

**MINISTERUL SĂNĂTĂȚII AL REPUBLICII MOLDOVA
IMSP INSTITUTUL MAMEI ȘI COPILULUI**

Cu titlu de manuscris

CZU: 616.24-002-022-036.2-053.2+615.37

DONOS ALA

**PNEUMONIA COMUNITARĂ LA COPII :
PARTICULARITĂȚI EPIDEMIOLOGICE, ETIOPATOGENETICE,
CLINICO-IMUNOLOGICE ȘI PROGRAME DE RECUPERARE**

322.01 – „PEDIATRIE și NEONATOLOGIE”

Autoreferatul tezei de doctor habilitat în științe medicale

CHIȘINĂU, 2016

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

Consultanți științifici :

ȘCIUCA Svetlana, doctor habilitat în științe medicale, profesor universitar, 322.01 – pediatrie și neonatologie

PRISACARI Viorel, doctor habilitat în științe medicale, profesor universitar, m.c. AȘM, 331.01 - epidemiologie

SPÎNU Constantin, doctor habilitat în științe medicale, profesor universitar, 331.01 – epidemiologie și 313.02 - microbiologie, virusologie medicală

Referenți oficiali:

MIHU Ion, doctor habilitat în științe medicale, profesor universitar, IMSP Institutul Mamei și Copilului

MORARU Evelina, doctor în științe medicale, profesor universitar, Universitatea de Medicină și Farmacie ”Gr. T. Popa”, Iași, România

BUCOV Victoria, doctor habilitat în științe medicale, profesor cercetător, Centrul Național de Sănătate Publică

Componența consiliului științific specializat:

ȚUREA Valentin, președinte, doctor habilitat în științe medicale, profesor universitar

CURTEANU Ala, secretar științific, doctor în științe medicale, conferențiar cercetător

GUDUMAC Eva, doctor habilitat în științe medicale, profesor universitar, academician AȘM

IANCU Luminița, doctor în științe medicale, profesor universitar, România

AZOICĂI Doina, doctor în științe medicale, profesor universitar, România

SINIȚCAIA Georgeta, doctor în științe medicale, profesor universitar, România

IAVORSCHI Constantin, doctor habilitat în științe medicale, profesor universitar

MATCOVSCHI Sergiu, doctor habilitat în științe medicale, profesor universitar

Susținerea tezei va avea loc la ”20” ianuarie 2017, la ora 14.00 în Ședința Consiliului Științific Specializat DH 53.322.01-05 din cadrul IMSP Institutul Mamei și Copilului (2032, str. Burebista 93, Chișinău), etajul 4 sala de conferințe.

Teza doctor habilitat și autoreferatul pot fi consultate la biblioteca IMSP IMC (2032, str. Burebista 93, Chișinău) și la pagina web a CNAA (www.cnaa.md).

Autoreferatul a fost expediat la „15” decembrie 2016

Secretar științific al Consiliului științific specializat,

CURTEANU Ala, doctor în științe medicale, conferențiar cercetător

Consultanți științifici:

ȘCIUCA Svetlana, doctor habilitat în științe medicale,
profesor universitar

PRISACARI Viorel, doctor habilitat în științe medicale,
profesor universitar, m.c. A.Ș.M

SPÎNU Constantin, doctor habilitat în științe medicale,
profesor universitar

Autor,

DONOS Ala

REPERE CONCEPTUALE ALE CERCETĂRII

Actualitatea temei. Pneumonia comunitară la copii este una din cele mai frecvente afecțiuni severe respiratorii la copii cu o răspândire diferită după vârstă și sex [1]. Această afecțiune este cea mai răspândită cauză de deces în lume [2, 3]. Din raportul Organizației Mondiale a Sănătății cu privire la indicele mortalității infantile, prezentat în 2014, rezultă că au decedat 6,5 milioane copii cu vârsta de până la 5 ani. Această cifră semnifică, că în fiecare zi decedează 17 000 de copii. Pe plan global în fiecare an se înregistrează 155 mln. de cazuri de pneumonie. La copii cu vârsta de până la 5 ani, anual se atestă 4-5 mln/an decese din cauza infecției comunitare, înregistrate în țările în curs de dezvoltare. Pe motive de pneumonie se înscriu 2 mln de decese la copii ce constituie 20% din mortalitatea la copii de această vârstă. În țările dezvoltate incidența pneumoniei comunitare la copiii de până la 5 ani constituie 35-45 cazuri la 1000 copii, la cei cu vârsta de până la 5-10 ani de 15-20 cazuri la 1000 copii. Jumătate din copiii sub 5 ani cu pneumonie comunitară sunt spitalizați și 2/3 dintre care sunt de sex masculin [1].

În Republica Moldova prevalența pneumoniei comunitare la copii constituie 110-150 cazuri la 10000 pe parcursul diferitor ani. Conform datelor statistice oficiale ale Centrului Național de Management în Sănătate din țară, în anul 2014 incidența prin patologie respiratorie la copii a constituit 3713 cazuri la 10000 populație, dar pneumoniile s-au înregistrat în 229 cazuri la 10000 populație [4]. Conform datelor oficiale se atestă o dinamică instabilă a incidenței înalte a cazurilor de pneumonie în structura morbidității copiilor – 260,8 în anul 2011, 187,6 în anul 2012, până la 225 cazuri în 2013 la 10000 populație pediatrică.

OMS, UNICEF, ONU și alți parteneri au inițiat, în premieră un plan global de prevenire a mortalității copiilor până în anul 2025 [3]. Țările cu un indice înalt al mortalității copiilor (cel puțin 40 cazuri de deces în rândul copiilor de până la 5 ani la 1000 copii născuți vii) au realizat sarcina globală de reducere a mortalității printre copii cu 67 % (Malaezia 72%, Bangladesh 71%, Libia 71%, Tanzania 69%, Etiopia 69%, Nigeria 68%, Timor-Lești 68%, Eritreia 67%). În țările din America Latină, Asia de Est, arhipelagul Antilele Mari, Africa de Nord, mortalitatea printre copiii de până la 5 ani a scăzut cu mai bine de 2/3 față de anul 1990. Cu o treime acest indice s-a diminuat în India (21%) și Nigeria (13%). Cu toate că indicele mortalității copiilor cu vârstă de până la 5 ani în Africa (la sud de Sahara) a scăzut față de anul 1990 cu 48%, el rămâne cu cel mai înalt indice din lume – 92 cazuri de deces la 1000 de copii născuți vii, ceea ce reprezintă un nivel de 15 ori mai înalt decât media țărilor cu indice înalți. Cel mai probabil, copii născuți în Angola, unde e cel mai înalt nivel de mortalitate din lume al copiilor cu vârstă până la 5 ani (167 decese la 1000 de copii născuți vii), nu vor supraviețui după vârsta de 5 ani. Acest indice îl depășește de 84 ori pe cel înregistrat în Luxemburg – țara cu cel mai mic nivel al mortalității. Riscul mortalității copiilor crește în zonele rurale [3]. Creșterea indicelui mortalității copiilor cu vârsta de până la 5 ani este influențată și de complicațiile nașterilor premature (17%),

pneumoniilor (15%), de complicațiile în timpul nașterii (11%) și altele (14%). Insuficiențele alimentare contribuie la o jumătate (50%) din cazurile de deces la copii până la 5 ani [3]. Privitor la cauzele esențiale ale mortalității neonatale legate de nașteri premature (35%) și problemelor ce țin de naștere (24%) – necesită măsuri globale medico-sanitare strâns legate și de sănătatea femeii.

Descrierea situației în domeniul de cercetare și identificarea problemelor de cercetare. La moment o importanță tot mai mare în studiile recente este direcționată spre cercetările epidemiologice, clinice ale factorilor de risc cu rol în dezvoltarea pneumoniei comunitare și recurențelor respiratorii în special la copii cu vârsta mică, un rol aparte și relevant îl au factorii prenatali, intranatali și îndeosebi postnatali în evoluția patologiei respiratorii [1, 2]. Studii recente argumentează dovezi în favoarea recurențelor respiratorii prin formarea dezechilibrului imun care suprimă pe termen nedeterminat compartimentul tisular. Sunt relevante perioadele critice de vârstă de maturitate ale sistemului imun [30, 31, 45,] în formarea copilului cu risc pediatric crescut se remarcă implicarea mai multor factori, deosebit de important este că prin diagnostic timpuriu să se contureze activitățile curative până la faza ireversibilă și formarea maladiilor cronice pe aceste motive sunt necesare studii epidemiologice, cât și clinice de amploare pentru ameliorarea diagnosticului, tratamentului și programelor de recuperare.

Se remarcă la copii cu pneumonie comunitară fără recurențe respiratorii dereglări imune cu modificări ușoare și factori de risc pre- și postnatali ne semnificativi, însă la cei cu pneumonie comunitară în asocieră cu recurențele respiratorii dereglările imune sunt mai grave, de durată, cu prezența factorilor de risc pediatric și comorbidităților, în mare parte cronice. Studiile clinico-imunologice până în prezent au avut rezultate contradictorii unii cercetători pledează pentru formarea stărilor imunodeficitare la acești copii [30, 31], în alte studii datele sunt contrare și argumentează dezechilibrul imun cu prezentarea maladiilor cronice [49]. Conceptul că sistemul imun în curs de dezvoltare și maturizare este mult mai vulnerabil și sensibil la prejudiciul intern și extern ceea ce este cert, studiile clinico-imunologice estimative în pneumonia comunitară indicând asupra necesității, suplinirii și aprofundării cercetărilor în acest domeniu.

În condițiilor pneumoniei comunitare și recurențelor respiratorii în urma hipoxiei devierii activității fermenților se observă că intensificarea proceselor de peroxidare a lipidelor, modificarea echilibrului acido-bazic cu devieri spre acidoză, fapt ce contribuie la degradarea funcției diferitor organe și sisteme. Din aceste motive la copii cu pneumonie de regulă au loc dereglări ale proceselor metabolice și în special ale metabolismului proteic [45]. Cu atât mai mult asocieră pneumoniei comunitare cu recurențele respiratorii și infecția virală persistentă herpetică se regăsesc în puține studii, la moment ce sugerează necesitatea aprofundării studiului metabolismului proteic la copii cu patologia pulmonară.

Un rol aparte în pneumonia comunitară îl au infecțiile respiratorii acute, care sunt adesea motivul pneumoniilor virale. În aceste condiții se formează un substrat patogen receptiv prin care sistemul respirator devine vulnerabil față de infecția bacteriană a cărei rezistență este în creștere, fapt ce sugerează necesitatea studierii acestor domenii.

În contextul celor menționate OMS recomandă realizarea supravegherii gripei, IRVA și infecțiilor respiratorii acute severe (SARI) după următoarele standarde: răspândirea geografică, intensitatea și tendința procesului epidemic, pragul epidemic, tulpinile virusurilor gripale dominante/codominante, rezistența la antivirale, influența asupra sistemului de sănătate întru pronosirea situației epidemiologice și realizarea măsurilor de prevenție în dependență de situația creată.

Cunoașterea tratamentului pneumoniei comunitare la copii în ultimii ani s-a ameliorat. O nouă direcție a terapiilor este abordarea complexă cu includerea programelor de recuperare în cazul copilului cu risc pediatric crescut și recurențe respiratorii [1, 2, 3].

Sunt căutate metode de tratament etiotrop conform susceptibilității antibacteriene, etiopatogenică și includerea în programele de recuperare a remediilor autohtone. Aici e necesară abordarea prin conceptul etiopatogenic a diagnosticului profilaxiei și de importanță majoră tratamentul pneumoniei și recurențelor respiratorii, comorbidităților la copilul cu risc pediatric crescut.

Problema abordată vizează studierea factorilor de risc a etiopatogeniei diagnosticului evolutiv al pneumoniei comunitare și recurențelor respiratorii în asociere cu infecția herpetică a rolului factorilor imunometabolici asupra mecanismelor de apărare, evaluarea mecanismelor de diagnostic și managementului terapeutic programelor de recuperare clinico-imunologică și analiza supravegherii de sentinelă a gripei, infecțiilor respiratorii acute, infecțiilor respiratorii virale severe (SARI) pentru monitorizarea și profilaxiei respiratorii la copii.

Scopul lucrării: evaluarea impactului patogen al infecțiilor respiratorii și al dereglărilor imuno-metabolice, aprecierea particularităților clinico-paraclinice în pneumonia comunitară și recurențele respiratorii la copii cu scop de optimizare a diagnosticului și managementului terapeutic.

În baza scopului propus au fost stipulate următoarele **obiective ale studiului:**

1. Evaluarea aspectului epidemiologic și factorilor de risc în dezvoltarea și evoluția pneumoniei comunitare la copii.
2. Studierea polimorfismului etiologic în pneumonia comunitară și a importanței patogenice a virusurilor respiratorii.
3. Aprecierea proprietăților genotipice, fenotipice și sensibilității la inhibitorii neuraminidazei, hemaglutininei a virusurilor gripale circulante la copii din Republica Moldova.
4. Cercetarea sistemului de aminoacizi liberi serici – verigă patogenică în determinarea evoluției diferitor afecțiuni, factor trigler în pneumonia comunitară și asocierea cu recurențele respiratorii.

