ganglionii limfatici și MALT – formațiuni limfatice asociate cu țesut mucosal). Măduva osoasă este locul de origine al limfocitelor: celulele T migrează din măduvă în timus unde sunt „învățate” să recunoască antigenii numai în contextul de antigeni de histocompatibilitate proprii, înainte de a se răspândi pe larg în sânge și sistemul limfatic. Celulele B trec din măduva osoasă în organele limfoide secundare și sânge, unde contactează cu antigenul și cu alte limfocite. Răspunsul imun este generat și difuzat de la organele limfoide secundare [125].

Structura morfofuncțională MALT, parte din sistemul reticulo-endotelial sau histiocitar, reprezintă un țesut limfoepitelial unic, care aparține organelor secundare ale sistemului imunitar. Ea reunește amigdalele: palatine, rinofaringiană, tubare, linguală. Toate împreună alcătuiesc inelul limfatic Waldeyer care acționează în principal ca un organ limfoid dinamic și se supune sistemului integral de reglare imunoneuroendocrină unitară [14, 51, 125].

Amigdalele palatine și vegetațiile adenoide sunt cele mai influente în sistemul limfoepitelial faringian Waldeyer datorită localizării lor la intersecția căilor aerodigestive și suprafeței mai mari decât a celorlalte structuri limfoepiteliale ale inelului faringian. Vizualizarea mai bună a acestora face posibil examenul lor obiectiv în stare fiziologică normală și în diferite stadii ale inflamației acute și cronice, facilitează efectuarea investigațiilor locale (prelevarea frotiului, obținerea biotatului amigdalian) și aplicarea metodelor directe de tratament [22, 108, 168].

Acest sistem limfoepitelial faringian joacă un rol imun-inductiv important, exercitând funcția de organ efector al imunității locale și adaptive [49]. Funcția majoră este producerea și difuzarea celulelor B sensibilizate de antigen care necesită semnale secundare pentru diferențierea lor terminală în celule plasmactice, producătoare de anticorpi în diferite țesuturi secretoare [166].

Dezvoltarea inelului faringian Waldeyer în embriogeneză începe mai târziu decât a organelor imune primare și se distinge prin faptul că popularea organelor secundare cu elemente limfoide precursorare sau mature are loc după naștere, iar proliferarea celulară la nivelul organului – sub influența antigenului [22].

Finalizarea dezvoltării sistemului folicular al amigdalelor palatine are loc la sfârșitului primului an de viață, iar a amigdalelor palatine în cel de-al doilea [164]. Spre deosebire de organul limfoid primar, în amigdalele faringiene lipsesc activitatea hormonală și simbioza limfoepitelială, fiind prezente ariile de dependență celulară. Starea organului limfoid secundar rămâne neschimbată pe tot parcursul vieții, pe când a celui primar involuează odată cu înaintarea în vârstă. La nivelul organelor secundare, circulația limfocitelor are loc în ambele sensuri (celulele pot reveni în organul din care au plecat), spre deosebire de organele limfoide primare, unde limfocitele circulă într-un singur sens – celulele imunocompetente care părăsesc organul nu mai revin în el [6, 14].

Fiind dislocate în rinofaringe, în calea migrării fiziologice a secretului nazal, vegetațiile adenoide, primele din sistemul limfoepitelial faringian, interacționează cu microorganismele (virusuri și bacterii) și alte elemente de natură antigenică ce pătrund în cavitatea nazală și în sinusurile paranazale împreună cu aerul inspirat. Mucozitățile transportate, împreună cu microorganismele din lacunele vegetațiilor adenoide și din amigdalele palatine, sunt o sursă de stimulare antigenică permanentă a organului limfoepitelial Waldeyer și, corespunzător, o sursă continuă de informație imunologică, necesară pentru menținerea homeostazei imune [165].

Epiteliul scuamos stratificat plat necornificat, ce acoperă suprafața orală a amigdalelor palatine, încadrându-se în țesutul limfatic, formează în fiecare amigdală 10 - 20 de cripte, care, adâncindu-se în țesutul limfatic, dau naștere, la rândul lor, criptelor secundare pe o suprafață de aproximativ 290 cm². Epiteliul lacunar și căile intraepiteliale ale amigdalelor palatine creează condiții favorabile pentru contactul maximal al celulelor imunocompetente cu antigenii ce pătrund în organism din mediul înconjurător [14, 120, 65]. Parenchimul propriu-zis al amigdalelor este reprezentat de foliculii localizați sub epiteliu și de țesutul limfoid difuz. Se deosebesc două tipuri de foliculi: primari, formați, în majoritatea lor, din limfocite omogene, și secundari, cu un centru germinal distinct. În structura amigdalelor palatine se evidențiază o

unitate anatomică – criptolimfomul. Această structură conține lumenul criptei cu componenții ei și se află în nemijlocită vecinătate cu epiteliul criptei (participă la simbioza limfoepitelială), cu țesutul limfoepitelial dintre criptă și foliculii secundari (unde se realizează procesele umorale de schimb dintre epiteliu și foliculul secundar) și cu însuși foliculul secundar cu mantie limfocitară și centru germinal. Aceste patru compartimente limfoide specializate - epiteliul reticular al criptei, zona extrafoliculară, zonele mantie ale foliculilor limfoizi și centrele germinale foliculare (CG), participă la funcțiile imunitare ale amigdalelor faringiene. Chiar din primele zile de viață, amigdalele palatine contribuie la formarea reacțiilor imune de tip celular și umoral. Formarea CG amigdalienă, care reflectă activarea celulelor B indusă de antigenii exogeni, și diferențierea terminală a celulelor efectoare B în celule plasmactice extrafoliculare are loc la aproximativ 2 săptămâni după naștere [51, 22, 48, 49, 50, 56, 63, 64, 80, 81].

Criptolimfomul, organul principal al amigdalelor palatine, este antrenat în formarea imunității locale și generale a organismului. Se consideră că starea funcțională a criptolimfomului reflectă nu doar evoluția anginei și amigdalitei cronice, ci și a dereglărilor funcționale și patologice ale altor organe și sisteme [14, 51].

Până la adolescență, cantitatea anticorpilor amigdalieni este de $\approx 30-40\%$ din numărul total al celulelor. Cu vârsta, numărul celulelor limfoide scade până la 5% din aria generală. Activitatea imunologică amigdaliană este mai înaltă în prima decadă de viață (3-10 ani). Până la vârsta de 60 de ani numărul de limfocite B și T scade în toate compartimentele amigdalienă. De asemenea, cu vârsta, se reduce numărul celulelor dendritice amigdalienă foliculare și interfoliculare, generând involuția amigdaliană. Deși raportul dintre țesutul epitelial și cel limfatic al amigdalelor se schimbă cu vârsta, activitatea lor funcțională la oamenii sănătoși, care nu suferă de amigdalită cronică, se menține pe tot parcursul vieții [107].

Configurația histologică complexă a parenchimului este fundamentală pentru generarea și prezentarea de antigeni la celulele imunocompetente subepiteliale. Drept urmare, organul acționează ca o unitate funcțională, jucând un rol important în combaterea microorganismelor [113].

La baza criptelor amigdalienă sunt celule specializate - micropori (M), cu un sistem tubulo-vezicular pentru transportul antigenului. La moment nu se cunoaște cu certitudine dacă acestea sunt artefacte fiziologice sau patologice [125].

Amigdalele palatine au cel mai bine dezvoltat sistem limfatic din organismul uman, alcătuit din cca 50 de ganglioni limfatici regionali, cel mai important fiind ganglionul jugular cervical profund. Amigdalele palatine, exercitând rolul de filtru sau barieră, modifică compoziția limfei, îmbogățind-o cu fibrinogen și cu diastaze proteolitice, analoge cu tripsina.

Spre deosebire de amigdalele faringiene, care sunt bombardate continuu și direct de către antigen, majoritatea ganglionilor limfatici primesc antigenul prin sânge [13].

O amigdală conține până la 10^9 de celule limfoide, circa 50 % dintre care sunt celule T localizate, în principal, în spațiile extrafoliculare și în zonele venulelor postcapilare, unde predomină celulele Th (70-80 %). Celulele T se întâlnesc și în foliculii primari și secundari, în epiteliul criptelor, unde celulele Th formează majoritatea [66, 118, 120, 143, 148]. O parte din limfocitele T sunt implicate în reglarea răspunsului imun, fie promovându-l (celule T ajutoare), fie prevenindu-l (celule T supresoare). Unele celule T sunt responsabile de reacțiile de hipersensibilitate de tip întârziat, altele pot ucide celulele infectate viral. În ambele cazuri recunoașterea are loc prin receptorul de antigen al celulelor T, similar cu poziția de combinație antigen - anticorp [125]. Cele mai multe infecții virale din căile respiratorii superioare induc un răspuns imun puternic - de tip1 ajutător (Th1), necesar pentru eradicarea eficientă a organismelor. Cu toate acestea, unele virusuri respiratorii au fost asociate cu un răspuns deficitar de tip Th1 și inflamație alergică crescută [92, 103].

Limfocitele CD4⁺ constau din ambele subseturi - naive (CD45RA⁺) și de memorie (CD45RO⁺), iar unele exprimă receptorul de interleukina-2 (CD25), ca un semn de activare recentă [54].

Celulele T CD8⁺ sunt limfocite ale sistemului imunitar adaptiv care recunosc peptidele virale și bacteriene, prezentate de moleculele de clasa I MHC, și sunt indispensabile în controlul multor infecții intracelulare [147]. Atunci când sunt stimulate adecvat de către antigenul, prezentat de celulele dendritice (CD) în țesuturile limfoide secundare, ele proliferază viguros, devin celule efectoare și imediat după rezolvarea infecției o populație mică de celule antigen-specifice T CD8⁺ sunt menținute ca celule de memorie cu durată lungă de viață [115, 144]. Unul din mecanismele efectoare principale ale celulelor T CD8⁺ este uciderea celulelor infectate prin eliberarea țintită a moleculelor efectoare litice, perforina și granzimele, și prin expresia receptorilor morții. Aceste celule sunt, de asemenea, eficiente în producerea de citokine antivirale și pro-inflamatoare [115]. Mecanismul efector folosit poate depinde de agentul patogen și de tipul de celulă sau de țesut infectat.

Răspunsurile celulelor T CD8⁺ implică diferențierea celulelor T naive în tipuri distincte de celule efectoare și de memorie [121]. În modelul lui Sallusto F și coaut. (1999), celulele T CD8⁺ cu antigenul CCR7⁺ CD62L⁺, circulă prin țesutul limfoid secundar și sunt numite celule centrale de memorie, în timp ce celulele efectoare T CD8⁺ de memorie CCR7⁻ CD62L^{+/-} migrează spre zonele periferice [122].

În general, în amigdalele palatine și vegetațiile adenoide au loc atât răspunsurile primare, cât și cele secundare ale celulelor T.

Reacțiile centrului germinativ (CG) din foliculii celulelor B sunt esențiale pentru răspunsurile umorale eficiente și stabilirea celulelor B de memorie.

Celulele T CD4 CXCR5+, cunoscute ca celule foliculare T helper de homing (de cazare), se găsesc în foliculii celulelor B și contribuie la generarea de răspunsuri imune umorale eficiente prin sprijinirea producției de anticorpi [134].

În mod alternativ, celulele sanguine T CD8 CXCR5+ pot fi celule care au părăsit recent foliculii celulelor B sau circulă între foliculii din diferite organe limfoide secundare. Ele sunt mai puțin activate și exprimă mai mult receptori IL-7, decât celulele amigdalene T CD8+ CXCR5+ [115].

Stimularea antigenică a limfocitelor T intraepiteliale din epiteliul criptei amigdalene produce citokine proinflamatoare de tip Th1: interleukina (IL) -2, interferon- γ (IFN- γ), factorul de necroză tumorală (TNF)- α etc. și citokine anti-inflamatoare de tip Th2: IL-4, IL-5, IL-6, IL-13 etc. Producția de citokine de tip Th1 este dominantă. În amigdalită producția de citokine începe cu tipul Th1, inclusiv IFN- γ și TNF- α , și numai după aceasta de tipul Th2 (IL-4, IL-6 etc.) [87, 104].

Interleukina 8 și interleukina 1 β fac parte din citokinele proinflamatoare. Acestea induc activizarea factorilor de imunitate nespecifică, ca mai apoi să favorizeze dezvoltarea răspunsului imun specific. Interleukina 1 β este una dintre cele mai importante citokine care reglează dezvoltarea procesului inflamator. Ea acționează, în primul rând, în regiunea inflamației țesutului cu stimulare antigenică, favorizând ameliorarea stării funcționale a neutrofilelor și activând componentele complementului etc. Interleukina - 8 joacă un rol important în activarea răspunsului imun nespecific prin stimularea migrației neutrofilelor în zona unde a pătruns antigenul [43, 151].

Recent a fost descoperită subgrupa de celule T helper - Th17 producătoare de IL17 proinflamatoare. Din punct de vedere al dezvoltării, sunt diferite de celulele Th1 și Th2, care joacă un rol important în imunitatea antimicrobiană [113].

Una dintre funcțiile principale ale celulelor B în căile respiratorii este producerea de imunoglobuline, atât în parenchim, cât și pentru export pe suprafața mucoasei căilor respiratorii. S-a stabilit că aceste imunoglobuline polimerice, atunci când sunt detectate în lumenul căilor respiratorii sau intestin, conțin, de asemenea, o componentă secretorie [83].

Limfocitele B sunt concentrate în centrele germinale și au un rol important în producerea de anticorpi pentru neutralizarea virusurilor, interacțiunea cu celulele T [46, 60, 63, 73, 88, 93, 94, 95, 145].

Foliculii primari ai amigdalelor palatine și ai vegetațiilor adenoide constau, în principal, din celule B recirculante cu un fenotip naiv pozitiv pentru suprafața IgM și IgD (sIgM+ sIgD+), ambele izotipuri prezentând aceeași specificitate pentru antigen. Aceste limfocite trec în spațiile din rețeaua formată din celule dendritice foliculare (CDF) [101]. Natura și originea CDF sunt obscure. Existența și acumularea lor în foliculii primari depind de prezența celulelor B. Spre deosebire de ganglionii limfatici, amigdalelor palatine și vegetațiilor adenoide le lipsește limfa aferentă, dar epiteliul reticular criptic conține celule dendritice (CD) care pot transporta antigeni exogeni în zonele cu celule T extrafoliculare și la foliculii celulelor B, și apar din abundență în zonele extrafoliculare, adesea strâns înconjurată de celule T, care sunt, în principal, de fenotip CD4⁺ („ajutător”) [51, 91, 118].

Celulele B naive sunt inițial stimulate în zonele extrafoliculare cu ajutorul celulelor T CD4⁺ activate, la care CD a prezentat un antigen străin, prelucrat în contextul moleculelor clasei a II-a a complexului major de histocompatibilitate (HLA). Celulele B stimulate pot coloniza apoi foliculii limfoizi primari, acționând în calitate de „celule fondatoare” pentru CG [54].

Interacțiunea înrudită dintre celulele T ajutoare CD4⁺ activate, care exprimă ligandul co-stimulator CD40 (C40L sau gp39), și celulele B care exprimă CD40, pare a fi un eveniment important în reacția CG [45, 101]. Această interacțiune co-stimulatoare promovează comutarea genelor constante de Ig cu lanț greu (C_H), a celulelor B din C_M (IgM), precum și diferențiere în plasmoblaste și celule plasmatice secretoare de anticorpi cu afinitate înaltă. O condiție necesară pentru interacțiunea înrudită dintre celulele B și T, în care celulele B activate ale CG prezintă antigen procesat de celulele T, este prezența moleculelor B7 co-stimulatoare (CD80/CD86), care se pot lega la receptorul CD28 de pe celulele T. Celulele B clasice de memorie (sIgM+sIgD), cu expresie puternică B7, sunt, de asemenea, dislocate extrafolicular, legate de epiteliul cripte, unde pot exercita și funcția de antigen [96].

Lanțul J (de aderare) este o parte structurală esențială a imunoglobulinelor polimerice (plgs), dimeri și polimeri de IgA mai mari (numiți colectiv plgA) și IgM pentamerice. Fără încorporarea lanțului J, plgs nu se pot lega de componenta secretorie transmembranară epitelială (CS), care acționează ca receptor plg (plgR); această interacțiune este un pas esențial în formarea și transportul extern selectiv de anticorpi IgA secretoare (SIgA) și IgM (SIgM) secretoare [52].

Brandtzaeg P. (2003) prin rezultatele convingătoare ale cercetărilor sale a confirmat ideea că celulele precursorare plgA se difuzează de la inelul Waldeyer spre locurile regionale ale mucoaselor efectoare, cum ar fi mucoasa nazală, lacrimală și glandele salivare, susținând titlul ambițios al revizuirii rolului inelului limfatic Waldeyer în „Imunologia amigdalelor palatine și a vegetațiilor adenoide: totul despre ce trebuie să știe un chirurg otorinolaringolog” [51].

Celulele producătoare de IgG predomină în amigdalele palatine și nazo-faringiene, imunocitele IgA reprezentând aproximativ 30-35 %. Spre deosebire de vegetațiile adenoide, amigdalele palatine nu produc piese secretoare, astfel încât IgA și IgG trec direct în secrețiile faringiene și se scurg între celulele epiteliale. Celulele producătoare de IgD reprezintă doar 1-3 % din populația imunocitelor amigdalene. Bacteriile, care populează tractul respirator superior, au receptori pentru IgD și probabil stimulează celulele B purtătoare de IgD să se dividă, sporind astfel numărul lor în amigdala palatină. Celulele producătoare de IgE pot fi, de asemenea, prezente în amigdala palatină, mai frecvent în cea inflamată cronic [125].

Sistemul limfoepitelial faringian, ca organ al imunității locale, se formează definitiv la vârsta de 5 ani, când începe activ să producă IgA. Până la vârsta de 2 ani în țesutul amigdalian se observă o imunosupresie – producerea insuficientă a IgA. Drept urmare, în primii ani de viață, copilul are un deficit permanent de anticorpi. Deficitul de IgA până la vârsta de 5 ani se compensează cu o concentrație sporită de IgE, care în contact cu alergenul favorizează mobilizarea rapidă a reacțiilor alergice. Producerea activă de anticorpi IgA, IgG și IgM începe după vârsta de 3 ani [35, 163].

S-a demonstrat că după ingestia orală a unui vaccin bacterian, apariția IgA pozitive în sânge este asociată cu producția de slgA în salivă, lacrimi și alte lichide biologice. Prin urmare, se poate presupune că există un sistem imunitar comun al mucoaselor, în care răspunsurile celulelor B din mucoasă ar fi unificate sau realizate în comun [69, 71].

Amigdalele palatine sunt un sediu important de producere a celulelor B, care exercită răspunsuri efectoare în oricare compartiment al sistemului respirator. S-a demonstrat că amigdalectomia este asociată cu o estompăre profundă și de lungă durată a producției de slgA în nazofaringe [109]. Se știe că locația specifică a întâlnirii antigenului și activarea celulelor B poate influența tipul răspunsului imun inițiat precum și destinația preferențială a celulelor activate. Locurile de destinație ale limfocitelor depind, într-o oarecare măsură, de locul de origine. Există dovezi că limfocitele, ce derivă din intestine, se îndreaptă selectiv spre intestin, cele din amigdala palatină revin, probabil, la nivelul tractului respirator superior și inferior, inclusiv la amigdalele faringiene [125].

În căile respiratorii, celulele B activate în MALT devin celule plasmatiche secretoare, în mod preferențial, de IgA care se îndreaptă înapoi spre căile respiratorii [84]. S-a constatat că IgD din celulele B se leagă de mastocite și bazofile, și recunoaște antigenii din patogenii respiratori comuni, sugerând rolul important al acestor celule B în răspunsurile imune din căile respiratorii [61, 62].

Celulele B de memorie/efectoare, supuse comutării C_H non-clasice spre diferențierea imunocitelor producătoare de IgD, în mod preferențial se deplasează de la inelul Waldeyer, prin nodulii limfatici cervicali, spre nivelul mucoasei căilor respiratorii superioare și glandele asociate [51].

Activarea celulelor B din mucoasă generează, în special, celule plasmatiche secretoare de IgA care se localizează în mucoasă, asigurând imunitate locală de lungă durată, în timp ce activarea nodulilor limfatici va genera, în principal, celule plasmatiche secretoare de IgG, care se localizează preferențial în măduva osoasă, asigurând protecție sistemică [70].

S-a demonstrat că MALT poate susține activarea celulelor B naive și producția de anticorpi de lungă durată în modele de inflamație alergică a căilor respiratorii, precum și în timpul infecției gripale [67, 76, 105, 116].

În afară de procesul de localizare a limfocitelor există și traficul lor către diferite organe limfoide prin intermediul vaselor limfatice și sanguine, aproximativ 1-2 % din totalul de limfocite care recirculă la fiecare oră. Acest lucru permite limfocitelor să intre în contact cu antigenul lor adecvat, un proces important, deoarece există un număr finit de limfocite capabile să recunoască orice determinant antigenic [125].

Amigdalele faringiene conțin macrofage, care contribuie la răspunsul imun înăscut și adaptativ prin producerea de citokine, peptide antibacteriene, eliminarea bacteriilor prin fagocitoză sau prezentarea de antigeni la celulele T. Acestea din urmă participă la cooperarea intercelulară în procesul dezvoltării răspunsului imun, numărul lor constituind 2-5 % din numărul total de celule [14,79]. În amigdalele palatine se depistează numeroși factori biologici activi, diferite interleukine, interferoni, lizozim, fermenți proteolitici (factori nespecifici de apărare) [75, 82, 90, 128, 129, 138, 149].

Celulele ucigașe naturale (NK) din amigdala palatină sunt strâns legate de vasele sanguine și constituie 1 % din totalul celulelor amigdalelor palatine. Ele fac parte din sistemul imunitar înăscut și pot distruge celulele infectate cu virus și cele tumorale [125].

Scadding G. K. (1990) a arătat că traficul celulelor B are loc, în principal, de la inelul Waldeyer spre sângele periferic și, în mai mică măsură, în organele limfoide sistemice - ganglionii limfatici mezenterici și splină. Amigdalele faringiene funcționează în modul următor.

Antigenul este preluat de celulele de prelucrare a antigenului, descendente din macrofage, și prezentat celulelor protectoare T și celulelor B. Acestea din urmă sunt constituentul major al multor centre germinale, prezente în amigdale. În condiții naturale acestea poartă receptori, adică anticorpi, capabili de a se combina cu determinanți de pe antigen, ceea ce le stimulează să se dividă. Apoi migrează în limfă și sânge, fiind supuse în continuare diferențierii pentru a coloniza diverse structuri secretoare precum intestinul, tractul respirator, glandele salivare și mamare. Aici ele sunt supuse la „semnale secundare”, care sunt doar parțial definite, dar ar putea include antigeni, factori de celule T, mitogene sau hormoni locali. Aceștea provoacă diferențierea terminală a limfocitelor în celule plasmactice secretoare de imunoglobuline [125].

Din cele expuse putem concluziona că amigdalele palatine îndeplinesc funcția de apărare imună, asigurând integritatea structurală și funcțională a organismului în lupta cu antigenii străini. Ele percep și transmit informația despre componența antigenilor din mediul ambiant, apoi formează un pul de celule înzestrate cu memorie imună, care adaptează macroorganismul la o variantă optimă a răspunsului imun. Unii autori numesc amigdalele palatine *laboratorul natural de vaccinare* [14, 68, 74, 124].

La maturi, amigdalele palatine își îndeplinesc rolul funcțional, în principal, în reacțiile imunității locale. La copii, inelul limfatic faringian îndeplinește o funcție dublă. Pe lângă reacțiile imunității locale, el participă la formarea imunității generale a organismului în creștere – sinteza anticorpilor, formarea complexelor immune circulante, producerea de citokine reglatoare, interleukine, mediatori de alergie și inflamație. De aceea, în afecțiunile inflamatoare cronice ale amigdalelor palatine tactica medicului trebuie să fie îndreptată spre aplicarea preponderentă a tratamentului conservator, mai ales la vârsta copilăriei, când acestea participă activ la formarea imunității locale și generale a organismului [14, 23, 28].

Deși amigdalele palatine au început să fie înlăturate acum câteva sute de ani, funcția lor și efectele înlăturării nu sunt pe deplin elucidate [125]. Pentru a înțelege mai profund rolul MALT în organismul uman, sunt necesare investigații mai ample.

1.2. Rolul factorului infecțios în dezvoltarea amigdalitei cronice

În epoca contemporană, posibilitățile de agresiune polietiolologică ale microorganismelor la nivelul mucoasei respiratorii sunt în continuă creștere și amplificare, având în vedere modificarea florei microbiene și, în multe cazuri, nesensibilitatea ei la acțiunea antibacteriană [2, 15, 20, 21, 42, 183].

Cunoașterea florei microbiene a orofaringelui și sensibilității ei la antibiotice are o importanță nu doar științifică, ci și practică, având drept scop asigurarea unui tratament cât mai

eficient și mai rapid al proceselor inflamatoare faringiene acute (IRVA, faringita și rinofaringita acută, angina). De exemplu, cunoscând flora microbiană de pe suprafață amigdalelor palatine la pacienți în stare de remisiune a procesului inflamator cronic, în caz de angină, putem indica un tratament antibacterian mai eficient, în funcție de gradul de activitate și sensibilitatea florei microbiene la antibiotice. Aceasta se poate efectua în cazurile când inflamația acută a mucoasei faringiene este provocată de activizarea florei patogene proprii, ce persistă în faringe. De regulă, aceasta se întâmplă în caz de infecții virale acute și scăderea imunității organismului. Infecțiile faringiene acute apar și în urma infectării organismului de la alte persoane și obiecte. Întrucât în prezent nu avem posibilitatea de a depista momentan microorganismele patogene care au provocat inflamația dată, antibioterapia se indică conform standardelor internaționale și analiza anamnezei copilului în fiecare caz în parte [14].

Flora microbiană faringiană se studiază, de obicei, în starea de remisiune a proceselor inflamatoare cronice. Adesea, aceste examinări se efectuează cu scopul de a depista streptococul β -hemolitic. Însă nu trebuie trecut cu vederea nici rolul altor microorganisme, precum stafilococul, pneumococul, haemophilus influenzae, adenovirusurile etc., în etiologia proceselor inflamatoare faringiene acute și cronice [14, 142].

Foșina E. (2007) a stabilit că în caz de amigdalită cronică cel mai des se determină simbioza dintre *Staphylococcus aureus* și diferiți streptococi, precum și *Moraxella catarrhalis*. Astfel, conform rezultatelor studiului, mai frecvent s-au identificat stafilococul auriu - 47,5 % și streptococul β -hemolitic – 27,5 %. S-a observat o rată înaltă de purtători de formă încapsulată a *Haemophilus influenzae* – 20 % din cazuri; purtători de *Candida albicans* – 15 % [230].

Carpova E. (2008), studiind 84 de pacienți cu amigdalită cronică, a depistat în faringe (în 85,6 % din cazuri) asocierea dintre stafilococi și streptococi. În 52,5 % din cazuri, în lacunele amigdalene s-a evidențiat *Staphylococcus aureus*, în 14,9 % – *Staphylococcus epidermidis*, în 18,2 % – *Streptococcus β -haemolyticus*, diplococi și tetracoci – în 7%, micelii de candida – în 7,4 % din cazuri [184].

Wong M.C și coaut. (2002), în baza unui studiu efectuat pe 1449 de pacienți cu amigdalită cronică, cu vârste cuprinse între 3 ani și 60 de ani, au depistat streptococul β -hemolitic de grup A în 3,0 % din cazuri [146].

Klug T. E. (2011), studiind patogenitatea florei microbiene amigdalene la 80 de pacienți după amigdalectomie, a obținut următoarele date: *Fusobacterium necrophorum* a fost depistat la 22 % dintre pacienții; streptococul β -hemolitic de grup A - la 7,5 % dintre bolnavi, *Staphylococcus aureus* – la 56,25 %, *Haemophilus influenzae* – la 6,25 % [85].

În cercetările efectuate de către Roberts A. L. (2012), streptococul β -hemolitic de grup A (GAS) a fost depistat prin analiza imunofluorescentă la 37 % dintre copiii amigdalectomizați din cauza amigdalitei hipertrofice și la 33 % dintre cei amigdalectomizați pe motiv de amigdalită cronică [117].

Într-un alt studiu efectuat în SUA (2006) de către Brook I. și Gober A., streptococul β -hemolitic de grup A a fost determinat la 20,4 % (112 din 548 copii) dintre copiii cu faringoamigdalită acută și la 12 % (104 din 866 copii) dintre copiii sănătoși [55].

La studierea florei bacteriene faringiane la 81 de pacienți cu faringoamigdalită acută de către Araujo Filho B.C. și coaut. (2006), în 40,7 % din cazuri s-a determinat streptococul β -hemolitic de grup A [44].

În caz de amigdalită cronică, pentru identificarea infecției streptococice este necesar de a cerceta nivelul de antistreptolizină-O în sânge și sensibilizarea organismului la antigenul streptococului β -hemolitic. Creșterea nivelului de antistreptolizină-O și a sensibilizării organismului la antigenul streptococului β -hemolitic confirmă prezența unei infecții streptococice cronice, iar lipsa streptococului hemolitic în frotiurile de pe suprafața amigdalelor palatine indică o posibilă persistare intracelulară a acestor antigeni. Toxina streptolizin streptococică (ASL-O) are proprietatea de a deregla funcționarea sistemului imunitar, ceea ce duce la agravarea patologiilor sistemice [202].

Cuneliscaia N. L. (2013), analizând microflora din lacunele amigdalene la pacienți cu amigdalită cronică, a constatat o incidență înaltă a streptococului β -hemolitic de grup A – la 68,7 % dintre pacienți, *Neisseria spp.* – la 38,5 %, *S. aureus* – la 31,8 %, *S. pneumoniae* – la 7,7 %, *S. epidermidis* – la 3,6 % și fungilor – la 17,9 % [194].

Arefieva N. A. și coaut. (1999), în flora bacteriană prelevată din amigdalele palatine după deschiderea abcesului paratonsilar la 120 de pacienți au depistat următoarele microorganisme: *Streptococcus pyogenus* – 7,5 %, *Streptococcus viridans* – 14,1 %, *Streptococcus spp.* – 11 %, *Staphylococcus aureus* – 11,6 %, *Staphylococcus epidermidis* – 12,5 %, *Staphylococcus spp.* – 6,6 %, *Escherichia coli* – 8,3 %, *Candida albicans* – 4,2 %. S-a constatat că streptococul joacă un rol important în decompensarea procesului inflamator în amigdalele palatine [158].

Criucov A. I. și coaut. (2013), au confirmat că factorul etiologic principal în dezvoltarea amigdalitei cronice și a complicațiilor ei la copii rămâne streptococul β -hemolitic de grup A, cel mai des depistat la copiii de 5-10 ani. Examinării au fost supuși 386 de bolnavi cu angină, prezența streptococului β -hemolitic de grup A fiind determinată prin analiza imunoenzimatică cu aprecierea anticorpilor antistreptococici. Rezultatele analizei au arătat asocierea acutizării

amigdalitei cronice cu prezența streptococului β - hemolitic de grup A la 46,5 % dintre bolnavi. Cu scop de prevenire a complicațiilor locale și la distanță, acestor bolnavi li s-a prescris antibioterapie [193].

Numărul tulpinilor bacteriene, asociate la amigdalita cronică, variază de la 100 până la 160, dar din punct de vedere clinico-bacteriologic și prognostic, cel mai important este streptococul β - hemolitic de grup A. Examenul microbiologic a 240 de pacienți cu vârsta medie de $22,6 \pm 4,6$ ani cu diferite forme de amigdalită cronică a demonstrat că în caz de decompensare a procesului cronic inflamator streptococul β - hemolitic de grup A este prezent în 39,7 % din cazuri, comparativ cu 16,7 % din cazurile cu forma compensată a amigdalitei cronice, fapt ce confirmă rolul acestui antigen în etiopatogenia amigdalitei cronice și a complicațiilor apărute în urma acestuia [227].

Datele prezentate de Belov B. S. (2013) confirmă creșterea virulenței streptococului β - hemolitic de grup A și a complicațiilor provocate de el. Această infecție se răspândește rapid în colectivele de copii de la 5 ani până la 15 ani și printre persoanele tinere [161]. Creșterea numărului de infecții provocate de streptococul β - hemolitic de grup A se atestă în așa țări precum SUA, Italia, Israel [114,133,141].

Azamatova E. C. (2011) a cercetat flora microbiană la 133 de copii cu amigdalită cronică decompensată, caracterizată numai prin prezența anginelor, fără complicații la distanță. În 40 % din cazuri s-a depistat *S. aureus*, în 7 % - *S. pneumoniae*, floră mixtă (*S. pyogenes* împreună cu *S. salivarius* - în 30 % din cazuri și *S. aureus* împreună cu *S. pyogenes* – în 17 % din cazuri). *C. albicans* s-a depistat la 6% dintre copiii investigați [154].

În prezent, ca factor etiologic al anginelor și amigdalitelor cronice se studiază virusurile și rolul lor în evoluția clinică și cronicizarea procesului inflamator. Dintre acestea fac parte virusurile herpetice - herpesul viral simplu, virusul Epstein Bar, citomegalovirusul etc. Frecvent se întâlnesc adenovirusurile, virusurile gripale și paragripale, enterovirusurile serotipurilor I, II și V. Virusurile, provocând schimbări inflamatoare în mucoasă, „deschid calea” florei bacteriene, principalul factor în dezvoltarea amigdalitei cronice [156].

Virusurile herpetice pot persista în organism pe parcursul vieții, înmulțindu-se neînterupt sau ciclic. Poarta de intrare a acestor virusuri în organism este mucoasa căilor respiratorii superioare și a orofaringelui [156].

După suportarea unei infecții herpetice se formează răspunsul imun adaptiv cu producerea anticorpilor specifici ai apărării și a celulelor de memorie, care formează un sistem de apărare pe toată viața. În caz de imunodeficiență (chiar și tranzitorie) se creează condiții prielnice pentru reactivarea acestor virusuri. Însuși virusurile herpetice, acționând patologic asupra celulelor

imunocompetente (macrofage, limfocite), slăbesc imunitatea generală și cea locală a mucoasei, provocând un cerc vicios al imunodeficienței. În astfel de condiții se activează flora slab patogenă proprie, cu declanșarea patologiilor cronice supurativ-inflamatoare [156].

Aznabaeva L. F. și coaut. (2013) au constatat insuficiența factorilor primei linii de apărare – producerea scăzută de interferon și anihilarea activității peroxidazei extracelulare la o treime dintre bolnavii cu angină. Cercetările au arătat că dezvoltarea unei angine, pe fondul unei insuficiențe de interferon, mărește riscul de recidivare a infecțiilor de 2-3 ori, întrucât se creează condiții pentru o persistență îndelungată a virusurilor și activizarea florei patogene. În același timp, flora viral-bacteriană mixtă de pe suprafața mucoasei provoacă un proces inflamator local mai îndelungat, deoarece pentru eliminarea acestor antigeni sunt necesare forțe imune multidirecționale. În caz de paratonzilită, în amigdalele palatine ale pacienților cu amigdalită cronică, în 70 % din cazuri s-a depistat virusul Epstein-Bar, în 32,2 % - streptococi și în 30,9 % - stafilococi [156].

În cavitatea bucală, îndeosebi în faringe, persistă diferiți agenți patogeni saprofiți care, în majoritatea cazurilor, asigură o simbioză biologică, indispensabilă în menținerea echilibrului necesar dintre organism și mediul înconjurător. Pătrunderea în organism a infecțiilor suplimentare (noi agenți microbieni patogeni sau activarea germenilor microbieni din criptele amigdaline în caz de angină acută) dereglează acest echilibru, declanșând amigdalita cronică.

Deci, putem vorbi de amigdalită cronică atunci când există o suprainfecție în condiții de diminuare a imunității locale și generale cu suprapunerea factorilor de risc precum limfatismul, alergia, predispunerea ereditară, frigul și umiditatea etc. Amigdalita cronică duce, la rândul său, la imunodeficiență secundară cu toate consecințele acesteia [14].

Rezultatele cercetărilor publicate în literatura de specialitate arată că flora microbiană, prezentă în faringe în caz de procese inflamatoare acute și cronice, diferă de la o zonă geografică la alta atât la copii, cât și la maturi. Acest fapt demonstrează necesitatea analizei florei microbiene ce persistă în faringe în fiecare zonă geografică ce ne interesează, deoarece starea sănătății omului este rezultatul interconexiunii dintre particularitățile ereditare - constituționale ale organismului și mediul înconjurător. Sub aspect etiopatogenic, în dezvoltarea amigdalitei cronice un rol important se acordă predominării persistenței pe mucoasa țesutului limfoepitelial faringian a streptococului β - hemolitic de grup A. Prin urmare, este necesar de a perfecționa investigațiile de depistare a prezenței acestui antigen în faringe, care poate provoca mai des complicații la distanță. El poate fi depistat în anumite concentrații atât la pacienții cu patologii faringiene acute și cronice, cât și la oamenii sănătoși [14].

Cele expuse ne permit să concluzionăm că copiii, care suferă des de infecții acute și

cronice ale căilor respiratorii superioare, formează un grup de risc în dezvoltarea sau agravarea diferitor afecțiuni somatice și necesită o atenție sporită din partea otorinolaringologilor și medicilor de alte specialități. Perfecționarea în continuare a metodelor de identificare a florei microbiene a faringelui și a sensibilității ei la diferite grupe de antibiotice, în caz de patologii inflamatoare acute și cronice ale sistemului limfoepitelial faringian, ne va permite să stabilim un diagnostic corect al acestor maladii și să efectuăm la timp tratamentul etiopatogenic necesar.

1.3. Mecanismele imunologice sistemice în formarea amigdalitei cronice

Imunitatea (reactivitatea imună) începe lupta împotriva infecției aproximativ la 7-8 zile de la pătrunderea microbilor în organism. În acest timp, microbiile nu se pot multiplica în mod liber, procesului de multiplicare opunându-se mecanismele biologice de apărare preimună împotriva infecțiilor (țesutul epitelial, reacțiile vasculare, componentele umorale bactericide și bacteriostatice ale secrețiilor și serului, fagocitele). Prin urmare, celulele purtătoare ale protecției preimune împotriva infecției și produsele lor solubile primele identifică agentul patogen în organism, cu mult înainte de celulele imune [11, 231].

Celulele rezistenței preimune – celulele dendritice și macrofagele, transmit limfocitelor antigenii după procesarea lor sub formă de receptori pe suprafața lor, secretând în același timp un șir de substanțe biologice active - citokinele inflamației preimune. Dintre acestea deosebit de importante sunt cele care semnalează limfocitelor despre inițierea răspunsului imun, determinând și caracterul pe care trebuie să-l poarte. Putem afirma că fără procesele inflamației preimune nu se poate derula corect sau nici nu poate exista răspunsul imun *in vivo* [11, 41].

Citokinele IL-1 β , IL-8 și TNF- α sunt considerate printre principalii mediatori responsabili de evoluția formelor preimune de protecție – formarea reacției inflamatoare locale și a răspunsului de fază acută la nivelul organismului în caz de afectare infecțioasă a acestuia [102].

Schimbările grave ale imunității sunt determinate de imunodeficiența primară (înnăscută) sau secundară (dobândită). Imunodeficiența secundară se dezvoltă sub influența diferitor factori exogeni asupra imunității ce funcționează normal [151, 231]. În urma dezvoltării vertiginoase a tehnicii, chimizării industriei și agriculturii s-a intensificat acțiunea asupra organismului uman a factorilor nocivi fizici, chimici și biologici, a sporit agresiia ultravioletă și radionucleară. În special aceste efecte nefaste se resimt negativ de către funcția imună a organismului uman [30]. Riscul insuficienței imune secundare este mai mare în perioada formării imunității la copii, când sistemul imunitar poate reacționa insuficient sau prea puternic, hiperreactiv, la o acțiune antigenică. La aceste reacții participă atât factorii umorali, cât și cei celulari [151].

Evaluarea adecvată a sistemului imunitar în patologia copiilor frecvent bolnavi de afecțiuni respiratorii acute, asociate cu patologie cronică inflamatoare a sistemului limfatic faringian, este o sarcină deosebit de importantă pentru practica medicală.

Standardul evaluării statutului imun, care include un studiu în două niveluri a sistemului imunitar, completat cu informații despre statutul interferonic și citokinic, precum și factorii umorali și celulari ai imunității locale, este de mare folos în activitățile terapeutice și de diagnostic ale unui medic. Această abordare științifică nu corespunde întotdeauna cerințelor și exigențelor medicinei practice moderne. Imunologia clinică, devenind în prezent o știință destul de accesibilă, folosește același set de metode de evaluare a statutului imun în toate tipurile de boli, cu o varietate mare de mecanisme de dezvoltare a acestora [25, 26, 178]. Aceasta impune dezvoltarea în continuare a noilor abordări și metode pentru a evalua starea sistemului imunitar la copiii cu patologia sistemului limfoepitelial faringian.

Cel mai frecvent factor al insuficienței umorale, care favorizează dezvoltarea patologiilor cronice ale căilor respiratorii superioare, este deficitul de IgA în imunitatea locală (IgA secretoare) sau generală (IgA în circuitul sangvin), care afectează aproximativ 1 persoană din 700. La copii deficitul de IgA este de cele mai multe ori temporar, nivelurile atingând norma aproximativ la 7 ani. Există o asociere între deficitul de IgA și alergii. La unii pacienți cu deficit selectiv de IgA, IgA secretoare lipsește, însă ea poate fi înlocuită cu IgM secretoare, care este, de asemenea, protectivă. La alți pacienți, compensarea imunomodulatoare generează un număr mare de celule producătoare de IgD în mucoasa respiratorie. Aceste celule nu pot acționa ca anticorp secretoriu, de aceea, aceste persoane sunt predispuse la infecții recurente ale căilor respiratorii. Nivelurile de celule producătoare de IgD sunt mărite la pacienții după amigdalectomie [125].

În prezent este confirmat rolul citokinelor (IL-1 β , IL-4, IL-6, IL-8, interferonul etc.) în direcționarea și gravitatea procesului inflamator, precum și acțiunea lor asupra mecanismelor imune [49, 64, 78, 89, 111, 126, 127, 137].

Pesciană V. G. (2011) a cercetat statutul imun general la 92 de copii (de 7-14 ani) cu amigdalită cronică decompensată, fără complicații la distanță. La acești pacienți s-a depistat scăderea numărului relativ de limfocite CD4⁺ (X=31,8%), indicelui imunoreglator CD4⁺/CD8⁺ (X=1,14%), procentajului de fagocitoză (X=40,55%) și bactericiditate (X=49,32%), indicilor testului NBT în comparație cu datele normei de vârstă. Analiza statutului citokinic a demonstrat mărirea nivelului de citokină proinflamatoare IL-2 (X=10,92 pg/ml) și concentrația mică a citokinelor antiinflamatoare IL-4 (X=5,54 pg/ml) și IL-10 (X=2,4 pg/ml) în comparație cu norma [217].

Azomatova E. C. (2011) a depistat o concentrație înaltă a citokinelor proinflamatoare IL

1 β , IL6, TNF- α în sânge la 133 de copii cu amigdalită cronică decompensată, care prezentau angine, fără complicații la distanță, în comparație cu copiii sănătoși [154].

Jeltova O. I. (2011) a constatat că la bolnavii cu patologii infecțioase recidivante cronice un deficit cantitativ al celulelor activate CD56⁺CD16⁺NK, mărirea numărului de limfocite T reglatoare (CD4⁺ CD25^{high}Treg, CD4⁺FoxP3 Treg), devierea balanței Th1/Th2 (INF- γ / IL-4) către celulele Th2, mărirea IL-4 secretoare și o activitate mărită a limfocitelor T, care secretă IL-10 [180].

În formele grave de amigdalită cronică, conform datelor prezentate de Aznabaeva L. F. (2013), se observă insuficiența factorilor imuni înnașcuți și de adaptare. În țesutul limfatic amigdalian se atestă o creștere adaptivă a numărului de limfocite T și B, o scădere vădită a numărului de killeri naturali (CD16), care constituie prima linie de apărare antivirală. S-a înregistrat creșterea nivelurilor IgE seroase și insuficiența IgG și IgM. Scăderea concentrației IgG și creșterea nivelurilor IgE în salivă demonstrează insuficiența funcțională a amigdalelor palatine. Pe baza acestor date s-a ajuns la concluzia că în declanșarea amigdalitei cronice un rol important îl joacă infecția mixtă viruso - bacteriană, care provoacă o disbalanță pronunțată a imunității celulare și umorale, cu implicarea în procesul inflamator a mediatorilor hiperreactivității - IgE [156].

Badalianț E. E. (2009) a examinat 206 copii de la 3 ani până la 14 ani, dintre care 47,6 % cu rinofaringită acută și 52 % cu bronșită acută, internați pentru tratament în staționar. La 46 % dintre pacienți s-a stabilit diagnosticul de amigdalită cronică, la 28,6 % - adenoidită cronică, la 77 % - sindrom limfoproliferativ, la 16 % - sindrom cardiac (cardiopatie, distonie vegetovasculară), la 22,3 % - sindrom artralgie. Cele mai demonstrative semne ale sindromului infecțios erau infecțiile respiratorii acute frecvente, de la 7 până la 15 (9,2 $\pm$ 0,1) pe an. La copiii cu rinofaringită acută s-au depistat dereglări în procesele de activare, proliferare și diferențiere a celulelor imunocompetente, caracterizate prin mărirea cantității absolute de limfocite, scăderea numărului de limfocite CD3, CD4 și CD8, micșorarea numărului de limfocite CD20, scăderea producției de IgA și IgG, ridicarea nivelurilor CIC și a celulelor CD16, scăderea activității metabolice a neutrofilelor, dereglarea stării statutului interferonic (mărirea producerii de INF- α și INF- γ , micșorarea expresiei receptorilor CD119) [160].

Meșceriacov C. (2010) a demonstrat că în diferite patologii cronice ale inelului limfatic faringian (au fost examinați 117 copii cu adenoidită cronică, hipertrofia amigdalelor palatine, amigdalită cronică) are loc mărirea nivelului de interleukină proinflamatoare IL-8 de 25 de ori, a TNF- α de 1,5 ori, a oxidului de azot de 2 ori în comparație cu copiii sănătoși. Interleukinele proinflamatoare favorizează menținerea nivelurilor înalte ale oxidului de azot pe o durată lungă

de timp₂ ceea ce asigură eliminarea patogenilor intracelulari prin efect bactericid și stimularea apoptozei. În țesutul limfatic al acestor pacienți are loc ridicarea nivelurilor interleukinelor proinflamatoare (IL-8 – de 1,6 ori, IL-6 – de 3 ori, TNF- α de 1,2 ori) și a citokinei antiinflamatoare (IL-10 – de 5,4 ori), dovadă a rolului acestor mediatori în declanșarea procesului inflamator și proliferarea țesutului limfatic [207].

Așadar, cercetarea imunității generale celulare, umorale și preimune au o importanță deosebită în confirmarea și interpretarea dereglărilor stării funcționale a sistemului imunitar, prognosticului și eficacității terapiei patologiei inflamatoare cronice a faringelui la copii.

1.4. Mecanismele imunologice locale în caz de inflamație cronică a amigdalelor palatine

Amigdalele palatine sunt organe limfoide secundare și constituie bariera majoră de protejare a tractului digestiv și respirator de microorganisme potențial invazive. Funcția lor principală este de a recunoaște și de a elimina agenții patogeni, declanșând imunitatea adaptivă locală [58].

Cercetările imunopatomorfologice ale amigdalelor palatine în normă și patologie sunt cunoscute și continuă să se perfecționeze tehnic și să se aprofundeze științific. Infecțiile adenoamigdalene recidivante sau cronice, care afectează copiii și adulții, apar probabil din cauza unei disfuncții locale a structurilor epiteliale [113]. Prin urmare, dacă deficiențele imune sistemice sunt excluse, această boală poate fi consecința persistenței reacțiilor inflamatoare locale, care provoacă modificări histo-morfologice și deficiențe imune la nivelul acestei bariere de apărare antimicrobiană [98].

Zona de simbioză limfoepitelială este un compartiment al imunității locale care funcționează în mod activ, de aceea studiul ei prezintă importanță la interpretarea parametrilor imunității locale. Funcționarea acestei zone este o condiție a formării proprietăților protectoare ale sistemului imunității locale pentru a completa prezentarea antigenică, cooperarea intercelulară și formarea răspunsului imun antigen-specific.

Mai mulți autori au încercat să explice de ce și cum o modificare în echilibrul dintre funcția imună locală a gazdei și agenții infecțioși ar duce la un proces clinic, caracterizat prin evenimente inflamatoare recurente [42, 54, 64, 120].

Djamaludinov I. (2008) a studiat starea răspunsului celular și umoral în imunitatea sistemică și locală la 82 de copii cu patologie cronică inflamatoare adenoamigdaliană cu vârste cuprinse între 3 ani și 14 ani după amigdalectomie. Densitatea celulară amigdaliană a variat în limite largi, celulele fiind localizate în spații subepiteliale, în epiteliu și la suprafața epiteliului scuamos stratificat. În majoritatea cazurilor celulele producătoare de IgM au fost localizate în

foliculii limfoizi din zonele interfoliculare [178]. Celulele IgA - producătoare au fost situate, în principal, în spații subepiteliale, epiteliale și pe suprafața epiteliului plat și ciliat, subliniind astfel importanța IgA ca factor de protecție antibacteriană a mucoaselor, definind astfel simbioza fenomenului limfoepitelial. Celulele CD68+ au fost localizate predominant în foliculii limfoizi, în unele cazuri, în zonele interfoliculare și chiar în epitelii, dovadă a funcționării active a epiteliului ca component al sistemului imunitar. În condițiile de inflamație cronică aceste celule au fost mari, de formă neregulată. Celulele CD35+ au fost depistate exclusiv în foliculii limfoizi, fiind concepute pentru a capta toate substanțele antigenice care intră în țesutul limfoid. A fost constatată dependența densității limfocitelor CD68+ și CD35+ în țesutul limfoid de durata bolii, ceea ce indică importanța acestor indicatori în interpretarea clinică a parametrilor imunologici ai imunității locale și necesitatea includerii acestora într-un sistem amplu de evaluare a sistemului imunitar patologic în amigdalele faringiene. S-a demonstrat că celulele CD3+ , CD4+ , CD8+ , CD20+ , imunoglobulinele IgG- , IgA- și celule IgM - producătoare sunt depistate în stratul epitelial cu efectele imune corespunzătoare [178].

Epiteliul criptic amigdalian, datorită numărului sporit de limfocite conținute, joacă un rol important în inițierea răspunsului imun la nivelul amigdalian deoarece antigenii luminali din cripte sunt preluați și prezentați unor celule specializate localizate la nivelul epiteliului amigdalian [107]. Unii autori consideră că bacteriile, stabilite la nivelul criptelor amigdalene, sunt rezistente la antibiotice și la imunitatea umorală specifică, ceea ce ar explica recidivarea frecventă inflamatorie. Prezența biofilmelor bacteriene din cripte, în inflamațiile amigdalene, explică de ce unele forme de amigdalite devin cronice și recurente [47, 57, 72, 100, 106, 177].

Passali D. și coaut. (2004) au observat discontinuități la fel ca fisura, la nivelul epiteliului amigdalian, mai ales al criptelor amigdalene. Epiteliul de suprafață, fiind lezat, devine poartă de intrare pentru agenții patogeni, ceea ce explică recidivarea proceselor inflamatoare amigdalene, transformând amigdalele în afecțiuni de focar, formând astfel un lanț vicios care poate fi rezolvat numai prin amigdalectomie [100, 113].

Hofman P. (2003) a arătat că joncțiunile strânse ale celulelor epiteliale de suprafață pot fi distruse atât de toxinele microbiene, cât și prin acțiunea directă a agenților patogeni care unesc aceste celulele. S-a descoperit un traiect prin care anumite microorganisme patogene pot invada bariera epitelială, care trece prin celulele epiteliale. Prin urmare, antigenii pătrund pe calea celulelor dendritice, care trimit prelungiri printre celulele epiteliului de acoperire până la suprafața amigdalelor [77].

Passali D. și coaut. (2004) au analizat aspectele structurale și imunologice ale amigdalelor și ale vegetațiilor adenoide la 105 de copii supuși adenoamigdalectomiei din cauza episoadelor inflamatoare recidivante cu febră. Limfocitele B pozitive cu IgA au fost localizate, în principal, în apropierea epiteliului criptoreticular. Celulele plasmactice, limfocitele și celulele epiteliale diseminate au fost vizibile pe fundul criptelor. Analizele histologice ale componentei epiteliale au demonstrat prezența hiperplaziei constante la baza criptelor, și, în 44 % din cazuri, a hiperparakeratozei. Această observație a dat naștere ipotezei că modificarea epitelială a provocat o absorbție defectă a antigenului, ceea ce a dus la reparația proceselor inflamatoare cu o hiperparakeratoză mult mai severă, declanșând un cerc vicios, pentru care amigdalectomia a fost singura soluție curativă [113].

Examinarea imunohistochimică a arătat o hiperplazie persistentă a limfocitelor B (IgG adesea pozitivă, evidentă în centrele germinale) și o scădere relativ constantă a numărului de celule T.

Observarea lanțului J negativ în 73 % din probe pare să confirme că inflamația cronică din inelul limfoepitelial a lui Waldeyer rezultă în inhibarea sau scăderea producției de imunoglobuline secretoare A. Acest rezultat corelează cu modificările din epiteliul glandular responsabil de producerea fragmentului secretor. Modificările observate pot fi consecința dereglării conexiunilor intercelulare normale care, la rândul lor, pot fi cauzate de infiltrarea intraepitelială a limfocitelor provenite din centrele germinale [113].

Identificarea concentrațiilor tisulare mari de TNF- α , IL-1 β și IL-6 este o expresie a hiperproducției lor în urma activării sistemului monocitar - macrofagal, cauzată de stimularea repetată de către agenții patogeni. Nivelurile ridicate ale acestor citokine, în loc să determine o creștere a eficienței imunologice, pot avea un efect nefast pe termen lung asupra acestor mecanisme. Mediatorii menționați induc activarea și proliferarea celulelor endoteliale și fibroblaștilor, ceea ce poate duce, cu timpul, la înlocuirea progresivă a țesutului imunologic activ cu țesut fibrotic [113].

Primul semn al unui deficit în activarea sistemului imunitar ar putea fi cantitatea mică de mRNAs pentru interleukina 2 și interleukina 4, sugerând o activare defectuoasă a limfocitelor Th1 și Th2 [113].

Timp de mai mulți ani, celulele B au fost asociate în mod tradițional cu producerea de anticorpi. Constatările recente au subliniat marea lor importanță ca modulatori ai răspunsului imun în mai multe tulburări imune cronice, inclusiv bolile alergice și autoimune, prin eliberarea de citokine și alți mediatori inflamatori. Alejandro V. (2012), cercetând limfocitele B purificate (CD19+B limfocite), prelevate din amigdalele palatine după amigdalectomie la copii de 3-7 ani,

a obținut rezultate noi care arată că limfocitele B stimulate de citokine ar putea fi o sursă importantă de IL-17A și IL-17F, dovadă că aceste celule participă activ la răspunsurile imune prin mecanisme alternative, pe lângă eliberarea clasică de anticorpi. Relevanța sau importanța fiziologică a IL-17 eliberată din celulele B în afecțiunile autoimune necesită investigații suplimentare [140].

Carmen A. și coaut. (2008) au cercetat 112 amigdale palatine rezecate de la 56 de pacienți cu vârste cuprinse între 3 ani și 40 de ani. Amigdalectomia și amigdalotomia a fost la acești pacienți o necesitate terapeutică. La copiii cu vârste cuprinse între 3 ani și 10 ani, amigdalele prezentau țesut limfoid bogat, hipertrofie foliculară intensă, cu creșterea excesivă a centrului germinal clar și diminuare corticală foliculară, epiteliul de acoperire, capsula și septurile interlobulare cu structură normală. În amigdalitele cronice severe, mai frecvente la matur și copilul mare, foliculii limfoizi păreau a fi hiperplazici și hipertrofici, cu dezvoltarea excesivă a centrului germinal ca o reacție de răspuns la prezența unor antigeni, cu numeroase mitoze tipice sau atipice. În amigdalita scleroatrofică focală s-au remarcat eroziuni epiteliale de suprafață, în special la nivelul criptelor, hiperplazie inegală a țesutului limfatic, leziuni capsulare și pericapsulare ale țesutului celular cu scleroze, îngroșare neregulată a septurilor interlobulare și fibroză subepitelială colagenoasă abundentă [59]. Dintre antigeni, cel mai des s-au depistat streptococul β -hemolitic de grup A, responsabil de cele mai multe dintre complicațiile locale și la distanță. La nivelul epiteliului, ce acoperă amigdalele, s-au observat eroziuni relativ frecvente, care asigură contactul direct al parenchimului amigdalian cu flora saprofită sau patogenă din faringe. S-a presupus că aceste eroziuni sunt determinate de agresivitatea agenților patogeni sau de scăderea capacității de apărare locală a epiteliului [59].

Centrul germinal clar al foliculilor limfoizi a fost ocupat preponderent de către limfocitele B, limfocitele T concentrându-se, în principal, la periferia foliculilor limfoizi, în corticala foliculară, și în infiltratul inter- și perifolicular limfocitar. Un număr crescut de celule CD68+ de dimensiuni mari erau repartizate relativ omogen la nivelul centrului germinal clar. Prezența macrofagelor la acest nivel denotă faptul că în urma proceselor intense de proliferare limfoblastică, limfocitele B anormale ar putea fi recunoscute și înlăturate de macrofage. O reacție pozitivă intensă a CD68 a fost observată și în corionul superficial al amigdalelor, sub membrana bazală a epiteliului de acoperire și chiar în structura epiteliului. Prezența macrofagelor la acel nivel este determinată de germenii patogeni de pe suprafața amigdalelor și chiar din corionul superficial. Celulele CD68+ pozitive au fost mai numeroase în epiteliul criptelor amigdalien, probabil din cauza microorganismelor și acumulării uzurii celulare și a resturilor celulare [59].

Gurbanov R. (2007), pe baza analizei imunohistochimice comparative a conținutului lacunar al amigdalelor palatine la copiii cu diferite forme ale amigdalitei cronice a demonstrat că în caz de decompensare a procesului inflamator cronic din amigdale are loc scăderea vădită a nivelurilor de CD4, CD20, CD25 și IgA în comparație cu forma compensată a amigdalitei cronice [175].

Bâkova V. P. (1995) a constatat dependența stării morfofuncționale a schimbărilor reactive din țesutul limfatic amigdalian de vârstă. Pentru copiii mai mici sunt caracteristice reacțiile T - celulare cu formarea activă a foliculilor secundari. În țesutul subepitelial al țesutului limfatic difuz s-au depistat limfocite B, B - 1 cu fenotipul CD19+ / CD5+, cu proprietăți de celule ale imunității primare. Ele pot iniția reacții inflamatoare, precum și imune, transformându-se în celule plasmatică și generând în scurt timp anticorpi fără ajutorul celulelor T. Această subpopulație de celule B aparține grupului de celule ale „reactivității umorale rapide” și probabil, reflectă dezvoltarea insuficientă a sistemului imunitar al copilului [168].

Prezența a numeroaselor mitoze la nivelul centrului germinal clar, asociată hipertrofiei și hiperplaziei foliculare, denotă intensificarea procesului imun stimulat de antigeni. Unii autori au arătat că proliferarea celulelor și moartea celulară prin apoptoză (în special a limfocitelor B, înainte de selecția clonală) au avut loc preponderent la nivelul foliculilor limfoizi reactivi și mai puțin la nivelul zonei interfoliculare și a epitelului de suprafață [107].

Miroljub M. (2013) a cercetat, prin metode imunohistochimice și morfometrice de cuantificare, amigdalele palatine la 10 copii ($9,0 \pm 2,7$ ani) cu hipertrofie amigdaliană și la 13 adulți cu amigdalită recidivantă ($23,1 \pm 5,2$ ani) după amigdalectomie. Grupul de control l-au constituit 14 adulți sănătoși. Hipertrofia amigdaliană era caracterizată prin amigdale mărite, de obicei fără semne de inflamație sau complicații clinice precum dificultăți la înghițire și la respirație în timpul nopții. Epiteliul criptic al amigdalelor era îngroșat, fără o delimitare clară de la țesutul limfoid subepitelial. În epiteliu era prezentă o masă de cheratină care umplea spațiile intercelulare sub formă de benzi. Sub epiteliu se vizualizau foliculi limfatici măriți cu centre germinale hiperplastice active și zonă de mantie subțire. Țesutul limfoid interfolicular era redus. Diagnosticul de amigdalită recidivantă s-a bazat pe o istorie a infecțiilor amigdalieni mai mult de 4 episoade timp de 12 luni, mai mulți ani la rând, necesitând administrarea antibioticelor. La examenul histologic epiteliul criptic era păstrat, ocazional subțiat și deteriorat, cu zone de cheratinizare. Pe plan subepitelial erau numeroși foliculi limfatici mici, cu centre germinale clare limitate și zonă de mantie. Extrafolicular - fibroză, iar în lumenul criptei amigdalieni - resturi celulare.

În calitate de reprezentanți ai citokinelor de tip Th1, Miroljub M. (2013) a examinat distribuția și numărul celulelor producătoare de TNF- α , iar pentru reprezentanții citokinelor Th2 - distribuția și numărul de celule producătoare de IL-6. O analiză comparativă a distribuției celulelor producătoare de TNF- α și IL-6 în ambele forme de amigdalită a arătat că nu există nici o diferență în localizarea acestor celule în raport cu substratul morfologic al amigdalitei cronice. În ambele forme de amigdalită, 55 % dintre celulele producătoare de TNF- α au fost situate în regiunea subepitelială, 30 % în centrele germinale ale foliculilor limfatici, 13 % în regiunile interfoliculare și cel puțin 1 % în epiteliul criptic al amigdalelor. Numărul celulelor producătoare de TNF- α a fost mai mare în amigdalita recidivantă [104].

În urma evaluării concentrațiilor de IFN- γ și IL-4 în supernatantele de limfocite în cultură, fără stimulare și după stimulare cu fitohemaglutinina mitogenă, s-a constatat că limfocitele nestimulate secretă cantități mici de IFN- γ și IL-4, fără diferențe statistic semnificative între cele două forme de amigdalită. Deși pacienții cu ambele forme de amigdalită aveau vârste diferite, nu s-a constatat nici o diferență în producția de citokine. Concentrația IFN- γ a fost aproape de trei ori mai mare în amigdalita recidivantă în raport cu hipertrofia amigdaliană. Având în vedere că amigdalele sunt nu numai organe de imunitate locală, dar și sistemică, a fost determinată concentrația de IFN- γ în supernatantele de limfocite din sângele periferic, iar pentru grupul de citokine Th2 - parametrii pentru IL-4. Producția scăzută de citokine imunoreglatoare, IL-6 în amigdale și IL-4 în cultura limfocitelor din sângele periferic în ambele forme de amigdalită, indică la un răspuns imun umoral mai slab (Th2) în comparație cu răspunsul imun celular (Th1). Producția redusă de citokine în hiperplazia amigdalelor palatine sugerează un posibil deficit în activarea sistemului imunitar, ceea ce corespunde unui număr mai mic de celule producătoare de Ig în amigdale în hiperplazia amigdaliană, comparativ cu amigdalita recurentă [104].

Sada-Ovalle I. (2012) a examinat capacitatea funcțională a celulelor T CD4⁺ și CD8⁺, celulelor dendritice interdigitante CDi și plasmocitoidelor CDp în țesutul amigdalelor palatine la 17 copii cu amigdalită hipertrofică (cu vârste între 4 ani și 9 ani) după amigdalectomie. În acest studiu s-a constatat că celulele T amigdalienne pot fi clasificate în patru subgrupuri: celule T amigdalienne naive (T_N), celule T centrale de memorie (T_{CM}), celule T efectoare de memorie (T_{EM}) și celule T efectoare terminale (T_{EMRA}). T_{CM} și T_{EM} au fost mai frecvente în compartimentul de celule T CD4⁺, iar T_N și T_{EMRA} de celule T CD8⁺. Astfel, 80-83 % dintre celulele B exprimă CD38 și IgD (markeri în concordanță cu celulele B de memorie) din țesutul amigdalian. Această frecvență mare de celule B de memorie poate reprezenta un mecanism extrem de eficient care asigură o protecție rapidă împotriva infecțiilor predominante din amigdale [120, 123].

In vitro s-a identificat o relație între expresia de suprafață a CD107a /b și activitatea citotoxică a celulelor T CD8 + amigdaleiene la stimulare. Aceste date sugerează că celulele T CD8 + în amigdale pot media uciderea directă a unei game largi de agenți patogeni virali și bacterieni. S-a demonstrat, de asemenea, că celulele T CD8+ au un răspuns polifuncțional la citokinele IFN- γ (+) IL-2 (+) TNF- α (+) după stimularea *in vitro*. Răspunsul polifuncțional la celulele T CD4 + a fost mai puțin evident. Aceste rezultate demonstrează clar că amigdalele sunt principalele organe limfoide secundare în care celulele T naive recunosc peptidele înrudite - complexul de histocompatibilitate majoră (CHM), molecule prezentate de celulele dendritice interdigitante CDi și plasmocitoide CDp, și sunt supuse expansiunii clonale și diferențierii în celule T efectoare și de memorie pentru a controla infecțiile locale. Rezultatele obținute, de asemenea, susțin ideea că amigdalele hipertrofice trebuie să fie eliminate, deoarece acestea nu mai sunt funcționale [107, 120].

Rezoluția corespunzătoare a oricărui răspuns imun este critică pentru a preveni inflamația cronică și leziunile tisulare. Atunci când aceste măsuri de control nu reușesc, se pot dezvolta boli inflamatoare și autoimune cronice. Aceste boli sunt asociate cu o producție sporită de mediatori proinflamatori care perpetuează ciclul de inflamație. Mai mult decât atât, deși factorul de activare a celulelor B ale familiei TNF și ligandul, care induce proliferarea A, joacă roluri critice în supraviețuirea celulelor B și recombinația comutării de clasă în timpul răspunsurilor imune normale, prezența lor în țesuturile inflamate cronic ar putea promova supraviețuirea celulelor plasmactice locale. Factorii implicați în inflamația cronică pot favoriza inducția sau menținerea structurilor limfoide ectopice în căile respiratorii, care ar putea prelungi sau exacerba inflamația. În funcție de boală, aceste celule plasmactice pot exacerba inflamația prin producerea anticorpilor care activează celulele efectoare, cum ar fi celulele mastocitare sau eozinofile, sau oferă o sursă necontrolată de autoanticorpi [50, 83].

Cu timpul, infecția determină modificări în structura amigdalei palatine. Elementele limfoide încep să dispară, iar țesutul conjunctiv intra-amigdalian se transformă în țesut scleros, care invadează treptat toată amigdala. În urma procesului de sclerozare și atrofiere limfatică, se dezvoltă amigdalita cronică scleroasă, întâlnită exclusiv la adulți [22].

Proliferarea celulelor imunocompetente și corelațiile dintre populațiile și subpopulațiile lor în amigdale în diferite forme de amigdalită cronică, particularitățile lor imunologice și tabloul patomorfologic necesită o cercetare mai detaliată.

Continuarea cercetărilor imunității generale și locale în caz de amigdalită cronică va ajuta cercetătorilor clinicieni otorinolaringologi să cunoască mai detaliat etiopatogenia proceselor

inflamatoare din țesutul limfatic amigdalian, să stabilească etapele de dezvoltare a inflamației cronice în amigdalele palatine și să găsească soluții optime de tratament a acestei patologii.

1.5. Rolul amigdalitei cronice în dezvoltarea complicațiilor locale și sistemice

Actualitatea și valența socială a explorărilor științifice pentru elucidarea patogenității maladiilor otorinolaringologice cronice ce afectează copiii sunt indiscutabile, reieșind din supramorbiditatea și complicațiile grave pe care le induc la nivel de alte organe și sisteme [16, 117, 130].

Printre diversele focare de infecție cronică, după incidență și patogenitate, ies în evidență cele din amigdalele palatine [214, 228].

În prezent sunt descrise aproximativ 130 de afecțiuni, conform Organizației Mondiale a Sănătății, în care focarul de infecție este amigdalita cronică. Modificările patologice induse în organism de amigdalita cronică au loc în diferite faze ale procesului inflamator din amigdale. Cauza este influența factorilor neuroreflexori, bacteriologici, toxici și alergici [211].

Tihomirova I. A. (2009) a demonstrat că ordinea programării profilului patologiei copilului cu afecțiuni otorinolaringologice cronice prezintă deosebiri esențiale de cea a patologiei asociată cu afecțiuni din următoarele domenii medicale: alergologie-imunologie, cardioreumatologie, neurologie, ortopedie, patologie logopedică. Procesul de formare a clusterelor de patologii asociate depinde de vârsta copilului [226].

Cel mai des afecțiunile ORL la copii se asociază cu patologia cardiacă. La copiii cu vârsta sub 6 ani este înalt și gradul de asociere a patologiei ORL cu bolile alergice și imune. La cei cu vârste de la 6 ani până la 10 ani crește asocierea cu patologia reumatică, menținându-se și un nivel destul de ridicat de asociere cu alergiile, pe fondul unei scăderi bruște a nivelului de asociere cu bolile imune. Nivelul de asociere a afecțiunilor ORL cu alergiile scade, în mod firesc, la copiii cu vârsta de peste 10 ani [135, 136].

Amigdalita cronică are un rol important în debutul și evoluția bolilor de collagen (dermatomiozită, poliartrită, lupus eritematos sistemic, sclerodermie, purpura Shonlein). A fost stabilită structura antigenică asemănătoare a unor maladii de collagen și a amigdalitei cronice. De exemplu, purpura Shonlein și amigdalita cronică au antigeni comuni - B27, CW2, CW6 [119].

Importanța medicală și socială a artritelor cronice este determinată de creșterea continuă a frecvenței acestor maladii în rândul populației, predispunerea lor spre cronicizare, evoluția progresivă cu afectarea severă a capacității de muncă. Afecțiunile articulare prezintă una din

cauzele principale ale invalidizării și incapacității de muncă a populației între 16 ani și 72 de ani [17].

Se observă o corelație între majorarea antistreptolizinei-O (ASL-O) și dereglările funcționării normale a sistemului imunitar, în legătură cu care are loc înrăutățirea patogenezei patologiilor sistemice. Gurieva O. și coaut. (2008) a determinat că la 40 % dintre cei examinați are loc sensibilizarea la *Streptococcus pyogenes*. La cei examinați există și o corelație între reacția de hipersensibilizare întârziată la *Streptococcus pyogenes* și o anamneză cu patologii alergologice și infecții acute ale căilor respiratorii superioare [176].

În rândul studenților din Alexandria (Egipt) au fost studiate caracteristicile epidemiologice ale bolilor cardiace reumatismale (BCR) și factorii de risc pentru dezvoltarea acestor patologii. Pentru examinarea a 5465 de studenți din șase departamente de învățământ a fost utilizată o tehnică stratificată. Cazurile clinice de BCR au fost confirmate prin utilizarea radiografiei cutiei toracice, ECG și ecocardiografiei. Cu BCR (cu o prevalență de 6,2 cazuri la 1000 de studenți) au fost diagnosticați 34 de studenți. Aceștea au avut în anamneză: amigdalită cronică cu angine periodice, un istoric familial pozitiv de febră reumatică și stare socio-economică precară. Mai mult de jumătate au prezentat leziuni valvulare severe [40].

Bolile reumatismale se împart în mai multe tipuri, cele mai răspândite fiind: artrita juvenilă – o boală a copilăriei; artrita reactivă – artrită care apare la 1-4 săptămâni după o infecție enterală sau urogenitală, mai ales la persoanele cu antigen imun HLA B 27; febra reumatică – o maladie sechelară nonsupurativă a faringitei acute cu streptococul β - hemolitic de grup A, cu afectarea cordului, articulațiilor, sistemului nervos central, tegumentelor și țesuturilor subcutanate. În literatura medicală sunt puține publicații care ar aborda rolul focarului de infecție, precum amigdalita cronică la copii, în diferite tipuri de patologii reumatismale [17].

Conform datelor publicate, amigdalita cronică decompensată în 86 % din cazuri provoacă dereglări funcționale ale sistemului cardiovascular, care pot fi diagnosticate prin efectuarea testelor de efort. În cazul lipsei unor semne convingătoare a eficacității tratamentului conservator al amigdalitei cronice este rezonabil de a nu amâna amigdalectomia și de a preveni dezvoltarea complicațiilor [209, 210].

Prezența patologiei sistemului limfoepitelial faringian la copii crește probabilitatea depistării aritmiei cardiace cu până la 22 %, sindromului repolarizării precoce a ventriculilor - cu 12 %, scurtarea intervalului PQ la ECG - cu 5 %. Dacă patologia sistemului limfoepitelial faringian este asociată cu ridicarea nivelului ASL-O, probabilitatea depistării aritmiei cardiace

se mărește și mai mult - cu 37 %, sindromului repolarizării precoce a ventriculilor - cu 26 %, scurtarea intervalului PQ la ECG - cu 16 %, depistarea viciului cardiac - cu 21% [211].

Tihomirova I. A. (2009) a constatat mărirea nivelului ASL-O la 56 % dintre copiii cu amigdalită cronică, fapt ce confirmă rolul streptococului β - hemolitic de grup A în dezvoltarea acestei patologii. La copiii cu patologia sistemului limfoepitelial faringian, în caz de mărire a nivelului de ASL-O, crește de 2 ori probabilitatea prezenței patologiei alergologice, gastroenterologice, cardiologice și neurologice, de 3 ori - a patologiei reumatologice, de 5 ori - a patologiei vascardiologice. Mărirea nivelului IgE serice la acești copii crește probabilitatea dezvoltării patologiilor sistemice [226].

Majoritatea nefritelor acute sunt considerate de origine faringiană. Germenul microbian, implicat în etiologia anginelor, este, în majoritatea cazurilor, streptococul hemolitic de grup A. În patogenia infecției renale se incriminează același mecanism ca și în reumatismul poliarticular acut.

Afecțiunile amigdalene au un rol major și în progresarea imunodeficienței. În amigdalita cronică apar celule secretoare de serotonină, somatostatina și crește numărul mastocitelor. Aceste modificări, de asemenea, pot fi una dintre cauzele schimbărilor patologice în alte organe. Se constată și un deficit în statutul imun, redistribuirea limfocitelor T și B, și a subpopulațiilor lor, prezența complexelor imune circulante, sensibilizarea granulocitelor la alergeni bacterieni. Complexele imune circulante, antigen-anticorp, au activitate hemotoxica și intensifică activitatea proteolitică a enzimelor macrofage, ceea ce duce la lizarea țesutului amigdalian, denaturarea proteinelor țesutului, care capătă proprietate antigenică. Nimerind în sânge, ele formează autoantigeni. Astfel, amigdalele palatine devin locul sensibilizării de tip întârziat a antigenilor din faringe [176].

A fost descris mecanismul neuroreflector al acțiunii amigdalitei cronice în formarea patologiilor concomitente. A fost depistată și studiată legătura aferentă a amigdalitei cronice cu schimbările structurilor subcorticele, îndeosebi în partea posterioară a hipotalamusului. Anume aceste structuri nervoase sunt implicate în reglarea imunității, care determină tulburarea imună centrală în amigdalita cronică. S-a constatat că sub influența fluxului semnelor aferente din amigdale are loc excitarea receptorilor adrenergici. Acest fenomen declanșează dereglări ale sistemului vegetativ și perturbarea lanțului altor structuri nervoase [211].

Polimorfismul genetic după receptorul IL-4 R cu nivelul scăzut al IgE serice se asociază cu prezența predisunerii genetice la dezvoltarea amigdalitei cronice la copil. Predispunerea copilului la amigdalită cronică este veridică dacă este confirmată prezența acesteia la mamă (Spearman $r=0,3$, $p=0,0000$). Prevalarea cazurilor familiale de amigdalită cronică sugerează

ideea rolului natural multifactorial în dezvoltarea acestei patologii, care apare în urma combinării particularităților genetice ale copilului cu acțiunea factorilor externi. De aceea copiii cu amigdalită cronică, la care în faringe persistă streptococul β - hemolitic de grup A, trebuie supuși examenului imunologic cu aprecierea ASL-O, precum și cercetărilor genetice [226].

În ultimile decenii, s-au schimbat opiniile savanților despre rolul etiopatogenetic al streptococului β -hemolitic de grup A în organism, depistându-se particularitatea acestuia de a forma biofilmul. S-a constatat că rezistența biofilmului către preparatele antibacteriene *in vitro* este mai mare decât a culturilor patogene în parte [171].

Criucov A. și coaut. (2013), analizând indicii epidemiologici ai răspândirii cazurilor de amigdalită cronică și a complicațiilor locale (abces paratonsilar) și sistemice (febră reumatică, glomerulonefrită poststreptococică), a stabilit că în ultimul timp a crescut brusc numărul anginelor și a complicației locale, precum abcesul paratonsilar, numărul cazurilor de febră reumatică și de glomerulonefrite poststreptococice acute printre adolescenții de 15-17 ani. Cauza poate fi lipsa măsurilor profilactice și nedispensarizare a pacienților cu amigdalită cronică în centrele ambulator-medice de către otorinolaringologi, efectuarea unor tratamente conservatoare îndelungate și iraționale, fără aplicarea unui algoritm de diagnostic și tratament. De aici necesitatea respectării principiilor de dispensarizare și înlăturarea radicală la timp a focalului de infecție-amigdalelor [192].

Jeltova A. N. (2011) menționează că elaborarea și aplicarea în ultimii ani preponderent a metodelor conservatoare de tratament a amigdalitei cronice, precum și supra-aprecierea funcțiilor de apărare ale amigdalelor palatine afectate de inflamație cronică, a cauzat reducerea vădită a numărului de amigdalectomii, ceea ce a dus la creșterea incidenței complicațiilor și patologiilor asociate [180].

Bondareva G. și coaut. (2013) afirmă că la bolnavii cu amigdalită cronică decompensată cu complicații locale și la distanță se depistează asocierea florei patogene, stafilococului, streptococului β -hemolitic de grup A și altor microorganisme, persistența asocierii adenovirusurilor cu streptococii. Exotoxina streptococică streptolizina - O mărește acțiunea citopatică a adenovirusurilor, iar aceștia, la rândul lor, sporesc acțiunile hemolitice ale streptolizinei-O, reduc activitatea fagocitară a leucocitelor față de streptococ [164].

Paliciun V. și coaut. (2013) atrag atenția că anume diagnosticarea patologiilor concomitente stă la baza aprecierii formei amigdalitei cronice și, ca urmare, a alegerii tacticii de tratament conservator sau chirurgical. De aceea diagnosticul, gravitatea, tactica de tratament și prognosticul amigdalitei cronice se stabilesc nu numai prin analiza anamnesticii clinice, semnelor locale de inflamație, datelor analizelor obișnuite de laborator, dar obligatoriu cu

cercetarea manifestărilor toxico-alergice tonsilogene și a patologiilor concomitente. S-a constatat că patologiile sistemice, concomitente cu amigdalita cronică, pot să se manifeste numai după suportarea unei singure angine, cu schimbări minime locale a procesului inflamator amigdalian [213].

Din cele cinci tipuri de reacții hiperergice cunoscute, trei intervin cu certitudine, prin mecanismele lor implicate în determinarea consecințelor la distanță, în dezvoltarea suferinței amigdaliene cronice. Acestea sunt: reacția hiperergică de tip citotoxic; reacția mediată de complexe imunotoxice; reacția de tip întârziat. Celulele imunocompetente din structura amigdalei sănătoase se integrează, în condiții de echilibru imunobiologic, într-un sistem fiziologic imunoreactiv. În condițiile unor inflamații repetate, acest rol benefic poate vira spre agresiune. Răspunsul organismului la autoagresiunea produsă de focarul infecțios poate fi apreciat imunobiologic prin testul ASL-O, prin dozarea anticorpilor antiproteină M și a crioproteinelor, precum și prin dozarea imunoglobulinelor serice, a complimentului seric, a proteinei C-reactive și a factorul reumatoid. Gradul de modificare al tuturor acestor elemente facilitează stabilirea momentului optim de aplicare a tratamentului chirurgical, iar, pe de altă parte, permite instituirea unei terapii curative corecte și cu eficacitate controlată [35].

Cele expuse ne permit să concluzionăm că bolnavii cu amigdalită cronică formează grupul de risc pentru afecțiuni somatice grave și de aceea necesită o atenție majoră, atât din partea otorinolaringologilor, cât și a medicilor de alte specialități.

1.6. Direcțiile tratamentului conservator al amigdalitei cronice

Contingentul de copii frecvent și îndelungat bolnavi sunt principala sursă de infecție în colectivele de copii, fiind purtătorii unei flore bacteriene rezistente la antibioticoterapie (*S. pneumoniae*, *H. influenzae*, *S. β -haemolyticus* ș.a.) din cauza folosirii ei exagerate [170, 199, 225]. Din acest grup fac parte copii bolnavi de 4 și mai multe ori pe an de infecții acute respiratorii virale și bacteriene, a căror cauză nu sunt stările patologice ereditare sau înnăscute durabile. Prescrierea tratamentului acestor pacienți se face în funcție de vârstă [157, 178, 189]. În pofida arsenalului bogat de preparate terapeutice, tratamentul infecțiilor recidivante ale organelor ORL nu întotdeauna are efect pozitiv, îndeosebi în grupul copiilor frecvent și îndelungat bolnavi [99]. Frecvența infecțiilor bacteriene ale tractului respirator crește vădit în timpul sezonului cu pandemie ridicată al IRVA și gripei [229].

În ultimile decenii, s-au făcut progrese evidente în tehnicile de examinare și de tratament chirurgical ale patologiilor căilor respiratorii superioare datorită aplicării microchirurgiei endoscopice cu sistem de navigare, de asemenea s-au perfecționat metodele chirurgicale folosite

la înlăturarea vegetațiilor adenoide sau a amigdalelor palatine. Totuși, în otorinolaringologia pediatrică, tratamentul conservator are anumite priorități, mai ales în patologia faringiană, deoarece investigațiile fundamentale în biologie, imunologie și în alte domenii științifice au elucidat rolul sistemului limfoepitelial amigdalian faringian în menținerea homeostazei imune. De aceea în prezent, căutarea unor metode noi de tratament conservator al amigdalitelor cronice la copii, conform indicațiilor terapeutice, capătă o amploare tot mai mare.