5. Evaluarea clinico-imunologică a pneumoniei comunitare și recurențelor respiratorii și în asociere cu infecția virală persistentă herpetică la copii.
6. Elaborarea algoritmului de conduită și optimizarea managementului terapeutic prin intermediul antibioticorezistenței agenților bacterieni, impactul asupra programelor de tratament etiotrop, a programelor de recuperare în pneumonia comunitară la copii.

Metodologia cercetării științifice a fost întemeiată pe următoarele recomandări a medicinei bazate pe dovezi: Ghidul societății britanice de pediatrie pentru managementul pneumoniei comunitare la copii [1]; recomandările societății infecționiștilor pediatrici, recomandările în domeniu infecțiilor respiratorii acute ale Centrului pentru controlul bolilor virale din Atalanta, SUA (CDC) [5, 10]; Planul Global de acțiune până în anul 2025 pentru combaterea pneumoniei propus de OMS [3]; datele statistice ale Biroului Național de Statistică [4] și "Clasificarea internațională statistică a bolilor", revizia a zecea (ICD-10). În contextul conceptului fiziopatologic al particularităților de vârstă și de diagnostic al pneumoniei comunitare, a sistemului imun elucidate în sursele de literatură de specialitate. Studiul integral a inclus un sondaj epidemiologic longitudinal retrospectiv, materialul de biostatistică fiind abordat prin metoda clinico-epidemiologică, descriptiv-analitică pentru a analiza dinamica și structura morbidității, mortalității și a factorilor de risc în pneumonia comunitară la copii cu vârsta de până la 18 ani pe perioada 1993-2012, având ca suport datele Centrului Național de management în sănătate, care au stat la baza formării obiectivelor pentru studiul prospectiv. În a doua etapă a studiului prospectiv analitic de caz control a copiilor cu pneumonie comunitară și recurențe respiratorii cât și-n asocierea cu infecția virală acută și persistentă herpetică a particularităților metabolismului a aminoacizilor liberi la copii.

Analiza datelor s-a realizat utilizând programele Statistica 7.0 (StatSoft Inc), EXCEL și SPSS 16.0 (SPSS Inc) cu ajutorul funcțiilor și modulelor acestor programe. Metodele utilizate au fost rata, media ponderată, eroarea standard pentru valorile relative, eroarea standard pentru valorile medii, compararea statistică, rata (riscul) evenimentului în grupul de cercetare, rata (riscul) evenimentului în grupul de control, riscul relativ.

Noutatea și originalitatea științifică. A fost realizat un studiu complex epidemiologic la prima etapă fiind un studiu integral longitudinal retrospectiv pe o perioadă de 20 de ani și în a doua etapă studiu prospectiv caz-control clinico-paraclinic cu scopul aprecierii particularităților clinico-paraclinice, evaluării impactului patogen al infecțiilor respiratorii, al dereglărilor imunologice, metabolice la copii cu patologie pulmonară pentru optimizarea diagnosticului și conduitei terapeutice cât și recuperarea clinico-imunologică. S-au utilizat metode standardizate internațional precum și cele de interes științific pentru elucidarea aspectelor patologice ameliorarea diagnosticului tacticii curative și de recuperare în pneumonia comunitară la copii. Rezultatele obținute în studiu, reflectă caracteristica epidemiologică, particularitățile evolutive clinico-paraclinice, varietatea etiologică viral bacteriană cu

susceptibilitatea antibacteriană; manifestarea schimbărilor aminoacizilor liberi serici, a dereglărilor imunologice, specificul genotipic și fenotipic al agenților virali în infecția acută. Analiza factorilor de risc ale schimbărilor imunometabolice au permis întocmirea programelor de recuperare în pneumonia comunitară la copii. Originalitatea științifică constă în abordarea multilaterală pluridisciplinară a leziunii pulmonare la copii; evaluarea comparativă clinico-paraclinică a pneumoniie cuomunitare și în asociere cu recurențele respiratorii; caracteristica clinico-imunologică a pneumoniei comunitare cu prezența infecției herpetice persistente cu scop de apreciere a caracteristicilor parametrilor clinico-imunometabolici în argumentarea algoritmului de diagnostic și terapeutic. Studiul realizat a constatat dovezi noi despre impactul patogenetic imuno – metabolic și viral în pneumonia comunitară și în asociere cu recurențele respiratorii la copii. Abordarea comparativă și complexă în pneumonia comunitară și recurențele respiratorii la copii – a factorilor de risc, etiologici, patogenici, clinico – imunologici (concentrația de interleukine în ser (IL1, IL1b, IL2, IL4, IL6, FNT, interferon alfa și beta), de T-limfocite, B-limfocite (subpopulațiile de CD19, CD3, CD4, CD8, CD16, CD killeri naturali, CD HLA DR B-limfocite, T-active); indicele imunoreglator CD4/CD8, parametrii CIC, C3, C4); concentrația imunoglobulinelor IgA, IgM, IgG, IgE), rezistenței/sensibilității antibacteriene a permis crearea algoritmului de diagnostic și management în pneumonia comunitară.

În premieră în Republica Moldova a fost implementat sistemul de supraveghere epidemiologică sentinelă la gripă, infecția respiratorie acută, infecția respiratorie acută severă la copii cu aprecierea genotipului și fenotipului la copii cu patologie respiratorie în special pulmonară. De asemenea în premieră s-a utilizat preparatul autohton pacovirina în programele de recuperare clinico-imunologică la copii cu pneumonie comunitară, recurențe respiratorii și infecție herpetică persistentă. S-au adus dovezi originale și coerente referitor la aspectele patogenice ale leziunilor pulmonare, rolul modificărilor imuno-metabolice în susținerea și apariția recurențelor respiratorii; argumentarea necesității programelor de recuperare în cazul asocierii recurențelor respiratorii cu infecție herpetică persistentă. Explorarea clinico-paraclinică la copii cu leziuni pulmonare a permis promovarea viziunii de formare a tulburărilor cronice în asocierea recurențelor respiratorii și elaborarea tacticilor de diagnostic precoce și tratament etiotrop și profilactic al patologiilor pulmonare în diminuarea morbidității și mortalității la copii prin aceste patologii.

Rezultate principial noi pentru știință și practică constau în argumentarea supravegherii sentinelă a agenților etiologici bacterieni și virali; elucidarea particularităților patogenice a dezechilibrului imuno-metabolic în pneumonia comunitară și recurențele respiratorii la copii; utilizarea algoritmului de diagnostic precoce a copilului cu risc pediatric în pneumonia comunitară și recurențele respiratorii; utilizarea datelor susceptibilității antibioticorezistenței agenților bacterieni în urma studiului efectuat în tratamentul etiotrop al pneumoniei; programe de recuperare clinico-imunologică la copilul cu risc pediatric crescut cu preparatul autohton Pacovirina; evidențierea și evaluarea

particularităților genotipice și fenotipice ale virusurilor gripale circulante la copii în țară au servit ca suport metodic și ca argumente în perfecționarea continuă a sistemului de supraveghere epidemiologică, clinică și virusologică la gripă, IRVA, SARI implementat în țară, racordat la exigențele OMS, ECDC și CDC.

Semnificația teoretică și practică. Rezultatele cercetării prezintă argumentarea teoretică privitor la fundamentarea particularităților etiologice (bacteriene și virale), patogenice, clinico-imunologice și de tratament utilizând datele locale de antibioticorezistență în pneumonia comunitară la copii. În acest context sunt analizați factorii predictivi imuno – metabólico - virali pentru evoluția clinico – imunologică și programele de recuperare. Datele obținute au contribuit la perfecționarea, optimizarea sistemului de supraveghere santinelă, clinico-epidemiologică a infecțiilor bacteriene și virale respiratorii acute la copii. S-a evidențiat particularitățile genotipice și fenotipice ale virusurilor gripale circulante la copiii din Republica Moldova, ceea ce a permis de a identifica și a evalua locul tulpinilor gripale în arborele filogenetic global, circumstanțe extrem de semnificative și importante pentru argumentarea formulei vaccinului gripal, a evalua în timp real particularitățile tulpinilor de virusuri gripale circulante, potențialul virulenței, sensibilitatea la antivirale, pronosticul situației epidemiologice, volumul măsurilor specifice și nespecifice de profilaxie.

Valoarea aplicativă a lucrării constă în efectuarea bilanțului al factorilor de risc în dezvoltarea patologiei pulmonare și recurențelor respiratorii, care au un rol important în manifestarea clinico-imunologică a patologiei pulmonare, recurențelor respiratorii și-n asociere cu infecția herpetică persistentă. S-a propus un alogortim a factorilor de risc în evaluarea tulburărilor respiratorii pulmonare și la copilul cu risc pediatric crescut facilitând diagnosticul precoce al recurențelor respiratorii și a riscului pediatric în maladiile respiratorii pulmonare. S-au identificat semnele clinice timpurii în cu examinarea paraclinică în vederea diagnosticării dezechilibrului imun în pneumonia comunitară și recurențele respiratorii în asociere cu infecția herpetică persistentă. Au fost determinați biomarkerii clinico-imunologici în formarea copilului cu risc pediatric crescut în special în recurențele respiratorii și-n asocierea cu infecția virală persistentă herpetică. În cazul copiilor cu comorbidități și recurențe respiratorii în pneumonia comunitară a fost examinat modificările nivelului seric al aminoacizilor liberi, care permit a îmbunătăți diagnosticul clinic. În procesul examinării factorului etiologic și susceptibilității bacteriene s-a determinat antibioticorezistența și sensibilitatea agenților bacterieni frecvent prezenți în pneumonia comunitară (*S. pneumoniae*, *H. influenzae*, *Streptococcus pyogenes*). În cazul etiologiei virale a patologiei pulmonare a fost implementat sistemul de supraveghere sentinelă la gripă, infecția respiratorie acută și infecția respiratorie acută severă la nivel național cu respectarea standardelor internaționale (OMS, CDC, ECDC), care și-a demonstrat eficacitatea și rolul său profilactic în patologia respiratorie la copii.

Aportul personal al autorului în elaborarea lucrării. Desfășurării studiului a constat în elaborarea conceptului de selectare a metodelor de cercetare, colectarea materialului clinic, elaborarea chestionarelor pentru fiecare pacient, procesarea materialului acumulat, participarea nemijlocită la evaluarea diagnosticului clinic, analizelor de laborator, a procedeeleor de investigații paraclinice de diagnostic și tratament, analiza curentă, statistică a tuturor materialelor acumulate, structurarea și redactarea tezei au fost nemijlocit realizate de către autor.

Rezultate științifice principale înaintate spre susținere.

1. Datele epidemiologice permit sesizarea importanței și semnificației maladiilor respiratorii, în special a pneumoniei comunitare, în realizarea obiectivelor de diminuare a morbidității și mortalității copiilor.

2. Cunoașterea factorilor de risc a maladiilor pulmonare este condiționată de 3 categorii de factori – antenatali, intranatali și postnatali, care adesea sunt cunoscuți parțial, se suprapun și de comun cu comorbiditățile condiționează dificultatea diagnosticului copilului cu risc pediatric crescut.

3. Monitorizarea și evaluarea factorului etiologic bacterian (*S. pneumoniae*, *H. influenzae*, *Streptococcus pyogenis*) și viral (gripa, infecția respiratorie acută și infecția respiratorie acută severă) cu incidența în patologia pulmonară are semnificație cardinală prin cunoașterea susceptibilității antimicrobiene, cât și sensibilității la preparatele antivirale ce asigură succesul unui tratament efectiv.

4. Importanța supravegherii sentinelă a agenților cauzali bacterieni și virali, permit a preveni dezvoltarea rezistenței antibacteriene și a celei antivirale ce dau siguranță tratamentului etiotrop.

5. Interacțiunea dintre factorii de risc a particularităților de dezvoltare și maturizare ale sistemului imun, a efectelor patofiziologice ale factorilor cauzali acuți și celor persistenți favorizează formarea dezechilibrului imun în sistemul de apărare, fiind motivul cheie în demararea recurențelor respiratorii la copii cu pneumonie comunitară, ceea ce duce la formarea unui cerc vicios.

6. Importanța impactului diagnostic al markerilor imuno-metabolici, a modificării indicilor Ficher, C și P în cunoașterea aspectelor patogenice și diagnosticarea precoce a disfuncțiilor metabolice și prevenirea cronicizării proceselor inflamatorii cu evoluție latentă în patologia pulmonară.

7. Tabloul clinico-imunologic al leziunii pulmonare se manifestă în dependență de factorii de risc, comorbidității, dereglărilor fiziopatologice ale sistemului respirator și de etiologie – lanț patogenic care necesită studiere.

8. Leziunile pulmonare evoluează diferit la copiii sănătoși și cei cu risc pediatric crescut la care complexitatea cazului clinic evoluează în timp. Este incomplet studiată dinamica și continuitatea evoluției clinico-imunologice în asociere cu infecția herpetică persistentă.

9. Managementul terapeutic al pneumoniei comunitare cu dezechilibru imun necesită o nouă abordare, includerea în programul curativ al preparatelor imunomodulatoare în paralel cu abordarea tradițională.