Metodele utilizate la tratamentul amigdalitei cronice nu sunt îndeajuns de eficiente și nu asigură recuperarea sau remisiunea de lungă durată. Acest fapt se explică prin rezistența înaltă a antigenilor de bază ai bolii la terapie și suprimarea sistemului imunitar al bolnavilor [217].

Streptococul β -hemolitic de grup A are o sensibilitate mare față de β -lactame în caz de procese inflamatoare acute. În condițiile unui proces inflamator cronic în amigdalele palatine, microorganismele se află în condiții noi - de persistență. Sunt prezente elemente de fagocitoză neterminată, când microorganismele localizate intracelular persistă și se înmulțesc nemijlocit în celulele fagocitare, adică antigenii sunt apărați de acțiunea antibacteriană și diferiți antiseptici, precum și de β -lactame. Este dovedită capacitatea streptococului β -hemolitic de grup A de a forma biofilm, care și determină capacitatea lui de a croniciza procesul inflamator [193].

Problema creșterii numărului de patologii infecțioase nu poate fi rezolvată doar prin folosirea antibioterapiei, care doar suprimă înmulțirea agenților microbieni. Eliminarea definitivă a factorului antigenic microbial este rezultatul acțiunii factorilor imuni. În afară de aceasta, administrarea necontrolată și îndelungată a antibioticelor scade reactivitatea imună a organismului, eficacitatea preparatelor antibacteriene și a altor produse chimioterapeutice [190].

În caz de proces cronic inflamator amigdalian, infecția de focar se localizează în cripte, în țesutul limfatic, în vasele lui limfatice și sanguine. Din această cauză orice metodă de tratament conservator trebuie începută cu sanarea locală a focarului de infecție faringiană, dacă la examinarea obiectivă sunt prezente semnele de inflamație cronică a țesutului limfoepitelial în rinofaringe sau în orofaringe.

Stările patologice inflamatorii rinofaringiene, care constau în obstrucția respiratorie cronică nazală, favorizează respirația bucală. Ca urmare a prelingerii secrețiilor patologice rinosinuzale pe peretele posterior faringian are loc infectarea permanentă a amigdalelor palatine cu hipertrofia lor [10].

La școlari, hipertrofia vegetațiilor adenoide sunt asociate cu amigdalita cronică hipertrofică în proporție de 14–50 % din cazuri. La copii inflamația cronică sau acută a amigdalelor palatine decurge concomitent cu inflamația vegetațiilor adenoide. După vârsta de 12-14 ani, amigdala

rinofaringiană se supune involuției și amigdalita cronică devine o maladie prioritară la vârsta pubertară și matură [166].

Bâcova V. (1995) susține că atâta timp cât copiii sunt bolnavi de IRVA și alte infecții caracteristice acestei vârste, medicina nu poate evita hiperplazia vegetațiilor adenoide și nu este necesar de ale elimina radical, deoarece hipertrofia amigdalei rinofaringiene este un rezultat normal al răspunsului fiziologic al organului limfoid la stimularea antigenică. În competența medicilor rămâne corectarea terapeutică a obstrucției nazale, provocată de adenoizi (vacuum-terapia rinofaringelui cu sol. antiseptice, lavajul local cu sol. fiziologice, gimnastica respiratorie nazală etc.) sau efectuarea intervențiilor minim invazive (înlăturarea parțială) cu scop de păstrare a organului imunocompetent. O hipertrofie moderată a țesutului limfoid faringian este proprie copilului și nu necesită o intervenție chirurgicală dacă nu sunt schimbări vădite din partea respirației sau a funcției tubei auditive cu dereglări a stării urechii medii [168].

Un alt argument în favoarea păstrării vegetațiilor adenoide îl constituie faptul că acest organ limfoepitelial poate fi o etapă importantă în efectuarea vaccinării intranazale, stimularea imună limfoepitelială și generală, deoarece sistemul NALT (*nose-associated lymphoid tissue*) rămâne o regiune unică stimuloare a răspunsului B celular cu formarea celulelor plasmactice [168].

Metoda prevalentă în tratamentul conservator în amigdalita cronică compensată este lavajul lacunelor amigdalene palatine cu soluții antiseptice (furacilină, eucalipt, propolis, miramistină etc) [179, 182, 201].

Lavajul se efectuează cu scopul de a restabili rolul de drenaj al criptelor amigdalelor palatine și de a stimula starea lor funcțională și se rezumă la: eliminarea mecanică a maselor cazeoase și purulente din lacunele amigdalene, ameliorarea procesului inflamator local din țesutul limfoepitelial și creșterea acțiunii preparatelor folosite asupra țesutului limfatic ca stimulator al funcției de protecție a amigdalelor [201].

În opinia lui Paliciun V. (2013), metodele conservative locale de tratament, ca regulă, nu pot trata complet procesul inflamator cronic cu orice localizare. Ele pot doar să reducă activitatea focarului de infecție pe un timp nedeterminat. De aceea, în paralel cu sanarea locală a amigdalelor, se implementează permanent metode noi de tratament conservator [213].

Experiența terapeutică din ultimele decenii a scos în evidență efectul complementar, benefic, obținut prin utilizarea concomitentă a medicației antimicrobiene și a imunostimulării. În terapia modernă sunt respectate două principii: pe de o parte, asocierea terapiei antiinfecțioase și a celei antiinflamatoare, iar pe de altă parte, profilaxia recidivelor infecțiilor cu ajutorul imunostimulării [35].

În tratamentul complex al infecțiilor cronice ale tractului respirator, cu scop de creștere a rezistenței organismului la infecțiile bacteriene, o atenție deosebită se acordă prepartelor imunotrope, distincte prin compoziția chimică și mecanismul de acțiune, precum: bronhomunal, ribomunil, IPC -19. Eficacitatea acestora este de la 68,1 % până la 93,3 %, iar partea negativă - durată lungă de administrare. În aspect comparativ, eficiența și siguranța acestor preparate, precum și indicațiile pentru administrare la copii, sunt puțin studiate și elucidate [19, 191, 203, 204].

Procese inflamatorii cronice în amigdale, în majoritatea cazurilor, se acutizează în urma contaminării de către organismul copilului a unei infecții respiratorii virale, care scade atât imunitatea generală, cât și bariera limfoepitelială locală a amigdalelor contra microorganismelor persistente pe suprafața lor sau a florei patogene apărute recent.

Actualmente, maladiile cauzate de virusuri, prin ponderea, frecvența, numărul și consecințele postmorbide, rămân una dintre cele mai actuale probleme ale medicinei contemporane, iar combaterea lor este deosebit de actuală. Aplicarea frecventă a antibioterapiei, uneori neargumentată, copiilor care se îmbolnăvesc des de infecții ale căilor respiratorii superioare la vârsta preșcolară scade imunitatea lor generală, ceea ce duce la contractarea mai ușoară a infecțiilor virale.

În prezent, numărul patologiilor cronice autoimune, alergice, inflamatoare, endocrine, oncologice este în continuă creștere [224]. Cercetările epidemiologice și statistice din ultimii ani arată o înrăutățire esențială a sănătății populației. Având în vedere experiența mondială, imunoprofilaxia confirmă necesitatea primordială a vaccinării contra bolilor infecțioase a acestei categorii de persoane. Din punct de vedere clinic, vaccinarea persoanelor cu dereglări a stării sănătății nu este periculoasă, răspunsul imun în cazul lor fiind mai moderat în comparație cu oamenii sănătoși [159].

Afinoghenova V.P. (2007) recomandă administrarea preparatelor imunomodulatoare nu numai postvaccinal, ci și în timpul antibioterapiei sau a administrării preparatelor antivirale. În acest caz, contra factorului microbial se va efectua o acțiune dublă: antibioticul sau preparatul chimioterapic scade activitatea funcțională a microbului, iar imunomodulatorul stimulează activitatea funcțională a celulelor sistemului imunitar. Astfel se activează procesul de eliminare a antigenului din organism [159].

Profilaxia și tratamentul gripei și al infecțiilor respiratorii virale acute, care destul de des provoacă amigdalită cronică, sunt probleme ce necesită soluții noi, deoarece frecvența variantelor modificate depășește, deocamdată, capacitățile de răspuns prin medicamente antivirale și vaccinuri. Indicarea preparatelor antivirale trebuie să satisfacă cel puțin două exigențe majore: acțiunea selectivă asupra virusului și absența toxicității pentru celula-gazdă.

Chimioterapia antivirală vizează în special căile, mecanismele, factorii virali specifici, enzimele ori structurile proteice implicate în multiplicarea virală, care nu aparțin celulei-gazdă, dar pot fi ținte independente ale produsului terapeutic [36].

Metodele aplicate în prezent la profilaxia gripei, după Spânu I. și Spânu C. (2012), prezintă unele dezavantaje: vaccinarea antigripală nu poate fi aplicată persoanelor cu hipersensibilitate la componentele vaccinului. Mai mult decât atât, vaccinul antigripal trebuie realizat în lunile octombrie-noiembrie, adică în perioada preepidemică, negarantând o protecție absolută a populației în proporție de 100 %, în special față de tulpinile nongripale sau care nu intră în componența coctailului vaccinal. În urma cercetărilor imunologice și clinice aprofundate, autorii promovează produsul autohton Pacoverina în perioada creșterii incidenței morbidității prin gripă și alte infecții respiratorii virale acute. Acest preparat, prin acțiunile sale antivirală, imunomodulatoare și interferonogenă, contribuie la diminuarea nivelului morbidității prin gripă și alte infecții respiratorii virale acute. Comparativ cu vaccinul antigripal, care dezvoltă o activitate de protecție după 14-21 zile de la administrare, Pacoverina acționează la 6-12 ore după administrare și poate fi administrată în perioada epidemiilor de gripă. La bolnavii cu o dinamică clinică favorabilă a evoluției gripei s-a observat descreșterea IL-6 și IL-10 și au fost identificate corelații între parametrii clinici, funcționali și imunologici [36, 190, 232].

Vaccinările polimicrobiene cu aplicare locală (nazală sau faringiană) determină o stimulare a imunității locale tradusă clinic prin rărirea și diminuarea intensității puseurilor, iar imunologic prin creșterea titrului imunoglobulinelor, în special a IgA secretoare în compoziția chimică și structura celulară a elementelor ce se obțin prin lavajul mucoaselor căilor respiratorii [10, 86, 110].

În numeroase studii s-a constatat că imunizarea nazală induce anticorpi IgA specifici în secrețiile nazofaringiene, pe lângă creșterea imunității sistemice [50, 51].

Ababii I. (1986), aplicând tratamente cu preparate imunomodulatoare, a reușit să întrerupă cercul vicios al patogeniei proceselor inflamatoare și a avut un rezultat clinic pozitiv înalt în tratamentul patologiilor inflamatorii cronice recidivante la copii. Autorul susține că tocmai această etapă – normalizarea statutului imun – este cel mai important argument în aprecierea rolului deficienței rezistenței de vârstă în evoluția dereglărilor imune și fenomenelor clinice ce stau la baza patogeniei maladiilor inflamatoare cronice recidivante la copiii de vârstă fragedă, precum și în precizarea indicațiilor de terapie imunomodulatoare în cazul acestora. Terapia cu preparate de corecție a imunității sistemice asigură un efect terapeutic bun după câțiva ani și merită să fie recomandată copiilor cu diferite maladii inflamatoare trenante și recidivante [152].

Costinov M. (2007) promovează stimularea imunității în cazul infecțiilor respiratorii prin

vaccinoterapie contra antigenului concret. Această direcție de tratament profilactic ar da un impuls în ridicarea imunității contra bacteriilor antibiorezistente [191].

În ultimii ani sunt accesibile un șir de vaccinuri cu administrare intramusculară sau subcutanată, care prezintă un amestec de polizaharide capsulare ultrapure obținute din tulpini de *S. pneumoniae*. La administrarea vaccinului „Pneumo 23” s-a constatat că acesta, de rând cu imunitatea specifică, condiționată de creșterea nivelurilor de anticorpi antipneumococici în serul sangvin, influențează și stimularea nespecifică a factorilor imunității celulare și umorale antiinfecțioase [170, 205].

Administrarea în comun a preparatelor „Pneumo-23” și „Act- HIB” la copiii cu boli pulmonare obstructive acute a dus la majorarea titrelor anticorpilor IgG la antigenii *S. pneumoniae* și *H. influenzae* tip b, manifestată clinic prin reducerea acutizării bolilor pulmonare obstructive cronice și a cazurilor de afectare acută a căilor respiratorii superioare [223].

25 de copii cu patologie cronică inflamatoare a plămânilor, asociată cu vicii de dezvoltare a plămânilor, au fost vaccinați cu preparatul „Pneumo 23”, la 13 copii s-a administrat vaccinul „Act-Hib”. Criteriul de alegere a vaccinului a fost flora microbiană din aspiratul traheal și bronșic al acestor copii. Copiilor, la care s-a depistat *S. pneumoniae* în asociere cu *H. influenzae*, li s-a administrat vaccinul „Pneumo 23”, celor la care s-a depistat numai *H. influenzae* – vaccinul „Act-Hib”. Vaccinarea cu „Pneumo 23” a favorizat eliminarea pe parcursul unui an a *S. pneumoniae* în 88 % din cazuri, *H. influenzae* - în 60% din cazuri. Administrarea vaccinului „Act-Hib” nu a adus la o reducere veridică a *H. influenzae* tip b. Efectul terapeutic al vaccinului „Pneumo 23” s-a manifestat prin scăderea frecvenței acutizărilor patologiei principale de 1,6 ori și a numărului de infecții acute respiratorii de 1,7 ori. Efectul terapeutic al vaccinului „Act-Hib” a fost mai mic. Numărul de recidive s-a micșorat de 1,4 ori, de infecții acute respiratorii - de 1,3 ori. Analiza statutului imun peste o lună după vaccinarea cu „Pneumo 23” a demonstrat creșterea veridică a indicilor limfocitelor cu markerii CD3, CD4, CD19, a nivelului de IgM și IgA și scăderea IgE totale. Datele obținute demonstrează că vaccinul „Pneumo 23” are un efect terapeutic imunocorector accentuat după o singură administrare intramusculară [191].

La administrarea combinată a vaccinului împotriva infecțiilor pneumococice, hemofile tip b cu vaccinul antigripal la bolnavii cu obstrucție cronică a căilor respiratorii inferioare, după 12 luni postvaccinare s-a determinat majorarea de 1,71 ori a nivelurilor serice de anticorpi IgG în amestecul de polizaharide din *S. pneumoniae*, de 1,48 ori la antigenul *H. influenzae* tip b, de 2,0 ori la antigenul tulpinii gripale A/H1N1, de 1,25 ori la antigenul tulpinii gripale A/H3N2 și de 1,34 ori la antigenul tulpinii gripale B [220].

Conform datelor publicate de Kytko O.V. (2007), aplicarea combinată a vaccinurilor „Pneumo-23” și „Act-HIB” la copiii frecvent bolnavi cu otite medii recidivante și rinosinuzite cronice, la diferite etape de vârstă, a micșorat esențial pe parcursul anului nivelul antigenilor microbieni faringieni ca *H. influenzae*, *S. pneumoniae* și *S. β-haemolytic* gr. A, precum și activitatea lor. Dacă până la tratament prin vaccinare combinată, *S. pneumoniae* în rinofaringe se întâlnea în 28,8 %-43,8 % din cazuri (maximal la copiii din grupul de vârstă 2-3 ani - 43,8 %) și *H. influenzae* tip b în 26,3 %-30 % (maximal la copiii din grupul de vârstă 4-7 ani – 30 %), apoi după efectuarea vaccinării frecvența depistării *S. pneumoniae* și *H. influenzae* s-a redus esențial, alcătuind în grupul de vârstă 2-3 ani - 17,5 % și 5,3 %; 4-7 ani - 13,3 % și 8 %; 8-12 ani - 10,6 % și 3,2 %. Peste 3 luni după această vaccinare combinată s-a constatat eliminarea completă a *S. β-haemolytic* gr. A, iar la sfârșitul anului acesta a fost prezent numai în 3,5 % din cazuri [195].

Vaccinarea sezonieră contra gripei în combinație cu preparatele „Pneumo-23” și „Act-HIB” scade frecvența patologiilor infecțioase respiratorii în medie de 2-2,9 ori, numărul de acutizări ale patologiilor recidivante otorinolaringologice discutate de 1,7-2,9 ori și nu provoacă efecte negative asupra organismului.

Administrarea vaccinoterapiei combinate contra antigenilor principali în caz de otite medii recidivante și rinosinuzite cronice la copii a avut un efect farmacoeconomic pozitiv înalt, manifestat prin micșorarea duratei sumare a patologiilor pe parcursul anului (de 3-4 ori), a frecvenței acestor boli (de 2-3 ori) și a duratei de întrebuințare a preparatelor antibacteriene cu acțiune sistemică de 8-10 ori, a redus cazurile de tratament chirurgical al organelor ORL la copiii frecvent bolnavi [195].

Fără ridicarea reactivității imune este greu de obținut un efect clinic pozitiv în diferite patologii infecto-inflamatorii pe un fond alergopatologic. Scopul imunoterapiei este recuperarea factorilor naturali de apărare a căilor respiratorii, dezvoltarea imunității specifice față de cele mai frecvente infecții bacteriene, agenții virali respiratori și corectarea devierilor imune. Cercetarea în continuare a efectului administrării vaccinurilor antibacteriene deschide noi perspective în elaborarea noilor direcții în profilaxia și tratamentul nu numai a complicațiilor infecțioase, dar și a patologiilor alergice. Această direcție de cercetare contribuie la dezvoltarea conceptului de formare a rezistenței imune contra bacteriilor cu antibiorezistență mărită, care previne dezvoltarea complicațiilor bacteriene, inclusiv pe fond alergic [191].

În ultimile decenii, în imunologia clinică se studiază activ un sistem nou de peptide ale sistemului imunitar - citokinele, produsul de secreție practic a tuturor celulelor antrenate activ în procesele imune. Aceste peptide participă în reacțiile inflamatoare, la reglarea hematopoiezei,

proceselor de regenerare a țesuturilor, dezvoltarea reacțiilor imune de tip celular și umoral, a imunității infecțioase, antitumorale și transplantățională [186].

În funcție de caracterul dereglărilor integrității țesuturilor (suprafața pielii, mucoasele, țesutul conjunctiv, endoteliul vascular etc.) acțiunea reglatoare a citokinelor poate fi îndreptată asupra celulelor, care participă la inflamație (fagocitele mononucleare și polimorfonucleare, limfocitele T etc.), regenerare (fibroblaștii, celulele endoteliale etc.), dezvoltarea răspunsului imun.

Acțiunea citokinelor se realizează după principiul complementarității – informația transmisă celulei nu este numai de la un peptid individual, dar de la un complex de citokine reglatoare, care se stimulează reciproc, modulează receptorii de pe suprafața altor mediatori [186].

Covalciuc L. B. și Gancovscaia L. B. (1997) au elaborat o nouă tactică de tratament, bazată pe aplicarea locală a citokinelor autologice. Autorii au demonstrat eficiența imunocorecției locale cu autolimfocite și citokine induse în ele în tratamentul multor patologii precum afectarea țesuturilor (plăgi traumatiche, combustii, necroze, prevenirea formării cicatricelor etc.), paradontite, patologii oculare, considerând că imunocorecția locală cu citokine poate fi folosită în dereglări ale imunității, în patologii cu procese inflamatoare ale mucoaselor cavității orofaringiene, tractului gastrointestinal, căilor respiratorii superioare și sinusurilor, organelor tractului urogenital, pielii, țesutului osos (ostiomielită) [187].

Cercetările efectuate au demonstrat că diferite variante ale hipertrofiei amigdalene a sistemului limfatic faringian prezintă particularități imunogenetice distincte, care pot fi rezultatul procesului inflamator alergic, susținut de reacțiile atopice la antigenii streptococilor și bacilului piogenic [233].

Inflamația alergică de lungă durată scade rezistența nespecifică a mucoaselor sistemului bronhopulmonar, favorizează colonizarea lor cu flora patogenă, dezvoltarea insuficienței imunologice cu recidivarea infecțiilor respiratorii. Probabilitatea dezvoltării complicațiilor bacteriene la așa copii este destul de înaltă [191].

Gadjimirzaev G. A. și coaut. (2005) au analizat probe intracutanate cu alergeni neinfecțioși și bacterieni la 60 de pacienți cu amigdalită cronică compensată, cu vârsta de la 8 ani până la 25 de ani, după investigarea clinică. La 91,7 % dintre bolnavi s-au apreciat reacții alergice pozitive la alergenii neinfecțioși (praf casnic, puf de pernă, polen). Numai la 12 pacienți s-au apreciat reacții alergice pozitive la alergeni neinfecțioși împreună cu cei bacterieni. Imunoterapia specifică la alergenii depistați s-a efectuat la 52 de bolnavi. La pacienții cu dinamică clinică pozitivă, nivelurile medii de IgA și IgM reveneau la normă, iar nivelul IgG și IgE creștea,

probabil, ca urmare a activării stimulării antigenice a organismului în etapele inițiale ale tratamentului. Analiza histologică a biopsatelor amigdalene, până și după tratamentul efectuat, a evidențiat intensificarea migrației limfocitelor în zona epitelială. Comparativ cu alte celule, s-a mărit nivelul elementelor macrofagice, atât în lacune, cât și în epiteliul lacunar. S-a observat apariția celulelor plasmactice desăvârșite, precum și formarea structurilor mamelare în lumenul vaselor. S-a micșorat cantitatea eozinofilelor, iar în unele cazuri acestea lipseau. Autorii au ajuns la concluzia că în patogenia amigdalitei cronice un anumit rol îl joacă factorul alergic neinfecțios (atopic) și că imunoterapia nespecifică este eficientă în tratamentul amigdalitei cronice compensate cu component atopic în 71 % din cazuri [169].

După sanarea locală a focarului de infecție în amigdalita cronică sunt frecvent aplicate fizioprocedurile locale. Zâreanova C.S. (2007) a descris eficiența aplicării ultrasunetului de frecvență joasă pe proiecția amigdalelor palatine, după sanarea lor. După efectuarea fizioprocedurii, s-a constatat reducerea numărului de neutrofile, limfocite, plasmocite, fibroblaști, macrofage, eozinofile, precum și reducerea stazei, edemului și micșorarea foliculilor limfatici, centrelor de înmulțire și a zonei periferice a foliculilor [181].

Efectul terapeutic al ultrasunetului în caz de amigdalită cronică se datorează acțiunii stimulative locale a frecvențelor ultrasunetului, care duc la normalizarea structurilor și funcțiilor de apărare ale amigdalelor, precum a factorilor nespecifici de apărare – mărirea titrelor complementului, lizozimului, normalizarea tonusului și funcției sistemului nervos vegetativ [188, 193].

Terapia cu laser, în diapazoanele roșu și infraroșu, a amigdalelor palatine reduce sensibilizarea, stimulează dividerea celulară, creșterea epiteliului, ameliorează microcirculația sangvină și limfatică, activează fagocitoza, stimulând imunitatea locală și înlăturând disbalanța în statutul imun al pacienților cu amigdalită cronică [193].

Tehnologiile sec. XXI sunt în curs de creare a nanotehnologiilor și a nanomaterialelor care vor permite reglementarea funcțională a celulelor, având un rol central în direcționarea nanomedicinii spre medicina regenerativă în maladiile greu de vindecat. În ultimele decenii au cunoscut o dezvoltare vertiginoasă biotehnologiile, inclusiv cele medicale. Studiile aprofundate ale proceselor de regenerare a țesuturilor, încercările de a restabili funcțiile pierdute ale organelor sau de a le înlocui au determinat apariția a noi domenii, strâns legate de medicină și de biotehnologii, precum ingineria tisulară, organogeneza, medicina regeneratoare [3].

O formă a celulelor stem sunt autocelulele (MAPS - *multipotent adult progenitor cells* sau MSC - *mesenchymal stem cells*), considerate una dintre cele mai acceptabile grefe în terapia cu celule și ingineria tisulară. O sursă sigură de celule stem este măduva osoasă. În prezent există

tehnologii de obținere a celulelor-stem din sângele periferic. Avantajele utilizării autocelulelor sunt evidente: lipsa conflictului imun, reducerea la minimum a posibilității de contaminare a pacientului cu maladii hemotransmisibile, acceptabilitatea din punct de vedere moral și etic [3].

Structurile celulare și factorii umorali asigură mecanismul histogenezei și imunogenezei într-o strânsă interdependență, precum și menținerea unui echilibru fiziologic între toate procesele vitale din organism. În caz de agresiune asupra unui organ, produs de factori mecanici, chimici, microbieni ș.a., organismul își mobilizează, în primul rând, sistemul de rezistență nespecific, apoi și pe cel specific, ambele având menirea să neutralizeze acțiunea nocivă și să contribuie la restabilirea organotipică și funcțională a organelor lezate. Această formulă se referă la toate sistemele, organele și țesuturile organismului [3].

Agresiunea asupra țesuturilor provoacă schimbări în toate procesele ce au loc concomitent, în mod normal, în organism. De aceea, vorbind despre regenerarea reparatorie, e necesar de a sublinia faptul că în zona lezată a organismului suferă, concomitent, și imunitatea generală, și cea locală, interdependente cu toate procesele fiziologice și patologice, inclusiv cu cele de restaurare. În pofida discuțiilor controversate referitoare la eficiența, siguranța și oportunitatea utilizării celulelor stem în terapia umană, spectrul de utilizare clinică a acestora se lărgeste: maladiile sanguine (leucemii, anemii, maladii metabolice); imunodeficiențele congenitale; stările imunodeficitare după chimioterapie și radioterapie; insuficiențele hepatice; maladiile degenerative ale pielii, mucoasei, osului, cartilajului etc. [3].

Sandul Al. (1994) a demonstrat avantajele acțiunii autolimfocitelor stimulate în calitate de principiu de corecție a imunorezistenței locale, care asigură optimizarea proceselor reparatoare în zona cavității de trepanație după operații radicale la ureche. Efectul pozitiv a fost însoțit de creșterea numărului absolut de limfocite T în sângele periferic, normalizarea indicelui de imunoreglare, scăderea numărului limfocitelor B și a conținutului diferitor clase de imunoglobuline. Utilizarea locală a autolimfocitelor determină un debut pozitiv al perioadei postoperatorii, accelerarea proceselor de lichidare a inflamației, creșterea imunorezistenței nespecifice, reducerea numerică și atenuarea virulenței populației microbiene, care, totodată, devine mai sensibilă la antibioterapie [34].

Cercetarea efectului autolimfocitelor activate în diferite patologii a arătat că acestea măresc local, în zona afectată, producția anumitor citokine cu proprietăți antiinflamatoare, stimulează proliferarea celulelor antrenate în procesele reparatoare și reconstructive, accelerează normalizarea statutului imun sistemic. Cercetările clinice au demonstrat că procesele imune locale și sistemice corespund cu starea sănătății generale și evoluția clinică a maladii, ele formând un sistem de interacțiuni ce reglează fenomenele provocate de inflamația locală. În

dezvoltarea inflamației locale sunt implicate imunitatea sistemică și cea locală, ca parte integrantă ale celei dintâi. Stimularea imunității locale mărește intensitatea proceselor autoreglatoare sistemice și locale, accelerează evoluția pozitivă a maladiei și lichidarea inflamației locale. Toți cei patru factori – imunitatea locală, imunitatea sistemică, factorul patologic și starea de sănătate – se află într-o legătură autoreglatoare directă sau indirectă, iar acest fapt joacă un rol excepțional de important în asigurarea homeostazei organismului [3].

Cele spuse dictează necesitatea elucidării mai aprofundate a fenomenelor care stau la baza reacției imunității în zona dezvoltării unui proces inflamator izolat și aprobarea clinică a metodelor noi de tratament, bazate pe folosirea autolimfocitelor activate și citokinelor induse în ele.

În legătură cu cele menționate considerăm că cercetările aprofundate ale particularităților imune locale și generale la copiii cu amigdalită cronică sunt foarte importante și constituie o direcție prioritară în otorinolaringologia pediatrică teoretică și practică din două puncte de vedere: pe de o parte, soluțiile vor completa cunoștințele despre patogenia acestei maladii, iar pe de altă parte, vor da un impuls nou tratamentului patogenetic, servind și ca bază pentru formularea unui prognostic cât mai corect.

În această ordine de idei, scopul lucrării prezentate este cercetarea mecanismelor de formare și a aspectelor de diagnostic a diferitor forme clinice ale amigdalitei cronice la copii pentru optimizarea tratamentului conservator diferențiat. Pentru realizarea studiului ne-am propus următoarele obiective:

- Analiza spectrului microbian al suprafeței amigdalelor palatine la copiii cu amigdalită cronică;
- Cercetarea mecanismelor imune în diferite forme clinice ale amigdalitei cronice la copii;
- Elaborarea criteriilor de diagnostic precoce diferențiat al amigdalitei cronice de etiologie streptococică;
- Determinarea gradului de intoxicație endogenă la copii cu diferite forme ale amigdalitei cronice;
- Determinarea eficienței tratamentului cu imunostimulare locală cu celule mononucleare autologe în tratamentul conservator complex al amigdalitei cronice compensate la copii;
- Stabilirea eficienței terapiei de imunizare prin vaccinare cu preparatul “Synflorix” în tratamentul conservator complex al amigdalitei cronice compensate la copii;
- Aprecierea efectului preparatului imunomodulator BioR asupra stării reactivității imune și rezistenței preimune în tratamentul conservator complex al amigdalitei cronice compensate la copii;

- Analiza comparativă a impactului amigdalectomiei asupra evoluției reactivității imunologice în amigdalita cronică decompensată;
- Evoluția schimbărilor imunohistochimice sub influența terapiei cu celule mononucleare autologe aplicate local în tratamentul conservator complex al amigdalitei cronice compensate la copii.
- Caracteristică schimbărilor morfopatologice și imunohistochimice ale amigdalelor palatine în diferite forme de amigdalită cronică la copii;

1.7. Concluzii la capitolul 1

1. Ținând cont de rolul amigdalelor palatine în imunitatea organismului, mai ales în copilărie, dar și de schimbările inflamatorii locale în amigdale cu complicații sistemice putem afirma că amigdalita cronică reprezintă o problemă medico-socială majoră, de aceea metodele de diagnostic și tratament a acesteia necesită o perfecționare continuă.
2. Metodele de identificare a florei microbiene în amigdalita cronică la copii, îndeosebi a streptococului β -hemolitic de grup A, trebuie perfecționate în continuare. Depistarea precoce a mecanismelor de dezvoltare a complicațiilor locale sau la distanță în urma acțiunii microorganismelor patogene va permite stabilirea diagnosticului corect și efectuarea la timp a tratamentului etiopatogenic necesar.
3. Lipsa unei clasificări comune a amigdalitei cronice și a particularităților imunologice ale organismului în funcție de vârstă impune căutarea în continuare de noi abordări și metode de evaluare a stării sistemului imunitar la copiii cu patologia sistemului limfoepitelial faringian.
4. Sunt necesare noi criterii de diagnostic, care ar permite stabilirea cu certitudine a etapelor în care amigdalele palatine dintr-un organ de apărare imunologică se transformă în focar de infecție, supunând bolnavii riscului de dezvoltare a afecțiunilor somatice grave.
5. Sporirea eficienței metodelor de terapie a amigdalitei cronice trebuie să se bazeze pe recuperarea factorilor naturali de apărare a căilor respiratorii, dezvoltarea imunității specifice la cele mai frecvente infecții bacteriene și corectarea devierilor imune.

2. CARACTERISTICA MATERIALULUI CLINIC ȘI METODELE DE INVESTIGARE

2.1. Caracterizarea clinică generală a copiilor incluși în studiu

Studiul materialului clinic s-a efectuat în Clinica Universitară de Otorinolaringologie Pediatrică „E. Coțaga” a IMSP Institutul Mamei și Copilului. Acumularea materialului primar a avut loc în perioada anilor 2005 - 2015.

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).

În prezenta lucrare sunt elucidate aspectele etiopatogenetice ale diferitor forme de amigdalită cronică la copii, sunt evaluate și analizate rezultatele tratamentului conservator al mai multor grupuri de pacienți, în vederea optimizării terapiei conservatoare a acestei patologii, bazată pe un studiu clinico-imunologic detaliat.

Conform Protocolului Clinic Național (PCN-14), în studiu s-a folosit clasificarea amigdalitei cronice la copii propusă de academicianul Soldatov I. B. (1975) – formele specifică și nespecifică. Amigdalita cronică nespecifică are două forme: compensată și decompensată. Funcțiile de apărare ale organismului (locale și generale) în amigdalita cronică compensată nu sunt dereglate. Procesul inflamator se localizează doar la nivelul amigdalei afectate și nu sunt prezente anginele și alte manifestări clinice. Amigdalita cronică decompensată are la bază dereglări de reactivitate a organismului, care provoacă angine repetate, apariția complicațiilor la distanță.

În Figura 2.1 este redat design-ul studiului în care sunt prezentate loturile de studiu, investigațiile și metodele de tratament aplicate.

Lotul de bază s-a fundamentat pe materialele de investigare clinico-imunologice complexe la 464 de copii cu amigdalită cronică. În funcție de forma afecțiunii, subiecții studiului au fost divizați în două loturi: 120 cu amigdalită cronică decompensată (lotul I) și 344 cu amigdalită cronică compensată (lotul II). Lotul II a fost divizat în două subploturi, în funcție de probele la ASL-O, PCR și FR: subplotul II A (218 pacienți) – cu probe negative sau restante, și subplotul II B (126 pacienți) – cu probe pozitive (Tabelul 2.1).

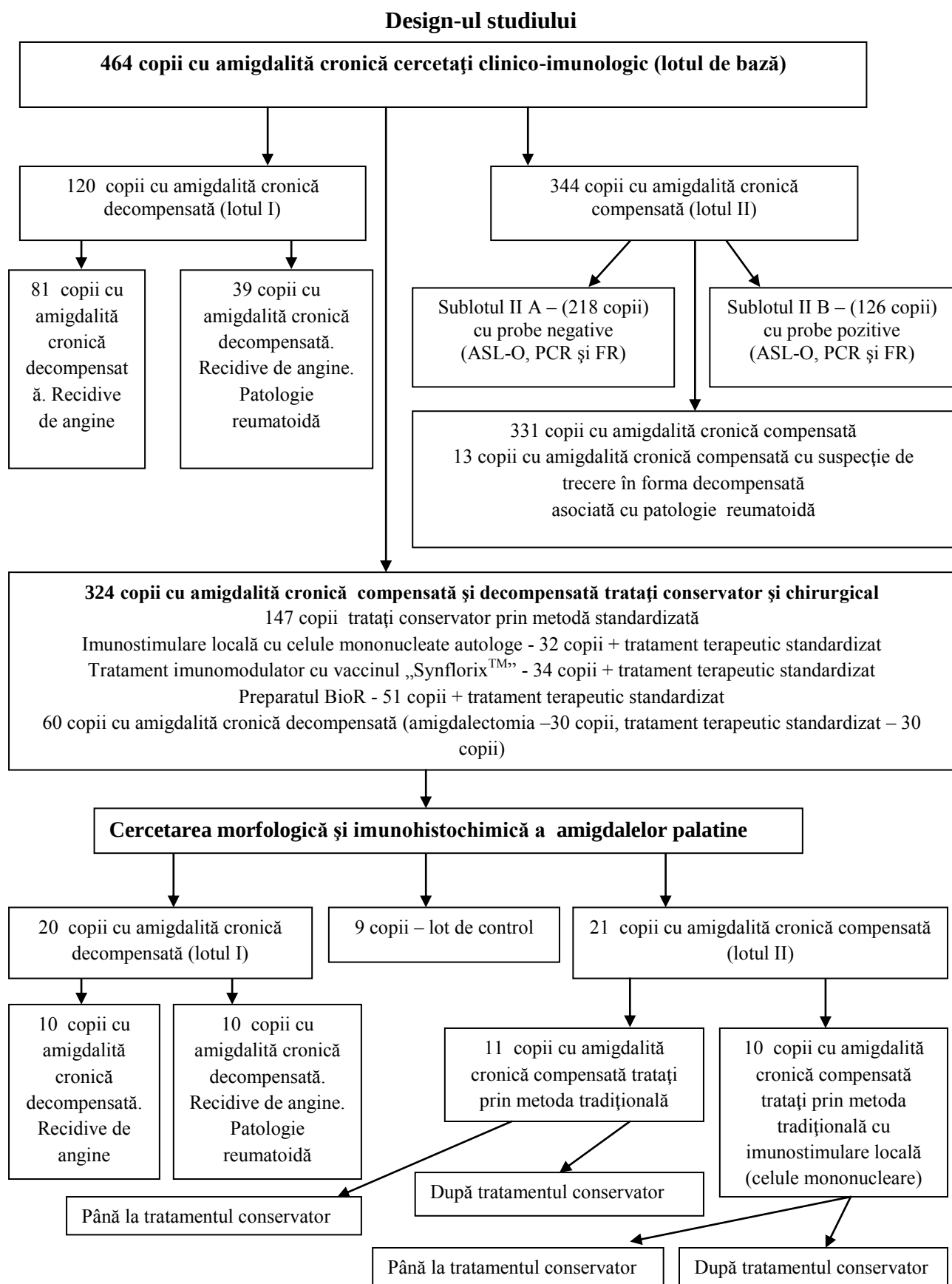


Fig. 2.1. Design-ul studiului

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

Tabelul 2.1. Componenta loturilor și subloturilor de studiu după gen și vârstă

Sexul și vârsta copiilor incluși în studiu	Lotul I n =120	Lotul II n =344	Sublotul IIA n =218	Sublotul IIB n=126
Băieți (frecvență)	0,37±0,055	0,51±0,027	0,51±0,034	0,50±0,045
Fete (frecvență)	0,63±0,045	0,49±0,027	0,49±0,034	0,50±0,045
Vârsta (ani)	10,5±0,45	8,0±0,29	7,0±0,33	9,8±0,53

În lotul I s-a înregistrat o frecvență mai mare a fetițelor comparativ cu băieții. În lotul II și în cele două subloturi ale acestuia, numărul de fetițe și de băieți a fost același. În lotul I au fost mai multe fetițe și mai puțini băieți, comparativ cu subloturile IIA și IIB. După categoria de vârstă, cei mai maturi au fost pacienții din lotul I comparativ cu lotul II și sublotul IIA. Copiii din sublotul IIB au fost mai maturi în comparative cu pacienții sublotului IIA.

Pentru determinarea unor indici ai reactivității imune și rezistenței preimune la copiii cu o evoluție diferită a amigdalitei cronice, complicată cu diverse forme ale patologiei reumatoide (artrită juvenilă, artrită reactivă și febră reumatoidă), copiii din lotul de bază au fost repartizați în 4 loturi: 81 copii cu amigdalită cronică decompensată (lotul I), 39 copii cu amigdalită cronică decompensată complicată cu diverse forme ale patologiei reumatoide: artrită juvenilă, artrită reactivă și febră reumatoidă (lotul I PR), 331 copii cu amigdalită cronică compensată (lotul II) și 13 copiii cu amigdalită cronică compensată cu suspjecție de trecere în forma decompensată asociată cu patologie reumatoidă (lotul II PR) (Tabelul 2.2).

Tabelul 2.2. Repartizarea copiilor cu amigdalită cronică după gen și vârstă

Sexul și vârsta copiilor incluși în studiu	Lotul I n =81	Lotul I PR n =39	Lotul II n = 331	Lotul II PR n = 13
Băieți (frecvența)	0,33±0,054	0,46±0,082	0,51±0,028	0,38±0,146
Fete (frecvența)	0,67±0,054	0,54±0,082	0,49±0,028	0,62±0,146
Vârsta (ani)	9,4±0,56	13,9±0,48	7,8±0,30	13,5±0,68

Din Tabelul 2.2 reiese că de amigdalită cronică compensată sunt afectați copiii cu media de vârstă 7,8±0,30 ani, de amigdalită cronică decompensată – 9,4±0,56 ani, cu amigdalită cronică compensate de trecere în forma decompensată asociată cu patologie reumatoidă – 13,5±0,68 ani și de amigdalită cronică decompensată complicată cu diverse forme ale patologiei reumatice – 13,9±0,48 ani. Din datele obținute putem concluziona că caracteristicile amigdalitei cronice se modifică în funcție de vârsta copiilor.

Repartiția după gen a copiilor cu diverse forme de amigdalită cronică complicată sau nu cu patologie reumatoidă demonstrează că la fete este mai frecventă amigdalita cronică decompensată, iar la băieți amigdalita cronică compensată.

Din aceste considerente s-au cercetat indicii reactivității imune și rezistenței preimune la copiii cu diverse forme de amigdalită cronică, în raport de vârsta lor. Cu acest scop, copiii din lotul de bază au fost divizați în 4 grupe de studiu: 174 copii cu vârsta 1-5 ani (grupa I); 131 copii - 6-10 ani (grupa II); 77 copii - 11-14 ani (grupa III) și 82 copii - 15-18 ani (grupa IV) (Tabelul 2.3).

Numărul de băieți a fost maxim în grupa I, descrescând constant până la grupa IV. Cele mai puține fete au fost în grupa I, numărul lor crescând constant până în grupa IV.

Tabelul 2.3. Grupele de studiu după gen și vârstă

Sexul și vârsta copiilor incluși în studiu	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
Băieți (Frecvența)	0,61±0,037	0,44±0,044	0,35±0,055	0,34±0,052
Fete (Frecvența)	0,39±0,037	0,56±0,044	0,65±0,055	0,66±0,052
Vârsta (ani)	3,8±0,07	7,5±0,12	12,5±0,13	16,8±0,53

În vederea elucidării rolului factorului microbian în dezvoltarea amigdalitei cronice, prelevarea frotiului de pe suprafața amigdalelor palatine s-a efectuat la copiii cu amigdalită cronică decompensată (lotul I – 87 de copii) și compensată (lotul II – 333 de copii). Ca loturi de comparație, prelevarea frotiurilor de pe suprafața amigdaliană s-a efectuat la copii cu infecții acute ale faringelui - angină, faringită și rinofaringită acută (lotul III – 91 de copii), copii după

antibioterapie (peste 1–3 zile) aplicată în infecția acută a faringelui (lotul IV - 48 de copii) și copii practic sănătoși (lotul V – 49 de copii).

Întrucât 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, efectuarea cercetărilor științifice, în funcție de vârsta copilului, trebuie luată în considerare la evaluarea stării de sănătate.

În contextul problemei nominalizate, ne-am propus elaborarea unei metode de diagnostic diferențiat al amigdalitei cronice compensate și decompensate, care include evaluarea sensibilității celulare și umorale, ținând cont de normele de vârstă ale copiilor examinați.

Cu acest scop, am examinat 99 de copii sănătoși de vârstă diferită și 196 copii cu amigdalită cronică, dintre care 155 cu amigdalită cronică compensată și 41 cu amigdalită cronică decompensată.

Pentru determinarea gradului de intoxicație endogenă la copii cu amigdalită cronică am examinat 107 copii de vârstă diferită, dintre care 29 cu amigdalită cronică compensată, 39 cu amigdalită cronică decompensată și 39 cu amigdalită cronică decompensată complicată cu patologie reumatoidă. Ca lot de control am investigat 108 donatori sănătoși de diferite vârste și gen.

Au fost tratați 324 de copii cu amigdalită cronică compensată și decompensată, care au fost cercetați clinico-imunologic. Dintre aceștia, tratamentul terapeutic conservator standardizat au fost supuși 147 copii.

Tratamentului prin imunostimulare locală cu celule mononucleare autologe + tratament terapeutic standardizat au fost supuși 32 copii cu amigdalită cronică compensată.

Tratamentului imunomodulator cu vaccinul „SynflorixTM” + tratament terapeutic standardizat au fost supuși 34 copii cu amigdalită cronică compensată.

Tratamentului imunomodulator cu preparatul BioR + tratament terapeutic standardizat au fost supuși 51 copii cu amigdalită cronică compensată.

Tratamentului terapeutic standardizat au fost supuși 30 copii cu amigdalită cronică decompensată, care au refuzat intervenția chirurgicală.

Amigdalectomia s-a efectuat la 30 copii cu amigdalită cronică decompensată.

Tratamentul terapeutic standardizat a inclus: înlăturarea focarului de infecție din amigdalele palatine prin lavajul 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.

Investigațiile clinice s-au efectuat până și după 1 și 2 ani de la tratament. Cercetările clinico-imunologice ale copiilor din aceste loturi s-au efectuat până și după 3 luni de la tratament.

Studiul morfologic și imunohistochimic a fost realizat pe material tisular, recoltat din amigdala palatină prelevată postoperator și intraoperator, de la 62 de copii cu vârste cuprinse între 6 și 18 ani.

În baza prezenței sau lipsei complicațiilor la distanță, din materialul tisular al pacienților cu amigdalită cronică decompensată s-au format două loturi: lotul I ACD - amigdalită cronică decompensată cu recidive de angine fără complicații la distanță (n=10) și lotul II ACD PR - amigdalită cronică decompensată cu recidive de angine cu complicație reumatoidă (n=10). Materialul tisular (biopat) al pacienților cu amigdalite cronice compensate, în raport cu tratamentul aplicat, a fost divizat în două loturi: lotul I (tratament cu imunostimulare locală - n=10) și lotul II (tratament tradițional - n=10). În scopul determinării eficienței tratamentului medicamentos asupra reactivității imune locale, loturile I și II au fost subdivizate în două subloturi: până și după tratament.

În scopul determinării particularităților imunomorfologice ale amigdalelor neafectate inflamator, studiului au fost supuse 9 amigdale palatine, rezultate în urma decesului postaccidental subit. Amigdalele din acest lot (tratate ca lot de control - normă convențională) aveau aspect macro-microscopic convențional normal.

Investigațiile morfologice și imunohistochimice s-au efectuat la Catedra de histologie, citologie și embriologie a IP USMF "Nicolae Testemițanu".

2.2. Metode de cercetare ale imunității generale

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

Reacția de transformare blastică a limfocitelor s-a utilizat pentru determinarea activității funcționale a limfocitelor T și a sensibilizării celulare către antigenii bacterieni [172].

Reacția de transformare blastică a limfocitelor cu fitohemaglutinină (PHA), cu utilizarea antigenelor stafilococului, streptococului, pneumococului, incluzând recoltarea și cultivarea celulelor a permis de a caracteriza activitatea funcțională și specifică a limfocitelor T.

Recoltarea celulelor. Într-o eprubetă sterilă s-a colectat sânge din vena cubitală, câte 0,5 ml de sânge pentru o singură analiză. Preventiv în eprubetă s-a turnat o soluție heparinică pe mediul 199, câte 25 UI pentru 1ml de sânge, și câte 1,0 ml de amestec pentru sedimentarea eritrocitelor (3 părți de mediu 199 și 1 parte gelatină de 10 %). Eprubetele au fost introduse în

termostat pentru 30 min, la temperatura de 37 °C în poziție verticală, pentru sedimentarea eritrocitelor. După expirarea timpului preconizat, din eprubetele pentru sedimentare s-a transferat în alte eprubete curate câte 1,0 ml supernatant cu suspensie celulară la care s-au adăugat 2,0 ml mediu 199. În eprubetele experimentale s-au adăugat mitogene sau antigene. În calitate de mitogenă s-a utilizat PHA, produsă de firma „Difco”, câte 0,01ml (în diluție de 1:10) la 1,0 ml mediu de cultură. În calitate de antigenă a micobacteriei tuberculoase s-a utilizat tuberculina, praf purificat produs la ICȘ de vaccinuri și seruri din Sankt Petersburg (Rusia) în diluția de 1:10, câte 0,04 ml la 1,0 ml de lichid cultural. În calitate de antigeni s-au utilizat alergenii concentrați ai stafilococului hemolitic și pneumococului (câte 0,04 ml în diluția de 1:7 la 1,0 ml lichid cultural) produs la ICȘ de Epidemiologie și Microbiologie din Kazan, Rusia.

Cultivarea celulelor. Eprubetele s-au instalat în termostat, sub un unghi de 35°, la 37 °C timp de 96 ore, pentru probele cu PHA, și timp de 120 ore, pentru probele cu antigene.

Citirea rezultatelor. Cultura de celule s-a resuspendat în mediul de cultivare. Eprubeta s-a centrifugat 10 min la 175 g, iar lichidul supernatant s-a eliminat. În picătura de supernatant rămasă s-au resuspendat celulele și s-au preparat frotiuri (nu mai puțin de două din fiecare eprubetă). Frotiurile s-au fixat cu metanol și s-au colorat după metoda Romanovski–Giemsa. Apoi s-au numărat 1000 celule (limfocite, forme intermediare, blaști, mitoze) și s-a determinat raportul procentual de celule cu semne de transformare (forme intermediare, blaști, mitoze).

Determinarea conținutului de limfocite și subpopulații de limfocite T și B (CD3, D4, CD8, CD16, CD20) s-au determinat cu ajutorul metodei FlowCytometrie (Partec PAS I).

Etape explorative:

- Într-o eprubetă sterilă cu K 3 EDTA se colectează sânge din vena cubitală.
- Se transferă 100 µl de sânge cu anticoagulant (EDTA) într-un tub de polistiren cu dimensiunile 12 mm x75 mm.
- Se adaugă 20 µl de MultiMix (Anti–Human CD8/FTC, Anti–Human CD4/RPE, Anti–Human CD3/APC, Anti–Human CD16/FTC, Anti–Human CD19/RPE) și se amestecă gentil cu ajutorul vortexului. 20 µl este volumul optim, stabilit în laborator individual.
- Se incubează la întuneric la 4 °C timp de 30 min sau la temperatura camerei (20–25 °C) timp de 15–30 min.
- Se adaugă 100 µl Uti–Lyse (reagent A) pentru fiecare probă și se amestecă gentil cu ajutorul vortexului. Se incubează timp de 10 min la temperatura camerei, la întuneric.
- Se adaugă 2,5 ml Uti–Lyse (reagent B) pentru fiecare probă și se amestecă gentil cu ajutorul vortexului. Se incubează timp de 30 min la temperatura camerei, la întuneric.

- Analizăm la citometru în flux sau depozităm la 2–8 °C la întuneric până la analiză. Probele se citesc timp de 24 de ore după liză.

- Condițiile optime pot varia în funcție de modelul și metoda de preparare, fiind stabilite de către fiecare laborator individual. Se recomandă să se includă probe de control (pozitiv și negativ).

Pentru determinarea **capacității de fagocitare a neutrofilelor** s-au utilizat indicele fagocitar și numărul fagocitar [212]. Pentru analiză s-au prelevat într-o eprubetă 1,0 ml de sânge din vena cubitală, la care s-au adăugat 0,1 ml citrat de sodiu de 3,8 %. Pentru aprecierea activității fagocitare, la 200 µl sânge integral s-au adăugat câte 80 µl proteină stafilococică A în diluție 1:200. Eprubetele s-au incubat în termostată la 37 °C pentru 15 min. După expirarea timpului de incubare s-au preparat frotiurile, s-au uscat și s-au fixat în alcool metilic timp de 5–7 min, după care s-au colorat după metoda Romanovski–Giemsa. Frotiurile s-au examinat la microscopul cu emersie ob.x100, oc.x10. S-au numărat 100 celule, ținându-se cont de numărul de celule care au fagocitat particulele proteice și media numărului de particule digerate de un fagocit.

Pentru aprecierea **activității funcționale a neutrofilelor** în testul cu tetrazoliu–nitro–blue (NBT) s-a utilizat metoda propusă și modificată de Park B. H. [112].

Reactive și materiale pentru investigare:

Reactive. Soluție fiziologică (0,9 %); tetrazoliu–nitro–blue uscat (NBT): 2 mg de NBT uscat s-a dizolvat în 1 ml de apă distilată pe baia de apă la 37 °C, timp de o oră.

Materiale pentru investigare. De la bolnavi s-a recoltat câte 3 ml de sânge. Anterior s-a pregătit heparina, reieșind din 100 µl heparină în diluție de 1:10 la 1 ml de sânge.

Etape explorative:

Separarea neutrofilelor. În două eprubete din polietilenă s-au introdus câte 200 µl sânge heparinizat, la care s-au adăugat câte 50 µl NBT.

Probele s-au agitat minuțios și s-au incubat timp de 30 min la 37 °C. După incubare s-au preparat frotiuri care s-au uscat și s-au fixat în metanol timp de 5–7 min, și s-au colorat cu amestecul: azuriu (3 ml)–eozin (6 ml)–apă (18,5 ml) timp de 20 min. Frotiurile s-au uscat și s-au supus microscopiei.

Citirea rezultatelor. Pentru determinarea rezultatelor s-au analizat 100 neutrofile, repartizate în următoarele grupe: A – fără diformazan; B – cu conținut de diformazan pe mai puțin de 1/3 din suprafața celulei; C – cu conținut de diformazan pe mai mult de 1/3 din suprafața celulei; D – cu conținut de diformazan pe toată suprafața celulei. Indicele activității funcționale a neutrofilelor s-a calculat după formula 2.1.

$$IAFN = \frac{(A \times 0) + (B \times 1) + (C \times 2) + (D \times 3)}{100} \quad (2.1)$$

Conținutul de **complexe imune circulante** s-a determinat conform procedurii descris de Grinevici I. A. și Cameneț L. I. (1986) în varianta adaptată de Mordvinov Gh. și coaut. [173, 174].

Desfășurarea reacției. Pentru analiză s-a luat ser preparat din sângele periferic în volum de 25 μl la care s-au adăugat 50 μl soluție de tampon borat 0,1M (pH= 8,4). În două godeuri ale plășetei imunologice cu fundul plat s-au turnat câte 25 μl ser diluat. În godeul experimental s-au picurat 200 μl soluție de polietilenglicol-6000 de 25 %, iar în cel martor 200 μl soluție de tampon borat 0,1M (pH=8,4). Probele s-au incubat la temperatura camerei timp de o oră pentru formarea precipitatului din complexe imune circulante, după care s-au citit la spectrofotometrul „Multiscan” al firmei DIYNAETEC, la lungimea de undă 450 nm. Indicele de extincție s-a înmulțit la 1000, din extincția probei experimentale s-a scăzut valoarea probei martor și s-a obținut rezultatul în unități convenționale.

Activitatea hemolitică a complementului (CH₅₀) s-a determinat cu ajutorul procedurii propus de Reznicova L. S. (1967) [222].

Conținutul imunoglobulinelor A, G, M s-a determinat cu ajutorul analizei imunoenzimatic pe suport solid, utilizând reactivile firmei ООО "Vector-BEST (Rusia), conform instrucțiunilor anexate.

Determinarea **nivelului de IgE totale** s-a apreciat cu ajutorul analizei imunoenzimatic pe suport solid, utilizând reactivile firmei UBI (Magiwell) (USA), conform instrucțiunilor anexate.

Determinarea citokinelor în ser. Nivelul IL-8 s-a determinat prin metoda de analiză imunoenzimatică pe suport solid, utilizând chiturile de reactivi ai firmei IMMUNOTECH SAS (Franța). Conținutul TNF-α, IL-1β și IL-4 s-a estimat cu ajutorul analizei imunoenzimatic pe suport solid, utilizând reactivile firmei ООО "Бектоп-БЕСТ" (Rusia). Concomitent s-au efectuat și alte investigații biochimice și clinice de laborator, în dinamică, până și după tratament.

Pentru aprecierea diagnosticului diferențiat al formelor de amigdalită cronică de etiologie streptococică la copii se calculează nivelul de deviere (ND) [8], conform formulei:

$$ND = \frac{IIFA}{INACV} + \frac{IISB}{INSCV} \quad (2.2)$$

IIFA - indicele individual al formării de anticorpi la antigenul streptococic al bolnavului. Indicele prezenței ASL-O (anticorp către streptococ) s-a apreciat cu ajutorul reacției de aglutinare folosind chiturile AVITEX-ASO firmei „OMEGA-diagnostics” în corespundere cu recomandările firmei producătoare. Pentru aprecierea ASL-O, prelevăm într-o eprubetă sterilă 2 ml sânge venos, care se sedimentează până la formarea cheagului de sânge. Apoi conținutul eprubetei se centrifughează cu 3000 rot/min în decurs de 10 min, după care serul sanguin se trece în altă eprubetă sterilă. Pe placă, în zona cercului de testare, depunem o picătură de ser sanguin și aplicăm alături o picătură de reagent lutex AVITEX-ASO (1 probă). Ambele picături se amestecă timp de două minute. Formarea aglutinării (se observă mici conglomerate) este o dovadă a prezenței anticorpilor către ASL-O, iar lipsa aglutinării este considerată rezultat negativ (lipsesc anticorpi către ASL-O). Analogic se efectuează reacția cu ser pozitiv și negativ (control pozitiv și negativ al reacției) cu scop de apreciere a corectitudinii efectuării reacției. Pe aceeași placă, lângă picătura de ser sanguin se aplică o picătură de ser cu control pozitiv, după care picăturile se amestecă. Rezultatul este considerat pozitiv dacă are loc aglutinarea ca în prima probă. Pe aceeași placă (proba 3) se aplică o picătură de ser cu control negativ și una de ser sanguin. În acest caz, după amestecarea picăturilor, nu trebuie să se observe elemente de aglutinare. Dacă în prima probă se observă aglutinarea, putem vorbi că în serul sanguin avem 200un/ml de ASL-O. Diluăm o picătură din acest ser sanguin îndoit cu sol. fiziologică (NaCl de 0,9%). Dacă reacția de aglutinare iarăși este pozitivă, în serul sanguin avem 400un/ml. de ASL-O. Diluăm o picătură din acest ser sanguin împătrit cu sol. fiziologică (NaCl de 0,9%). Dacă reacția de aglutinare iarăși este pozitivă, putem susține că în ser sunt 800 un/ml de ASL-O.

IISB - indicele individual al sensibilității celulare la antigenul streptococic al bolnavului. Indicele sensibilității celulare la antigenii streptococului se apreciază cu ajutorul reacției de blasttransformare a limfocitelor cu antigenii streptococului.

Etape explorative:

Recoltarea celulelor. Într-o eprubetă sterilă s-a colectat sânge din vena cubitală, câte 0,5ml de sânge pentru o singură analiză. În alte eprubete sterile (experimentale și de control) s-au turnat soluție heparinică pe mediul 199, câte 25 UI pentru 1ml de sânge, 1ml amestec pentru sedimentarea eritrocitelor, constituit din 3 părți de mediu 199 și 1 parte gelatină de 10 %, și s-au adăugat câte 0,5 ml de sânge. Toate eprubetele s-au introdus în termostată la temperatura de 37⁰ C în poziție verticală, pentru ca eritrocitele să se sedimenteze, pentru 30 min. După expirarea timpului, în eprubetele pentru sedimentare s-au transferat în alte eprubete curate câte 1,0 ml supernatant cu suspensie celulară, la care s-au adăugat câte 2,0 ml mediu 199. În eprubetele experimentale s-au adăugat antigene streptococice - alergeni concentrați ai streptococului

hemolitic (câte 0,04 ml în diluția de 1:7 la 1,0 ml lichid cultural) produs la ICȘ de Epidemiologie și Microbiologie din Kazan, Rusia.

Cultivarea celulelor. Cultura a fost plasată în termostaț sub un unghi de 35 °C și s-a incubat la 37 °C timp de 120 ore.

Citirea rezultatelor. Cultura de celule s-a resuspendat în mediul de cultivare și s-a centrifugat 10 min la 4500 rot/min după care lichidul supernatant s-a înlăturat. În picătura de supernatant rămasă s-au resuspendat celulele și s-au preparat frotiurile (nu mai puțin de două din fiecare eprubetă). Frotiurile s-au fixat cu metanol și s-au colorat după metoda Romanovski-Giemsa. Apoi în câmpul de vedere microscopic s-au numărat 1000 celule (limfocite, forme intermediare, blaști, mitoze). S-a calculat raportul dintre procentul de leucocite cu semne de transformare - forme intermediare, blaști, mitoze față de leucocitele normale. Spre exemplu, dacă din 1000 de celule, 900 sunt limfocite normale și 100 sunt celule cu forme intermediare, blaști, mitoze, apoi IISB va fi 10%.

INACV - indicele normei fiziologice a anticorpilor după categoria de vârstă. Se apreciază indicele mediu al prezenței anticorpilor către streptococ în fiecare grupă de vârstă la copiii sănătoși cu ajutorul programului Microsoft Excel, în care se include formula pentru aprecierea valorilor medii.

Indicele concret individual al prezenței anticorpilor către streptococ (INACV) se apreciază la fel ca indicele individual al formării de anticorpi la antigenii streptococici ai bolnavului (IIFA), numai că la un copil sănătos.

INSCV - indicele normei fiziologice a sensibilității după categoria de vârstă. Se apreciază indicele mediu al sensibilității celulare către streptococ în fiecare grupă de vârstă la copiii sănătoși cu ajutorul programului Microsoft Excel, în care se include formula pentru aprecierea valorilor medii.

Indicele individual al sensibilității celulare către streptococ (INSCV) se apreciază la fel ca indicele individual al sensibilității la antigenii streptococici ai bolnavului (IISB), numai că la un copil sănătos.

Gradul de intoxicație endogenă la copiii cu amigdalită cronică s-a determinat prin intermediul metodei modificate de noi și descrise în continuare [9].

Pentru determinarea complexelor imune circulante (CIC) este folosită o metodă de precipitare a lor din serul sanguin.

Dezavantajul acestei metode constă în determinarea doar a CIC cu masă moleculară mică, care nu sunt cele mai toxice, ceea ce poate duce la interpretarea eronată a rezultatelor investigaționale și, drept urmare, la un diagnostic și un tratament incorect. Mai mult de atât,

pentru investigare este necesar un volum destul de mare de ser, ceea ce este dificil de obținut în cazul investigării copiilor.

Metoda include determinarea spectrofotometrică a complexelor imune circulante în prezența PEG cu concentrația finală de 4 % și a complexelor imune circulante mari – în prezența PEG de 6 %, utilizând o microplanșetă în regim bifazic (biundă) de bază 340 nm și filtrul de referință 620 nm. Pentru realizarea reacției se prepară:

- soluția 1 – soluție fiziologică tamponată (pH 7,4); soluția 2 – soluție de PEG de 8 % (8,0 g PEG-6000 + 100,0 ml soluție 1); soluția 3 – soluție de PEG de 12 % (12,0 g PEG -6000 + 100,0 ml soluție 1);

- în godeurile unei plăci standard (cu 96 godeuri) pentru investigații imunologice se pipetează câte 100 μl soluții de lucru: în godeurile stripului 1 – soluția 1; în godeurile stripului 2 – soluția 2; în godeurile stripului 3 – soluția 3; la necesitate se completează și celelalte stripuri, urmând aceeași consecutivitate a operațiunii de pipetare;

- utilizând un dozator cu 8 canale, în fiecare strip (1, 2 și 3 corespunzător) se pipetează câte 100 μl din serurile sanguine, diluate în prealabil. Pipetarea se repetă de 3-4 ori, respectând direcția: de la soluția 1 spre soluția 3, evitând formarea bulelor de aer. Imediat se fixează timpul de incubare, durata căruia este de 45 min, placa acoperindu-se și expunându-se pe durata acestui interval de timp la temperatura de 18-25°C;

- se înregistrează datele cu ajutorul unui spectrofotometru (cu dispozitiv microplăci) măsurând densitatea optică în regimul a două lungimi de undă: de bază - 340 nm, filtru de referință - 620 nm.

În baza datelor obținute se calculează nivelurile complexelor imune circulante cu masă moleculară mare și a celor cu masă moleculară mică conform formulei:

$$\text{Mari [CIC]} = (\text{DO medie Sol. 2} - \text{DO medie Sol. 1}) \times 1000, \quad (2.3)$$

$$\text{Mici [CIC]} = (\text{DO medie Sol. 3} - \text{OII medie Sol. 1}) \times 1000, \quad (2.4)$$

unde: DO medie – valoarea aritmetică medie a densității optice a probei.

Dezavantajul acestei metode constă în determinarea doar a complexelor imune circulante cu masele moleculare mari și mici, valorile absolute și medii ale datelor obținute sunt utilizate fără a ține cont de CIC cu greutate moleculară medie și nu se face o corelație dintre cantitatea CIC și gravitatea intoxicației endogene; pentru interpretarea corectă a rezultatelor investigațiilor imune este necesar de a aprecia normele fiziologice și pentru CIC cu greutate moleculară mică, medie și mare. Un dezavantaj al metodei este și faptul că aceasta dublează investigația, ceea ce duce la majorarea cantității materialului supus testării (serul sanguin), precum și a reactivilor.

Astfel, problema propusă spre soluționare a constat în determinarea complexelor imune circulante cu greutatea moleculară mare, medie și mică, pe baza cărora să se determine gravitatea intoxicației endogene la copiii cu amigdalită cronică, printr-o metodă simplă și precisă în realizare.

Metoda propusă de noi constă în prelevarea sângelui, prepararea serului sanguine, introducerea a câte 50 μl de ser în trei eprubete, la care se adaugă 100 μl de soluție tampon boric și soluție de polietilenglicol de 2,5 %, 4,2 % și respectiv 8,0 %, incubarea probelor timp de 15 min la temperatura camerei și determinarea densității optice în fiecare probă și a concentrației complexelor imune circulante (CIC) în fiecare probă conform formulei:

$$CIC = DOEDS - DOEDC \times 1000, \quad (2.5)$$

unde:

DOEDS – densitatea optică în eprubeta de studiu, în U;

DOEDC – densitatea optică în eprubeta de control, în U.

Dacă în proba cu PEG-2,5 %, CIC este mai mare de 10U, în proba cu PEG-4,2 %, CIC este mai mare de 40U și în proba cu PEG-8,0 %, CIC este mai mare de 240 se diagnostichează un grad înalt de intoxicație endogenă. Dacă în proba cu PEG-2,5 %, CIC este mai mic de 10U, în proba cu PEG-4,2 %, CIC este mai mic de 40U și în proba cu PEG-8,0 %, CIC este mai mic de 240 se constată un grad mediu de intoxicație endogenă. Dacă în proba cu PEG-2,5 %, CIC este mai mare de 10U, în proba cu PEG-4,2 %, CIC este mai mic de 40U și în proba cu PEG-8,0 %, CIC este mai mic de 240 este prezent un grad minim de intoxicație endogenă.

Astfel, procedeul elaborat asigură determinarea complexelor imune circulante cu greutatea moleculară mare, medie și mică, pe baza cărora poate fi stabilită gravitatea intoxicației endogene la copii cu amigdalită cronică.

Procedeul propus se realizează în modul următor.

Pregătirea soluției tampon boric de 0,1M cu pH 8,4. Pentru 250 ml de soluție se folosesc 0,8525 g de acid boric și 1,07 g de Na tetraboric. Componentele se introduce într-un balon cotat și se dizolvă în apă distilată. Apoi se adaugă apă distilată până la cotă.

Prepararea soluțiilor necesare de PEG de 2,5 %, 4,2 % și 8,0 %. Deoarece soluția de PEG în tamponul boric nu este stabilă, acesta se pregătește ex tempore. Pentru o soluție de PEG cu concentrația de 2,5 % se dizolvă 5 mg de PEG în 200 μl tampon boric, pentru concentrația de 4,5 % - 8,33 mg de PEG în 200 μl tampon boric, pentru concentrația de 8 % - 16 mg PEG în 200 μl tampon boric. Pentru determinarea finală a soluțiilor necesare, volumele estimate se înmulțesc la numărul de investigații.

Material pentru investigare servesc eșantioanele de ser sanguin uman obținute prin metode standard din sângele venos sau capilar. În acest scop, dintr-o venă (sânge venos) sau deget (sânge capilar) se prelevă 0,3ml de sânge și se separă serul.

Eșantioanele de ser sanguin se diluiază pe planșete cu fund rotund, din raționamentul de 100 μl tampon boric și 50 μl ser investigat, obținând diluția de 3 ori a serului.

În godeurile stripului întâi se plasează speci­me­nele de control, în godeurile stripului al doilea - speci­me­nele de studiu cu PEG-2,5 %, în godeurile stripului al treilea - speci­me­nele de studiu cu PEG-4,2 %, în godeurile stripului al patrulea - speci­me­nele de studiu cu PEG-8,0 %. Tabelul 2.4 redă schema aplicării ingredien­te­lor necesare pe planșete.

Tabelul 2.4. Schema aplicării ingredien­te­lor necesare pe planșete

	Stripul 1 (control)	Stripul 2 (PEG-2,5%)	Stripul 3 (PEG-4,2%)	Stripul 4 (PEG-8,0%)
Bolnavul A	200 μl TB 25 μl SD3	200 μl ПЭГ 25 μl SD3	200 μl PEG 25 μl SD3	200 μl PEG 25 μl SD3
Bolnavul B	200 μl TB 25 μl SD3	200 μl PEG 25 μl SD3	200 μl PEG 25 μl SD3	200 μl PEG 25 μl SD3
Bolnavul C	200 μl TB 25 μl SD3	200 μl PEG 25 μl SD3	200 μl PEG 25 μl SD3	200 μl PEG 25 μl SD3

Notă: TB - tampon boric; SD3 - serului dizolvat în diluția de 3 ori.

Incubăm 15 min la temperatura camerei.

Pe reader se citesc indicatorii din fiecare godeu, în unități de densitate optică, pe baza lor se determină concentrația CIC conform formulei:

$$\text{Concentrația CIC} = \text{UDO (godeu de studiu)} - \text{UDO (godeu de control)} \times 1000 \quad (2.6)$$

unde: UDO – unități de densitate optică.

În Tabelul 2.5. sunt prezentate rezultatele investiga­rii concentrației CIC la copiii examinați.

Tabelul 2.5. Con­cen­tra­țiile CIC la copiii examinați

Rezultatele bolnavilor examinați	(Control)	(PEG-2,5%)	(PEG-4,2%)	(PEG-8,0%)
Bolnavul A	0,060	0,070	0,100	0,300
Bolnavul B	0,050	0,055	0,090	0,120
Bolnavul C	0,040	0,090	0,140	0,560

Exemplu de calcul a concentrației CIC (în UC – unități convenționale) la bolnavul A:

$$\text{CIC } 2,5\% = 0,070 - 0,060 \times 1000 = 10 \text{ UC};$$

$$\text{CIC } 4,2\% = 0,100 - 0,060 \times 1000 = 40 \text{ UC};$$

$$\text{CIC } 8,0\% = 0,300 - 0,060 \times 1000 = 240 \text{ UC};$$

În vederea determinării gradului de intoxicație endogenă la copiii cu amigdalită cronică, conform metodei expuse au fost investigați 108 de copii sănătoși de diferite vârste și gen:

- Copii 1-5 ani - 31
- Copii 6-10 ani – 37
- Copii 11-14 ani – 21
- Copii 15-18 ani – 19

Tuturor copiilor sănătoși li s-au determinat concentrația CIC cu masă moleculară mică, medie și mare. Materialul obținut a fost supus prelucrării statistice a pentru determinarea indicatorilor medii pentru fiecare fracție CIC (Tabelul 2.6).

Tabelul 2.6. Datele analizei statistice a rezultatelor obținute

Grupa de vârstă	CIC cu PEG 2,5%				CIC cu PEG 4,2%				CIC cu PEG 8,0%				CTT
	M	δ	M+2 δ	CT1	M	δ	M+2 δ	CT2	M	δ	M+2 δ	CT3	
1-5	3,5	1,46	6,4	1,83	18,7	3,65	26,0	1,39	86	13,7	114	1,33	4,55
6-10	5,3	2,72	10,7	2,01	23,9	5,38	34,7	1,45	118	25,0	168	1,42	4,88
11-14	7,0	3,31	13,7	1,96	27,1	6,54	40,2	1,48	134	37,0	208	1,55	4,96
15-18	8,3	4,87	18,3	2,20	32,5	6,86	45,6	1,43	161	45,4	255	1,56	5,19

Nota: CT1 - coeficientul de toxicitate pentru CIC cu PEG 2.5%; CT2 - coeficientul de toxicitate pentru CIC cu PEG 4,2%, CT3 - coeficientul de toxicitate pentru CIC cu PEG 8,0%, CTT - coeficientul total al toxicității, M - media aritmetică a câtorva măsurări, δ - abaterea standard (abaterea pătratică medie) a unei singure măsurări, M+2 δ - Intervalul care include 95,5% din totalul grupei de vârstă.

Pentru fiecare grupă de vârstă am determinat coeficientul de toxicitate (CT), care reprezintă o valoare relativă, pentru fiecare fracție PEG (CT1 pentru 2,5%, CT2 pentru PEG 4,2% și CT3 pentru PEG 8,0%), și pentru fiecare grupă de vârstă conform formulei:

$$CT = M+2\delta \text{ (grupa de vârstă)} / M \text{ (grupa de vârstă)} \quad (2.7)$$

unde:

M+2 δ –Intervalul care include 95,5% din totalul grupei de vârstă;

M –media aritmetică a câtorva măsurări.

Pentru fiecare grupă de vârstă am determinat coeficientul total al toxicității (CTT), care reprezintă suma coeficienților pentru cele 3 fracții CIC (CT1+CT2+CT3), expuse în Tabelul 2.6.

Analiza comparativă a eficienței diferitor metode de determinare a gradului de intoxicație endogenă la copiii cu diferite forme de amigdalită cronică a scos în evidență următoarele.

La utilizarea PEG de 3,75%, indicatorii cu valoare de diagnostic se determină la 10,3 % dintre copiii cu amigdalită cronică compensată, la un număr identic de copii bolnavi de

amigdalită cronică decompensată și la 43,6% dintre copiii cu patologii asociate (amigdalită cronică decompensată cu patologie reumatoidă) [174].

La aplicarea metodei, în cadrul căreia se utilizează două concentrații de PEG (4,0 % și 6,0 %), numărul bolnavilor cu rezultate ale indicatorilor cu valoare de diagnostic la PEG 4,0 % a fost același ca și la PEG-3,75%, deoarece aceste două concentrații (PEG de 4,0 % și 3,75 %) sunt practic similare. Concentrația PEG-6,0 % a permis identificarea suplimentară a indicatorilor cu valoare de diagnostic la 13,8 % dintre copiii cu amigdalită cronică compensată, la 56,4 % cu amigdalită cronică decompensată și la 79,5 % cu patologii asociate (amigdalită cronică decompensată cu patologie reumatoidă). La calculul concomitent a celor două concentrații de PEG (4,0 % și 6,0 %), numărul total al indicatorilor cu valoare de diagnostic s-a majorat până la 17,2 % dintre copiii cu amigdalită cronică compensată, 58,9 % cu amigdalită cronică decompensată, 89,7% cu patologii asociate (amigdalită cronică decompensată cu patologie reumatoidă) [215].

La utilizarea PEG-4,2 % s-a identificat un număr asemănător de indicatori cu valoare diagnostică în toate grupele de bolnavi analizați, comparativ cu concentrațiile PEG de 3,75 %, 4,0 % și 4,2 %. Utilizarea PEG-8,0 % a permis identificarea unui număr mai mare de indicatori cu valoare diagnostică, comparativ cu PEG-6,0 % (corespunzător grupelor de bolnavi analizați 24,1 %, 79,5 %, 100,0 % și 13,8 %, 56,4 % și 79,5 %). La utilizarea PEG-2,5 %, s-au identificat indicatori cu valoare de diagnostic la 10,3 % dintre copiii cu amigdalită cronică compensată, la 25,6 % cu amigdalită cronică decompensată și la 33,3% cu patologie asociată (amigdalită cronică decompensată cu patologie reumatoidă).

La utilizarea metodei revendicate, care folosește trei concentrații de PEG (2,5 %, 4,2 % și 8,0 %), numărul total al indicatorilor cu valoare diagnostică a crescut până la 31,0 % printre copiii cu amigdalită cronică compensată, 84,6 % cu amigdalită cronică decompensată și 100,0% cu patologii asociate (amigdalită cronică decompensată cu patologie reumatoidă). Aceste rezultate demonstrează că utilizarea mai multor concentrații optimizate de PEG permite identificarea unui număr mai mare de indicatori cu valoare diagnostică în stadiul precoce al bolii, ceea ce asigură inițierea oportună a unui tratament adecvat. Important este faptul că metoda propusă face posibilă identificarea bolnavilor cu intoxicație endogenă foarte înaltă: 13,8 % dintre copiii cu amigdalită cronică compensată, 46,2 % cu amigdalită cronică decompensată și 69,3 % cu patologii asociate (amigdalită cronică decompensată cu patologie reumatoidă), lucru imposibil la utilizarea celor mai apropiate metode (Tabelul 2.7).

Totodată, metoda elaborată de noi asigură reducerea timpului de incubare la 15 min față de 45 min și a volumului de ser pentru testare la 25 μ l față de 100 μ l, în procedeul cel mai apropiat [9].

Tabelul 2.7. Eficiența diferitor metode de determinare a gradului de intoxicație endogenă la copii cu diferite forme de amigdalită cronică

Metodele	Forma amigdalitei	n	CIC pozitiv pentru MM mare (abs/%)	CIC pozitiv pentru MM medie (abs/%)	CIC pozitiv pentru MM mică (abs/%)	IE cu expresivitate foarte mare (abs/%)	Total
Metoda descrisă [174]	ACC	2		3 / 10,3			3 / 10,3
	ACD	3		4 / 10,3			4 / 10,3
	ACD+PR	3		17 / 43,6			17 / 43,6
Metoda descrisă [215]	ACC	2		3 / 10,3	4 / 13,8		5 / 17,2
	ACD	3		4 / 10,3	22 / 56,4		23 / 58,9
	ACD+PR	3		17 / 43,6	31 / 79,5		35 / 89,7
Metoda revendicată	ACC	2	3 / 10,3	3 / 10,3	7 / 24,1	4 / 13,8	9 / 31,0
	ACD	3	10 / 25,6	4 / 10,3	31 / 79,5	18 / 46,2	33 / 84,6
	ACD+PR	3	13 / 33,3	17 / 43,6	39 / 100,0	27 / 69,3	39 / 100,0

Notă: ACC - amigdalită cronică compensată; ACD - amigdalită cronică decompensată; ACD+PR - amigdalită cronică decompensată cu patologie reumatoidă, IE - intoxicație endogenă, MM – masa moleculară.

2.3. Cercetarea florei microbiene de pe suprafața amigdalelor palatine

Diagnosticul microbiologic al frotiurilor prelevate de pe suprafața amigdalelor palatine s-a efectuat în Laboratorul medical „Synevo”, departamentul Microbiologie.

Studiul de bază a inclus 87 copii cu amigdalită cronică decompensată și 333 cu amigdalită cronică compensată.

Diagnosticul microbiologic al frotiurilor s-a efectuat prin metoda clasică conform etapelor:

- colectarea și transportarea probelor;
- izolarea microorganismelor patogene;
- identificarea agenților patogeni;
- testarea sensibilității la antibiotice în vederea inițierii și monitorizării terapiei antimicrobiene;

- eliberarea rezultatelor.

Determinarea sensibilității la antibiotice s-a efectuat cu ajutorul metodei difuzimetrice Kirby-Bauer conform etapelor:

- prepararea plăcilor nutritive Mueller –Hinton;
- prepararea suspensiei microbiene și inocularea;
- aplicarea discurilor și termostatarea;
- interpretarea rezultatelor.

Interpretarea antibiogramei s-a efectuat conform standartului CLSI 2013(NCCLS) - „Clinical and Laboratory Standards Institute”.

Mediile de însămânțare folosite în lucru și discurile pentru antibiograme au fost procurate de la firma OXOID, Marea Britanie.

Etape explorative:

Cultura s-a realizat prin însămânțarea exudatului faringian pe mediile de cultură agar Columbia cu 5 % sânge de berbec, chiocolate agar, manitol salt agar cu incubare în aerobioză și atmosfera de 5 % CO₂, obținându-se colonii bacteriene cu anumite caractere morfologice care permit identificarea primară a germenilor considerați patogeni pentru sfera orofaringelui.

Prima zi - însămânțarea probelor.

Examenul microscopic pentru fuzospirili s-a efectuat la cererea medicului clinician în cazul suspiciunii de angină fuzospirilară.

În ziua a doua s-au citit culturile în funcție de aspectul microscopic și macroscopic al acestora, s-au efectuat testele necesare de identificare a fiecărei specii în parte și efectuată antibiograma.

Pentru identificarea definitivă a streptococilor β -hemolitici s-a folosit trusa de aglutinare OXOID-test cu particule de latex, legate cu anticorpi specifici de grup A, B, C, D, E, F, G.

Toate culturile din grupul A pozitiv s-au testat cu trusa O.B.I.S PYR pentru confirmarea *Streptococcus pyogenes*.

Pentru identificarea *Staphylococcus aureus* s-a folosit trusa OXOID Staphytest plus latex aglutinare.

A treia zi s-au citit identificările biochimice și antibiogramele.

A patra zi s-a eliberat rezultatul.

Dacă în culturi s-au dezvoltat numai germeni aparținând florei normale, rezultatul s-a eliberat în 24-48 de ore cu conținutul: Str. beta hemolitic absent. Prezentă flora microbiană fără semnificație patogenă.

La citirea probelor s-a făcut o cuantificare a germenilor (+, ++, +++, ++++).

Pentru identificarea *Enterobacteriaceae* și *Nonenterobacteriaceae* Gram negative s-a folosit trusa Api E.

2.4. Metodele de cercetare a imunității locale la copiii cu amigdalită cronică

Procesarea primară a materialului a fost similară pentru toate metodele histomorfologice și imunohistochimice utilizate în studiu. Specimenele prelevate au fost fixate în formalină tamponată pH 7,2 de 10 % timp de 16-24 de ore, ulterior fiind introduse în parafină după metoda standard. Din fiecare bloc s-au realizat secțiuni seriate cu grosimea de 3μm, care au fost montate pe lame histologice uzuale în cazul colorațiilor histologice. În cercetările imunohistochimice, secțiunile au fost montate pe lame silanate, care asigură o adeziune înaltă și nu necesită adezivi suplimentari, care ar putea influența rezultatele imunoreacțiilor.

Metoda histologică. Probele tisulare pentru testarea particularităților histomorfologice, în prealabil au fost fixate în sol. formol 10%, ulterior tratate conform protocolului standard, utilizând rețeaua de histoprocresare și de colorație automatizată „DIAPATH”. La etapa de colorație a fost utilizată metoda: hematoxină-eozină (H&E).

Metoda imunohistochimică. Secțiunile supuse colorării imunohistochimice erau supuse deparafinării. Pentru a facilita marcarea antigenului dorit cu anticorpul specific, deparafinarea este o etapă primară esențială în procesul aplicării metodei imunohistochimice. A fost demonstrat că acțiunea solventului organic la temperatura de 57 °C duce la o diluare mai eficientă a materialului de includere [139]. Pentru aceasta, lamele histologice erau trecute prin 2 băi de toluen. Prima baie a durat 60 min în termostat la temperatura de 59 °C. Următoarea baie era efectuată la temperatura camerei timp de 5 min. După deparafinare a urmat înlăturarea solventului prin amplasarea probelor în băi succesive de toluen+alcool etilic în raport 1:1 timp de 5 min, alcool etilic de 96 % în două prize, fiecare etapă a câte 5 min, și două prize de spălare cu apă distilată a câte 10-15 min fiecare.

Ulterior, preparatele au fost supuse demascării antigenului, pentru a rupe legăturile disulfidice și a expune epitopii antigenului mai accesibili pentru anticorpul primar. Demascarea antigenului s-a făcut prin încălzire în baie cu apă fierbinte, lamele histologice fiind incluse într-un helindal, unde temperatura soluției de demascare Target Retrieval pH înalt (Dako Cytomation Denmark) atingea 95-96 °C, timpul demascării fiind de 20 min, cu un timp suplimentar de pre- și post-tratare de 60 min (Tabelul 2.8).

Tabelul 2.8. Caracteristica materialului investigat

Metoda de investigație	Cazuri control	A1	A2	B1	B2	C1	C2	Total
Colorație hematoxină-eozină	9	10	10	10	10	11	11	71
Colorație imunohistochimică cu anticorpi anti-CD3	9	10	10	10	10	11	11	71
Colorație imunohistochimică cu anticorpi anti-CD4	9	10	10	10	10	11	11	71
Colorație imunohistochimică cu anticorpi anti-CD8	9	10	10	10	10	11	11	71
Colorație imunohistochimică cu anticorpi anti-CD20cy	9	10	10	10	10	11	11	71
Colorație imunohistochimică cu anticorpi anti-CD56	9	10	10	10	10	11	11	71
Colorație imunohistochimică cu anticorpi anti-CD68	9	10	10	10	10	11	11	71
Colorație imunohistochimică cu anticorpi anti-Plasma cells	9	10	10	10	10	11	11	71

Notă: Numărul total de teste histologice confecționate și studiate (preparate microscopice) a fost de 639; A1 - amigdalită cronică decompensată; A2 - amigdalită cronică decompensată cu complicație reumatoidă; B1 - amigdalită cronică compensată până la tratament conservator; B2 - amigdalită cronică compensată după tratament conservator cu celule mononucleare autologe; C1 - amigdalită cronică compensată până la tratament conservator; C2 - amigdalită cronică compensată după tratament conservator tradițional

După demascare, preparatele erau spălate în Wash bufer diluat (1:20 apă distilată) din trusă timp de 5 minute cu înlăturarea excesului de tampon de pe marginea lamei.

După această etapă a urmat procedeul imunohistochimic propriu-zis. În cercetările efectuate de noi a fost utilizată metoda IHC manuală cu sistemul de vizualizare EnVision™ FLEX standardizată.

După înlăturarea excesului de tampon de pe marginea lamei, a fost aplicat anticorpul primar cu timp de incubare individualizat pentru fiecare (Tabelul 2.9).

La expirarea timpului de expunere, anticorpul era spălat în două prize cu Wash bufer timp de 5 min, cu înlăturarea excesului soluției de spălare. Pentru blocarea peroxidazei endogene, lamelele erau prelucrate cu peroxidază nediluată din trusă timp de 5 min, spălate ulterior succesiv în apă distilată și Wash buffer a câte 5 min. Apoi, a fost aplicat anticorpul secundar (HRP) timp de 20 min cu spălare ulterioară în două prize de Wash bufer timp de 5 min fiecare. După scoaterea excesului de tampon, s-a aplicat cromogenul 3',3'-diaminobezidina (DAB, Dako Cytomation Denmark) timp de 3 min, pentru a identifica, prin reacție de culoare (brună), localizarea lanțurilor dintre anticorpi. După 3 min, excesul de DAB s-a înlăturat cu apă distilată prin două prize timp de 5 min fiecare. Contrastarea a fost efectuată cu hematoxină Mayer timp de 1,5 min cu spălarea ulterioară cu apă de la robinet. Ulterior, preparatele erau trecute prin 2 băi

successive de alcool de 96%, baie cu alcool+toluen în raport 1:1, două băi cu toluen timp de 5 min pentru toate băile și ultima baie de toluen timp de 10 min pentru clarifierea finală, urmate de montarea în balsam de Canada. (Metoda descrisă mai sus a fost aplicată în cazul imunomarcărilor simple - aplicarea unui singur anticorp primar).

Tabelul 2.9. Metodele imunohistochimice utilizate în studiu

Anti-corpul	Clona	Producătorul	Diluția	Sistemul de lucru	Timpul de incubare	Demascarea antigenului
1	2	3	4	5	6	7
CD3	Monoclonal mouse	DakoCytomation	1:100	EnVision ^I ^M FLEX	30 min	Baie de apă cu Target Retrieval pH înalt, 20 minute
CD4	FLEX Monoclonal mouse 4B12	DakoCytomation	RTU	EnVision ^I ^M FLEX	15 min	Baie de apă cu Target Retrieval pH înalt, 20 minute
CD8	FLEX Monoclonal mouse C8/144B	DakoCytomation	RTU	EnVision ^I ^M FLEX	15 min	Baie de apă cu Target Retrieval pH înalt, 20 minute
CD20cy	FLEX Monoclonal mouse L26	DakoCytomation	1:2	EnVision ^I ^M FLEX	15 min	Baie de apă cu Target Retrieval pH înalt, 20 minute
CD56	FLEX Monoclonal mouse 123C3	DakoCytomation	RTU	EnVision ^I ^M FLEX	30 min	Baie de apă cu Tris EDTA, pH înalt, 20 minute
CD68	FLEX Monoclonal mouse PG-M1	DakoCytomation	RTU	EnVision ^I ^M FLEX	15 min	Baie de apă cu Target Retrieval pH înalt, 20 minute
Plasma cell	Monoclonal mouse VS38c	DakoCytomation	1:200	EnVision ^I ^M FLEX	30 min	Baie de apă cu Target Retrieval pH înalt, 20 minute

Metodele de cercetare ale imunității locale au inclus concomitent cu investigațiile precedente și determinarea în centrul germinativ al nodulului limfoid al amigdalelor palatine a următorilor indici imunologici:

e-ARN - acid ribonucleic extracelular;

RLO - radical liber de oxigen.

Acidul ribonucleic extracelular s-a determinat prin Sytox® după metoda descrisă de

Simseyilmaz S. și coaut. (2013) [131].

Radicalul liber de oxigen s-a determinat după metoda descrisă de Abassi Z. A. și coaut. (2011) [39].

Determinările cantitative imunofluorescente. Au fost examinate secțiunile de la blocurile tisulare ale amigdalelor palatine (62 probe amigdaliene). Toate mostrele au fost simultan imunologic marcate cu anticorpi primari și secundari în condiții identice de fixare și diluare. La fiecare probă preluată de la pacient au fost analizate randomizat cel puțin 10 câmpuri de viziune prin intermediul microscopului imunofluorescent Leica (Leitz DMRB), aplicând obiectivul Planopo x 40. Criosecțiunile marcate imunologic au fost studiate prin analiza de imagine (Leica) și *Software*-ul Image J.

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).

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.*

2.5. Metode de analiză a rezultatelor investigaționale

Investigațiile s-au programat și efectuat conform conceptelor clasice precum și în baza datelor recente referitoare la metodele de cercetare, calitatea și sugestivitatea examenului de laborator ș.a. [185, 197, 198, 206, 208].

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 [12, 97, 31, 37, 38, 200, 221].

Rezultatele studiului metodei morfologice și imunohistochimice au fost stocate și grupate în baza de date MS Access 2007 (Microsoft Office 2007). Analiza statistică s-a efectuat cu ajutorul soft-ului Winstat 2012.1 (R. Fitch Software, Bad Krozingen, Germany). Diferența dintre două grupuri de variabile cantitative s-a efectuat prin testul t-Student. Pentru compararea a mai mult de două grupuri cantitative s-a efectuat analiza dispersională (ANOVA, metoda Fisher sau

LSD – *least significant difference*). Pentru evidențierea gradului de asociere dintre valorile markerilor utilizați în studiu am efectuat teste de corelație a rangurilor (coeficient Spearman (r_s)).

2.6. Concluzii la capitolul 2

1. Lotul de bază a fost format din 464 de copii cu amigdalită cronică: 120 cu amigdalită cronică decompensată (lotul I) și 344 cu amigdalită cronică compensată (lotul II).
2. Pentru determinarea unor aspecte etiopatogenetice ale amigdalitei cronice la copii și stabilirea unui diagnostic cât mai corect, s-au efectuat cercetări ale imunității preimune și imune generale la diferite categorii de vârstă, s-a examinat spectrul microbiologic al frotiurilor prelevate de pe suprafața amigdalelor palatine, s-au elaborat noi metode de diagnostic diferențiat al formelor de amigdalită cronică și de apreciere a intensității intoxicației endogene la acești copii.
3. Studiul imunohistochimic a fost realizat pe materialul postoperator și intraoperator rezultat din amigdalectomii și biopsii din amigdalele palatine, colectate de la 71 de copii cu vârste cuprinse între 6 ani și 18 ani. În total au fost preparate și studiate 639 de teste histologice.
4. Din fiecare bloc s-au realizat secțiuni de 3 μ m, care au fost montate pe lame histologice uzuale în cazul colorației histologice prin H.E. În colorațiile imunohistochimice, secțiunile au fost montate pe lame silanate, care asigură o adeziune perfectă și nu necesită adezivi suplimentari, care ar putea interfera cu rezultatele imunoreacțiilor ulterioare.
5. În studiu au fost utilizate metode histologice (H.E.) și imunohistochimice (CD 3, CD4, CD8, CD20cy, CD56, CD68, plasma cell).
6. Selectarea adecvată a sindroamelor clinice și a parametrilor imunologici au permis aprecierea eficacității preparatelor imunomodulatoare locale și sistemice în tratamentul complex al copiilor cu amigdalită cronică. Metode operante de evaluare statistică, inclusiv criteriul Student, varierea alternativă, și utilitățile programului computerizat Windows 2007 au permis de a realiza analiza statistică a datelor obținute, de a stabili nivelul de autenticitate și gradul de corelare a acestora.

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

3.1. Rolul factorului infecțios în dezvoltarea amigdalitei cronice la copii

Scopul cercetării descrise în acest subcompartiment a constat în efectuarea unei analize ample a florei microbiene prezente pe suprafața amigdalelor palatine la copiii cu inflamație acută și cronică ale căilor respiratorii superioare pentru aprecierea rolului factorului microbian în etiopatogenia amigdalitei cronice.

Obiectivele cercetării:

1. Analiza florei microbiene de pe suprafața amigdalelor palatine la copiii cu amigdalită cronică decompensată și compensată;
2. Analiza florei microbiene de pe suprafața amigdalelor palatine la copiii cu infecții acute ale căilor respiratorii superioare (angină, faringită și rinofaringită acută) până și după antibioterapie;
3. Aprecierea florei microbiene de pe suprafața amigdalelor palatine la copii practic sănătoși;
4. Identificarea florei microbiene în diferite zone ale faringelui (mucoasa amigdalelor palatine, conținutul lacunelor amigdalene, mucoasa vegetațiilor adenoide) la copiii cu amigdalită cronică compensată.

Pentru realizarea obiectivelor propuse, în studiu au fost incluși 608 copii care au fost divizați în V loturi: 87 de copii cu amigdalită cronică decompensată (lotul I) și 333 cu amigdalită cronică compensată (lotul II) din lotul de bază al copiilor examinați. Următoarele trei loturi de copii au fost examinate ca loturi pentru comparație: lotul III – 91 de copii cu infecții acute ale căilor respiratorii superioare (angină, faringită și rinofaringită acută); lotul IV – 48 după antibioterapie (peste 1–3 zile) aplicată în infecția acută a căilor respiratorii superioare; lotul V – 49 de copii practic sănătoși (deviere de sept nazal fără complicații, dop de cerumen în conductul auditiv extern).

Conform rezultatelor cercetării, 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 (Figura 3.1).

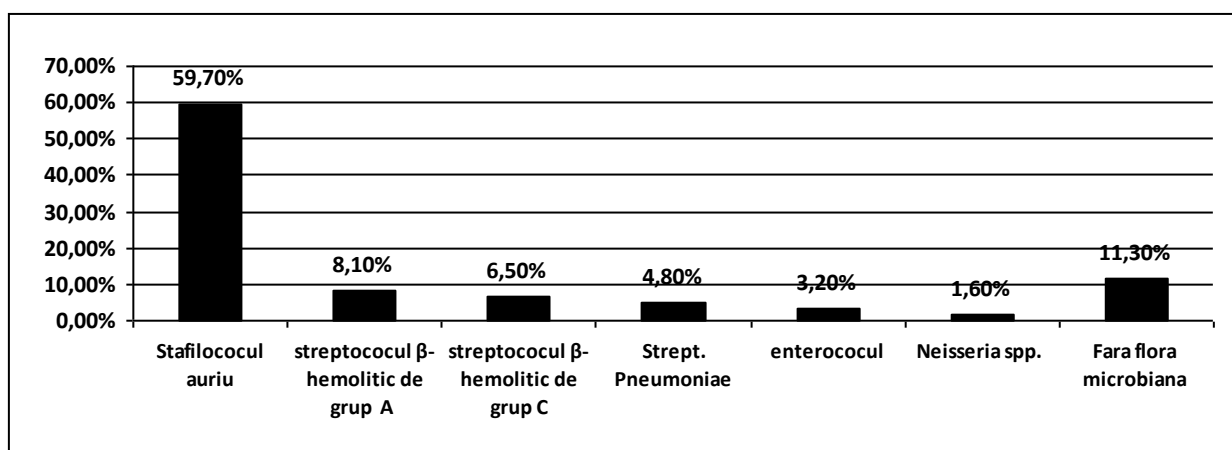


Fig. 3.1. Flora microbiană de pe suprafața amigdalelor palatine la copiii cu amigdalită cronică decompensată

În frotiurile de pe suprafața amigdalelor palatine la copiii din lotul II (cu amigdalită cronică compensată) 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 % (Figura 3.2).

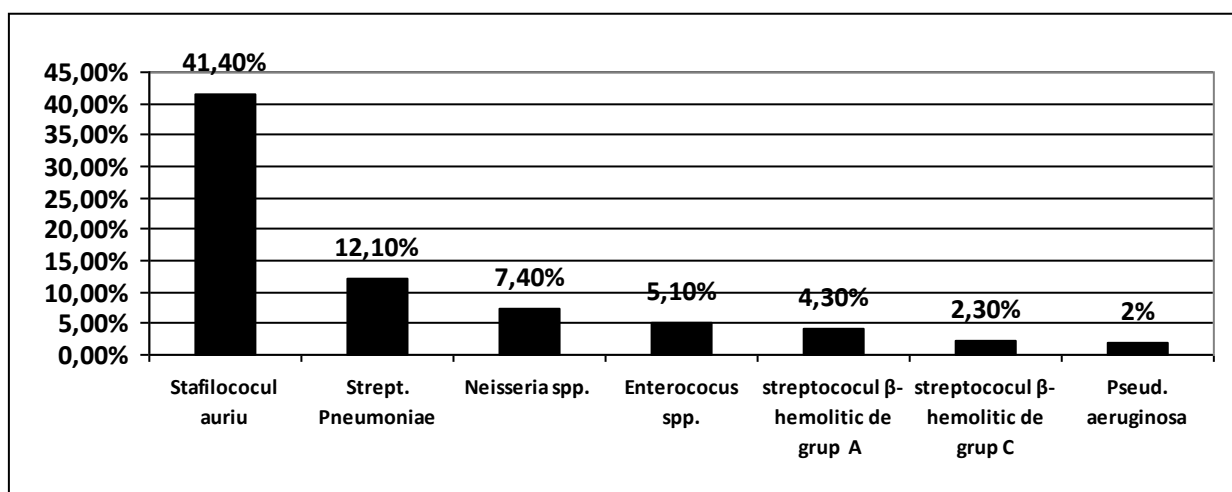


Fig. 3.2. Flora microbiană de pe suprafața amigdalelor palatine la copiii cu amigdalită cronică compensată

În combinație cu stafilococul auriu (flora mixtă - biofilm), cel mai des s-au depistat următoarele microorganisme: în 10 cazuri – streptococul β-hemolitic de grup A; în 8 cazuri – pneumococul, în 5 cazuri – enterococul, în 4 cazuri – streptococul β-hemolitic de grup C. Studiind gradul de activitate al agenților microbieni depistați pe suprafața amigdalelor palatine la acești copii am constatat că în 39,6 % din cazuri (132 copii) gradul de activitate era de 4 plusuri, în 23,1 % (77 copii) – de 3 plusuri, în 14,4 % (48 copii) – de 2 plusuri și în 9,9 % (33 copii) – de 1 plus (Tabelul 3.1).

Tabelul 3.1. Gradul de activitate al agenților microbieni depistați pe suprafața amigdalelor palatine

Gr. de activitate	Lotul I	Lotul II	Lotul III	Lotul IV	Lotul V
++++	40,7%	39,6%	21,7%	25%	32,2%
+++	35,1%	23,1%	33,6%	37,5%	37,3%
++	8,3%	14,4%	15,84%	8,3%	28,5%
+	8,3%	9,9%	18,8%	4,1%	3,4%

Gradul de activitate al agenților microbieni depistați pe amigdalele palatine la copiii din lotul I a fost puțin mai mare decât la cei din lotul II, și anume: în 40,7 % din cazuri gradul de activitate a fost 4, în 35,1 % - 3, în 8,3 % - 2 și în 8,3 % - 1.

Analizând acțiunea diferitor grupe de antibiotice asupra florei microbiene din lotul I 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 eritromicină, de 83 % la claritromicină și de 78 % la azitromicină. Un efect impunător de 98 % asupra florei microbiene specifice pentru amigdalita cronică a fost înregistrat în cazul antibioticului gentamicina. Din cauza posibilelor reacții adverse, în special asupra sistemului neurosenzorial, acest preparat nu este indicat în otorinolaringologia pediatrică.

Acțiunea antimicrobiană a grupelor de antibiotice asupra microflorei pacienților din lotul I a fost practic aceeași ca și la copiii din lotul II.

În frotiurile copiilor din 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 % (Figura 3.3).

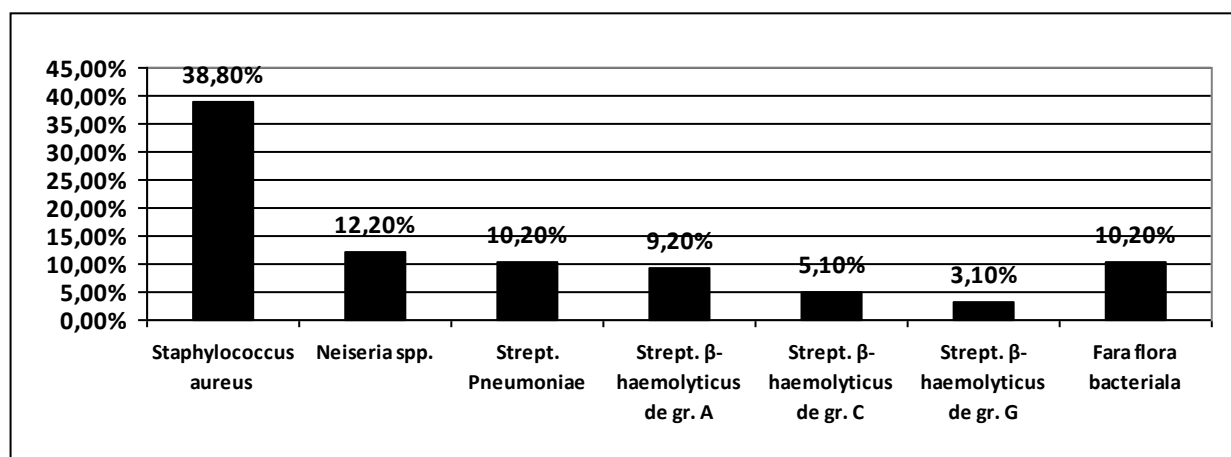


Fig. 3.3. Flora microbiană de pe suprafața amigdalelor palatine la copiii cu infecții acute ale căilor respiratorii superioare

La 3 copii, împreună cu stafilococul auriu s-a depistat câte un streptococ: streptococul β-hemolitic de grup A, streptococul β-hemolitic de grup C și streptococul β-hemolitic de grup G. Flora microbiană în acest lot de copii s-a caracterizat printr-un grad de activitate puțin mai mic decât în celelalte loturi studiate, predominând gradul 3 de activitate – în 33,6 % din cazuri (Tabelul 3.2).

Rezultatele analizei acțiunii diferitor grupe de antibiotice asupra agenților microbieni la copiii din lotul III sunt practic aceleași ca și la cei din primele două loturi.

În flora microbiană de pe suprafața amigdalelor palatine la copiii lotului 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 (Figura 3.4).

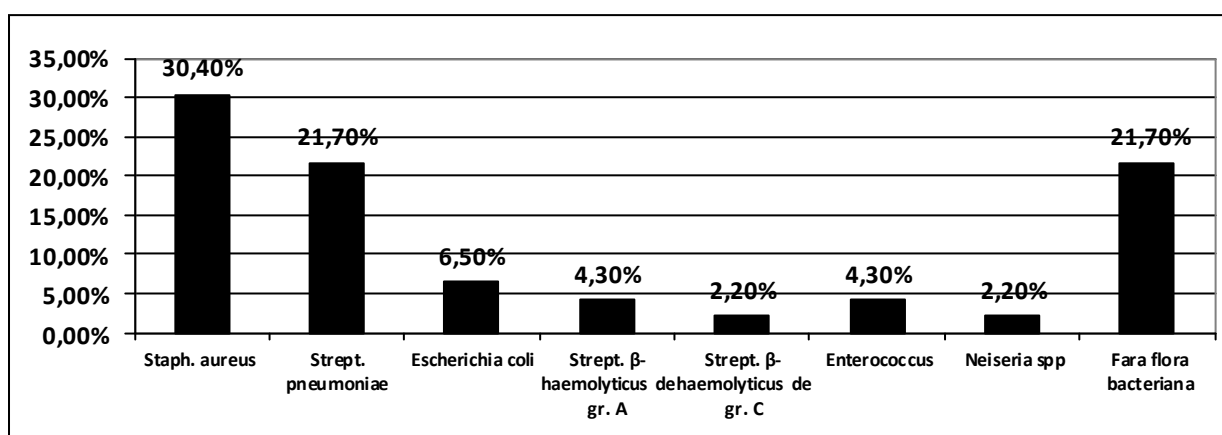


Fig. 3.4. Flora microbiană de pe suprafața amigdalelor palatine la copiii care au administrat antibiotice pentru infecții acute ale căilor respiratorii superioare

La 3 copii din lotul IV, împreună cu stafilococul auriu s-a depistat pneumococul. În 37,5 % din cazuri a predominat gradul 3 de activitate a florei microbiene, în 25 % – gradul 4, deși a fost administrată antibioterapia (Tabelul 3.2).

La copiii din lotul IV, sensibilitatea microorganismelor față de diferite grupe de antibiotice s-a dovedit a fi tot atât de înaltă ca și în loturile precedente, cu o ușoară creștere a rezistenței microorganismelor (cu 5-10 %) la toate grupele de antibiotice.

În lotul V de copii, pe suprafața amigdalelor palatine a predominat vădit stafilococul auriu – 57,9 % din cazuri, urmând în ordinea descreșterii: 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 (Figura 3.5).

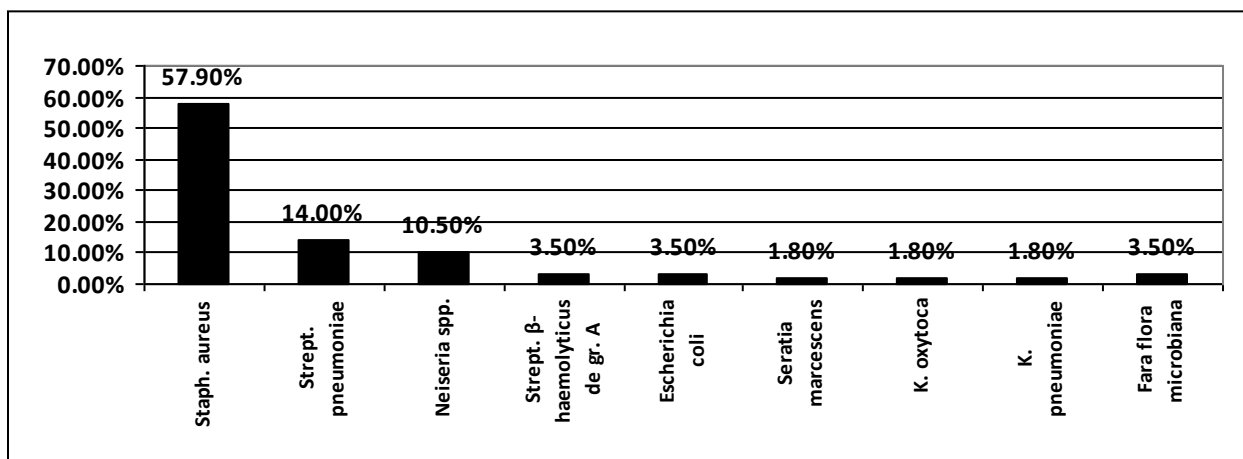
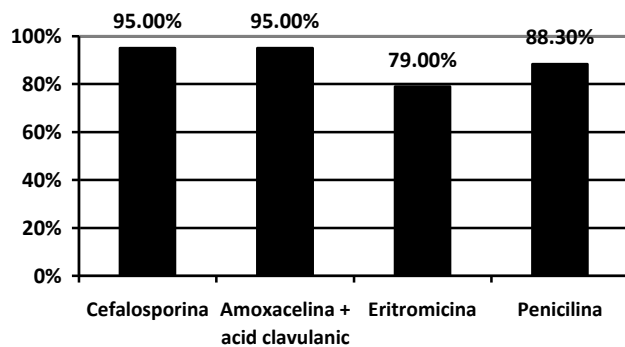


Fig. 3.5. Flora microbiană de pe suprafața amigdalelor palatine la copiii din lotul V (practic sănătoși)

Floră mixtă s-a depistat la 7 copii. La 4 dintre ei, stafilococul auriu era în asociere cu pneumococul, la 2 copii – cu neisseria spp. și la 1 copil – cu streptococul β -hemolitic de grup A. În 32,2 % din cazuri flora depistată avea gradul 4 de activitate, în 37,3 % - gradul 3 și în 28,5 % gradul 2 (Tabelul 3.2).

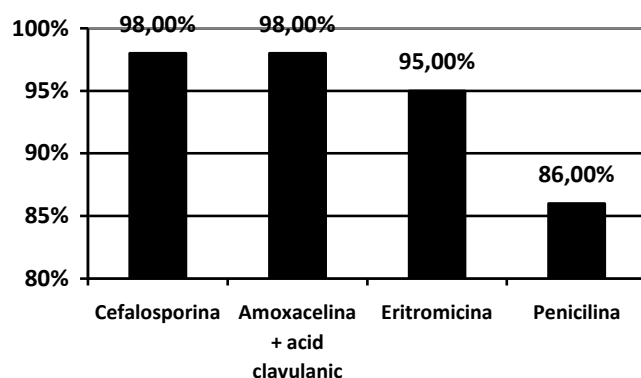
Totalizând acțiunea diferitor grupe de antibiotice asupra agenților microbieni s-a observat o creștere și mai mare a rezistenței microorganismelor față de penicilinele semisintetice – penicilina și ampicilina. La alte grupe de antibiotice flora microbiană depistată a fost sensibilă în 80-90 % din cazuri.

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 (Figurile 3.6 – 3.8).



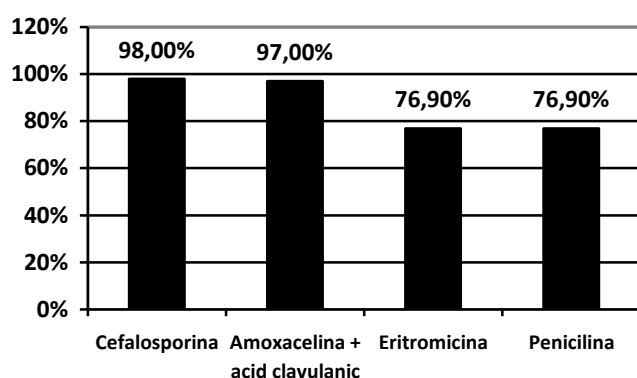
Activitatea	Procentaj
2 +	6,9 %
3 +	65,1 %
4 +	27,9 %

Fig. 3.6. Activitatea streptococului β -hemolitic de grup A și sensibilitatea lui la antibiotice în amigdalita cronică compensată (n=22)



Activitatea	Procentaj
3 +	57,14 %
4 +	42,8 %

Fig.3.7. Activitatea streptococului β -hemolitic și sensibilitatea lui la antibiotice în caz de amigdalita cronică decompensată (n=13)



Activitatea	Procentaj
2 +	23,07 %
3 +	38,46 %
4 +	38,46 %

Fig. 3.8. Activitatea streptococului β -hemolitic și sensibilitatea lui la antibiotice în caz de infecții acute ale căilor respiratorii superioare (n=16)

A fost analizată concomitent flora microbiană din diferite zone ale faringelui (suprafața amigdalelor palatine, lacunele amigdaliene și mucoasa vegetațiilor adenoide) la 34 de copii cu amigdalită cronică compensată (22 băieți și 12 fete). În majoritatea froturilor, aproximativ în raporturi egale în zonele studiate, au prevalat următoarele microorganisme: staphylococcus aureus, streptococcus pneumonia, enterococcus; escherichia coli, streptococcus β -haemolyticus, haemophilus influenzae (Tabelul 3.2).

Tabelul 3.2. Flora microbiană depistată în diferite zone ale faringelui la copiii cu amigdalită cronică compensată (număr cazuri)

Microorganismele depistate	Suprafața amigdalelor palatine	Lacunele amigdaliene	Rinofaringe
Staph. aureus	15	16	9
Staph. epidermidis	-	1	-
Strept. pneumoniae	13	11	9
E. coli	2	3	1
Enterococcus	12	12	11
Neisseria spp.	-	-	3
H. influenzae	1	1	1
Strept. β -haemolyticus	1	1	1

Așadar:

1. Rezultatele analizei florei bacteriene orofaringiene la copiii cu amigdalită cronică compensată în timpul infecțiilor acute ale căilor respiratorii superioare și după antibioterapie, și la copiii practic sănătoși au demonstrat că în majoritatea cazurilor este prezent stafilococul auriu și pneumococul.
2. În acutizarea procesului inflamator cronic din amigdale sau decompensarea funcției sistemului limfatic faringian, precum și în cazurile anginelor în anamneză - crește influența streptococului β -hemolitic.
3. În inflamația amigdaliană acută și cronică, precum și la copiii sănătoși, pe mucoasa inelului limfatic faringian persistă o floră microbiană patogenă sau relativ patogenă destul de activă.
4. La majoritatea copiilor examinați, flora microbiană depistată pe suprafața amigdalelor palatine este sensibilă la diferite generații de cefalosporine și amoxicilină+acid clavulanic, mai puțin sensibilă la preparatele din grupa macropenelor și mai rezistentă la penicilinele semisintetice.

5. Streptococul β -hemolitic de grup A este sensibil la diferite generații de cefalosporine și amoxicilină+acid clavulanic, precum și la penicilinele semisintetice.
6. În toate loturile de studiu, pe suprafața amigdalelor palatine se constată un nivel înalt al pneumococului, destul de rezistent la antibioterapie.
7. Persistența uneia și aceleiași flore sau a florei combinate (staph. aureus, strept. pneumoniae, enterococcus) în diferite zone faringiene demonstrează unitatea procesului inflamator cronic al sistemului limfoepitelial faringian la copii.

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

Cercetările aprofundate și specializate ale particularităților imune generale în amigdalita cronică sunt foarte importante și constituie o direcție prioritară în otorinolaringologia pediatrică teoretică și practică, completând cunoștințele despre patogenia acestei maladii, facilitând stabilirea unui diagnostic corect și impulsionând tratamentul patogenetic.

Scopul studiului, rezultatele obținute, analiza și concluziile ale căruia sunt expuse în acest subcapitol a constituit investigarea unor indici ai reactivității imune și rezistenței preimune la copiii cu diverse 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: 120 de copii cu amigdalită cronică decompensată (lotul I) și 344 cu amigdalită cronică compensată (lotul II). În funcție de probele la ASL-O (Anticorpii către Streptolizina O), PCR (Proteina C Reactivă) și FR (Factorul reumatoid), 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.

Cel mai înalt nivel al leucocitelor a fost determinat la copiii din lotul I, mai înalt pe descendentă în raport cu subloturile IIA și IIB (în toate cazurile $p < 0,001$). La copiii din sublotul IIB nivelul leucocitelor a fost mai înalt decât la pacienții din sublotul IIA ($p < 0,001$) (Tabelul 3.3).

Cea mai înaltă concentrație a neutrofilelor segmentate și totodată mai înaltă pe descendentă în raport cu copiii din subloturile IIA și IIB s-a înregistrat la copiii lotului I ($p < 0,001$ în toate cazurile). La copiii sublotului IIB, nivelul neutrofilelor segmentate a fost mai înalt decât la copiii sublotului IIA ($p < 0,001$).

Tabelul 3.3. Nivelurile leucocitelor și neutrofilelor în loturile și subploturile de studiu

Indicii	Lotul I n =120	Lotul II n =344	Sublotul IIA n =218	Sublotul IIB n=126
Leucocite ($10^9/l$)	10,6±0,13	8,6±0,08○	8,2±0,08●	9,2±0,13■□
N. segmentate (%)	61,0±0,43	56,6±0,21○	56,0±0,23●	57,6±0,39□
N. neselementate (%)	2,7±0,15	0,9±0,07○	0,6±0,06●	1,6±0,15■□

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

Mai demonstrative s-au dovedit a fi nivelurile determinate pentru neutrofilele neselementate în loturile și subploturile de studiu. Astfel, cel mai înalt pe descendentă nivel al acestui indice s-a înregistrat în lotul I, în raport cu lotul II și subploturile IIB și IIA ($p < 0,001$ în toate cazurile). În subplotul IIB nivelul neutrofilelor neselementate a fost mai înalt decât în subplotul IIA ($p < 0,001$).

În scopul determinării caracterului intoxicației amigdalene endogene la copiii incluși în studiu, în serul sanguin al acestora au fost determinate și supuse analizei detaliate nivelurile complexelor imune circulante (CIC).

În normă, CIC este supus fagocitozei, care se intensifică în prezența sistemului complementului. O caracteristică importantă a CIC este mărimea lor. S-a stabilit că CIC de mărimi mari nu sunt solubile, fagocitează rapid și au patogenitate limitată. Cele de mărimi medii posedă un potențial patogen mai înalt, iar cele cu masă moleculară mică fagocitează mai lent și din acest motiv sunt capabile să provoace procese inflamatorii în țesuturi sau în vene. Concentrația CIC depinde de gradul sarcinii antigene. Concentrațiile reduse de CIC (PEG [polietilenglicol] – 2,5 %) precipită complexe cu masă moleculară mare, concentrațiile înalte (PEG – 8,0%) - compuși cu masă moleculară mică, iar concentrațiile medii (PEG – 4,2 %) - complexe „intermediare”, de mărimi medii.

Cel mai înalt nivel al CIC cu masă moleculară mică (PEG – 8,0 %) și cele mai toxice (Tabelul 3.6), s-a determinat în lotul I ($p < 0,001$) și cel mai înalt pe descendentă față de cel din subplotul IIB, din lotul II ($p < 0,05$) și din subplotul IIA ($p < 0,001$ în toate cazurile). La copiii din subplotul IIB nivelul CIC cu masă moleculară mică a fost mai înalt în raport cu cel din subplotul IIA ($p < 0,001$) (Tabelul 3.4).

Tabelul 3.4. 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.

Cel mai mare nivel al CIC cu masă moleculară medie (PEG – 4,2 %) și cu toxicitate moderată, s-a înregistrat la copiii din lotul I, cel mai mare comparativ cu cel din lotul II și din sublotul IIA ($p<0,001$ în toate cazurile). La copiii din sublotul IIB și cei din lotul I, nivelurile CIC cu masă moleculară medie și toxicitate moderată nu s-au deosebit, iar la cei din sublotul IIB acest indice a avut un nivel mai ridicat, comparativ cu copiii din sublotul IIA ($p < 0,001$).

Nivelul cel mai înalt al CIC cu masă moleculară mare (PEG – 2,5 %) și cu toxicitate redusă s-a determinat la copiii din lotul I. În sublotul IIB acest indice a avut nivelul cel mai înalt, comparativ cu lotul II și sublotul IIA ($p<0,001$ în toate cazurile).

Cea mai înaltă concentrație de limfocite 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, însă această tendință nu s-a confirmat statistic. Concentrația limfocitelor CD16 în sublotul IIA a fost mai mare decât în sublotul IIB ($p<0,01$) (Tabelul 3.5).

Tabelul 3.5. Nivelurile unor indici ai rezistenței preimune în loturile și subloturile de studiu

Indicii	Lotul I n=120	Lotul II n=344	Sublotul IIA n=218	Sublotul IIB n=126
CD16 (%)	14,1±0,35	15,1±0,19○	15,6±0,28●	14,4±0,25□
AHTC (CH ₅₀)	47,0±0,38	51,7±0,29○	53,2±0,37●	49,0±0,39□■
AN (ln.titru)	1,7±0,04	2,1±0,03○	2,2±0,03●	1,7±0,04□
VSH (mm/oră)	14,0±0,51	7,1±0,24○	5,3±0,23●	10,3±0,37■□

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

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 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 concludent mai scăzută la copiii din subplotul IIB ($p<0,001$). Veridică a fost și diferența nivelurilor VSH între loturile I și II ($p<0,001$), precum și între subploturile IIA și IIB ($p<0,001$).

În Tabelul 3.6 sunt redată nivelurile indicilor fagocitozei (testul NBT, NF și IF) în loturile și subploturile de studiu. Astfel, cel mai înalt nivel au avut rezultatele testului NBT în lotul I în raport cu lotul II, subplotul IIA, precum și cu subplotul IIB ($p<0,001$ în toate cazurile). O diferență statistic veridică s-a stabilit între loturile IIA și IIB ($p<0,001$).

Tabelul 3.6. Nivelurile indicilor fagocitozei (testul NBT, NF și IF) în loturile și subploturile de studiu

Indicii	Lotul I n=120	Lotul II n=344	Sublotul IIA n = 218	Sublotul IIB n = 126
Testul NBT (un.conv.)	0,10±0,001	0,12±0,001○	0,12±0,001●	0,11±0,001□■
NF (%)	70,7±0,63	76,9±0,43○	79,2±0,53●	72,9±0,58□■
IF (un.conv.)	3,6±0,09	4,7±0,06○	5,0±0,07●	4,1±0,08□■

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

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

Cel mai înalt nivel al eozinofilelor s-a determinat în lotul I în raport cu subplotul IIA ($p<0,05$). Puțin mai scăzut acesta a fost în lotul II ($p<0,05$ comparativ cu lotul I). În subplotul IIB, nivelul eozinofilelor a fost mai redus decât în subplotul IIA (Tabelul 3.7).

Tabelul 3.7. Nivelurile unor indici ai reacțiilor alergice și autoimune în loturile și subploturile 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 subploturi: ○ – 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 ANAcombi 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 nivelurile ASL-O între subloturile IIA și IIB ($p<0,001$). Nivelul ASL-O în lotul I și sublotul IIB a fost aproximativ la același nivel (Tabelul 3.8).

Tabelul 3.8. 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 ($p<0,001$).

Datele obținute în testul de transformare blastică a limfocitelor au permis a reflecta tabloul sensibilizării celulare la antigenii streptococici, stafilococici și pneumococici în loturile de studiu.

Stabilind o hipersensibilizare de tip întârziat la antigenii streptococici, stafilococici, pneumococici în reacția de transformare blastică a limfocitelor (TTBL), am decis să analizăm nu doar expresia hipersensibilizării la un antigen sau altul, dar și să determinăm ponderea copiilor cu un rezultat diagnostic concludent. Drept rezultat diagnostic concludent a fost considerată valoarea $M\pm 2S$ în reacția de transformare blastică a limfocitelor care a prevalat valoarea similară $M\pm 2S$ în același test la copiii sănătoși (pentru antigenii streptococici $>2,8\%$ și stafilococici $>2,9\%$, pentru antigenii pneumococici $>0,8\%$) (Tabelul 3.9).

Tabelul 3.9. Nivelurile sensibilizării limfocitelor T la antigenii streptococici, pneumococici și stafilococici în loturile și subploturile 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□■
Rezultatul > 2,8 abs/(%)	106/88,3±3,41	155/45,1±2,68○	43/19,7±2,69●	111/88,1±2,89□
TTBL-pneumococ (%)	1,2±0,06	0,9±0,04○	0,7±0,04●	1,3±0,06□
Rezultatul > 0,8 (abs/(%))	76/63,3±4,42	133/38,7±2,63○	49/22,5±2,83●	82/65,1±4,27
TTBL-stafilococ (%)	3,0±0,08	2,2±0,05○	2,0±0,05●	2,6±0,08□
Rezultatul > 2,9(abs/(%))	69/57,5±4,53	55/16,0±1,98○	16/7,3±1,77●	44/34,9±4,26□

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

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

Cea mai mare pondere, în expresie procentuală, a rezultatelor concludent pozitive la antigenii streptococici a fost identificată în lotul I (veridic mai mare decât în lotul II și subplotul IIA – în ambele cazuri $p < 0,001$). Între valorile pentru acest indice la pacienții din lotul I și subplotul IIB au fost diferențe statistic veridice.

Nivelul de sensibilizare al limfocitelor T la antigenii pneumococici a fost cel mai înalt la copiii din subplotul IIB ($p < 0,001$ comparativ cu subplotul IIA). O diferență statistic veridică între indicii din lotul I și din subplotul IIB nu s-a stabilit, însă în lotul I nivelul de sensibilizare celulară la antigenii pneumococici a fost mai crescut în raport cu lotul II și subplotul IIA ($p < 0,001$ în ambele cazuri).

Ponderea, în expresie procentuală, cea mai mare a rezultatelor pozitive la antigenii pneumococici a fost în lotul IIB (veridic mai mare decât în lotul II și subplotul IIA - $p < 0,001$ în ambele cazuri) și în lotul I (veridic mai mare decât în lotul II și subplotul IIA - $p < 0,001$ în ambele cazuri).

Sensibilizarea limfocitelor T la antigenii stafilococici a fost veridic mai exprimată în lotul I, comparativ cu lotul II și subplotul IIA ($p < 0,001$ în ambele cazuri), precum și cu subplotul IIB ($p < 0,05$). La copiii din subplotul IIB, nivelul de sensibilizare celulară a fost mai înalt comparativ cu cei din subplotul IIA ($p < 0,001$).

Ponderea, în expresie procentuală, cea mai mare a rezultatelor concludent pozitive la antigenii stafilococului s-a înregistrat în lotul I (mai mare decât în lotul II și subplotul IIA – în

ambele cazuri $p < 0,001$). În lotul I ponderea în expresie procentuală a rezultatelor pozitive la antigenii streptococici a fost mai mare, comparativ cu sublotul IIB ($p < 0,001$).

În Tabelul 3.10 sunt prezentate datele ce reflectă starea indicilor cantitativi și funcționali ai limfocitelor T în loturile de studiu. 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 ($p < 0,001$). Nivelul limfocitelor T la copiii din sublotul IIB a fost mai înalt în comparație cu cel avut de copiii lotului I ($p < 0,05$).

Tabelul 3.10. Nivelurile indicilor cantitativi și funcționali ai limfocitelor T în loturile și subloturile de studiu

Indicii	Lotul I n=120	Lotul II n=344	Sublotul IIA n=218	Sublotul IIB n=126
Limfocitele T (%)	29,0±0,51	35,0±0,24○	35,0±0,29●	33,0±0,40■□
TTBL+PHA (%)	61,4±0,34	66,3±0,24○	67,5±0,29●	64,0±0,32■□
CD3 (%)	62,2±0,43	66,2±0,24○	67,8±0,38●	63,5±0,38□
CD4 (%)	41,4±0,38	42,6±0,22○	42,8±0,30●	42,0±0,35
CD8 (%)	21,8±0,33	21,0±0,16○	21,2±0,19	20,7±0,31■

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

Cea mai înaltă activitate funcțională a limfocitelor T, după datele reacției de transformare blastică a limfocitelor cu fitohemaglutinina (TTBL+PHA), 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 T a fost mai redusă comparativ cu cei din sublotul IIA ($p < 0,001$). Cel mai scăzut nivel al activității funcționale a limfocitelor T l-au avut copiii lotului I.

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 ($p < 0,05$). La copiii din lotul II, acest indice a avut valori mai înalte comparativ cu cei din lotul I ($p < 0,01$).

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 al limfocitelor 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 ($p < 0,001$) (Tabelul 3.11).

Tabelul 3.11. Nivelurile indicilor cantitativi și funcționali ai limfocitelor CD20 în loturile și subloturile de studiu

Indicii	Lotul I n =120	Lotul II n =344	Sublotul IIA n = 218	Sublotul IIB n =126
CD20 (%)	12,0±0,27	9,3±0,15○	8,7±0,19●	10,4±0,23■□
IgG (g/l)	14,7±0,36	11,7±0,18○	11,3±0,22●	12,3±0,31■□
IgA (g/l)	1,6±0,07	1,4±0,04○	1,3±0,05●	1,6±0,06□
IgM (g/l)	1,5±0,05	1,3±0,02	1,3±0,03	1,3±0,04

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 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 3.12).

Tabelul 3.12. 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±0,22	1,9±0,10○	1,5±0,09●	2,4±0,18■□
IL-8 (pg/ml)	226±18,4	150±13,0○	138±17,5●	165±19,1■
IL-1 β (ng/ml)	165±14,1	131±11,9○	121±16,4●	144±15,8□
IL-4 (pg/ml)	15,9±2,12	7,9±0,62	7,1±0,79	8,9±0,98

Notă: diferențe statistic semnificative între loturi și subloturi: ○ – I și II; ● – I și IIA; ■ – I și IIB; □ – 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 ($p < 0,001$).

Așadar:

Analizând rezultatele expuse în acest subcapitol putem trage următoarele concluzii:

1. Între loturile studiate, cei mai înalți indici ai elementelor formulei leucocitare s-au înregistrat la copiii cu amigdalită cronică decompensată și la cei cu amigdalită cronică compensată cu reacții pozitive la ASL-O, PCR și FR. Devierea spre „stânga” a componentelor formulei leucocitare la acești copii este caracteristică nu doar pentru procesul inflamator, ci și pentru fenomenele toxicozei endogene, în caz de pătrundere masivă a antigenilor în organism sau de distrugere a bacteriilor.
2. Creșterea nivelului CIC de diferite mase moleculare (PEG-2,5 %, 4,2 % și 8,0 %) reprezintă o consecință firească a infecției, condiționată de tulburarea capacității de a lega anticorpilor, și demonstrează prevalarea pronunțată la copiii cu amigdalită cronică a intoxicației endogene.
3. Indicii preimuni (CD16, AHTC, VSH, AN și indicii fagocitozei) sunt mai afectați la copiii cu amigdalită cronică decompensată și la cei cu amigdalită cronică compensată cu reacții pozitive la ASL-O, PCR și FR. La copiii cu amigdalită cronică compensată cu reacții negative la ASL-O, PCR și FR indicii rezistenței preimune nu suferă schimbări.
4. Reacțiile imunopatologice sunt mai puternic exprimate la copiii cu amigdalită cronică decompensată. Creșterea în intensitate a reacțiilor alergice poate servi drept indice prognostic a trecerii procesului patologic de la forma compensată de amigdalită la cea decompensată, iar creșterea titrului anticorpilor - ca semn al instalării amigdalitei cronice decompensate.
5. La copiii cu amigdalită cronică decompensată se determină cel mai înalt nivel al sensibilizării celulare la antigenii streptococici și stafilococici. Un nivel la fel de înalt al sensibilizării celulare pentru acești antigeni este caracteristic și pentru copiii cu amigdalită cronică compensată cu reacții pozitive la ASL-O, PCR și FR. La copiii cu amigdalită cronică compensată cu reacții pozitive la ASL-O, PCR și FR se observă și cel mai ridicat nivel al sensibilizării celulare la antigenii pneumococici. Aceste rezultate indică la „disponibilitatea” amigdalitei cronice compensate cu reacții pozitive la ASL-O, PCR și FR

către decompensare ca urmare a hipersensibilizării de lungă durată.

6. Nivelurile limfocitelor CD3 și CD4, precum și activitatea funcțională a limfocitelor T, au fost mai înalte la copiii cu amigdalită cronică compensată cu reacții negative la ASL-O, PCR și FR. Cel mai scăzut nivel al limfocitelor CD3 și CD4, precum și cea mai redusă activitate a limfocitelor T, s-a determinat la copiii cu amigdalită cronică compensată cu reacții pozitive la ASL-O, PCR și FR și la cei cu amigdalită cronică decompensată, ceea ce este caracteristic pentru un proces cronic de durată.
7. Nivelurile limfocitelor CD20 și corespunzător funcția lor (producția de IgG, IgA și IgM) sunt mai dereglate la copiii cu amigdalită cronică decompensată și la cei cu amigdalită cronică compensată cu reacții pozitive la ASL-O, PCR și FR.
8. Titrele citokinelor proinflamatoare TNF- α , IL-8 și IL-1 β , precum și titrul citokinei antiinflamatoare IL-4 sunt afectate într-o măsură mai mare la copiii cu amigdalită cronică decompensată și la cei cu amigdalită cronică compensată cu reacții pozitive la ASL-O, PCR și FR.
9. Astfel, cu cât durata afecțiunii este mai mare, cu atât mai pronunțate sunt tulburările funcției imune și preimune la copiii cu amigdalită cronică. Indicii imuni și preimuni sunt mai intacti la copiii cu amigdalită cronică compensată cu reacții negative la ASL-O, PCR și FR, iar cei mai afectați la copiii cu amigdalită cronică decompensată.

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

Actualitatea și valența socială a explorărilor științifice pentru elucidarea patogenetică a maladiilor otorinolaringologice cronice ce afectează copiii este indiscutabilă, dovadă servind supramorbiditatea prin aceste maladii și gravele complicații pe care le induc la nivelul altor organe și sisteme [32, 33].

Amigdalita cronică formează grupul de risc pentru afecțiuni somatice grave și de aceea necesită atenție sporită atât din partea otorinolaringologilor, cât și a medicilor de alte specialități. Trebuie continuate investigațiile de evaluare a reactivității imune a copiilor cu diferite forme de amigdalită cronică în diferite patologii reumatoide. Aceasta va permite stabilirea unui diagnostic corect și prescrierea la timp a tratamentului adecvat.

Scopul studiului redat în acest subcapitol a fost de a analiza nivelurile unor indici ai reactivității imune și rezistenței preimune la copiii cu o evoluție diferită a amigdalitei cronice, complicată cu diverse forme ale patologiei reumatoide (artrită juvenilă, artrită reactivă și febra reumatismală).

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

Conform datelor formulei leucocitare, cel mai înalt nivel al leucocitelor l-au avut copiii lotului I PR (concludent mai mare, comparativ cu copiii lotului II PR, $p < 0,001$). În lotul I nivelul acestui indice a fost mai scăzut, comparativ cu copiii lotului II ($p < 0,01$), dar mai ridicat comparativ cu copiii lotului II ($p < 0,001$). S-a determinat o diferență mai mică între nivelurile leucocitelor la copiii din lotul I PR, comparativ cu copiii din lotul II PR (Tabelul 3.13).

Tabelul 3.13. Nivelurile leucocitelor și neutrofilelor în loturile de studiu

Indicii	Lotul I n = 81	Lotul I PR n = 39	Lotul II n = 331	Lotul II PR n = 13
Leucocite ($10^9/l$)	10,3±0,15	11,1±0,21○	8,5±0,08■	9,4±0,27●□
N. segmentate (%)	59,4±0,53	63,1±0,54○	56,34±0,21■	60,2±0,50●□
N. neselementate (%)	2,2±0,16	3,6±0,25○	0,8±0,07■	2,8±0,29●

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

Nivelul neutrofilelor segmentate, de asemenea, a fost cel mai înalt la copiii lotului I PR (mai mare decât la copiii lotului II PR, $p < 0,001$). La copiii din lotul I s-a determinat un conținut mai scăzut al neutrofilelor segmentate, comparativ cu cei din lotul I PR ($p < 0,001$), dar mai înalt decât la copiii lotului II ($p < 0,001$).

Nivelul neutrofilelor neselementate, de asemenea, a fost cel mai înalt la copiii din lotul I PR. La copiii din lotul II PR s-a apreciat un nivel ceva mai scăzut al neutrofilelor neselementate, comparativ cu cei din lotul I PR, și fără diferențe statistic semnificative, dar mai înalt, decât la copiii din lotul II ($p < 0,001$). La copiii din lotul I neutrofilele neselementate au avut un nivel mai înalt, comparativ cu cei din lotul II ($p < 0,001$), iar în lotul I PR acest indice a fost mai înalt, comparativ cu cei din lotul I ($p < 0,001$).

În caz de deviere spre „stânga” a formulei leucocitare, la bolnavii cu patologie infecțioasă poate evolua endotoxemia. Din aceste considerente, la copiii cu diverse forme de amigdalită cronică am analizat nivelurile complexelor imune circulante cu masă moleculară diferită.

Astfel, complexe imune circulante au prezentat niveluri diferite în loturile de studiu. Nivelul CIC de greutate moleculară mare (PEG-2,5 %) și cu cea mai redusă toxicitate a fost mai

scăzut în lotul II ($p < 0,001$), comparativ cu lotul I. Cel mai mare nivel al acestor CIC a fost determinat în lotul I PR, diferențele obținute fiind statistic autentice la nivelul $p < 0,001$, în comparație cu celelalte loturi. Ceva mai scăzut, comparativ cu lotul I PR, a fost nivelul CIC (PEG-2,5 %) la copiii din lotul II PR (Tabelul 3.14).

Tabelul 3.14. 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±0,85	27,4±1,03○	11,4±0,45■	20,9±1,36●□
CIC(PEG-4,2%) (u.d.o.)	34,9±1,56	58,4±1,61○	32,5±0,89	58,7±2,40●
CIC(PEG-8,0%) (u.d.o.)	383±15,3	509±15,7○	272±6,8■	372±12,1●□

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

Nivelul CIC cu masă moleculară medie (PEG-4,2 %) și cu toxicitate moderată a fost mai crescut la copiii lotului I PR, comparativ cu cei din lotul I ($p < 0,001$) și din lotul II PR, comparativ cu lotul II ($p < 0,001$).

Nivelul CIC cu greutate moleculară mică (PEG-8,0 %) și cu cea mai mare toxicitate a fost cel mai înalt la copiii din lotul I PR și mai scăzut ($p < 0,001$) la cei din lotul I. Ceva mai scăzut a fost nivelul acestor CIC la copiii din lotul II PR (diferențele fiind statistic veridice la nivelul $p < 0,001$, comparativ cu loturile I și I PR, la $p < 0,001$), iar cel mai scăzut în lotul II comparativ cu celelalte loturi la nivelul $p < 0,001$.

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 nivel al limfocitelor CD16 a fost în lotul II. În lotul I PR de studiu, nivelul CD16 a fost mai mic, comparativ cu lotul I ($p < 0,01$) (Tabelul 3.15).

Tabelul 3.15. 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

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 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 ($p < 0,001$) (Tabelul 3.16).

Tabelul 3.16. Nivelurile indicilor fagocitozei (testul NBT, NF și IF) în loturile de studiu

Indicii	Lotul I n = 81	Lotul I PR n = 39	Lotul II n = 331	Lotul II PR n = 13
Testul NBT (un.conv.)	0,10±0,002	0,09±0,002○	0,12±0,001■	0,11±0,003●□
NF (%)	72,2±0,77	67,7±0,96○	77,1±0,44■	71,5±0,92●□
IF (un.conv.)	3,8±0,12	3,2±0,14○	4,7±0,06■	4,1±0,21●□

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

Ca și capacitatea fagocitară, 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 (diferențele 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 ($p < 0,001$).

Întrucât patologia reumatoidă în caz de amigdalită cronică (loturile I PR și II PR) a fost de genезă alergică, am examinat nivelurile unor indici specifici reacțiilor alergice.

Astfel, 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 la nivelul $p < 0,001$ și, de asemenea, între loturile II și II PR, $p < 0,01$) (Tabelul 3.17).

Tabelul 3.17. Nivelurile unor indici ai reacțiilor alergice și autoimune în loturile de studiu

Indicii	Lotul I n =81	Lotul I PR n =39	Lotul II n = 331	Lotul II PR n = 13
Eozinofile (%)	2,0±0,19	4,1±0,53○	2,2±0,09	2,5±0,22□
IgE (UI/ml)	44±8,2	132±21,8○	53±4,8	51±10,9□
CD-4/CD-8 (un.conv.)	1,99±0,035	1,82±0,036○	2,06±0,021	2,21±0,046●□
ANAcambi (un.conv.)	1,2±0,09	1,8±0,10○	1,0±0,03	1,0±0,09

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

IgE a fost mai crescută la copiii lotului II, decât la cei din lotul I, însă aceste diferențe nu au atins nivelul de 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 determinat din raportul 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 ANAcambi 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 ANAcambi din loturile I PR și II PR de studiu ($p<0,001$).

Nivelurile unor factori specifici ai imunității în caz de amigdalita cronică (ASL-O, PCR și FR) sunt prezentate în Tabelul 3.18.

Tabelul 3.18. Nivelurile unor factori specifici ai imunității (ASL-O, PCR și FR) 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 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 $p<0,01$.

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, $p<0,001$).

Stabilind o hipersensibilizare de tip întârziat la antigenii streptococici, stafilococici, pneumococici în reacția de transformare blastică a limfocitelor (TTBL), am decis să analizăm nu doar expresia hipersensibilizării la un antigen sau altul, dar și să determinăm ponderea copiilor cu un rezultat diagnostic concludent. Drept rezultat diagnostic concludent a fost considerată valoarea $M\pm 2S$ în reacția de transformare blastică a limfocitelor care a prevalat valoarea similară $M\pm 2S$ în același test la copiii sănătoși (pentru antigenii streptococici $>2,8\%$ și stafilococici $>2,9\%$, pentru antigenii pneumococici $>0,8\%$). Rezultatele obținute sunt prezentate în Tabelul 3.19, iar analiza lor este expusă în continuare.

Tabelul 3.19. Nivelurile sensibilizării limfocitelor T la antigenii streptococici, pneumococici și stafilococici în loturile de studiu

Indicii	Lotul I n = 81	Lotul I PR n = 39	Lotul II n = 331	Lotul II PR n = 13
TTBL-streptococ (%)	4,5 $\pm$ 0,18	4,6 $\pm$ 0,17	2,8 $\pm$ 0,08■	3,8 $\pm$ 0,21□●
Rezultatul > 2,8(abs/%)	69/85,2 $\pm$ 3,97	38/97,4 $\pm$ 2,58○	141/42,6 $\pm$ 2,72■	13/100,0 $\pm$ 0,00□●
TTBL-pneumococ (%)	1,1 $\pm$ 0,06	1,5 $\pm$ 0,11○	0,9 $\pm$ 0,04■	1,4 $\pm$ 0,16□●
Rezultatul > 0,8(abs/%)	47/58,0 $\pm$ 5,51	29/74,4 $\pm$ 7,08	120/36,3 $\pm$ 2,65■	10/76,9 $\pm$ 12,17●
TTBL-stafilococ (%)	3,0 $\pm$ 0,12	2,9 $\pm$ 0,10	2,2 $\pm$ 0,05■	2,3 $\pm$ 0,13□
Rezultatul > 2,9(abs/%)	47/58,0 $\pm$ 5,52	22/56,4 $\pm$ 8,04	56/16,9 $\pm$ 2,06■	3/15,4 $\pm$ 10,42□

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

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 ($p<0,001$).

Cea mai mare pondere (în expresie procentuală) a rezultatelor concludent pozitive la antigenii streptococici a fost identificată în lotul II PR (concludent mai mare decât în lotul I și I PR, $p<0,001$), iar cea mai mică în lotul I (concludent mai mare decât în loturile I PR, II și II PR, (de la $p<0,05$ până la $p<0,001$ în funcție de perechea de loturi comparată).

Nivelul sensibilizării limfocitelor T la antigenii pneumococici a fost cel mai crescut la copiii din loturile I PR și II PR. S-a observat o diferență între indicii copiilor din loturile I și I PR ($p<0,05$) și indicii copiilor din loturile I și II de studiu ($p<0,01$) și, de asemenea, între indicii copiilor din loturile II și II PR ($p<0,01$).

Ponderea (în expresie procentuală) cea mai mare a rezultatelor pozitive la antigenii pneumococici a fost în loturile I PR și II PR, comparativ cu loturile I și II ($p<0,01$).

Nivelul sensibilizării limfocitelor T la antigenii stafilococici, de asemenea, a fost cel mai înalt la copiii din loturile I și I PR, iar la copiii loturilor II și II PR – cel mai scăzut. Diferențele au fost între indicii din loturile I și II ($p<0,001$) și din loturile I PR și II PR ($p<0,01$).

Ponderea (în expresie procentuală) cea mai mare la antigenii stafilococici a fost în loturile I și I PR (mai mare decât în lotul II, în ambele cazuri $p<0,001$). În loturile I și I PR ponderea (în expresie procentuală) rezultatelor pozitive la antigenii stafilococici a fost mai mare comparativ cu lotul II PR de studiu ($p<0,001$).

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 ($p<0,001$) (Tabelul 3.20).

Tabelul 3.20. Nivelurile indicilor cantitativi și funcționali ai limfocitelor T în loturile de studiu

Indicii	Lotul I n = 81	Lotul I PR n = 39	Lotul II n = 331	Lotul II PR n = 13
Limfocite (%)	30,7±0,59	25,2±0,69○	34,9±0,24■	28,4±0,56●□
TTBL-PHA (%)	62,0±0,46	60,1±0,38○	66,4±0,25■	63,7±0,42●□
CD3 (%)	63,4±0,54	59,6±0,47○	66,6±0,30■	61,0±0,61●
CD4 (%)	41,7±0,54	40,8±0,35	42,6±0,230	41,6±0,57
CD8 (%)	21,3±0,43	22,8±0,46○	21,2±0,19	18,9±0,42●□

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

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 cea 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 ($p<0,001$) (Tabelul 3.21).

Tabelul 3.21. 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

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 ($p<0,001$).

Conform conceptelor contemporane, citokinelor li se atribuie un rol crucial în asigurarea funcționării sistemului imunitar. Acestea formează un sistem unic de reglare a răspunsului imun și procesului inflamator. În Tabelul 3.22 sunt redată titrelor unor citokine în loturile de studiu.

Tabelul 3.22. Titrele unor citokine în loturile de studiu

Indicii	Lotul I n = 81	Lotul I PR n = 39	Lotul II n = 331	Lotul II PR n = 13
TNF- α (pg/ml)	2,9±0,29	4,1±0,31○	1,9±0,10■	1,4±0,15●□
IL-8 (pg/ml)	204±20,8	277±36,9	150±13,3■	139±51,1□
IL-1 β (ng/ml)	159±16,5	179±27,7	132±12,2	105±25,8
IL-4 (pg/ml)	20,8±2,93	5,4±0,48○	8,0±0,63■	2,4±1,51

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

Astfel, 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 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 din lotul II, comparativ cu lotul I ($p<0,05$).

Citokina IL-1 β , unul dintre principalii mediatori responsabili de dezvoltarea factorilor preimuni de protecție, a avut cel mai înalt titru în lotul I PR, ceva 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 ($p<0,01$).

Așadar, rezultatele obținute în acest subcapitol permit a deduce următoarele concluzii:

1. Formula leucocitară prezintă, în caz de amigdalită cronică, o tulburare pronunțată a elementelor sale - o deviere „spre stânga” (determinată de creșterea nivelurilor leucocitelor și neutrofilelor segmentate și nesegmentate) mai pronunțată la copiii cu amigdalită cronică decompensată complicată cu diferite forme ale patologiei reumatoide și mai puțin expresivă la copiii cu amigdalită cronică compensată. În celelalte cazuri aceste devieri poartă un caracter intermediar.
2. Creșterea nivelurilor CIC cu diferită masă moleculară (PEG-2,5 %, 4,2 % și 8,0 %) demonstrează instalarea unei intoxicații endogene (endotoxemii) în diverse forme de amigdalită cronică, în special în formele mai grave: amigdalita cronică decompensată complicată cu patologie reumatoidă sau amigdalită cronică compensată cu suspecție de trecere în forma decompensată asociată cu patologie reumatoidă.
3. Indicii rezistenței preimune (CD16, AHTC, AN, VSH și indicii fagocitozei) se modifică în funcție de forma amigdalitei: indicii preimuni sunt cei mai afectați la copii cu amigdalită cronică decompensată complicată cu diverse forme ale patologiei reumatoide, mai puțin la copiii cu amigdalită cronică compensată.
4. În amigdalita cronică au loc modificări a indicilor reacțiilor alergice și autoimune ale organismului copiilor (prin creșterea titrelor eozinofilelor, Ig E, ANAcombi). Creșterea în intensitate a reacțiilor alergice și autoimune la copiii cu amigdalită cronică poate servi în calitate de indice prognostic pentru instalarea patologiei reumatoide.
5. Nivelurile crescute ale ASL-O, PCR și FR confirmă etiologia procesului patologic, specific amigdalitei cronice cu sau fără complicații reumatoide.

6. Sensibilizarea celulară specifică, cu niveluri înalte în testul TTBL+PHA, la antigenii streptococici, pneumococici și stafilococici demonstrează prevalența la copiii cu amigdalită cronică decompensată a stării de polisensibilizare pronunțată.
7. Cele mai înalte niveluri ale limfocitelor CD3 și CD4 și respectiv, cea mai crescută activitate funcțională a limfocitelor T, se determină în amigdalita cronică compensată, iar cele mai mici, și respectiv, cea mai scăzută activitate funcțională a limfocitelor T în amigdalita cronică decompensată complicată cu patologie reumatoidă, tablou caracteristic unui proces cronic de durată.
8. Nivelurile limfocitelor CD20, precum și funcția lor (producția de IgG, IgA și IgM), sunt cele mai dereglate în amigdalita cronică decompensată complicată cu patologie reumatoidă.
9. Titrele cele mai înalte ale citokinelor proinflamatoare TNF- α , IL-8, IL-1 β se determină în amigdalita cronică decompensată complicată cu patologie reumatoidă, iar cele ale citokinei antiinflamatoare IL-4 în amigdalita cronică decompensată. În amigdalita cronică compensată titrele tuturor celor 4 citokine analizate sunt mai mari decât cele determinate la copiii cu amigdalită cronică compensată cu suspecție de trecere în forma decompensată asociată cu patologie reumatoidă.

Prin urmare, indicii reactivității imune și rezistenței preimune se modifică în funcție de forma amigdalitei cronice, și de faptul că aceasta este complicată sau nu cu patologie reumatoidă. Indicii imuni și preimuni sunt cei mai dereglați la copiii cu amigdalită cronică decompensată complicată prin patologie reumatoidă și mai puțin afectați la copiii cu amigdalită cronică compensată.

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 [234].

Reieșind din cele expuse, prezintă interes analiza stării reactivității imune și rezistenței preimune în funcție de perioada de vârstă la copii cu diverse forme de amigdalită cronică.

Scopul cercetării, rezultatele, analiza și concluziile asupra căreia sunt expuse în acest compartiment a fost de a analiza modificările unor indici ai reactivității imune și rezistenței preimune la copiii cu diverse forme de amigdalită cronică în funcție de vârsta lor.

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 grupă 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.

Cel mai scăzut nivel al leucocitelor (Tabelul 3.23) s-a înregistrat la copiii cei mai mici (1-5 ani). Crescând treptat și constant, acest indice a atins veridicitatea statistic autentică la adolescenți și tineri (15-18 ani). Între grupele I și III, I și IV, II și III și II și IV diferențele au fost statistic veridice (de la $p < 0,01$ la $p < 0,001$ în funcție de perechile de grupe comparate). Diferențele dintre copiii bolnavi și cei sănătoși după nivelurile leucocitelor în grupele I și II au fost statistic neconcludente, iar în grupele III și IV diferențele au fost statistic autentice ($p < 0,001$ în ambele cazuri).

Tabelul 3.23. Nivelurile leucocitelor și neutrofilelor 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
Leucocite($10^9/l$)	bolnavi	8,7±0,12	8,7±0,13◇	9,5±0,17●□	9,7±0,17■
	sănătoși	9,2±0,28	8,4±0,30◇	7,4±0,32*	6,2±0,20*
N. segmentate (%)	bolnavi	54,6 ±0,29	57,3±0,30○◇	60,3±0,29●□	61,2±0,27■◆
	sănătoși	35,9±1,29*	43,8±0,88*	55,1±1,49*	58,8±0,64*
N. nesegmentate (%)	bolnavi	0,8±0,11	1,1±0,11◇	2,0±0,20●□	2,5±0,17■
	sănătoși	2,8±0,26*	1,8±0,21*	1,0±0,22*	0,2±0,09

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 neutrofilelor segmentate l-au avut tot cei mai mici copii – din grupa I (1-5 ani). Acest indice a crescut treptat și constant, atingând cel mai înalt nivel la adolescenți și tineri – grupa IV. Între toate grupele de studiu au fost stabilite diferențe de diferite niveluri: de la $p < 0,05$ până la $p < 0,001$ în funcție de perechile de grupe comparate. De asemenea, în toate grupele nivelurile neutrofilelor segmentate au fost mai mari la copiii bolnavi, comparativ cu cei sănătoși (de la $p < 0,01$ până la $p < 0,001$ în funcție de perechile de grupe comparate).

Un tablou similar a fost caracteristic și pentru neutrofilele nesegmentate. Acestea au avut cel mai scăzut nivel la copiii din grupa I (1-5 ani), majorându-se constant și treptat de la o categorie de vârstă la alta, atingând nivelul cel mai înalt la adolescenții și tinerii din grupa IV (15-18 ani). Diferențele au fost între grupele de studiu: I și III, I și IV, II și III și II și IV ($p < 0,001$ în toate cazurile). În grupele I și II nivelurile neutrofilelor nesegmentate au fost mai mari la copiii sănătoși comparativ cu cei bolnavi, iar în grupele III și IV din contra - la copiii bolnavi a fost mai crescut, decât la cei sănătoși (de la $p < 0,05$ până la $p < 0,001$ în funcție de perechile de grupe comparate).

În ceea ce privește formula leucocitară, analiza a demonstrat cele mai pronunțate tulburări - o deplasare a componentelor ei spre „stânga” prin creșterea nivelurilor leucocitelor, neutrofilelor segmentate și nesegmentate, la copiii cu vârstă mai mare (grupele III și IV).

În caz de deplasare spre „stânga” a formulei leucocitare, la copiii cu patologie infecțioasă se poate instala starea de endotoxemie. De aceea, la copiii din grupele de studiu am analizat nivelurile CIC cu diferită masă moleculară (Tabelul 3.24).

Tabelul 3.24. 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*

Cel mai scăzut nivel al CIC cu masă moleculară mare (PEG-2,5 %) și cu cea mai redusă toxicitate, l-au avut copiii cei mai mici (1-5 ani). Acest indice a crescut treptat și constant de la o categorie de vârstă la alta, înregistrând valori maxime la adolescenții și tinerii de 15-18 ani. Diferențele au între grupele de studiu I și III, I și IV, II și III și II și IV ($p < 0,001$ în toate cazurile). În toate grupele de studiu, nivelurile CIC (PEG-2,5 %) au fost mai mari la copiii bolnavi, comparativ cu cei sănătoși (de la $p < 0,01$ până la $p < 0,001$ în funcție de perechile de grupe comparate).

Nivelul CIC (PEG-4,2 %) cu masă moleculară medie și toxicitate moderată, de asemenea, a fost cel mai scăzut la copiii cei mai mici incluși în studiu – 1-5 ani. Crescând constant și treptat de la o grupă la alta, nivelul CIC (PEG-4,2 %) a atins cote maxime la copiii cei mai mari incluși

în studiu – 15-18 ani. Diferențele au fost între grupele: I și III, I și IV, II și III și II și IV (de la $p<0,05$ până la $p<0,001$ în funcție de perechile de grupe comparate). În toate grupele, CIC (PEG-4,2 %) au avut niveluri mai mari la copiii bolnavi, comparativ cu cei sănătoși (de la $p<0,01$ până la $p<0,001$ în funcție de perechile de grupe comparate).

Nivelul CIC (PEG-8,0 %) cu masă moleculară mică și cele mai toxice, a fost cel mai scăzut, de asemenea, la copiii cu vârsta cea mai mică - 1-5 ani, iar maxim la adolescenții și tinerii de 15-18 ani. Diferențele au fost între grupele: I și II, I și III, I și IV, II și III și II și IV (de la $p<0,05$ până la $p<0,001$ în funcție de perechile de grupe comparate). Nivelurile CIC (PEG-8,0 %) au fost mai mari la copiii bolnavi, comparativ cu cei sănătoși (de la $p<0,01$ până la $p<0,001$ în funcție de perechile de grupe comparate).

La analiza nivelurilor unor indici ai rezistenței preimune la copiii din grupele de studiu am evidențiat următoarele particularități (Tabelul 3.25).

În sângele nou-născuților nivelul killerilor naturali (limfocitele CD16) este considerabil mai mic decât la maturi. Killerii naturali din sângele copiilor se disting prin activitate citotoxică și secretorie scăzută. Printre copiii incluși în acest 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 $p<0,001$ în funcție de perechile de grupe comparate), 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 ($p<0,01$).

Tabelul 3.25. Nivelurile unor indici ai rezistenței preimune 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
CD16 (%)	bolnavi	15,6±0,32	15,1±0,31◇	14,2±0,34●	13,4±0,22■◆
	sănătoși	15,1±0,49	15,2±0,37	15,3±0,66	16,1±0,59*
AHTC (CH ₅₀)	bolnavi	52,4±0,46○	49,4±0,48	49,5±0,53●	48,9±0,42■
	sănătoși	51,1±1,11	59,9±1,06*	64,2±1,10*	70,4±1,52*
AN (ln. titrului)	bolnavi	2,2±0,04○	2,0±0,05◇	1,9±0,06●	1,8±0,06■
	sănătoși	2,5±0,09*	2,4±0,10*	2,3±0,12*	2,2±0,08*
VSH (mm/oră)	bolnavi	6,8±0,36○	8,8±0,47□◇	11,2±0,69●	11,3±0,57■
	sănătoși	4,3±0,35*	4,6±0,34*	4,0±0,35*	3,6±0,29*

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 scăzute ale componentelor de bază a sistemului complementului la copii este cauza activității auxiliare serice în fagocitoză. Numai către anul doi de viață se maturizează

definitiv producția de componente ale complementului. 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. Între grupe nu au fost stabilite diferențe statistic autentice după acest indice. 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.

Pentru AN s-a observat același tablou. Cel mai mare nivel al anticorpilor normali l-au avut copiii din grupa I (1-5 ani), iar cele mai mici niveluri le-au avut copiii din grupele III și IV (diferențele între loturile I și II, I și III, I și IV, veridice la nivelul de la $p < 0,05$ până la $p < 0,001$ în funcție de perechile de grupe comparate). Nivelurile AN la copiii sănătoși 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.

Cea mai mare VSH s-a înregistrat la copiii din grupa IV, iar cea mai mică – la cei din grupa I, diferențele fiind la nivelurile de la $p < 0,05$ până la $p < 0,001$ (în funcție de perechile de grupe comparate). 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.

Cele mai înalte valori ale testului NBT s-au înregistrat la copiii de vârstă cea mai mică (grupele I și II) (Tabelul 3.26).

Tabelul 3.26. Nivelurile unor indici ai fagocitozei (testul NBT, NF și IF) 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
Testul NBT (un. conv.)	bolnavi sănătoși	0,12±0,001 0,11±0,002*	0,12±0,002 0,11±0,002*	0,11±0,002●□ 0,12±0,002*	0,11±0,002■◇ 0,12±0,003*
NF (%)	bolnavi sănătoși	77,7±0,49 65,2±0,60*	75,9±0,86 68,2±0,88*	71,7±0,93●□ 75,0±0,97*	73,0±0,68■◇ 83,7±0,59*
IF (un. conv.)	bolnavi sănătoși	4,8±0,08 3,3±0,08*	4,5±0,10 4,1±0,07*	4,0±0,13●□ 4,5±0,16*	4,0±0,11■◇ 4,9±0,10*

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

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 între grupele I și III, I și IV, II și III și II și IV au fost la nivelul $p < 0,001$. Diferențele pentru nivelurile valorice ale testului NBT între copiii sănătoși și cei bolnavi, de asemenea, 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 grupele I și III, I și IV, II și III și III și IV au fost la nivelul de la $p < 0,01$ până la $p < 0,001$ în funcție de perechile de grupe comparate. 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 grupele I și III, I și IV, II și III și II și IV au fost la nivelul de la $p < 0,01$ până la $p < 0,001$ în funcție de perechile de grupe comparate. 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.

Analiza unor indici ai alergiei în grupele de studiu (Tabelul 3.27) a evidențiat aproximativ același niveluri ale eozinofilelor și bazofilelor. Nu au fost stabilite diferențe între nivelurile eozinofilelor și bazofilelor la copiii bolnavi și cei sănătoși (cu excepția conținutului bazofilelor în grupa IV, $p < 0,05$).

Tabelul 3.27. Nivelurile unor indici ai reacțiilor alergice și autoimune 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
Eozinofile (%)	bolnavi sănătoși	2,2±0,12 2,1±0,23	2,4±0,16 2,2±0,17	2,2±0,21 1,9±0,20	2,3±0,21 1,4±0,13
Bazofile (%)	bolnavi sănătoși	0,5±0,04 0,4±0,09	0,5±0,04 0,4±0,08	0,6±0,06 0,4±0,10	0,4±0,05 0,7±0,13*
IgE (UI/ml)	bolnavi sănătoși	43±6,3 9,1±0,47*	69±8,9○ 9,5±0,46*	60±9,9 9,6±0,69*	63±9,0 8,7±0,59*
CD4/CD8 (un. conv.)	bolnavi sănătoși	2,0±0,02 1,8±0,03*	2,1±0,04○ 1,8±0,04*	2,1±0,04 1,8±0,05*	2,1±0,03 1,8±0,05*
ANAcambi (un. conv.)	bolnavi sănătoși	0,9±0,04 0,5±0,04*	1,1±0,07○ 0,6±0,04*	1,1±0,09 0,7±0,05*	1,3±0,06■ 0,8±0,07*

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 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 grupe I și II). Totodată, în toate grupele de studiu indicii 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).

ANAcambi 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. Datele sunt statistic veridice între grupele I și II ($p < 0,05$) și între grupele II și IV ($p < 0,001$). ANAcambi 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 (Tabelul 3.28). Treptat acest indice a crescut veridic constant de la o categorie de vârstă la alta, atingând nivelul cel mai înalt la copiii mai mari. Diferențele statistic veridice între grupele I și II, I și III și I și IV la nivelul $p < 0,001$ în toate cazurile. 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 3.28. 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

PCR în grupele de studiu s-a caracterizat prin următoarele schimbări. 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. Diferențele între loturile I și III și între I și IV la nivelul $p < 0,01$. 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, datele deosebindu-se între grupele I și III, I și IV, II și III și II și IV ($p < 0,001$ în toate grupele). 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. La copiii de vârstă mai mică diferențe între grupe nu s-au stabilit.

Conform datelor din Tabelul 3.29, sensibilizarea la antigenii streptococici 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) (diferențe statistic veridice între grupele I și II, I și III, II și III și II și IV de la $p < 0,05$ până la $p < 0,001$, în funcție de perechile de grupe comparate). 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 3.29. 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

Sensibilizarea celulară specifică la antigenii stafilococici a fost mai redusă la copiii mai mici, crescând cu înaintarea în vârstă și atingând cele mai înalte niveluri la copiii mai mari (diferențele statistic veridice între grupele I și II, I și III, II și III și II și IV de la $p < 0,05$ până la $p < 0,001$, în funcție de perechile de grupe comparate). Același tablou a fost consemnat și pentru copiii sănătoși din grupele de studiu: sensibilizarea celulară specifică la antigenii stafilococici este mai slab exprimată la copiii mai mici și atinge nivelurile cele mai mari la copiii cu vârstă

cea mai mare (diferențele între grupele I și II la nivelul $p<0,001$). Datele sensibilizării limfocitelor T la antigenii stafilococici 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).

Tabloul s-a confirmat și pentru sensibilizarea celulară specifică a organismului copiilor incluși în studiu la antigenii pneumococici. Mai slab exprimată la copiii cei mai mici, sensibilizarea limfocitelor T la acești antigeni s-a intensificat, treptat de la o categorie de vârstă la alta, cotele maxime fiind atinse la copiii cei mai mari (diferențele între grupele: I și II, I și III, II și III și II și IV de la $p<0,05$ până la $p<0,001$, în funcție de perechile de grupe comparate). La copiii sănătoși s-a stabilit aceeași dinamică pentru sensibilizarea limfocitelor T la antigenii pneumococici: cele mai mici niveluri au fost înregistrate la cei mai mici copii, iar cele mai înalte la copiii cei mai mari. Diferențele sensibilizării limfocitelor T la antigenii pneumococi între copiii sănătoși și cei bolnavi, în fiecare din grupele studiate, au fost statistic veridice ($p<0,001$, în funcție de perechile de grupe comparate).

Cele mai înalte niveluri ale limfocitelor T s-au determinat la copiii de vârstă mai mică (Tabelul 3.30). De la o categorie de vârstă la alta nivelurile limfocitelor T au scăzut constant, cel mai scăzute niveluri înregistrându-se la copiii mai mari (diferențele între grupe statistic la nivelul de la $p<0,05$ până la $p<0,001$ în funcție de perechile de grupe comparate).