10. În cazul copilului cu pneumonie comunitară în asociere cu infecția virală persistentă cu scop de determinare a gradului de dezechilibru imun e necesar de cercetat mai profund sistemul imun (T-, B- limfocite și subpopulațiilor lor: CD ...) pentru a interveni cu programe de recuperare fiind o opțiune semnificativă în ameliorarea diagnosticului și îmbunătățirea pronosticului de cronicizare a proceselor inflamatorii latente prezente în acest caz.

Implementarea rezultatelor științifice. Rezultatele obținute din studiul științific servesc la aplicarea metodelor de supraveghere santinelă a agenților etiologici bacterieni și virali: Ordinul MS nr.1190. din 2013 “Cu privire la sistemul de supraveghere epidemiologică santinelă a pneumoniilor comunitare cu monitorizarea circulației și anibioticorezistenței agenților cauzali la copiii de vârstă până la 5 ani” și Ordinul MS nr. 824 din 31.10.2011 ”Cu privire la perfectarea sistemului de supraveghere la gripă și infecțiile acute ale căilor respiratorii în Republica Moldova“; a metodelor complexe de diagnostic și tratament s-au desfășurat în clinica de pediatrie IMS Spitalul Clinic Municipal de copii nr. 1, Clinica de pulmonologie IMSP Institutul Mamei și Copilului, IMPS AMT nr.3 Botanica, Centrul Național de Sănătate Publică și în procesul didactic al departamentului pediatrie al IP USMF ”Nicolae Testemițanu”; la optimizarea și standardizarea conduitei medicale în pneumonia comunitară și în asociere cu factorii de risc; la perfecționarea sistemului de supraveghere clinico-epidemiologică și virusologică la gripă, IRVA, SARI prin implementarea de noi metode standardizate de diagnostic la gripă, infecția respiratorie acută la copii, recunoașterea de către organismele internaționale nominalizate prin aprobarea unui șir de acte normative:: Ordinul MS nr.969 din 10.09.2013 “Cu privire la organizarea seminarelor de instruire pentru fortificarea capacităților de supraveghere și răspuns la riscurile pentru sănătatea publică de origine biologică”; Dispoziția MS RM nr.720d din 10.12.2015 “Cu privire la supravegherea epidemiologică santinelă a pneumoniilor secundare bacteriene în cazurile de infecții respiratorii acute severe (SARI); Ordinul MS nr.65 din 29.01.2010 ”Cu privire la planul de acțiuni al Ministerului Sănătății pentru realizarea Planului-cadru intersecorial gradual pentru combaterea efectelor pandemiei cu virusul gripal A(H1N1) în Republica Moldova”; Ordinul MS nr.1088 din 30.10.2012 ”Privind vaccinarea contra gripei sezoniere către sezonul gripal 2012-2013”; Dispoziția MS nr.19-d din 25.01.2011 ”Cu privire la situația epidemiologică prin gripă în Republica Moldova”; Dispozițiile Ministerului Sănătății nr.356-d din 28.09.2012 ”Cu privire la prezentarea informației SARI de către CSP teritoriale”, nr.325-d din 27.09.2013 și săptămânale privind morbiditatea prin gripă, IACRS și 498-d din 20.09.2014 ”Cu privire la prezentarea informației săptămânale privind morbiditatea prin gripă, IACRS și SARI de către CSP teritoriale, inclusiv monitorizarea virusologică în cadrul sistemului de supraveghere santinelă.”; Dispoziția MS nr.244-d din 17.05.2014 ”Cu privire la supravegherea prezentării informației săptămânale privind morbiditatea prin gripă, IARS și SARI de către CSP teritoriale” cu scop de îmbunătățire a supravegherii epidemiologice, monitorizării sistematice a circulației infecțiilor gripale,

IRVA, SARI pentru realizarea în timp real a măsurilor de prevenire și control în contextul integrării în rețelele de supraveghere regionale (EuroFlu/TESSy) și globale (FluNet) ale Organizației Mondiale a Sănătății. Au fost înregistrate 9 acte de implementare a rezultatelor obținute.

Rezultatele Aprobarea rezultatelor științifice: Aprobarea temei tezei a avut loc în cadrul ședinței Consiliului Științific al IP USMF "Nicolae Testemițanu" proces verbal nr. 1 din 17.02.2011. Materialele monografiei "Pneumonia comunitară și recurențele respiratorii la copii" au fost aprobate spre publicare de Consiliului Științific al IP USMF "Nicolae Testemițanu" proces verbal nr. 6 din 02.07.2015. Rezultatele cercetărilor științifice au fost discutate și aprobate la ședința Departamentului Pediatrie Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu „ (Proces verbal nr.8 din 22.03.2016); la ședința Seminarului Științific Extern - Școala Doctorală a IOSUD – UMF „Grigore T. Popa,, Iași, România, (Proces verbal nr.1 din 05.04.2016); la ședința Seminarului Științific de Profil, specialitatea 322.01 Pediatrie și Neonatologie din cadrul IMSP Institutul Mamei și Copilului (Proces verbal nr. 5 din 08.07.2016).

Rezultatele obținute și direcțiile științifice studiate la realizare studiului au fost prezentate și discutate în cadrul forurilor științifice naționale și internaționale: Consfătuirea de revistă „Planificare a implementării Programului Național Conduita Integrată a Maladiilor la Copii (CIMC)” organizată de Reprezentanța OMS, UNICEF Republica Moldova, Chișinău, 2007; Expoziția Internațională Specializată MoldExpo, Ediția a XVII-a Chișinău, 2011; Congresul Internațional anual al Institutului de Cercetări „Acad. I. Haulică”, ediția II, 4-6 noiembrie, Iași, România, 2011; Zilele Universității de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu”. „20 de ani de la proclamarea Independenței Republicii Moldova”, Chișinău, 2011; Conferința științifico-practică Națională cu participare internațională „Actualități în pneumologia pediatrică”, Chișinău, 2011; Expoziția Internațională Specializată MoldExpo, Ediția a XVII-a Chișinău, 2011; XI Конгресс Педиатров России „Иновационные Технологии в Педиатрии и Детской хирургии”, октябрь, Москва, Россия, 2012; Conferință științifică anuală a colaboratorilor și studenților USMF „Nicolae Testemițanu”, dedicată manifestării a 85-a de la nașterea profesorului universitar, academicianului AȘM, Nicolae Testemițanu, Chișinău, 2012; Conferința științifico-practică Națională cu participare internațională „Maladiile bronhoobstructive la copii consacrat profesorului universitar Victor Ghețeu”, Chișinău, 2012; The XIX – th. Session of the Balcan Medical days and the second Congress of Emergency Medicine of the Republic of Moldova. „Actualities Controversies in Emergency Medicine” Chisinau, 2013; Conferința Națională de Pediatrie „Urgențe în pediatrie. Boli Cronice la Copil”, București, România, 2013; „Seminare de instruire pentru fortificarea capacităților de supraveghere și răspuns la riscurile pentru sănătatea publică de origine biologică”. CNSP, OMS, Chișinău, 2013; XII-й Конгресс Педиатров России, 2013, Москва, Россия; Viena, Austria; The European Academy Pediatrics, 2013, Educational Congress and Master Course, Lyon, France;; „XIII-й Конгресс Педиатров России”,

Moscova, 2014; Influenza, ARI and SARI epidemiological surveillance system in the Republic of Moldova in 2013-2014 season, control and response measures. Joint Annual European Influenza Surveillance Meeting, 2014, Conferința Națională de Pediatrie „Urgențe în Pediatrie. Boli cronice în Pediatrie, 2014, București, România; Atelier de lucru OMS, CNSP, 2014, Chișinău; Conferința anuală. Zilele Pediatriei Iașene „N. N. Trifan”, Ediția a XXVIII-a, Iași, 2015, România.

Publicații la tema tezei : Rezultatele studiului de cercetare sunt reflectate în 61 lucrări științifice: 2 monografii (1 monografie monoautor și 1 monografie ca coautor); 17 articole dintre care - 7 articole ca monoautor și 2 articole SCOPUS; 7 articole în reviste în Registrul Național al revistelor de profil cu categorie B și C; 5 articole în culegeri științifice internaționale, 1 articol în culegeri de lucrări ale conferințelor internaționale, 2 articole în culegeri de lucrări ale conferințelor naționale; materiale și teze la forurile științifice 21 dintre care 14 internaționale și 5 internaționale din țară; 5 studii științifice cu ediții documentate; 4 ghiduri; 4 brevete de invenție și 11 publicații și materiale la Saloanele Internaționale de Invenție și Inovație – Cluj-Napoca, România; Iași, România; Karlovak, Croația și Chișinău, Republica Moldova.

Volumul și structura tezei: teza este scrisă în limba română, tehnoredactată la calculator, compartimentată tradițional și include: foaia de titlu, foaia privind dreptul de autor, rezumate în limbile română, engleză și rusă, lista abrevierilor, cuprins, introducere, 5 capitole, concluzii și recomandări practice, referințe bibliografice, anexe, declarația privind asumarea răspunderii, CV- autorului. Teza este expusă pe 200 pagini de text de bază (total – 247 pagini), dactilografiat la calculator în editorul Word și este ilustrată cu 34 tabele, 91 figuri, 27 anexe. Teza este fundamentată pe 247 referințe bibliografice.

Cuvinte cheie: pneumonie comunitară, recurență respiratorie, etiopatogenie, epidemiologie, imunologie, metabolism, recuperare.

CONȚINUTUL TEZEI

1. PNEUMONIA COMUNITARĂ ȘI CARACTERISTICILE EI ÎN RECURENȚELE RESPIRATORII LA COPII

Capitolul dat elucidează sinteza datelor de literatură referitor la reperele conceptuale ale prevalenței pneumoniei comunitare și recurențelor respiratorii în asociere cu infecțiile virale persistente. De asemenea se analizează viziunea conceptuală contemporană privind particularitățile imune de răspuns și particularitățile metabolismului aminoacizilor serici la copiii cu vârsta de până la 5 ani în conexiune cu infecția virală acută și persistentă. Sunt elucidați factorii de risc care corelează cu factorii cauzali în riscul evoluției recurențelor respiratorii, suportul informațional al medicinei bazate pe dovezi privind efectele comorbidităților asupra sistemului imun și interacțiunile acestora în schimbările metabolice, patogenice și clinice ale reactivității imune. Este elucidat impactul patogen

al infecției virale acute și persistente și rolul lor asupra mecanismelor fiziopatologice și markerilor clinico-imunologici în pneumonia comunitară, constituind o valoare relevantă teoretică și clinică. Un loc aparte o are antibiotico-rezistența germenilor bacterieni și programele de recuperare clinico-imunologice. Prin prisma abordărilor științifice contemporane s-a încercat soluționarea unor probleme din domeniul copilului cu risc pediatric crescut cu pneumonie comunitară și recurențe respiratorii legate de factorii predictivi, unele mecanisme patogenetice, managementul și recuperarea terapeutică.

2. MATERIALUL ȘI METODELE DE CERCETARE

Particularitățile pneumoniei comunitare la copii și recurențele respiratorii au fost studiate la 810 copii cu pneumonie comunitară și în asociere cu recurențele respiratorii, cu vârsta de până la 18 ani, care s-au înrolat într-un studiu prospectiv analitic de caz-control. Studiul prospectiv a fost realizat în perioada anilor 2008 – 2014 și a inclus copii internați în Clinica de Pediatrie din cadrul IMSP Spitalul Clinic Municipal de Copii nr.1. Au fost respectate regulile de internare a bolnavului de staționar (Formularul nr. 003/e-2012. Aprobata prin Ordinul MS al RM nr.426 din 11.05.2012, cu privire la aprobarea formularelor statistice) cu acordul informat al pacientului.

Caz – cadru de pneumonie comunitară după criteriile avizate (OMS și Societățile de Pediatrie britanice și americane, Societății de Boli Contagioase la copii) este o afecțiune inflamatorie acută, de etiologie diferită, preponderent bacteriană. Evoluează în habitat după 48-72 ore de la spitalizare, fiind însoțită de febră și sindroame de afectare respiratorie (dispnee, tuse și date fizice), cu prezența modificărilor infiltrative radiologic confirmate. Pneumonia comunitară la copii prezintă semne clinice și simptome de pneumonie la copilul anterior sănătos, în condiții de habitat zilnic (extraspitalicesc) și dacă copilul nu a fost spitalizat în ultimele 14 zile de la apariția semnelor pneumoniei [1, 3]. Semne clinice sigure: radiologic – prezența infiltrației pulmonare și două criterii din: dispnee (conform criteriilor OMS); febră >38°C cu durata de 3 zile și mai mult; tusea cu spută; simptomele fizice de pneumonie; leucocitoza >10x10⁹ și/sau neutrofilie >10%. Semne clinice probabile: febră, tusea, date fizice locale, fără posibilitatea radiografiei toracelui. Semne ce exclud pneumonia - lipsa schimbărilor radiologice și a datelor fizice ale pneumoniei comunitare.

Datele în total – 3377 probe, 1614 probe la copii cu pneumonie comunitară, dintre care 602 au fost pozitive (din cazurile SARI 91 cazuri au fost cu pneumonii virale) și la care s-a efectuat detectarea ARN, caracteristica antigenică a tulpinilor de virusuri izolate; caracteristica genotipică a tulpinilor de virusuri izolați. La copiii cu pneumonie comunitară și pneumonie comunitară în asociere cu infecția virală persistentă din studiul de cercetare, s-a apreciat spectrul și indicii aminoacizilor liberi serici la 107 copii cu vârsta până la 18 ani. Rezultatele caracteristicii clinico-imunologice a 106 pacienți cu pneumonie comunitară și în asociere cu infecția virală persistentă, evaluate datele clinico-paraclinice, imunologice. La 175 copii cu pneumonie comunitară și recurențe respiratorii, au fost aplicate

programe de recuperare după caz-standart cu utilizarea preparatului autohton Pacovirină, la care au fost determinate concentrațiile interleukinelor (IL1, IL1b, IL2, IL4, IL6, FNT, interferonului-alfa și interferonului-beta), limfocitelor citotoxice prin imunofenotipare. Rezultatele studiului rezistenței antibacteriene la cei mai frecvenți germeni patogeni în pneumonia comunitară la copii - *S. pneumoniae*, *H. influenzae*, *St. pyogenes* și *M.catarrhalis* în cadrul tratamentului pneumoniei comunitare (la 331 copii). Prelucrarea statistică a materialului din studiu s-a efectuat computerizat. În total au fost cercetați 2333 subiecți dintre, care cu pneumonie comunitară (bacteriană și virală) 810 copii cu vârsta 0-18 ani.

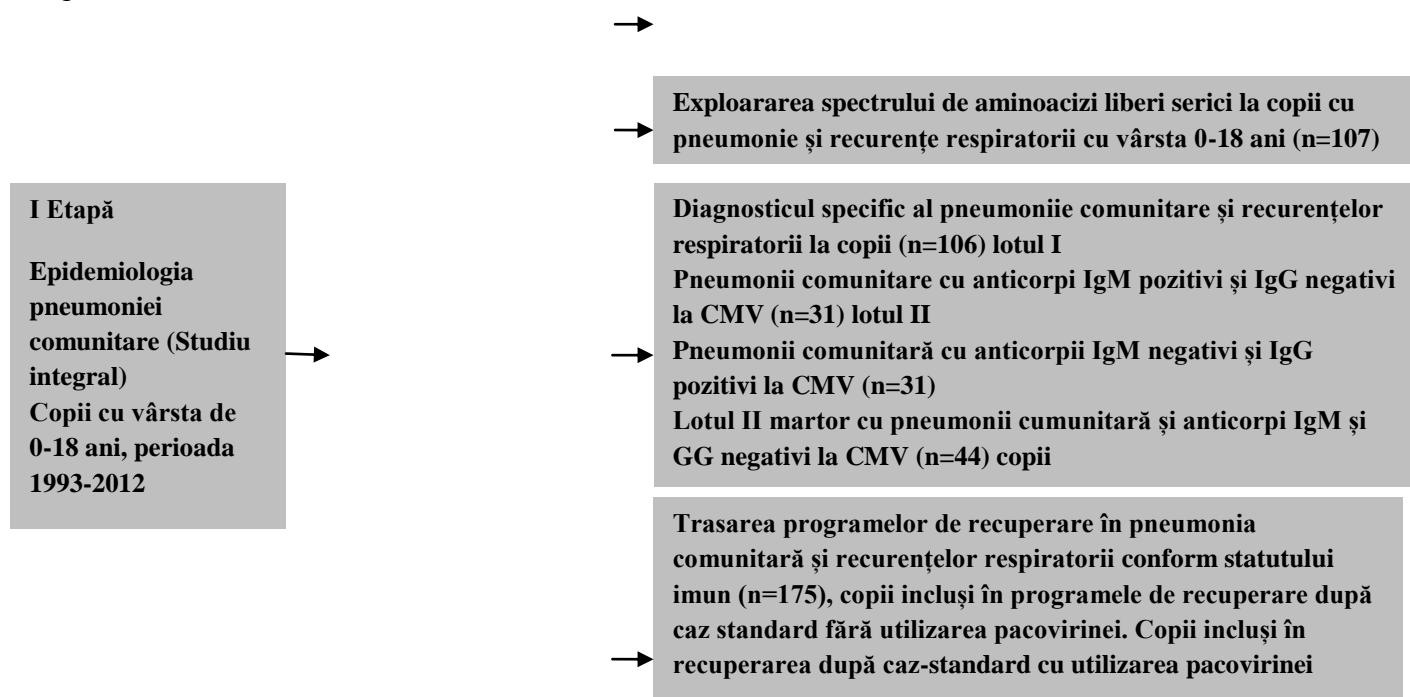


Fig. 2.1. Design-ul studiului

Metode de cercetare:

- Examenul molecular biologic: reacția de polimerizare în lanț (PCR); electroforeza în gel de agaroză; secvențierea; analiza fluorescență a inhibării neuraminidazei a MUNANA, adică caracteristica fenotipică; tehnicile virusologice și serologice
- Metodele microbiologice de determinare a antibioticorezistenței la germenii patogeni *S. pneumoniae*, *H. influenzae*, *S. pyogenes*, *M. catarrhalis*: metoda microscopică, antibioticograma, metoda difuzimetrică calitativă KIRBY-BANER
- Examinarea imunologică (serologice): reacția imunoenzimatică ELISA; citometrie în flux în determinarea subseturilor limfocitare; examinarea imunologică cu imunofenotipare; indicele imunoreglator; determinarea concentrației serice a IgA, IgM, IgG, IgE, CIC, IL etc.
- Metodele de cercetare a metabolismului aminoacizilor liberi serici; Indexul Fisher; Indicele C (Krauf M.) Indecele P (Krauf M.) Caracteristicile curativ-complexe ale preparatului autohton Pacovirina.

- Metode de procesare statistică

3. EPIDEMIOLOGIA PNEUMONIEI COMUNITARE

3.1. Epidemiologia pneumoniei comunitare la copii. În urma studiului de cercetare, la prima etapă, s-a determinat că incidența morbidității copiilor pe țară la etapa inițială (a.1993) a constituit 6559,4 (la 10 mii) pe când în mediul rural fiind 5170,1 (la 10 mii). În mediul urban municipal se atestă cea mai înaltă incidență a morbidității la copii (Chișinău 10 258,1 la 10 mii; Bălți 12 605,6 la 10 mii; Bender 8 573,4 la 10 mii; Tiraspol 12 046,5 la 10 mii), care prezintă factori urbani favorizanți în evoluția morbidității pediatrice crescute. [4]

Prevalența morbidității în perioada incipientă a fost la cote înalte (8 565,6 la 10 mii) și în mediul rural (7 001,0 la 10 mii). Prevalența cea mai înaltă este remarcată în orașe cu media 13 146,4.

Incidența morbidității copiilor primului an de viață a constituit inițial 1733,1 (la 1000 copii de vârstă corespunzătoare), în zona rurală acest indice fiind puțin mai jos (1570,5 la 1000 copii). Evaluarea structurii morbidității în categoria dată de vârstă afecțiunile sistemului respirator sunt cele mai înalte (841,0 la 1000), afecțiunile infecțioase și parazitare 102,3 (la 1000), afecțiuni ale organelor digestive 44,4 (la 1000), anomalii congenitale 17,0 (la 1000) și alte stări în perioada perinatală 204,4 (la 1000). Concomitent cu morbiditatea crescută se majorează patologia în sarcină (gestozele - 6,5% și patologia extrauterină - 48%).

3.2 Morbiditatea prin pneumoniile comunitare la copiii din Republica Moldova.

Incidența pneumoniilor la copiii cu vârsta 0 – 18 ani are un caracter oscilant cu valoarea cea mai mică de 113,0 cazuri la 10 mii în a. 2004 și cea mai mare de 260,7 la 10 mii în a. 2011 cu valoarea medie anuală pentru toată perioada 167,8 cazuri la 10 mii. S-a obținut o creștere a fenomenului analizat către a. 2012 comparativ cu a. 2004 cu 66,2%. Valoarea absolută a unui procent de spor oscilează între 1,1 (a. 2004) și 2,6 înregistrat la finele studiului (a. 2012).

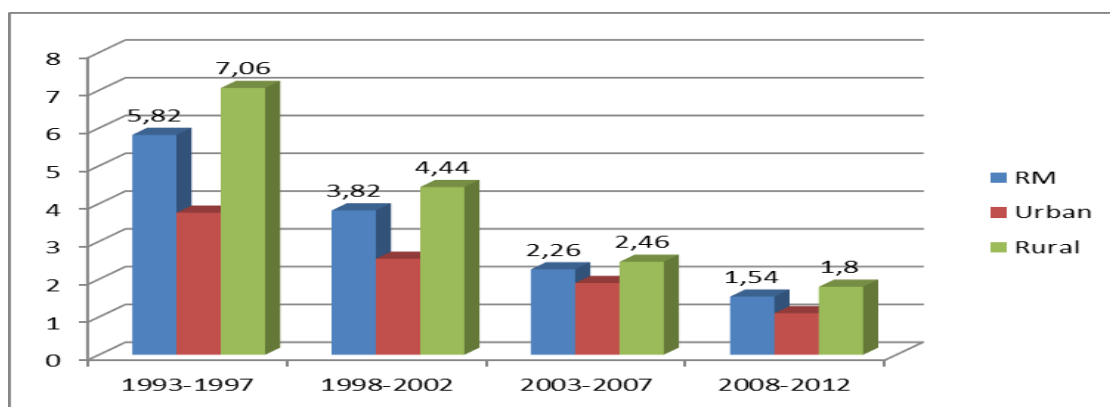


Fig. 3.1. Nivelul mortalității din cauza pneumoniilor la copiii sub cinci ani în RM și mediile de reședință, a.1993-2012 (la 1000 copii). Notă: $p < 0,01$ pentru fiecare perioadă cincinală.

În structura deceselor din cauza pneumoniilor la copiii sub cinci ani cota pentru mediul rural constituie 74,0% și pentru mediul urban – 26,0%, către a. 2012 structura este identică (figura 3.2).

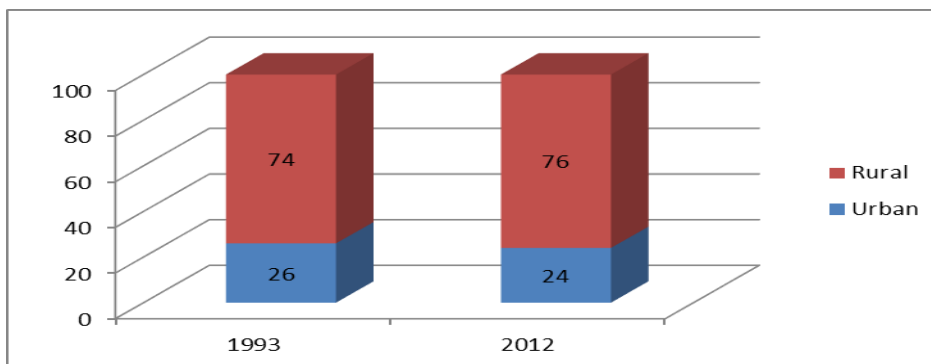


Fig. 3.2. Structura deceselor din cauza pneumoniilor la copiii sub cinci ani în funcție de mediul de reședință (%). Notă: $p > 0,05$

3.3. Factorii de risc în pneumonia comunitară la copii.

La evaluarea cauzelor și structurii deceselor în raport cu perioadele de vârstă o poziție deosebită o are patologia acută respiratorie și cea a afecțiunilor infecțioase acute. În categoria de vârstă de până la un an decesul cauzat prin afecțiuni ale aparatului respirator (1,3 la 1000 copii), ocupă locul trei în structura deceselor vârstei date (figura 3. 3) acest șir fiind precedat de unele înaltă fiind acoperită de unele afecțiuni din perioada perinatală (34,60%) și malformațiile congenitale (25,50%).

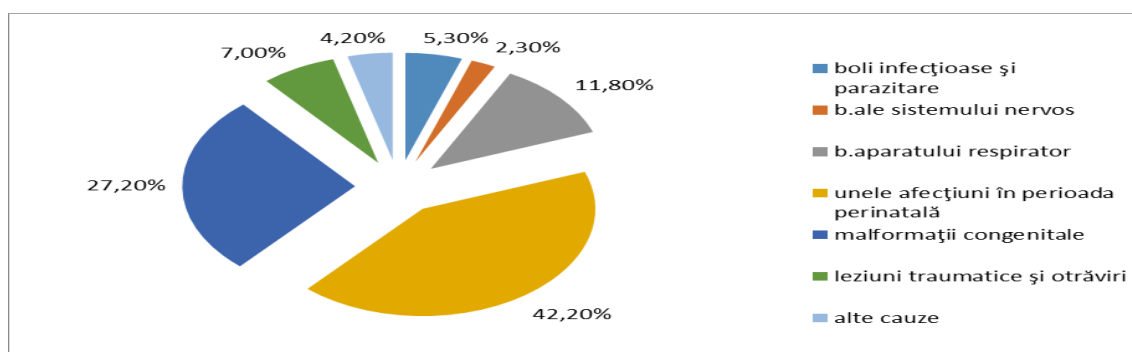


Fig.3.3. Structura mortalității copiilor cu vârsta de până la 1 an după principalele cauze de deces (%).