Tabelul 3.30. 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	36,9±0,32	33,6±0,32○◇	29,9±0,44●□	28,4±0,42■◆
	sănătoși	50,7±1,07*	44,9±0,84*	35,2±1,32*	34,5±0,64*
TTBL+PHA (%)	bolnavi	66,0±0,33	60,0±0,45	63,2±0,47●□	63,1±0,43■◇
	sănătoși	70,1±0,58*	73,8±0,59*	74,8±0,90*	76,8±0,84*
CD3 (%)	bolnavi	66,3±0,43	66,7±0,46	63,0±0,56●□	63,2±0,50■◇
	sănătoși	64,8±0,83	70,8±0,41*	72,3±0,56*	73,3±0,73*
CD4 (%)	bolnavi	41,9±0,34	42,6±0,41	42,2±0,37	42,2±0,35
	sănătoși	42,9±0,42	45,2±0,49*	44,7±0,86*	42,7±0,69
CD8 (%)	bolnavi	21,1±0,21	20,8±0,29	21,1±0,42	20,8±0,36
	sănătoși	24,2±0,45*	24,9±0,49*	24,8±0,95*	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

Nivelurile limfocitelor T la copiii sănătoși, de asemenea, au fost cele mai înalte la copiii mai mici. Cu înaintarea în vârstă, acestea s-au micșorat până la cel mai scăzut nivel, determinat

la copiii mai mari (diferențele între grupele I și IV la nivelul $p < 0,001$). Nivelurile limfocitelor T la copiii sănătoși și cei bolnavi s-au deosebit în toate grupele de studiu (de la $p < 0,01$ până la $p < 0,001$, în funcție de perechile de grupe comparate).

Activitatea funcțională a limfocitelor T (TTBL+PHA), de asemenea, a fost cea mai înaltă la copiii cu vârsta cea mai mică. De la grupă la grupă aceasta a descrescut (diferențele între grupele I și II, I și III, II și III și II și IV de la $p < 0,05$ până la $p < 0,001$ în funcție de perechile de grupe comparate). Tabloul este similar cu cel observat în cazul copiilor sănătoși implicați în acest studiu: activitatea funcțională a limfocitelor T a fost cea mai crescută la copiii mai mici, iar cea mai scăzută la copiii cei mai mari (diferențele între grupele I și IV la nivelul $p < 0,001$). TTBL+PHA între copiii sănătoși și cei bolnavi s-au deosebit în toate loturile de studiu ($p < 0,001$ în toate cazurile).

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 (diferențele între grupele I și II, I și III, II și III și II și IV de la $p < 0,05$ până la $p < 0,001$, în funcție de perechile de grupe comparate). 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 (diferențele între grupele I și IV la nivelul $p < 0,001$). 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 (Tabelul 3.31).

Nivelurile limfocitelor CD20 au crescut treptat de la grupă la grupă, nivelurile cele mai ridicate fiind stabilite la categoria de vârstă cea mai mare (datele s-au deosebit între loturile I și II, I și III, II și III și II și IV la nivelul $p < 0,001$, în funcție de perechile de grupe comparate). Pentru copiii sănătoși, nivelurile limfocitelor CD20 la fel au fost cele mai scăzute la copiii mai

mici, crescând treptat de la o categorie de vârstă la alta și atingând nivelurile cele mai înalte la copiii sănătoși de vârstă cea mai mare (datele între grupele I și IV s-au deosebit la nivelul $p<0,001$). Nivelurile limfocitelor CD20 la copiii sănătoși și cei bolnavi s-au deosebit în toate grupele de studiu ($p<0,001$ în toate cazurile).

Tabelul 3.31. Nivelurile indicilor cantitativi și funcționali ai limfocitelor CD20 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
CD20 (%)	bolnavi sănătoși	9,1±0,23 7,3±0,25*	9,6±0,25 7,7±0,22*	11,1±0,38●□ 8,0±0,26*	11,4±0,27■◇ 9,2±0,27*
IgG (g/l)	bolnavi sănătoși	10,2±0,15 9,5±0,28*	11,9±0,28○ 9,7±0,33*	14,4±0,42●□◆ 10,1±0,42*	16,4±0,37■◇ 13,6±0,76*
IgA (g/l)	bolnavi sănătoși	1,1±0,04 0,9±0,03*	1,6±0,06○ 1,0±0,03*	1,8±0,09●□◆ 1,2±0,04*	2,1±0,08■◇ 1,4±0,07*
IgM (g/l)	bolnavi sănătoși	1,2±0,03 0,9±0,02*	1,2±0,04 1,0±0,03*	1,5±0,05●□ 1,1±0,03*	1,6±0,05■◇ 1,2±0,06*

*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*

IgG a avut cele mai scăzute niveluri la copiii mai mici, crescând treptat de la o categorie de vârstă la alta (datele între grupele de studiu s-au deosebit la nivelul $p<0,001$, în toate cazurile). La copiii sănătoși, indicele dat, de asemenea, a crescut treptat, atingând nivelul maxim la copiii cu vârstă cea mai mare (între grupele I și IV diferențele au fost la nivelul $p<0,001$). 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 funcție de perechile de grupe comparate).

În mod analog au crescut treptat nivelurile IgA - de la copiii cei mai mici la cei mai mari incluși în studiu (diferențele între grupe la nivelul de la $p<0,05$ până la $p<0,001$, în funcție de perechile de grupe comparate). 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).

Același tablou s-a observat și în cazul IgM. 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 (datele s-au deosebit statistic veridic între grupele I și II, I și III, II și III și II și IV, $p<0,001$ în toate grupele). 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 (diferențele între

grupele I și IV la nivelul $p<0,001$). Nivelurile IgM între copiii sănătoși și cei bolnavi s-au deosebit în toate grupele de studiu ($p<0,001$ în toate cazurile analizate).

Prezintă interes, de asemenea, titrele unor citokine în amigdalita cronică în funcție de vârsta copiilor bolnavi. Conform datelor obținute, în cazul copiilor bolnavi titrele cele mai scăzute ale TNF- α le-au avut copiii de vârsta cea mai mică, iar cele mai crescute copiii de vârsta cea mai mare (de la $p<0,05$ până la $p<0,001$, în funcție de perechile de grupe comparate, cu excepția grupelor II și III). La copiii sănătoși, titrele TNF- α , de asemenea, au fost cele mai scăzute la copiii de vârsta cea mai mică și cele mai crescute la cei de vârsta cea mai mare ($p<0,001$). Titrele TNF- α la copiii sănătoși și la cei bolnavi s-au deosebit în toate grupele de studiu ($p<0,001$) (Tabelul 3.32).

Cele mai scăzute titre al IL-8 le-au avut copiii bolnavi de vârsta cea mai mică. Treptat, de la o grupă la alta, acest indice a crescut constant (datele s-au deosebit între loturile I și II, I și III, II și III și II și IV de la $p<0,05$ până la $p<0,01$, în funcție de perechile de grupe comparate). 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 (diferențele între grupele I și IV la nivelul $p<0,01$). Titrele IL-8 la copiii sănătoși și cei bolnavi s-au deosebit în toate grupele de studiu ($p<0,001$ în toate cazurile analizate).

Tabelul 3.32. Titrele unor citokine 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
TNF- α (pg/ml)	bolnavi sănătoși	1,5 $\pm$ 0,12 0,5 $\pm$ 0,21*	2,1 $\pm$ 0,17○ 0,7 $\pm$ 0,16*	2,6 $\pm$ 0,27●◆ 0,8 $\pm$ 0,24*	3,6 $\pm$ 0,43■◇ 0,9 $\pm$ 0,24*
IL-8 (pg/ml)	bolnavi sănătoși	120 $\pm$ 17,6 17,9 $\pm$ 2,99*	160 $\pm$ 15,9 20,5 $\pm$ 2,61*	197 $\pm$ 1=32,4● 23,7 $\pm$ 3,05*	249 $\pm$ 33,6■◇ 32,3 $\pm$ 3,14*
IL-1 β (ng/ml)	bolnavi sănătoși	109 $\pm$ 15,6 1,1 $\pm$ 0,19*	135 $\pm$ 17,5 1,3 $\pm$ 0,12*	161 $\pm$ 21,8 1,5 $\pm$ 0,15*	194 $\pm$ 29,7■ 1,6 $\pm$ 0,13*
IL-4 (pg/ml)	bolnavi sănătoși	9,1 $\pm$ 1,02 4,0 $\pm$ 0,39*	11,0 $\pm$ 2,27 4,6 $\pm$ 0,37*	14,2 $\pm$ 2,33 5,1 $\pm$ 0,59*	15,7 $\pm$ 2,28■ 5,8 $\pm$ 0,41*

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

Titrele IL-1 β (cele mai scăzute la copiii cei mai mici incluși în studiu) de asemenea s-au majorat treptat, de la o grupă la alta (datele între grupele I și IV s-au deosebit la nivelul $p<0,05$). În mod analog s-au modificat, în funcție de vârstă, titrele IL-1 β la copiii sănătoși: cele mai mic titre – la copiii de vârsta cea mai mică, iar cele mai crescute – la copiii de vârsta cea mai mare

(datele s-au deosebit între grupele I și IV la nivelul $p < 0,05$). Titrele IL-1 β 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 (datele între grupele I și IV de studiu s-au deosebit la nivelul $p < 0,05$). Printre copiii sănătoși, titrele IL-4 au fost cele mai scăzute la copiii de cea mai mică vârstă, atingând maximele la copiii sănătoși de cea mai mare vârstă (datele s-au deosebit între grupele I și IV de studiu la nivelul $p < 0,05$). Titrele IL-4 la copiii sănătoși și cei bolnavi s-au deosebit în toate grupele de studiu ($p < 0,001$ în toate cazurile analizate).

Așadar, rezultatele analizei modificării unor indici ai reactivității imune și rezistenței preimune la copiii cu diverse forme de amigdalită cronică în funcție de vârstă, expuse în acest subcapitol, permit a trage următoarele concluzii:

1. Copiii de vârstă foarte mică reacționează la procesul inflamator prin creșterea nivelului neutrofilelor segmentate și reducerea nivelurilor leucocitelor și neutrofilelor nesegmentate, iar copiii de vârstă mare - prin creșterea atât a nivelului leucocitelor, cât și a nivelurilor neutrofilelor segmentate și nesegmentate, deplasarea formulei leucocitare „spre stânga”.
2. Pentru copiii cu diferite forme de amigdalită cronică sunt caracteristice niveluri ridicate ale complexelor imune circulante cu diferite mase moleculare și toxicitate care continuă să crească cu înaintarea copilului în vârstă. Fenomenul dat poate fi explicat prin susceptibilitatea înaltă a organismului lor la infecțiile bacteriene și virale din cauza imperfecțiunii principalelor mecanisme de apărare nespecifică împotriva bacteriilor și virusurilor.
3. Cele mai accentuate modificări ale indicilor rezistenței preimune (micșorarea numerică CD16, AHTC și creșterea AN, VSH) se înregistrează la copiii de vârstă mai mare (11-18 ani), la copiii de vârstă mai mică (1- 10 ani) acestea fiind neesențiale.
4. Pentru copiii de vârstă mai mică (1-10 ani) este caracteristică activarea indicilor fagocitozei (numărul fagocitar (NF), indicele fagocitar și (IF) și valorile testului NBT), iar pentru copiii de vârstă mai mare (11-18 ani) din contra, suprimarea acestora, ceea ce și explică pragul înalt de sensibilitate al acestor copii la infecțiile bacteriene și virale.
5. După nivelurile IgE, indicelui de imunoreglare CD4/CD8 și ale autoanticorpilor ANAcombi, reacțiile alergice sunt mai puternic exprimate la copiii de vârstă mai mică, iar reacțiile autoimune la copiii de vârstă mai mare.
6. ASL-O, PCR și FR la copiii cu diverse forme de amigdalită cronică se caracterizează prin schimbări unidirecționale în raport cu vârsta copilului. Cele mai scăzute niveluri ale ASL-O, PCR, FR sunt identificate la copiii de vârstă mai mică (1-10 ani). Treptat acestea cresc

veridic constant, de la o categorie de vârstă la alta, și ating cotele maxime la copiii mai mari (11-18 ani). Această stare de lucruri la fel se poate explica prin imperfecțiunea la copiii de vârstă mai mică a mecanismelor apărării nespecifice împotriva bacteriilor patogene și virusurilor. Cu vârsta, sistemul imunitar începe să funcționeze mai activ și mai calitativ, prin ce pot fi explicate nivelurile înalte ale ASL-O, PCR și FR la copiii de vârste mai mari.

7. Sensibilizarea celulară specifică la antigenii bacterieni (streptococi, stafilococi și pneumococi) este mai puțin exprimată la copiii de vârste mai mici. Crescând treptat, de la o categorie de vârstă la alta, aceasta atinge nivelurile cele mai înalte la copiii mai mari. Nivelurile sensibilizării celulare specifice sunt cele mai exprimate la antigenii streptococici, mai puțin exprimate la antigenii stafilococici și cel mai puțin exprimate la antigenii pneumococici.
8. La copiii cu diverse forme de amigdalită cronică, numărul total al limfocitelor și al limfocitelor CD3, de regulă, descrește de la categoria de vârstă mai mică la categoria de vârstă mai mare. Activitatea funcțională a limfocitelor T în testul TTBL+PHA este cea mai crescută la copiii mai mici. Descrescând treptat de la o categorie de vârstă la alta, atinge nivelurile cele mai scăzute la copiii mai mari. Atât helperii (CD4), cât și supresorii (CD8) se caracterizează printr-o descreștere a nivelurilor lor la copiii bolnavi, în raport cu cei sănătoși.
9. La copiii cu diverse forme de amigdalită cronică, nivelurile limfocitelor B (CD20), de regulă, cresc de la categoria de vârstă mai mică la categoria de vârstă mai mare, atingând nivelurile maxime la categoria de vârstă cea mai mare. Activitatea funcțională a limfocitelor B, evaluată după nivelurile imunoglobulinelor din clasele G, A, M, de asemenea, este cel mai slab exprimată la copiii de vârstă cea mai mică. Crescând de la o categorie de vârstă la alta, activitatea funcțională a limfocitelor B devine cel mai puternic exprimată la copiii de vârstă cea mai mare.
10. Titrele citokinelor TNF- α , IL-8, IL-1 β , IL-4, atât în cazul copiilor bolnavi, cât și a celor sănătoși, sunt cele mai scăzute la categoria de vârstă cea mai mică. Cu înaintarea în vârstă, titrele citokinelor, atât la copiii sănătoși, cât și la cei bolnavi, cresc atingând valorile maxime la copiii cei mai mari. Valorile citokinelor studiate au fost statistic veridic mai înalte la copiii cu amigdalită cronică, comparativ cu cei sănătoși.

În încheiere, putem rezuma, că odată cu înaintarea în vârstă a copilului și maturizarea sistemului imunitar, indicii imuni și cei preimuni se modifică calitativ (funcțional), reflectând particularitățile fiecărei grupe de vârstă. Doar comparând indicii imuni și preimuni cu norma de

vârstă putem obține o caracteristică obiectivă a schimbărilor produse în evoluția diverselor forme de amigdalită cronică din fiecare grupă de vârstă.

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

Amigdalita cronică este o boală infecțioasă alergică, cu o durată de recidivare îndelungată, cu un proces de inflamare în adâncul amigdalelor palatine. Ca urmare, se dereglează ori se stopează funcția de apărare imună a acestui organ important.

Pe parcursul mai multor decenii, diagnosticul și tratamentul patologiei inflamatoare a amigdalelor palatine constituie o problemă stringentă, de o importanță medico-socială majoră. Aceasta se întâmplă nu doar din cauza creșterii numărului cazurilor de amigdalită cronică, dar și a trecerii tot mai frecvente a amigdalitei cronice compensate în faza de decompensare, în pofida aplicării în practică a noi metode de diagnostic și tratament.

Fiecare formă de migdalită cronică nu este stabilă pe parcursul vieții individului: forma compensată poate evolua în cea decompensată și invers. Problema clasificării amigdalitei cronice rămâne discutabilă și în prezent. Din această cauză, este destul de complicat să efectuezi o sinteză clinico-imunologică a amigdalitei cronice la copii și maturi [14].

Sistemul imunitar se dezvoltă la copii odată 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 [11]. În legătură cu acest fapt, este necesar la interpretarea rezultatelor cercetărilor imunologice, să reieșim din normele concrete ale categoriilor de vârstă, și nu din normele medii de vârstă.

Este cunoscută metoda de diagnostic a diferitor forme de amigdalită prin măsurarea spectrofotometrică a densității optice a oxihemoglobinei [216].

Una din metodele mai accesibile de diagnostic a amigdalitei cronice este metoda bazată pe determinarea conținutului imunoglobulinelor A, M, G în serul sanguin. Rezultatele obținute au demonstrat că majorarea nivelului acestor imunoglobuline în sânge duce la decompensarea procesului inflamator în amigdalele palatine [219].

Dezavantajul metodei spectrofotometrice de măsurare a densității optice a oxihemoglobinei constă în faptul că nu reflectă starea imunității generale a organismului, iar determinarea nivelului imunoglobulinelor A, M, G în serul sanguin reflectă numai rezistența nespecifică a organismului și nu reactivitatea imunologică specifică, care are o importanță mare în dezvoltarea amigdalitei cronice. Folosirea indicilor nespecifici ai imunității umorale nu se efectuează în funcție de categoriile de vârstă.

În contextul problemei nominalizate, ne-am propus drept **scop** elaborarea unei metode de diagnostic diferențiat al amigdalitei cronice compensate și decompensate care include evaluarea sensibilității celulare și umorale, ținând cont de normele de vârstă ale copiilor examinați.

Din lotul de bază au fost examinați 196 de copii cu amigdalită cronică, dintre care 155 cu amigdalită cronică compensată și 41 cu amigdalită cronică decompensată și 99 de copii sănătoși de vârste diferite.

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

$$ND = \frac{IIFA}{INACV} + \frac{IISB}{INSCV}, \quad (3.1)$$

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 în stabilirea indicilor imunologici umorali și celulari, și a devierilor lor de la normă în funcție de vârsta copilului. Aceasta ne va ajuta să stabilim mai precis forma amigdalitei cronice la copil [8].

În Tabelul 3.33 sunt reflectați indicii medii normali ai sensibilizării celulare și ai formării de anticorpi la antigenul streptococic în funcție de grupa de vârstă, iar în Tabelul 3.34, indicii nivelului diagnostic la copiii cu diferite forme de amigdalită cronică pe grupe de vârstă.

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.

Tabelul 3.33. Indicii medii normali ai sensibilizării celulare și ai formării de anticorpi la antigenul streptococic în funcție de grupa de vârstă

Grupe de vârstă (ani)	Sensibilizarea celulară la antigenul streptococic (INSCV), %	Formarea de anticorpi la antigenul streptococic (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 3.34. 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 continuare sunt expuse câteva cazuri clinice (exemple) de aplicare a metodei elaborate de noi la diagnosticarea exactă și operativă a formei de amigdalită cronică.

Caz clinic 1. Copilul TL, 5 ani, s-a adresat cu acuze la răceli frecvente – de 5-6 ori pe an, tuse uscată dimineața. Din această cauză nu frecventează regulat grădinița de copii. Ia antibiotice de 4-5 ori pe an. Angine în anamneză nu a avut. La examinare semne de IRVA lipsesc. Copilul este activ, pofta de mâncare păstrată. Tegumentele curate. Nodulii limfatici submandibulari la palpare de dimensiuni obișnuite cu mobilitate normală. Faringoscopic mucoasele curate, hipertrofia amigdalelor palatine de gr. I-II, în lacunele amigdalieni – mase cazeoase unice. Stâlpii anteriori amigdalieni hiperemiați. Respirația nazală liberă, fără eliminări patologice.

De la copil s-a prelevat sânge venos în două eprubete, în una s-a adăugat heparină. Apoi s-a apreciat prezența ASL-O (IIFA) și indicele sensibilizării celulare la antigenul streptococului

(IISB). IIFA la copilul dat a fost negativ (0), IISB 1,6 %. Din Tabelul 3.33, în corespundere cu vârsta copilului aflăm INACV - 5,12 un/ml și INSCV - 0,76 %. S-au executat calculele:

$$ND = \frac{IIFA}{INACV} + \frac{IISB}{INSCV} = \frac{0}{5,12} + \frac{1,6}{0,76} = 2,11$$

Conform rezultatelor s-a obținut valoarea pentru ND - 2,11. A fost stabilit diagnosticul de amigdalită cronică compensată, confirmat și de examenul clinic și obiectiv. Pacientului i s-a indicat tratament conservator (categoria de vârstă 1-5 ani, ND – 2,11).

Caz clinic 2. Copilul CN, 15 ani, s-a internat în Secția de Otorinolaringologie a SCR de copii „E. Coțaga” cu diagnosticul de amigdalită cronică decompensată. Recidive de angine, de 4-5 ori pe an, în ultimii 2-3 ani, manifestate prin febră înaltă, dureri în gât, oboseală, poftă scăzută de mâncare. A luat cure de antibioterapie de mai multe ori. La examinare tegumentele palide, curate. Nodulii submandibulari măriți în volum, puțin dureroși la palpare. Faringoscopic mucoasele faringelui curate, amigdalele palatine hipertrofiate, de gr. II, în lacune – mase cazeoase, stâlpii anteriori hiperemiați și edemați marginal. S-a confirmat diagnosticul de amigdalită cronică decompensată, recidive de angine.

De la copil s-a prelevat sânge venos în două eprubete, în una s-a adăugat heparină. Apoi s-a apreciat prezența ASL-O (IIFA) și indicele sensibilizării celulare la antigenul streptococului (IISB). IIFA – 300 un/ml, IISB - 4,8 %. INACV din Tabelul 3.33 în corespundere cu vârsta copilului - 14,5 un/ml, INSCV din Tabelul 3.33 în corespundere cu vârsta copilului - 1,93. S-au executat calculele:

$$ND = \frac{IIFA}{INACV} + \frac{IISB}{INSCV} = \frac{300}{14,5} + \frac{4,8}{1,93} = 23,2$$

Conform calculelor, valoarea ND - 23,2. S-a stabilit diagnosticul de amigdalită cronică decompensată, confirmat și prin examenul clinic și obiectiv. Copilului i s-a indicat tratament operator (categoria de vârstă 1-5 ani, ND – 23,2). Copilul a fost supus amigdalectomiei sub anestezie generală. Complicații postoperatorii nu au fost. A fost externat peste 2 zile.

Caz clinic 3. Copilul BM, 7 ani. De 3 ani se află la evidență la otorinolaringolog. Prima dată s-a adresat cu acuze la răceli dese – de 4-5 ori pe an, poftă scăzută de mâncare, tuse uscată dimineața. Frecventează grădinița de copii. Primește antibioterapie de 3-4 ori pe an. Angine în anamneză nu a avut. La examinare semne de IRVA lipsesc. Copilul este activ, pofta de mâncare păstrată. Tegumentele curate. Nodulii limfatici submandibulari la palpare ușor măriți cu mobilitate normală. Faringoscopic mucoasele curate, hipertrofie a amigdalelor palatine de gr.I-II, lacunele amigdalieni - fără mase cazeoase. Stâlpii anteriori amigdalieni hiperemiați. Respirația

nazală liberă, fără eliminări patologice. Copilului i s-a stabilit diagnosticul de amigdalită cronică compensată și i s-a indicat tratament conservator. În ultimii 2 ani starea copilului s-a agravat. În 2012 a suportat 3 angine lacunare, a apărut oboseală la efort fizic neînsemnat, a scăzut pofta de mâncare și a apărut miros din cavitatea bucală. În 2013 anginele s-au repetat, cu febră înaltă, semne de intoxicație. La examinare nodulii submandibulari măriți în volum, puțin dureroși la palpare. La faringoscopie amigdalele palatine hipertrofiate de gr. II, în lacune mase cazeoase, stâlpii anteriori hiperemiați, adezii între amigdale și stâlpii anteriori. Având în vedere acuzele, examenul obiectiv, ineficiența tratamentului conservator s-a stabilit diagnosticul de amigdalită cronică decompensată. Recidive de angină.

De la copil s-a prelevat sânge venos în două eprubete, în una s-a adăugat heparină. Apoi s-a apreciat prezența ASL-O (IIFA) și indicele sensibilizării celulare la antigenul streptococului (IISB). IIFA – 600 un/ml, IISB - 6,4%. Conform Tabelului 3.33, în corespundere cu vârsta copilului, INACV - 6,97 un/ml. INSCV - 0,89. S-au executat calculele:

$$ND = \frac{IIFA}{INACV} + \frac{IISB}{INSCV} = \frac{600}{6,97} + \frac{6,4}{0,89} = 93,3$$

În conformitate cu calculele, valoarea ND - 93,3, pacientului fiind stabilit diagnosticul de amigdalită cronică decompensată, confirmat și de examenul clinic și obiectiv. Copilul a fost programat pentru amigdalectomie (categoria de vârstă 6-10 ani, ND – 93,3).

Așadar, în baza rezultatelor studiului pe un lot de 99 copii sănătoși de vârste diferite și 196 copii cu amigdalită cronică a fost elaborată o metodă de diagnostic diferențiat al amigdalitei cronice compensate și decompensate. Metoda include evaluarea sensibilizării celulare și umorale, ținând cont de normele de vârstă la copii, cu determinarea criteriilor pentru fiecare categorie de vârstă. Aceste criterii permit depistarea precoce a bolnavilor cu amigdalită cronică cu risc înalt de agravare și corijarea la timp a programului terapeutic.

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 complexelor imune circulante (Tabelul 3.35) 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).

Tabelul 3.35. Nivelurile complexelor imune circulante ($M \pm m$) în loturile de studiu

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: Diferențe statistic semnificative: $\square$ – între sănătoși și bolnavi; $\circ$ – între loturile II și III; $\diamond$ – între loturile II și IV; $\bullet$ - între loturile III și IV

Concentrația complexelor imune circulante 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 semnificativ 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).

Nivelurile complexelor imune circulante cu masă moleculară mică (PEG-8 %) și cu toxicitate înaltă, la copiii loturilor II, III și IV au fost semnificativ 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.

În continuare sunt prezentate câteva cazuri clinice în calitate de exemple de aplicare a metodei elaborate.

Caz clinic 1. Bolnavul TV 14 ani. Diagnosticul - amigdalită cronică decompensată complicată cu artrită de reacție. În Tabelul 3.36 sunt redați indicii pentru cele trei fracții de complexe imune circulante și coeficientul total de toxicitate la acest bolnav.

Tabelul 3.36. Nivelurile complexelor imune circulante și coeficientul total de toxicitate la bolnavul TV, 14 ani, diagnosticul amigdalită cronică decompensată

Indicii	Copii sănătoși	Bolnavul TV	Raportul: bolnav/subiect sănătos
CIC (PEG-2,5%) (un. conv.)	7,0±0,74	28	4
CIC (PEG-4,2%) (un. conv.)	27,1±1,46	60	2,2
CIC (PEG-8,0%) (un. conv.)	134±8,3	499	3,72
CTT (un. conv.)	4,96	5,94	1,20

La bolnav, cantitatea CIC cu masă moleculară mare, medie și mică (PEG-2,5 % - 28; PEG-4,2% - 60; PEG-8,0% - 499) a fost cu mult mai mare decât la sănătoșii din aceeași grupă de vârstă (7,0; 27,1; 134). Coeficientul total de toxicitate (CTT) a fost, de asemenea, mai mare (la bolnav 5,94, la subiecții sănătoși 4,96) decât la copiii sănătoși din aceeași grupă de vârstă. Astfel s-a determinat la bolnav o *intoxicație endogenă foarte înaltă*.

Caz clinic 2. Bolnavul ȘA, 5 ani. Diagnosticul amigdalită cronică decompensată. În Tabelul 3.37 sunt redați indicii pentru cele trei fracții de complexe imune circulante și coeficientul total de toxicitate la acest bolnav.

Tabelul 3.37. Nivelurile complexelor imune circulante și coeficientul total de toxicitate la bolnavul ȘA, 5 ani, diagnosticul amigdalită cronică decompensată

Indicii	Copii sănătoși	Bolnavul ȘA	Raportul: bolnav/subiect sănătos
CIC (PEG-2,5%) (un. conv.)	3,5±0,27	8	2,29
CIC (PEG-4,2%) (un. conv.)	18,7±0,68	39	2,09
CIC (PEG-8,0%) (un. conv.)	86±2,55	145	1,69
CTT (un. conv.)	4,55	4,02	0,88

La bolnavul dat, cantitatea CIC cu masă moleculară mare, medie și mică (PEG-2,5 % - 8; PEG-4,2 % - 39; PEG-8,0 % - 145) a fost cu mult mai mare decât la sănătoșii din aceeași grupă de vârstă (3,5; 18,7; 86). Coeficientul total de toxicitate (CTT) nu a fost mărit (la bolnav 4,02, la subiecții sănătoși 4,55) comparativ cu copiii sănătoși din aceeași grupă de vârstă. Conform datelor obținute, bolnavul prezintă o *intoxicație endogenă medie*.

Caz clinic 3. Bolnavul ZN, 10 ani. Diagnosticul - amigdalită cronică decompensată. În Tabelul 3.38 sunt redați indicii pentru cele trei fracții de complexe imune circulante și coeficientul total de toxicitate la acest bolnav.

Tabelul 3.38. Nivelurile complexelor imune circulante și coeficientul total de toxicitate la bolnavul ZN, 10 ani, diagnosticul amigdalită cronică decompensată

Indicii	Copii sănătoși	Bolnavul ZN	Raportul: bolnav/subiect sănătos
CIC (PEG-2,5%) (un. conv.)	5,3±0,46	24	4,5
CIC (PEG-4,2%) (un. conv.)	23,9±0,91	21	0,9
CIC (PEG-8,0%) (un. conv.)	118±4,2	149	1,26
CTT (un. conv.)	4,88	3,74	0,77

La bolnavul dat, cantitatea CIC cu masă moleculară mare, medie și mică (PEG-2,5% - 24; PEG-4,2% - 21; PEG-8,0% - 149) a fost cu mult mai mare decât la sănătoșii din aceeași grupă de vârstă. CTT, de asemenea, nu a fost mai mare (la bolnav 3,74, la subiecții sănătoși 4,88) comparativ cu copiii sănătoși din aceeași grupă de vârstă. Prin urmare, bolnavul dat *prezintă o intoxicație endogenă mică*.

3.7. Concluzii la Capitolul 3

1. Streptococul β -hemolitic este principalul factor etiologic microbian ce favorizează decompensarea procesului cronic inflamator în amigdalele palatine, care este sensibil la diferite generații de cefalosporine și amoxicilină+acid clavulanic, precum și la penicilinele

semisintetice. În afară de acest fapt, în toate loturile de copii, pe suprafața amigdalelor palatine se constată un nivel înalt al prezenței 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 s-au determinat cele mai pronunțate devieri a componentelor formulei leucocitare, nivelurilor CIC cu diferită masă moleculară și a indicilor preimuni (CD16, AHTC, VSH, AN și indicii fagocitozei).
3. Creșterea în intensitate a reacțiilor imunopatologice poate servi drept indice prognostic a trecerii procesului patologic de la forma compensată de amigdalită la cea decompensată, iar creșterea titrului anticorpilor ca semn al instalării amigdalitei cronice decompensate, fapt confirmat prin nivelul înalt al anticorpilor la streptococul β -hemolitic de grup A, proteina C-reactivă și factorul reumatoid.
4. Cel mai scăzut nivel al limfocitelor CD3 și CD4, precum și cea mai redusă activitate a limfocitelor T, dereglare vădită a nivelului limfocitelor CD20 și, corespunzător, a funcției lor (producția de IgG, IgA și IgM), o afectare într-o măsură mai mare a titrelor citokinelor proinflamatoare TNF- α , IL-8 și IL-1 β , precum și a titrului citokinei antiinflamatoare IL-4 se determină la copiii cu amigdalită cronică decompensată și la cei cu amigdalită cronică compensată cu reacții pozitive la ASL-O, PCR și FR, ceea ce este caracteristic pentru un proces cronic inflamator de durată.
5. Cu înaintarea în vârstă a copilului și maturizarea sistemului imunitar, indicii imuni și cei preimuni se modifică calitativ (funcțional), reflectând particularitățile fiecărei grupe de vârstă. În caz de amigdalită cronică ei sunt cei mai dereglați la copiii mai maturi ce suferă de amigdalită cronică decompensată complicată cu patologie reumatoidă.
6. În cazul în care la copiii de 1-5 ani, indicele de deviere - ND este mai mare de 48,5 se diagnostichează amigdalită cronică decompensată, iar când este mai mic de această valoare - amigdalită cronică compensată. Dacă la copiii de 6-10 ani, ND este mai mare de 46,2 se diagnostichează amigdalită cronică decompensată, iar când este mai mic - amigdalită cronică compensată. Dacă la copiii de 11-14 ani, ND este mai mare de 35,9 se diagnostichează amigdalită cronică decompensată, iar când este mai mic - amigdalită cronică compensată. Dacă la copiii de 15-18 ani, ND este mai mare de 17,2 se diagnostichează amigdalită cronică decompensată, iar când este mai mic - amigdalită cronică compensată.
7. La copiii mai grav bolnavi, ce suferă de amigdalită cronică (amigdalită cronică decompensată cu și fără complicații reumatoide), conform coeficientului total de toxicitate

se estimează o creștere semnificativă a concentrației complexelor imune circulante cu toate masele moleculare, ceea ce demonstrează o intoxicație endogenă mai severă la acești bolnavi. Utilizarea mai multor concentrații optimizate ale PEG permite identificarea unui număr mai mare de indici cu valoare de diagnostic în stadiul precoce al bolii, ceea ce permite inițierea oportună a unui tratament adecvat.

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 pofida interesului sporit al savanților față de studierea etiopatogeniei amigdalitei cronice și obținerii anumitor rezultate în tratamentul acestei patologii, inflamația cronică a țesutului limfoepitelial amigdalian faringian la copii se supune insuficient controlului terapeutic. De aceea, rămân în continuare oportune cercetările consacrate elaborării de noi metode de tratament eficient al amigdalitei cronice la copii.

Fără creșterea reactivității imunitare, rezultate clinice pozitive în tratamentul amigdalitei cronice sunt greu de obținut, iar problema nu poate fi soluționată doar cu antibiotice, care, la prescriere îndelungată și, mai ales, necontrolată, pot reduce reactivitatea imună a organismului. Din acest motiv, devine clar interesul clinicienilor față de posibilitatea utilizării tratamentelor imunotrope [14].

În prezent, o direcție prioritară în tratamentul amigdalitei cronice la copii este considerată imunomodularea locală, în baza anumitor parametri de imunoreactivitate specifică. Scopul terapeutic final este păstrarea amigdalelor palatine ca organ important pentru imunitatea locală și generală.

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 [3].

Cercetările efectului aplicării celulelor mononucleare autologe în diferite patologii medicale, realizate în R. Moldova, de asemenea au stabilit că acestea măresc local, în zona afectată, producerea anumitor citokine cu proprietăți antiinflamatoare, stimulează proliferarea celulelor antrenate în procese reparatoare și reconstructive (macrofage, fibroblaști, neutrofile etc.) și grăbesc normalizarea statutului imunitar sistemic. De asemenea, reglează producția de proteine de fază acută a inflamației, sunt responsabile de activarea celulelor T, stimulează proliferarea și reactivează procesele de regenerare în țesuturile lezate [3].

Prin urmare, utilizarea celulelor mononucleare autologe activate are un impact clinic pozitiv prin fortificarea interacțiunilor mediatore în sistemul imunitar. În această ordine de idei, scopul cercetării, rezultatele și analiza căreia sunt redată în acest subcompartiment a fost de a

demonstra prin date clinico-imunologice eficiența tratamentului de imunostimulare locală cu celule mononucleare autologe în amigdalita cronică compensată la copii.

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.

Loturile au fost identice după vârsta ($11,8 \pm 0,8$; $11,6 \pm 1,1$ ani) și sexul copiilor (Tabelul 4.1).

Tabelul 4.1. Structura loturilor de studiu după vârsta și sexul copiilor

	Lotul I (tratament standard + celule mononucleare autologe), n=32	Lotul II (tratament standard), n= 32
Băieți (frecvența)	$0,4 \pm 0,11$	$0,5 \pm 0,11$
Fete (frecvența)	$0,6 \pm 0,11$	$0,5 \pm 0,11$
Vârsta (ani)	$11,8 \pm 0,81$	$11,6 \pm 1,05$

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).

După colectarea anamnezei bolii, acuzelor, toți copiii au fost examinați clinic și obiectiv până și după un an de la tratamentul conservator. Investigațiile imunologice s-au efectuat până și după 3 luni de la tratament.

Conform datelor analizei imunologice, indicii leucocitari până la tratament în ambele loturi erau aproximativ aceiași. După tratament, leucocitele și-au diminuat nivelul la copiii lotului I, care a fost mai mic ($p < 0,01$), comparativ cu cei din lotul II (Tabelul 4.2).

Pentru nivelurile neutrofilelor segmentate, care până la tratament au fost aceleași în ambele loturi, post-tratament s-a observat o descreștere a acestora, mai clar conturată la copiii din lotul I ($p < 0,01$), decât la cei din lotul II ($p < 0,05$). Acestea au scăzut după tratament, însă mai evident la copiii din lotul I ($p < 0,01$), comparativ cu cei din lotul II ($p < 0,05$). Până la tratament, la copiii lotului I sistemul reticuloendoplasmatic a fost reactiv, după tratament acesta

și-a normalizat nivelul de activitate, fapt confirmat de scăderea a conținutului de monocite ($p<0,001$). La copiii lotului II, monocitele și-au păstrat nivelul destul de înalt, chiar și după tratamentul aplicat.

Tabelul 4.2. Nivelurile leucocitelor, neutrofilelor și monocitelor 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
Leucocite	8,0±0,28	6,5±0,22■	8,6±0,24	7,6±0,30□●
N. segmentate	56,9±0,69	53,6±0,70■	57,4±0,44	55,6±0,49□●
N. nesegmentate	0,8±0,22	0,1±0,08■	1,5±0,25	0,7±0,14□●
Monocite	5,3±0,25	4,0±0,26■	6,1±0,47	5,8±0,35●

Notă: Diferențe statistic semnificative între 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

Pentru nivelurile neutrofilelor segmentate, care până la tratament au fost aceleași în ambele loturi, post-tratament s-a observat o descreștere a acestora, mai clar conturată la copiii din lotul I ($p<0,01$), decât la cei din lotul II ($p<0,05$). Acest indice a scăzut după ambele scheme terapeutice aplicate, însă mai evident la copiii din lotul I ($p<0,01$), comparativ cu cei din lotul II ($p<0,05$).

Până la tratament, la copiii lotului I sistemul reticuloendoplasmatic a fost reactiv, după tratament acesta și-a normalizat nivelul de activitate, fapt confirmat de scăderea a conținutului de monocite ($p<0,001$). La copiii lotului II conținutul monocitelor a rămas la un nivel destul de înalt chiar și după tratamentul aplicat.

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 veridic post-tratament. La copiii lotului II s-a observat doar o tendință de diminuare a acestora (Tabelul 4.3).

Capacitatea de fagocitare, analizată după datele testului NBT, cu aceleași niveluri în ambele loturi până la tratament, în dinamica tratamentului a crescut, însă mai concludent la copiii din lotul I. Până la tratament NF și IF au avut aproximativ aceleași niveluri în ambele loturi, care după tratament au crescut statistic veridic doar la copiii lotului I, iar la cei din lotul II s-a observat doar o tendință de mărire a acestor indici (Tabelul 4.4).

Tabelul 4.3. Nivelurile complexelor imune circulante 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

Tabelul 4.4. Nivelurile indicilor fagocitozei 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
Testul NBT (un. conv.)	0,12±0,003	0,13±0,003■	0,12±0,004	0,13±0,003□
NF (%)	76,1±1,89	84,0±1,80■	78,2±1,30	79,9±0,91●
IF (un. conv.)	4,6±0,28	5,5±0,24■	4,9±0,25	5,5±0,17

Notă: 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

Limfocitele CD16 cu aceleași niveluri în ambele loturi până la tratament, în dinamica tratamentului au prezentat o tendință de descreștere a nivelurilor sale, mai conturată la copiii lotului I (Tabelul 4.5)..

Tabelul 4.5. Nivelurile unor indici ai rezistenței preimune 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
CD16 (%)	14,4±0,56	13,7±0,68	14,9±0,70	14,5±0,43
AHTC (CH ₅₅)	54,3±1,26	63,5±1,10■	50,3±0,73	54,5±0,96□●
AN (ln. titru)	2,2±0,11	2,5±0,08	2,2±0,11	2,3±0,07●
(VSH mm/oră)	6,0±0,65	3,6±0,44■	8,1±0,88	5,5±0,79□●

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

AHTC, a fost aproximativ la fel în ambele loturi până la tratament, post-tratament s-a intensificat la copiii ambelor loturi, dar mai evident la copiii lotului I ($p<0,001$), comparativ cu cei din lotul II ($p<0,01$).

Pentru anticorpii naturali, post-tratament s-a determinat o tendință de majorare a lor, mai expresivă în lotul I.

După tratament s-a observat o scădere mai semnificativă a VSH la copiii lotului I ($p<0,01$), comparativ cu cei din lotul II ($p<0,05$)

Eozinofilele după tratament s-au micșorat doar la copiii lotului I ($p<0,01$), pe când la cei din lotul II acest indice a rămas la un nivel înalt (Tabelul 4.6).

Tabelul 4.6. Nivelurile unor indici ai reacțiilor alergice și autoimune 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
Eozinofile (%)	1,9±0,24	1,0±0,10■	2,5±0,42	2,0±0,25●
IgE (UI/ml)	34±5,7	16±2,3■	66±22,3	35±8,5●
CD4/CD8 (un. conv.)	2,1±0,05	2,0±0,03	2,2±0,19	2,1±0,07
ANA-combi (un. conv.)	1,0±0,05	0,8±0,04■	1,1±0,06	0,9±0,05□●

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

După tratament, bazofilele nu s-au modificat, prezentând aceleași niveluri în ambele loturi. 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 autentice 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 ($p<0,05$).

Nivelurile indicilor specifici pentru amigdalita cronică compensată, ASL-O, PCR și FR, în dinamica tratamentului au avut o tendință de descreștere în ambele loturi de copii.

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 statistic veridic nivelul doar la copiii lotului I (Tabelul 4.7).

Tabelul 4.7. Nivelurile sensibilizării limfocitelor T la antigenii streptococici, stafilococici, pneumococici 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
TTBL-streptococ (%)	2,6±0,32	1,5±0,26■	3,0±0,33	2,5±0,31●
TTBL-stafilococ (%)	2,2±0,24	1,4±0,21■	2,5±0,19	2,2±0,19●
TTBL-pneumococ (%)	0,9±0,14	0,4±0,09■	1,1±0,17	0,8±0,13●

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

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 (Tabelul 4.8).

Tabelul 4. 8. Nivelurile indicilor cantitativi și funcționali ai limfocitelor T și B 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
Limfocite	34,8±0,89	40,6±0,90■	32,1±0,67	35,4±0,61□●
TTBL+PHA (%)	66,4±0,75	70,4±0,79■	68,3±1,14	69,4±0,83
CD3(%)	65,8±0,92	69,4±0,87■	68,6±1,28	69,1±0,85
CD4(%)	42,7±0,49	41,2±0,48■	44,5±1,32	43,4±0,97
CD8(%)	20,8±0,38	20,2±0,16	21,2±1,03	21,4±0,53●
CD20(%)	9,5±0,55	7,6±0,40■	9,4±0,63	9,8±0,33●
IgG (g/l)	13,5±0,88	11,2±0,52■	15,4±0,96	14,2±0,56●

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

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).

Limfocitele 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 ($p<0,05$). Nivelurile IgA și IgM, până la tratamentele aplicate și după, nu s-au deosebit în ambele loturi de studiu.

Titrele citokinei proinflamatoare TNF- α , fără deosebiri până la tratament în loturile de studiu, post-tratament au scăzut numai la copiii lotului I ($p<0,05$). Pentru copiii lotului II au fost caracteristice doar tendințe de diminuare a titrelor acestei citokine proinflamatoare (Tabelul 4.9).

Tabelul 4.9. 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

O evoluție terapeutică asemănătoare s-a înregistrat și în cazul IL-8. Cu titrele fără deosebiri în loturi până la tratament, în dinamică IL-8 a descrescut doar la copiii lotului I ($p<0,01$). La copiii lotului II (ca și în cazul TNF- α), nivelul IL-8 a scăzut nesemnificativ, rămânând mai înalt decât la cei din lotul I ($p<0,05$).

Titrul citokinei proinflamatoare - IL-1 β , la fel, fără deosebiri 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 ($p<0,05$). Drept rezultat, titrul acestei citokine post-tratament a fost mai mare la copiii lotului I, în comparație cu cei din lotul II ($p<0,05$).

Numărul infecțiilor respiratorii acute (IRA) pe parcursul anului în ambele loturi de copii, până la indicarea tratamentului, a fost aproximativ egal (Tabelul 4.10).

Tabelul 4.10. 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 ratament	După tratament
Pe parcursul primului an după tratament				
IRA (c.a.)	7,8±0,24	1,2±0,24■	7,4±0,25	3,6±0,27□●
Antibioterapie (c.a.)	5,8±0,22	0,5±0,15■	5,1±0,19	2,4±0,27□●
Pe parcursul anului doi după tratament				
	Lotul I(tratament standard+celule mononucleare autologe), n=28		Lotul II(tratament standard), n= 28	
	Până la tratament	După tratament	Până la ratament	După tratament
IRA (c.a.)	7,8±0,24	0,9±0,03■	7,4±0,25	3,9±0,21□●
Antibioterapie (c.a.)	5,8±0,22	0,3±0,09■	5,1±0,19	2,7±0,30□●

Notă: (c.a.) - cazuri pe parcursul unui an. Diferențe statistice 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 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 ($p < 0,001$).

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.

Pentru aprecierea eficienței tratamentului conservator, la copiii cu amigdalită cronică compensată am examinat particularitățile florei microbiene de pe suprafața amigdalelor palatine până și după 6 luni de la tratament.

La copiii din lotul I, până la tratament, pe amigdalele palatine a predominat următoarea floră: Staphylococcus aureus – 56,2 %, streptococul β -hemolitic de grup A – 12,5 %, streptococul β -hemolitic de grup C – 6,5 %, Streptococcus pneumoniae – 6,3 %. Nu s-a depistat floră în 12,5 % din cazuri (Figura 4.1). După efectuarea tratamentului, pe amigdalele palatine au predominat: Staphylococcus aureus – 72,2 % din cazuri, Streptococcus pneumoniae – 11 %, streptococul β -hemolitic de grup F – 5 %. Nu s-a depistat floră în 6 % din cazuri (Figura

4.2).

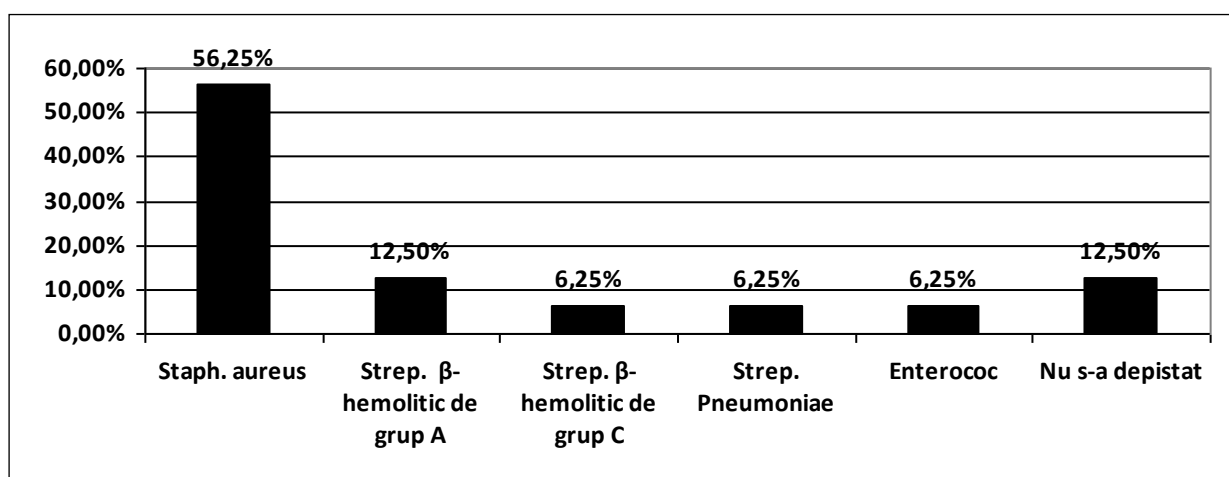


Fig. 4.1. Flora microbiană la copiii cu amigdalită cronică compensată până la tratamentul conservator complex cu imunostimulare locală (cu celule mononucleare autologe)

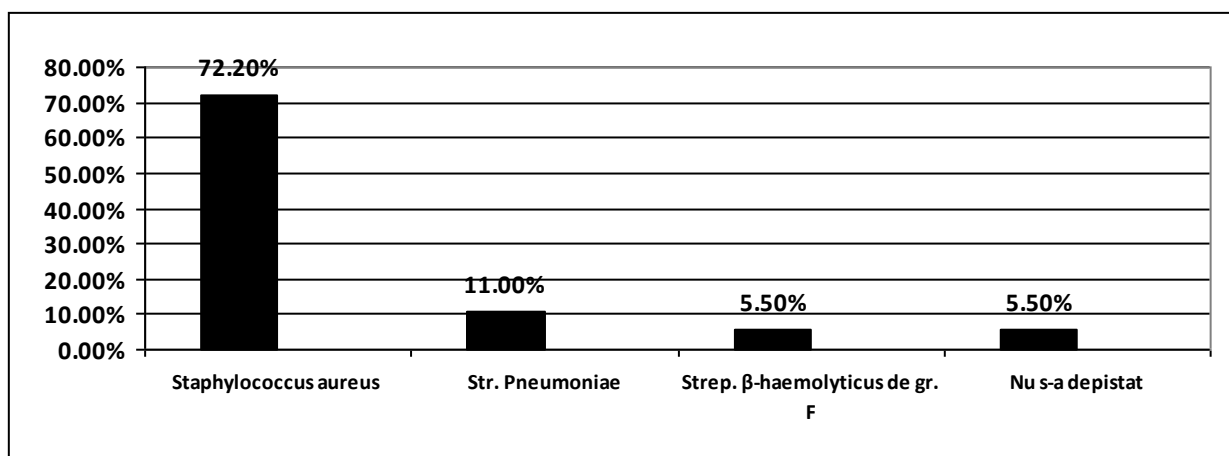


Fig. 4.2. Flora microbiană la copiii cu amigdalită cronică compensată după tratamentul conservator complex cu aplicarea imunomodulatorului local

La copiii din lotul II, până la tratament, pe amigdalele palatine a prevalat următoarea floră: Staphylococcus aureus – 40 %, streptococul β-hemolitic de grup A – 10 %, streptococul β-hemolitic de grup C – 10 %, Streptococcus pneumoniae – 10 %. Nu s-a depistat floră în 20 % din cazuri (Figura 4.3). După efectuarea tratamentului, Staphylococcus aureus a rămas la același nivel – 40 % din cazuri, streptococul β-hemolitic de grup A s-a depistat în 10 % din cazuri, streptococul β-hemolitic de grup B – în 10 %. Nu s-a depistat floră în 30 % din cazuri (Figura 4.4). Sensibilitatea agenților microbieni la antibiotice în ambele loturi până și după tratament a fost aproximativ aceeași: la cefalosporine și amoxicilină+acid clavulanic – în 85–95 % din cazuri, la macropene – în 70–80 % din cazuri, la peniciline – în 40–50 % din cazuri.

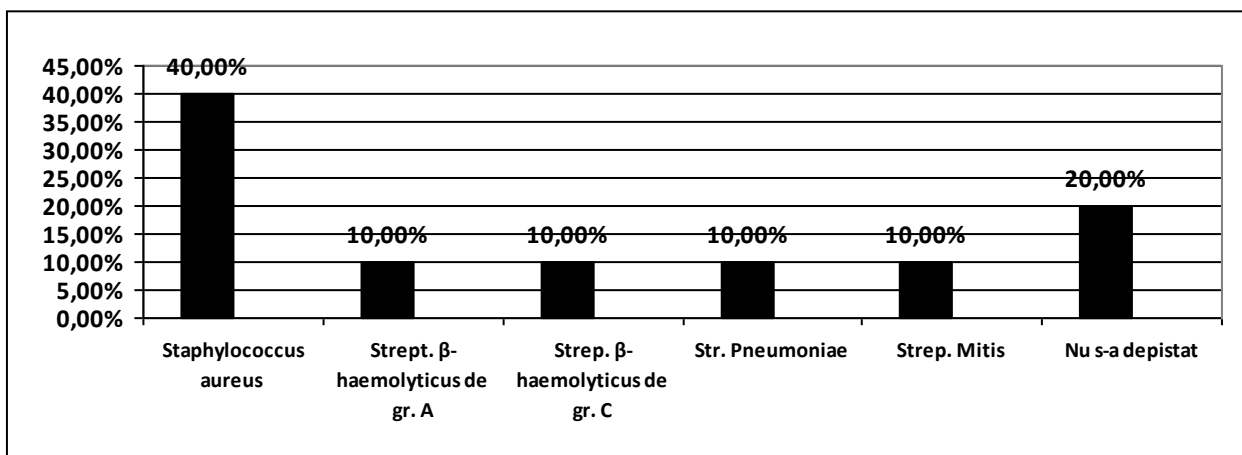


Fig. 4.3. Flora microbiană la copiii cu amigdalită cronică compensată până la tratamentul conservator tradițional

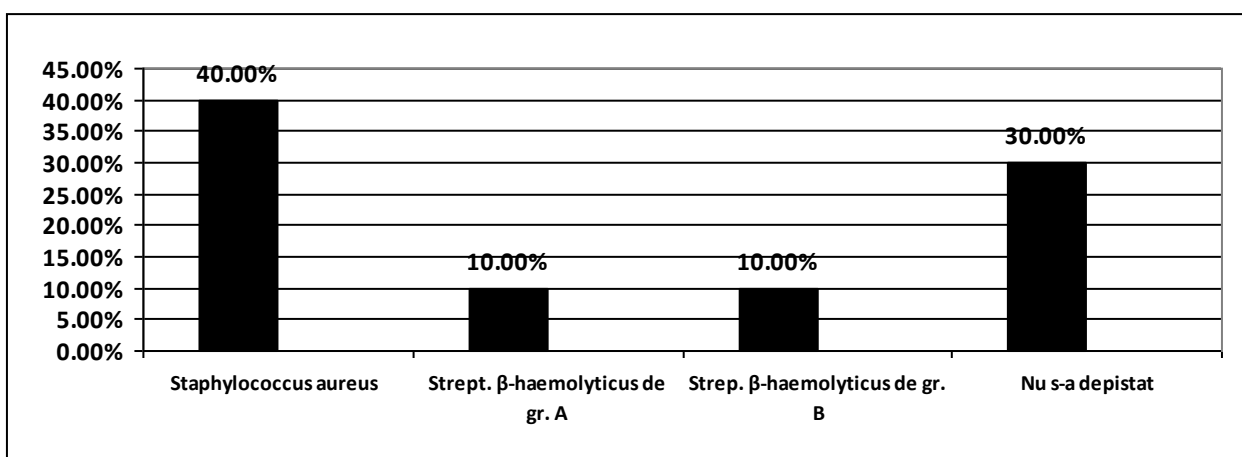


Fig. 4.4. Flora microbiană la copiii cu amigdalita cronică compensată după tratamentul conservator tradițional

În timpul tratamentului local imunomodulator cu celule mononucleare autologhe la copiii cu amigdalită cronică compensată nu au fost înregistrate reacții adverse sau complicații.

Așadar, la analiza rezultatelor acestui segment de cercetare se pot deduce următoarele concluzii.

1. La copiii cu amigdalită cronică compensată sunt prezente devieri spre „stânga” a formulei leucocitare și o dinamică lentă de normalizare a componentelor acesteia, care duc, respectiv, la diminuarea încetinită a manifestărilor intoxicației tonsilogene la bolnavii tratați standard, ca determinare a eliminării la fel de lente de către fagocite (monocite, macrofage și neutrofile) a CIC. Descreșterea tuturor celor trei indici ai capacității de fagocitare (testul NBT, numărul fagocitar și indicele fagocitar) la bolnavii tratați standard explică cauza eliminării lente a CIC și, prin urmare, a diminuării mai lente a nivelurilor intoxicației tonsilogene la acești copii.

2. Asocierea terapiei locale cu celule mononucleare autologe în tratamentul standard al amigdalitei cronice compensate duce la ameliorarea componentelor formulei leucocitare și a altor indici imuni și preimuni. Indicii, care caracterizează starea rezistenței preimune a organismului (nivelurile CD16, anticorpilor normali, dinamica activității hemolitice totale a complementului și VSH) sunt supuși unui proces de normalizare mai eficient, comparativ cu efectele tratamentului standard. Se observă o scădere mai evidentă a indicilor crescuți ai reacțiilor alergice și autoimune (nivelurile eozinofilelor, IgE, ANA-combi), comparativ cu tratamentul standard al afecțiunii.
3. Administrarea în amigdalita cronică compensată a terapiei cu celule mononucleare autologe în complex cu metodele terapeutice standard exercită o acțiune mai pronunțată asupra sensibilizării celulare specifice la antigenii streptococici, stafilococici, pneumococici prin descreșterea nivelurilor lor, ceea ce nu se observă în cazul copiilor tratați conform terapiei standard.
4. Terapia cu celule mononucleare autologe aplicată în cadrul tratamentului complex al amigdalitei cronice compensate asigură creșterea nivelurilor și activității funcționale a limfocitelor T, precum și normalizarea coraportului CD4/CD8.
5. Terapia cu celule mononucleare autologe normalizează indicii cantitativi și calitativi ai limfocitelor B și IgG, asigurând descreșterea nivelurilor limfocitelor B și IgG.
6. Terapia cu celule mononucleare autologe aplicată în tratamentul complex al amigdalitei cronice compensate, de rând cu metoda standard de tratament, asigură efecte benefice asupra profilului citokinic al copiilor cu această patologie, diminuând titrele citokinelor proinflamatoare (TNF- α , IL-8, IL-1 β) și crescând concentrațiile serice ale citokinelor antiinflamatoare (IL-4).
7. Aplicarea metodei de stimulare a imunității locale cu celule mononucleare autologe administrate în spațiul periamigdalian în tratamentul complex al amigdalitei cronice compensate la copii diminuează prezența streptococului β -hemolitic în flora de pe amigdalele palatine.

Prin urmare, putem rezuma că terapia locală cu celule mononucleare autologe exercită o acțiune complexă asupra modificărilor indicilor rezistenței preimune și reactivității imune la copiii cu amigdalita cronică compensată.

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

Administrarea în comun a preparatelor „Pneumo-23” și „Act- HIB” la copiii cu boli pulmonare obstructive acute a dus la majorarea titrelor anticorpilor IgG la antigenii *S. pneumoniae* și *H. influenzae* tip b, manifestată clinic prin reducerea acutizării bolilor pulmonare obstructive cronice și a cazurilor de afectare acută a căilor respiratorii superioare [223] .

În contextul celor expuse se impune elaborarea de noi variante de profilaxie și tratament complex a copiilor cu patologie de genезă bacteriană a căilor respiratorii superioare prin vaccinarea specifică împotriva infecțiilor respiratorii.

Scopul cercetării expuse în acest subcompartiment a constituit analiza eficienței terapiei de imunizare prin vaccinare cu preparatul imunomodulator „SynflorixTM” în tratamentul conservator complex al copiilor cu amigdalită cronică.

Studiul 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.

Analiza structurii loturilor de studiu demonstrează uniformitatea lor după vârsta și sexul copiilor (Tabelul 4.11).

Tabelul 4.11. Structura loturilor de studiu după vârsta și sexul copiilor

	Lotul de bază, n=34	Lotul de control, n= 34
Băieți (frecvența)	0,57±0,106	0,58±0,105
Fete (frecvența)	0,43±0,106	0,42±0,105
Vârsta (ani)	4,0±0,29	4,0±0,25

Toți copiii cu amigdalită cronică au fost supuși investigațiilor imunologice complexe până și după 3 luni de la tratament.

Conform formulei leucocitare, până la tratament în nivelurile leucocitelor la copiii din ambele loturi de studiu nu s-au înregistrat deosebiri. După tratament, nivelurile leucocitelor s-au

micșorat la fel în ambele loturi, cu un nivel de autenticitate al valorilor post-tratament mai înalt la copiii lotului de bază ($p<0,001$), comparativ cu cei din lotul de control ($p<0,05$) (Tabelul 4.12).

Același tablou al rezultatelor post-tratament a fost observat și în cazul neutrofilelor segmentate. Până la tratament deosebiri între loturi după nivelurile acestor neutrofile nu s-au semnalat. După tratament nivelul neutrofilelor nesegmentate s-a micșorat mai accentuat la copiii lotului de bază ($p<0,001$), comparativ cu cei din lotul de control ($p<0,05$).

Nivelurile neutrofilelor nesegmentate în dinamica tratamentului s-au micșorat la copiii din ambele loturi ($p<0,05$), păstrând la copiii lotului de control niveluri mai înalte, comparativ cu cei din lotul de bază ($p<0,01$).

Tabelul 4.12. Nivelurile leucocitelor, neutrofilelor și monocitelor 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
Leucocite ($10^9/l$)	9,3±0,32	7,5±0,27■	8,9±0,32	7,9±0,23□
N. segmentate (%)	54,7±0,82	49,5±1,01■	53,7±0,77	51,2±0,71□
N. nesegmentate (%)	0,7±0,22	0,1±0,14■	1,2±0,16	0,7±0,12□●
Monocite (%)	5,1±0,35	4,5±0,33	5,3±0,47	4,1±0,40□●

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

Se cunoaște că sistemul reticuloendotelial întrunește toate elementele fagocitare, atât macrofagele, cât și monocitele, asigurând în așa mod protecția organismului împotriva infecției microbiene și eliminarea celulelor bătrâne sau anormale din fluxul sanguin. Conform rezultatelor studiului nostru, la copiii lotului de bază acest sistem a fost activ și în dinamica tratamentului nu și-a modificat activitatea, iar la copiii lotului de control s-a micșorat nivelul monocitelor ($p<0,05$). În dinamică, la copiii lotului de bază s-a observat totuși o tendință de diminuare a activității sistemului reticuloendotelial: de la 5,1±0,35 până la tratament la 4,5±0,33 după tratament, ceea ce poate fi explicat ca un efect post-vaccinare normal, fără o acțiune adversă a vaccinului „SynflorixTM” asupra organismului copilului.

Deoarece în ambele loturi s-au identificat devieri spre „stânga” a formulei leucocitare, precum și o dinamică lentă de normalizare a componentelor acesteia, în special în lotul de control, au fost supuse analizei nivelurile de expresivitate a intoxicației tonsilogene la copiii

incluși în studiu. Astfel, indicii intoxicației endogene, care până la tratament nu s-au deosebit, în dinamica tratamentelor aplicate și-au modificat nivelurile de expresivitate (Tabelul 4.13).

Nivelurile CIC (PEG-4,2 %) cu masă moleculară medie și o toxicitate moderată după tratament s-au micșorat în ambele loturi, prezentând un grad de veridicitate mai înalt însă, la copiii lotului de bază ($p<0,01$), comparativ cu cei din lotul de control ($p<0,05$).

Nivelurile CIC (PEG-8,0 %) cu masă moleculară mică și cu cea mai pronunțată toxicitate, după tratament au scăzut 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 4.13. Nivelurile complexelor imune circulante 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

Pentru a explica cauza eliminării lente a complexelor imune circulante, în special în lotul de control, am analizat dinamica activității de fagocitare a neutrofilelor, deoarece complexe imune circulante sunt eliminate din organism anume prin activitatea fagocitară a macrofagelor, monocitelor și neutrofilelor. Așadar, conform datelor testului NBT, capacitatea de fagocitare a neutrofilelor până la tratament a prezentat niveluri apropiate în ambele loturi, iar în dinamica tratamentului a crescut, prezentând valori cu un nivel mai înalt în lotul de bază ($p<0,001$), comparativ cu lotul de control ($p<0,05$) (Tabelul 4.14).

Tabelul 4.14. Nivelurile indicilor fagocitozei 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
Testul NBT (un.conv.)	0,11±0,002	0,13±0,002■	0,12±0,002	0,13±0,002□
NF (%)	73,8±1,37	80,5±1,34■	77,3±1,32	81,4±1,15□
IF (un. conv.)	4,2±0,14	5,2±0,19■	4,7±0,27	5,3±0,18□

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

Numărul neutrofilelor capabile de fagocitoză (NF), aproximativ același și fără deosebiri în ambele loturi până la tratament, în dinamica tratamentului s-a majorat, prezentând, ca și pentru capacitatea de fagocitare a neutrofilelor, un nivel mai înalt în lotul de bază ($p<0,01$), comparativ cu lotul de control ($p<0,05$).

Capacitatea de fagocitare a neutrofilelor (IF), ca și numărul neutrofilelor fagocitante, a avut până la tratament aceleași niveluri în ambele loturi. În dinamica tratamentului, activitatea fagocitară a crescut în ambele loturi de studiu, însă la copiii din lotul de bază această creștere a fost una mai concludentă ($p<0,001$), comparativ cu copiii lotului de control ($p<0,05$).

Nivelurile limfocitelor CD-16, până la tratament cu valori apropiate în ambele loturi, în dinamica tratamentului s-au majorat doar la copiii lotului de bază ($p<0,01$), iar la copiii lotului de control fără modificări (Tabelul 4.15).

Tabelul 4.15. Nivelurile unor indici ai rezistenței preimune 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
CD16 (%)	14,6±0,28	15,8±0,23■	15,3±0,34	15,3±0,31
AHTC (CH ₅₀)	52,4±1,26	60,4±1,36■	49,7±1,33	55,8±1,42□●
AN (ln titru)	1,9±0,08	2,2±0,07■	2,0±0,11	2,3±0,07□
VSH (mm/oră)	8,7±1,69	3,8±0,52■	8,0±0,88	5,0±0,77□●

Notă: Diferențe statistic semnificative între: ● – loturile 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 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, fără deosebiri statistic veridice. În dinamica tratamentului nivelurile VSH s-au diminuat, mai accentuat în lotul de bază ($p<0,01$) comparativ cu lotul de control ($p<0,05$), unde acestea au rămas mai înalte ($p<0,05$).

Analiza unor indici, care reflectă starea reacțiilor alergice și autoimune în loturile de copii, a relevat că eozinofilele până la tratament au avut valori apropiate în ambele loturi. În dinamica tratamentului, eozinofilele au prezentat o tendință de creștere a nivelului său la copiii din lotul de bază și de descreștere la cei din lotul de control (Tabelul 4.16).

Nivelurile IgE în dinamica tratamentului s-au micșorat în ambele loturi, însă această descreștere nu a fost confirmată statistic.

Raportul CD4/CD8 până la tratament a avut aceleași valori în ambele loturi. După tratament, valorile indicelui de imunoreglare s-au majorat la copiii lotului de bază ($p < 0,05$), iar la copiii lotului de control a avut doar o tendință de majorare.

Tabelul 4.16. Nivelurile unor indici ai reacțiilor alergice și autoimune 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
Eozinofile (%)	1,6±0,24	1,9±0,27	2,2±0,35	1,5±0,22
IgE (UI/ml)	20±3,7	14±3,5	55±20,1	22±3,6
CD4/CD8 (un. conv.)	2,0±0,04	2,1±0,03■	2,0±0,03	2,1±0,04
ANAcambi (un. conv.)	1,1±0,09	0,5±0,05■	1,0±0,08	0,8±0,09□●

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 de până și după tratament

Nivelurile ANAcambi 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 ANAcambi 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 ($p < 0,01$) (Tabelul 4.17).

În dinamica tratamentului s-au înregistrat doar tendințe de descreștere a nivelurilor PCR.

Nivelurile FR, la fel de scăzute în loturi până la tratament, pe durata terapiei au manifestat o tendință de scădere în lotul de bază și de creștere în cel de control.

Tabelul 4.17. Nivelurile unor factori specifici ai imunității (ASL-O, PCR și FR) 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
ASL-O (UI/ml)	191±40,6	288±21,4■	119±30,9	140±30,6●
PCR (mg/dl)	1,7±0,10	0,1±0,09	1,5±1,12	0,8±0,38
FR (UI/ml)	0,3±0,22	0±0,0	0,7±0,68	0,8±0,53

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

Astfel, în cazul indicilor analizați se poate observa creșterea doar a nivelurilor ASL-O, rezultat care poate fi încadrat în procesul de imunizare prin vaccinare asociat tratamentului terapeutic standard al afecțiunii (lotul de bază).

Sensibilizarea limfocitelor T la antigenii streptococici 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 ($p<0,001$) (Tabelul 4.18).

Tabelul 4.18. Nivelurile sensibilizării limfocitelor T la antigenii streptococici, stafilococici, pneumococici 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
TTBL-streptococ (%)	3,5±0,30	4,2±0,16■	2,9±0,28	2,5±0,25●
TTBL-stafilococ (%)	2,4±0,13	2,9±0,11■	2,0±0,24	1,8±0,18●
TTBL-pneumococ (%)	0,7±0,04	1,0±0,06■	0,8±0,15	0,7±0,10●

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

Pentru sensibilizarea limfocitelor T la antigenii stafilococici a fost caracteristică o dinamică similară: acest indice s-a majorat numai la copiii lotului de bază ($p<0,01$), la cei din lotul de control manifestând doar o tendință de micșorare, păstrând niveluri de sensibilizare specifică celulară mai scăzute decât în lotul de bază ($p<0,001$).

Sensibilizarea specifică celulară la antigenii pneumococici, cu niveluri apropiate în loturi până la tratament, în dinamica tratamentului a crescut în lotul de bază ($p<0,001$), iar în lotul de

control a avut doar o tendință de descreștere a nivelului său, care și după tratament, a continuat să rămână mai scăzut, decât în lotul de bază ($p<0,05$).

Până la tratament, nivelurile tuturor indicilor cantitativi și funcționali ai limfocitelor T analizați au avut valori aproape identice în loturile de studiu (Tabelul 4.19).

Numărul total al limfocitelor T în dinamica tratamentului s-a majorat atât în lotul de bază ($p<0,001$), cât și în cel de control ($p<0,01$).

Tabelul 4.19. Indicii cantitativi și funcționali ai limfocitelor T 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
Limfocite (%)	36,8±0,77	43,1±0,69■	37,3±0,66	40,8±0,90□
TTBL+PHA (%)	65,9±0,70	68,4±0,65■	66,8±0,79	69,2±0,67□
CD3 (%)	65,7±0,71	69,7±0,46■	67,1±0,98	69,5±0,64□
CD4 (%)	42,3±0,35	43,6±0,30■	41,6±0,29	42,1±0,31●
CD8 (%)	20,9±0,49	20,4±0,19	20,4±0,29	20,7±0,40

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

Activitatea funcțională a limfocitelor T, apreciată după datele testului de transformare blastică a limfocitelor, în dinamica tratamentului a crescut atât la copiii lotului de bază ($p<0,001$), cât și la cei din lotul de control ($p<0,05$). Nivelul limfocitelor T (CD3), de asemenea, s-a majorat după terapie, atât în lotul de bază ($p<0,001$), cât și în cel de control ($p<0,05$).

Nivelul limfocitelor T-helper (CD4) după tratament s-a majorat la copiii lotului de bază ($p<0,01$), la cei din lotul de control fiind observată doar o tendință de creștere. De aceea, subpopulațiile de CD4 au continuat și post-tratament să prezinte valori mai mari în lotul de bază, decât în cel de control ($p<0,01$).

Limfocitele T-supresor (CD8) în dinamica tratamentului fără modificări atât în lotul de bază, cât și în lotul de control.

Nivelul limfocitelor B (CD20) a avut o dinamică terapeutică favorabilă în lotul de bază, micșorându-se veridic ($p<0,01$), iar în lotul de control conținutul lor a avut doar o tendință de descreștere (Tabelul 4.20).

Nivelurile IgG nu s-au deosebit în loturile de studiu până la tratament și în dinamica terapiei nu s-au modificat.

Nivelurile IgA fără deosebiri în loturi până la tratament, după tratament au crescut numai în lotul de bază ($p<0,05$), în lotul de control înregistrându-se doar o tendință de creștere.

Nivelurile IgM, în dinamica tratamentului au crescut în lotul de bază ($p<0,01$). În lotul de control creșterea nivelurilor IgM a fost doar la nivel de tendință, de aceea la acești copii nivelurile post-tratament au rămas mai mici decât la copiii din lotul de bază ($p<0,01$).

Tabelul 4.20. Nivelurile indicilor cantitativi și funcționali ai limfocitelor B 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
CD20 (%)	9,9±0,44	8,4±0,27■	8,6±0,55	8,1±0,62
IgG (g/l)	9,9±0,24	10,5±0,27	10,8±0,56	10,7±0,37
IgA (g/l)	0,7±0,07	1,2±0,10■	1,0±0,09	1,2±0,06
IgM (g/l)	1,1±0,07	1,4±0,06■	1,1±0,08	1,2±0,06●

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

Analiza unor componente ale rețelei citokinice în loturile de studiu demonstrează că titrele citokinei proinflamatoare TNF- α 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 TNF- α au fost mai scăzute în lotul de bază, decât în lotul de control ($p<0,05$) (Tabelul 4.21).

Tabelul 4.21. Titrele unor citokine 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
TNF- α (pg/ml)	1,5±0,1	0,7±0,08■	1,5±0,13	1,0±0,16□●
IL-8 (pg/ml)	102±15,6	53±18,6■	138±32,6	107±25,7□
IL-1 β (ng/ml)	101±13,3	29±7,10■	83±13,0	51±7,5□●
IL-4 (pg/ml)	13,7±1,68	21,0±1,19■	10,8±1,02	15,8±2,17□●

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

Nivelurile citokinei proinflamatoare IL-8, fără deosebiri în loturile de studiu până la tratament, 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-1 β . Fără deosebiri până la tratament, în dinamica tratamentului IL-1 β 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 ($p<0,05$). Drept rezultat, titrul post-tratament al citokinei antiinflamatoare IL-4 a fost mai înalt la copiii lotului de bază, decât la cei din lotul de control ($p<0,05$).

Numărul infecțiilor respiratorii acute (IRA) pe parcursul anului în ambele loturi de studiu până la tratament a fost aproximativ egal (Tabelul 4.22).

Tabelul 4.22. Numărul infecțiilor respiratorii acute ale căilor respiratorii superioare și administrărilor de antibiotice pe parcursul anilor

Indicii	Lotul de bază, n=34		Lotul de control, n= 34	
	Până la tratament	După tratament	Până la tratament	După Tratament
Pe parcursul primului an după tratament				
IRA (c. a.)	7,1 $\pm$ 0,25	2,6 $\pm$ 0,58■	7,7 $\pm$ 0,21	5,1 $\pm$ 0,22□●
Antibiot terapie (c. a.)	5,7 $\pm$ 0,18	1,3 $\pm$ 0,42■	6,4 $\pm$ 0,30	2,8 $\pm$ 0,32□●
Pe parcursul anului doi după tratament				
	Lotul de bază, n=29		Lotul de control, n= 28	
IRA (c. a.)	7,1 $\pm$ 0,25	1,5 $\pm$ 0,33■	7,7 $\pm$ 0,21	5,2 $\pm$ 0,21□●
Antibiot terapie (c. a.)	5,7 $\pm$ 0,18	0,6 $\pm$ 0,27■	6,4 $\pm$ 0,30	2,7 $\pm$ 0,3□●

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

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 mai înalt la copiii lotului de control, comparativ cu cei din lotul de bază ($p<0,001$).

Numărul mediu de antibioterapii, prescrise în ambele loturi de copii până la indicarea tratamentului, a fost aproximativ egal. 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.

În urma asocierii tratamentului standard al copiilor cu amigdalită cronică a imunomodulării prin administrarea vaccinului „SynflorixTM” nu au fost înregistrate reacții adverse sau complicații.

Așadar, în baza rezultatelor obținute la acest segment de cercetare se pot deduce următoarele concluzii.

1. La copiii cu amigdalită cronică se determină devieri ale formulei leucocitare sanguine spre „stânga” și o dinamică lentă de normalizare a componentelor acesteia, în special în caz de tratament terapeutic standard, ceea ce duce la descreșterea mult mai încetinită a intoxicației endogene în organismul copiilor. Drept confirmare servește dinamica foarte lentă a activității fagocitare a macrofagelor, monocitelor și neutrofilelor prin intermediul cărora sunt eliminate din organism complexe imune circulante. Dinamica lentă a tuturor celor trei indici ai capacității de fagocitare (testul NBT, numărul fagocitar și indicele fagocitar) la copiii cu amigdalită cronică tratați prin metode terapeutice standard, de asemenea explică cauza eliminării lente a complexelor imune circulante din organism și, prin urmare, descreșterea lentă a nivelurilor de intoxicare tonsilogenă la acești copii. Administrarea vaccinului „SynflorixTM” în tratamentul complex al copiilor cu amigdalită cronică activează procesele de normalizare a indicilor modificați ai capacității de fagocitare.
2. Conținutul CD16, titrurile anticorpilor normali, dinamica activității hemolitice totale a complementului și VSH, care caracterizează starea rezistenței preimune, de asemenea au avut o evoluție mai favorabilă sub acțiunea tratamentului complex al amigdalitei cronice prin terapia de imunizare cu vaccinul „SynflorixTM”.
3. Asocierea terapiei de imunizare prin vaccinare la tratamentul terapeutic standard al amigdalitei cronice contribuie la scăderea mai accentuată a indicilor supranormă specifici reacțiilor autoimune (ANA-combi) și nu induce o alergizare suplimentară a copiilor (cu excepția majorării indicelui de imunoreglare CD4/CD8), comparativ cu metodele terapeutice standard de tratament.
4. Includerea terapiei de imunizare în schema de tratament a amigdalitei cronice duce la o majorare nesemnificativă a nivelurilor de sensibilizare specifică a organismului copiilor la antigenii streptococului, stafilococului și pneumococului, ceea ce corespunde tabloului

procesului de vaccinare, în comparație cu copiii tratați prin metode terapeutice standard, la care modificări veridice ale acestor indici nu s-au înregistrat.

5. Administrarea vaccinului „SynflorixTM” în tratamentul complex al amigdalitei cronice activează procesele de normalizare a indicilor modificați ai limfocitelor T (majorarea conținutului de limfocite, conținutului și activității funcționale a limfocitelor T) și limfocitelor B. Se observă creșterea conținutului de subpopulații T-helper (CD4) și a titrelor ASL-O, IgA și IgM, ceea ce reprezintă o reflecție a procesului de vaccinare.
6. Terapia de imunizare prin vaccinare în complex cu metodele standard de tratament a amigdalitei cronice contribuie la 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.

Prin urmare, terapia de imunizare prin vaccinare cu vaccinul „SynflorixTM” exercită o acțiune complexă de normalizare a caracterului tulburărilor reactivității imune și rezistenței preimune a organismului copiilor cu amigdalită cronică și asigură o eficientizare clinico-imunologică accentuată, comparativ cu metoda standard de tratament.

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

Terapia contemporană complexă a amigdalitei cronice trebuie să fie direcționată către normalizarea statutului imun general al organismului bolnavului, restabilirea funcției de drenaj a lacunelor amigdalieni, hiposensibilizarea și reducerea expresivității manifestărilor inflamatorii locale [184].

Ghinda S. și coaut. (2014) au realizat un studiu comparativ al acțiunii preparatului BioR și a preparatului Melozan asupra dinamicii conținutului de complexe imune circulante la bolnavii cu forme rezistente ale tuberculozei pulmonare. În cadrul acestor cercetări au fost stabilite efectele normalizante asupra titrelor modificate ale CIC cu diferite mase moleculare în grupele de bolnavi, atât pentru preparatul BioR, cât și pentru preparatul Melozan. Astfel, includerea ambelor preparate în tratamentul complex al formelor rezistente de tuberculoză pulmonară influențează pozitiv dinamica acestora din contul proprietăților detoxifiante ale preparatelor, fapt confirmat și de dinamica pozitivă a indicelui de adaptare [24].

Gudumac V. și coaut. (2011), studiind mecanismele de acțiune asupra proceselor metabolice din ficat a unor compuși coordinativi ai cuprului în combinație cu preparatul BioR, a argumentat utilitatea folosirii lor în tratamentul complex al cirozei hepatice. A fost stabilit că compuși coordinativi ai cuprului CMT-28 și CMT-67, în combinație cu remediul cianobacterian BioR, asigură un efect biologic și curativ înalt, manifestat prin intensificarea proceselor

proteosintetice în ficat, acțiunea pozitivă asupra activității principalelor sisteme enzimaticice ale țesutului hepatic și asupra principalilor indici ai sistemului de protecție antioxidantă [27].

Istrati N. (2014), a efectuat un studiu comparativ clinic al tratamentului standard cu cel imunomodulator cu BioR în epidurita lombară fibrozantă postoperatorie. Rezultatele studiului au arătat că BioR este un remediu de imunocorecție datorită capacității de a elimina complexe „antigenă+anticorp”, de a amplifica capacitatea de pinocitoză și fagocitoză a celulelor. De asemenea, acționează ca desensibilizant nespecific prin efectul dezintoxicant sau prin activarea capacității fagocitare a neutrofilelor. Exerciță acțiune benefică asupra reabilitării acestor pacienți prin ameliorarea sindromului algic lombar și a durerii în membrele inferioare; micșorarea hiperexcitabilității musculare, reducerea cazurilor cu dereglări motorii și de sensibilitate [29].

Deoarece până în prezent nu a fost cercetat efectul clinico-imunologic al preparatului BioR în patologia otorinolaringologică infecțioasă, ne-am propus să studiem efectul lui în tratamentul conservator complex al amigdalitei cronice la copii.

Scopul investigației, expuse în acest compartiment, a fost de a demonstra eficiența preparatului imunomodulator autohton BioR în tratamentul conservator complex al amigdalitei cronice la copii.

Studiul a inclus 102 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.

În funcție de vârsta și sexul pacienților, ambele loturi au fost uniforme, fără deosebiri veridice (Tabelul 4.23). Prin urmare, loturile au fost uniforme, comparabile, în urma studiului fiind obținute rezultate statistic veridice.

Tabelul 4.23. Structura loturilor de studiu după vârsta și sexul copiilor

	Lotul I, n=51	Lotul II, n= 51
Băieți (frecvența)	0,41±0,095	0,48±0,096
Fete (frecvența)	0,59±0,095	0,52±0,096
Vârsta (ani)	8,5±0,64	8,3±0,69

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

După colectarea anamnezei, acuzelor, toți copiii au fost examinați clinic și obiectiv până și

pe parcursul anilor 1 și 2 de la tratamentul conservator. Investigațiile imunologice s-au efectuat până și după trei luni de la tratament.

Conform rezultatelor analizei imunologice, nivelul leucocitelor până la tratament în ambele loturi a fost aproximativ același. În dinamica tratamentului, în ambele loturi s-a observat descreșterea nivelurilor de leucocite, mai veridică la copiii supuși tratamentului complex, care a inclus și terapia cu preparatul imunomodulator BioR (lotul I) ($p < 0,001$), decât la copiii care au urmat doar tratament terapeutic standard (lotul II) ($p < 0,05$) (Tabelul 4.24).