Analiza structurii și cauzelor de deces la copiii cu vârsta de până la 5 ani (figura 3.4) observăm fenomene similare cu menținerea acestei poziții (locul trei) și în această categorie de vârstă (13.10%).

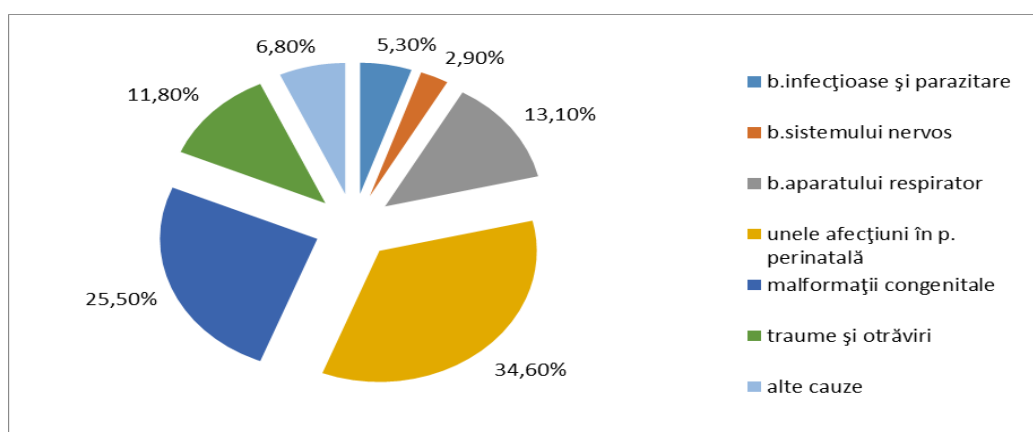


Fig. 3.4. Structura mortalității copiilor cu vârsta de până la 5 ani după principalele cauze de deces (%).

Pentru copii până la 5 ani primul loc în structura mortalității îl dețin unele afecțiuni din perioada perinatală urmată de malformațiile congenitale. Afecțiunile infecțioase și parazitare sunt pe locul șase (5,30%) care sunt în creștere comparativ cu perioada inițială. Rata cea mai înaltă fiind acoperită de unele afecțiuni din perioada perinatală (34,60%) și malformațiile congenitale (25,50%).

Odată cu creșterea vârstei copiilor (0-18 ani) structura morbidității prin decese se modifică. Patologia prin afecțiuni ale aparatului respirator trece pe locul patru (11,40%) (figura 3.5).

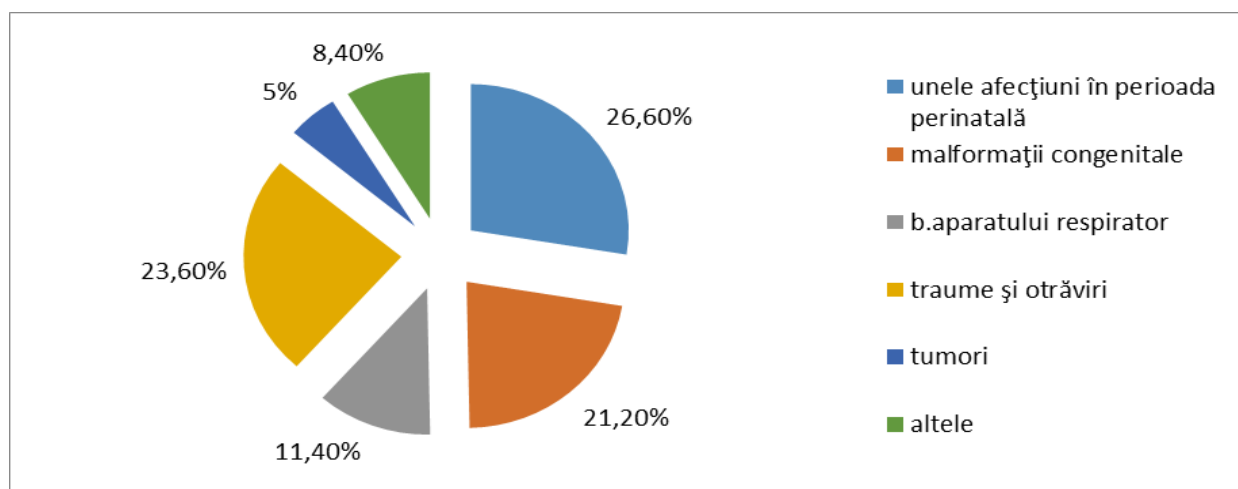


Fig. 3.5. Structura mortalității copiilor cu vârsta de până la 18 ani după principalele cauze de deces (%).

Și în această categorie de vârstă primele locuri sunt menținute de unele afecțiuni din perioada perinatală (26,60%), care este urmată de traume și otrăviri (23,60%), malformații congenitale (21,20%). Din cele relatate putem afirma, că patologia respiratorie este o problemă de sănătate majoră la copiii de toate vârstele, dar cea mai afectată este vârsta copilului de până la 5 ani. Astfel spus vârsta cea mai vulnerabilă față de infecția respiratorie acută este cea de până la 5 ani.

În rezultatul analizei indicatorilor medico-demografici s-a constatat faptul, că pe perioada anilor 1993-2012 natalitatea în dinamică a scăzut simțitor de la 15,2 la 11,1 la 1000 de populație, dar

mortalitatea în populație pe toată perioada este diferită (Figura 3.6) de la 14,3 la 1000 în a.1993 și 11,1 la 1000 în a. 2012.

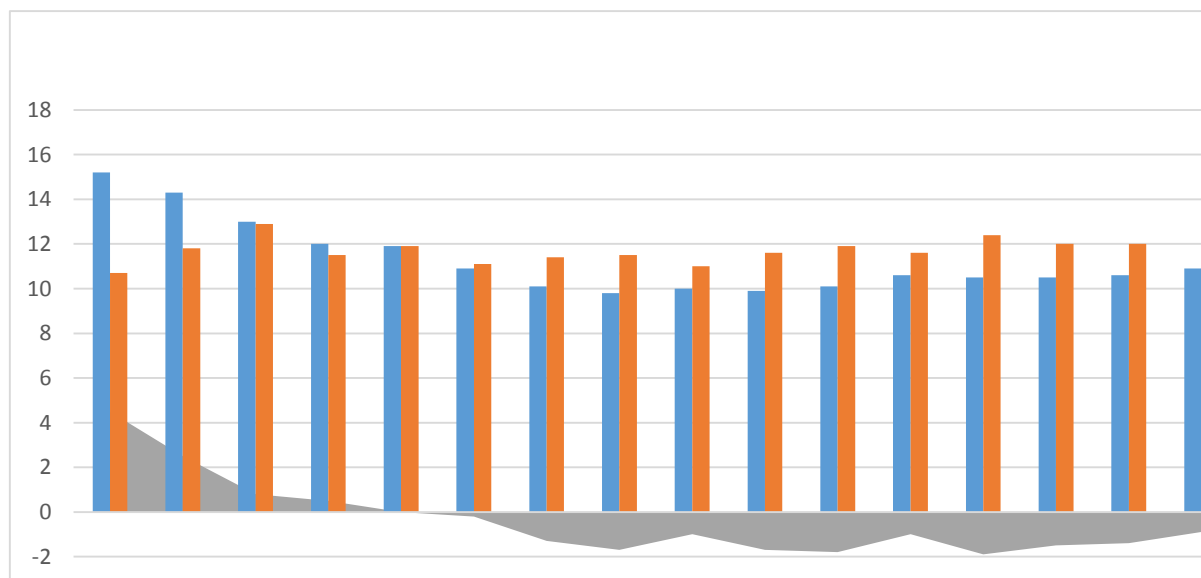


Fig. 3.6 Dinamica natalității, mortalității și sporului natural al populației Republicii Moldova în perioada anilor 1993-2012 la 1000 locuitori.

Aparent lucrurile sunt relativ stabile, însă sporul natural de la valoarea 4,5 la 1000 locuitori în 1993 descrește până la valoare negativă (- 0,3) pentru anul 2012 (figura 3.15). Este una din cele mai îngrijorătoare manifestări în dezvoltarea demografică nefavorabilă. Numărul decedaților a depășit numărul celor născuți și alarmant se manifestă tendința creșterii ratei mortalității a populația economic activă (445,3 în 1993 și 456,2 în 2012 la 100 mii) de rând cu creșterea certă a îmbătrânirii populației (cu coeficientul 13,1 în a.1993 și 15,3 în a. 2012) din figura 3.6 și 3.7.

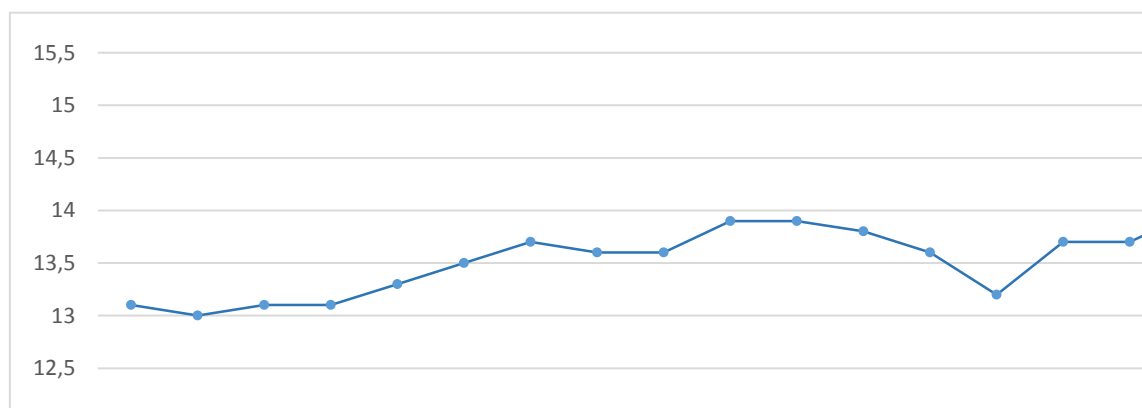


Fig.3.7 Dinamica îmbătrânirii populației în Republica Moldova pe perioada anilor 1993-2012(%), conform datelor studiului.

În această ordine de idei, în dinamică se modifică structura populației de copii. Dacă analizăm categoria de vârstă de până la 5 ani observăm pe perioada analizată, că rata lor descrește de la 8% în

1993 la 5,44% în 2012 și în grupul de vârstă de la 5 la 18 ani situația descendență se menține – de la 27,4% în 1993 la 18,24% în 2012 (Figura 3.8) și dacă comparăm cu situația de îmbătrânire a populației sunt riscuri foarte mari și nefavorabile referitor la situația demografică și viitorul acestei națiuni în perspectivă.

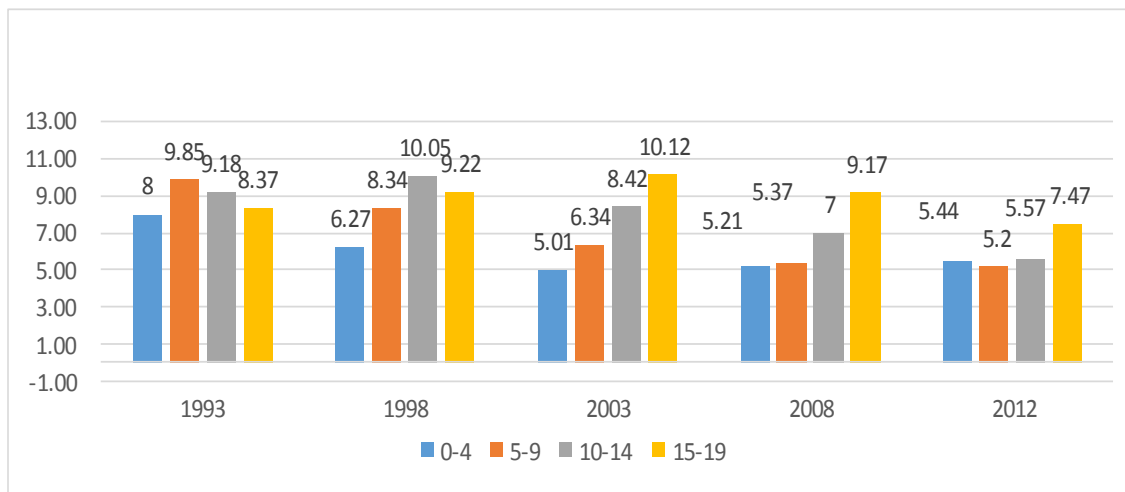


Fig. 3.9. Structura în dinamică a populației de copii în funcție de vârstă (% din populația totală).

Un semnal negativ și consistent este creșterea în populația de copii a afecțiunilor cronice prin exponentul de creștere al incidenței prin retard fizic în timp (figura 3.19) de 1,57 ori în 2012 față de 1993 (9,4 față de 14,8 la 1000), persistă evenimentul malnutriției și a retardului în dezvoltarea fizică (figura 3.10). Argument de diminuare considerabilă a stării de sănătate în populația de copii este și creșterea invalidității (figura 3.11) de la 9,1 în 1993 până la 20,4 ce constituie o creștere de 2,24 ori pe perioada de analiză.