Tabelul 4. 24. Nivelurile leucocitelor, neutrofilelor și monocitelor în loturile de studiu până și după tratament

Indicii	Lotul I, n=29		Lotul II, n= 29	
	Până la tratament	După tratament	Până la tratament	După tratament
Leucocite ($10^9/l$)	$8,7 \pm 1,06$	$7,6 \pm 0,19$ ■	$9,1 \pm 0,25$	$8,2 \pm 0,26$ □
N. segmentate (%)	$57,7 \pm 0,65$	$53,7 \pm 0,53$ ■	$56,6 \pm 0,58$	$54,9 \pm 0,48$ □
N. nesegmentate (%)	$0,9 \pm 0,16$	$0,2 \pm 0,10$ ■	$1,3 \pm 0,18$	$0,8 \pm 0,17$ □●
Monocite (%)	$4,8 \pm 0,27$	$4,6 \pm 0,34$	$5,4 \pm 0,38$	$4,8 \pm 0,42$

Notă: 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

Până la tratament, neutrofilele segmentate au avut niveluri apropiate în ambele loturi. După tratament, nivelurile neutrofilelor segmentate s-au diminuat în ambele loturi de studiu, nivelul de autenticitate fiind mai înalt la copiii lotului de studiu I ($p < 0,001$), comparativ cu cei din lotul II ($p < 0,05$).

Până la tratament, nivelurile neutrofilelor nesegmentate au avut niveluri apropiate în ambele loturi. În dinamica tratamentului, acești indici au scăzut în ambele loturi, cu un nivel al autenticității mai înalt în lotul I ($p < 0,01$), decât în lotul II ($p < 0,05$). După tratament, nivelul neutrofilelor nesegmentate a rămas mai înalt la copiii lotului II, comparativ cu cei din lotul I ($p < 0,01$).

Întrucât la copiii ambelor loturi de studiu au fost identificate deplasări spre „stânga” a componentelor formulei leucocitare, și o dinamică lentă de normalizare a acestora în lotul II, în cadrul studiului ne-am propus să analizăm și nivelurile de expresivitate a intoxicației endogene și evoluția lor în dinamica tratamentului în ambele loturi de studiu.

Analiza indicilor expresiei tonsilogene în loturile de studiu a scos în evidență niveluri apropiate și fără deosebiri până la tratament (Tabelul 4.25).

Tabelul 4. 25. Nivelurile complexelor imune circulante în loturile de studiu până și după tratament

Indicii	Lotul I, n=29		Lotul II, n= 29	
	Până la tratament	După tratament	Până la tratament	După tratament
CIC(PEG-2,5%) (u.d.o.)	14,9±1,45	10,7±1,04■	10,8±1,15	9,0±0,67
CIC(PEG-4,2%) (u.d.o.)	34,2±3,53	24,1±1,90■	31,1±2,08	25,5±1,69□
CIC(PEG-8,0%) (u.d.o.)	300±22,0	213±15,8■	291±30,1	246±18,9

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

În dinamica tratamentului, CIC (PEG-2,5 %) cu masă moleculară mare și mai puțin toxice s-au micșorat la copiii lotului I ($p<0,01$), la cei din lotul II observându-se doar o tendință de descreștere a CIC (PEG-2,5 %).

CIC (PEG-4,2 %) cu masă moleculară medie și toxicitate moderată, în dinamica tratamentului s-au micșorat în ambele loturi, înregistrând un grad de autenticitate mai mare la copiii lotului I ($p<0,05$), decât la cei din lotul II ($p<0,05$).

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.

Complexele imune circulante sunt eliminate din organism prin activitatea fagocitară a macrofagelor, monocitelor și neutrofilelor. Această activitate s-a modificat lent la copiii lotului II, ceea ce explică și cauza dinamicii lente a procesului de eliminare a CIC cu diferite mase moleculare în acest lot.

Deci, putem trage concluzia că metodele terapeutice standard în asociere cu procedeele de imunocorecție asigură o descreștere mai eficientă a intoxicației endogene la copiii cu amigdalită cronică, comparativ cu metodele standard de tratament.

Capacitatea de fagocitare, conform datelor testului NBT, până la tratament a fost aproximativ aceeași. După tratament, în lotul I s-a observat creșterea capacității de fagocitare ($p<0,001$), iar la copiii lotului II această capacitate, de asemenea, a crescut, nivelul de autenticitate fiind însă mai mic ($p<0,01$) (Tabelul 4.26).

Numărul neutrofilelor capabile de fagocitoză, aproximativ același în loturi până la tratament, în dinamica tratamentului a crescut, la copiii lotului I mai accentuat ($p<0,001$), decât la cei din lotul II ($p<0,05$). După tratament acest indice și-a păstrat nivelul mai scăzut în lotul II, comparativ cu lotul I ($p<0,05$).

Tabelul 4.26. Nivelurile indicilor fagocitozei în loturile de studiu până și după tratament

Indicii	Lotul I, n=29		Lotul II, n= 29	
	Până la tratament	După tratament	Până la tratament	După tratament
Testul NBT(un. conv.)	0,12±0,003	0,13±0,002■	0,12±0,003	0,13±0,002□
NF (%)	75,8±1,26	81,9±1,18■	75,0±1,45	78,7±1,00□
IF (un. conv.)	4,3±0,20	5,2±0,16■	4,6±0,22	5,3±0,15□

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

Un tablou similar a fost caracteristic și pentru activitatea fagocitară a neutrofilelor, analizată după datele IF. Fără deosebiri până la tratament între loturile de studiu, în dinamica tratamentului IF a crescut, cu un grad de autenticitate mai înalt la copiii lotului de I ($p<0,01$), comparativ cu cei din lotul II ($p<0,05$).

Nivelurile post-tratament mai scăzute ale celor trei indici ai capacității de fagocitare (testul NBT, numărul fagocitar, indicele fagocitar) la copiii lotului de II explică cauza eliminării lente a complexelor imune circulante din organismul copiilor din acest lot.

Limfocitele CD16 până la tratament au avut niveluri scăzute redade de valori apropiate. În dinamica tratamentului, atât la copiii din lotul I, cât și la cei din lotul II s-a observat o creștere a nivelurilor limfocitelor CD16. La copiii din lotul I creșterea acestui indice a fost una veridică ($p<0,01$), iar la cei din lotul II s-a înregistrat doar o tendință de majorare. De aceea, după tratament, limfocitele CD16 au avut un nivel mai înalt în lotul I, comparativ lotul II ($p<0,05$) (Tabelul 4.27).

Tabelul 4.27. Nivelurile unor indici ai rezistenței preimune în loturile de studiu până și după tratament

Indicii	Lotul I, n=29		Lotul II, n=29	
	Până la tratament	După tratament	Până la tratament	După tratament
CD16 (%)	14,7±0,33	16,1±0,22■	14,9±0,55	15,0±0,39●
AHTC (CH ₅₀)	52,3±1,21	59,3±1,17■	49,9±0,79	53,5±0,97□●
AN (ln titru)	2,0±0,07	2,3±0,06■	2,1±0,11	2,3±0,06□
VSH (mm/oră)	7,9±0,71	3,9±0,31■	9,5±0,80	6,2±0,74□●

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

AHTC până la tratament a fost la fel de scăzută și fără deosebiri între loturile de studiu. În dinamica tratamentului, acest indice a crescut mai accentuat la copiii din lotul I ($p<0,001$),

comparativ cu cei din lotul II ($p<0,01$). Astfel, post-tratament, AHTC a devenit veridic mai înaltă la copiii din lotul I, comparativ cu cei din lotul II ($p<0,001$).

Până la tratament, nivelurile AN au fost la fel de scăzute în ambele loturi, în dinamica tratamentului acestea crescând în ambele loturi, nivelul autenticității fiind unul mai înalt în lotul I ($p<0,01$), decât în lotul II ($p<0,05$).

VSH în dinamica tratamentului a scăzut în ambele loturi de studiu, dar mult mai accentuat în lotul I ($p<0,001$), decât în lotul II ($p<0,01$). De aceea, post-tratament, la copiii lotului II, VSH a continuat să fie mai mare decât la copiii din lotul I ($p<0,01$).

Analiza nivelurilor unor indici ai alergiei în loturile de studiu a scos în evidență următoarea dinamică a acestora în cadrul schemei de tratament aplicate (Tabelul 4.28).

Tabelul 4.28. Nivelurile unor indici ai reacțiilor alergice și autoimune în loturile de studiu până și după tratament

Indicii	Lotul I, n=29		Lotul II, n= 29	
	Până la tratament	După tratament	Până la tratament	După tratament
Eozinofilele (%)	1,8±0,21	1,1±0,12■	2,1±0,32	1,7±0,22●
IgE (UI/ml)	28,4±4,62	13,2±2,77■	49,4±17,4	24,0±4,79
CD4/CD8 (un. conv.)	2,0±0,04	2,0±0,02	2,2±0,14	2,1±0,10
ANAcambi (un. conv.)	0,87±0,058	0,47±0,041■	0,99±0,056	0,80±0,054□●

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

Până la tratament, nivelurile eozinofilelor au fost aproximativ aceleași în loturile de studiu. În dinamica tratamentului, eozinofilele s-au micșorat în ambele loturi, în lotul I această scădere fiind una autentică ($p<0,01$), iar în lotul II doar la nivel de tendință, neconfirmată statistic. Post-tratament, eozinofilele în lotul II au rămas la un nivel destul de înalt față lotul I ($p<0,05$).

Nivelul 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.

Raportul CD4/CD8 în dinamica tratamentului fără modificări. ANAcambi au avut până la tratament aproximativ aceleași niveluri în loturi. În dinamica tratamentului s-a observat o descreștere a ANAcambi, cu un nivel de autenticitate mai înalt la copiii din lotul I ($p<0,001$), comparativ cu cei din lotul II ($p<0,05$). Astfel, post-terapie nivelul ANAcambi în lotul II a rămas comparativ mai înalt decât în lotul I ($p<0,05$).

ASL-O până la tratament nu s-a deosebit între loturile de studiu, iar după tratament a scăzut concludent, atât în lotul I, cât și în lotul II. Diminuarea nivelului ASL-O s-a produs la un nivel al autenticității mai înalt în lotul I ($p < 0,001$), decât în lotul II ($p < 0,05$). Astfel, nivelul post-tratament al ASL-O a devenit mai mare în lotul II, decât în lotul I ($p < 0,05$) (Tabelul 4.29).

Tabelul 4.29. Nivelurile unor factori specifici ai imunității (ASL-O, PCR și FR) în loturile de studiu până și după tratament

Indicii	Lotul I, n=29		Lotul II, n= 29	
	Până la tratament	După tratament	Până la tratament	După tratament
ASL-O (UI/ml)	227±46,1	39±13,4■	246±49,4	120±33,0□●
PCR (mg/dl)	1,5±0,94	0,1±0,11	3,8±1,33	0,9±0,32□●
FR (UI/ml)	0,21±0,155	0,03±0,035	0,97±0,584	0,59±0,433

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

PCR până la tratament a fost mai crescut la copiii lotului II, iar pe durata tratamentului a descrescut, atingând nivelul veridicității doar la copiii lotului II ($p < 0,05$). Post-terapie, la copiii lotului I, PCR a fost concludent puțin mai scăzut ($p < 0,05$) comparativ cu cei din lotul II.

FR a avut până la tratament valori comparativ mai înalte în lotul II de copii. În evoluția tratamentului, FR a avut doar o tendință de diminuare a nivelului său în ambele loturi de copii.

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 ($p < 0,05$) (Tabelul 4.30).

Tabelul 4.30. Sensibilizarea limfocitelor T la antigenii bacterieni în loturile de studiu până și după tratament

Indicii	Lotul I, n=29		Lotul II, n=29	
	Până la tratament	După tratament	Până la tratament	După tratament
TTBL-streptococ (%)	3,6±0,30	2,7±0,23■	3,5±0,32	2,7±0,27
TTBL-stafilococ (%)	2,4±0,13	1,9±0,12■	2,4±0,18	2,0±0,16
TTBL-pneumococ (%)	0,98±0,092	0,66±0,056■	1,13±0,141	0,78±0,098□

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

Sensibilizarea limfocitelor T la antigenii stafilococici până la tratament a fost exprimată la fel în loturile de copii. În dinamica tratamentului, aceasta s-a redus veridic doar în lotul I ($p < 0,05$), în lotul II manifestând doar o tendință de descreștere.

Sensibilizarea celulară specifică la antigenii pneumococici, exprimată la fel în ambele loturi până la tratament, în evoluția tratamentului s-a redus atât la copiii din lotul I ($p<0,01$), cât și la cei din lotul II ($p<0,05$).

Numărul total al limfocitelor până la tratament a prezentat aproximativ aceleași valori în ambele loturi. În evoluția tratamentului, numărul total al limfocitelor s-a majorat, cu un nivel de autenticitate mai înalt la copiii lotului I ($p<0,001$), decât la cei din lotul II ($p<0,01$). Post-terapie, conținutul total al limfocitelor în lotul I a fost mai înalt, comparativ cu lotul II ($p<0,01$) (Tabelul 4.31).

Tabelul 4.31. Nivelurile indicilor cantitativi și funcționali ai limfocitelor T și B în loturile de studiu până și după tratament

Indicii	Lotul I, n=29		Lotul II, n= 29	
	Până la tratament	După tratament	Până la tratament	După tratament
Limfocite (%)	34,3±0,63	39,8±0,59■	34,0±0,56	37,2±0,73□●
TTBL-HA (%)	65,6±0,58	69,0±0,54■	66,7±1,04	69,5±0,72□
CD3 (%)	66,1±0,58	69,0±0,44■	66,6±1,20	69,6±0,71□
CD4 (%)	42,0±0,32	41,9±0,26	43,1±0,99	43,2±0,71
CD8 (%)	20,9±0,42	20,8±0,21	21,0±0,79	20,9±0,47

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

Conform datelor TTBL+PHA, activitatea funcțională a limfocitelor până la tratament a fost aceeași ca intensitate în ambele loturi. În dinamica tratamentului aceasta a crescut în ambele loturi, însă cu un nivel de veridicitate mai înalt la copiii lotului I ($p<0,001$), comparativ cu cei din lotul II ($p<0,05$).

Limfocitele T (CD3) până la tratament nu au prezentat deosebiri între loturi, iar în dinamica tratamentului s-au majorat într-o măsură mai mare la copiii lotului I ($p<0,001$), decât la cei din lotul II ($p<0,005$).

Atât subpopulațiile limfocitare T(CD4) (T-helperii), cât și subpopuațiile limfocitare T(CD8) (T supresorii), pe durata tratamentului nu și-au modificat nivelurile nici în lotul I, nici în lotul II.

Nivelurile limfocitelor B (CD20) până la tratament nu s-au deosebit între loturi, iar în evoluția tratamentului s-au modificat diferit. Astfel, în lotul I, CD20 s-a micșorat ($p<0,01$), dovadă a unei dinamici favorabile, iar în lotul II a avut doar o tendință spre descreștere, ceea ce

reprezintă o dinamică nefavorabilă. Drept rezultat, la copiii lotului II nivelul limfocitelor B după tratament a rămas mai înalt decât la cei din lotul I ($p<0,05$) (Tabelul 4.32).

Tabelul 4.32. Nivelurile indicilor cantitativi și funcționali ai limfocitelor CD20 în loturile de studiu până și după tratament

Indicii	Lotul I, n=29		Lotul II, n= 29	
	Până la tratament	După tratament	Până la tratament	După tratament
CD20 (%)	9,6±0,44	7,9±0,27■	9,6±0,52	9,1±0,41●
IgG (g/l)	10,7±0,33	10,7±0,30	12,9±0,79○	12,9±0,52●
IgA (g/l)	1,6±0,12	1,5±0,09	1,6±0,17	1,6±0,10
IgM (g/l)	1,3±0,10	1,2±0,07	1,3±0,10	1,4±0,07

Notă: Diferențe statistic semnificative între 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

Nivelul IgG până la tratament a fost mai înalt la copiii lotului II ($p<0,05$). În evoluția tratamentului, IgG nu s-a modificat nici într-un lot. Ca rezultat, IgG a continuat să prezinte un nivel mai înalt la copiii lotului II ($p<0,001$), comparativ cu cei din lotul I.

Nivelul IgA în evoluția tratamentului fără modificări.

Nivelurile IgM până la tratament nu au prezentat deosebiri între loturi, iar în dinamica tratamentului s-au modificat diferit: în lotul I s-a observat o tendință de descreștere a IgM, ceea ce constituie o evoluție pozitivă, iar în lotul II, din contra, acest indice a fost în creștere, ceea ce reprezintă o dinamică negativă.

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 ($p<0,001$) (Tabelul 4.33).

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.

Tabelul 4.33. Titrele unor citokine în loturile de studiu până și după tratament

Indicii	Lotul I, n=29		Lotul II, n=29	
	Până la tratament	După tratament	Până la tratament	După tratament
TNF- α (pg/ml)	1,5 $\pm$ 0,33	0,8 $\pm$ 0,07■	1,9 $\pm$ 0,22	1,4 $\pm$ 0,14□●
IL-8 (pg/ml)	133 $\pm$ 12,2	53 $\pm$ 7,02■	142 $\pm$ 24,6	88 $\pm$ 20,1
IL-1 β (pg/ml)	124 $\pm$ 13,1	55 $\pm$ 8,1■	136 $\pm$ 31,4	80 $\pm$ 21,3
IL-4(pg/ml)	7,3 $\pm$ 0,92	18,1 $\pm$ 1,85■	8,9 $\pm$ 1,24	14,5 $\pm$ 1,69□

Notă: 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

Citokina antiinflamatoare IL-4, cu titre apropiate până la tratament în loturile de studiu, pe durata tratamentului a crescut veridic, gradul de creștere fiind totuși mai înalt în lotul I ($p<0,001$), comparativ cu lotul II ($p<0,01$).

Pe parcursul anului, până la indicarea tratamentului, numărul infecțiilor respiratorii acute (IRA) era aproximativ egal în ambele loturi de studiu (Tabelul 4.34).

Tabelul 4. 34. Numărul infecțiilor respiratorii acute ale căilor respiratorii superioare și antibioterapiilor pe parcursul a doi ani după tratament

Indicii	Lotul I, n=51		Lotul II , n= 51	
	Până la tratament	După tratament	Până la ratament	După tratament
Pe parcursul primului an după tratament				
IRA (c. a.)	8,3 $\pm$ 0,33	2,2 $\pm$ 0,15■	8,5 $\pm$ 0,28	3,9 $\pm$ 0,24□●
Antibiot terapie (c. a.)	5,9 $\pm$ 0,22	0,4 $\pm$ 0,14■	5,9 $\pm$ 0,20	2,6 $\pm$ 0,34□●
Pe parcursul anului doi după tratament				
	Lotul I, n=42		Lotul II , n= 41	
IRA (c. a.)	8,3 $\pm$ 0,33	1,8 $\pm$ 0,18■	8,5 $\pm$ 0,28	4,2 $\pm$ 0,21□●
Antibiot terapie (c. a.)	5,9 $\pm$ 0,22	0,3 $\pm$ 0,12■	5,9 $\pm$ 0,20	2,7 $\pm$ 0,30□●

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

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. Ea se caracteriza prin scăderea numărului de IRA până la 3-4 cazuri pe parcursul unui an cu indicarea antibioterapiei de 1-2 ori pe an. În 20 % din cazuri s-a apreciat o dinamică clinică pozitivă mai puțin evidentă, numărul de IRA micșorându-se până la 4-5 pe parcursul anului cu indicarea antibioterapiei în 2-3 cazuri de boală. Ca rezultat, numărul de IRA după tratamentele efectuate a rămas mai înalt la copiii lotului II, comparativ cu cei din lotul I ($p < 0.001$). După efectuarea tratamentului, numărul de antibioterapii a scăzut în ambele loturi de studiu ($p < 0,001$). Totuși, numărul de antibioterapii la copiii din lotul II a devenit mai mare în comparație cu lotul I ($p < 0,01$).

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.

Așadar, analizând rezultatele acestui segment de cercetare putem deduce următoarele concluzii:

1. La copiii cu amigdalită cronică se identifică devierea spre „stânga” a formulei leucocitare. În cadrul tratamentului standard al afecțiunii, componentele acesteia sunt supuse unei evoluții mai lente de normalizare care duce la diminuarea încetinită a manifestărilor intoxicației tonsilogene, condiționată de eliminarea lentă de către fagocite (monocite, macrofage și neutrofile) a complexelor imune circulante. Descreșterea tuturor celor 3 indici, care reflectă capacitatea de fagocitare (testul NBT, numărul fagocitar și indicele fagocitar), la fel explică cauza eliminării lente a complexelor imune circulante și, prin urmare, descreșterea mai lentă a nivelurilor intoxicației endogene la acești copii.
2. Datorită imunocorecției cu BioR, tratamentul complex al amigdalitei cronice asigură o normalizare mai eficientă a indicilor modificați ai rezistenței preimune a organismului (CD16, AN, AHTC și VSH) comparativ cu tratamentul standard al afecțiunii.
3. Asocierea la metodele standard de tratament a amigdalitei cronice a imunomodulatorului BioR contribuie eficient la descreșterea indicilor înalți ai reacțiilor alergice și autoimune (conținutul eozinofilelor, IgE, ANAcombi), comparativ cu tratamentul standard, exercitând și o acțiune desensibilizantă mult mai eficientă prin descreșterea nivelurilor înalte ale sensibilizării celulare specifice la antigenii bacterieni (streptococici, stafilococici, pneumococici), ceea ce nu se observă în cazul metodelor standard de tratament.
4. Completarea tratamentului terapeutic standard al amigdalitei cronice cu imunomodulatorul BioR influențează benefic asupra procesului de normalizare a indicilor modificați ai limfocitelor T (creșterea numărului total de limfocite T, a nivelurilor și activității

funcționale a limfocitelor T), precum și a limfocitelor B(CD20) (scăderea numărului total al limfocitelor CD20).

5. Terapia complexă cu aplicarea imunocorecției prin administrarea BioRului, contribuie mai eficient la normalizarea profilului citokinic al copiilor cu amigdalită cronică, diminuând titrele citokinelor proinflamatoare (TNF- α , IL-8, IL-1 β) și crescând concentrațiile serice ale citokinelor antiinflamatoare (IL-4).

Prin urmare, tratamentul terapeutic standard al amigdalitei cronice la copii în complex cu imunomodulatorul BioR exercită o acțiune polifuncțională asupra caracterului modificărilor stării reactivității imune și rezistenței preimune, asigurând o normalizare clinico-imunologică mai eficientă în amigdalita cronică în comparație cu prescrierea doar a tratamentului terapeutic standard.

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

Alegerea între tratamentul chirurgical și cel conservator al amigdalitei cronice este prerogativa medicului clinician. În urma analizei anamnesticii maladiei, examenului obiectiv și clinic, examinărilor de laborator și paraclinice, consultațiilor altor specialiști, otorinolaringologul stabilește forma amigdalitei cronice și decide tactica de tratament.

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.

În contextul cele expuse, rămân a fi actuale cercetările clinico-imunologice privind eficiența amigdalectomiei sau a tratamentului conservator la copiii cu amigdalită cronică decompensată în catamneză. Sarcina cercetătorului constă în elaborarea criteriilor contemporane de diagnosticare și prognosticare a amigdalitei cronice la copii și punerea la dispoziție clinicianului a argumentelor în favoarea alegerii metodei de tratament cu scop de a preveni complicațiile și a menține calitatea bună a vieții pacienților.

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

În studiu au fost incluși 60 de copii cu amigdalită cronică decompensată. În funcție de metoda de tratament, copiii 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. Copiii 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.

Conform datelor analizei imunologice, indicii leucocitari până la tratament în ambele loturi au fost aproximativ aceiași. După tratament, leucocitele s-au micșorat la copiii ambelor loturi, dar la copiii lotului I această scădere a fost ceva mai semnificativă ($10,2 \pm 0,25$ până la tratament și $8,9 \pm 0,19$ după tratament) decât la copiii lotului II ($10,1 \pm 0,25$ până la tratament și $9,4 \pm 0,22$ după tratament) ($p < 0,05$). Aceleași schimbări au avut loc și în nivelul neutrofilelor segmentate după tratament (lotul I: $57,8 \pm 0,94$ până la tratament și $54,4 \pm 0,77$ după tratament; lotul II: $59,1 \pm 0,76$ până la tratament și $58,0 \pm 0,52$ după tratament) ($p < 0,01$). Neutrofilele nesegmentate după tratament au scăzut în ambele loturi, dar mai evident la copiii lotului I ($0,8 \pm 0,17$), comparativ cu cei din lotul II ($1,3 \pm 0,16$) ($p < 0,05$).

La copiii lotului I până la tratament, sistemul reticuloendotelial a fost reactiv, după tratament acesta și-a normalizat nivelul de activitate, dovadă servind scăderea concludentă a conținutului de monocite (până la tratament $5,6 \pm 0,29$ și $5,2 \pm 0,72$ după tratament, $p < 0,001$). La copiii lotului II, în dinamica tratamentului aplicat scăderea conținutului de monocite nu s-a înregistrat.

Analiza expresiei intoxicației endogene a demonstrat că până la tratament indicii acestei stări în ambele loturi de studiu au fost la același nivel (Tabelul 4.35).

Tabelul 4.35. Nivelurile de complexe imune circulante în loturile de studiu până și după tratament

Indicii	Lotul I (tratament chirurgical), n= 30		Lotul II (tratament terapeutic), n= 30	
	Până la tratament	După tratament	Până la tratament	După tratament
CIC (PEG-2,5%) (u.d.o)	$18,5 \pm 1,55$	$13,1 \pm 1,59$ ■	$16,3 \pm 1,23$	$15,0 \pm 1,08$
CIC (PEG-4,2%) (u.d.o)	$33,3 \pm 1,97$	$27,9 \pm 3,21$	$35,3 \pm 2,38$	$33,3 \pm 1,76$
CIC (PEG-8,0%) (u.d.o)	$400 \pm 28,9$	$259 \pm 20,4$ ■	$402 \pm 27,0$	$327 \pm 20,2$ ●

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

Nivelul CIC (PEG-2,5 %) cu masă moleculară mare și care manifestă cea mai scăzută toxicitate și CIC (PEG-8,0 %) cu greutate moleculară mică și toxicitate mai puternică la copiii lotului I au descrescut veridic post- tratament. La copiii lotului II s-a observat doar o tendință de

diminuare a nivelului acestei citokine. CIC (PEG-8,0 %) au descrescut ceva mai accentuat la copiii lotului I de studiu ($p < 0,001$), comparativ cu cei din lotul II ($p < 0,05$).

Capacitatea de fagocitare analizată după datele testului NBT, cu aceleași niveluri în ambele loturi investigate până la tratamentele aplicate, în dinamica tratamentului a crescut semnificativ la copiii lotului I ($p < 0,001$), la cei din lotul II rămânând neschimbată.

Tabelul 5.36. Nivelurile indicilor fagocitozei (NTB, NF, IF) în loturile de studiu până și după tratament

Indicii	Lotul I (tratament chirurgical), n= 30		Lotul II (tratament terapeutic), n= 30	
	Până la tratament	După tratament	Până la tratament	După tratament
Testul NBT (un. conv.)	0,10±0,003	0,12±0,004■	0,11±0,003	0,11±0,002●
NF (%)	72,9±1,23	79,3±0,87■	72,2±1,44	74,2±1,35●
IF (un. conv.)	4,0±0,22	4,8±0,14■	3,9±0,19	4,2±0,18●

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

NF și IF, aproximativ aceiași până la tratament, după tratament s-au intensificat doar la copiii lotului I ($p < 0,001$). La cei din lotul II s-a observat doar o tendință de majorare a acestor indici.

Limfocitele CD16, în dinamica tratamentului chirurgical aplicat copiilor lotului I, au prezentat o tendință de creștere, iar în lotul II - de descreștere. AHTC, care era aproximativ la fel în ambele loturi până la tratament, post-terapie s-a intensificat la copiii ambelor loturi, dar mai evident la cei din lotul I ($p < 0,001$), comparativ cu cei din lotul II ($p < 0,01$) (Tabelul 4.37).

Tabelul 4.37. Nivelurile unor indici ai rezistenței preimune în loturile de studiu până și după tratament

Indicii	Lotul I (tratament chirurgical), n= 30		Lotul II (tratament terapeutic), n= 30	
	Până la tratament	După tratament	Până la tratament	După tratament
CD16 (%)	14,7±1,04	16,4±0,37	14,2±0,57	13,4±0,44
AHTC CH ₅₀	47,7±1,03	55,5±1,14■	46,9±0,75	50,0±0,89□●
AN(ln. titru)	1,8±0,08	2,2±0,06■	1,8±0,08	2,0±0,06●
VSH (mm/oră)	15,2±0,85	9,2±0,82■	15,2±0,81	12,4±0,71□●

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

AN în dinamică s-au majorat în ambele loturi de studiu, însă cu un nivel al veridicității mai înalt doar la copiii lotului I ($p<0,001$). S-a observat o scădere mai accentuată a VSH la copiii lotului I ($p<0,001$) comparativ cu cei din lotul II ($p<0,05$).

Dinamica post-tratament pentru unii indici ai alergiei, supuși analizei comparate în loturile investigate, a arătat că eozinofilele s-au micșorat accentuat doar la copiii lotului I ($p<0,01$). IgE după tratament a scăzut veridic la copiii lotului I ($p<0,05$), la cei din lotul II observându-se doar o tendință de descreștere.

Indicele de imunoreglare determinat prin raportul CD4/CD8, în dinamica tratamentului aplicat nu s-a modificat în ambelor loturi, iar ANAcombi în evoluția tratamentului aplicat și-a diminuat nivelurile. Totuși, în lotul I indicele de imunoreglare a continuat să fie mai înalt ($p<0,001$), comparativ cu lotul II ($p<0,05$) (Tabelul 4.38).

Tabelul 4.38. Nivelurile unor indici ai reacțiilor alergice și autoimune în loturile de studiu până și după tratament

Indicii	Lotul I (tratament chirurgical), n=30		Lotul II (tratament terapeutic), n= 30	
	Până la tratament	După tratament	Până la tratament	După tratament
Eozinofilele (%)	2,0±0,25	1,1±0,13■	1,9±0,25	1,6±0,15●
IgE (UI/ml)	52±13,4	21±6,65■	57±17,3	53±15,9
CD4/CD8 (un. conv.)	2,1±0,07	2,1±0,03	2,0±0,04	2,0±0,05
ANAcombi (un. conv.)	1,1±0,11	0,5±0,05■	1,3±0,17	0,8±0,12□●

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

Nivelurile ASL-O până la tratament nu s-au deosebit 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 ($p<0,05$) (Tabelul 4.39).

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.

Tabelul 4.39. Nivelurile unor factori specifici ai imunității (ASL-O, PCR , FR) și sensibilizarea limfocitelor T la antigenii bacterieni în loturile de studiu până și după tratament

Indicii	Lotul I (tratament chirurgical), n= 30		Lotul II (tratament terapeutic), n= 30	
	Până la tratament	După tratament	Până la tratament	După tratament
ASL-O (UI/ml)	369±41,7	141±29,9■	372±36,2	250±32,0□●
PCR (mg/dl)	3,9±0,97	0,9±0,34■	2,9±1,14	1,4±0,67
FR (UI/ml)	3,2±0,89	0,9±0,37■	1,1±0,49	0,6±0,30
TTBL-streptococ (%)	4,9±0,30	3,5±0,22■	4,6±0,28	3,9±0,29
TTBL-stafilococ (%)	3,4±0,23	2,6±0,15■	2,8±0,19	2,4±0,17
TTBL-pneumococ (%)	1,3±0,12	0,9±0,09■	0,9±0,08	0,8±0,06

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

În dinamica tratamentului aplicat, numărul total al limfocitelor s-a majorat la copiii din ambele loturi, mai pronunțat la copiii lotului I. Și activitatea funcțională a limfocitelor a crescut mai mult după tratamentul chirurgical. Limfocitele T (CD3), după tratament, au crescut numai la copiii din lotul I ($p < 0,001$). Subpopulațiile T helperilor (CD4) și T supresorilor (CD8) au avut niveluri aproximativ egale în ambele loturi investigate până și după tratament (Tabelul 4.40).

Tabelul 4.40. Nivelurile indicilor cantitativi și funcționali ai limfocitelor T și B în loturile de studiu până și după tratament

Indicii	Lotul I (tratament chirurgical), n= 30		Lotul II (tratament terapeutic), n= 30	
	Până la tratament	După tratament	Până la tratament	După tratament
Limfocite ($10^9/l$)	32,0±1,08	38,3±0,75■	31,4±0,71	33,6±0,64□●
TTBL+PHA (%)	62,7±0,74	67,5±0,61■	62,4±0,61	64,1±0,51□●
CD3 (%)	63,8±0,83	68,5±0,68■	64,8±1,12	66,8±1,150
CD4 (%)	41,4±1,15	41,8±0,32	41,7±0,88	42,2±0,54
CD8 (%)	20,5±0,71	20,5±0,20	21,2±0,73	22,0±0,65
CD20 (%)	11,8±0,79	9,0±0,56■	10,6±0,56	12,4±0,39□●
IgG (g/l)	14,3±0,88	10,9±0,59■	13,8±0,75	12,3±0,45
IgA (g/l)	1,6±0,14	1,5±0,13	1,7±0,16	1,7±0,15
IgM (g/l)	1,4±0,11	1,1±0,07	1,3±0,08	1,4±0,06●

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

Sensibilizarea celulară specifică la antigenii streptococici, stafilococici, pneumococici până la tratament în ambele loturi de studiu a avut niveluri aproape identice. În dinamica tratamentului

aplicat, sensibilizarea limfocitelor T la acești antigeni bacterieni și-a diminuat veridic nivelul doar la copiii lotului I.

Limfocitele B (CD20) post-tratament s-au micșorat doar la copiii lotului I ($p < 0,01$), în lotul II acestea fiind veridic majorate ($p < 0,05$). Nivelul IgG post-tratament s-a micșorat doar la copiii lotului I ($p < 0,01$), iar cel al IgM a avut o tendință de creștere în lotul II. Drept rezultat, post-tratament, în lotul II IgM au fost mai scăzute, decât în lotul I ($p < 0,05$).

În dinamica tratamentului, citokina proinflamatoare TNF- α și-a diminuat titrul atât în lotul I ($p < 0,001$), cât și în lotul II ($p < 0,05$). Descreșterea acestui indice a fost însă, mai accentuată în lotul I (Tabelul 4.41).

Tabelul 4.41. Titrele unor citokine în loturile de studiu până și după tratament

Indicii	Lotul I (tratament chirurgical), n= 30		Lotul II (tratament terapeutic), n= 30	
	Până la tratament	După tratament	Până la tratament	După tratament
TNF- α (pg/ml)	2,7 $\pm$ 0,33	1,2 $\pm$ 0,16■	2,5 $\pm$ 0,29	1,7 $\pm$ 0,27□
IL-8 (pg/ml)	217 $\pm$ 34,7	66 $\pm$ 11,3■	201 $\pm$ 30,8	116 $\pm$ 20,0●
IL-1 β (pg/ml)	165 $\pm$ 28,1	73 $\pm$ 14,8■	138 $\pm$ 19,0	80 $\pm$ 17,3□
IL-4 (pg/ml)	21,6 $\pm$ 2,86	45,3 $\pm$ 8,51■	27,6 $\pm$ 6,08	46,1 $\pm$ 7,24□

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

Titrele citokinei proinflamatoare IL-8, în dinamica tratamentului aplicat, la fel au descrescut în ambele loturi de studiu ($p < 0,001$ pentru lotul I; $p < 0,05$ pentru lotul II), în lotul II însă mai puțin accentuat. O dinamică similară s-a înregistrat și pentru citokina proinflamatoare IL-1 β , care în lotul I în dinamica tratamentului și-a micșorat mai accentuat titrul, 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, 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 ($p < 0,05$).

Analiza eficienței amigdalectomiei la copiii cu amigdalită cronică decompensată s-a efectuat și prin cercetarea particularităților florei microbiene prezente în orofaringe până și după intervenția operatorie, prin prelevarea frotiului de pe suprafața amigdalelor palatine. După șase luni de la amigdalectomie, examenul bacteriologic de pe mucoasa peretelui posterior al faringelui s-a repetat.

Până la amigdalectomie, pe suprafața amigdalelor palatine s-au depistat: stafilococul auriu – 52,3 % din cazuri, streptococul β -hemolitic de grup A – 14,3 %, streptococul β -hemolitic de

grup C – 4,8 %, streptococul β -hemolitic de grup G – 4,8 %, fără floră patogenă – 23,8 % (Figura 4.5). Sensibilitatea florei bacteriene la antibiotice a fost înaltă la cefalosporine și amoxicilină+acid clavulanic - 92–95 % din cazuri, la macrolide - 76,5 %; scăzută la peniciline – 19 % (Figura 4.7).

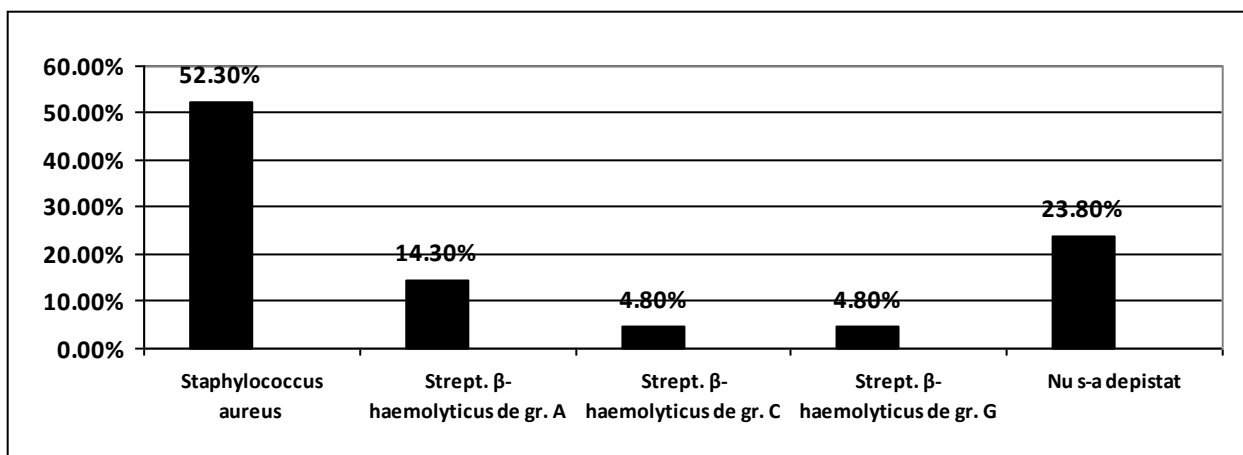


Fig. 4.5. Flora microbiană la copiii cu amigdalită cronică decompensată până la tratamentul chirurgical

Gradul de activitate microbiologică a florei bacteriene până la amigdalectomie a fost: 23 % – 4 plusuri, 33,4 % – 3 plusuri, 9,5% – 2 plusuri (Tabelul 4.42). După amigdalectomie, în frotiurile prelevate a predominat stafilococul auriu – 47 % din cazuri, pneumococul – 6 %, fără floră patogenă – 41,2 % (Figura 4.6). Sensibilitatea florei bacteriene la antibiotice a rămas aceeași, la cefalosporine și amoxicilină + acid clavulanic și a crescut la penicilină și eritromicină (Figura 4.8). Gradul de activitate a scăzut vădit: 4,8% – 4 plusuri, 14,2 % – 3 plusuri, 28,6% – 2 plusuri (Tabelul 4.42).

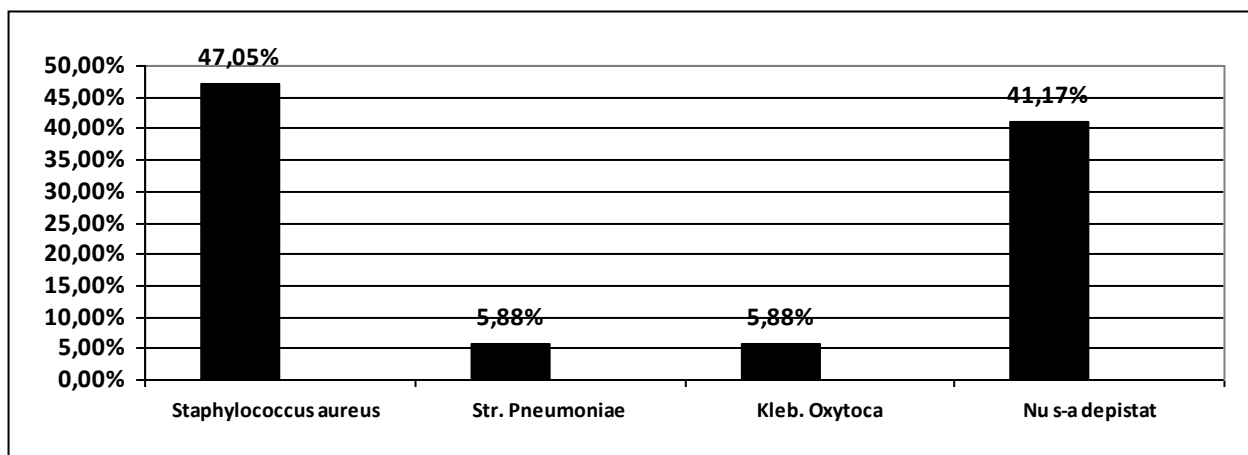


Fig. 4.6. Flora microbiană la copiii cu amigdalita cronică decompensată după tratamentul chirurgical

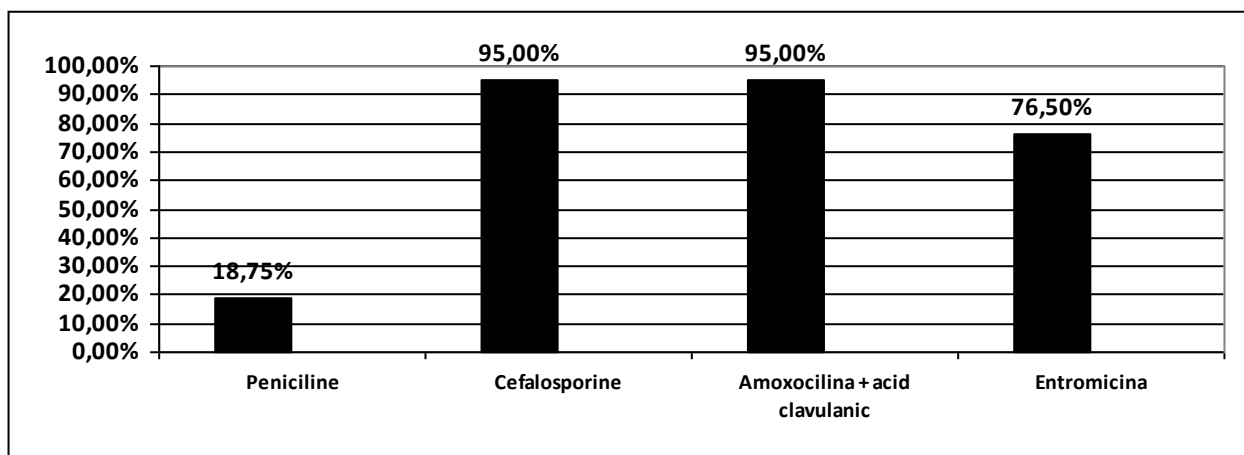


Fig. 4.7. Sensibilitatea la antibiotice a florei bacteriene depistate pe suprafața amigdalelor palatine până la tratamentul chirurgical

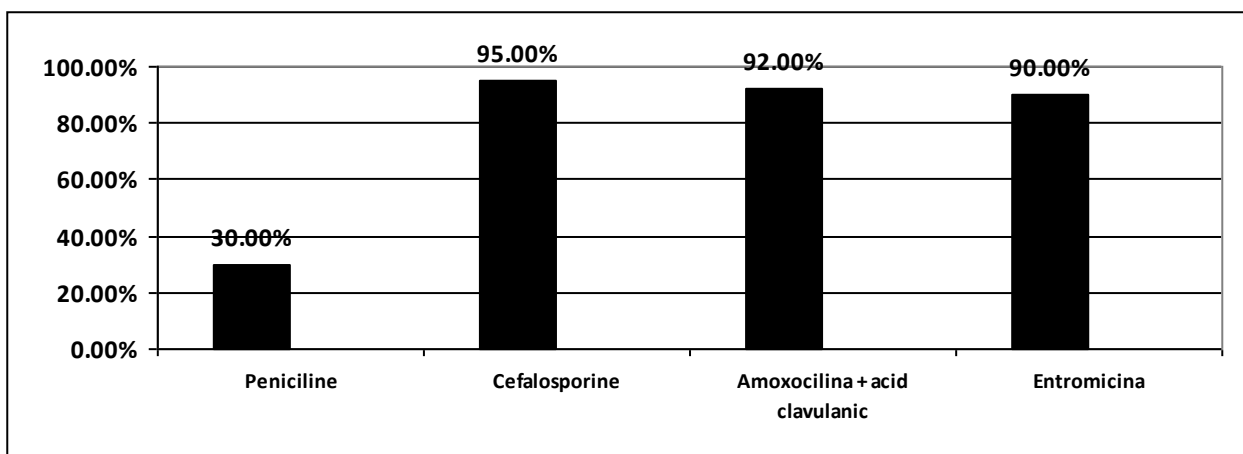


Fig. 4.8. Sensibilitatea la antibiotice a florei bacteriene depistate pe suprafața amigdalelor palatine după tratamentul chirurgical

Tabelul 4.42. Activitatea florei bacteriene depistate pe suprafața amigdalelor palatine până și după tratamentul chirurgical

Gradul de activitate a florei depistate	Până la tratament chirurgical	După tratament chirurgical
++++	23,8%	4,8%
+++	33,4%	14,2%
++	9,5%	28,6%
+	9,5%	11,4%
Nu s-a depistat floră patogenă	23,8%	41%

Așadar, analizând rezultatele acestui segment de cercetare se pot deduce următoarele concluzii.

1. În amigdalita cronică decompensată se constată devieri spre „stânga” a elementelor formulei leucocitare care în dinamica tratamentului conservator se normalizează mai încet și, respectiv, mai lent se diminuează expresia intoxicației endogene, comparativ cu tratamentul chirurgical.
2. În dinamica tratamentului chirurgical al amigdalitei cronice decompensate sistemul reticuloendotelial și-a normalizat activitatea, fapt confirmat prin descreșterea concludentă a conținutului de monocite. În dinamica tratamentului conservator aplicat scăderea conținutului de monocite nu s-a observat. La analiza expresiei intoxicației endogene la copiii din ambele loturi s-a depistat că CIC, care sunt eliminate din organism prin activitatea fagocitară a macrofagelor, monocitelor și neutrofilelor, la fel se modifică mai lent după tratamentul terapeutic. Prin urmare, înlăturarea focarului infecțios prin metoda chirurgicală în caz de amigdalită cronică decompensată asigură o scădere mult mai eficientă a intoxicației endogene, comparativ cu metoda tradițională terapeutică de tratament.
3. Creșterea tuturor celor trei indici ai capacității de fagocitare (testul NBT, numărul fagocitar și indicele fagocitar) în dinamica tratamentului chirurgical explică cauza eliminării mai rapide a CIC din organismul copiilor cu amigdalită cronică decompensată.
4. În urma tratamentului chirurgical, indicii rezistenței imune (CD16, AN, AHTC și VSH) sunt supuși unui proces mai eficient de normalizare a nivelurilor modificate.
5. Metoda de înlăturare radicală pe cale chirurgicală a focarului infecțios, comparativ cu metoda terapeutică de tratament în amigdalita cronică decompensată, asigură o descreștere mai accentuată a nivelurilor înalte ale indicilor reacțiilor alergice și autoimune (eozinofilele, IgE, ANAcombi), precum și o acțiune desensibilizantă mai eficientă asupra indicilor sensibilizării celulare specifice la antigenii streptococici, stafilococici și pneumococici, diminuând nivelurile lor înalte. Dinamica clinico-imunologică pozitivă la copiii post-operator este confirmată prin scăderea vădită atât a anticorpilor specifici, cât și a manifestărilor autoimune - micșorarea indicilor ASL-O și ANAcombi.
6. Înlăturarea radicală pe cale chirurgicală a focarului infecțios la copiii cu amigdalită cronică decompensată, comparativ cu prescrierea medicației terapeutice standard, asigură o evoluție clinică favorabilă și normalizarea mult mai accentuată a indicilor modificați ai limfocitelor T (creșterea numărului total al limfocitelor, numărului și activității funcționale a limfocitelor T) și limfocitelor B (descreșterea numărului limfocitelor B) și a nivelurilor IgM și IgG.

7. Amigdalectomia, la copiii cu amigdalită cronică decompensată contribuie la ameliorarea profilului lor citokinic, diminuând efectiv titrele citokinelor proinflamatoare (TNF- α , IL-8, IL-1 β) și majorându-le pe cele ale citokinelor antiinflamatoare (IL-4).
8. După amigdalectomie, în frotiurile orofaringiene predomină stafilococul auriu, dispare streptococul β -hemolitic, se depistează un procent mic de pneumococi. Se atestă o scădere vădită a gradului de activitate a microorganismelor depistate.

4.5. Concluzii la Capitolul 4

1. Metodele noi de tratament aplicate în terapia complexă conservatoare a amigdalitei cronice compensate la copii cu scop de stimulare a imunității locale sau generale (aplicarea celulelor mononucleare autologe în spațiul periamigdalian, imunostimularea prin vaccino-terapie - "SynflorixTM" și preparatul BioR) a dus la ameliorarea componentelor formulei leucocitare în sângele periferic, creșterea indicilor capacității de fagocitare și scăderea CIC și, prin urmare, la diminuarea mai expresivă a nivelurilor intoxicației endogene în comparație cu metoda de tratament standard.
2. Terapia complexă, cu includerea metodelor de imunocorecție asigură o normalizare mai eficientă a indicilor modificați ai rezistenței preimune a organismului (CD16, AN, AHTC și VSH), descreșterea indicilor înalți ai reacțiilor alergice și autoimune (nivelurile eozinofilelor, IgE, ANAcombi), exercită o acțiune desensibilizantă mult mai eficientă prin descreșterea sau normalizarea nivelurilor înalte ale sensibilizării celulare specifice la antigenii bacterieni comparativ cu tratamentul standard al amigdalitei cronice compensate.
3. Asocierea imunocorecției (locală sau generală) la metodele standard de tratament al amigdalitei cronice contribuie eficient la normalizarea indicilor modificați ai limfocitelor T (majorarea numărului total al limfocitelor, creșterea nivelurilor și activității funcționale a limfocitelor T) și B, eficientizarea profilului citokinic, diminuând titrele citokinelor proinflamatoare (TNF- α , IL-8, IL-1 β) și crescând concentrațiile serice ale citokinei antiinflamatoare (IL-4).
4. Tratamentul terapeutic conservator al amigdalitei cronice compensate la copii, în asociere cu imunostimularea locală sau generală exercită o acțiune complexă asupra caracterului modificărilor stării reactivității imune și rezistenței preimune, asigurând o normalizare clinico-imunologică mai eficientă în comparație cu terapia standard.
5. Amigdalectomia, în caz de amigdalită cronică decompensată, efectuată la timp și conform indicațiilor medicale, exercită o acțiune complexă de normalizare a caracterului

tulburărilor reactivității imune și rezistenței preimune a copilului, are un efect imunologic pozitiv și reduce probabilitatea apariției sau evoluției mai grave a complicațiilor.

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

Creșterea masei țesutului limfoid se determină maximal către vârsta de 10 ani, după care, odată cu maturizarea endocrină, se inițiază involuția, secundată de diminuarea țesutului limfoid, ce se manifestă prin reducerea volumului și densității celulare ale nodulilor limfoizi. Țesutul limfoid suportă modificări atroifice și se supune remodelării prin substituirea cu țesut conjunctiv, fapt ce contribuie la diminuarea funcției sale [218].

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, și nu se manifestă vădit prin simptomatică locală sau generală.

În această ordine de idei, scopul cercetării noastre a fost de a determina particularitățile patomorfologice și imunohistochimice ale 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 copii din lotul de control (normă convențională), de la 41 copii cu amigdalită cronică, dintre care 21 cu amigdalită cronică compensată și 20 cu forma decompensată, ultima fiind subdivizată în două forme: fără complicații la distanță (n=10) și cu complicații reumatoide (n=10).

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

Morfologic, în lotul de control (norma convențională), amigdalele palatine sunt acoperite de un epiteliu stratificat pavimentos nekeratinizat, de obicei neinfiltrat cu limfocite, iar la nivelul criptelor de același epiteliu, dar infiltrat. Epiteliul, de cele mai dese ori, manifesta caracter continuu, clar, cu definitivarea stratificării epiteliului. La nivelul criptelor cu lumen lărgit se determinau celule epiteliale descuamate și detrit limfo-polimorfocelular. Epiteliul criptei, și cel de tapetare erau bine delimitate 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 țesut limfoid difuz, organizat peri- și interfolicular (zone antigen T-dependente) într-o stromă citofibrilară fină (Figura 5.1. a,b).

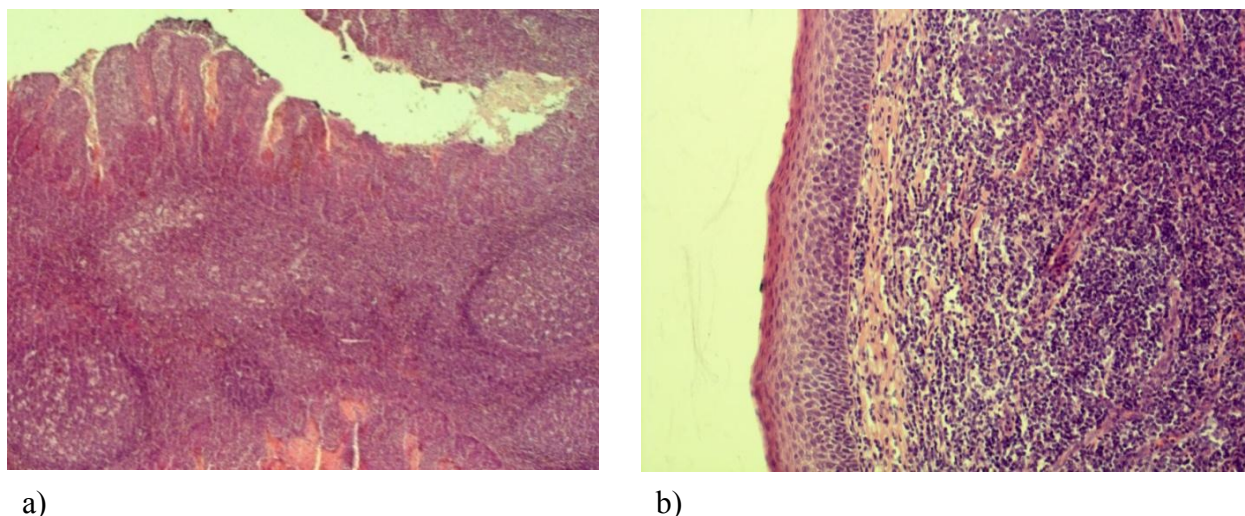


Fig. 5.1. a,b. Aspect morfologic de ansamblu al secțiunii prin amigdala palatină. Criptă primară și secundare, țesut limfoid organizat sub formă de foliculi limfoizi și țesut limfoid difuz în lama proprie a mucoasei (a). ($\times 25$). Epiteliu de acoperire stratificat pavimentos nekeratinizat și neinfiltrat (b). ($\times 100$). Colorație hematoxilină-eozină

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 și porțiuni secretorii terminale ale glandelor salivare minore, de tip mucos, a căror secreție este eliminată la suprafața epiteliului amigdalelor. Exterior de submucoasă, se amplasează țesutul muscular striat scheletal al faringelui, analog al tunicii musculare. La suprafață, amigdalele palatine sunt acoperite de epiteliu stratificat pavimentos nekeratinizat.

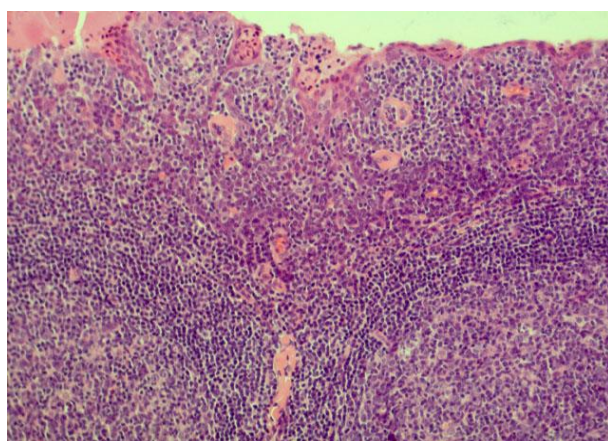
În baza studiului efectuat, în eșantionul copiilor cu amigdalită cronică s-au determinat diverse modificări morfopatologice ce caracterizează formele clinice evolutive ale amigdalitei (Tabelul 5.1).

Conform rezultatelor noastre, amigdalita cronică atrofică lacunar-parenchimatoasă a fost stabilită în 16 cazuri (39 %), cele subatrofice lacunar-parenchimatoasă în 12 (29,2 %), lacunar-chistică parenchimatoasă în (26,8 %).

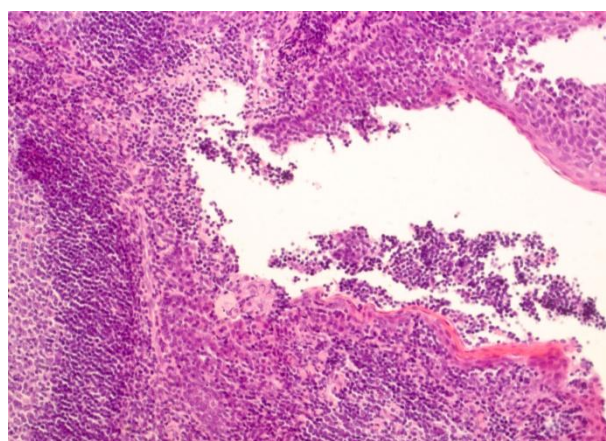
În cazul *amigdalitei cronice subatrofice lacunar-parenchimatoase* morfologic s-a stabilit infiltrarea epiteliului criptei cu leucocite, în particular limfocite cu amestec de neutrofile, plasmocite. S-a observat efilarea epiteliului pe arii extinse de comun cu microeroziuni disperse și exulcerații de focar (Figura 5.2. a,b), cu infiltrat inflamator în profunzimea parenchimului.

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		



a)



b)

Fig. 5.2. a,b. Amigdalită cronică. a) Efilarea epiteliului criptei cu microeroziuni și infiltrarea spațiului subepitelial cu doi foliculi limfoizi de talie diversă cu ratatinarea CG, sclerozarea vaselor anemizate subepiteliale și interfolliculare; b) Exulcerație cu dereglarea integrității epiteliului cu infiltrație subepitelială dispersă limfocitară cu comoment de detrit celular adiacent în lacună. Colorație hematoxină-eozină. a) x100, b) x 200

La nivelul criptelor frecvent s-a determinat prezența unui conținut eozinofilic stratificat, cu celule epiteliale descuamate, mase de mucus și componentă celulară limfo-leucocitară (Figura 5.3). În multe cazuri a fost observat edem neuniform în epiteliul amigdalei din afara criptei, în particular din partea stratului intermediar, însoțit de infiltrate leucocitare. Sub acest epiteliu erau prezente infiltrate sero-leucocitare focar-disperse, cu edem și procese de sclerozare (Figura 5.4 a, b). La nivelul parenchimului, în particular în ariile țesutului limfoid difuz, s-a determinat prezența proceselor sclerotice. Vasele microcirculatorii din ariile decrise prezentau fenomene de scleroză și infiltrație perivasculară limfocitară cu reducerea lumenului vascular și tumefierea

endoteliocitelor (Figura 5.5. a-c). Modificări semnificative s-au determinat și din partea foliculilor limfoizi, care erau de tip secundar, alternând cu cei de tip primar. Foliculii erau de dimensiuni variabile din contul centrilor germinativi, ultimii cu depleție limfocitară (Figura 5.4. a, b; Figura 5.5 a; Figura 5.6. a,b).

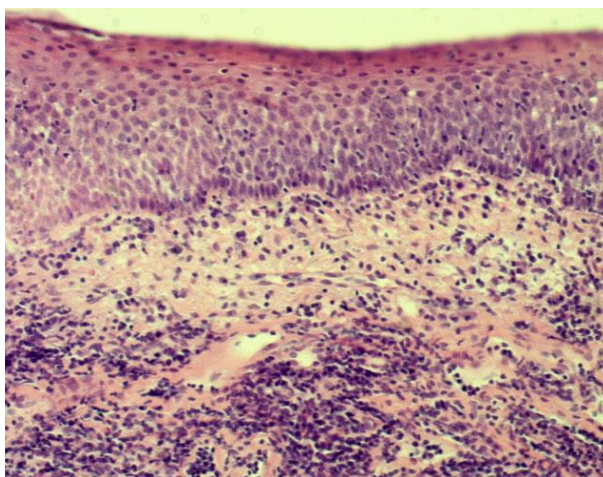
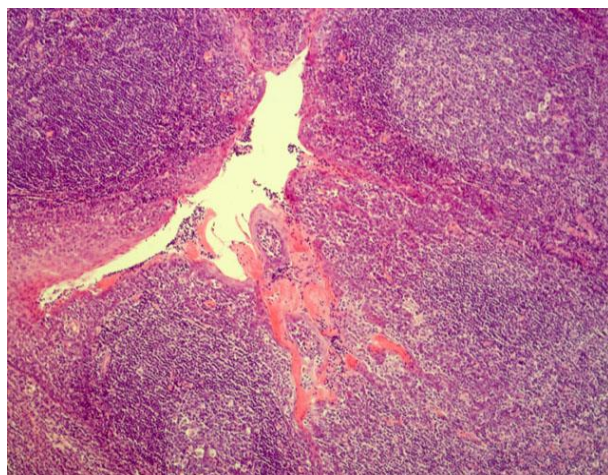
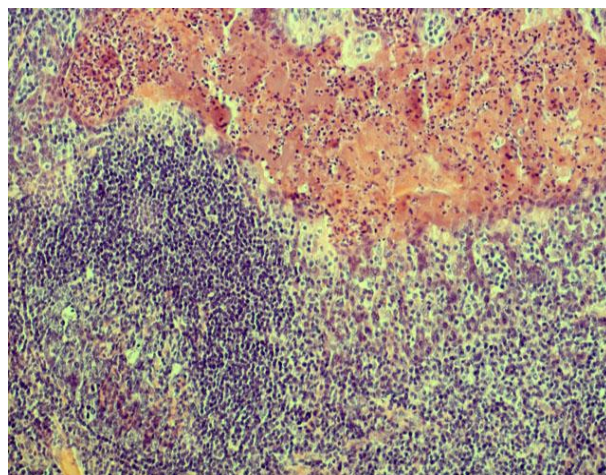


Fig. 5.3. Amigdalită cronică. Epiteliul stratificat al mucoasei de tapetare cu infiltrație dispersă leucocitară cu edem intercelular, parakeratoză, infiltrația stratului subepitelial focar dispers. Colorație hematoxilină-eozină. x 200



a)



b)

Fig. 5.4. a,b. Criptă cu lumen moderat extaziat în prezența conținutului muco-epitelio-leucocitar slab exprimat cu foliculi limfoizi de diversă talie și ordin; b) Lumenul criptei în prezența conținutului muco-leucocitar abundent cu folicul secundar cu CG ratatinat și coroană îngroșată. Colorație hematoxilină-eozină. a) x100, b) 200

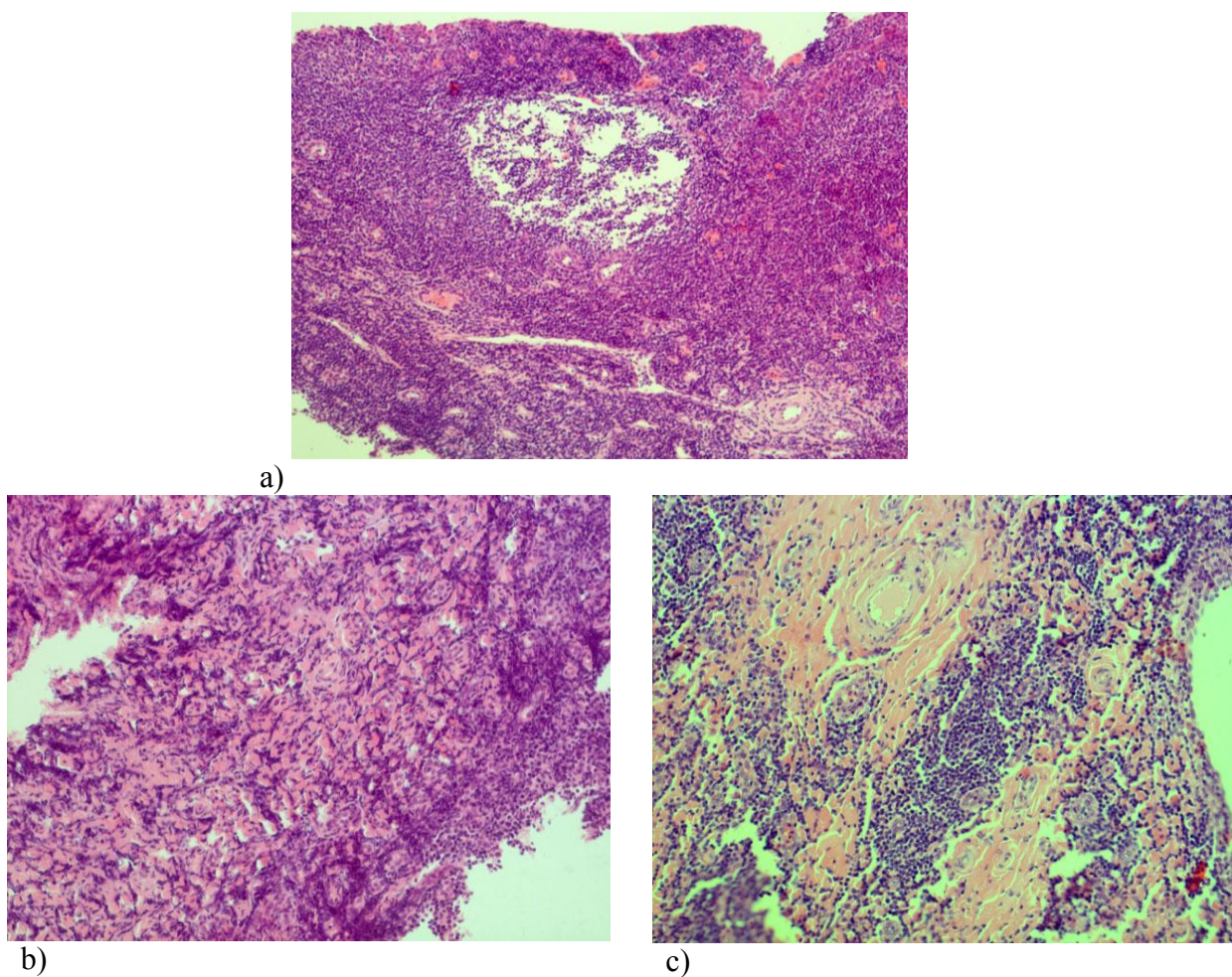


Fig. 5.5. a-c. a) Folicul limfoid cu centrul germinativ marcat ratatinat, edemat cu spolierea semnificativă a limfocitelor. Aria adiacentă cu condensarea stromei citofibrilare și scleroză vasculară; b-c) Procese fibro-sclerogene ale stromei citofibrilare și infiltrate limfocitare perivasculară și în focare adiacent. Colorație hematoxină-eozină. a-c) x 100

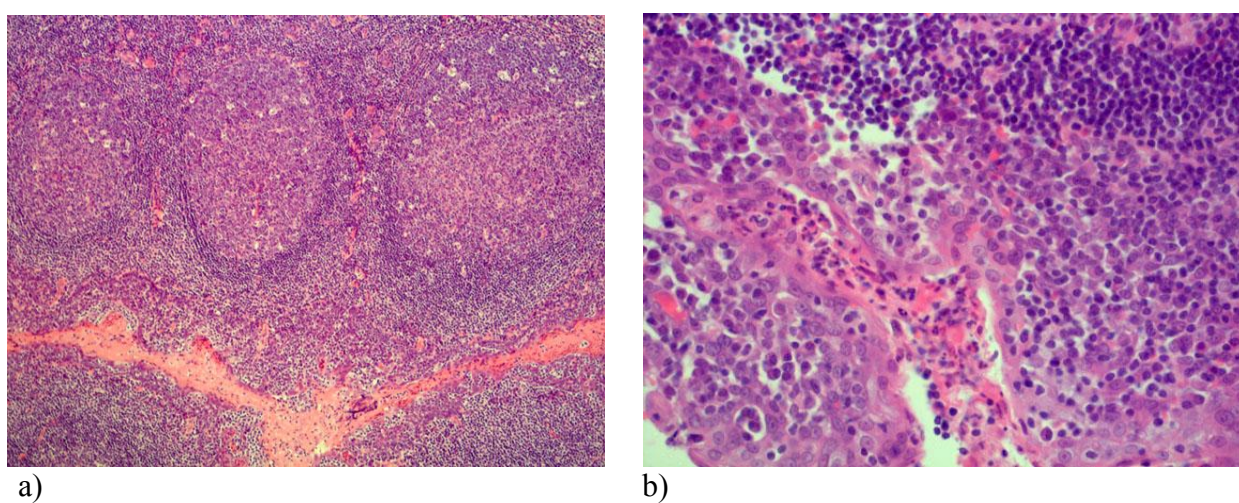


Fig. 5.6. a,b. a) Criptă cu lumen îngust, conținut eozinofilic epiteliu-descuamat cu leucocite, foliculi limfoizi de talie diferită cu coroane neuniform definite; b) Criptă cu detrit celular și leucocite în lumen ușor ectaziat, infiltrația epiteliului cu celule leucocitare; infiltrație limfocitară a spațiului subepitelial cu component eozinofilic. Colorație hematoxină-eozină. a) x100, b) 400

Pe lângă cele menționate, în *forma subatrofică lacunar-chistică parenchimatoasă* s-a constatat prezența chisturilor solitare și lărgirea chistică a criptelor (lacună). În particular, la nivelul fundului criptelor, s-a determinat acumularea unui conținut mult mai vâscos mucopurulent. Epiteliul criptei era suprainfiltrat cu leucocite, de comun cu prezența unui număr sporit de plasmocite. În ariile infiltrate, epiteliul era edemațiat și ratatinat. Concomitent, paralel cu efilarea epiteliului, se observa reducerea substanțială a spațiului subepitelial. Foliculii limfoizi prezentau deosebiri de mărime și tip mult mai accentuate decât în forma atrofică lacunar parenchimatoasă (Figura 5.7 a,b și Figura 5.8 a,b).

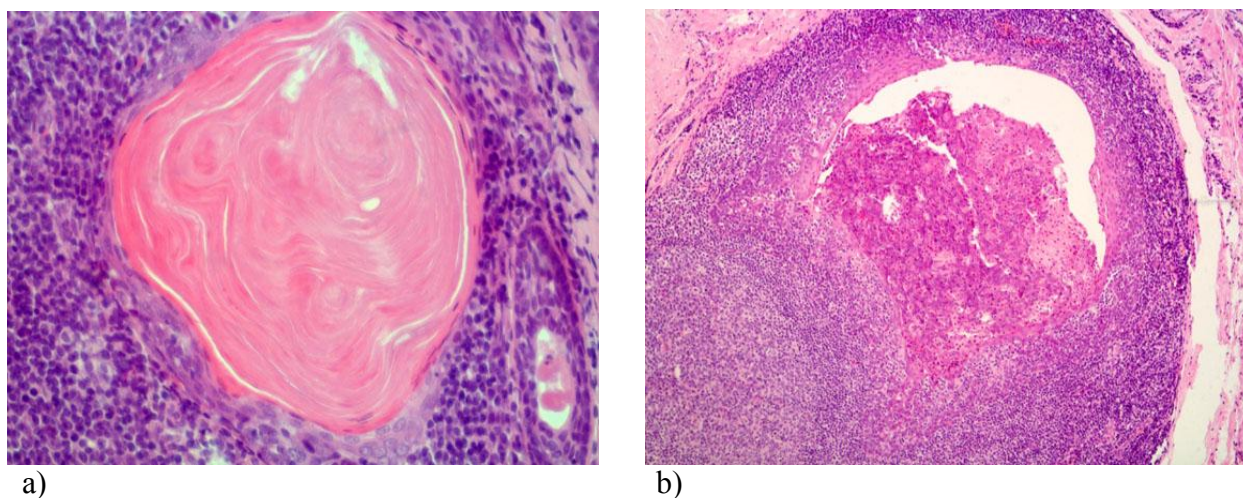


Fig. 5.7 a,b. a) Chist cu conținut de mase eozinofile stratificate și aplatisarea epiteliului stratificat al criptei; b) Chist lacunar cu conținut de mase muco-purulente cu detrit celular în adiacența unui folicul limfoid cu coroană efilată și cu spațiul subepitelial absent. (a×400; b×100). Colorație hematoxilină-eozină

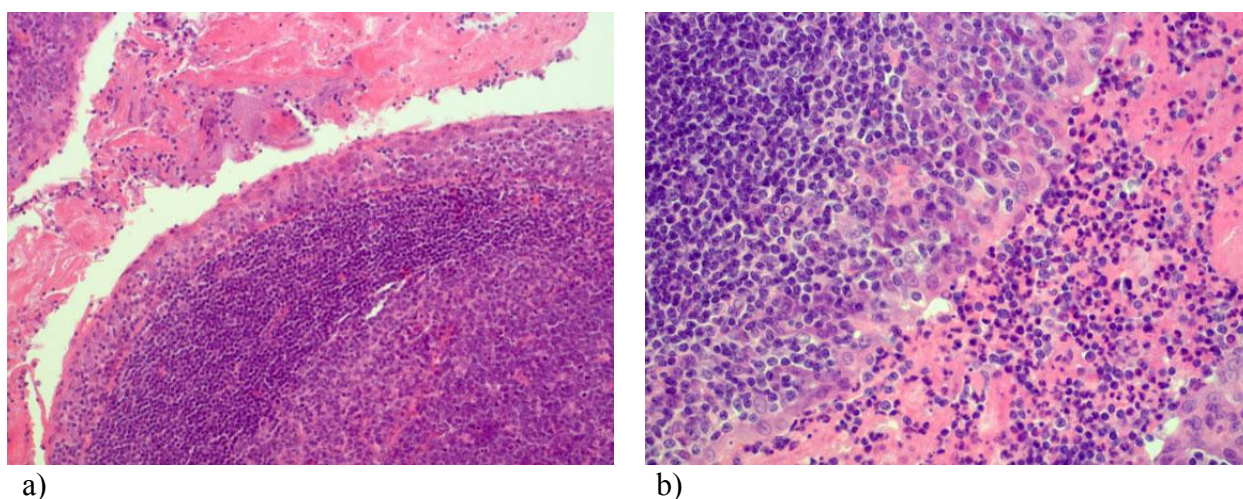
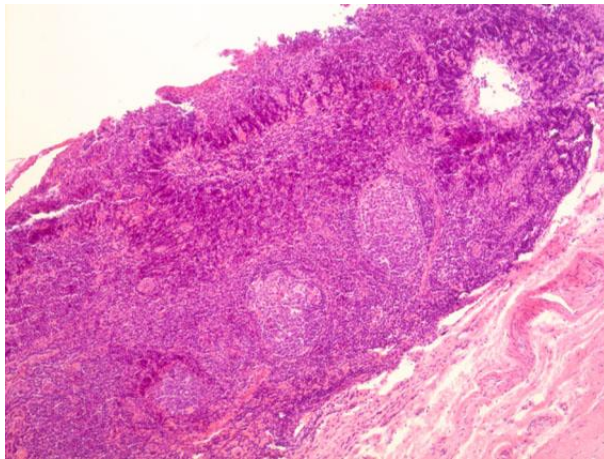
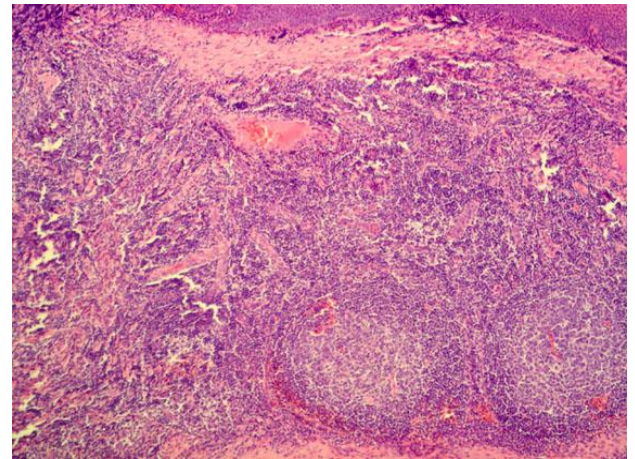


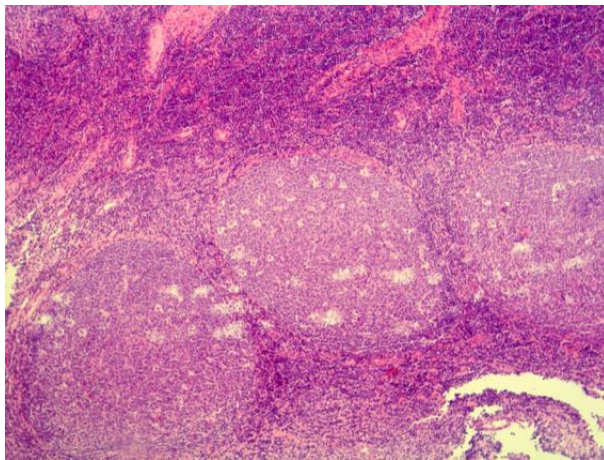
Fig. 5.8. a,b. a) Conținut muco-purulent eozinofilic în lacună ectaziată cu epiteliul criptei efilat, edemațiat și infiltrat cu leucocite; stratul subepitelial adiacent zonei suprafoliculare absent; b) Lacună cu lumen ectaziat cu conținut de mase euzinofile stratificate în amestec de leucocitare cu efilarea epiteliului criptei infiltrat. Zona subepitelială absentă cu o parte a coroanei adiacente. (a×100; b×400). Colorație hematoxilină-eozină



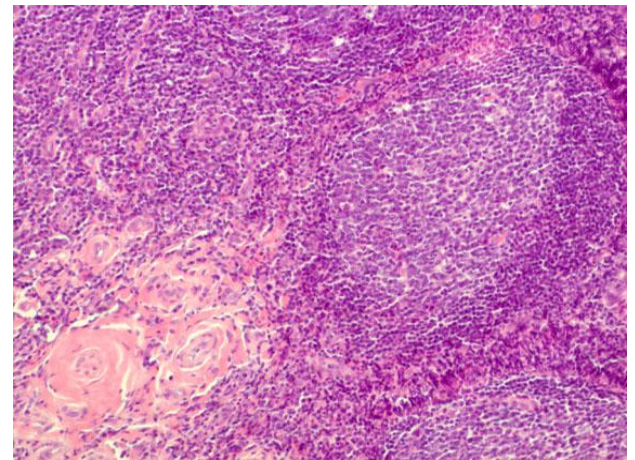
a)



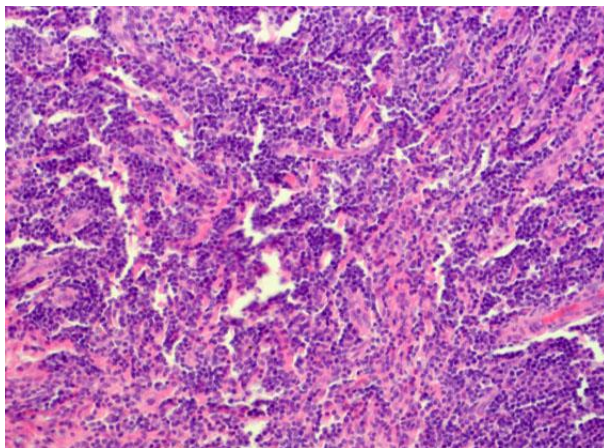
b)



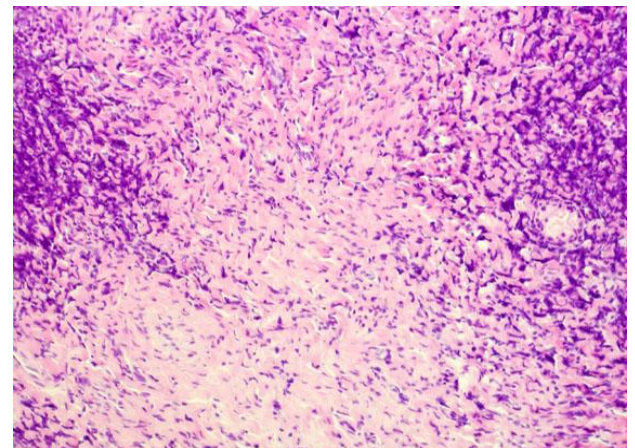
c)



d)



e)



f)

Fig. 5.9. a-f) Reducerea parenchimului limfoid cu prezența foliculilor limfoizi de diversă talie cu depleție limfocitară într-o stromă citofibrilară substituită cu țesut conjunctiv sclero-fibroziv; d) vase sanguine cu scleroză și reducerea lumenului lor; e) reducerea semnificativă a țesutului limfoid printre care se determină prelevarea componentei fibrilare conjunctive; f) zonă difuză constituită din țesut conjunctiv fibro-scleroziv. Colorație hematoxină-eozină.

a) x 100; b-f) x200

Un alt tablou morfologic a fost stabilit în *forma atrofică lacunar-parenchimotoasă*, unde s-a atestat o reducere semnificativă a parenchimului cu păstrarea foliculilor limfoizi focar-disperși de talie mică. Aceștea alternau cu foliculi moderat hiperplaziați cu reducerea esențială a mantiei și cu foliculi limfoizi substituiți parțial cu țesut fibro-scleroziv. Criptele prezentau un lumen redus, cu infiltrație leucocitară accentuată, preponderent de tip neutrofilic (Figura 5.9. a-f; Figura 5.10).

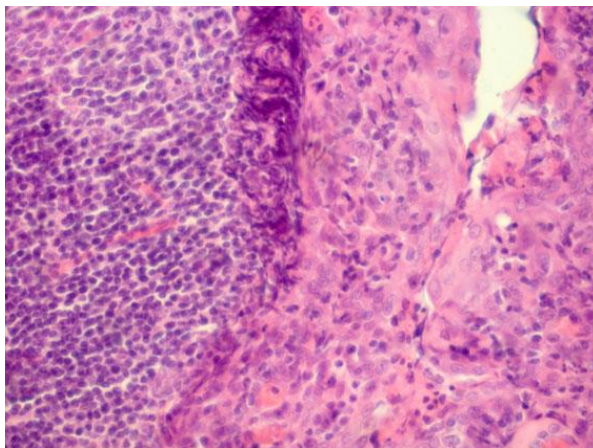


Fig. 5.10. Epiteliul criptei infiltrat cu limfocite și leucocite segmentare cu reducerea lumenului criptei și porțiune de folicul limfoid cu depleție limfocitară, de comun cu proces sclero-fibroziv în aria periferică a coroanei. (×400).Colorație hematoxină-eozină

Celelalte forme s-au determinat doar în câte un caz, respectiv constituind câte 2,4%. Astfel, în *amigdalita cronică atrofică lacunar-chistică parenchimotoasă*, pe lângă atrofia țesutului limfoid și accentuării componentei conjunctivo-sclero-fibroze, un element important a servit dilatarea chistică a criptelor (Figura 5.11). În cazul formei *hipertrofice folicular-lacunare parenchimotoase*, modificările cele mai semnificative s-au înregistrat la nivelul parenchimului prin hipertrofie-hiperplastică foliculară, cu foliculi predominanți mari, cu reducerea semnificativă și neuniformă a coroanei și a țesutului limfoid peri- și interfolicular (Figura 5.12).

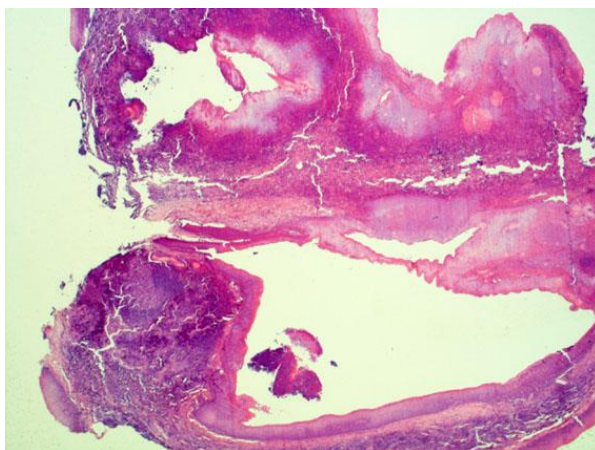
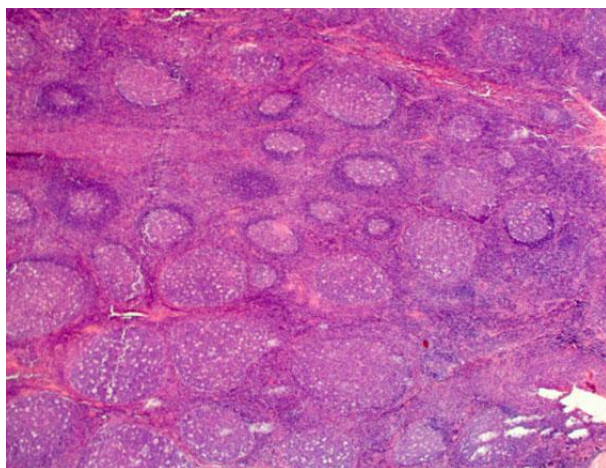
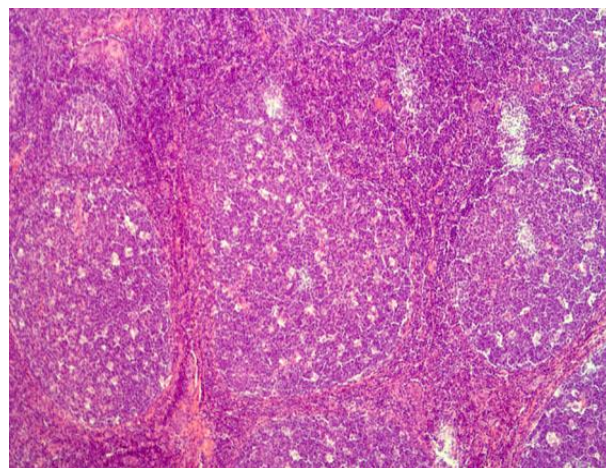


Fig. 5.11. Amigdalită cronică atrofică lacunar-chistică parenchimatoasă. Reducerea marcată a țesutului limfoid cu păstrarea de focar. Lacunele chistic dilatate. $\times 25$. Colorație hematoxilină-eozină



a)



b)

Fig. 5.12. Amigdalită cronică hipertrofică foliculară. Hiperplazia foliculilor limfoizi de formă și talie diferită. Prezența centrilor germinativi mari, cu reducerea semnificativă a coroanei și țesutului limfoid peri- și interfolicular. (a $\times 25$; b $\times 100$). Colorație hematoxilină -eozină

Așadar, în baza analizei particularităților morfopatologice ale amigdalelor palatine în amigdalita cronică la copii, expusă în acest subcompartiment se pot deduce următoarele concluzii:

1. Amigdalita cronică la copii se caracterizează prin diferite forme morfopatologice cu predominarea formelor atrofică și subatrofică.
2. În amigdalita cronică atrofică lacunar parenchimatoasă predomina forma compensată (52,4 %). Forma decompensată a fost stabilită în 25 % din cazuri.

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

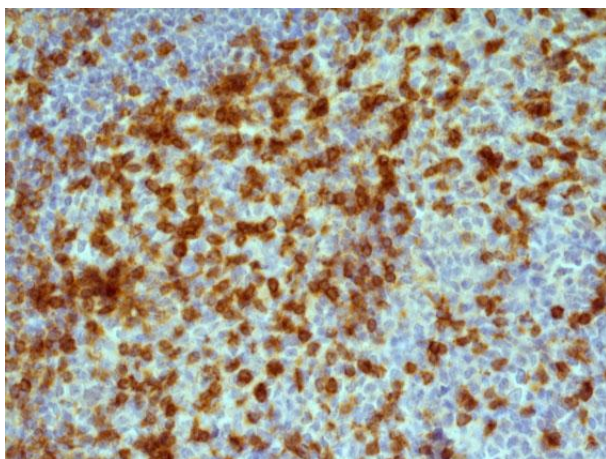
În acest subcompartiment de cercetare este redată caracteristica imunohistochimică a imunității celulare la copiii cu amigdalită cronică compensată până și după tratamentul conservator complex cu aplicarea imunostimulării locale (celule mononucleare autologe).

Conform datelor prezentate în Tabelul 5.2, densitatea limfocitelor CD3⁺ în CG al nodulului limfoid amigdalian până la tratament a fost aproximativ aceeași în ambele loturi (Figura 5.13. a,b), 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 numărului de limfocite CD3⁺ în CG al nodulului limfoid ($p < 0,01$), atingând limitele lotului de control cu formarea aglomerărilor celulare compacte (Figura 5.14), pe când la copiii lotului II, în CG al nodulului limfoid nu s-a relevat o mărire a densității acestui tip de limfocite, rămânând în limitele precedente. Rezultatele obținute demonstrează acțiunea de stimulare a terapiei autolimfocitare asupra densității limfocitelor CD3⁺ în CG al nodulului limfoid.

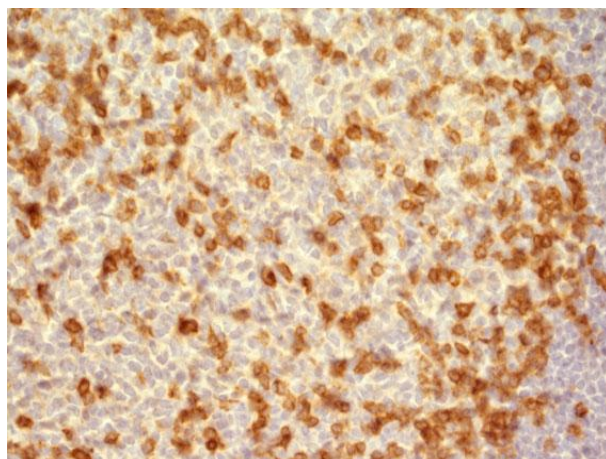
Tabelul 5.2. Nivelurile de densitate a unor indici ai imunității celulare în CG al nodulului limfoid amigdalian în caz de amigdalită cronică compensată, până și după terapia cu imunostimulare locală

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



a)



b)

Fig. 5.13. a,b. Expresia limfocitelor $CD3^+$ în CG al nodulului limfoid cu aranjament dispers, preponderent la periferie în aria subadiacentă a coroanei în amigdalita cronică compensată până la tratament (a,b) ($\times 400$). Imunoreacție anti-CD3, DAB

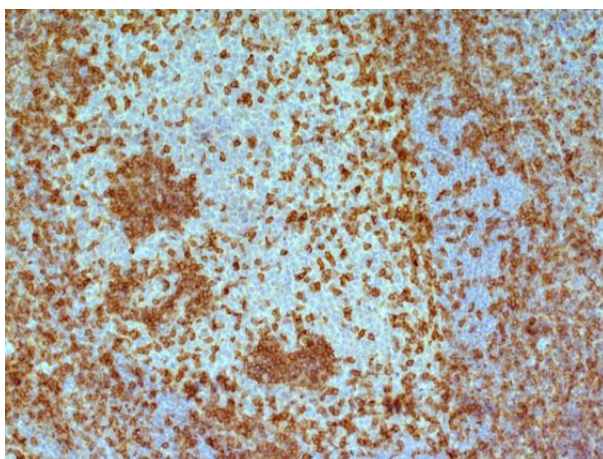


Fig. 5.14. Expresia limfocitelor $CD3^+$ în CG al nodulului limfoid cu aranjament dispers, cu formarea aglomerărilor din limfocite în amigdalita cronică compensată după tratament ($\times 400$). Imunoreacție anti-CD3, DAB

Densitatea subpopulației limfocitelor $CD4^+$ în CG al nodulului limfoid a fost până la tratament mai înaltă în lotul I comparativ cu lotul II ($p < 0,01$). Este de menționat că atât în lotul I, cât și în lotul II, densitatea limfocitelor $CD4^+$ în CG al nodulului limfoid nu s-a deosebit de nivelul acestui indice determinat în lotul de control. Post-tratament, la copiii lotului I, s-a observat o tendință către descreșterea (normalizarea) densității limfocitelor $CD4^+$ în CG al nodulului limfoid. La copiii din lotul II, densitatea limfocitelor T- $CD4^+$ în CG al nodulului limfoid amigdalian din contra, a avut o tendință de creștere, dar fără deosebiri statistic veridice.

Densitatea limfocitelor CD8⁺ în CG al nodulului limfoid a fost până la tratament mai înaltă la copiii din lotul I, comparativ cu cei din lotul II ($p<0,01$), însă mai scăzută decât în lotul de control ($p<0,05$ pentru lotul I și $p<0,01$ pentru lotul II) (Figura 5.15. a, b). Post-tratament, densitatea limfocitelor CD8⁺ în centrul CG al nodulului limfoid s-a mărit ($p<0,01$) la copiii din ambele loturi.

Valorile raportului CD4⁺/CD8⁺ până la tratament la copiii lotului I au prevalat de 2,9 ori, iar la cei din lotul II - de 3,4 ori asupra valorilor raportului CD4⁺/CD8⁺ determinate în lotul de control. Post terapie autolimfocitară, raportul CD4⁺/CD8⁺ la copiii lotului I s-a micșorat de 1,8 ori, iar la cei din lotul II – de 1,2 ori. Toate acestea demonstrează un efect de normalizare a raportului CD4⁺/CD8⁺ mai accentuat după terapia cu imunostimulare locală în lotul I de studiu.

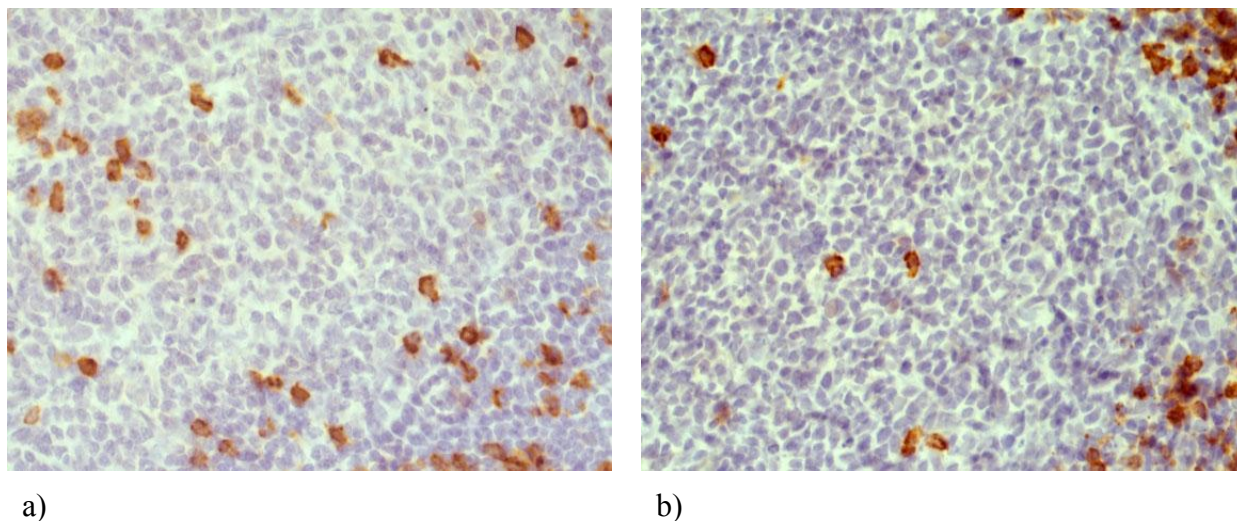


Fig. 5.15. a,b. Expresia limfocitelor CD8⁺ în CG al nodulului limfoid, în loturile I (a) și II (b) de studiu până la tratament cu o densitate redusă (x400). Imunoreacție anti-CD8, DAB

Prin urmare, în CG al nodulului limfoid în caz de amigdalită cronică compensată până la tratament sunt caracteristice descreșterea pronunțată a densității limfocitelor T-CD3⁺ și limfocitelor T-CD8⁺, precum și modificări nesubstanțiale a densității subpopulației de celule T-CD4⁺. Rezultatele post tratament demonstrează, că aplicarea terapiei cu imunostimulare locală asigură mult mai eficient normalizarea coraportului celulelor imunocompetente în CG al nodulului limfoid în caz de amigdalită cronică compensată.

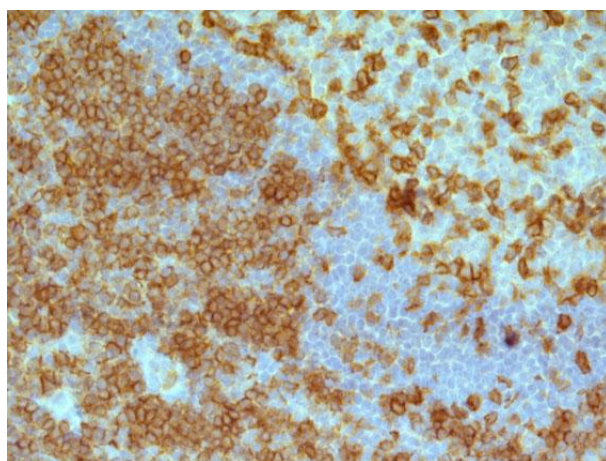
Densitatea limfocitelor CD3⁺ în partea periferică a nodulului limfoid a fost până la tratament aproximativ aceeași în ambele loturi și fără diferențe autentice, dar cu o tendință de descreștere comparativ cu lotul de control (Tabelul 5.3).

Tabelul 5.3. Nivelurile de denistate a unor indici ai imunității celulare în partea periferică a nodulului limfoid amigdalian în caz de amigdalită cronică compensată, până și după terapia cu autostimulare locală

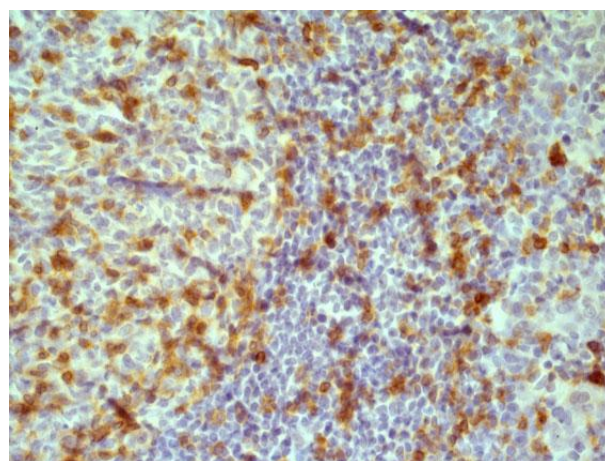
Indicii	Lotul de control (n=9)	Lotul I (n=10)		Lotul II (n=11)	
		Până la tratament	După tratament	Până la tratament	După tratament
CD3 ⁺	368±26,8	335±19,9	513±54,3■	325±20,9	400±9,0□
CD4 ⁺	237±20,9	169±9,2●◇	331±42,1■	340±14,5◇	286±8,8□
CD8 ⁺	156±16,0	123±14,4	144±21,2	50±1●◇	109±5,9□
CD4 ⁺ /CD8 ⁺	1,5	1,4	2,3	6,8	2,6

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

Post tratament, la copiii lotului I s-a determinat o creștere a densității limfocitelor CD3⁺ în partea periferică a nodulului limfoid, comparativ cu lotul II ($p < 0,01$), în care s-a relevat o creștere moderată a densității celulare, mult mai exprimată în lotul I. Aceasta dovedește efectul stimulator mult mai puternic indus de terapia cu autostimulare asupra densității celulelor CD3⁺ în partea periferică a nodulului limfoid. Totodată, în lotul I, la nivelul coroanei, organizarea limfocitelor tindea spre organizarea în aglomerate celulare (Figura 5.16, a), iar în lotul II, spre un caracter solitar dispers (Figura 5.16, b).



a)



b)

Fig. 5.16. a,b. Expresia limfocitelor CD3⁺ în aria coroanei nodulului limfoid, în loturile I (a) și II (b) de studiu. (x400). Imunoreacție anti-CD3, DAB

Limfocitele CD4⁺ în partea periferică a nodulului limfoid au avut până la tratament o densitate mai scăzută în lotul I, comparativ cu lotul II ($p < 0,001$). În lotul de control densitatea

limfocitelor CD4⁺ a fost mai mare ca la copiii din lotul I ($p<0,01$), dar mai mică ca la copiii din lotul II ($p<0,001$). Post tratament, la copiii din lotul I s-a determinat creșterea densității limfocitelor CD4⁺ (Figura 5.17, a), pe când pentru copiii lotului II a fost caracteristică o descreștere a densității limfocitelor CD4⁺ ($p<0,01$). Totodată, în lotul I după tratament, repartizarea limfocitelor CD4⁺ la nivelul coroanei tindea spre formarea aglomerărilor din limfocite (Figura 5.17, b).

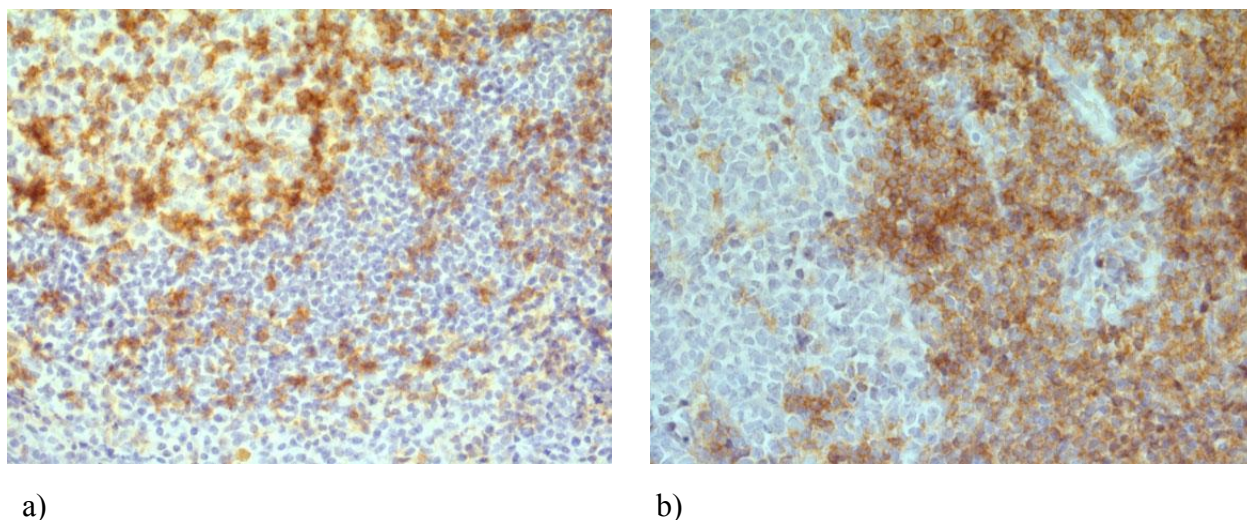


Fig. 5.17. a,b. Expresia limfocitelor CD4⁺ în aria coroanei nodulului limfoid, în lotul I până la (a) și după tratament (b). (x400). Imunoreacție anti-CD4, DAB

Densitatea subpopulației limfocitelor CD8⁺ în partea periferică a nodulului limfoid până la tratament a fost mai înaltă în lotul I, comparativ cu lotul II ($p<0,001$). Densitatea acestor limfocite la copiii lotului II a fost mai scăzută decât în lotul de control ($p<0,001$). Post-tratament, pentru copiii din lotul I a fost caracteristică o tendință de creștere a densității limfocitelor CD8⁺. La copiii din lotul II s-a observat însă, creșterea densității limfocitelor CD8⁺, cu repartizarea uniformă a limfocitelor în coroană (Figura 5.18. a,b).

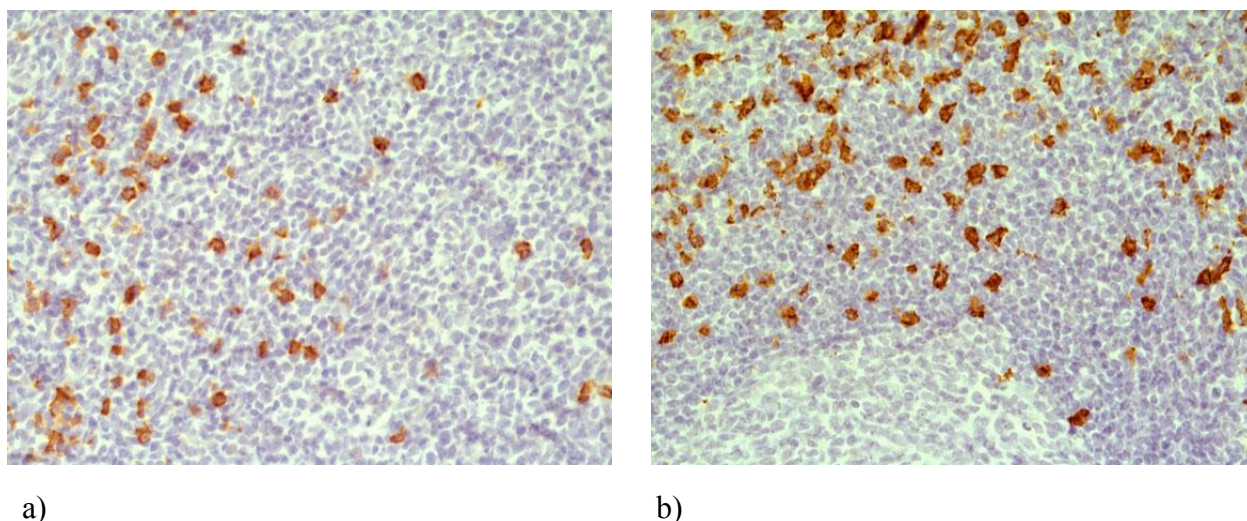


Fig. 5.18. a,b. Expresia limfocitelor $CD8^+$ în aria coroanei nodulului limfoid, în lotul II până (a) și după tratament (b). (x400). Imunoreacție anti-CD8, DAB

Raportul $CD4^+/CD8^+$ a fost până la tratament la copiii lotului I aproximativ același ca și în lotul de control, iar la cei din lotul II – de 4,5 ori mai majorat. După aplicarea curei de tratament cu autostimulare, raportul $CD4^+/CD8^+$ la copiii lotului I s-a majorat de 1,5 ori comparativ cu lotul de control. La copiii lotului II, după tratament, acest raport a continuat să rămână mai înalt de 1,7 ori, comparativ cu lotul de control. Aceste rezultate reflectă efectul pozitiv al tratamentului cu autostimulare asupra raportului $CD4^+/CD8^+$.

Astfel, pentru copiii ambelor loturi de studiu, în partea periferică a nodulului limfoid amigdalian, a fost caracteristică scăderea densității limfocitelor $CD3^+$ și scăderea pronunțată a densității limfocitelor $CD8^+$. La copiii lotului II până la tratament s-a observat deplasarea raportului $CD4^+/CD8^+$ în direcția alergiei, în dinamica tratamentului acest indice micșorându-se, dar neatingând însă, nivelul său normal. Toate acestea sugerează despre o oarecare supresie a răspunsului imun local în caz de amigdalită cronică compensată și o ulterioară stimulare imună la copiii lotului I după aplicarea terapiei cu imunostimulare locală.

Indicii imunității celulare în epiteliul criptal amigdalian în caz de amigdalită cronică compensată, până și după terapia cu imunostimulare locală au avut următoarele particularități. Densitatea limfocitelor $CD3^+$ din epiteliul criptal a fost până la tratament aproximativ aceeași în ambele loturi de studiu și mai mare în comparație cu lotul de control ($p < 0,01$; $p < 0,001$ corespunzător). (Tabelul 5.4).

Tabelul 5.4. Nivelurile de densitate a unor indici ai imunității celulare în epiteliul criptal în amigdalita cronică compensată până și după până și după terapia cu imunostimulare locală.

Indicii	Lotul de control (n=10)	Lotul I (n=10)		Lotul II (n=10)	
		Până la tratament	După tratament	Până la tratament	După tratament
CD3 ⁺	143±11,3	194±1,2◇	227±1,6■	188±6◇	188±11,8○
CD4 ⁺	112±15,2	164±9,6◇	164±6,9	144±2,8◇	166±11,7
CD8 ⁺	87±13,9	64±3,8●	86±3,1■	51±3,3◇	58±4,4
CD4 ⁺ /CD8 ⁺	1,3	2,6	1,9	2,8	2,8

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

După tratament, la copiii din lotul I s-a determinat creșterea densității limfocitelor CD3⁺ în epiteliul criptal, pe când la copiii din lotul II, acest indice practic nu s-a modificat. Drept rezultat, post-tratament, densitatea limfocitelor CD3⁺ în epiteliul criptal la copiii lotului I a devenit mai mare decât la copiii din lotul II (p<0,01), ceea ce confirmă efectul imunostimulator mai puternic al terapiei cu autostimulare asupra efectivului numeric al limfocitelor CD3⁺ în epiteliul criptal amigdalian (Figura 5.19. a,b).

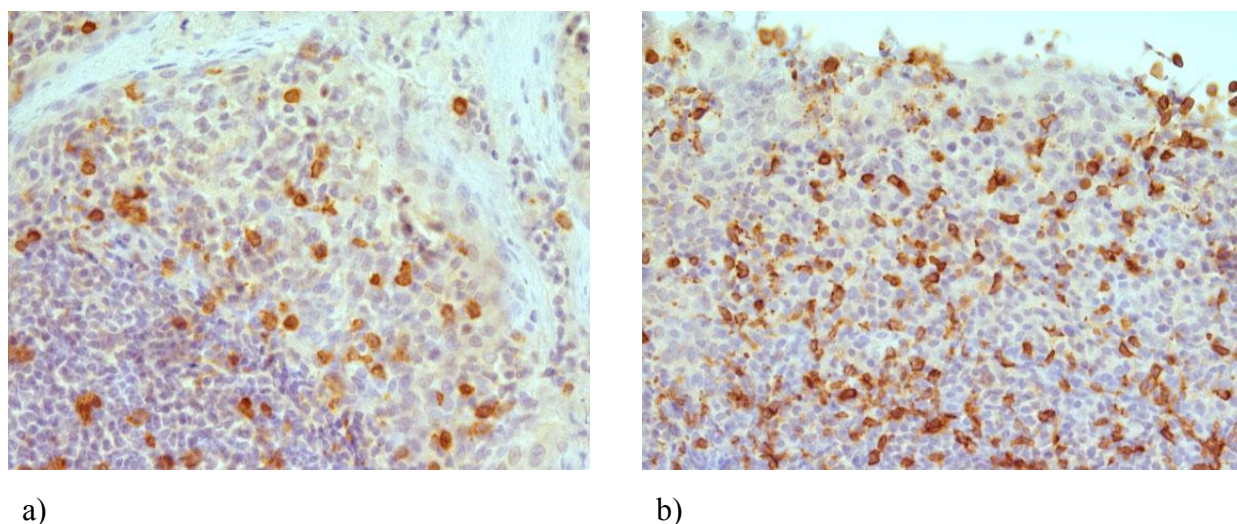


Fig. 5.19. a,b. Expresia limfocitelor CD3⁺ în epiteliul criptal, în lotul I până la (a) și după tratament (b). (x400). Imunoreacție anti-CD3, DAB

Densitatea celulelor CD4⁺ din epiteliul criptal a fost până la tratament aceeași în ambele loturi de studiu. Comparativ cu lotul de control, densitatea celulelor CD4⁺ din epiteliul criptal a fost mai mare, atât în lotul I, cât și în lotul II (p<0,05). Post-tratament, s-a determinat o tendință de creștere a subpopulației celulelor CD4⁺, dar fără o confirmare statistică.

Densitatea celulelor $CD8^+$ din epiteliul criptal până la tratament a fost mai mare în lotul I, comparativ cu lotul II ($p < 0,05$). Comparativ cu lotul de control, acest indice nu s-a deosebit la copiii lotului I, iar la cei din lotul II a fost mai mic ($p < 0,05$). După tratament, la copiii din lotul I s-a atestat o creștere (în direcția normalizării) a densității limfocitelor $CD8^+$ din epiteliul criptal (Figura 5.20. a,b), pe când la copiii din lotul II s-a observat doar o tendință de creștere a acestui (Figura 5.21. a,b).

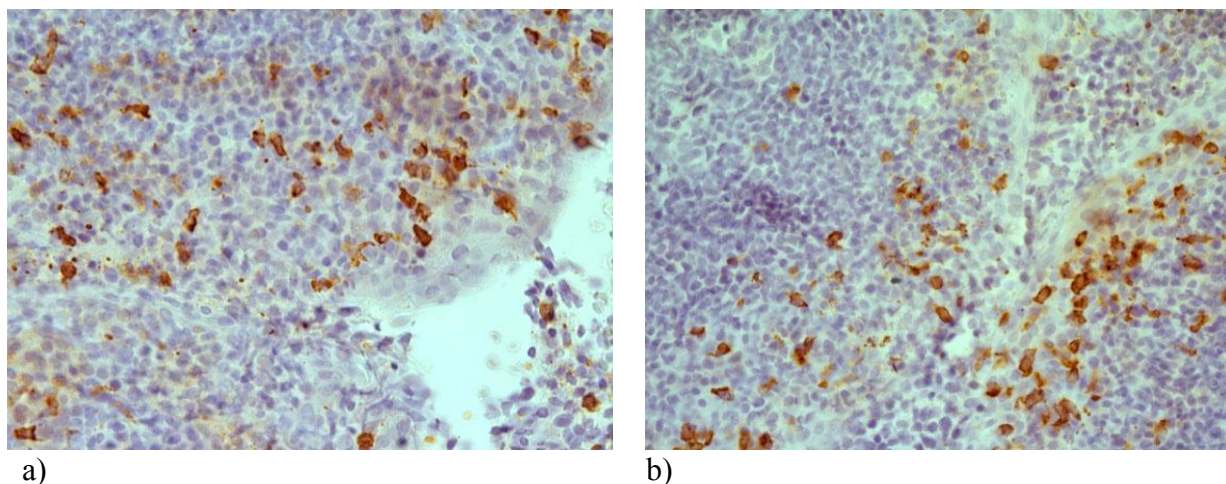


Fig. 5.20. a,b. Expresia limfocitelor $CD8^+$ în epiteliul criptal, în lotul I până (a) și după tratament (b). (x400). Creșterea moderată a densității celulelor CD^+ pe o unitate de suprafață.
Imunoreacție anti- $CD8$, DAB

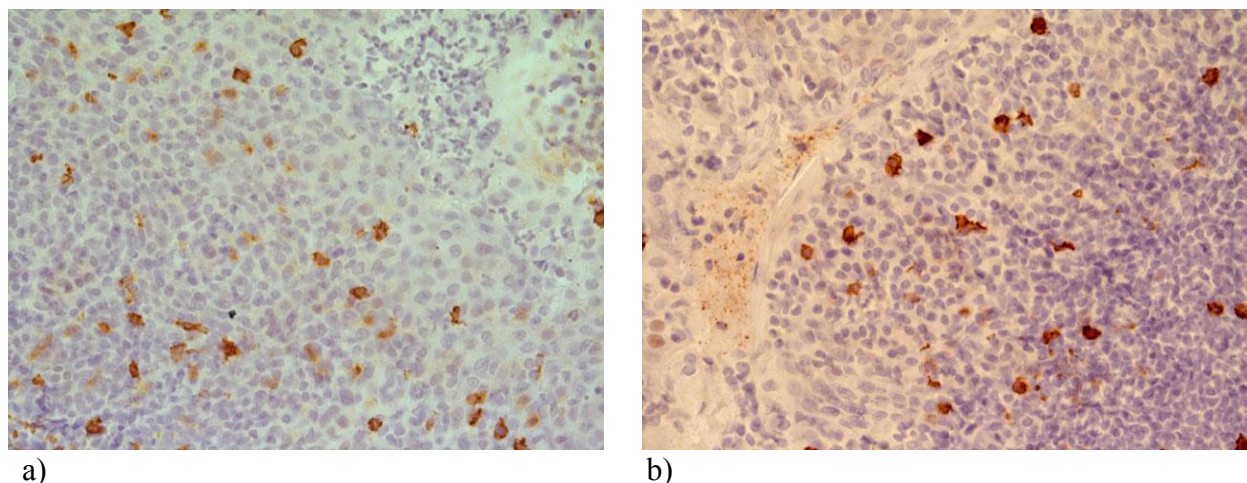


Fig. 5.21. a,b. Expresia limfocitelor $CD8^+$ în epiteliul criptal, în lotul II până (a) și după tratament (b). (x400). Creșterea slabă a densității celulelor CD^+ pe o unitate de suprafață.
Imunoreacție anti- $CD8$, DAB

Până la tratament, raportul $CD4^+/CD8^+$ la copiii ambelor loturi a fost aproximativ același și mai înalt ca în lotul de control. După tratament, 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.

Așadar, în epiteliul criptal se determină o creștere a densității de limfocite $CD3^+$, limfocite $CD4^+$ și o scădere a densității de limfocite $CD8^+$, iar terapia cu autostimulare exercită o acțiune de normalizare ale nivelurilor dereglate a acestor indici limfocitari.

Indicii imunității celulare în epiteliul de tapetare amigdalian în caz de amigdalită cronică compensată, până și după terapia cu imunostimulare locală au avut următoarele particularități. Până la tratament, limfocitele $CD3^+$ în epiteliul de tapetare erau într-un număr mai mic în lotul I, comparativ cu lotul II ($p < 0,01$) (Tabelul 5.5).

Tabelul 5.5. Nivelurile de densitate a unor indici ai imunității celulare în epiteliul de tapetare amigdalian în caz de amigdalită cronică compensată 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
$CD3^+$	121±14,3	79±6,7●◇	162±10,9■	109±6,0	152±12,2□
$CD4^+$	83±15,6	33±5,1●◇	90±1,9■	44±2,1◇	54±2,7□
$CD8^+$	92±12,9	51±4,2◇	74±3,0■	47±1,0◇	75±6,5□
$CD4^+/CD8^+$	0,9	0,7	1,2	0,9	0,7

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

Numărul limfocitelor $CD3^+$ în lotul I a fost mai mic ($p < 0,001$), comparativ cu lotul de control, iar în lotul II a fost semnalată doar o tendință de descreștere a numărului acestora. După tratament, densitatea limfocitelor $CD3^+$ s-a majorat la copiii ambelor loturi, însă nivelul de veridicitate fiind mai mare lotul I de copii în comparație cu lotul II ($p < 0,001$; $p < 0,01$ corespunzător). Totodată, în lotul I, repartizarea limfocitelor era mai compactă în stratul spinos și bazal, stratul superficial nefiind antrenat în proces în ambele loturi (Figura 5.22 a, b). Aceste rezultate confirmă efectul pozitiv mai pronunțat al terapiei cu autostimulare asupra dereglării numerice a limfocitelor $CD3^+$ în epiteliul de tapetare amigdalian.

Până la tratament, limfocitele $CD4^+$ în epiteliul de tapetare erau într-un număr mai mic în lotul I comparativ cu lotul II ($p < 0,05$). Acest indice a fost mai scăzut în ambele loturi, comparativ cu lotul de control ($p < 0,01$ în ambele cazuri). După tratament, la copiii din lotul I s-a atestat o creștere accentuată a numărului de cellule $CD4^+$ în epiteliul de tapetare ($p < 0,001$) (Figura 5.23. a,b), iar la copiii din lotul II această creștere a fost mai puțin pronunțată ($p < 0,05$).

Limfocitele CD8⁺ din epiteliul de tapetare au avut până la tratament aproximativ aceeași densitate în ambele loturi. Comparativ cu lotul de control, acest indice a fost mai scăzut atât în lotul I, cât și în lotul II ($p < 0,01$). În dinamica tratamentului, limfocitele CD8⁺ în epiteliul de tapetare și-au majorat densitatea în ambele loturi de studiu ($p < 0,001$), respectiv (Figura 5.24. a, b; Figura 5.25.a,b).

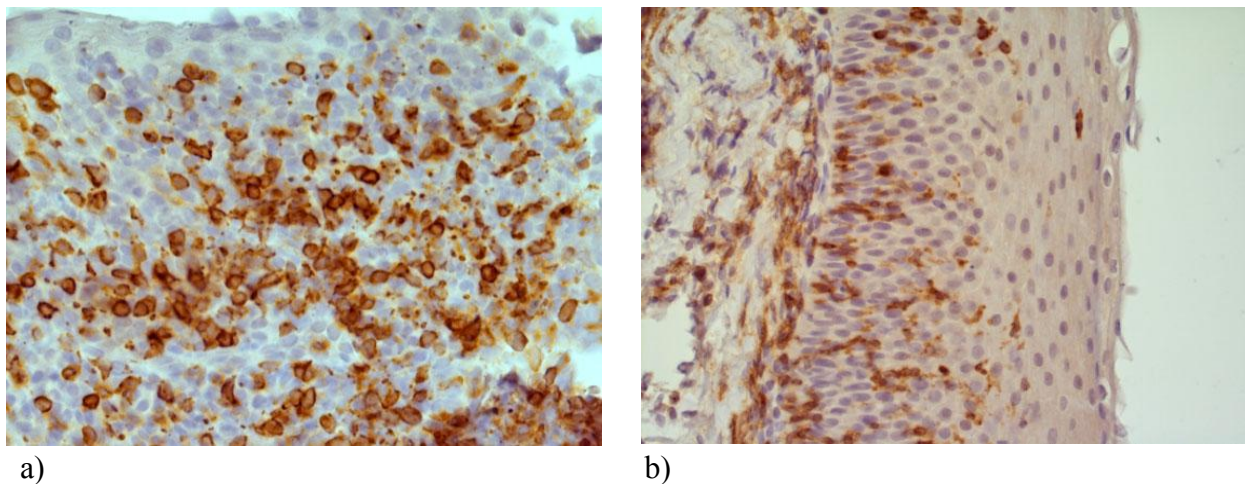


Fig. 5.22 a,b. Expresia limfocitelor CD3⁺ în epiteliul de tapetare, în loturile I (a) și II (b) după tratament. (x400). Imunoreacție anti-CD3, DAB

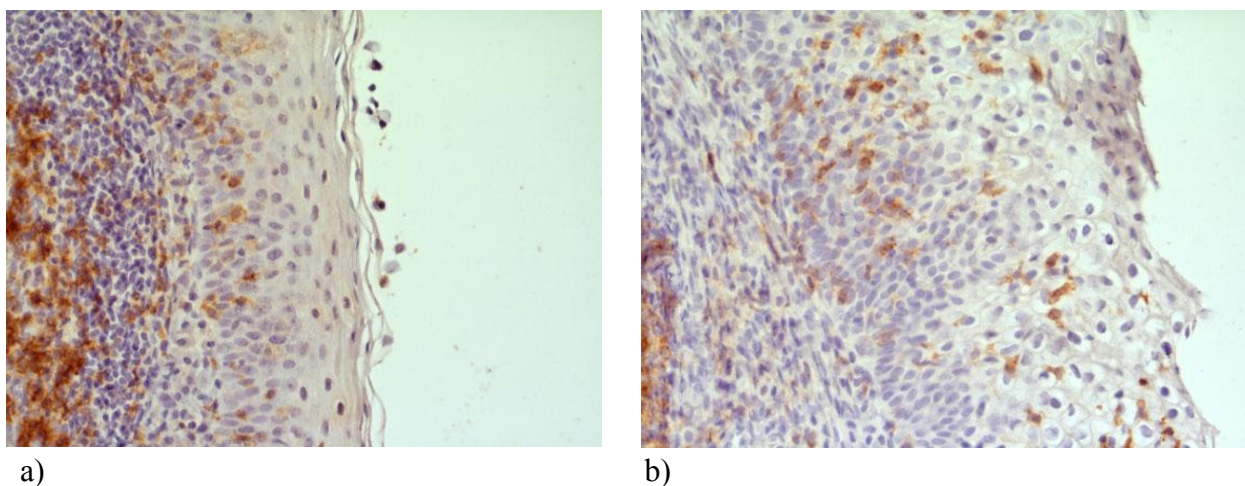
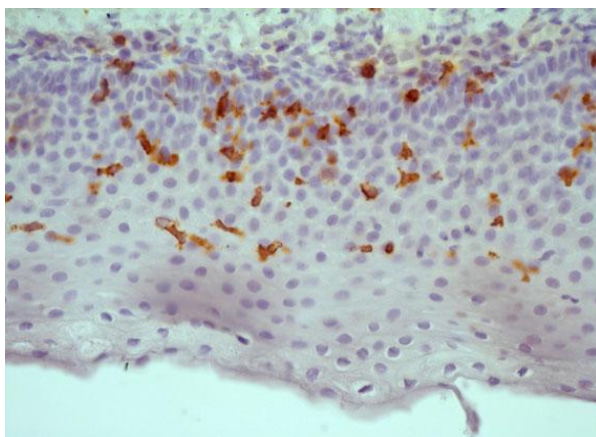
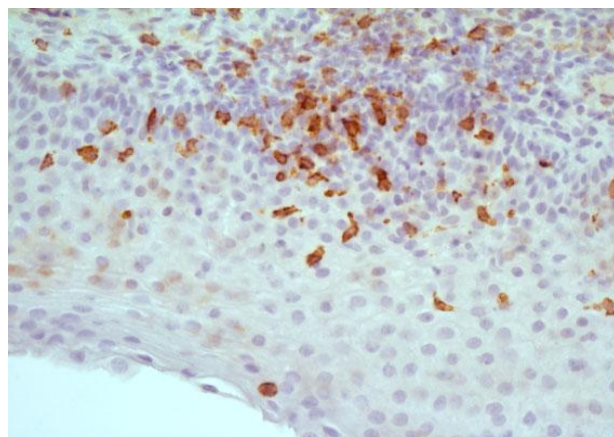


Fig. 5.23 a,b. Expresia limfocitelor CD4⁺ în epiteliul de tapetare a amigdalei palatine, în lotul I până (a) și după tratament (b). (x400). Imunoreacție anti-CD4, DAB

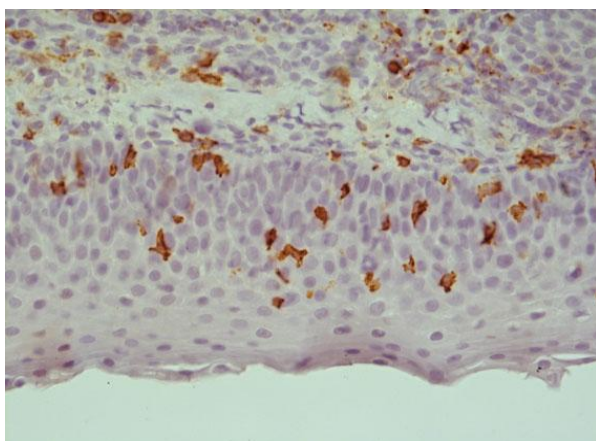


a)

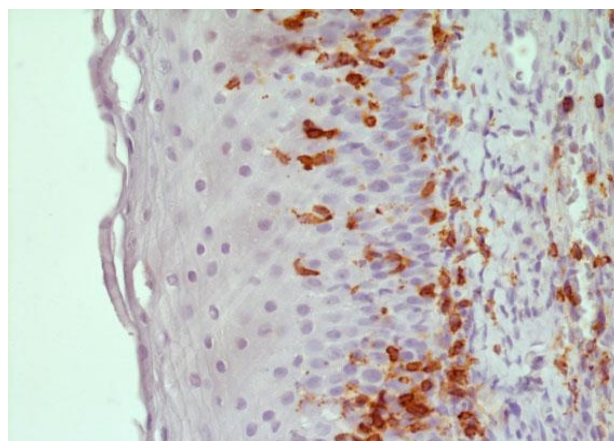


b)

Fig. 5.24 a,b. Expresia limfocitelor $CD8^+$ în epiteliul de tapetare, în lotul II până (a) și după tratament (b). (x400). Creșterea slabă a densității celulelor CD^+ pe o unitate de suprafață după tratament cu autostimulare. Imunoreacție anti- $CD8$, DAB



a)



b)

Fig. 5.25. a,b. Expresia limfocitelor $CD8^+$ în epiteliul de tapetare, în lotul I până (a) și după tratament (b). (x400). Creșterea slabă a densității celulelor CD^+ pe o unitate de suprafață după tratament tradițional. Imunoreacție anti- $CD8$, DAB

Raportul $CD4^+/CD8^+$ la copiii ambelor loturi de studiu a avut aproximativ aceleași valori ca și în lotul de control. După aplicarea tratamentului cu autostimulare locală, la copiii din lotul I s-a înregistrat o tendință de creștere pentru raportul $CD4^+/CD8^+$, comparativ cu lotul de control, iar la copiii din lotul II o descreștere a acestuia. Aceste rezultate relevă acțiunea imunostimulatoare a terapiei cu celule mononucleare autologe asupra raportului $CD4^+/CD8^+$.

Astfel, în epiteliul de tapetare, în cazul amigdalitei cronice compensate se observă scăderea pronunțată a densității limfocitelor $T-CD3^+$, $T-CD4^+$, $T-CD8^+$. Aceasta demonstrează existența unei oarecare supresii a răspunsului imun și stimularea ulterioară a acestuia în dinamica

tratamentelor. Efectul de stimulare este mult mai accentuat în rezultatul la aplicarea terapiei locale autolimfocitare.

Așadar, aplicarea terapiei cu autostimulare locală în tratamentul complex al amigdalitei cronice compensate la copii duce la stimularea mult mai eficientă a imunității celulare locale prin implicarea limfocitelor CD3⁺, CD4⁺ și CD8⁺ în bariera limfoepitelială cu participarea centrului germinativ, coroanei adiacente și a epiteliul criptal, de comun cu implicarea și a epiteliului de tapetare, în comparație cu tratamentul tradițional.

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

Conform rezultatelor analizei imunohistochimice a unor indici ai imunității umorale la copiii cu 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 una foarte mare și nu a putut fi cuantificată (predominare în tot câmpul de vedere) (Tabelul 5.6, Figura 5.26. a, b).

Tabelul 5.6. 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

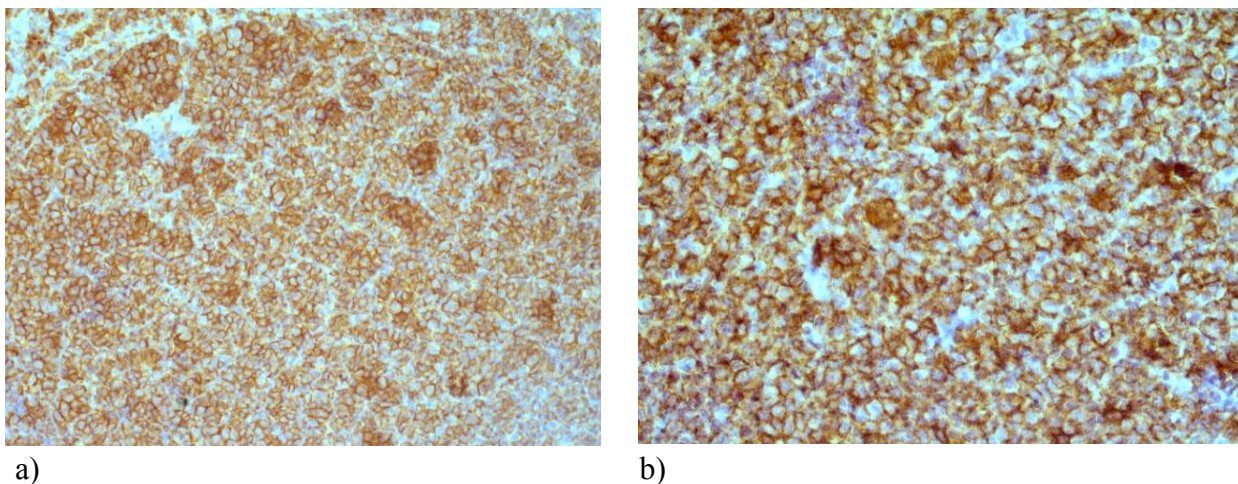


Fig. 5.26. a,b. Expresia limfocitelor CD20cy⁺ în CG, în lotul I până (a) și după (b) tratament. (x200, 400). Imunoreacție anti-CD20cy, DAB

Până la tratament, numărul celulelor plasmatice în CG al nodulului limfoid a fost aproximativ același în ambele loturi de studiu, și mai mic în comparație cu lotul de control ($p < 0,001$ în ambele cazuri) (Figura 5.27. a,b).

După tratament, la copiii din lotul I s-a determinat o tendință neînsemnată de descreștere în continuare a numărului de celule plasmatice. La copiii din lotul II această tendință a fost una mai pronunțată (Tabelul 5.6). Aceasta demonstrează o acțiune mult mai eficientă a terapiei autolimfocitare asupra păstrării celulelor plasmatice în CG al nodulului limfoid.

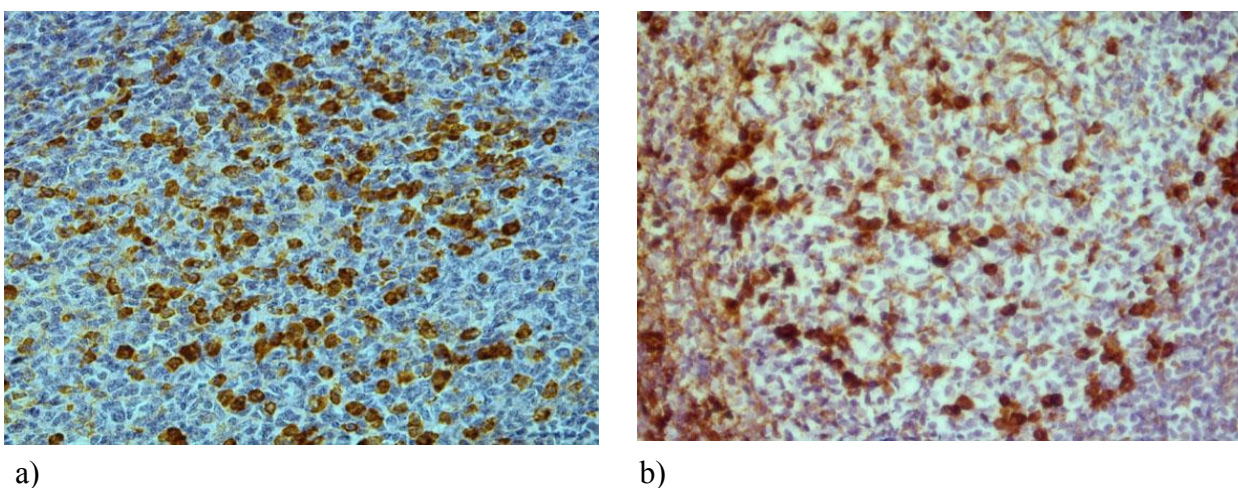


Fig. 5.27 a,b. Expresia celulelor plasma cell⁺ în CG. Micșorarea densității plasmocitelor în lotul I până la tratament (b) față de lotul de control. (x400). Imunoreacție anti-plasma cell, DAB

Numărul limfocitelor CD20⁺ în partea periferică a nodulului limfoid, atât în lotul de control, cât și în ambele loturi până și după tratament a fost foarte mare și nu a putut fi cuantificat (Tabelul 5.7) (acoperă tot câmpul de vedere iluminat), (Figura 5.28. a, b).

Tabelul 5.7. Nivelurile de densitate a unor indici ai imunității umorale în partea periferică a nodulului limfoid în caz de amigdalită cronică compensată 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 ⁺	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	52±6,1	24±2,2◇	19±1,4	41±7,2●	20±0,3◇ □

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

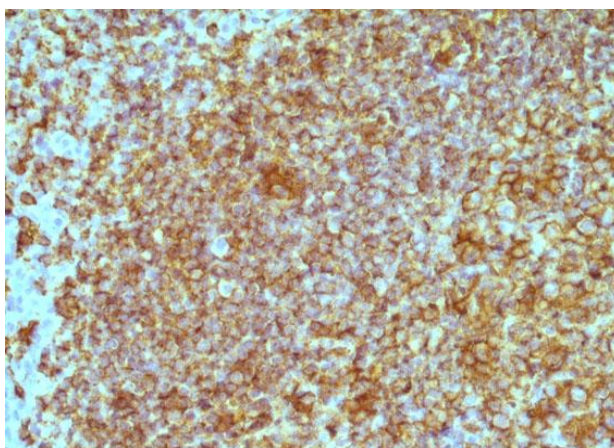


Fig. 5.28. Expresia limfocitelor CD20cy⁺ în coroana nodului limfoid, lotul de control. (x400). Imunoreacție anti-CD20cy, DAB

Celulele plasmatice în partea periferică a nodulului limfoid au avut până la tratament o densitate mai scăzută în lotul I, comparativ cu lotul II ($p < 0,05$), (Tabelul 5.8). În lotul I, numărul acestor celule a fost mai mic decât în lotul de control ($p < 0,001$). În dinamica tratamentului s-a observat o descreștere nesemnificativă a celulelor plasmatice în lotul I. În lotul II, numărul celulelor plasmatice a descrescut ($p < 0,01$), (Figura 5.29. a,b).

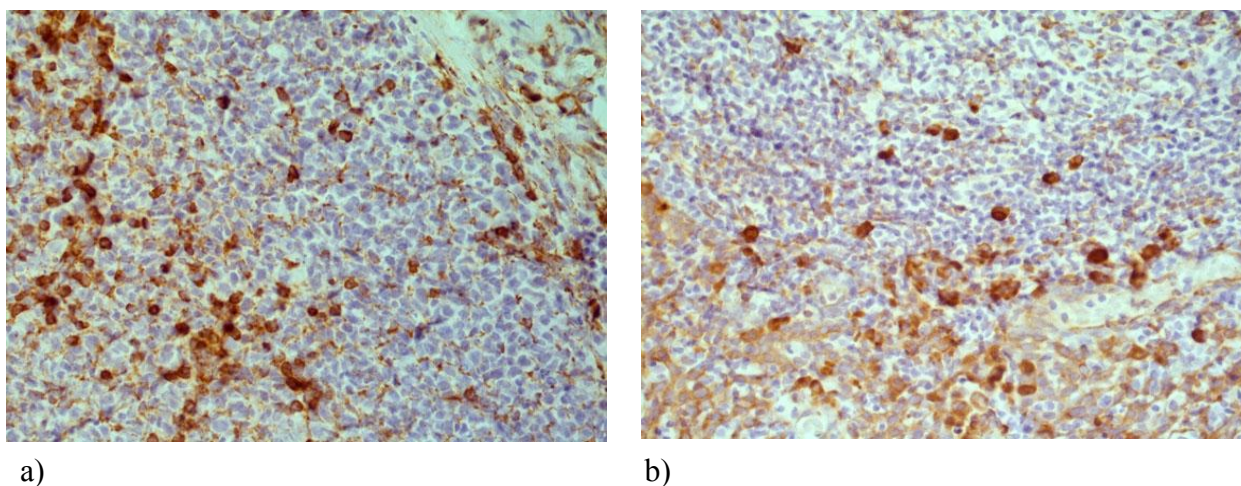


Fig. 5.29 a,b. Expresia celulelor plasma cell⁺ în coroana nodulului limfoid. Micșorarea densității plasmocitelor în lotul II până la tratament (a) și după tratament (b). (x400).
Imunoreacție anti-plasma cell, DAB

Astfel, în partea periferică a nodulului limfoid până la tratament s-a determinat o densitate scăzută a celulelor plasmactice. Terapia cu autostimulare locală a influențat pozitiv, asigurând păstrarea numărului de celule plasmactice în această parte a nodulului limfoid amigdalian.

Densitatea limfocitelor CD20cy⁺ în epiteliul criptal a fost până la tratament mai înaltă în lotul I, comparativ cu lotul II ($p < 0,001$). Acest indice la copiii din lotul II a fost mai mic comparativ cu lotul de control ($p < 0,05$). În dinamica tratamentului, la copiii lotului I densitatea limfocitelor CD20cy⁺ în epiteliul criptal a scăzut ($p < 0,01$), pe când la copiii lotului II s-a majorat ($p < 0,001$). Astfel, după tratament, densitatea limfocitelor CD20cy⁺ în epiteliul criptal s-a apropiat în lotul I de nivelurile subiecților lotului de control și a devenit mai scăzut decât în lotul II ($p < 0,01$), ceea ce relevă un efect pozitiv mult mai pronunțat al terapiei cu autostimulare locală (Tabelul 5.8).

Tabelul 5.8. Nivelurile de densitate a unor indici ai imunității umorale 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±45,7	622±14,4●	554±16,3■	446±38,2◇	662±17,1□
Plasma cell	-	-	-	-	-

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

Nivelul celulelor plasmaticice în epiteliul criptal nu s-a investigat din cauza răspunsului imunohistochemic pozitiv din partea celulelor epiteliale.

Până la tratament, densitatea limfocitelor CD20cy⁺ în epiteliul de tapetare a fost aproximativ aceeași în ambele loturi și mai scăzută comparativ cu copiii lotului de control (p<0,01) (Tabelul 5.9).

Tabelul 5.9. Nivelurile de densitate a unor indici ai imunității umorale în epiteliul de tapetare amigdalian 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 ⁺	157±26,9	39±6,3 ◊	26±3,5	51±4,8 ◊	40±4,3
Plasmacell	-	-	-	-	-

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

După tratament, la copiii din ambele loturi densitatea limfocitelor CD20⁺ în epiteliul de tapetare a scăzut nesemnificativ, ceea ce demonstrează că în cazul dat terapia cu autostimulare locală nu a acționat în nici un mod asupra indicelui nominalizat (Tabelul 5.9).

Astfel, în epiteliul de tapetare, în caz de amigdalită cronică compensată, până la tratament se observă suprimarea pronunțată a densității limfocitelor CD20cy⁺, care în dinamica tratamentului nu se supune unui proces de normalizare.

Prin urmare, aplicarea terapiei cu autoimunostimulare locală duce la o restabilire mult mai eficientă a componenței celulare a sistemului imun umoral (limfocitele B și celulele plasmaticice) la nivelul barierei limfoepiteliale, în particular în CG, în partea periferică a CG și în epiteliul criptal, comparativ cu tratamentul tradițional, și nu influențează asupra componenței morfologice a celulelor imune umorale în epiteliul de tapetare.

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

În acest subcompartiment de cercetare este redată analiza imunohistochemică a factorilor rezistenței preimune la copiii cu amigdalită cronică compensată, până și după tratamentul conservator complex cu aplicarea imunostimulării locale. Conform rezultatelor acestei analize,

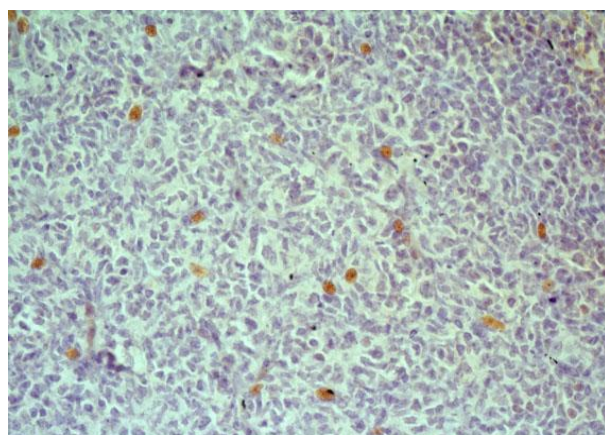
densitatea celulelor CD56⁺ în CG al nodulului limfoid amigdalian până la tratament a fost mai înaltă în lotul II, comparativ cu lotul I (p<0,001) (Tabelul 5.10).

Tabelul 5.10. 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

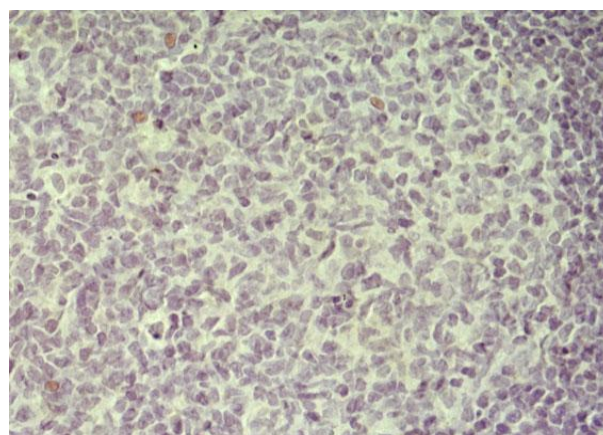
Indicii	Lotul de control (amigdale neafectate inflamator, (n=9))	Lotul I (copii cu amigdalită cronică compensată tratați prin metoda de imunostimulare locală, (n=10))		Lotul II (copii cu amigdalită cronică compensată tratați prin metoda tradițională, (n=11))	
		Până la tratament	După tratament	Până la 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

În ambele loturi, numărul celulelor CD56⁺ nu s-a deosebit de nivelurile acestor celule în lotul de control. În dinamica tratamentului, numărul celulelor CD56⁺ în CG al nodulului limfoid s-a majorat esențial în lotul I (p<0,001), iar în lotul II acest indice s-a micșorat (p<0,05) (Figura 5.30. a,b). Totodată, repartizarea celulelor CD⁺ a fost una dispersă, cu o intensitate mai accentuată în lotul I.



a)



b)

Fig. 5.30. a,b. Expresia limfocitelor CD56⁺ în CG, în loturile I și II după tratament. (x400).
Imunoreacție anti-CD56

Macrofagele CD68⁺ în CG al nodulului limfoid au avut până la tratament aproximativ aceleași densități celulare în ambele loturi de studiu, dar care erau mai scăzute comparativ cu copiii din lotul de control ($p<0,001$ în ambele cazuri).

Cantitatea de e-ARN în dinamica tratamentului a scăzut veridic 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 veridic în ambele loturi, însă mai accentuat în lotul I ($p<0,001$ și $p<0,05$) (Tabelul 5. 11).

Tabelul 5.11. 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 Figura 5.31 a,b este redată expresia e-ARN în CG la copiii lotului I până și după tratamentul tradițional + imunostimularea locală cu celule mononucleare autologe.

În Figura 5.32 a,b este redată expresia RLO în CG la copiii lotului I până și după tratamentul tradițional + imunostimularea locală cu celule mononucleare autologe.

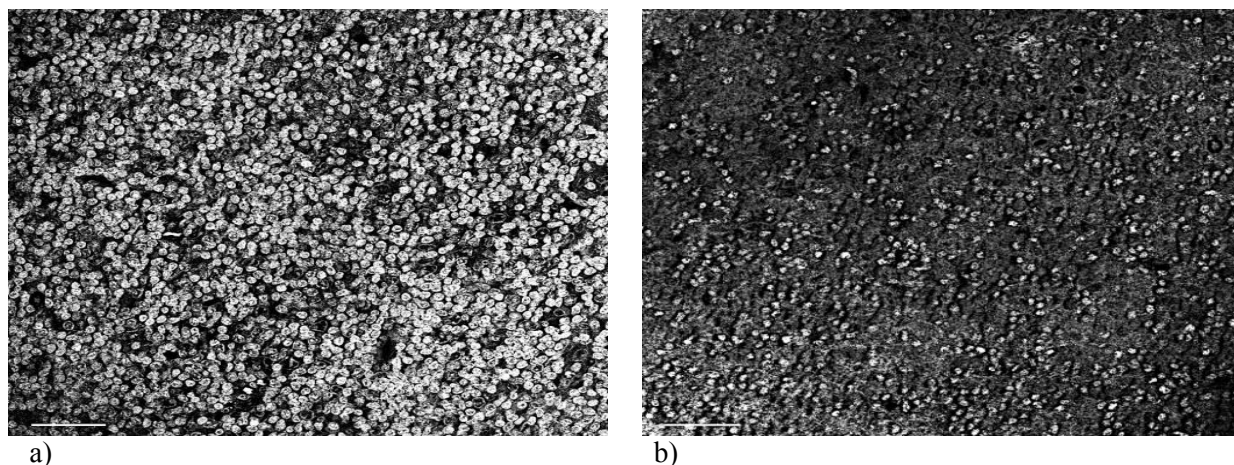


Fig. 5.31. a,b Expresia e-ARN în CG, în lotul I de copii până și după tratamentul tradițional + imunostimularea locală cu celule mononucleare autologe. (a) (Intensitatea fluorescenței=123,34) (b) (Intensitatea fluorescenței=53,44)

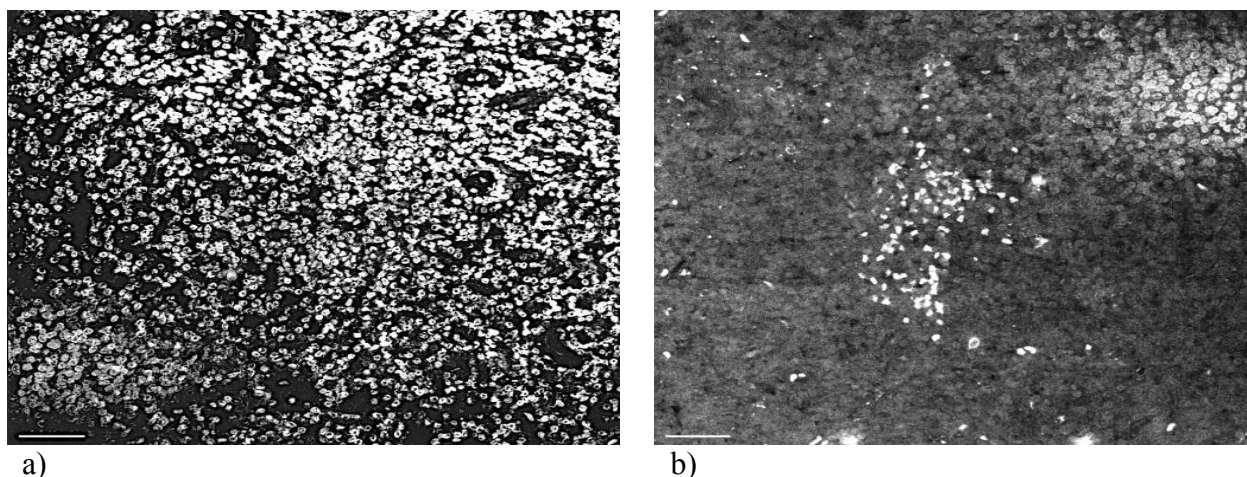


Fig. 5.32. a,b. Expresia RLO în CG, în lotul I de copii până și după tratamentul tradițional + imunostimularea locală cu celule mononucleare autologe. (a) (Intensitatea fluorescenței=200,28) (b) (Intensitatea fluorescenței=95,27)

În dinamica tratamentului, în lotul I densitatea celulară DAB⁺ a crescut, iar în lotul II acest indice practic nu s-a modificat. Repartizarea celulelor CD⁺ în CG în ambele loturi sa dovedit a fi solitară dispersă, omogenă, de o talie ușor mărită în lotul II (Figura 5.33. a,b).

Aceasta demonstrează și în cazul dat acțiunea imunostimuloare mult mai eficientă a terapiei cu autostimulare locală asupra densității celulelor CD68⁺ în CG al nodulului limfoid.

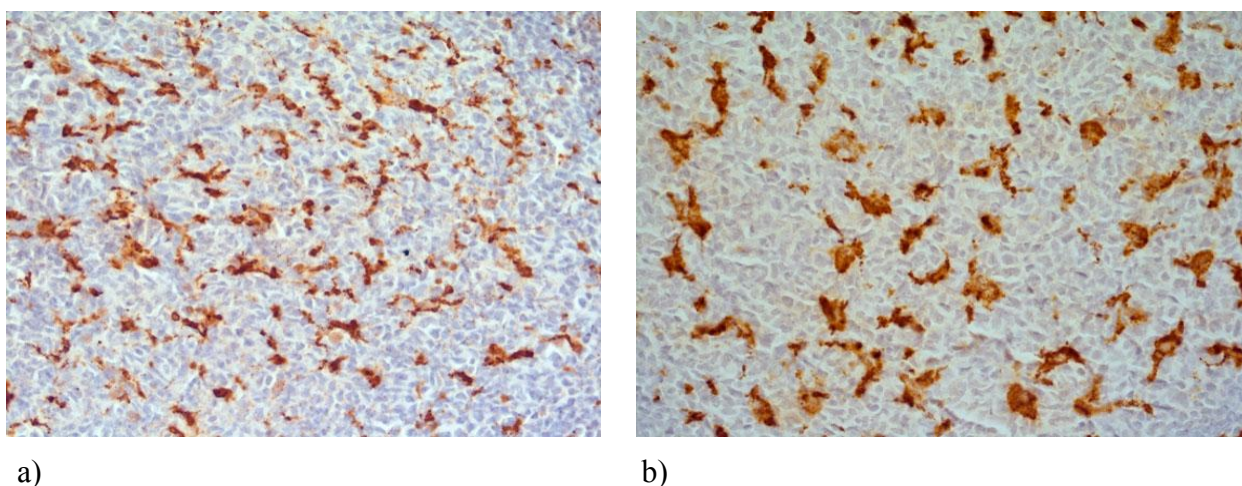


Fig. 5.33. a,b. Expresia celulelor CD68⁺ în CG, în loturile I (a) și II (b) după tratament. (x400).
Imunoreacție anti-CD68, DAB

Astfel, în CG al nodulului limfoid până la tratament se observă descreșterea pronunțată a densității celulelor CD56⁺ și CD68⁺. Aplicarea terapiei cu imunostimulare locală asigură o normalizare mai eficientă a nivelurilor dereglate a kilerilor naturali CD56⁺ și a macrofagelor CD68⁺ în CG al nodulului limfoid amigdalian.

Până la tratament, densitatea celulelor CD56⁺ în partea periferică a nodulului limfoid a fost mai înaltă în lotul II, comparativ cu lotul I (p<0,01). Comparativ cu lotul de control, acest indice a fost mai mic în lotul I (p<0,05) (Tabelul 5.12).

Tabelul 5.12. Nivelurile de densitate a unor indici ai rezistenței preimune în partea periferică a nodulului limfoid amigdalian în caz de amigdalită cronică compensată 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
CD56 ⁺	3±0,6	1±0,2●◇	18±2,1■	3±0,5	3±0,5
CD68 ⁺	75±6,3	45±0,8◇	62±4,5■	49±3,8◇	57±4,2

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

După tratament, la copiii lotului I s-a observat o creștere (p<0,001) a densității celulelor CD56⁺ (Figura 5.34. a,b). La copiii lotului II, acest indice nu s-a modificat în dinamica tratamentului. Aceste rezultate post-tratament confirmă efectul imunostimulator al terapiei cu autostimulare locală asupra densității killerilor naturali CD56⁺ în partea periferică a nodulului limfoid.

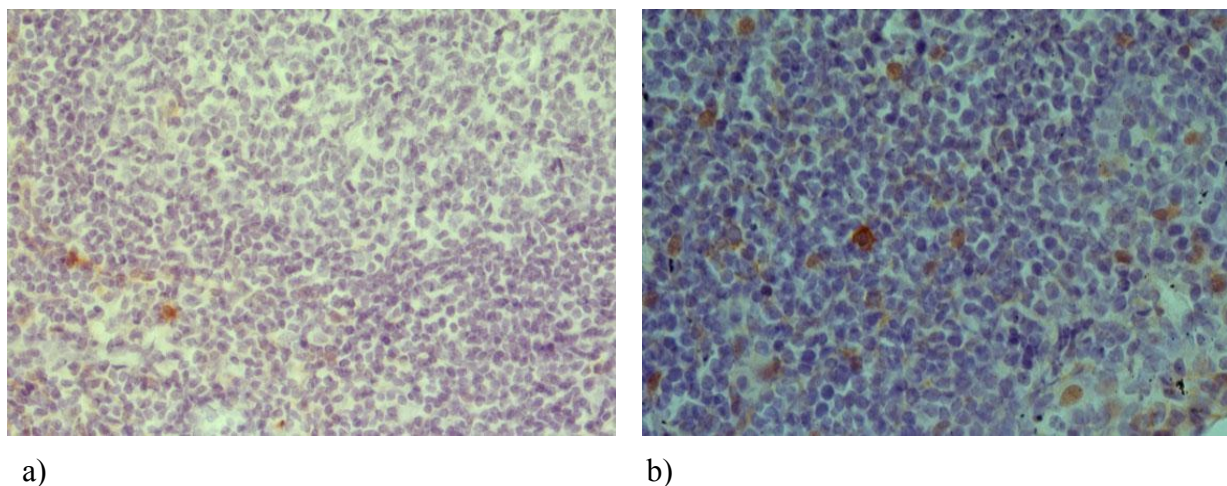


Fig. 5.34 a,b., Expresia celulelor CD56⁺ în coroana periferică a nodulului limfoid, în lotul I până (a) și după (b) tratament cu autostimulare locală. (x400). Imunoreacție anti-CD56, DAB

Densitatea macrofagelor CD68⁺ în partea periferică a nodulului limfoid până la tratament în ambele loturi era aproximativ aceeași, dar mai mică comparativ cu lotul de control (p<0,001).

Pentru copiii lotului I a fost caracteristică o creștere a densității macrofagelor CD68⁺ după tratament ($p<0,01$), (Figura 5.35. a,b).

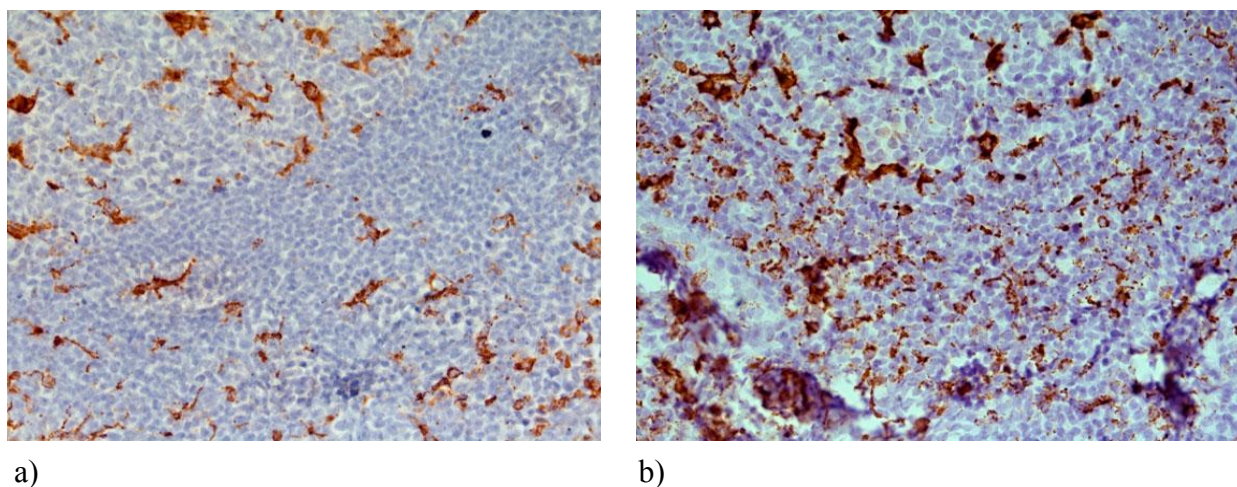


Fig. 5.35 a,b. Expresia celulelor CD68⁺ în coroana nodulului limfoid, în lotul I până (a) și (b) după tratament. (x400). Imunoreacție anti-CD68, DAB

La copii lotului II s-a observat doar o tendință de majorare a densității macrofagelor CD68⁺. Și în acest caz, dinamica indicilor studiați demonstrează o acțiune mai eficientă a terapiei cu autostimulare locală asupra densității macrofagelor CD68⁺ din partea periferică a nodulului limfoid amigdalian.

Astfel, în partea periferică a nodulului limfoid amigdalian în caz de amigdalită cronică compensată până la tratament se observă descreșterea densității de celule CD56⁺ și a numărului de macrofage CD68⁺. Aplicarea terapiei cu celule mononucleare autologe contribuie mai eficient la stimularea densității de killeri naturali CD56⁺ și macrofage CD68⁺ în această zonă amigdaliană, în comparație cu tratamentul tradițional.

La nivelul epiteliului criptal densitatea celulelor CD56⁺ a avut până la tratament un nivel statistic veridic mai scăzut în lotul I, comparativ cu lotul II ($p<0,05$), (Tabelul 5.13).

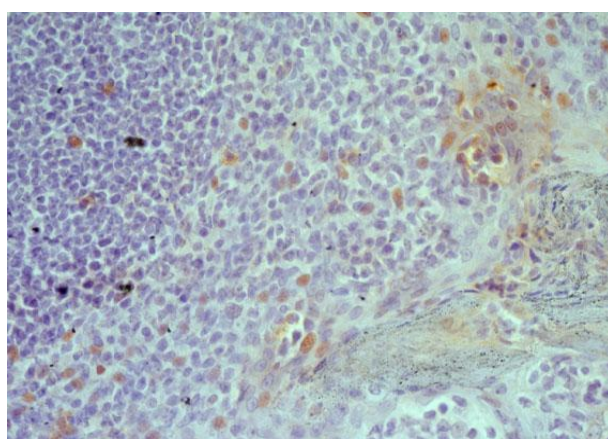
La copiii din lotul I, nivelurile celulelor CD56⁺, în dinamica tratamentului, s-au mărit ($p<0,001$), pe când la cei din lotul II acest indice s-a micșorat ($p<0,01$), (Figura 5.36. a,b). Astfel după tratament, densitatea celulelor CD56⁺ în epiteliul criptal în lotul I a devenit mai înaltă decât în lotul II ($p<0,01$), ceea ce demonstrează efectul stimulator puternic al terapiei cu autostimulare locală asupra dinamicii terapeutice a acestui indice.

Tabelul 5.13. Nivelurile de densitate a unor indici ai rezistenței preimune în epiteliul criptal amigdalian în caz de amigdalită cronică compensată până și după terapia cu imunostimulare locală

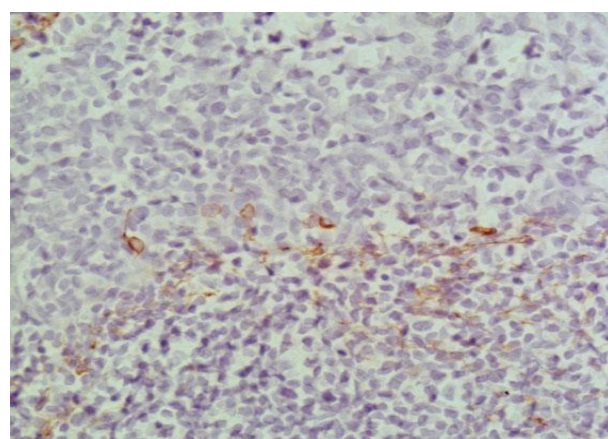
Indicii	Lotul de control, (n=9)	Lotul I (n=10)		Lotul II (n=11)	
		Până la tratament	După tratament	Până la tratament	După tratament
CD56 ⁺	15±3,1	12±0,7●	46±7,8■	26±4,9	7±2,0□
CD68 ⁺	73±4,10	91±2,8●◇	102±1,4■	66±0,3◇	75±4,3□

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

Numărul macrofagelor CD68⁺ în epiteliul criptal a fost până la tratament mai înaltă în lotul I, comparativ cu lotul II (p<0,01). În lotul I numărul macrofagelor a fost mai înalt (p<0,001) decât lotul de control. În dinamica tratamentului, la copiii lotului I s-a observat majorarea numărului de macrofage CD68⁺ în epiteliul criptal (p<0,01). La copiii lotului II creșterea numărului de macrofage CD68⁺ în epiteliul criptal nu a fost atât de pronunțată (p<0,05). Aceasta demonstrează acțiunea stimuloare mai pronunțată a terapiei cu autostimulare locală asupra densității macrofagelor CD68⁺ în epiteliul criptal.



a)



b)

Fig. 5.36 a,b. Expresia celulelor CD56⁺ în epiteliul criptal al nodulului limfoid, în lotul I până (a) și după tratament (b) cu autostimulare locală. (x400). Imunoreacție anti-CD56, DAB

Astfel, rezultatele obținute și analiza lor sugerează o acțiune stimuloare mult mai eficientă a curei de tratament cu celule mononucleare autologe asupra celulelor CD56⁺ și macrofagelor CD68⁺ în epiteliul criptal amigdalian în comparație cu tratamentul tradițional.

Densitatea celulelor CD56⁺ în epiteliul de tapetare până la tratament în ambele loturi a fost aproximativ aceeași și fără deosebiri statistic veridice în comparație cu lotul de control (Tabelul 5.14). După tratament, pentru copiii din lotul I a fost caracteristică majorarea densității celulelor CD56⁺ (p<0,01), iar pentru cei din lotul II, din contra, micșorarea densității lor (p<0,001). Astfel, terapia cu autostimulare locală a contribuit la o creștere majoră a numărului celulelor CD56⁺ în epiteliul de tapetare.