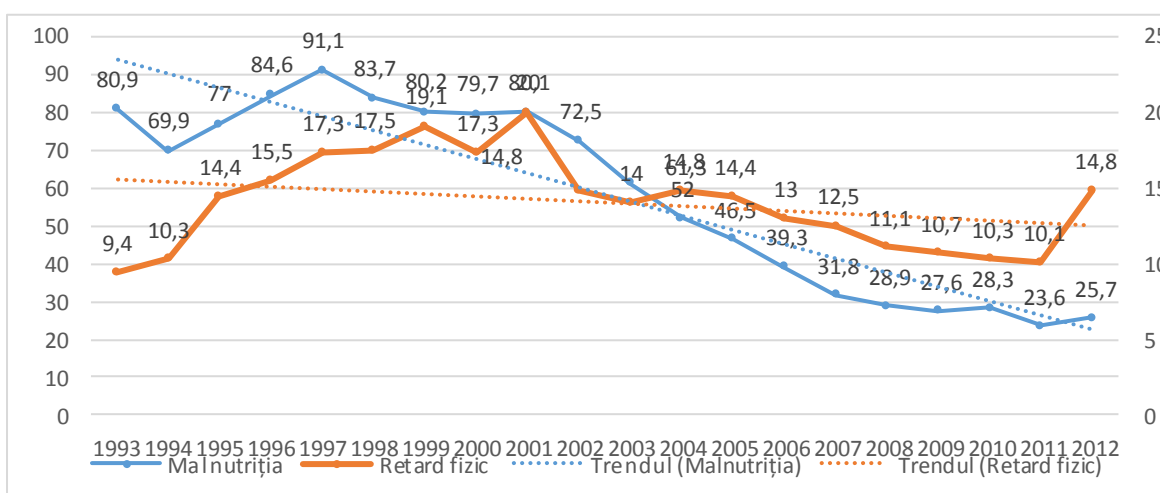


Fig. 3.10 Dinamica incidenței prin malnutriție și retard fizic la copii pe perioada anilor 1993-2012 în Republica Moldova conform datelor studiului.

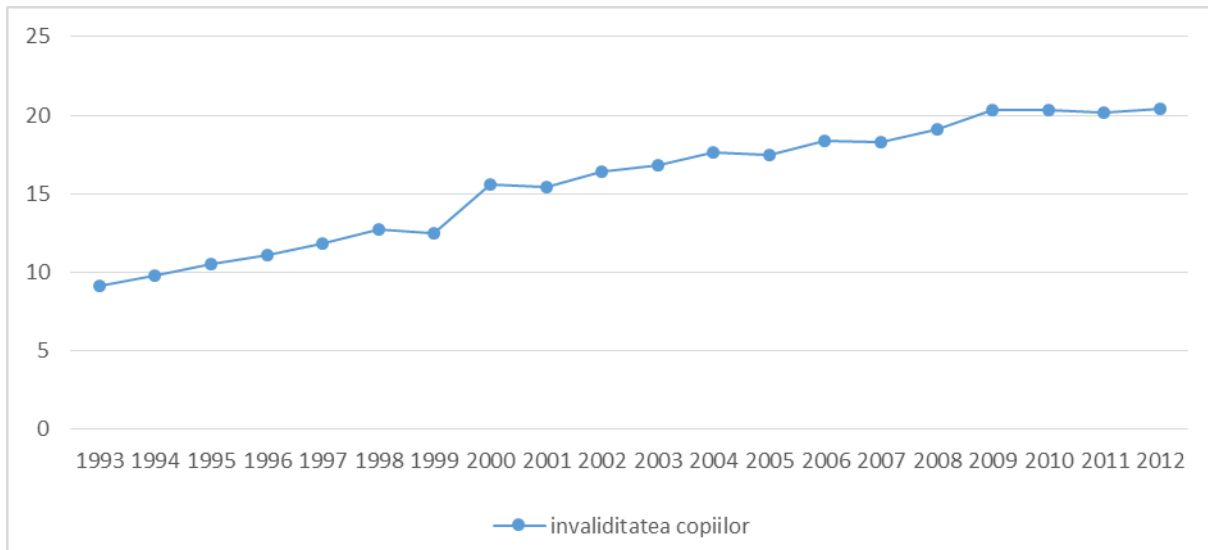


Figura 3.11. Dezabilitatea copiilor în dinamică pe perioada anilor 1993-2012 (la 1000 copii) în Republica Moldova conform datelor studiului.

Toate fenomenele expuse mai sus, de rând cu creșterea ratei copiilor prematuri (1964,5 prematuri față de 261,8 la 1000 în anul 2012 comparativ cu anul 1993) pe perioada de studiu care a crescut de 7,5 ori formează o sursă sigură de risc morbid pediatric în general și cel respirator, în special, față de incidența și manifestarea pneumoniei comunitare în rândul copiilor de alte vârste.

În urma studiului integral epidemiologic longitudinal (pe perioada anilor 1993-2012) a evaluării morbidității, mortalității la copii prin afecțiunile respiratorii acute și pneumoniei comunitare în paralel cu modificările negative în starea demografică a populației au fost pilonii decizionali pentru demararea etapei de studii prospective ale pneumoniei comunitare și infecțiilor respiratorii acute la copii la etapa II de studii.

Aceste date accentuează stringența și importanța combaterii morbidității și mortalității în rândul copiilor.

4. EVALUREA IMPACTULUI PATOGENIC AL INFECȚIILOR ȘI AL DEREGLĂRILOR METABOLICE ÎN PNEUMONIA COMUNITARĂ

4.1. Agenții cauzali bacterieni și antibioticorezistența în pneumonia comunitară

Infecțiile respiratorii comunitare reprezintă una dintre cele mai frecvente patologii cu care ne confruntăm în cazurile clinice respiratorii. Agenții cauzali în pneumonia comunitară cei mai frecvenți sunt *S. pneumoniae* și *H. influenzae*, reprezentând peste 50% din totalul germeilor izolați. La alegerea empirică a preparatului antibacterian este necesar să se țină seama și de posibila prezență a fenomenului de rezistență bacteriană, un fenomen răspândit pe scară largă, cu variații geografice mari, care țin adesea de comportamentele locale de prescripție a antibioticelor. În avalanșa informațională e important a avea date locale ce vizează această problemă.

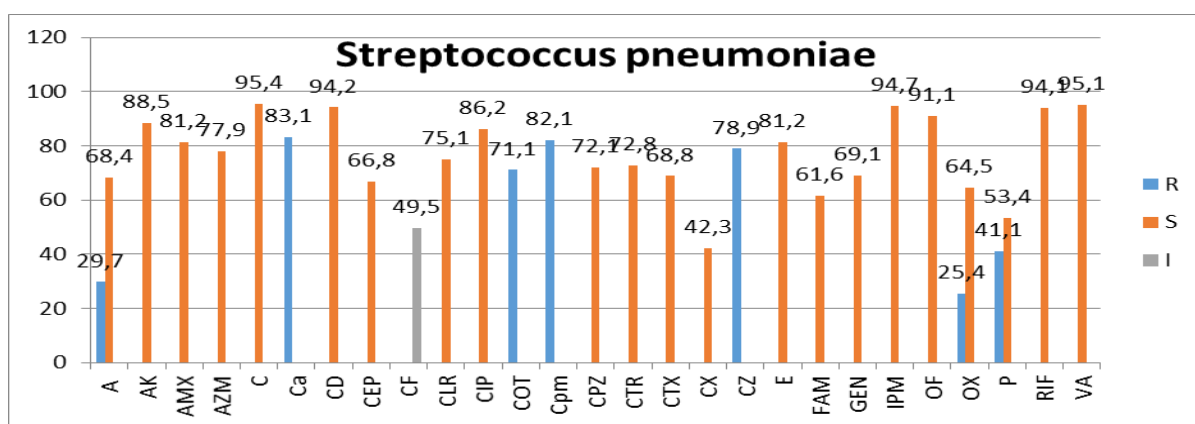


Fig.4.1. Nivelul sensibilității și rezistenței dintre *Streptococcus pneumoniae* și antibiotice (%).

Notă: A - ampicilină, AMX - amoxicilină, AZM - azitromicină, Ca - ceftazidimă, CEP - cefalotină, CFM - cefiximă, CIP - ciprofloxacina, CP - cefalexină, CPZ - cefaperazonă, CTR - cefatoximă, E - eritromicină, GEN - gentamicină, OF - ofloxacină, P - benzilpenicilină, CTX - cefatoximă.

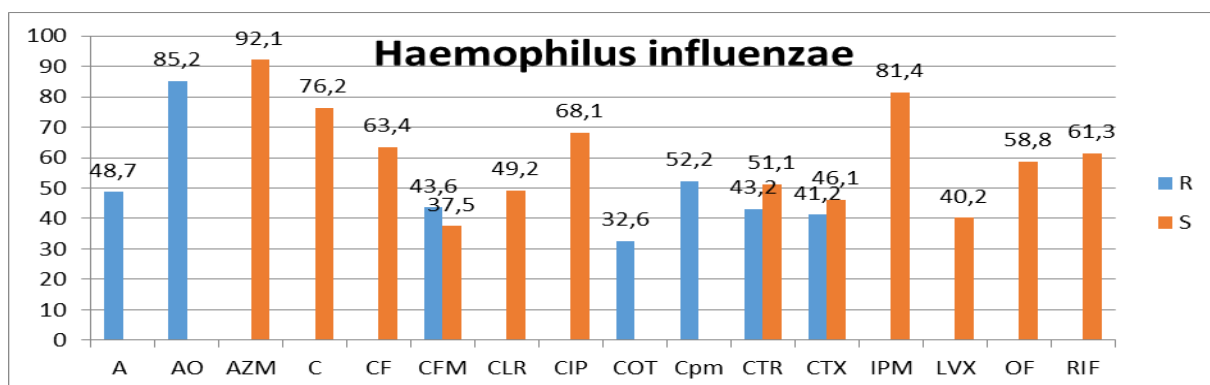


Fig.4.2. Nivelul sensibilității și rezistenței dintre *Haemophilus influenzae* și antibiotice (%).

Notă: A - ampicilină, AMX - amoxicilină, AZM - azitromicină, Ca - ceftazidimă, CEP - cefalotină, CFM - cefiximă, CIP - ciprofloxacina, CP - cefalexină, CPZ - cefaperazonă, CTR - cefatoximă, E - eritromicină, GEN - gentamicină, OF - ofloxacină, P - benzilpenicilină, CTX - cefatoximă.

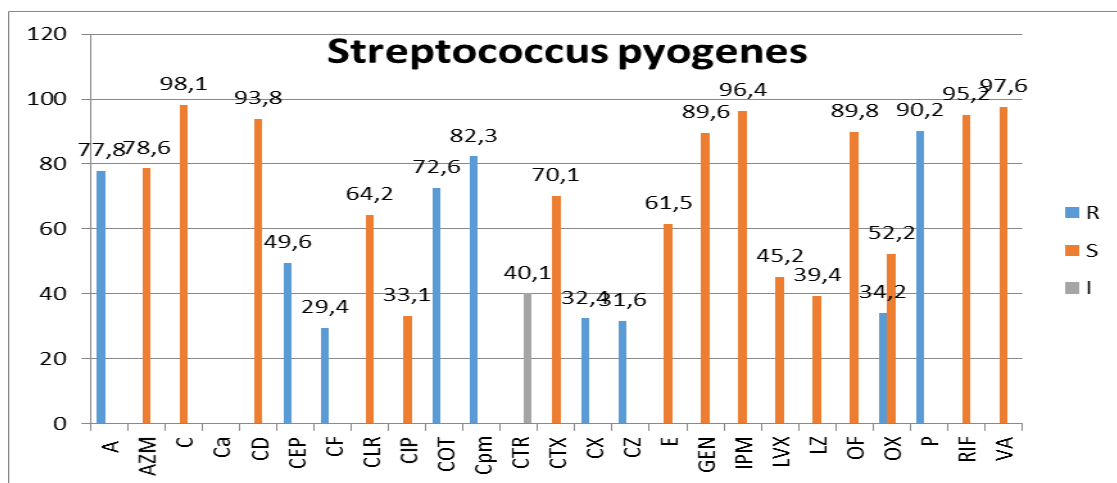


Fig.4.3. Nivelul sensibilității și rezistenței dintre *Streptococcus pyogenes* și antibiotice (%).

Notă: A - ampicilină, AMX - amoxicilină, AZM - azitromicină, Ca - ceftazidimă, CEP - cefalotină, CFM - cefiximă, CIP - ciprofloxacina, CP - cefalexină, CPZ - cefaperazonă, CTX - cefatoximă, E - eritromicină, GEN - gentamicină, OF - ofloxacină, P - benzilpenicilină, CTX - cefatoximă.

În figurile 4.1, 4.2 și 4.3 sunt prezentate datele ce privesc rezistența germeilor. În abordarea antibioticorezistenței este important de a cunoaște atât rezistența dar și sensibilitatea germeilor în parte pentru fiecare și sensibilitatea și rezistența comună (tab. 4.1).