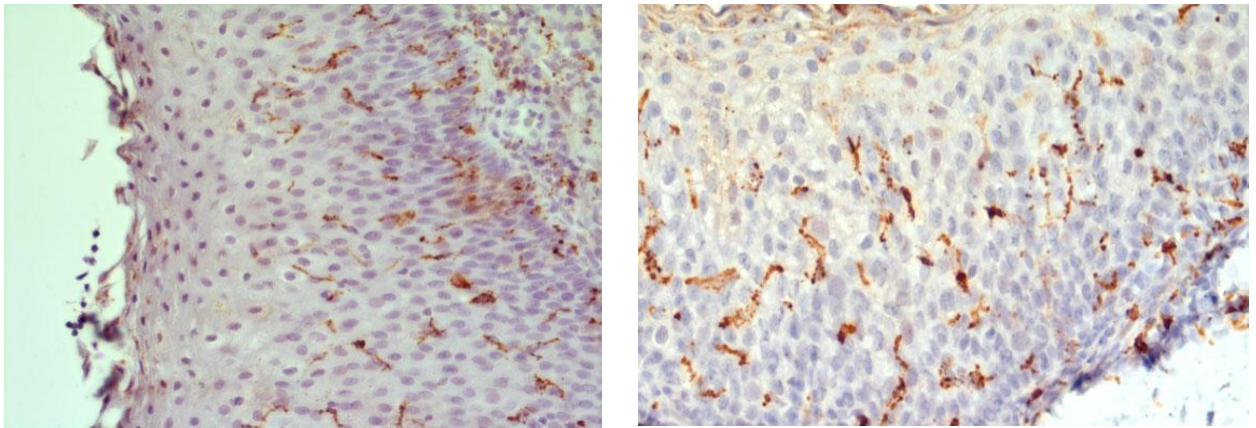
Tabelul 5.14. Nivelurile de densitate a unor indici ai rezistenței preimune în epiteliul de tapetare amigdalian în caz de amigdalită cronică compensată până și după terapia cu imunostimulare locală

Indicii	Lotul de control, (n=9)	Lotul I (n=10)		Lotul II (n=11)	
		Până la tratament	După tratament	Până la tratament	După tratament
CD56 ⁺	7±1,58	6±1,2	21±3,0■	8±1,0	3±0,6□
CD68 ⁺	49±3,8	28±2,6◇	52±1,5■	31±2,9◇	42±2,6□

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

Densitatea macrofagelor CD68⁺ în epiteliul de tapetare a fost aproximativ aceeași în ambele loturi de studiu. În comparație cu lotul de control, acest indice a fost veridic mai scăzut atât în lotul I, cât și în lotul II (p<0,001 în ambele cazuri). După tratament, la copiii lotului I s-a observat creșterea concludentă a densității macrofagelor CD68⁺ (p<0,001), (Figura 5.37. a,b), iar la cei din lotul II această creștere a fost mai puțin expresivă (p<0,01). Aceste rezultate relevă un efect stimulator mai pronunțat al terapiei cu autostimulare asupra creșterii densității celulelor CD68⁺ în epiteliul de tapetare.

Deci, în epiteliul de tapetare amigdalian în caz de amigdalită cronică compensată până la tratament se observă o suprimare expresivă a densității macrofagelor CD68⁺. Terapia autolimfocitară exercită o acțiune stimulatorie mult mai pronunțată asupra densității killerilor naturali CD56⁺ și macrofagelor CD68⁺ în epiteliul de tapetare, în comparație cu tratamentul tradițional.



a)

b)

Fig. 5.37. a,b. Expresia celulelor CD68⁺ în epiteliul de tapetare, în lotul I până (a) și (b) după tratament. (x400). Imunoreacție anti-CD68, DAB

Generalizând rezultatele cercetării imunohistochimice a amigdalelor palatine în caz de amigdalită cronică compensată putem constata:

1. Suprimarea expresivă a densității limfocitelor T-CD3⁺, T-CD4⁺ și T-CD8⁺ cu dereglări ale raportului CD4⁺/CD8⁺ în zonele CG al nodulului limfoid, în partea periferică a nodulului limfoid și în epiteliul de tapetare. Scăderea esențială a imunității umorale prin implicarea limfocitelor B-CD20cy⁺ și celulelor plasmatice și a imunității preimune - killerii naturali CD56⁺, macrofagele CD68⁺ în aceste zone.
3. Creșterea densității celulelor T-CD3⁺ și T-CD4⁺ în epiteliul criptal amigdalian. Se poate presupune, că aceasta are loc din cauza stimulării compensatorii a imunității celulare în zona contactului maximal la nivelul barierei limfoepiteliale cu antigenii externi în urma migrării celulelor imunocompetente din alte structuri ale amigdalelor spre acest nivel de apărare locală. În această zonă amigdaliană nu au avut loc devieri esențiale ale imunității umorale și preimune.
4. Micșorarea densității limfocitelor T-CD8⁺ a avut loc în totalitate la nivelul barierei limfoepiteliale a amigdalelor palatine.

Aplicarea terapiei locale cu celule mononucleare autologe în tratamentul conservator complex al amigdalitei cronice compensate la copii asigură un efect imunostimulator de nivel înalt prin:

1. Stimularea și normalizarea componenței celulare imune a limfocitelor T (CD3⁺, CD4⁺ și CD8⁺) și a imunității umorale (limfocitele B și celulele plasmatice) în cadrul barierei limfoepiteliale.

2. Stimularea sau normalizarea componenței celulare preimune (killerii naturali $CD56^+$, macrofagele $CD68^+$) la nivelul barierei limfoepiteliale și în epiteliul de tapetare amigdalian.
3. Micșorarea cantității de e-ARN și RLO în ambele loturi de tratament al copiilor în CG, dar mai accentuată în lotul I.

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, (Tabelul 5.15), unde limfocitele erau repartizate uniform în aria centrului, dar totuși cu o predelecție spre periferia centrului (Figura 5.38. a-e).

Tabelul 5.15. 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

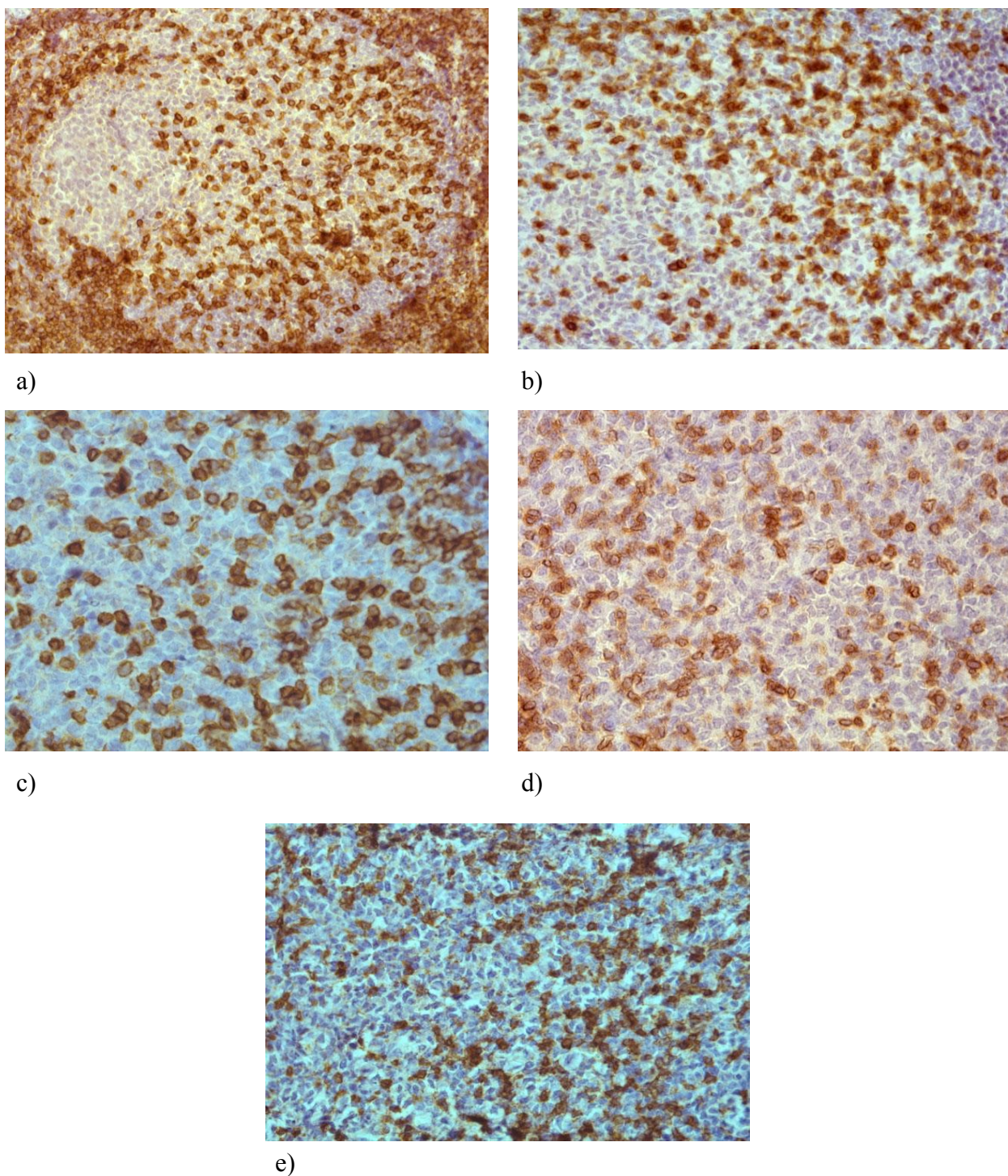
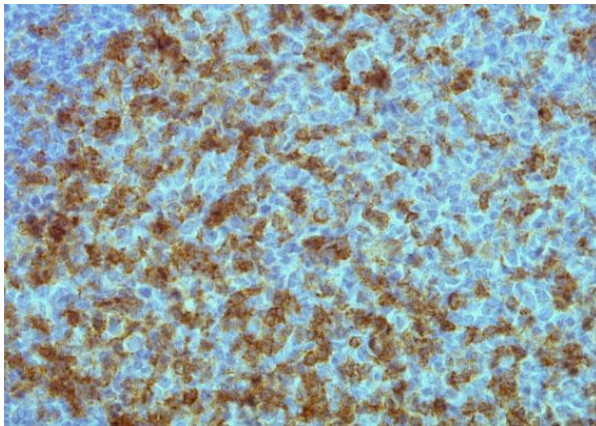
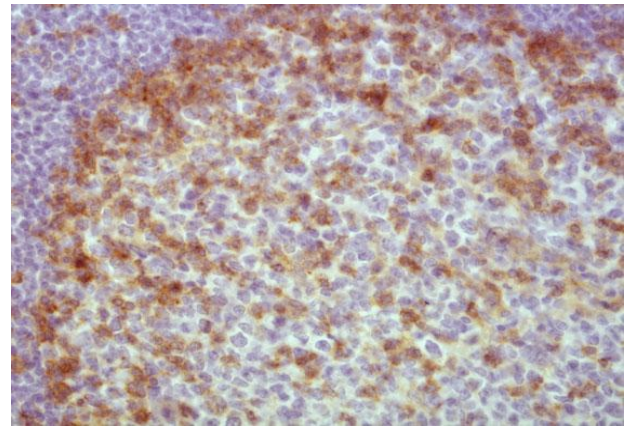


Fig. 5.38. a-e. Expresia limfocitelor $CD3^{+}$ în CG al nodulului limfoid cu aranjament dispers, preponderent la periferie în aria subadiacentă a coroanei în lotul cu ACD (a,b) (x100,400), în lotul cu ACD PR (c,d) (x400) și în lotul de control (e) (x400). Imunoreacție anti-CD3, DAB

Densitatea limfocitelor T- $CD4^{+}$ în CG al nodulului limfoid a fost mai înaltă la copiii lotului I ($p<0,01$), în comparație cu cei din lotul II (Figura 5.39. a,b). Expresia limfocitelor T- $CD4^{+}$ în lotul I, de asemenea a fost mai înaltă ($p<0,05$) decât în lotul de control (Figura 5.40. a,b).

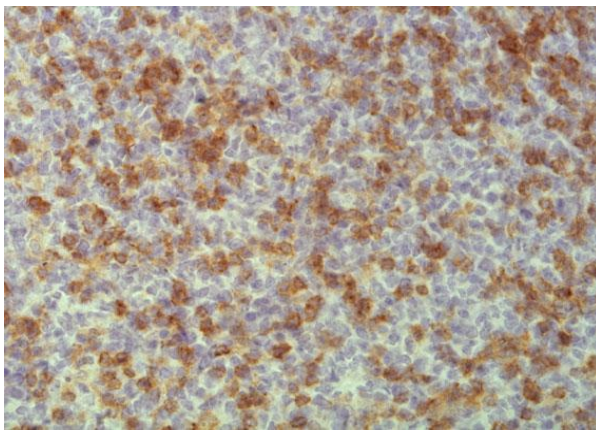


a)

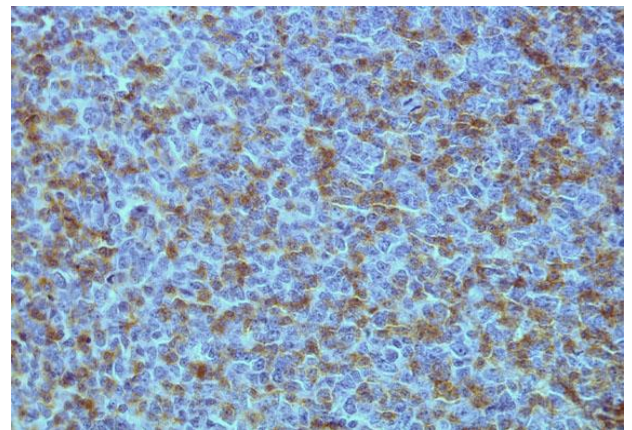


b)

Fig. 5.39 a,b. Expresia limfocitelor $CD4^+$ în CG al nodulului limfoid, în lotul cu ACD (a) și lotul cu ACD PR (b) (x400). Imunoreacție anti-CD4, DAB



a)



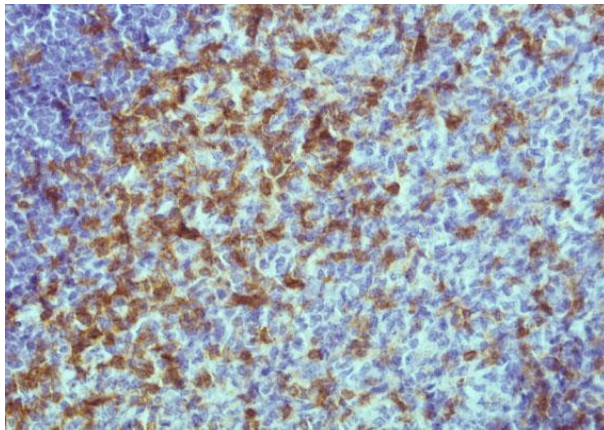
b)

Fig. 5.40 a,b. Expresia limfocitelor $CD4^+$ în CG al nodulului limfoid, în lotul cu ACD (a) și în lotul de control (b) (x400). Imunoreacție anti-CD4, DAB

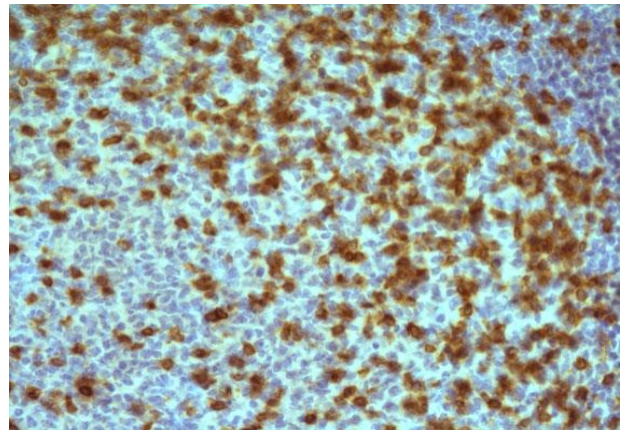
Pe lângă aranjamentul dispers, neuniform al limfocitelor $CD4^+$ în aria centrului germinativ, în majoritatea cazurilor analizate în loturile de studiu ele se amplasau preponderant în zona subadiacentă a coroanei, uneori formând aglomerări solitare disperse (Figura 5.41. a,b).

Densitatea limfocitelor $CD8^+$ în CG al nodulului limfoid a fost aproximativ aceeași și fără deosebiri statistic autentice în ambele loturi de studiu (Figura 5.42. a,b). În comparație cu lotul de control, la copiii lotului I densitatea celulelor T- $CD8^+$ a fost mai scăzută ($p < 0,05$), inclusiv și față de copiii din lotul II, dar fără veridicitate statistică pentru acesta din urmă (Figura 5.43).

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 în lotul II cu mai puțin de 2 ori.

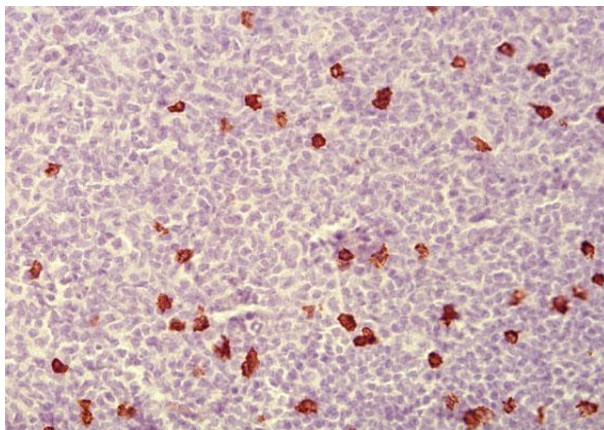


a)

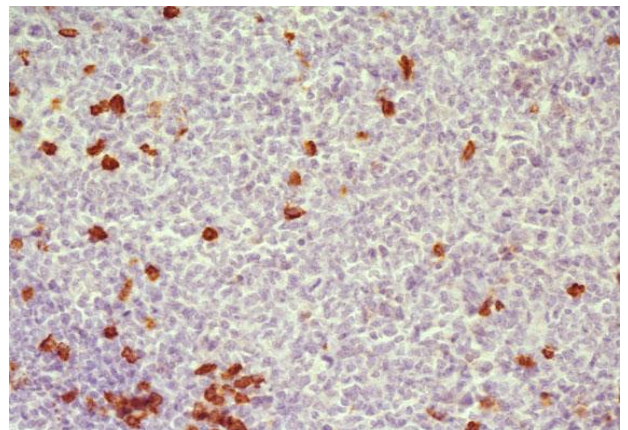


b)

Fig. 5.41 a,b. Expresia limfocitelor $CD4^+$ în CG al nodulului limfoid cu aranjament dispers subadiacent coroanei cu aglomerări solitare. (x400). Imunoreacție anti-CD4, DAB



a)



b)

Fig. 5.42 a,b. Expresia limfocitelor $CD8^+$ în CG al nodulului limfoid, în lotul cu ACD (a) și în lotul cu ACD PR (b) (x400). Imunoreacție anti-CD8, DAB

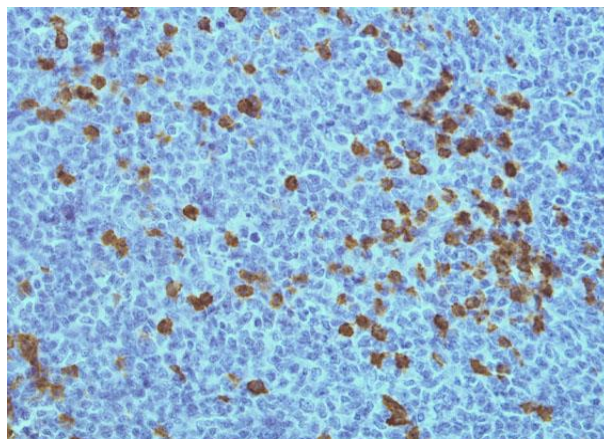


Fig. 5.43. Expresia limfocitelor $CD8^+$ în CG al nodulului limfoid cu aranjament dispers, dar mai compact în zona subadiacentă coroanei, în lotul de control. (x400). Imunoreacție anti-CD8, DAB

Deci, putem rezuma că în caz de ACD, în CG al nodulului limfoid amigdalian se observă o descreștere neesențială a densității limfocitelor $CD3^+$, o majorare pronunțată a densității limfocitelor $CD4^+$ și o scădere pronunțată a densității limfocitelor $CD8^+$, ceea ce duce la creșterea raportului $CD4^+/CD8^+$. Aceste rezultate sugerează o activare mai expresivă a celulelor imunocompetente T ($CD3^+$, $CD4^+$, $CD8^+$) în CG al nodulului limfoid în ACD, ceea ce nu se atestă în ACD PR.

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 (Tabelul 5.16). Repartizarea limfocitelor manifesta un caracter solitar dispers bine definite în aria coroanei (Figura 5.44), uneori cu formarea unor aglomerări solitare (Figura 5.45).

Tabelul 5.16. Nivelurile de densitate a unor indici ai imunității celulare în partea periferică a nodulului limfoid 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)
$CD3^+$	$368 \pm 26,8$	$381 \pm 30,2$	$381 \pm 29,7$
$CD4^+$	$237 \pm 20,9$	$318 \pm 30,2$	$342 \pm 18,8 \diamond$
$CD8^+$	$156 \pm 16,0$	$124 \pm 22,9$	$118 \pm 17,5$
$CD4^+/CD8^+$	1,5	2,6	2,9

Notă: Diferențe statistic semnificative: • între loturile – I și II; $\diamond$ - între lotul de control și bolnavi

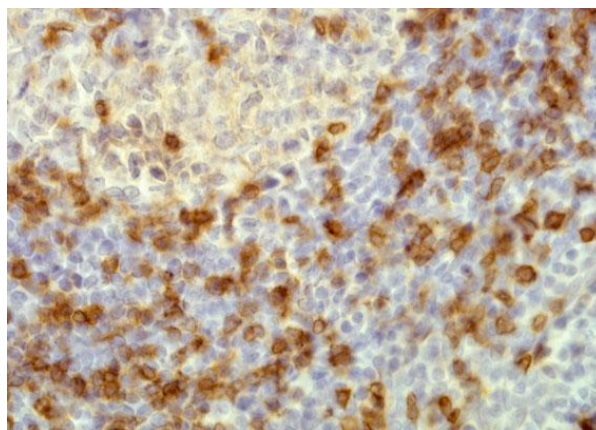


Fig. 5.44. Expresia limfocitelor $CD3^+$ în coroana adiacentă CG al nodulului limfoid cu aranjament dispers uniform, în lotul cu ACD (a) și în lotul cu ACD PR (b) (x400).

Imunoreacție anti-CD3, DAB

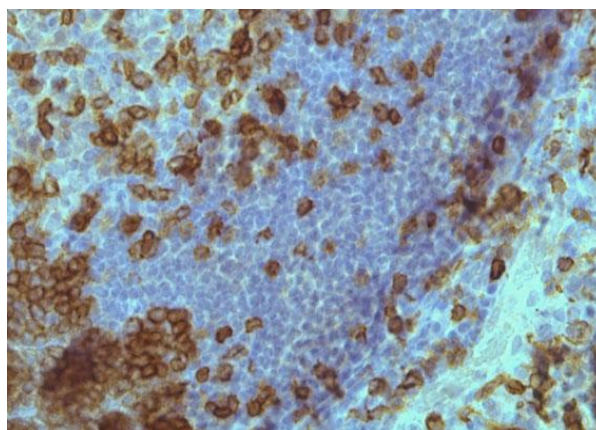
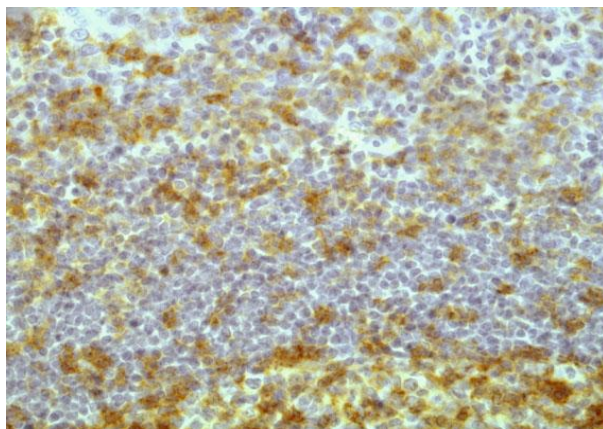
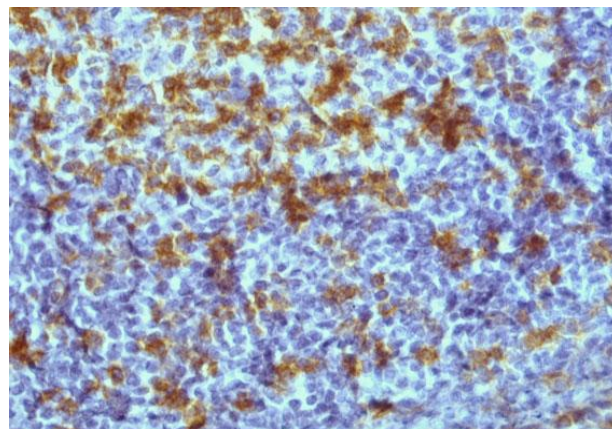


Fig. 5.45. Expresia limfocitelor $CD3^+$ în aria coroanei nodulului limfoid, în lotul cu ACD cu formarea unor aglomerări solitare. (x400). Imunoreacție anti-CD3, DAB

Densitatea limfocitelor $CD4^+$ în regiunea coroanei 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. Repartizarea limfocitelor la nivelul coroanei manifesta un caracter ordonat, dispersat, cât și formarea unor grupuri mici în conglomerate (Figura 5.46. a,b). Totodată, în lotul de control s-a determinat diminuarea densității celulare $CD4^+$ (Figura 5.47, b).



a)



b)

Fig. 5.46. a,b. Expresia limfocitelor $CD4^+$ în aria coroanei nodulului limfoid, în lotul cu ACD PR (a) și lotul de control (b) cu tendință de formarea unor aglomerări în grup mici solitare cu repartizare dispersă. (x400). Imunoreacție anti-CD4, DAB

Limfocitele T- $CD8^+$ au avut aceleași niveluri în ambele loturi, observându-se doar o tendință de descreștere a densității acestora mai clar conturată față de lotul de control, cu păstrarea formării aglomerărilor celulare (Figura 47. a,b).

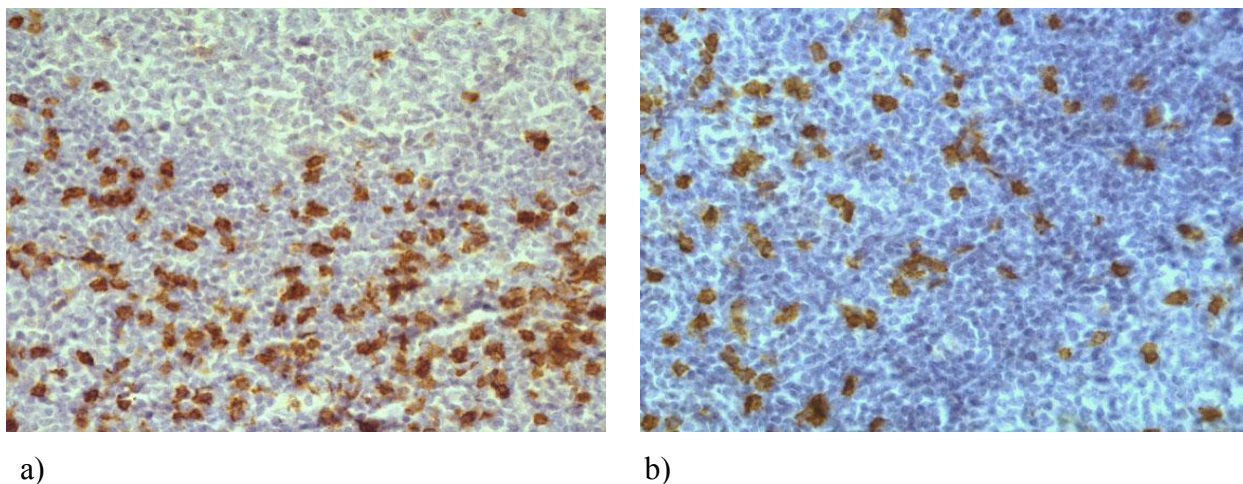


Fig. 5.47. a,b. Expresia limfocitelor T-CD8⁺ în aria coroanei nodulului limfoid, în lotul cu ACD PR (a) și lotul de control (b) cu tendință de micșorare a densității celulare, dar cu păstrarea formării grupurilor din limfocite T-CD8⁺. (x400). Imunoreacție anti-CD8, DAB

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.

Astfel, în partea periferică a nodulului limfoid se determină o creștere nesemnificativă a densității limfocitelor CD3⁺ și CD4⁺, și o descreștere a densității limfocitelor CD8⁺, ceea ce a dus la creșterea raportului CD4⁺ /CD8⁺. În ACD PR aceste schimbări sunt mai clar conturate, dovadă a existenței unui dezechilibru mai pronunțat al celulelor imunocompetente în partea periferică a nodulului limfoid în caz de ACD PR.

Densitatea limfocitelor CD3⁺ în epiteliul criptal, la fel, a fost aceeași în ambele loturi (Tabel 5.17). 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 mult mai înalt în lotul II ($p < 0,001$) (Figura 5.48. a,b).

Tabelul 5.17. Nivelurile de densitate a unor indici ai imunității celulare în epiteliul criptal al nodulului limfoid 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)
CD3 ⁺	143±11,3	239±27,4◇	248±11,8◇
CD4 ⁺	112±15,2	212±18,1◇	239±13,2◇
CD8 ⁺	87±13,9	67±15,5●	117±18,9
CD4 ⁺ /CD8 ⁺	1,3	3,2	2,0

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

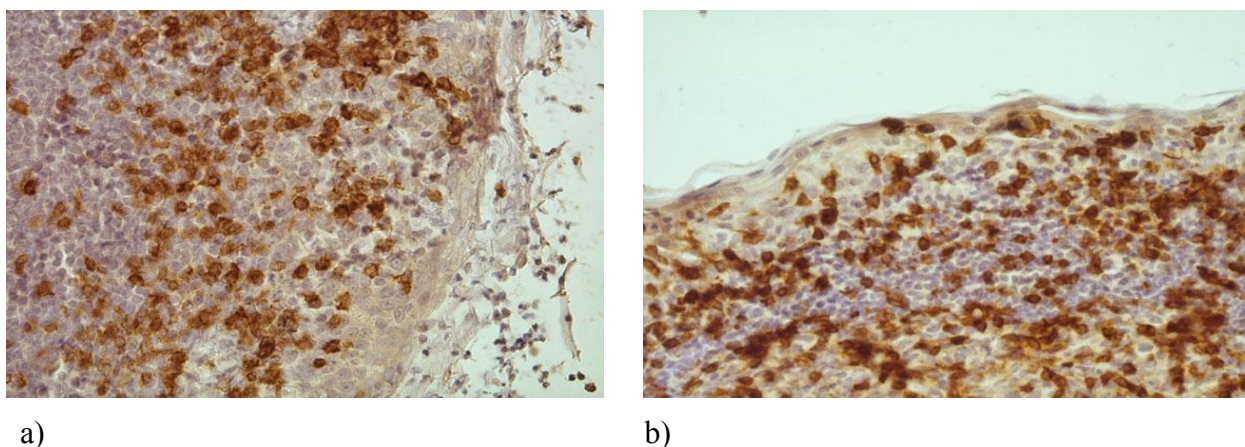


Fig. 5.48. a,b. Expresia limfocitelor $CD3^{+}$ în epiteliul criptal, în lotul cu ACD (a) și în lotul cu ACD PR (b) cu formarea unor aglomerări celulare compacte. (x400). Imunoreacție anti- $CD3$, DAB

În epiteliul criptal, nivelurile limfocitelor $CD4^{+}$ în ambele loturi de studiu au fost mai înalte în comparație cu lotul de control ($p < 0,001$), (Figura 5.49. a,b). Celulele s-au repartizat uniform și dispers în epiteliul stratificat pavimenstos, pe alocuri cu tendință de formare a aglomerărilor mici, mai accentuate în stratul spinos. Limita de trecere între epiteliu și țesutul limfoid subadiacent este netă.

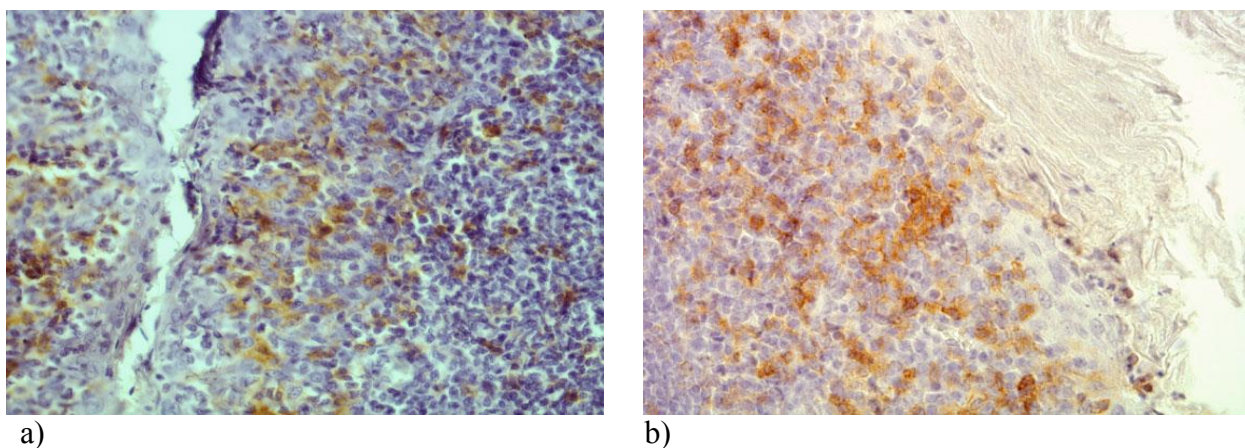
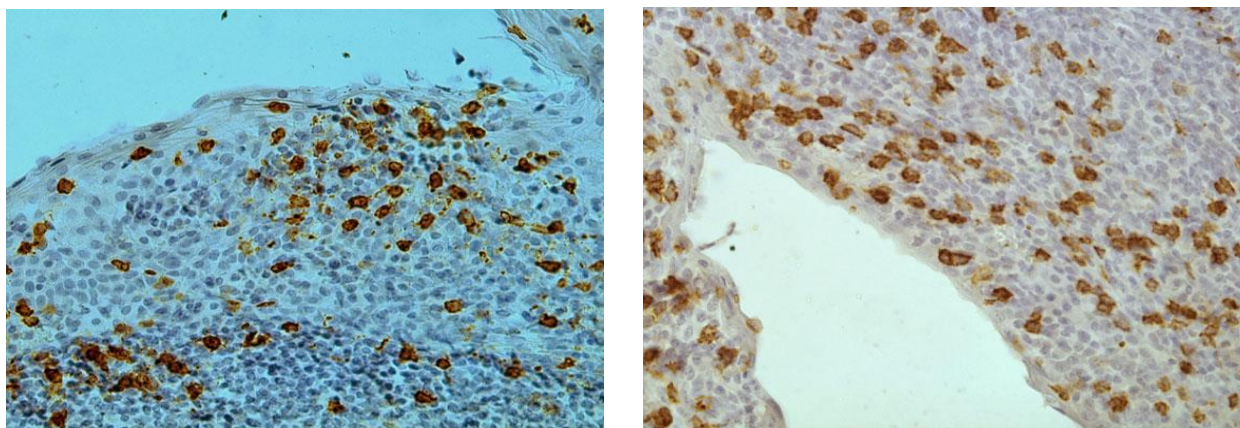


Fig. 5.49. a,b. Expresia limfocitelor $CD4^{+}$ în epiteliul criptal, în lotul cu ACD (a) și în lotul de control (b) cu micșorarea densității celulare în aria epitelului. (x400). Imunoreacție anti- $CD4$, DAB

Densitatea celulelor $CD8^{+}$ în epiteliul criptal a fost mai scăzută în lotul I în comparație cu lotul II ($p < 0,05$). Repartizarea celulelor manifesta caracter dispers, cu aranjament solitar în epiteliul stratificat, pe alocuri cu tendință de grupare în lotul cu ACD (Figura 5.41. a,b).

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.



a)

b)

Fig. 5.50. a,b. Micșorarea densității celulare ale limfocitelor $CD8^+$ în epiteliul criptal, în CD (a) în coraport de ACD PR (b) pe unitate medie de suprafață. (x400). Imunoreacție anti- $CD8$, DAB

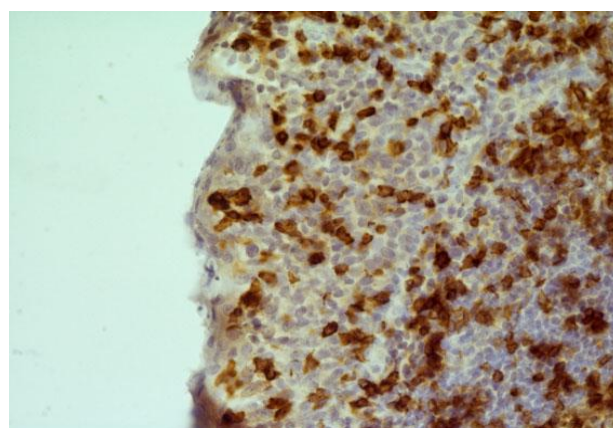
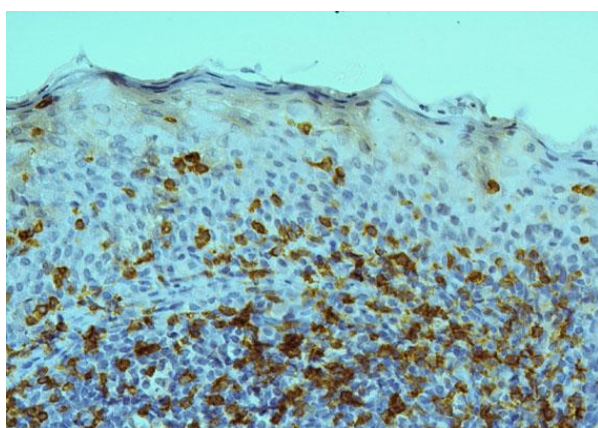
Astfel, în ACD, în epiteliul criptal se observă o creștere a densității limfocitelor $CD3^+$, $CD4^+$ și o descreștere a densității limfocitelor $CD8^+$, ceea ce duce la majorarea raportului $CD4^+/CD8^+$. În ACD PR, în epiteliul criptal se determină o creștere pronunțată atât a densității limfocitelor T- $CD3^+$, cât și a subpopulațiilor $CD8^+$ și $CD4^+$, ceea ce duce la o majorare mai puțin expresată a raportului $CD4^+/CD8^+$. Aceasta demonstrează un răspuns mai pronunțat al celulelor imunocompetente în epiteliul criptal în caz de ACD.

Concomitent studiului efectuat la nivelul barierei limfoepiteliale, cu determinarea celulelor limfocitare implicate în imunitatea celulară, s-a efectuat un studiu și în epiteliul de tapetare (acoperire) care de obicei este neinfiltat cu limfocite. Astfel, densitatea celulelor $CD3^+$ în epiteliul de tapetare a fost aceeași în ambele loturi de studiu. În comparație cu lotul de control, în lotul II s-a observat o majorare a conținutului limfocitelor $CD3^+$ ($p < 0,05$) (Tabelul 5. 18). Celulele CD^+ în lotul de control erau repartizate preponderant în stratul bazal și spinos, iar lotul ACD PR aranjament de caracter dispers în toată grosimea epiteliului (Figura 5.51. a,b).

Tabelul 5.18. Nivelurile de densitate a unor indici ai imunității celulare în epiteliul de tapetare 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)
CD3 ⁺	121±14,3	162±18,0	176±24,2◇
CD4 ⁺	83±15,6	87±12,3	117±16,6
CD8 ⁺	92±12,9	90±13,0	80±11,8
CD4 ⁺ /CD8 ⁺	0,9	0,97	1,5

Notă: Diferențe statistic semnificative: ● – între loturile I și II; ◇ - între subiecții sănătoși și bolnavi

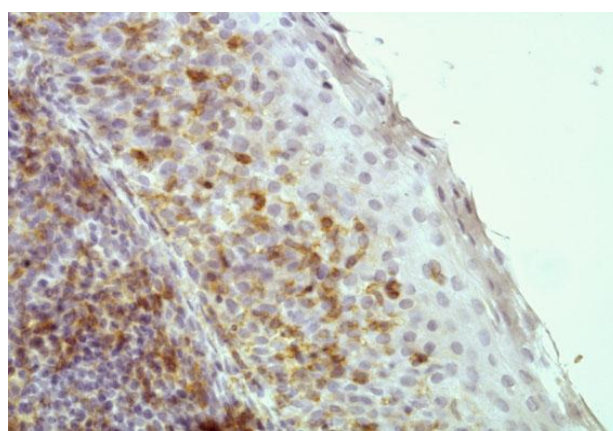
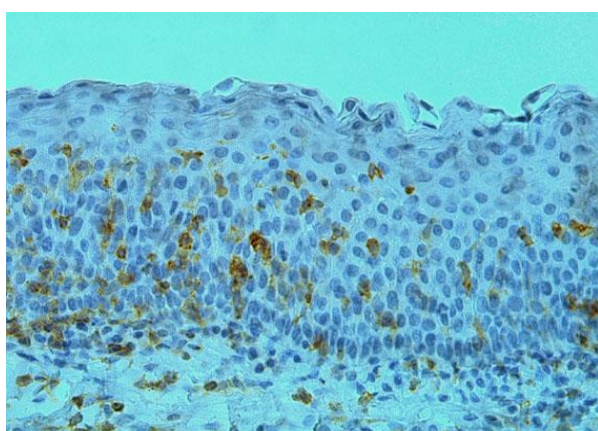


a)

b)

Fig. 5.51. a,b. Expresia limfocitelor CD3⁺ în epiteliul de tapetare în lotul de control (a) și mărirea densității celulare în lotul cu ACD PR (b). (x400). Imunoreacție anti-CD3, DAB

Densitatea limfocitelor CD4⁺ în epiteliul de tapetare în lotul ACD și lotul de control era aceeași, cu o tendință de majorare mai conturată în lotul II (Figura 5.52. a,b). Repartizarea celulelor manifesta un caracter dispers, mult mai puțin în stratul superficial al epiteliului.



a)

b)

Fig. 5.52. a,b. Expresia limfocitelor CD4⁺ în lotul cu ACD (a) și în lotul cu ACD PR (b) cu tendință de majorare a densității celulare. (x400). Imunoreacție anti-CD4, DAB

Densitatea celulară a limfocitelor CD8⁺ în loturile de studiu varia în mediu de la 80±11,8 până la 92±12,9 fără semnificație statistică (Figura 5.53).

Raportul CD4⁺ /CD8⁺ în lotul II a fost de 1,7 ori mai mare în comparație cu lotul de control.

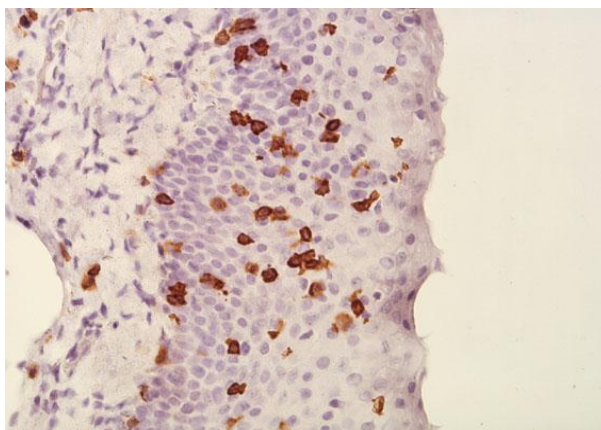


Fig. 5.53. Expresia limfocitelor CD8⁺ în lotul cu ACD cu repartizarea dispersă a limfocitelor T în epiteliu stratificat pavimentos necornificat. (x400). Imunoreacție anti-CD8, DAB

Astfel, în ACD PR, în epiteliul de tapetare amigdalian se determină o creștere a densității limfocitelor CD3⁺ și CD4⁺ și o diminuare a numărului de limfocite CD8⁺, ceea ce duce la creșterea raportului CD4⁺ /CD8⁺. Aceasta demonstrează un răspuns imun mult mai expresiv a imunității celulare în epiteliul de tapetare în caz de ACD.

Prin urmare:

- pentru ACD este caracteristică o activare mai expresivă a imunității celulare în CG al nodulului limfoid și în epiteliul criptelor amigdalience;
- în caz de ACD PR are loc o activare mai expresivă a imunității celulare în partea periferică a CG, în epiteliul criptal și în epiteliul de tapetare al amigdalelor.

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

Imunitatea celulară mediată este în strânsă legătură și cu imunitatea umorală, fapt ce a determinat studiul acesteia prin aplicarea anticorpilor monoclonali anti-CD20cy și anti-plasma cell cu determinarea densității celulelor CD⁺ corespunzător aceluiași zone studiate ale barierei limfo-epiteliale.

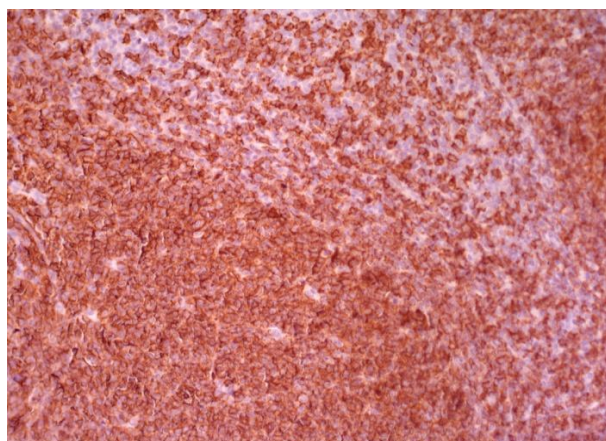
Studiul densității celulare a limfocitelor B-CD20cy⁺ în CG în toate loturile a pus în evidență o expresie și o intensitate accentuată marcată de caracter difuz, fapt ce nu a permis de a aprecia valoarea cantitativă a celulelor CD⁺ (Figura 5.54. a,b).

Densitatea limfocitelor B-CD20cy⁺ în epiteliul criptal a fost mai scăzută ($p < 0,001$) în lotul I cu ACD în comparație cu lotul II cu ACD PR. În ambele loturi, densitatea limfocitelor B-CD20⁺ nu s-a deosebit de cea din lotul de control. Însă, s-a observat o tendință de micșorare a nivelului acestui indice în lotul I și de creștere a lui în lotul II (Tabelul 5.19).

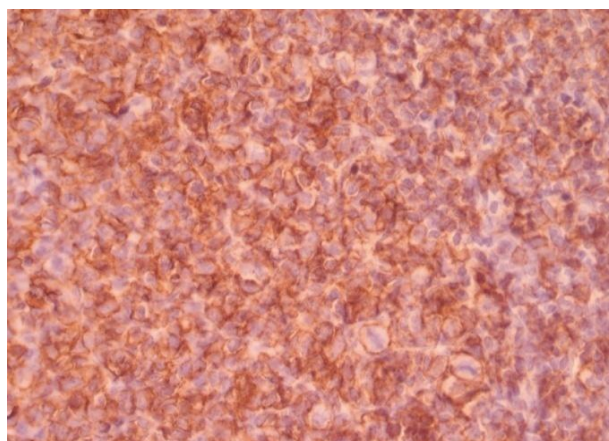
Tabelul 5.19. Nivelurile de densitate a unor indici ai imunității umorale în epiteliul criptal al amigdalei palatine în caz de ACD și ACD PR

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



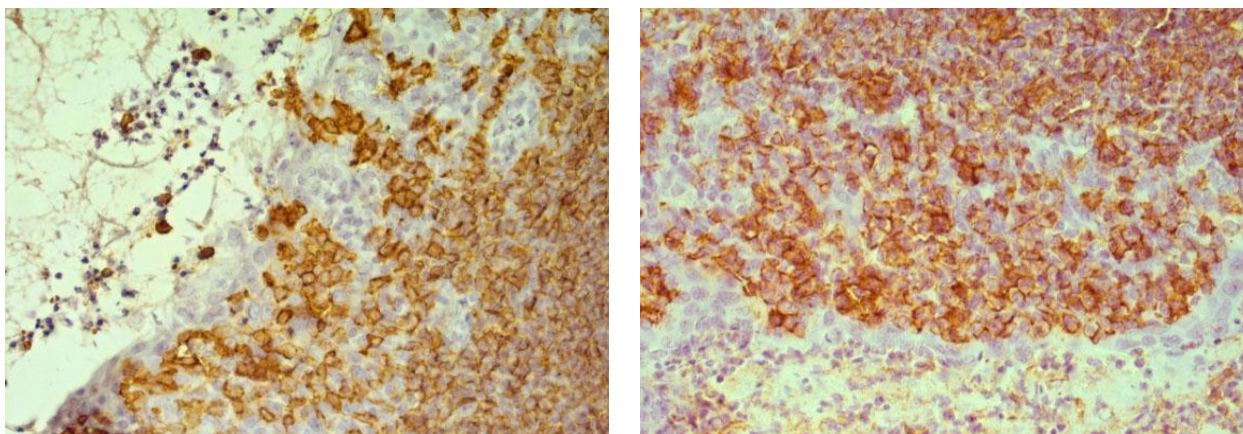
a)



b)

Fig. 5.54. a,b. Expresia limfocitelor B-CD20cy⁺ în CG al nodulului limfoid, densitatea căroră este înalt difuză și ocupă majoritatea suprafeței sale. (a), (b). (x200, 400). Imunoreacție anti-CD20cy, DAB

Repartizarea celulelor B-CD20cy⁺ în epiteliul criptal manifesta un caracter dispers de localizare, preponderant în grupuri (Figura 5.55. a,b) și în mici aglomerări celulare (Figura 5.56) în cadrul amigdalitelor cronice, forma decompensată cu complicații la distanță.



a) b)
Fig. 5.55. a,b. Expresia limfocitelor B-CD20cy⁺ în epiteliul criptal, în lotul cu ACD (a) și în lotul cu ACD PR(b). (x400). Imunoreacție anti-CD20cy, DAB

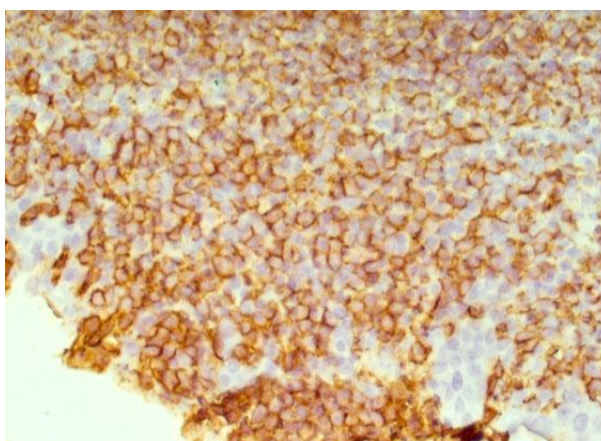


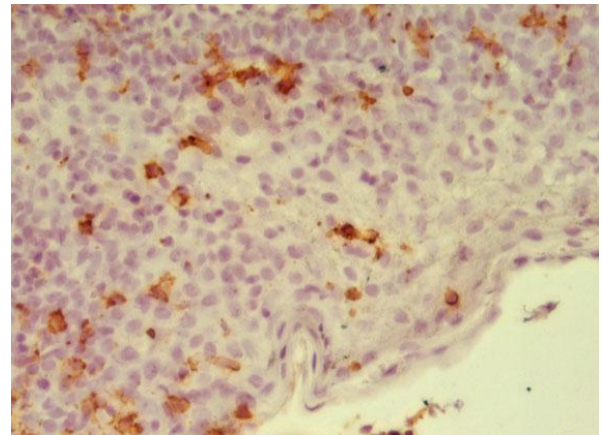
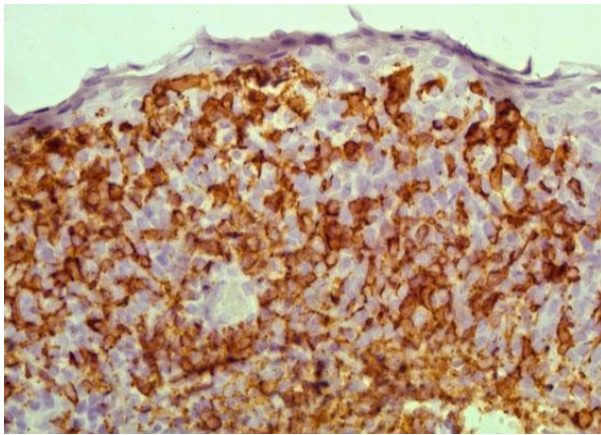
Fig. 5.56. Expresia limfocitelor B-CD20cy⁺ în epiteliul criptal, în lotul cu ACD. (x400). Imunoreacție anti-CD20cy, DAB

Densitatea limfocitelor B-CD20⁺ în epiteliul de tapetare a fost statistic veridic mai mică în lotul II, comparativ cu lotul I ($p < 0,05$) și lotul de control ($p < 0,01$) (Tabelul 5.20, Figura 5.57).

Tabelul 5.20. Nivelurile de densitate a unor indici ai imunității umorale în epiteliul de tapetare ale amigdalei palatine în caz de ACD și ACD PR

Indicele	Lotul de control, (n=10)	Lotul I, ACD (n=10)	Lotul II, ACD PR (n=10)
CD20cy ⁺	157±26,9	153±31,1●	88,1±7◇

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



a)

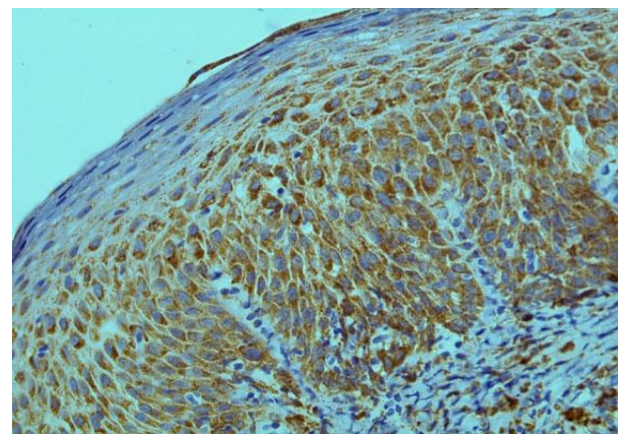
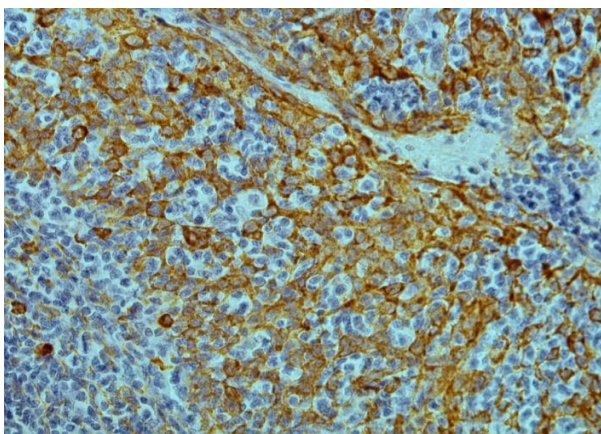
b)

Fig. 5.57. a,b. Expresia limfocitelor B-CD20cy⁺ în epiteliul de tapetare, în lotul cu ACD (a) și în lotul cu ACD PR (b) cu micșorarea densității celulelor CD+determinate (x400).

Imunoreacție anti-CD20cy, DAB

Pentru determinarea plasmocitelor în studiul dat a fost aplicat anticorpul monoclonal anti-CD20cy. Cuantificarea celulelor plasmactice la nivelul epiteliului de tapetare și cel criptal nu a fost efectuată din cauza reacției încrucișate (cross-staining) a anticorpului dat față de un șir de structuri, inclusiv față de celulele epiteliale, fapt menționat de producător și confirmat de studiul dat (Figura 5.58. a,b). Întru excluderea rezultatelor fals pozitive, zonele de cercetare s-au redus, fiind examinate doar aria centrului germinativ și a coroanei adiacente.

Astfel, densitatea celulelor plasmactice pozitive în CG al nodulului limfoid a fost mai înaltă ($p<0,01$) în lotul I, comparativ cu lotul II. Acest indice a descrescut ($p<0,001$) în lotul II, comparativ cu lotul de control (Tabelul 5.21).



a)

b)

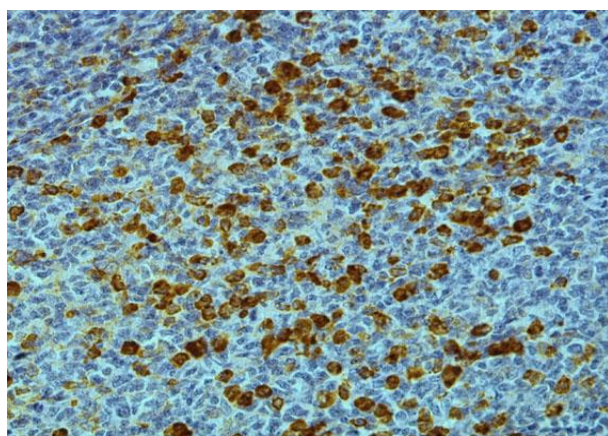
Fig. 5.58. a,b. Reacția pozitivă a celulelor epiteliului criptal și de tapetare ale amigdalei palatine. (x400). Imunoreacție anti-plasma cell, DAB

Tabelul 5.21. Nivelurile de densitate a unor indici ai imunității umorale în CG al nodulului limfoid al amigdalei palatine în caz de ACD și ACD PR

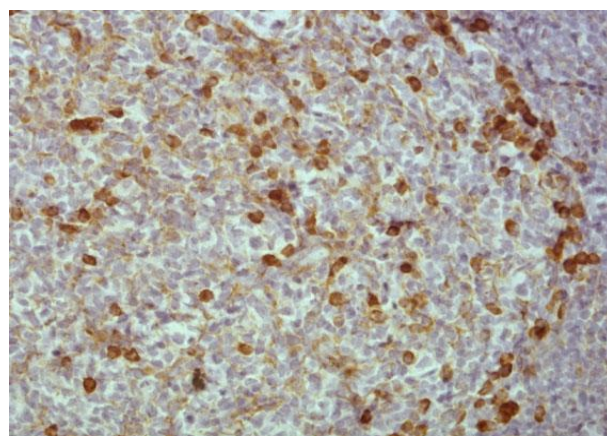
Indicele	Lotul de control, (n=9)	Lotul I, ACD (n=10)	Lotul II, ACD PR (n=10)
Plasmacell	255±10,4	210,4±32.2●	91±5,7◇

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

Totodată, pe lângă micșorarea densității plasmocitelor în amigdalitele cronice decompensate cu complicații la distanță față de lotul de control (Figura 5.59), s-a observat că în lotul cu ACD, aranjamentul celulelor de cele mai dese ori era central dispers, iar în lotul cu ACD PR, prevalând tendința de aranjament periferic (Figura 5.60, b).

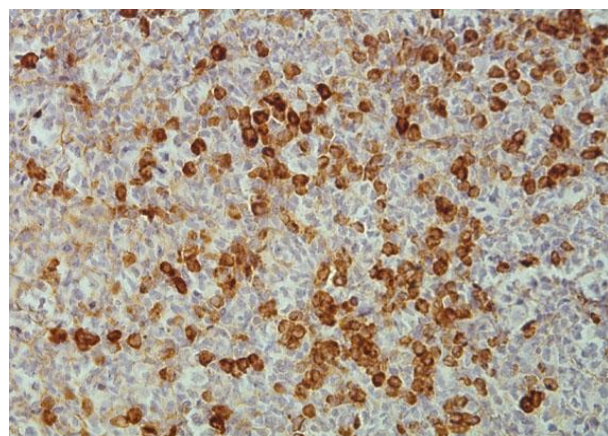


a)

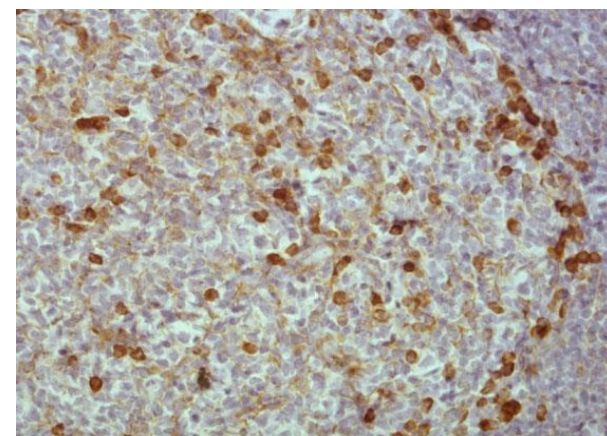


b)

Fig. 5.59. a,b. Expresia celulelor plasma cell⁺ în CG al nodulului limfoid, în lotul de control (a) și în lotul cu ACD (b). (x400). Imunoreacție anti-plasma cell, DAB



a)



b)

Fig. 5.60. a,b. Expresia celulelor plasma cell⁺ în CG în lotul cu ACD (a) și în lotul cu ACD PR(b). Se determină o descreștere a densității celulelor positive. (x400). Imunoreacție anti-plasma cell, DAB

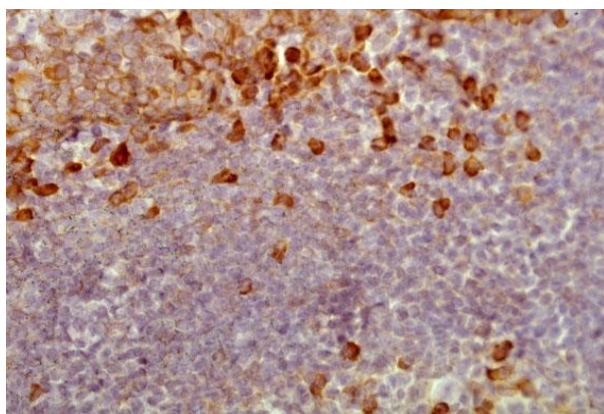
Celulele plasmatice în partea periferică a nodulului limfoid au avut un nivel statistic veridic mai mic ($p<0,01$) în lotul II, comparativ cu lotul I și lotul de control ($p<0,01$) (Tabelul 5.22).

Tabelul 5.22. Nivelurile de densitate a unor indici ai imunității umorale în partea periferică a nodulului limfoid amigdalian în caz de ACD și ACD PR

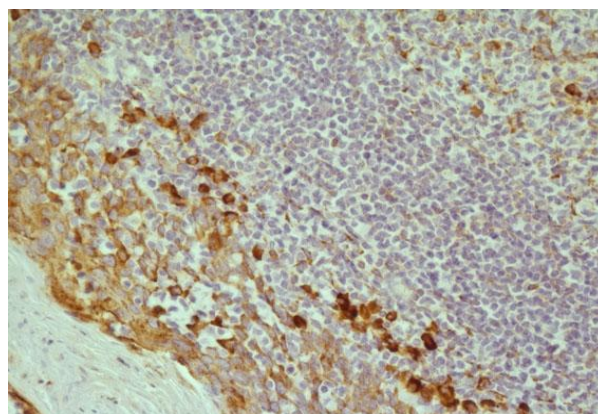
Indicele	Lotul de control, (n=9)	Lotul I, ACD (n=10)	Lotul II, ACD PR (n=10)
Plasma cell	$52\pm6,1$	$57\pm6,6$ ●	$29\pm3,7$ ◇

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

Repartizarea celulelor plasmatice în aria coroanei adiacente CG manifesta un caracter solitar dispers, cu tendință de aranjament al celulelor în zona subepitelială sau partea periferică a coroanei (Figura 5.61. a,b).



a)



b)

Fig. 5.61. a,b. Expresia celulelor plasma cell⁺ în coroana nodulului limfoid, în lotul cu ACD (a) și în lotul de control (b). (x400). Imunoreacție anti-plasma cell, DAB

Prin urmare, în caz de ACD PR observăm că:

- în CG și partea periferică a nodulului limfoid al amigdalei palatine densitatea celulelor plasmatice este scăzută;
- în epiteliul criptal amigdalian densitatea limfocitelor B-CD20⁺ este crescută, iar în epiteliul de tapetare - scăzută.

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 decât în lotul I. În lotul II, titrele killerilor naturali-CD56⁺ în CG al nodulului limfoid au fost statistic veridic mai mari ($p<0,01$) în comparație cu lotul de control (Tabelul 5.23).

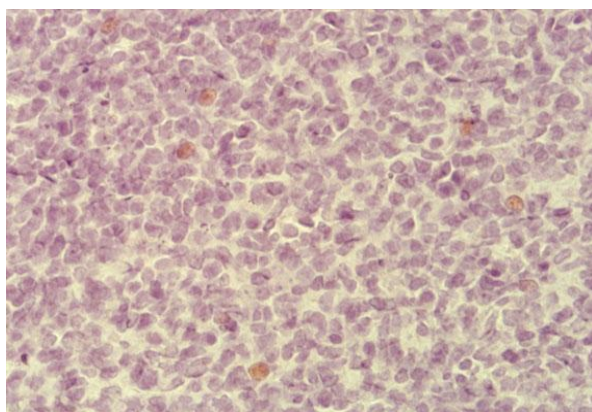
La examinarea loturilor de studiu s-a determinat o densitate scăzută a celulelor CD56⁺ în centrul germinativ al nodulului limfoid în lotul cu ACD față de lotul cu ACD PR, cu o repartizare solitar-dispersă a celulelor și cu o intensitate slabă, practic de caracter nuclear (Figura 5.62. a,b).

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

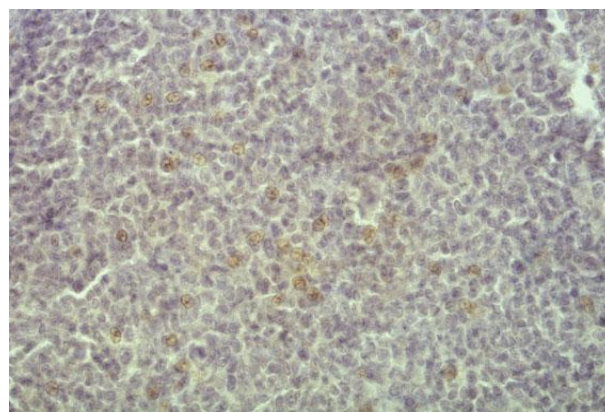
Tabelul 5.23. Nivelurile de densitate ale unor indici ai rezistenței preimune în CG al nodulului limfoid amigdalian în caz de ACD și ACD PR

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



a)



b)

Fig. 5.62. 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

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 5.63. a,b).

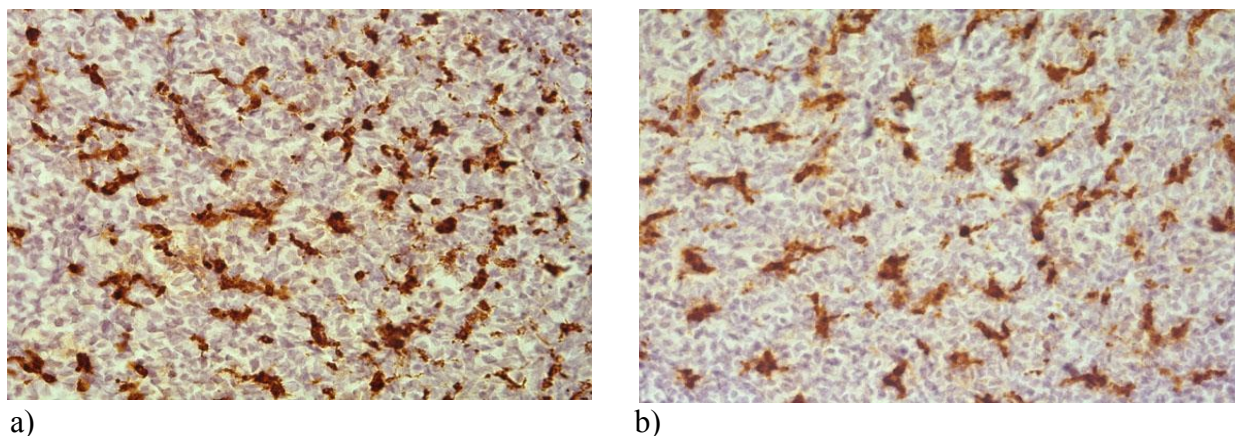


Fig. 5.63. a,b. Expresia celulelor CD68⁺ în CG al nodulului limfoid, în lotul cu ACD (a) și în lotul cu ACD PR (b). (x400). Imunoreacție anti-CD68, DAB

Densitatea e-ARN în CG la copiii cu amigdalită cronică decompensată complicată cu patologie reumatoidă (lotul II, ACD PR) a fost mai înaltă, comparativ cu cei fără complicații la distanță (lotul I, ACD) ($p < 0,01$). Și RLO în lotul II a fost mai înalt, decât în lotul I (Tabelul 5.24).

Tabelul 5.24. 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 statistic semnificative: ● – între loturile I și II

În Figura 5.64. a,b este redată expresia e-ARN, iar în Figura 5.65. a,b expresia RLO în CG al nodulului limfoid amigdalian la copiii cu amigdalită cronică decompensată fără complicații la

distanță (lotul I) și la copii cu amigdalită cronică decompensată complicată cu patologie reumatoidă (lotul II).

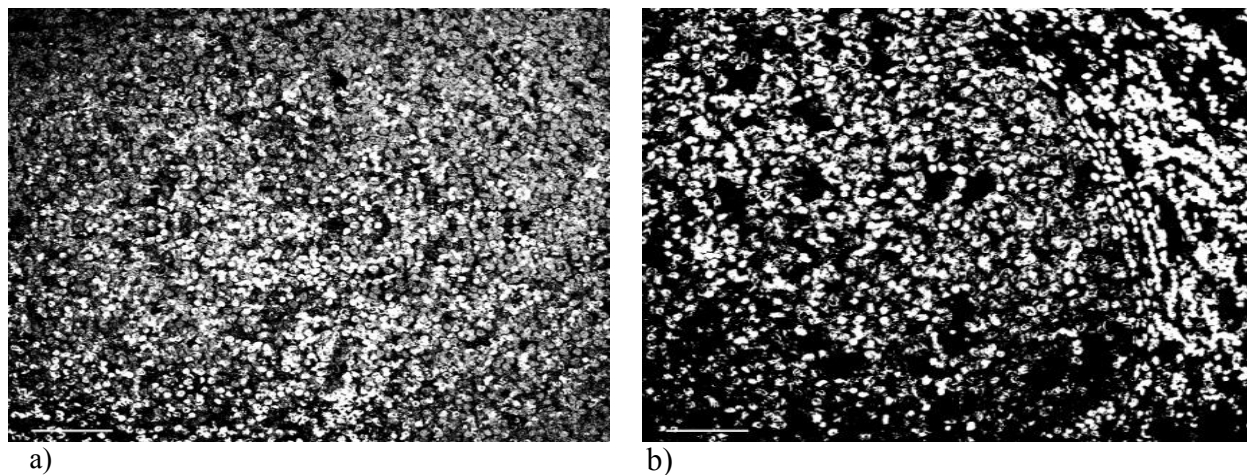


Fig. 5.64. a,b Expresia e-ARN în CG, în lotul cu ACD (a) (Intensitatea fluorescenței=178,16) și în lotul cu ACD PR (b) (Intensitatea fluorescenței=245,2)

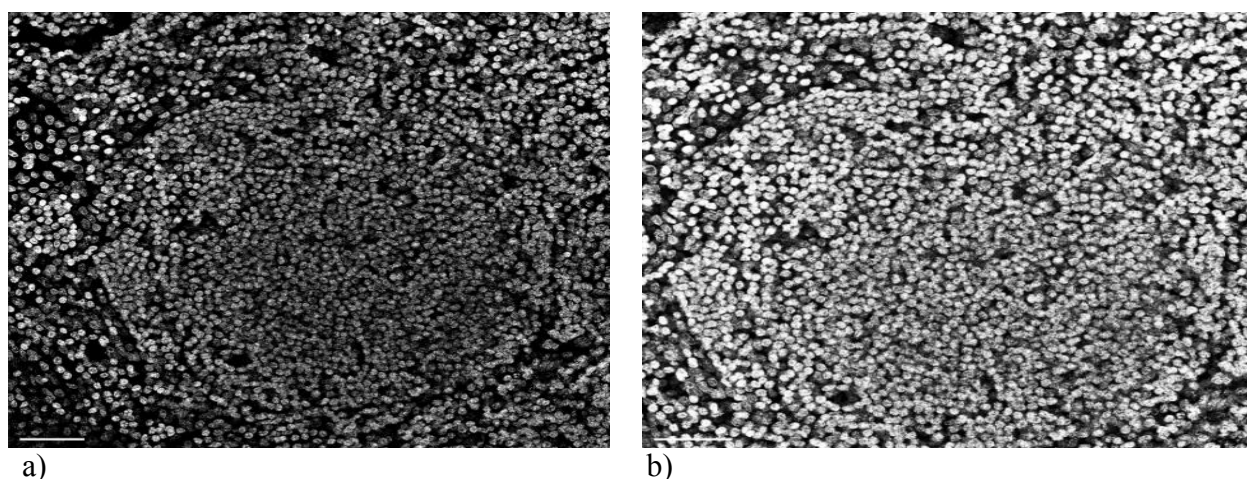


Fig. 5.65. a,b. Expresia RLO în CG, în lotul cu ACD (a) (Intensitatea fluorescenței=155,26) și în lotul cu ACD PR (b) (Intensitatea fluorescenței=247,9)

Astfel, în ACD PR, în CG al nodulului limfoid amigdalian se observă creșterea pronunțată a densității killerilor naturali $CD56^{+}$. O descreștere expresivă a densității celulelor $CD68^{+}$ în CG al nodulului limfoid este caracteristică pentru ambele loturi de copii, cu creșterea concomitentă a cantității de e-ARN și RLO.

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 (Tabelul 5.25, Figura 5.66). Repartizarea celulelor $CD56^{+}$ la nivelul coroanei avea un caracter solitar, de o intensitate slabă sau slab-moderată, cu un patrn citoplasmatic-membranar. În partea periferică a

nodulului limfoid, ca și în CG, macrofagele CD68⁺ au avut aproximativ aceleași niveluri în ambele loturi de studiu și mai scăzute comparativ cu lotul de control ($p < 0,05$ în ambele cazuri).

Tabelul 5.25. Nivelurile de denistate a unor indici ai rezistenței preimune în partea periferică a nodulului limfoid amigdalian în caz de ACD și ACD PR

Indicii	Lotul de control, (n=10)	Lotul I, ACD (n=10)	Lotul II, ACD PR (n=10)
CD56 ⁺	3±0,6	3±0,8	3±0,4
CD68 ⁺	75±6,3	53±9,0◇	58±3,0◇

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

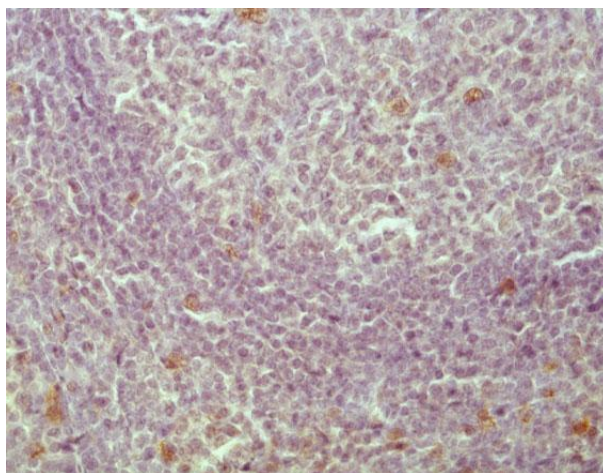
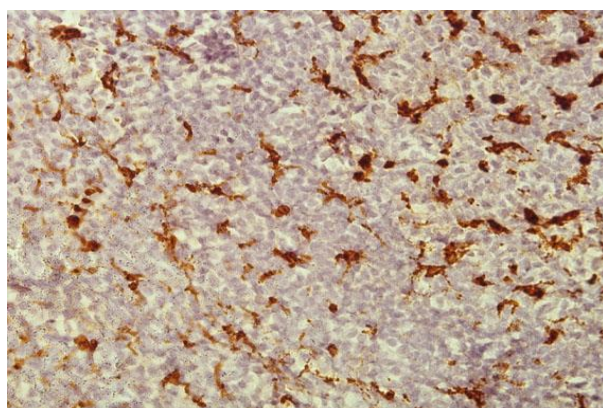
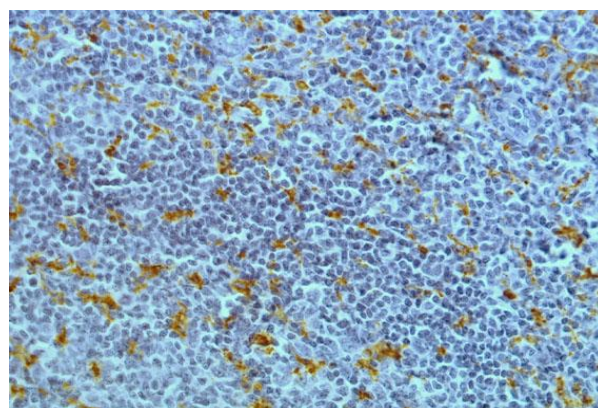


Fig. 5.66. Expresia limfocitelor CD56⁺ în coroana CG, în lotul cu ACD. (x400). Imunoreacție anti-CD56, DAB

Repartizarea celulelor CD68⁺ la nivelul coroanei supraadiacente CG manifesta un caracter dispers, cu aranjament uniform al celulelor, de talie preponderent mică (Figura 5.67. a,b).



a)



b)

Fig. 5.67. a,b. Expresia celulelor CD68⁺ în coroana CG, în lotul cu ACD PR (a) și în lotul de control (b). (x400). Imunoreacție anti-CD68, DAB

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 5.26).

Tabelul 5.26. 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

Densitatea celulelor CD56⁺ varia în arii diverse, cu o mărire moderată față de lotul de control, cu o repartizare solitară dispersă și cu diferită intensitate de la medie la accentuată (Figura 5.68. a,b).

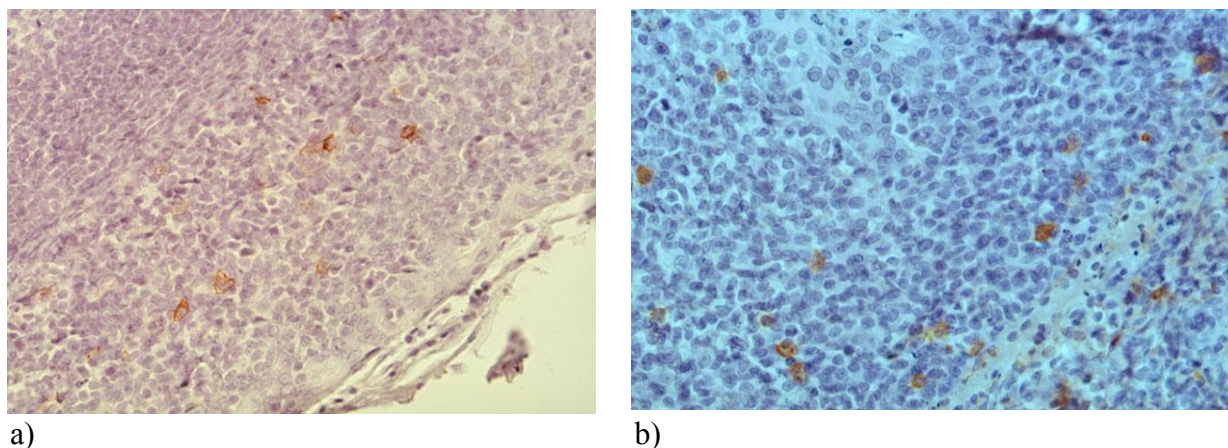


Fig. 5.68. a,b. Expresia limfocitelor CD56⁺ în epiteliul criptal, în lotul cu ACD (a) și în lotul de control (b) (x400). Imunoreacție anti-CD56, DAB

Pentru macrofagele CD68⁺, în epiteliul criptal s-a determinat o densitate a lor mai mare ($p < 0,01$) în lotul II, comparativ cu lotul I (Figura 5.69. a,b). În lotul II densitatea acestor celule a fost mai mare ($p < 0,001$) comparativ cu lotul de control.

Astfel, în epiteliul criptal, în ambele cazuri de amigdalită cronică decompensată analizate se observă descreșterea densității killerilor naturali CD 56⁺, iar densitatea macrofagelor CD 68⁺ este mai majorată în cazul ACD PR.

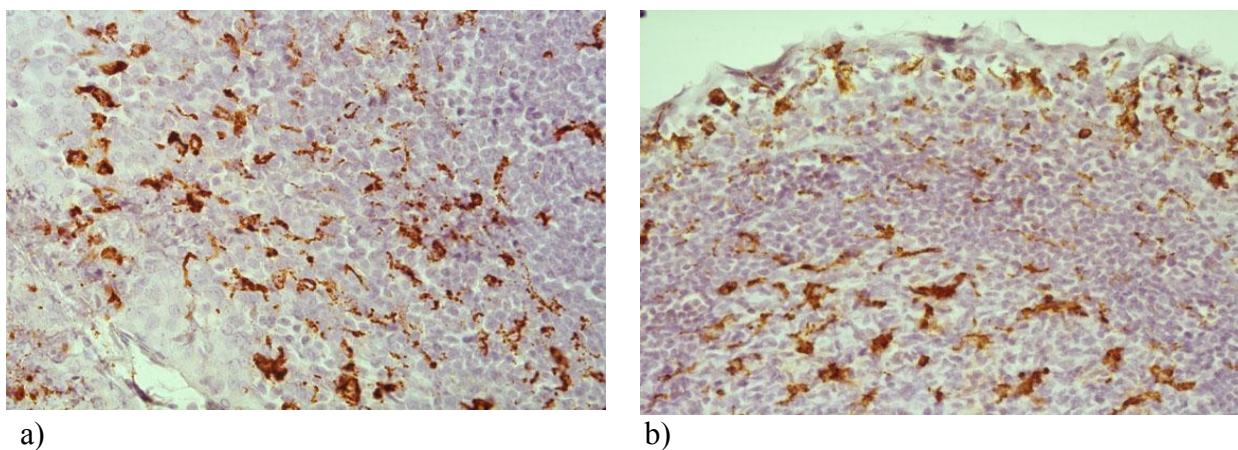


Fig. 5.69. a,b. Expresia celulelor CD68⁺ în epiteliul criptal, în lotul cu ACD (a) și în lotul cu ACD PR (b). (x400). Imunoreacție anti-CD68, DAB.