Tabelul 4.1. Sensibilitatea și rezistența comparativă la antimicrobienele examinate la copiii cu pneumonie comunitară din studiu

	<i>St. pneumoniae</i>	<i>H. influenzae</i>	<i>St. pyogenes</i>	Preparate comune pentru toți germeii
Sensibilitate	A, AK, AMX, AZM , C, CD, CEP, CLR , CIP , CPZ, CTR, CTX , CX, E, FAM, GEM, IPM , OF , OX, P, RIF , VA	AZM , C, CF, CFM, CLR , CIP , CTR, CTX , IPM , LVX, OF , RIF	AZM , C, CD, CLR , CIP , CTX , E, GEN, IPM , LVX, LZ, OF , OX, RIF , VA	AZM , CLR , CIP , CTX , IPM , OF , RIF
Rezistență	CA, COT , CPM , CZ, P	A, AO, CFM, COT , CPM , CRT, CTX	A, CEP, CF, COT , CPM , CX, CZ, OX, P	COT , CPM

Notă: A - ampicilină, AMX - amoxicilină, AZM - azitromicină, Ca - ceftazidimă, CEP - cefalotină, CFM - cefiximă, CIP - ciprofloxacina, CP - cefalexină, CPZ - cefaperazonă, CTX - cefatoximă, E - eritromicină, GEN - gentamicină, OF - ofloxacină, P - benzilpenicilină, CTX - cefatoximă.

Particularitățile antigenice specifice (prezența antigenilor capsulare) au fost detectate prin cercetările serologice. Astfel, tulpinile de *S. pneumoniae* au fost identificate prin reacții de latex aglutinare prin utilizarea serurilor imune polivalente și monovalente specifice de tip. Tulpinile de *S. pneumoniae* au fost diferențiate de alți streptococi prin testul, privind sensibilitatea la optochină; testul de liză a culturii de pneumococi în prezența sărurilor biliare (activarea autolizinelor); testul de solubilitate în bilă; evidențiere prezența capsulei prin testul de hidroliză a inulinei.

La etapa următoare a fost cercetată sensibilitatea tulpinilor de *S. pneumoniae* la preparatele antibacteriene. Testarea sensibilității la preparatele antibacteriene a tulpinilor de *S. pneumoniae* izolate a demonstrat existența unei proporții însemnate de tulpini rezistente la ticarcilină (100%), ristomicină (97,4%), amoxicilină (57,0%), penicilină (44,8%) și meticilină (36,8%). Dintre cefalosporine, cele mai înalte nivele de rezistență s-au înregistrat la unele cefalosporine din generația a II-a (cefuroxim – 66,4%), cefalosporinele din generația a I-a (cefalexina – 39,3%) și la cefalosporinele din generația a III-a (cefotaxim – 37,1%).

O sensibilitate mai pronunțată s-a înregistrat față de unele cefalosporine din I-a generație (cefalotină – 97,4%). În schimb, toate tulpinile testate s-au dovedit a fi sensibile la cefaclor (100%).

Evaluarea epidemiologică ale virusurilor gripei, infecției respiratorii acute virale și infecției respiratorii acute severe în sezonul 2011-2014; evaluarea epidemiologică a virusurilor gripale, infecțiilor respiratorii acute virale și infecțiilor respiratorii acute severe la copii în sexonul 2012-2013; evaluarea epidemiologică a virusurilor gripale, infecțiilor respiratorii virale acute , infecțiilor respiratorii virale acute severe la copii în sexonul 2013-2014; caracteristica antigenică a virusurilor la copii cu gripă, infecție respiratorie acută severă pe perioada 2011-2014.

Supravegherea epidemiologică santinelă la gripă, infecție respiratorie acută și infecție respiratorie acută severă pe perioada anilor 2011-2014 a fost realizată la copii cu vârsta până la 18 ani. Marja copiilor din primul an de viață a fost $11,8\% \pm 0,81$, a copiilor cu vârsta 1-5 ani a fost cea mai mare ($53,3 \pm 0,87$) și a celor cu vârsta 5-18 ani de $34,9\% \pm 0,38$. Vârsta medie a copiilor cu probe pozitive la examinările virale a fost de $4,8 \pm 0,19$. Din cei examinați au avut probe pozitive băieți $37,7 \pm 0,61$ și fete $36,7 \pm 0,83$ unde ponderea genului masculin predomină de altfel fiind unul din factorii de risc de vârstă în afecțiunile respiratorii afirmat și în studiul actual. Din numărul celor examinați la gripă, infecție respiratorie acută și infecție respiratorie acută severă au fost cu probe pozitive 37,3 % copii de toate vârstele. Rata infecției gripale fiind de 38,3% (gripa A 19,7% băieți și 18,6% fete dar gripa B 7,6% băieți și 7,9% fete). Infecția respiratorie virală acută în ansamblu are în studiu o marjă de 20,1% (băieți 10,2% și fete 9,9%) cu prezența monoinfecției în 16,9% (infecția gripală A și B și paragripală)

și infecției virale mixte 3,2% (adenovirusuri, virusul respirator sicitțial, virus rinoviral și virusurilor noi - coronavirus, parvovirus, metapneumovirus).

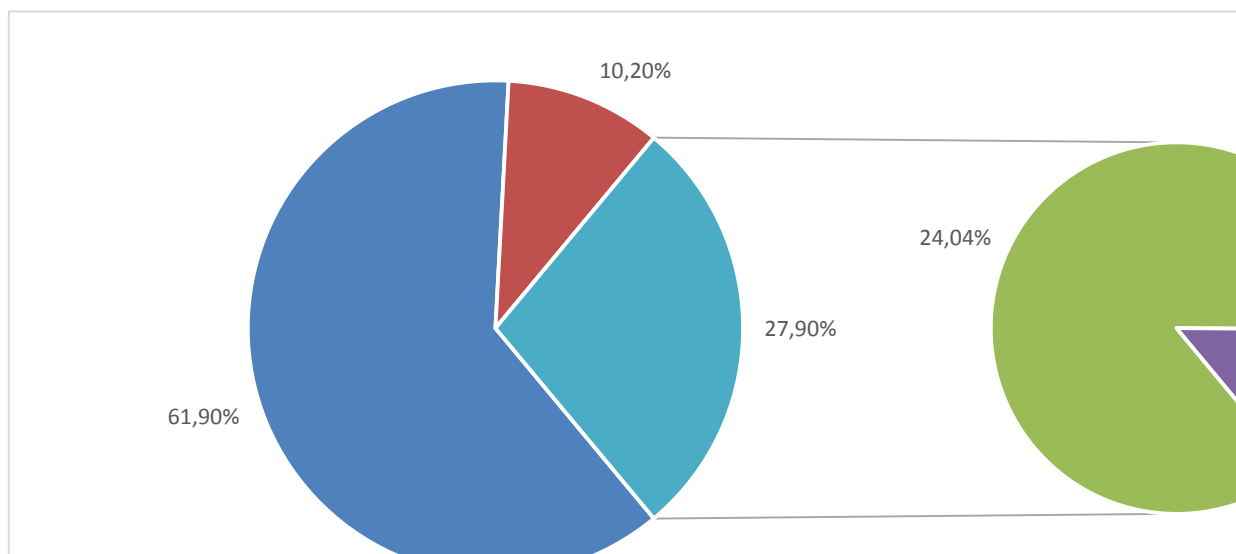


Fig.4.4. Pneumonia comunitară virală și structura morbidității infecțiilor respiratorii acute și severe (%) SARI la copii pe perioada anilor 2011-2012.

Incidența SARI asociată cu gripa este prezentă în grupul de vârstă de până la 5 ani și respectiv pe sezoane este de la 330,0 până la 344,00 (la 100 mii populație) dar marja incidenței asociată cu gripă printre cei cu vârsta de la 5-18 fiind zero după datele noastre din studiu (tabelul 4.2) .

Tabelul 4.2. Estimarea incidenței prin SARI asociate cu gripa la copii pe perioada 2011-2014

Indicatorii	Sezonul 2011-2012		Sezonul 2012-2013		Sezonul 2013-2014	
	0- 5 ani	5-18 ani	0-5ani	5-18ani	0-5 ani	5-18 ani
Nr. de cazuri SARI, total	3190	56	3168	16	3645	72
Nr. cazuri SARI pozitive la prezența virusurilor gripale	7	1	7	0	7	3
Populația acoperită, estimativ	89584	151353	81583	150226	81595	138841
Incidența(SARI asociată cu gripa la 100 mii populație)	330,0	0	459,0	0	344,0	7,0

Marja SARI din numărul total examinați virusologic reprezintă 27,9%±1,34. Cazurile severe de infecție respiratorie acută au fost de etiologie gripală în 15,4%±1,98 și cu infecție respiratorie acută 12,0%±1,79. Infecția respiratorie severă a fost declanșată de monovirusuri în 25,90%±2,49 pe când mixt infecția virală prezentă în 1,5%±0,67 predominând astfel infecția monovirală.

Din toate cazurile SARI prezența pneumoniei virale a fost în 36%±1,70 la cei cu vârsta copiilor de până la 5 ani. Structura etiologică a pneumoniei virale în infecția respiratorie severă este cu

predominarea infecției respiratorii acute cu marja de $19,2\% \pm 2,70$ urmată de gripă - $18,8\% \pm 2,68$ monoinfecția fiind la cote de $35,7\% \pm 3,28$ și mixt infecția în $2,3\% \pm 1,04$.

Rezultatele evaluării particularităților virusurilor gripale respiratorii acute, respiratorii acute severe în perioada interepidemică în țară a permis compararea rezultatelor obținute cu cele publicate care confirmă procesul evolutiv al virussurilor în timp prin variații antigenice minore. Rezultatele studiului au dovedit eficacitatea și au permis valorificarea sistemului de supraveghere clinico-epidemiologică și virusologică la gripă, infecții respiratorii acute și afecțiuni respiratorii severe de tip santinelă racordate la exigențele OMS, ECDC și CDC prin implementarea și utilizarea algoritmului de investigații ce țin de evaluarea particularităților antigenice, genotipice și fenotipice ale virusurilor studiate ceea ce contribuie la studierea tulpinilor de virusuri studiate în cadrul Rețelei Globale de Supraveghere la Gripă al OMS (WHO GISN). Datele obținute sunt utilizate în cadrul rețelei WHO GISN, deci contribuie la aprecierea formulei cocktailului vaccinal antiviral pentru fiecare sezon; depistarea cât mai precoce a noilor substituții de aminoacizi care ar putea influența patogenitatea și tropismul; evidențierea factorilor de apariție a rezistenței remediilor antivirale aflate în uz; pentru evaluarea remediilor antivirale noi orientate spre ajustarea profilaxiei în pneumonia comunitară și tratamentul stărilor virale acute.

Particularitățile spectrului seric de aminoacizi liberi cu pneumonie comunitară și recurențe respiratorii cu dinamica schimbărilor nivelului aminoacizilor liberi serici la copii în pneumonia comunitară; evaluarea comparativă a spectrului aminoacizilor liberi serici al copiilor cu recurențe respiratorii; analiza comparativă a nivelului aminoacizilor liberi serici la copii cu pneumonie comunitară și recurențe respiratorii.

În procesul pneumoniei comunitare are loc micșorarea considerabilă a concentrației acizilor dicarbolinici, triptofanului și histidinei ce argumentează activarea serotoninei și histidinei ca amine endogene active, considerabil crește indexul C ce argumentează prezența intoxicației acute endogene. Spectrul aminoacizilor liberi serici la copiii cu pneumonie comunitară veridic se deosebesc de spectrul aminoacizilor liberi al copiilor din grupul de control, atât după unii aminoacizi, cât și după caracteristica sumară. Scăderea semnificativă a concentrației aminoacizilor imunocompetenți poate, de rând cu alți factori, contribui la manifestarea clinică la ei a unui număr mare de manifestări inflamatorii. La copiii cu recurențe respiratorii comparativ cu grupul de control pe fundalul neschimbat al sumarului de aminoacizi cu grupul de sulf are loc dezechilibrul pe contul schimbării raportului metionin/cistein. În condițiile intoxicației endogene cronice aminoacizii esențiali, În special, metionina revine la limită. Are loc schimbarea lanțului arnitiin-prolin-oxiprolin la cei cu recurențe respiratorii, ce poate dezorganiza matricea țesutului conjunctiv al vaselor. Infecția virală persistentă (herpetică) schimbă profilul aminoacizilor liberi din sânge și înrăutățește metabolismul azotic în general; provocând afectări toxice ale celulelor diferitor structuri de țesuturi și organe, contribuie la schimbări

și dereglări ale răspunsului imun. Raportul dintre aminoacizii liberi esențiali/neesențiali la copiii cu pneumonie comunitară este scăzut pe contul aminoacizilor liberi esențiali, ce confirmă că aminoacizii liberi esențiali în procesul pneumoniei comunitare sunt limitați [figura 4.5].