Killerii naturali CD 56⁺ în epiteliul de tapetare au avut niveluri mai mari în lotul II, comparativ cu lotul I ($p < 0,001$) și lotul de control ($p < 0,001$) (Tabelul 5.27), cu o repartizare solitară dispersă în epiteliu (Figura 5.70. a,b).

Tabelul 5.27. Nivelurile de densitate a unor indici ai rezistenței preimune în epiteliul de tapetare 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 ⁺	7±1,6	6±1,5●	18±1,4◇
CD68 ⁺	49±3,8	58±4,9●	110±3,9◇

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

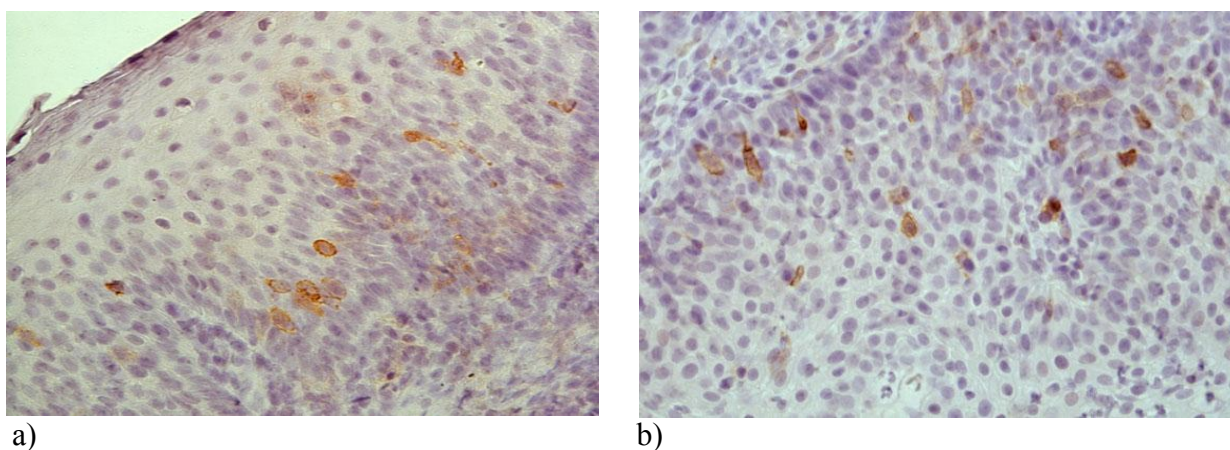


Fig. 5.70. a,b. Expresia limfocitelor CD56⁺ în epiteliul de tapetare, în lotul cu ACD (a) și în lotul cu ACD PR (b). (x400). Imunoreacție anti-CD56, DAB

Densitatea macrofagelor CD68⁺ în epiteliul de tapetare a avut de asemenea niveluri mai mari în lotul II, comparativ cu lotul I ($p < 0,001$) și lotul de control ($p < 0,001$), (Figura 5.71. a,b).

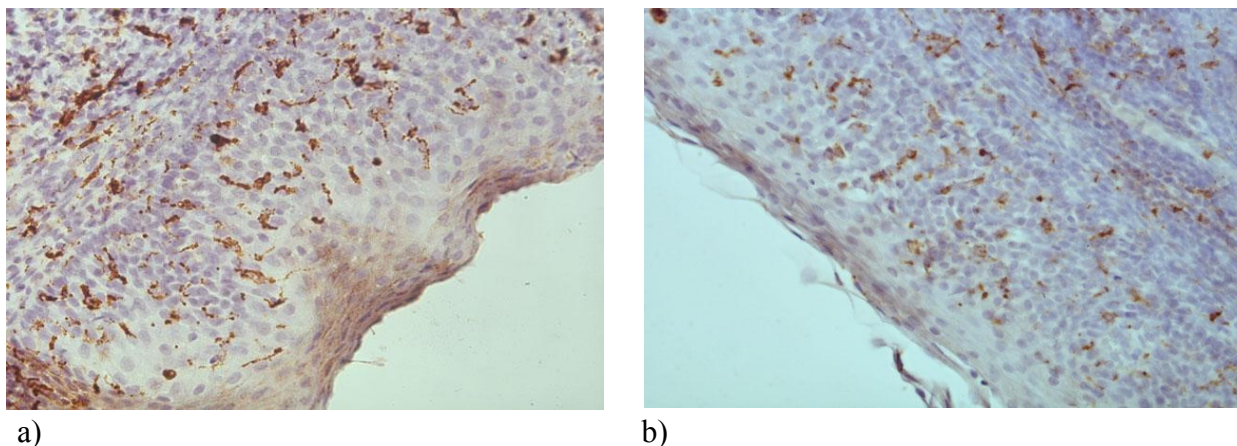


Fig. 5.71. a,b. Expresia celulelor CD68⁺ în epiteliul de tapetare, în lotul cu ACD (a) și în lotul cu ACD PR (b). (x400). Imunoreacție anti-CD68, DAB

Deci, în ACD PR, în epiteliul de tapetare criptal se observă creșterea densității killerilor naturali CD56⁺ și macrofagelor CD68⁺.

Prin urmare:

- în ACD fără complicații reumatoide se observă descreșterea veridică a titrelor killerilor naturali CD56⁺ în epiteliul criptal, scăderea densității macrofagelor CD68⁺ în zonele CG și în părțile periferice ale nodulului limfoid amigdalian;

- în ACD PR se observă creșterea veridică a titrelor killerilor naturali CD5⁺ în CG și epiteliul de tapetare. Densitatea macrofagelor CD68⁺ este scăzută în zonele CG și în părțile periferice a nodulului limfoid și veridic crescută în epiteliul criptal și epiteliul de tapetare al amigdalelor;

- Cantitățile de e-ARN și RLO în FG al bolnavilor cu ACD PR (lotul II) sunt veridic mai înalte comparativ cu copiii cu ACD fără complicații la distanță.

Finalizând analiza expusă în acest subcompartiment de cercetare putem rezuma, următoarele:

Pentru ACD fără complicații reumatoide sunt caracteristice:

- activarea expresivă a imunității celulare în CG al nodulului limfoid și în epiteliul criptal amigdalian;

- decreșterea titrelor killerilor naturali CD56⁺ în epiteliul criptal;

- scăderea densității macrofagelor CD68⁺ în CG și în partea periferică a CG al nodulului limfoid

- creșterea cantităților de e-ARN și RLO în CG.

Pentru ACD PR sunt caracteristice:

- activarea expresivă a imunității celulare în partea periferică a CG al nodulului limfoid, epiteliul criptal și în epiteliul de tapetare amigdalian;

- un număr scăzut de celule plasmatică în zonele centrului germinativ și în părțile periferice ale CG al nodulului limfoid;

- densitatea majorată a limfocitelor B-CD20⁺ în epiteliul criptal și scăzută a limfocitelor B-CD 20⁺ în epiteliul de tapetare amigdalian;

- creșterea veridică a titrelor killerilor naturali CD56⁺ în CG al nodulului limfoid și în epiteliul de tapetare amigdalian;

- descreșterea numărului de macrofage CD68⁺ în zonele CG și în părțile periferice a CG al nodulului limfoid și creșterea conținutului lor în epiteliul criptal și epiteliul de tapetare amigdalian.

- creșterea pronunțată a cantităților de e-ARN și RLO în CG.

5.8. Concluzii la Capitolul 5

1. Amigdalita cronică la copii evoluează prin diferite forme morfopatologice cu predominarea formei atrofice și celei subatrofice și se caracterizează prin reducerea țesutului limfoid. În amigdalita cronică atrofică lacunar parenchimatoasă predomina forma compensată (52,4%), iar forma decompensată este stabilită în 25 % din cazuri.
2. În amigdalele palatine, în caz de amigdalită cronică compensată, are loc suprimarea expresivă a densității limfocitelor T-CD3⁺, T-CD4⁺ și T-CD8⁺ cu dereglări a raportului CD4⁺/CD8⁺ în zonele CG al nodulului limfoid, în partea periferică a nodulului limfoid și în epiteliul de tapetare. Scăderea esențială a imunității umorale prin implicarea limfocitelor B-CD20cy⁺ și celulelor plasmatică și a imunității preimune (killerilor naturali CD56⁺ și probabil, macrofagelor CD68⁺) în aceste zone.
3. În amigdalita cronică compensată, se atestă creșterea nivelului de limfocite T-CD3⁺ și T-CD4⁺ în epiteliul criptal amigdalian. Aceasta are loc din cauza stimulării compensatorii a imunității celulare în zona contactului maximal la nivelul barierei limfoepiteliale cu antigenii externi în urma migrării celulelor imunocompetente din alte structuri ale amigdalelor spre această nivel de apărare locală. În această zonă amigdaliană nu au avut loc devieri esențiale ale imunității umorale și preimune.
4. Aplicarea terapiei locale cu celule mononucleare autologe în tratamentul conservator complex al amigdalitei cronice compensate la copii asigură stimularea sau normalizarea

componenței celulare imune a limfocitelor T ($CD3^+$, $CD4^+$ și $CD8^+$), a imunității umorale (limfocitele B și celulele plasmaticice) și celulelor preimune (killerii naturali $CD56^+$, macrofagele $CD68^+$) în toate zonele studiate ale barierei limfoepiteliale. Nivelul 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.

5. Pentru amigdalita cronică decompensată fără complicații la distanță sunt caracteristice activarea imunității celulare în CG al nodulului limfoid și în epiteliul criptal amigdalian, descreșterea densității killerilor naturali $CD56^+$ în epiteliul criptal și a macrofagelor $CD68^+$ în CG și în partea periferică a CG al nodulului limfoid.
6. Pentru amigdalita cronică decompensată cu complicație reumatoidă sunt caracteristice mai multe schimbări imunologice, caracterizate prin activarea mai expresivă a imunității celulare în partea periferică a CG al nodulului limfoid, epiteliul criptal și în epiteliul de tapetare amigdalian, un număr scăzut al celulelor plasmaticice în zonele CG și în părțile periferice ale CG al nodulului limfoid, o densitate crescută a limfocitelor B- $CD20^+$ în epiteliul criptal și scăzută în epiteliul de tapetare, creșterea veridică a titrelor killerilor naturali $CD56^+$ în CG al nodulului limfatic și în epiteliul de tapetare, descreșterea densității macrofagelor $CD68^+$ în zonele CG și în părțile periferice a CG ale nodulului limfoid și creșterea densității lor în epiteliul criptal și epiteliul de tapetare amigdalian.
7. Pentru copiii cu ACD PR este caracteristică creșterea mai pronunțată a nivelurilor e-ARN și RLO în CG al nodulului limfatic în comparație cu bolnavii cu ACD fără complicații la distanță.

CONCLUZII GENERALE ȘI RECOMANDĂRI

Realizarea cercetărilor și analiza rezultatelor obținute în cadrul tezei de doctor habilitat **“Aspecte etio-patogenetice și optimizarea tratamentului conservator în amigdalita cronică la copii”** au condus la formularea următoarelor concluzii generale:

1. Principalul factor etiologic microbian, 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 crescuți 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 deminuarea 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 reumatoidale, 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 plasmatică) 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 veridică 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

1. Ababii I. Otorinolaringologia - domeniu prioritar al medicinei contemporane. Chișinău: CEP Medicina, 2014. 200 p.
2. Ababii I., **Danilov L.**, Vinogradova T., Maniuc M. Rolul focarului infecțios local și particularitățile imunologice în amigdalita cronică la copii. În: Buletin perinatalogic, Chișinău, 2013, vol. 2-3, nr. 58-59, p. 25-29.
3. Ababii I. ș.a. Optimizarea regenerării reparatorii a țesuturilor și imunogenezei locale în contextul funcționării nanosistemelor naturale. Chișinău: Tipografia centrală, 2011. 335 p.
4. 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.
5. Ababii I., Șciuca S., Maniuc M., Turcu O., Vișnevschii-Rusnac L. Esențialul în otorinolaringologia copilului. Chișinău, 2011.
6. Bară C. Imunologie fundamentală. Biologia răspunsului imun. București : Ed. medicală, 1996. p. 34-36.
7. Becheanu N. Evoluția și tratamentul artritei reactive în dependență de germenii infecțioși etiologici. Teză de dr. hab. în medicină. Chișinău, 2012. 133 p.
8. 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.
9. 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.
10. Buruiană M., Ivanovici M., Mustățea N. Otorinolaringologie Pediatrică. București : Ed. Medicală, 1998. p.24-25.
11. Cerempei L., Stratulat P., Ghinda S. Imunodeficiențele primare la copii. Indicații metodice pentru medici pediatri, medici de familie, medici rezidenți. Chișinău, 2013. 86 p.
12. Comes C. A., Popescu–Spinei S. Metodologia cercetării științifice. București: Cermaprint, 2005.
13. Costinescu N. Otorinolaringologie. Vol.1, București : Ed. Medicală, 1964. p.41-42.
14. **Danilov L.** Amigdalita cronică la copil. Chișinău: CEP Medicina, 2014. 210 p.

15. **Danilov L.** Particularitățile florei microbiene în patologiile inflamatorii acute și cronice orofaringiene la copii. În: Buletin perinatalogic, Chișinău, 2014, vol. 1, nr. 61, p. 55-61.
16. **Danilov L.,** Ghinda S., Ababii I. ș.a. Caracteristica reactivității imune la diverse forme de amigdalită cronică asociată cu patologie reumatică. În: Arta Medica. Chișinău, 2014, nr. 2(15), p. 24-28.
17. **Danilov L.,** Revenco N., Maniuc M., Ababii P. Rolul amigdalitei cronice la copii în etiopatogenia bolilor reumatice. În: Anale științifice ale USMF „Nicolae Testemițanu”. Chișinău, 2013, nr. 4, p. 278-286.
18. **Danilov L.** Flora microbiană a orofaringelui în caz de parologie inflamatorie cronică. În: Anale științifice ale USMF „Nicolae Testemițanu”, 2013, nr. 4, p. 272-278.
19. **Danilov L.** Problema amigdalitei cronice în otorinolaringologie și pediatrie (sinteză de literatură). În: Buletin perinatalogic, Chișinău, 2013, vol. 2-3, nr. 58-59, p.143-148.
20. **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.
21. **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.
22. **Danilov L.** Amigdalita cronică la copii. În: Recomandări metodice. Chișinău, 2011. p.17-19.
23. **Danilov L.** Amigdalita cronică: aspecte epidemiologice și etiopatogenetice. În: Anale științifice ale USMF „Nicolae Testemițanu”, 2010, nr. 2, p. 306-308.
24. Ghinda S. et al. Dynamics of circulating immune complexes in patients with drug resistant tuberculosis under the influence of immunomodulatory drugs. In: Thesis of the 2nd International Conference on Microbial Biotechnology. Chisinau : Elena VI, 2014, p. 53-57.
25. Ghinda S. ș.a. Metoda de determinare a reacțiilor de adaptare a organismului după leucoformulă. Certificat de inovator Nr. 3, eliberat de IMSP Institutul de Ftiziopneumologie „Ch. Draganiuc” la 20.11.1997.
26. Ghinda S. ș.a. Metoda determinării stării reactivității imunologice a organismului. Certificat de inovator N. 398, eliberat de IMSP Institutul de Ftiziopneumologie „Ch. Draganiuc” la 10.11.1996.
27. Gudumac V. ș.a. Influența unor compuși biologici activi autohtoni asupra restabilirii parenchimului hepatic în cirora hepatică experimentală. În: Materialele Conferinței

- Internațională „Biotehnologia microbiologică – domeniu scientintensiv al științei contemporane”, Chișinău: Elena VI, 2011, p.63-64.
28. Ionescu N. Curs de Otorinolaringologie. București : Ed. medicală, 1997. 262 p.
 29. Istrati D. BioR-terapie endodontică a periodontitei apicale cronice în dinți imaturi: Teză de dr. în medicină. Chisinau, 2013, 163 p.
 30. Maniuc M. Chirurgia funcțională endoscopică rinosinuzală la copii. Teză de dr. hab. șt. medicale. Chișinău, 2007, 228 p.
 31. Mărușteri M. Noțiuni fundamentale de biostatistica: note de curs. Târgu Mureș : University Press, 2006. 220p.
 32. Popa V. Morbiditatea otorinolaringologică a populației rurale din Republica Moldova. Recomandare metodică. Chișinău, 2011. p. 4-15.
 33. Popa V. Amigdalita cronică și flegmonul perifarangian. În: Curierul medical, 2006, vol. 4 nr.292, p.12-13.
 34. Sandul A. Mastoidoplastia cu autoos spongios combinată cu imunocorecție pentru tratamentul bolnavilor cu otite medii cronice supurate. Teză de dr. hab. șt. medicale. Chișinău, 1996.
 35. Sarafoleanu D. Otorinolaringologie. București : Ed. medicală, 2000. 400 p.
 36. Spânu I., Spânu C. Actualități în tratamentul și profilaxia infecțiilor virale. Chișinău, 2012. p. 79-101.
 37. Spinei L., Lozan O., Badan V. Biostatistica. Chișinău. 2009. 186 p.
 38. Tintiuc D. ș.a. Biostatistica și metodologia științifică. Chișinău: Medicina, 2011. 344 p.
 39. Abassi Z.A. et al. TVP1022 attenuates cardiac remodeling and kidney dysfunction in experimental volume overload-induced congestive heart failure. In: Circ Heart Fail, 2011, vol. 4, p. 463-473.
 40. Abdel-Moula A.M., Sheriff A. A., Sallam S.A. Prevalence of rheumatic heart disease among school children in Alexandria. In: Egypt: a prospective epidemiological study, 1998, vol. 73, nr. 3-4, p. 233-254.
 41. Alatas N., Baba F. Proliferating active cells, lymphocyte subsets, and dendritic cells in recurrent tonsillitis: their effect on hypertrophy In: Arch Otolaryngol Head Neck Surg, 2008, vol. 134, nr.5, p. 477-483.
 42. Al-Mazrou K. A., Al-Khattaf A. S. Adherent biofilms in adenotonsillar diseases in children. In: Arch Otolaryngol Head Neck Surg, 2008, vol. 134, nr.1, p. 20-23.
 43. Andersson J. et al. Concomitant *in vivo* production of 19 different cytokines in human tonsils. In: MAbs. USA, 2011, vol. 3, nr. 2, p. 203-208.

44. Araujo Filho B. C., Imamura R., Sennes L.U. Role of rapid antigen detection test for the diagnosis of group A beta-hemolytic streptococcus in patients with pharyngotonsillitis. In: Braz Journal Otorhinolaryngol, Brazil, 2006, vol. 1, nr. 2, p. 14-18.
45. Armitage R.G., Alderson M.R. B-cell stimulation. Curr. Opin. Immunol, 1995, vol. 7, p. 243-247.
46. Bathala S., Eccles R. A review on the mechanism of sore throat in tonsillitis. In: Hum Immunol. UK, 2013, vol. 74, nr. 6, p. 708-712.
47. Beule A.G., Hosemann W. Bacterial biofilms. In: Laryngorhinootologie, 2007, vol. 86, nr.12, p. 886-895.
48. Boyaka P. N. et al. Human nasopharyngeal associated lymphoreticular tissues. Functional analysis of subepithelial and intraepithelial B and T cells from adenoids and tonsils. In: Am J Pathol, 2000, vol. 157, nr. 6, p. 2023-2035.
49. Brandtzaeg P. Immune functions of nasopharyngeal lymphoid tissue. In: Adv Otorhinolaryngol, 2011, vol. 72, p. 20-24.
50. Brandtzaeg P. Function of mucosa-associated lymphoid tissue in antibody formation. In: Immunol Invest, 2010, vol. 39, nr. 4-5, p. 303-355.
51. 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.
52. Brandtzaeg P. et al. The B-cell system of human mucosae and exocrine glands. In: Immunol. Rev, 1999, vol. 171, p. 45-87.
53. Brandtzaeg P. The B-cell development in tonsillar lymphoid follicles. In: Acta Otolaryng. 1996, Suppl (523): 5559.
54. Brandtzaeg P., Halstensen T.S. Immunology and immunopathology of tonsils. In: Adv. Otorhino-laryngol, 1992, vol. 47, p. 64-75.
55. Brook I., Gober A. Increased recovery of *Moraxella Catarrhalis* and *Haemophilus Influenzae* in association with group A beta hemolytic streptococci in healthy children and those with pharyngotonsillitis. In: Journal Med Microbiol. USA, 2006, nr. 8, p. 123-132.
56. Bryant V. L. et al. Cytokine-mediated regulation of human B cell differentiation into Ig-secreting cells: predominant role of IL-21 produced by CXCR5+ T follicular helper cells. In: J Immunol, 2007, vol. 179, nr. 12, p. 8180-8190.
57. Calò L. et al. Role of biofilms in chronic inflammatory diseases of the upper airways. In: Adv Otorhinolaryngol, 2011, vol. 72, p. 93-96.
58. Canessa C. et al. The immunity of upper airways. In: Int J Immunopathol Pharmacol, 2010,

vol. 23. Suppl 1: 8-12.

59. Carmen A. et al. Chronic tonsillitis: histological and immunohistochemical aspects. In: Romanian Journal of Morphology and Embriology, 2008, vol. 49, nr.3, p.381-386.
60. Casteleyn C. et al. The tonsils revisited: review of the anatomical localization and histological characteristics of the tonsils of domestic and laboratory animals. In: Hum Immunol. Belgium, 2013, vol. 74, nr. 6, p. 708-712.
61. Cerutti A., Chen K., Chorny A. Immunoglobulin responses at the mucosal interface. In: Annu Rev Immunol, 2011, vol. 29, p. 273–293.
62. Chen K. et al. Immunoglobulin D enhances immune surveillance by activating antimicrobial, proinflammatory and B cell-stimulating programs in basophiles. In: Nat Immunol. 2009, vol. 10, p. 889–898.
63. Chevalier N. et al. CXCR5 expressing human central memory CD4 T cells and their relevance for humoral immune responses. In: J Immunol, 2011, vol. 186, nr.10, p. 5556-5568.
64. Cho K. A. et al. Tonsil-derived mesenchymal progenitor cells acquire a follicular dendritic cell phenotype under cytokine stimulation. In: Cytokine, 2012, vol. 59, nr.2, p. 211-214.
65. Choi G. et al. Prenatal and postnatal changes of the human tonsillar crypt epithelium. In: J. Immunol. Korea, 2012, vol.188, nr. 1, p.426-435.
66. Chung Y. et al. Follicular regulatory T (Tfr) cells with dual Foxp3 and Bcl6 expression suppress germinal center reactions. In: Nat Med, 2011, vol. 17, nr.8, p.983–988.
67. Chvatchko Y. et al. Germinal center formation and local immunoglobulin E (IgE) production in the lung after an airway antigenic challenge. In: J Exp Med, 1996, vol. 184, p. 2353–2360.
68. Cisney E. D. et al. Examining the role of nasopharyngeal-associated lymphoreticular tissue (NALT) in mouse responses to vaccines. In. Adv Otorhinolaryngol, USA, 2011, vol. 72, p. 31-36.
69. Crago S.S. et al. Molecular-cellular interactions in the secretory IgA system. In: Adv Exp Med Biol, 1978, vol. 107, p. 209–217.
70. Cyster J.G. Homing of antibody secreting cells. Immunol Rev, 2003, vol. 194, p.48–60.
71. Czerkinsky C. et al. IgA antibody-producing cells in peripheral blood after antigen ingestion: evidence for a common mucosal immune system in humans. In: Proc Nat Acad Sci U S A, 1987, vol. 84, p. 2449–2453.
72. Diaz R.R. et al. Relevance of biofilms in pediatric tonsillar disease. In: Eur J Clin Microbiol Infect Dis, 2011, vol. 30, nr.12, 1503-1509.

73. Dorner T., Radbruch A. Antibodies and B cell and the control of immunity. In: Immunity. Nature, 1998, vol. 392, p.384-392.
74. Duvall M., Bradley N., Fiorini R. N. A novel platform to produce human monoclonal antibodies: The next generation of therapeutic human monoclonal antibodies discovery. In: Cytokine. USA, 2012, vol. 59, nr. 2, p. 211-214.
75. Garca M. F. et al. Assessment of adenosine deaminase (ADA) activity and oxidative stress in patients with chronic tonsillitis. In: European Archives Otorhinolaryngology. Germany, 2013.
76. Geurtsvan Kessel C.H. et al. Dendritic cells are crucial for maintenance of tertiary lymphoid structures in the lung of influenza virus-infected mice. In: J Exp Med, 2009, vol. 206, p. 2339–2349.
77. Go M. et al. Expression and function of tight junctions in the crypt epithelium of human palatine tonsils. In: J Histochem Cytochem, 2004, vol. 52, nr. 12, p. 1627-1638.
78. Hillion S. et al. IL-6 Contributes to the expression of RAGs in human mature B Cells. In: The Journal of Immunology. USA, 2007, vol. 179, p. 6790-6798.
79. Itano A. A. et al. Distinct dendritic cell populations sequentially present antigen to CD4 T cells and stimulate different aspects of cell-mediated immunity. In: Immunity, 2003, vol. 19, p. 47-57.
80. Johansen F. E. et al. Regional induction of adhesion molecules and chemokine receptors explains disparate homing of human B cells to systemic and mucosal effector sites: dispersion from tonsils. In: Blood journal, 2005, vol. 106, nr. 2, p. 593-600.
81. Joshi A. et al. Comparison of human memory CD8 T cell responses to adenoviral early and late proteins in peripheral blood and lymphoid tissue. In: PLoS One, 2011, vol. 6, nr.5 : e20068.
82. Joyce E. A., Popper S. I., Falkow S. *Streptococcus pneumoniae* naso pharyngeal colonization induces type I interferons and interferon-induced gene expression. In: PLoS One, USA, 2011, vol. 6, nr. 11, p. 266-284.
83. Kato A. et al. B-lymphocyte lineage cells and the respiratory system. In: J Allergy Clin Immunol, 2013, vol. 131, nr. 4, p. 933–957.
84. Kawano M., Kiyonr H., Fukuyama S. NALT- versus Peyer's-patch-mediated mucosal immunity. In: Nat Rev Immunol, 2004, vol. 4, nr. 699–710.
85. Klug T. E. et al. Similar recovery rates of *Fusobacterium necrophorum* from recurrently infected and non-infected tonsils. In: DAN MED BUL. Original article, Denmark, 2011, p. 245-253.

86. Kodama S., Suzuki M. Nasal-associated lymphoid tissue immunity and vaccine development. In: *Adv Otorhinolaryngol*, 2011, vol. 72, p.110-112.
87. Komorowska A. et al. Cytokines locally produced by lymphocytes removed from the hypertrophic nasopharyngeal and palatine tonsils. In: *Int J Pediatr Otorhinolaringol*, 2005, vol. 69, nr. 7, p. 937-941.
88. Kuzin I. et al. Longterm immunologically competent human peripheral lymphoid tissue cultures in a 3D bioreactor. In: *PLoS One*, USA, 2011, vol. 6, nr.9, p. 245-271.
89. Larousserie F. et al. Differential effects of IL-27 on human B Cell subsets. In: *The Journal of Immunology*, USA, 2006, vol. 176, p. 5890 - 5897.
90. Larrinaga G. et al. Activity of soluble aminopeptidase A and dipeptidyl peptidase IV and membrane bound aminopeptidase B and Pyroglutamyl peptidase in adenoid hyperplasia, tonsillar hyperplasia and chronic tonsillitis. In: *International Journal of Pediatric Otorhinolaryngology*. Spain, 2011. vol. 75, p. 1399-1403.
91. Le Blanc D., Barousse M., Fidel P. Role for dendritic cells in immunoregulation during experimental vaginal candidiasis. In: *Infect. And Immun*, 2006, vol.74, nr. 6, p.3213-3221.
92. Lieberman J. The ABCs of granule-mediated cytotoxicity: new weapons in the arsenal. In: *Nat Rev Immunol*, 2003, vol. 3, p. 361-70.
93. Lim H. et al. Human Th17 cells share major trafficking Receptors with both polarized effector T cells and FOXP3-regulatory T cells. In: *The Journal of Immunology*. USA, 2008, vol. 180, p. 122-129.
94. Lim H., Broxmeyer H., Kim Ch. Regulation of trafficking receptor expression in human forkhead box P3- regulatory T cells. In: *The Journal of Immunology*. USA, 2006, vol. 177, p. 840-851.
95. Lim H., Hillsamer P., Kim Ch. Regulatory T cells can migrate to follicles upon T cell activation and suppress GC-Th cells and GC-Th cell-driven B cell responses. In: *The Journal of Clinical Investigation*. USA, 2004, vol. 114, nr. 11, p. 1640-1649.
96. Liu Y., Barthelemy C., Arpin C. Memory B cells from human tonsils colonize mucosal epithelium and directly present antigen to T cells by rapid up-regulation of B7-1 and B7-2. In: *Immunity*, 1995, vol. 2, p. 239-248.
97. Machin D. Campbell M. *Design of studies for medical research*. John Wiley & Sons, Chichester, 2005.
98. Mansson A., Adner M., Cardell L.O. Toll-like receptors in cellular subsets of human tonsil T cells: altered expression during recurrent tonsillitis. In: *Respir Res*, 2006, vol. 7, nr. 1, p. 36.

99. Markova T. P., Chuvirov D.G. Long and often ill children. In: Med Links Banner Exchange, p. 6.
100. Marsy S. M. Treatment options for streptococcal pharyngitis. In: Clin Pediatr, 2007, vol. 46, Suppl 4:36-45.
101. Melchers F. et al. Positive and negative selection events during B lymphopoiesis. In: Curr. Opin. Immunol, 1995, vol. 7, p.214-217.
102. Mera S. et al. Multiplex cytokine profiling in patients with sepsis. In: APMIS, 2010, vol. 119, 155-163.
103. Message S.D. et al.. Rinovirus-induced lower respiratory illness is increased in asthma and related to virus load and Th1/2 cytokine and IL-10 production. Proc Nat Acad Sci, USA, 2008, vol. 105, p.13562-13567.
104. Miroljub M. et al. Immunoregulatory cytokines and chronic tonsillitis. In. Bosn J Basic Med Sci, 2013, vol. 13, nr. 4, p. 230–236.
105. Moyron-Quiroz J.E. et al. Persistence and responsiveness of immunologic memory in the absence of secondary lymphoid organs. In: Immunity, 2006, vol. 25, p. 643–654.
106. Naserpour F. T., Najafipour R., Johari P. Prevalence of clarithromycin-resistant *Helicobacter pylori* in patients with chronic tonsillitis by allele-specific scorpion real-time polymerase chain reaction assay. In: J Laryngol Otol. Iran, 2013, vol. 127, nr. 3, p. 227-232.
107. Nave H., Gebert A., Pabst R. Morphology and Immunology of the human palatine tonsil. In: Anat Embryol (Berl), 2001, vol. 204, nr. 5, p. 367-373.
108. Ogasawara N., Kojima T., Go M. et al. Epithelial barrier and antigen uptake in lymphoepithelium of human adenoids. In: Acta Otolaryngol, 2011, vol. 131, nr. 2, p. 116-123.
109. Ogra P. L. Effect of tonsillectomy and adenoidectomy on nasopharyngeal antibody response to poliovirus. In: N Engl J Med, 1971, vol. 284, p. 59–64.
110. Okada K., Yamasoba T., Kiyono H. Craniofacial mucosal immune system: importance of its unique organogenesis and function in the development of a mucosal vaccine. In: Adv Otorhinolaryngol, 2011, vol. 72, p.31-36.
111. Oumnia H. et al. Regulation of IL-13 receptor α expression and signaling on human tonsillar B-lymphocyte subsets. In: Journal allergy clin immunology. Canada, 2007, vol. 43, p. 1425-1431.
112. Park B. et al. Infection and nitroblue-tetrazolium reduction by neutrophils. In: The Lancet, 1968, vol. 11, nr. 7567, p. 532-534.

- 113.Passali D. et al. Structural and immunological characteristics of chronically inflamed adenotonsillar tissue in childhood. In: Clin Diagn Lab Immunol, 2004, vol. 11, nr. 6, p. 1154–1157.
- 114.Pastore S. et al. The resurgence of rheumatic fever in a developed country area: the role of echocardiography. In: Rheumatology, 2011, vol. 50, nr. 2, p. 396-400.
- 115.Quigley M. F. et al. CXCR5 CCR7 CD8 cells are early effector memory cells that infiltrate tonsil B cell follicles. In: Eur. J. Immunol., 2007, vol. 37, p. 3352-3362.
- 116.Rangel-Moreno J. et al. Pulmonary expression of CXC chemokine ligand 13, CC chemokine ligand 19, and CC chemokine ligand 21 is essential for local immunity to influenza. In: Proc Nat Acad Sci. U S A, 2007, vol. 104, nr. 10, p. 577–582.
- 117.Roberts A. L. et al.. Detection of group A *Streptococcus* in tonsils from pediatric patients reveals high rate of asymptomatic streptococcal carriage. In: BMC Pediatrics, 2012, vol. 12, p. 3.
- 118.Ruco L. P. et al. The lymphoepithelial organization of the tonsil: an immunohistochemical study in chronic recurrent tonsillitis. In: J Pathol, 1995, vol. 176, nr.4, p. 391-398.
- 119.Saad C. et al. Antistreptolysin O titer profile in acute rheumatic fever diagnosis. In: Jurnal Pediatr. Rio J, 2001, vol.77, nr.2, p.105-111.
- 120.Sada-Ovalle I., Talayero A., Chavéz-Galán L. Functionality of CD4+ and CD8+ T cells from tonsillar tissue. In: Clin Exp Immunol, 2012, vol. 168, nr.2, p. 200-206.
- 121.Sallusto F., Geginat J., Lanzavecchia A. Central memory and effector memory T cell subsets: Function, generation and maintenance. In: Annu. Rev. Immunol, 2004, vol. 22, p. 745- 763.
- 122.Sallusto F., Lenig D., Foster R. Two subsets of memory T lymphocytes with distinct homing potentials and effector functions. In: Nature, 1999, vol.401, p. 708-712.
- 123.Sanz I. et al. Phenotypic and functional heterogeneity of human memory B cells. In: Semin Immunol, 2008, vol. 20, p. 67-82.
- 124.Sauce D. et al. IL7Ra versus CCR7 and CD45 as markers of virus-specific CD8+ T Cell differentiation: Contrasting pictures in blood and tonsillar lymphoid tissue. In: The Journal of Infectious Diseases. USA, 2007, vol. 78, p. 195-268.
- 125.Scadding Glenis K. Immunology of the tonsil: a review. In. Journal of the Royal Society of Medicine, 1990, vol. 83, p. 104-107.
- 126.Schmitt N. et al. IL-12 receptor β 1 deficiency alters *in vivo* T follicular helper cell response in humans. In: Blood, 2013, vol. 121, nr. 17, p. 3375-3385.
- 127.Schmitt N. et al. IL-12 receptor by deficiency alters *in vivo* T follicular helper cell response

- in humans. In: BLOOD, USA, 2012, vol. 12, nr. 17, p. 3375-3385.
- 128.Segura E., Durand M., Amigorena S. Similar antigen crosspresentation capacity and phagocytic functions in all freshly isolates human lymphoid organ-resident dendritic cells. In: The Journal of Experimental Medicine. France, 2013, vol. 210, nr. 5, p. 1035-1047.
 - 129.Sema K. et al. Paraoxonase and arylesterase activity and total oxidative/ anti-oxidative status in patients with chronic adenotonsillitis. In: International Journal of Pediatric Otorhinolaryngology, USA, 2011, 75, p. 1364-1367.
 - 130.Sezen O.S., Kubilay U., Erzin Y. et al. Does tonsillectomy affect the outcome of drug treatment for the eradication of gastric H pylori infection? A pilot study. In: Laryngoscope, UK, 2013, vol. 123, nr.6-7, p. 478-482.
 - 131.Simseyilmaz S. et al. The role of extracellular RNA in atherosclerotic plaque formation in mice. In: Circulation, 2013, vol.129, nr.5, p.598-606.
 - 132.Steinhoff M. C., Rimoin A. W. Streptococcal pharyngitis. In: Issues Infect Dis. Basel Karger, 2004, vol. 3, p. 49-65.
 - 133.Stockmann C. et al. Evolving epidemiologic characteristics of invasive group a streptococcal disease in Utah, 2002-2010. In: Clin Infect Dis, 2012, vol. 55, nr. 4, p. 479-487.
 - 134.Takata H., Takiguchi M. Three memory subsets of human CD8 T cells differently expressing three cytolytic effector molecules. In: J. Immunol, 2006, vol. 177, p. 4330-4340.
 - 135.Tikhomirova I. Allergy as a stage of forming ENT chronic diseases in children. In: 8th International Conference of the European Society of Paediatric OtoRhinoLaryngology. 2008. Book of abstracts, p.129.
 - 136.Tikhomirova I., Chasnyk V., Yanov Y. Programming development of chronic ORL paphology in children. In: IXth International Congres of the European Society of Paediatric OtoRhinoLaryngology, 2006, Book of abstracts, p.132.
 - 137.Todorović M. M., Zvrko E. Z. Immunoregulatory cytokines and chronic tonsillitis. In: Bosn J Basic Med Sci, 2013, vol. 13, nr.4, p. 230-236.
 - 138.Turkoglu B. S. et al. Fractalkine receptor polymorphism and chronic tonsillitis. In: European Archives Otorhinolaryngology. Germany, 2014.
 - 139.Van der Auwera I. et al. First International consensus of the methodology of lymphangiogenesis quantification in solid human tumours. In: Br. J. Cancer, 2006, vol. 95, nr. 12, p. 1611–1625.
 - 140.Vazquez-Tello A. et al. IL-17A and IL-17F expression in B lymphocytes. In: Int Arch Allergy Immunol, 2012, vol. 157, p. 406–416.

- 141.Vinker S. et al. Incidence and clinical manifestation of rheumatic fever: a 6 year community-based survey. In: Isr Med Assoc J, 2010, vol. 12, nr. 2, p.78-81.
- 142.Voronina L.G. et al. Prevalence of different *Streptococcus pneumoniae* serotypes in the children presenting with ENT infections or carrying nasopharyngeal pathogens. In: Vestn Otorinolaringol, 2013, vol. 5, 54-58.
- 143.Wang C., Hillsamer P., Kim C.H. Phenotype, effector function, and tissue localization of PD-1-expressing human follicular helper T cell subsets. In: BMC Immunol, 2011, vol. 12, p. 53.
- 144.Wherry E. J., Ahmed R. Memory CD8 T-cell differentiation during viral infection. In: J. Virol, 2004, vol. 78, p. 5535-5545.
- 145.Wiptler D. G. et al. Differentially regulated expression of 9 O-acetyl GD3 (CD60b) and 7-O-acetyl GD3 CD60c) during differentiation and maturation of human T and B lymphocytes. In: Glycobiology, UK, 2011, vol. 21, nr.9, p. 1161–1172.
- 146.Wong M. C., Chung C. H. Group A streptococcal infection in patients presenting with a sore throat at an accident and emergency department: prospective observational study. In: HKMJ. Hong Kong. 2002, vol. 8. nr. 2, p. 112-123.
- 147.Yewdell J.W., Haeryfar S.M. Understanding presentation of viral antigens to CD8⁺ T cells *in vitro*: The key to rational vaccine design. In: Annu. Rev. Immunol, 2005, vol. 23, p. 651-682.
- 148.Zhang Q. et al. Characterisation of regulatory T cells in nasal associated lymphoid tissue in children: relationships with pneumococcal colonization. In: PLoS Pathog, 2011, vol. 7, nr. 8 : e1002175.
- 149.Zhang X.et al. BAFF supports human B cell differentiation in the lymphoid follicles through distinct receptors. In: International Immunology. USA, 2005, vol. 17, nr. 6, p. 779-788.
- 150.Абабий И. Детская оториноларингология. В: Научно-практический медицинский журнал. Москва, 2013, № 2. с.7-11.
- 151.Абабий И.И., Данилов Л.А., Виноградова Т.В., Манюк. М. К. Особенности гуморального иммунитета у детей с хроническим компенсированным тонзиллитом. В: Российский вестник перинатологии и педиатрии. Москва, 2011, №. 5 (56), с. 72-75.
- 152.Абабий И. Рецидивирующие воспалительные заболевания среднего уха и верхних дыхательных путей в раннем детском возрасте (диагностика, лечение, профилактика и прогнозирование). Дисс. на соискание ученой степени докора медицинских наук. Москва, 1986. 470с.
- 153.Агаджанян Н. А., Ермакова Н.В. Экологический портрет человека на Севере. Москва :

КРУК, 1997. с.74 -83.

154. Азаматова Э.К. Фитотерапия с эффектом закаливания в лечении хронического тонзиллита у детей. Автореф. диссертации на соискание ученой степени канд. медицинских наук. Санкт-Петербург, 2011, 97 с.
155. 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.
156. Азнабаева Л.Ф., Арефьева Н.А. Иммунологические аспекты хронического тонзиллита. Вестник оториноларингологии N4, 2013, с. 4-8.
157. Альбицкий В. Ю., Баранов А. А. Часто болеющие дети. Клиническо-социальные аспекты. Пути оздоровления. Саратов : Издательство Саратовского университета, 1986. р.184.
158. Арефьева Н. А., Азнабаева Л.Ф., Хафизова Ф. А. Иммунокорректоры в комплексном лечении паратонзиллита. В: Вестник оториноларингологии, 1999, №2, стр. 42-45.
159. Афиногенова В. Р. Иммуномодуляторы: механизмы действия и клиническое применение. В: Медицинский вестник, Выпуск №5, 2007.
160. Бадалянц Э. Е. Клинико-иммунологическая характеристика респираторных инфекций у часто болеющих детей и эффективность иммуннокорректирующей терапии. Автореф. диссертации на соискание ученой степени канд. медицинских наук. Ростов-на-Дону, 2009, 183 с.
161. Белов Б.С. А-стрептококковая инфекция глотки в практике интерниста. В: Вестник оториноларингологии, 2013, №3, с. 39-43.
162. Бережной В. В., Гляделова Н. П. Использование макролидов в терапии фаринготонзиллитов у детей. В: Современная педиатрия, 2010, № 1(29), с. 24-29.
163. Богомилский М. Р., Пчеленок С. В. Шейные лимфаденопатии у детей. В: Вестник оториноларингологии. Москва, 2004, № 6, с.49-55.
164. Вондарева Г. П., Антонова Н. А., Чумаков П. Л. Иммуноморфологические особенности хронического тонзиллита. В: Вестник оториноларингологии, 2013, № 3, с. 12-16.
165. Бурова Л. А. Нужна ли диагностика стрептококковой инфекции России. В: Terra Medica. Москва, 1996, № 3:4, с. 9-11.
166. Быкова В.П. Новые аргументы в поддержку органосохраняющего направления при лечении аденоидитов у детей. В: Детская оториноларингология, научно-практический медицинский журнал, 2013, № 2, с. 18-22.

- 167.Быкова В. П. Современные аспекты проблемы тонзиллярной болезни. В:Российская ринология. Москва, 1996, № 2-3, с.13-14.
- 168.Быкова В. П. Роль лимфоглоточного кольца в создании иммунного барьера слизистых оболочек. В: Новости оториноларингологии и логопатологии. Москва, 1995, № 3-4, с.144-145.
- 169.Гаджимирзаев Г.А., Гогурчунов М.И., Гамзатова А.А. Специфическая иммунотерапия при хроническом тонзиллите. В: Российская оториноларингология, 2005, №.5 (18).
- 170.Гаращенко Т. И. Роль топических бактериальных иммунокорректоров в контроле за патогенами верхних дыхательных путей у часто и длительно болеющих детей. В: Вопр. совр. Педиатрии, 2003, том 2, №5, с. 28-34.
- 171.Гаращенко Т. И. Тонзиллярная проблема в педиатрии. В: Рос. риол., 1999, № 1, с. 68-71.
- 172.Гинда С. Модификация микрометода реакции бласттрансформации лимфоцитов. В: Лабораторное дело, 1982, № 8, с. 23-25.
- 173.Гриневич Ю. А., Каменец Л. Я. Основы клинической иммунологии опухолей. Киев: Здоровья, 1986. 158 с.
- 174.Гриневич Ю.А., Алферов А.Н. Определение иммунных комплексов в крови онкологических больных. В: Лабораторное дело, 1981, №8, с.493-496.
- 175.Гурбанов Р. Я. Значение определения состояния метаболизма и иммунного статуса небных миндалин в диагностике, лечении и прогнозировании хронического тонзиллита у детей. Автореф. диссертации на соискание ученой степени кандидата медицинских наук. Баку, 2007. 26 с.
- 176.Гурьева О.Ю. и др. Частота выявления гиперчувствительности замедленного типа к пиогенному стрептококку. В: Вестник РГМУ. Москва, 2008, том 61, № 2, с. 280.
- 177.Данилов Л. А., Абабий И. И., Манюк М. К. и др. Значение микробной флоры ротоглотки в развитии острых и хронических заболеваний верхних дыхательных путей. В: Оториноларингология. Восточная Европа. Беларусь, 2014, том 1, № 14, с. 121-130.
- 178.Джамалудинов Ю. А. Методология комплексной оценки иммунной системы у часто болеющих детей с патологией ЛОР органов. Автореф. диссертации на соискание ученой степени кандидата медицинских наук. Москва, 2008. 198 с.
- 179.Дмитриева И. Клинико-иммуноморфологическая оценка эффективности лечения хронического тонзиллита антисептическими препаратами. Автореф. диссертации на соискание ученой степени кандидата медицинских наук. Санкт-Петербург, 2007. 153

с.

180. Желтова О. Клинико-иммунологические аспекты цитокинотерапии хронических рецидивирующих инфекций. Автореф. диссертации на соискание учёной степени кандидата медицинских наук. Новосибирск, 2011 117 с.
181. Зырянова К. С. Клинико-морфологическая характеристика хронического тонзиллита в фазе ремиссии при консервативном лечении с применением аппарата аэрозольной терапии и ультразвуковой кавитации. Автореф. диссертации на соискание ученой степени кандидата медицинских наук. Челябинск, 2007. 170 с.
182. Зырянова К.С. и др. Клинико-морфологическая характеристика хронического тонзиллита на фоне консервативной терапии аппаратом «Кавитар». В: Российская оториноларингология. Москва, 2006, № 4, с. 95-99.
183. Карпова Е. П., Белова В. А., Белов Б. С. А-стрептококковый тонзиллит: клиническое значение, вопросы антибактериальной терапии. В: Лечащий врач. Москва, 2002, № 1-2, с. 24-28.
184. Карпова Е.П. Опыт применения препарата марис-спрей для горла при местном лечении хронического тонзиллита у детей. В: Вестник оториноларингологии, Москва, 2008, № 3, с. 85-86.
185. Кишкун А.А., Гузовский А.А. Лабораторные информационные системы и экономические аспекты деятельности лаборатории. Москва: Лабора, 2007. 254с.
186. Ковальчук Л. В., Ганковская Л. В. Имуноцитокينات и локальная имунокоррекция. В: Иммунология, 1999, №.1.
187. Ковальчук Л. В., Ганковская Л. В. Новые возможности лечения цитокинами: имуноцитокينات в локальной имунокоррекции. В: International J. of imunoreabilitation, 1997, nr.6, p. 57-60.
188. Коломийченко А. И. и др. Экономическая эффективность от применения ультразвуковой терапии у больных хроническим тонзиллитом. В: Журнал вушних, носових і горлових хвороб, 1998, №. 4, с. 1-5.
189. Коровина Н. А. и др. Имунокорригирующая терапия часто и длительно болеющих детей. В : Руководство для врачей, 2001, р.68.
190. Костинов М. П., Чучалин А. Г., Чебыкина А. В. Поствакцинальный иммунитет к гриппу у впервые и повторно вакцинированных больных с бронхолегочной патологией. В: Иммунология, 2011, №. 6, с.306-310.
191. Костинов М. П. От профилактического к терапевтическому эффекту вакцин против пневмококковой и гемофильной типа β -инфекции у пациентов с бронхолегочной

- патологией. Москва : Медицина, 2007. 182 стр.
- 192.Крюков А. И. и др. Особенности эпидемиологии хронического тонзиллита в современных условиях оказания специализированной ЛОР-помощи. В: Вестник оториноларингологии, 2013, №3, с. 4-7.
- 193.Крюков А. И. и др. Особенности клинико-лабораторных показателей активности стрептококковой инфекции при тонзиллярной патологии. Вестник оториноларингологии №3, 2013, стр 17-20.
- 194.Кунельская Н. Л. Скрыбина Л. Ю. Хронический тонзиллит у студентов гуманитарного вуза: частота встречаемости, диагностика и лечебная тактика. В: Вестник оториноларингологии, 2013, №3, с.48-51.
- 195.Кытько О. В. Вакцинопрофилактика рецидивирующих средних отитов и рецидивирующих и хронических риносинуситов у длительно болеющих детей. Автореф. диссертации на соискание учёной степени кандидата медицинских наук, 2007. р. 110-120.
- 196.Лазарев В. Н. Хронический тонзиллит. В: Детская оториноларингология. Руководство для врачей. Москва, 2005, № 1, с. 308-324.
- 197.Литвинов А.В. Норма в медицинской практике. Справочное пособие. Москва: МЕДпресс–информ, 2004, 144 с.
- 198.Лобзин Ю. В. И др. Практика лабораторных исследований при инфекционных заболеваниях. (Под ред. Ю.В. Лобзина). СПб.: ЭЛБИ–СПб, 2005. 276 с.
- 199.Лопатин А. С. Хирургическое лечение детей при хроническом риносинусите. В: ЖУНГБ, 2000, №.3, р.132-138.
- 200.Лях Ю. Е. и др. Основы компьютерной биостатистики: анализ информации в биологии, медицине и фармации статистическим пакетом MedStat. Донецк : Папакица ЕК, 2006. 214 с.
- 201.Маккаев Х. М. Клинико-патогенетические основы и эффективность сочетанной терапии хронического аденоидно-тонзиллита у детей. Диссертация на соискание ученой степени доктора медицинских наук. Москва, 2003. 240 с.
- 202.Мальцева Г. С. Современные этиологические, патогенетические и клинические основы диагностики и лечения хронического тонзиллита. Автореф. диссертации доктора медицинских наук. Санкт-Петербург, 2008. 46 стр.
- 203.Маркова Т. П. Иммуноотропные препараты в педиатрии. В: Доктор РУ. Москва, 2008, № 1, с. 48-52.
- 204.Маркова Т. П., Лусс Л. В., Хорошилова Н. В. Практическое пособие по клинической

- иммунологии и аллергологии. Москва : ТОРУС Пресс, 2005. 175 с.
- 205.Маркова Т.П. Эффективность различных схем применения смеси лизатов бактерий для профилактики обострений хронических инфекций респираторного тракта у часто болеющих детей. В: Вопр. практ. педиатрии, 2010, том. 5, №. 8, с.75-80.
- 206.Меньшиков В. В. Стандартизация в клинической лабораторной медицине. Организационные и методические аспекты. Москва : Наука, 2005. 250 с.
- 207.Мещеряков К. Цитокины и оксид азота при хронической патологии лимфоидного кольца глотки у детей. Автореф. диссертации на соискание степени кандидата медицинских наук. Москва, 2010.104 с.
- 208.Назаренко Г. И., Кишкун А.А. Клиническая оценка результатов лабораторных исследований. 2 – е издание. Москва : Медицина, 2002. 544 с.
- 209.Овчинников А. Ю. и др. Метатонзиллярные осложнения в практике оториноларинголога и кардиолога. В: Consilium Medicum, 2009, №11, с. 49-53.
- 210.Овчинников А.Ю. и др. Оптимизация лечения больных при коморбидном течении хронического тонзиллита и кардиоваскулярной патологии. В: Consilium Medicum, 2006, том. 8, №10, с. 16-19.
- 211.Овчинников А. Ю., Славский А. Н., Фетисов И. С. Хронический тонзилит и сопряженные с ним заболевания. В: Медиц. реферат журн, 1999, №. 7(7).
- 212.Павлович С. А. Основы иммунологии. Минск : Вышэйшая школа, 1998. 114 с.
- 213.Пальчун В.Т. Классификация и лечебная тактика при хроническом тонзиллите. В: Вестник оториноларингологии, 2013, № 3, р. 8-11.
- 214.Пальчун В. Т., Лучихин Л. А., Крюков А. Воспалительные заболевания глотки. Москва : ГЭОТАР-Медиа, 2007, 306 с.
- 215.Пат. 2415430 Российская Федерация, G.01N33/52. Способ определения циркулирующих иммунных комплексов. Немов В. В., Попкова М. И., Оpubл. 27.03.2011.
- 216.Пат. 2387375 Российская Федерация, МПК А61В 5/145; G01N 33/72. Способ диагностики различных форм хронического тонзиллита. Рязанов В. Д. и соавт.; Оpubл 27.04. 2010.
- 217.Песчаный В Г. Влияние усовершенствованной фотодинамической терапии на клинко-иммунологические проявления при хроническом тонзиллите у детей. Автореф. диссертации на соискание ученой степени кандидата медицинских наук. Ростов-на-Дону, 2011. 148 с.
- 218.Плужников М. С, Лавренова Г. В., Левин М. Я. Тонзиллит: клинические и

- иммунологические аспекты. СПб.: Диалог, 2004. 222 с.
219. Попа В. А. Сборник научных трудов «Диагностика и лечение нарушений сенсорных в отоларингологии», М., 1987. с. 72-77.
220. Протасов А. Д. Иммунологический и клинический эффекты сочетанного применения вакцин против пневмококковой, гемофильной типа b инфекций и гриппа у больных хронической обструктивной болезнью легких. Автореф. диссертации на соискание ученой степени кандидата медицинских наук. 2012. р. 23.
221. Реброва О. Ю. Статистический анализ медицинских данных. Применение пакета прикладных программ STATISTIKA. Москва : МедиаСфера, 2003. 312 с.
222. Резникова Л.С. Комплемент и его значение в иммунологических реакциях. Москва : Медицина, 1967. 272 с. 224.
223. Рыжов А. А. Вакцины "Pneumo-23" и "Act-HiB" в профилактике и лечении хронических заболеваний легких у детей. диссертации на соискание ученой степени кандидата медицинских наук. Москва, 2004. р.22.
224. Тарасова Г. Д. Проблема аллергии в детской оториноларингологии. В: Материалы науч.-практ. конф. "Актуальные пробл. науки и практики оториноларингологии". Ташкент, 2008, с. 112 - 113.
225. Таточенко В. К., Ботвиньева В. В., Извольская З. А. О частой респираторной заболеваемости у детей. В: Педиатрия, 1987, №6, с. 37-41.
226. Тихомирова И. А. Хронические заболевания лор-органов в формировании профиля патологии ребенка. Дисс. на соискание ученой степени кандидата медицинских наук. Санкт-Петербург, 2009. 245 с.
227. Товмасян А. Значение симбиотических взаимодействий пиогенного стрептококка при хроническом тонзиллите. Автореф. диссертации на соискание ученой степени кандидата медицинских наук. Москва, 2009. 100 с.
228. Трищенко С. Н., Архипова С. В., Краюшкина Н. А. Изменения показателей местного иммунитета глотки у юных хоккеистов при лечении хронического тонзиллита. В: Фундаментальные исследования. Москва, 2012, № 2 (часть 2), с. 377-380.
229. Учайкин В.Ф. Острые респираторные заболевания у детей. В : Детский доктор, 1999, №.1, р.33.
230. Фошина Е. П., Полищук В. Б., Костинов М. П. Коррекция нарушений микробиоценоза полости рта у детей с хроническим тонзиллитом с помощью топического бактериального лизата В: Вопросы современной педиатрии. Москва, 2007, том 6, № 2,

с. 11-19.

231. Хаитов Р. М. Физиология иммунной системы. Москва : ВИНТИ РАН, 2001. 223 стр.
232. Чебыкина А. В. Клинико-функциональный статус и иммунный ответ к вирусу гриппа у вакцинированных больных бронхиальной астмой и хронической обструктивной болезнью легких. В: Автореф. диссертации на соискание ученой степени кандидата медицинских наук, 2012, с. 24
233. Шабалдина Е. В. и др. Роль полиморфизма генов цитокинов в развитии у детей гипертрофии миндалин лимфоидного глоточного кольца и atopического марша. В: Вестник оториноларингологии, 2013, №6, с. 18-23.
234. Щеплягина Л. А., Круглова И. В. Возрастные особенности иммунитета у детей. В: Русский медицинский журнал. Москва, 2009, № 23, с.1564.

Anexe

Brevet de invenție Nr. 3185MD. Metodă de tratament al amigdalitei cronice la copii
(Danilov L., MD; Ababii I., MD; Maniuc M., MD; Camiș E., MD; Cabac V.)



Brevet de invenție de scurtă durată Nr.805MD. Metodă de diagnostic diferențial al formelor de amigdalită cronică de etiologie streptococică la copii. (Ababii I., MD; Ghinda S., MD; Danilov L., MD.; Maniuc M., MD; Tudor E., M.; Rotaru N., MD)


REPUBLICA MOLDOVA
Agenția de Stat pentru
Proprietatea Intelectuală

BREVET
DE INVENȚIE
DE SCURTĂ DURATĂ
Nr. 805

Eliberat în temeiul Legii nr. 50/2008 privind protecția invențiilor

Titlul: **Metodă de diagnostic diferențial al formelor de amigdalită cronică de etiologie streptococică la copii**

Titulari: **UNIVERSITATEA DE STAT DE MEDICINĂ ȘI FARMACIE "NICOLAE TESTEMIȚANU" DIN REPUBLICA MOLDOVA, MD; INSTITUTUL DE FTIZIOPULMONOLOGIE "CHIRIL DRAGANIUC", MD**

Data depozit: 2014.04.03

Descrierea invenției, revendicările și desenele constituie parte integrantă a prezentului brevet de invenție de scurtă durată

Director General


CHIȘINĂU

Brevet de invenție de scurtă durată Nr.963MD. Metodă de determinare a gradului de intoxicație endogenă la copiii cu amigdalită cronică. (Ghinda S., MD; Ababii I., MD; Danilov L., MD.; Chiroșca V., MD; Lesnic E., MD; Caraiani O., MD; Guila E., MD)



MD 963 Y 2015.10.31

REPUBLICA MOLDOVA



(19) Agenția de Stat
pentru Proprietatea Intelectuală

(11) 963 (13) Y
(51) Int.Cl: G01N 33/52 (2006.01)
G01N 33/536 (2006.01)

(12) BREVET DE INVENȚIE
DE SCURTĂ DURATĂ

În termen de 6 luni de la data publicării mențiunii privind hotărârea de acordare a brevetului de invenție de scurtă durată, orice persoană poate face opoziție la acordarea brevetului	
(21) Nr. depozit: s 2015 0021 (22) Data depozit: 2015.03.19	(45) Data publicării hotărârii de acordare a brevetului: 2015.10.31, BOPI nr. 10/2015
(71) Solicitant: IMSP INSTITUTUL DE FTIZIOPNEUMOLOGIE "CHIRIL DRAGANIUC", MD (72) Inventatori: GHINDA Serghei, MD; ABABII Ion, MD; DANILOV Lucian, MD; CHIROȘCA Valentina, MD; LESNIC Evelina, MD; CARAIANI Olga, MD; GUILA Angela, MD (73) Titular: IMSP INSTITUTUL DE FTIZIOPNEUMOLOGIE "CHIRIL DRAGANIUC", MD	

(54) Metodă de determinare a gradului de intoxicație endogenă la copiii cu amigdalită cronică

(57) Rezumat:

1

Invenția se referă la medicină, și anume la imunologie și poate fi utilizată pentru determinarea gradului de intoxicație endogenă la copiii cu amigdalită cronică.

Conform invenției, metoda constă în aceea că se colectează sânge, se separă serul sangvin și se introduc câte 50 μ l de ser în trei eprubete, la care se adaugă câte 100 μ l de soluție tampon boric și soluție de polietilenglicol (PEG) de 2,5%, 4,2% și 8,0%, iar în a patra eprubetă de control se introduc 50 μ l de ser și 100 μ l de soluție tampon boric, apoi eprubetele se incubează pentru 15 min la temperatura camerei, după care se determină densitatea optică la lungimea de undă de 340 nm, iar concentrația complexelor imune circulante (CIC) în fiecare eprubetă se determină conform formulei:

$$CIC = (DOEDS - DOEDC) \cdot 1000,$$

unde:

DOEDS – densitatea optică în eprubeta de studiu, în UC;

2

DOEDC – densitatea optică în eprubeta de control, în UC,

în cazul în care în eprubeta cu concentrația PEG 2,5% CIC este mai mare de 10 UC, cu concentrația PEG 4,2% CIC este mai mare de 40 UC și cu concentrația PEG 8,0% CIC este mai mare de 240 UC se diagnostichează un grad înalt de intoxicație endogenă, în cazul în care în eprubeta cu concentrația PEG 2,5% CIC este mai mic de 10 UC, cu concentrația PEG 4,2% CIC este mai mic de 40 UC și cu concentrația PEG 8,0% CIC este mai mic de 240 UC – un grad mediu de intoxicație endogenă, iar în cazul în care în eprubeta cu concentrația PEG 2,5% CIC este mai mare de 10 UC, cu concentrația PEG 4,2% CIC este mai mic de 40 UC și cu concentrația PEG 8,0% CIC este mai mic de 240 UC – un grad minim de intoxicație endogenă.

Revendicări: 1

MD 963 Y 2015.10.31

Act de implementare în practica medicală a cercetărilor științifice din 04.05.14
 „Diagnosticul diferențiat al formelor de amigdalită cronică de etiologie streptococică la copii”
 (Maniuc M., Danilov L., Diacova S.), emis de IMSP Institutul Mamei și Copilului, Clinica „E. Coțaga”



**Act de implementare în practica medicală a cercetărilor științifice
 din 04.05.14**

Tema: „Diagnosticul diferențiat al formelor de amigdalită cronică de etiologie streptococică la copii”.

Locul implementării: IMSP Institutul Mamei și Copilului, Clinica ORL pediatrică

Executanți (catedra ORL): Dr.șt.med., conferențiar Danilov L.
 Dr.șt.med., conferențiar Diacova S.

Conducător: Dr.hab.șt.med., profesor universitar Maniuc M.

Volumul: 85 copii cu amigdalită cronică

Efect economic:

Avantajele și noutatea metodei propuse de către noi constă în stabilirea indicilor imunologici umorali și celulari, și a devierilor lor de la normă în funcție de vârsta copilului în caz de amigdalită cronică. Aceasta ne ajută să stabilim mai precis forma amigdalitei cronice la copil și să stabilim tactica de tratament.

Respectiv se micșorează numărul complicațiilor locale și la distanță, se îmbunătățește calitatea vieții pacienților.

Conducător: Dr.hab.șt.med., profesor universitar

Maniuc M.

Vicedirector: IMSP Institutul Mamei și Copilului,
 Clinica “Em.Coțaga”

Buliga J.



Anexa 5

Act de implementare în practica medicală a cercetărilor științifice din 20.04.15 „Metodă de determinare a gradului de intoxicație endogenă la copiii cu amigdalită” (Maniuc M., Danilov L., Ababii P.), emis de IMSP Institutul Mamei și Copilului, Clinica „E. Coțaga”



Act de implementare în practica medicală a cercetărilor științifice din 20.04.15

Temă: Metodă de determinare a gradului de intoxicație endogenă la copiii cu amigdalită cronică”

Locul implementării: IMSP Institutul Mamei și Copilului, Clinica ORL pediatrică

Executanți (catedra ORL): Dr.șt.med., conferențiar Danilov L.
Dr.șt.med., conferențiar Ababii P.

Conducător: Dr.hab.șt.med., profesor universitar Maniuc M.

Volumul: 75 copii cu amigdalită cronică

Efect economic:

Avantajele și noutatea metodei propuse de către noi constă în stabilirea concomitentă a concentrațiilor complexelor imune circulante cu masă moleculară mică, medie și mare și a devierilor lor de la normă în funcție de vârsta copilului în caz de amigdalită cronică. Aceasta ne ajută să stabilim mai precis nivelul intoxicației endogene și forma amigdalitei cronice la copil.

Determinarea corectă a tacticii de tratament micșorează numărul complicațiilor locale și la distanță, îmbunătățește calitatea vieții pacienților.

Conducător: Dr.hab.șt.med., profesor universitar

Maniuc M.

Vicedirector: IMSP Institutul Mamei și Copilului,
Clinica „Em.Coțaga”

Buliga J.



Anexa 6

Act de implementare în practica medicală a cercetărilor științifice din 04.11.14, „Metodă de imunostimulare locală cu celule mononucleate activate în caz de amigdalită cronică compensată la copii” (Maniuc M., Danilov L., Ababii I.), emis de IMSP Institutul Mamei și Copilului, Clinica „E. Coțaga”



ACT de implementare în practica medicală a cercetărilor științifice din 04.11.14

Tema: „Metodă de imunostimulare locală cu autocelule mononucleate activate în caz de amigdalită cronică compensată la copii”

Locul implementării: IMSP Institutul Mamei și Copilului, Clinica „E. Coțaga”, Clinica ORL pediatrică

Executanți (laboratorul ORL): Danilov L.
Ababii P.

Conducător: dr.hab.med.,
profesor universitar Maniuc M.

Volumul: 30 pacienți.

Efectul economic: durata medie a tratamentului complex conservator a amigdalitei cronice compensate constituie 7 zile, efect clinico-imunologic pozitiv este la 92% copii, față de metoda tradițională de tratament conservator cu efect pozitiv în 80 % cazuri.

Respectiv se îmbunătățește calitatea vieții pacienților, se reduce numărul de intervenții chirurgicale la copii cu păstrarea integrității sistemului limfoepitelial faringian, se micșorează numărul complicațiilor locale și la distanță.

Conducător: dr.hab.med.,
profesor universitar

Maniuc M.

Director IMSP Institutul Mamei și Copilului,
Clinica „E. Coțaga”

Buliga J.



Anexa 7

Act de implementare în practica medicală a cercetărilor științifice din 09.03.16 „Metodă de determinare a gradului de intoxicație endogenă la copii cu amigdalită cronică” (Ghinda S., Ababii I., Danilov L., Chiroșca V., Lesnic E., Caraiani O., Guila A.), emis de IMSP Institutul de Ftiziopneumologie „Ch. Draganiuc”



IMSP Institutul de Ftiziopneumologie „Chiril Draganiuc”



9 martie 2016 APROB

Director-adjunct pe știință și inovare,
dr. habilitat, profesor cercetător
Constantin Iavorschi

ACTUL PRIVIND IMPLIMENTAREA INVENȚIEI

Denumirea propunerii de implementare:

Metoda de determinare a gradului de intoxicație endogenă la copii cu amigdalita cronică.

Invenție nr. s 2015 0021 Data eliberării 2015.03.19 Int.Cl.: G01N 33/52 (2006.01)

Autor (ii): Ghinda Serghei, Ababii Ion, **Danilov Lucian**, Chiroșca Valentina,
Lesnic Evelina, Caraiani Olga, Guila Anjela

este implimentată de la data 18.03.15 la în pactica Laboratorului de imunologie și alergologie
IMSP IFP „Chiril Draganiuc”

Rezultatele folosirii inovației. Metoda poate fi utilizate pentru determinarea a gradului de
intoxicație endogenă la copii cu amigdalita cronică.

Eficacitatea implimentării. Metoda permite obținerea informației complementare, ceea ce mărește
eficacitatea diagnosticului.

Este recomandată. Recomandat pentru utilizare în activitatea laboratoarelor.

Conducătorul unității
unde a fost efectuată implimentarea

Semnatura

Ghinda Serghei

Numele si prenumele

Anexa 8

Act de implementare în practica medicală a cercetărilor științifice din 09.03.16 „Metodă de diagnostic diferențial al formelor de amigdalită cronică de etiologie streptococică la copii” (Ababii I., Ghinda S., Danilov L., Maniuc M., Tudor E., Rotaru N.), emis de IMSP Institutul de Ftiziopneumologie „Ch. Draganiuc”



IMSP Institutul de Ftiziopneumologie „Chiril Draganiuc”



APROB
2016

Director-adjunct pe știință și inovare,
dr. habilitat, profesor cercetător
Constantin Iavorschi

ACTUL PRIVIND IMPLIMENTAREA INVENȚIEI

Denumirea propunerii de implementare:

Metoda de diagnostic diferențial al formelor de amigdalită cronică de etiologie streptococică la copii.

Invenție nr. s 2014 0044 Data eliberării 2014.04.03 Int.Cl.: A61B 10/00 (2006.01)

Autor (ii): Ababii Ion, Ghinda Serghei, **Danilov Lucian**, Maniuc Mihai,
Tudor Elena, Rotaru Natalia

este implimentată de la data 12.03.14 la în pactică Laboratorului de imunologie și alergologie
IMSP IFP „Chiril Draganiuc”

Rezultatele folosirii inovației. Metoda poate fi utilizate pentru diagnosticul diferențial al formelor de amigdalită cronică de etiologie streptococică la copii după categoriile de vârstă și regiune.

Eficacitatea implimentării. Metoda permite obținerea informației complementare, ceea ce mărește eficacitatea diagnosticului.

Este recomandată. Recomandat pentru utilizare în activitatea laboratoarelor.

Conducătorul unității
unde a fost efectuată implimentarea

Semnatura

Ghinda Serghei

Numele si prenumele

Diplomă pentru un nivel științifico tehnic înalt al invenției acordată pentru ciclul „Metode de diagnostic și tratament în otorinotologie”, acordată de Delegația României în cadrul celui de al 37-lea Salon Internațional de Invenții, Tehnică și produse noi, Geneva, 01-05 aprilie 2009



Diplomă „Medalie de aur” pentru „Metode de diagnostic și tratament în otorinotolichirurgie”, acordată în cadrul celei de XVII –a Expoziții Internaționale de Cercetare, Inovare și Transfer tehnologic INVENTICA 2013, Iași, România, 19-21 iunie 2013

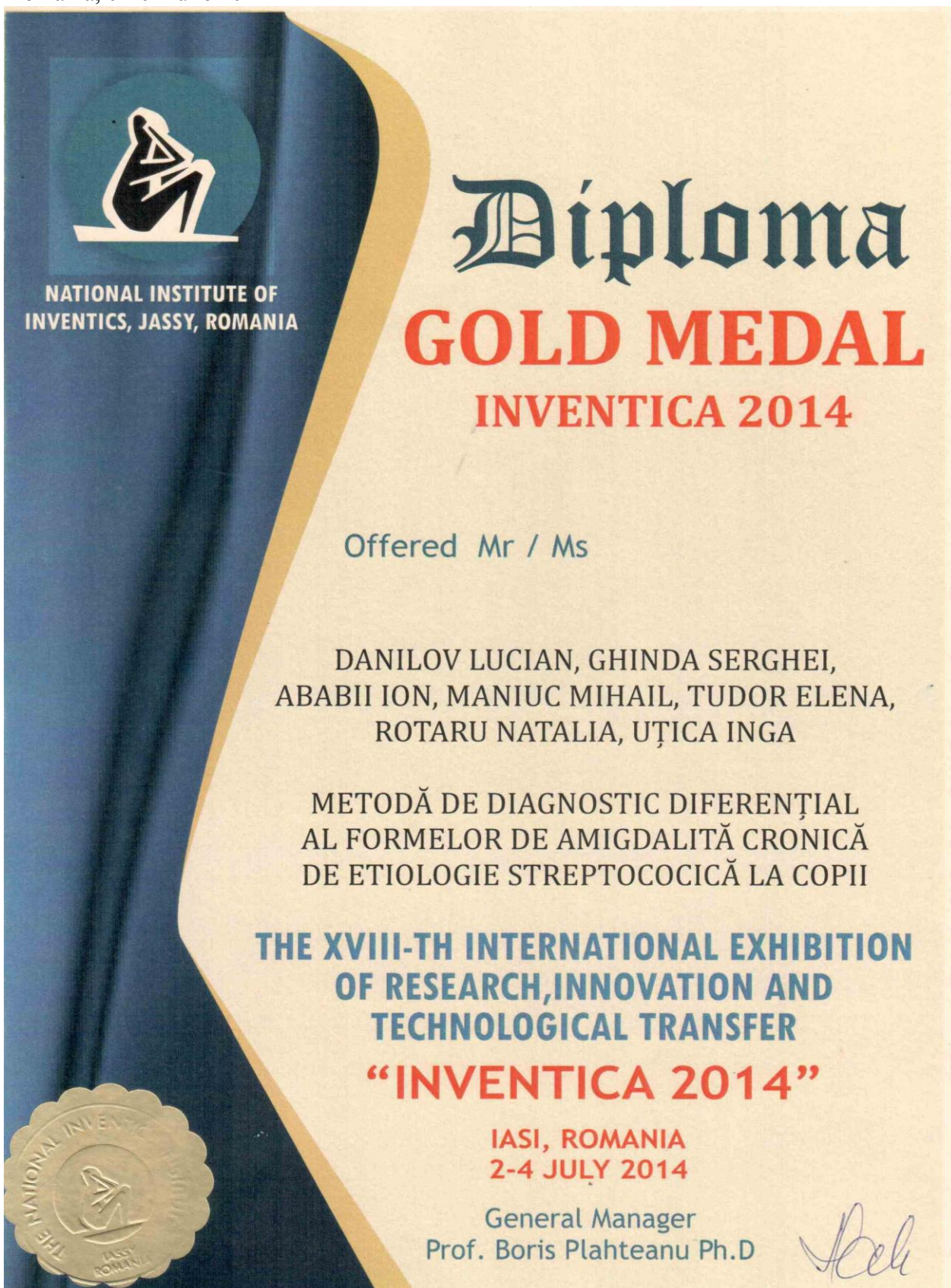


Anexa 11

Diplomă „Medalie de aur” pentru „Metode de diagnostic diferențial al amigdalitei cronice compensate și decompensate la copii în funcție de categoria de vârstă”, acordată în cadrul Expoziției Internaționale a creativității și Inovării EUROINVENT 2014, Iași, România, 24 mai 2014



Diplomă „Medalie de aur” pentru invenția „Metodă de diagnostic diferențial al formelor de amigdalită cronică de etiologie streptococică la copii”, acordată în cadrul celei de XVIII –a Expoziții Internaționale de Cercetare, Inovare și Transfer tehnologic INVENTICA 2014, Iași, România, 02-04 iulie 2014



Anexa 13

Premiul special în semn de onoare, recunoștință și apreciere a creativității științifice și originalității pentru invenția „Metodă de diagnostic diferențial al formelor de amigdalită cronică de etiologie streptococică la copii”, acordată de către Universitatea „Lucian Blaga” din Sibiu, România în cadrul celei de XVIII –a Expoziții Internaționale de Cercetare, Inovare și Transfer tehnologic INVENTICA 2014, Iași, România, 02-04 iulie 2014



DECLARAȚIA PRIVIND ASUMAREA RĂSPUNDERII

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

Danilov Lucian



Data

03.05.2016

CV al autorului

Nume, prenume:

DANILOV Lucian

Data și locul nașterii:

29 martie 1963, orașul Dondușeni, R. Moldova

Educație și formare:



2013	Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie,, N. Testemițanu”, post doctorat, specialitatea Otorinolaringologie
12-20 octombrie 2012	Cursul „Microchirurgia urechii” organizat de Institut fur Anatomie, Medical University of Vienna
11-23 august 2011	Seminar în Otorinolaringologie organizat de The American Austrian Foundation and the Department of ENT at the Krankenhaus Hietzing
01 – 30 iulie 2011	Curs: Chirurgia urechii; Curs Chirurgia endoscopică a sinusurilor paranazale; The American Austrian Foundation and the Department of ENT at the Krankenhaus Hietzing
10-16 septembrie 2010	Cursul „Managementul medical al urgențelor de sănătate publică” organizat de School of Public HEALTH
2008 - 2010	USMF “Nicolae Testemițanu”, Școala de Management în Sănătate Publică. Masterat în Managementul Sănătății publice, Diplomă de Master în Managementul Sănătății Publice
1992	Institutul de Pediatrie și Chirurgie din or. Moscova, Rusia, Doctor în științe medicale, teza de doctorat cu tema: „Prognostizarea evoluției clinicoimunologice a afecțiunilor căilor respiratorii superioare la copii prin studierea statutului imun local și general”.
1989-1992	Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie,, N. Testemițanu”, doctorand specialitatea Pediatrie
1980-1986	Institutul de Stat de Medicină din Chișinău, Facultatea de Pediatrie, Diplomă de medic pediatru

Activitatea profesională:

2000-prezent	Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie „N. Testemițanu”, Catedra ORL, Conferențiar universitar
1997-2000	Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie „N. Testemițanu”, Catedra ORL, asistent universitar 0,5
Iulie 1995	Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie „N. Testemițanu”, Laboratorul „Patologia ORL la copiii prematuri”, cercetător științific superior
1992-1994	Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie „N. Testemițanu”, Laboratorul „Patologia ORL la copiii prematuri”, cercetător științific
1987-1989	raionul Criuleni, Spitalul din s. Cruglic, medic pediatru, șef de secție

Domeniile de activitate ştiinţifico-didactică:

Domeniul de activitate ştiinţifică: 321.16 - Otorinolaringologie. Activitatea ştiinţifică este axată pe studiul reacţiilor imunologice la nivel local şi sistemic la copii cu diverse patologii a tractului respirator în vederea elaborării metodelor optime de profilaxie şi tratament.

Activitatea didactică include prelegeri şi ore de lucrări practice în limba română, engleză şi rusă cu studenţii anului V, Facultatea Medicină generală şi cu studenţii anilor III, Facultatea Stomatologie; elaborarea cursurilor şi expunerea lor în cadrul prelegerilor; activitatea ce ţine de elaborarea şi editarea manualelor, notelor de curs, recomandărilor metodice; îndrumarea şi evaluarea tezelor anuale, tezelor de rezidenţiat; activitatea ce ţine de consultarea studenţilor; activitatea de ridicare a nivelului didactico - educaţional a cadrelor tinere; asigurarea realizării sarcinilor pedagogice, curativ - profilactice şi ştiinţifice în cadrul Clinicii Universitare a USMF „N. Testemiţanu”.

Lucrări ştiinţifice, ştiinţifico-metodice şi didactice publicate: **61**, dintre care: monografii - **3** (inclusiv monoautor -**1**); articole înreviste ştiinţifice din străinătate recunoscute – **10**; articole în reviste ştiinţifice din Registrul Naţional al revistelor de profil: categoria B – **6**, categoria C – **21**; teze la foruri ştiinţifice naţionale şi internaţionale şi – **13**; brevete de invenţie – **3**; indicaţii şi îndrumări metodice – **3**; protocoale clinice – **2**.

Participări la foruri ştiinţifice naţionale şi internaţionale:

- 1 Conferinţa ştiinţifică aniversară a colaboratorilor şi studenţilor a IP USMF ”Nicolae Testemiţanu”, Chişinău, 2015.
- 2 The 3-rd International Conference on Nanotechnologies and Biomedical Engineering-ICNBME, Chişinău, 2015.
- 3 4-th Global Congress for Consensus in Pediatrics & Child Health, Budapesta, Ungaria, 2015.
- 4 7-th EPA-UNEPSA Europediatrics, Florence, Italia, 2015.
- 5 Salonul Naţional al Cercetării şi Inovării, Bacău, România, 2014.
- 6 The XVIII-th International Exhibition of Research, Innovation and Technological transfer „Inventica 2014”, Iaşi, România, 2014.
- 7 Conferinţa ştiinţifico-practică „Infecţiile respiratorii la copii: strategii contemporane în managementul diagnostic şi terapeutic”, Chişinău, 2014.
- 8 2nd Regional Workshop „Health Technology Management”, Chişinău, 2014.
- 9 Conferinţa: Zilele Spitalului Clinic de Recuperare Iaşi, România, 2014.
- 10 12-th International Congress of the European Society of Pediatric Otorhinolaryngology (ESPO 2014), Dublin, Ireland, 2014.
- 11 Expoziţia Specializată Internaţională „INFOINVENT”, Chişinău, 2013.
- 12 Conferinţa naţională ştiinţifico-practică cu participare internaţională „Actualităţi în pneumologia pediatrică”, Chişinău, 2013.
- 13 The XVII-th International Exhibition of Research, Innovation and Technological transfer, Iaşi, România, 2013.

- 14 VII Съезд Оториноларингологов Республики Беларусь, Minsk, 2013.
- 15 Salonul Internațional de Invenții și Inovații „INVENTIKA”, București, România, 15-18 octombrie 2014.
- 16 4-th Romanian Pediatric ENT Conference, Poiana Brașov, România, 2013.
- 17 Conferința a 2-a internațională a Nanotehnologiilor și Ingineriei Biomedicale, Chișinău, 2013.
- 18 Congresul V al Federației pediatriilor țărilor CSI „Otorinolaringologia pentru medicii pediatri: întrebări și răspunsuri”, Chișinău, 2013.
- 19 Conferința științifico-practică „Actualități în pneumologia pediatrică”, Chișinău, 2013.
- 20 Conferința moldo-română a Asociației științifico-practice a otorinolaringologilor din Republica Moldova „Actualități în otorinolaringologia pediatrică”, Chișinău, 2013.
- 21 Научная конференция общества ЛОР „Современные методы диагностики и лечения хронических ЛОР-заболеваний”, Ucraina, 2012.
- 22 Conferința moldo-română a Asociației științifico-practice a otorinolaringologilor din Republica Moldova „Probleme actuale în Otorinolaringologie”, Chișinău, 2012.

Premii și mențiuni:

- 1 18-th International Exhibition of Inventics, Research and Technological Transfer „Inventica 2014”. Iași, România, 2014. **Medalie de aur, Premiul special în semn de onoare, recunoștință și apreciere a creativității științifice și originalității, acordată de către Universitatea „Lucian Blaga” din Sibiu, România**
- 2 European Exhibition of Creativity and Innovation „Euroinvent 2014”. Iași, România, 2014. **Medalie de aur.**
- 3 **Premiul Special pentru creativitate și originalitate a invenției 2014.** Universitatea „Lucian Blaga” din Sibiu, România, 2014.
- 4 17-th International Exhibition of Inventics, Research and Technological Transfer „Inventica 2013”. Iași, România, 2013. **Medalie de aur.**
- 5 37 Salon International des Inventions des Techniques et Produits. Geneva, 2009. **Medalie de aur, Diplomă acordată pentru un nivel științifico tehnic înalt al invenției acordată de Delegația României.**

Date de contact:

Danilov Lucian, doctor în științe medicale, conferențiar universitar
 Catedra Otorinolaringologie
 Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie „N. Testemițanu”
 MD 2009, str. V. Alexandri 2,
 Tel.: +373 (22) 72 52 00
 e-mail: luciano@mail.md; danilovlucian@yahoo.com