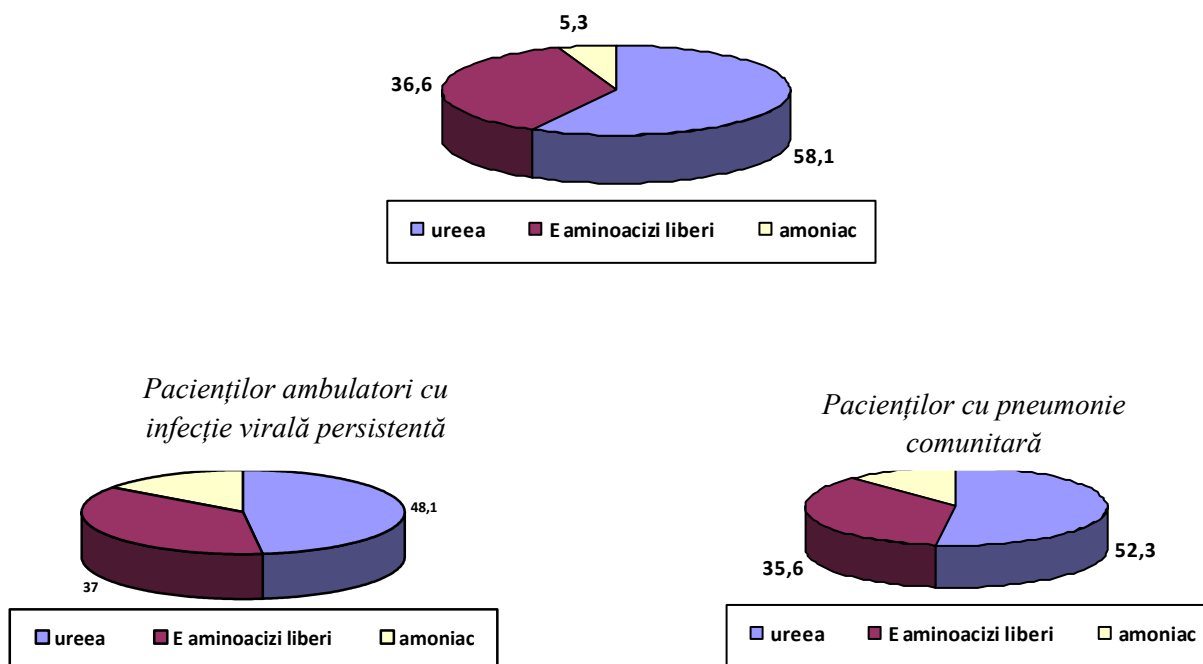


Fig. 4.5. Raportul sumei aminoacizilor liberi și ale produselor finale ale metabolismului azotic în serul sanguin la copii grupelor de control și cercetare.

Indexul raportului tirozin/ fenilalanin la copiii cu recurențele respiratorii și la cei cu pneumonie comunitară în urma intoxicației acute este micșorat, în intoxicația cronică endogenă din recurențele respiratorii e crescut, reflectând specificul și gradul schimbărilor funcționale ale glandei tiroide în intoxicația endogenă acută și cronică. Aminoacizii liberi dicarbonici în raportul lor este schimbat diferit în intoxicația endogenă acută și cronică. În pneumonia comunitară considerabil e crescut raportul aspartat/asparagin, dar glutamat/glutamin e crescut neînsemnat. La copii cu îmbolnăviri frecvente e crescut marcant raportul dintre glutamat/glutamin fără schimbări a mărimii raportului aspartat/asparagin. În cazul intoxicației endogene acute, cât și a celei cronice aminoacizii liberi esențiali, în special, metionina este limitată. Dereglările aminoacizilor liberi seriei la copiii cu pneumonie comunitară și recurențe respiratorii pot fi ca marcheri ai intoxicației endogene, a proceselor inflamatorii cronice și utilizate ca marcheri de diagnostic al recurențelor respiratorii.

5. CARACTERISTICA CLINICO – IMUNOLOGICĂ ÎN PNEUMONIA COMUNITARĂ ȘI RECURENȚELE RESPIRATORII LA COPII.

Este un studiu prospectiv comparativ evident în argumentarea diferenței-imunologice dintre copii cu pneumonie comunitară și cei în asocierie cu recurențe respiratorii; argumentând evoluția și severitatea pneumoniei comunitare și recurențelor respiratorii la copii. Sunt de remarcat factorii de risc antipartum și postpartum, care favorizează formarea acestui grup de pacienți (figura 5.1)

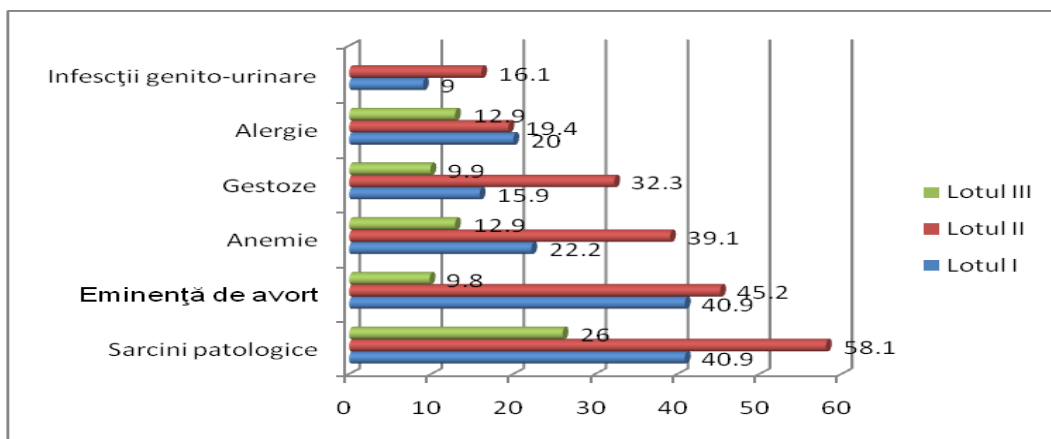


Fig. 5.1. Structura factorilor de risc prenatali în pneumonia comunitară *Notă: p<0,05*

În studiu s-a observat că nivelul scăzut al IgA este foarte răspândit printre copiii în loturile de cercetare și control. În lotul I s-a determinat hipo-imunoglobulinemia A la sugari (figura 5.2) în special, vârsta de până la 6 luni - $50 \pm 3,2\%$ ($p < 0,01$), ceea ce este caracteristic acestei vârste, deoarece are loc inițierea diversificării alimentației, ceea ce scade aportul pasiv al IgA prin lapte matern, favorizând formarea unui dezechilibru imun dar aceste fenomene fiziologice nu au discrepanțe atât de mari. În lotul II în $30 \pm 2,58\%$ ($p < 0,05$) se observă nivelul imunoglobulinei IgA sub limita inferioară de vârstă până la 3 ani, vârstă cu particularități fiziologice de creștere și maturizare ale sistemului imun ce crează riscuri, de rând cu socializarea prin frecventarea colectivităților toate de o potrivă cu infecția virală persistentă depășesc posibilitățile fiziologice acestei vârste. Nivelul scăzut al imunoglobulinei A are un impact negativ asupra răspunsului imun la antigenii virali dobândiți, crescând ponderea îmbolnăvirilor cu etiologii infecțioase în general.

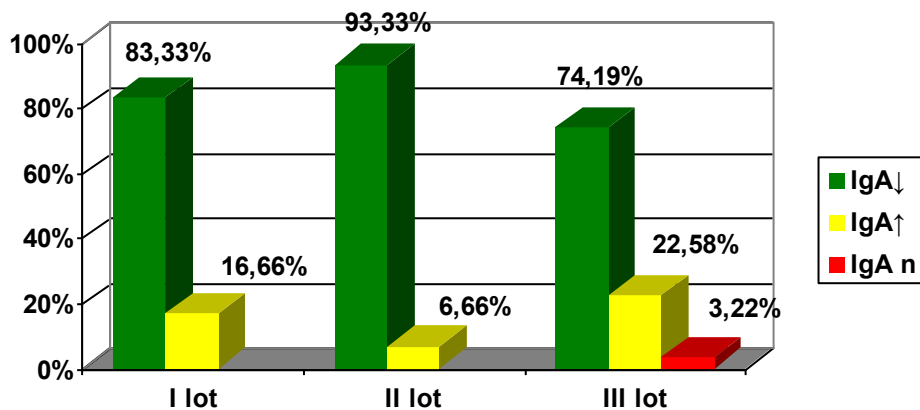


Fig. 5.2. Varietatea nivelului seric al IgA la copii cu pneumonie comunitară din studiu (%).

Notă: Pentru Ig A în lotul I avem $p < 0,05$, iar în lotul II $p < 0,01$

La examinarea imunoglobulinei serice IgA în loturile de cercetare (figura 5.2) ilustrativ arată că în toate loturile din studiu avem hipogamaglobulinemia IgA statistic veridicitate semnificativă de la $93,33 \pm 3,6\%$, ($p < 0,01$) în lotul II, în lotul I cu $83,33 \pm 2,7\%$, ($p < 0,05$), ceea ce se explică prin impactul infecției virale persistente asupra sistemului imun, cu suprimarea imunității umorale, lucruri ce le întâlnim și în grupul de control cu marja de $74,19 \pm 2,3\%$. Nivelul de imunoglobuline IgA crescute sunt de $6,66\%$ în lotul II, $16,66\%$ în lotul I și $22,58\%$ în lotul de control. Valori normale și dânselle la cote mici sunt prezente doar în grupul de control.

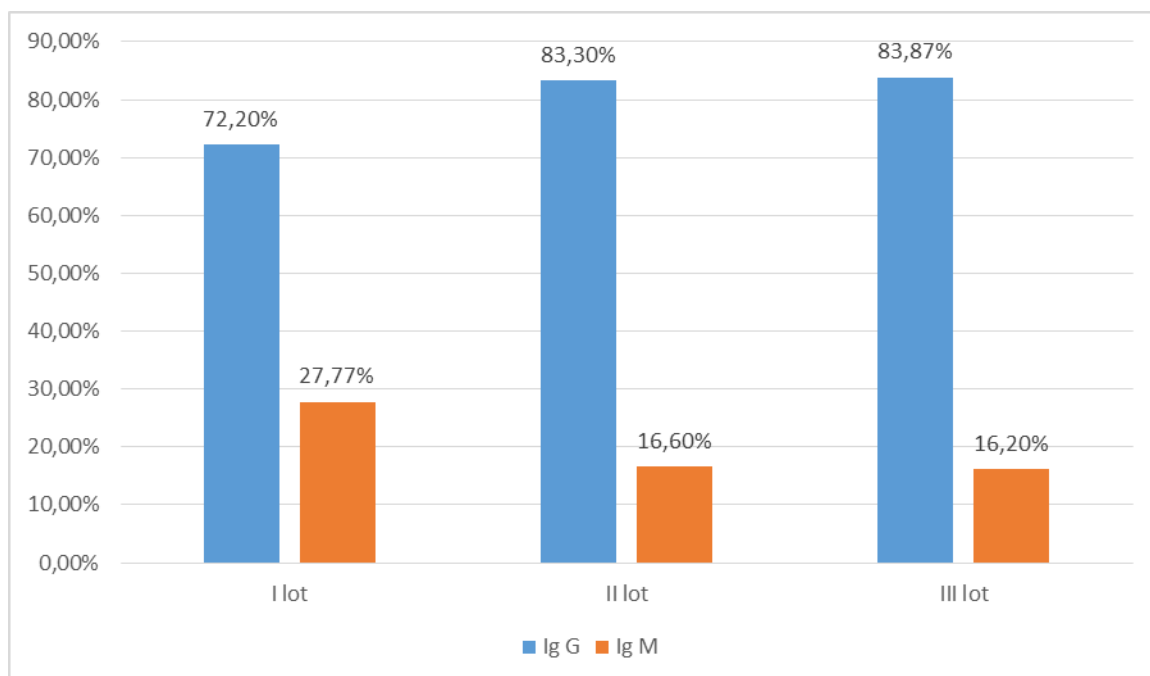


Fig. 5.3. Varietatea nivelului seric al IgG la copii cu pneumonie comunitară din studiu (%).

Notă: Pentru Ig G în lotul I avem $p < 0,01$, iar în lotul II $p < 0,05$

Imunoglobulina IgG reprezintă 75% din totalul imunoglobulinelor plasmatiche. Diminuarea semnificativă a nivelului de IgG de origine congenitală sau dobândită, crește susceptibilitatea

individuală față de infecții bacteriene. Pe de altă parte, nivelele crescute de IgG se întâlnesc la persoanele imunocompetente, ca răspuns la o mare varietate de procese infecțioase și/sau inflamatorii. În loturile de cercetare (figura 5.3) s-a determinat nivelul scăzut al imunoglobulinei IgG preponderent la copiii din lotul II de cercetare – $83,3 \pm 2,8\%$, ($p < 0,05$), în lotul I ($72,2 \pm 1,6\%$, ($p < 0,01$)), lotul III - $83,87\%$, deci creșterea nivelului de IgG în grupul II de studiu confirmă amploarea procesului inflamator din circumstanțele pneumoniei comunitare, infecției viral persistente latente, de comun cu comorbiditățile din acest grup. Ceea ce este determinat de masivitatea procesului inflamator și de disbalanța sistemului imun.

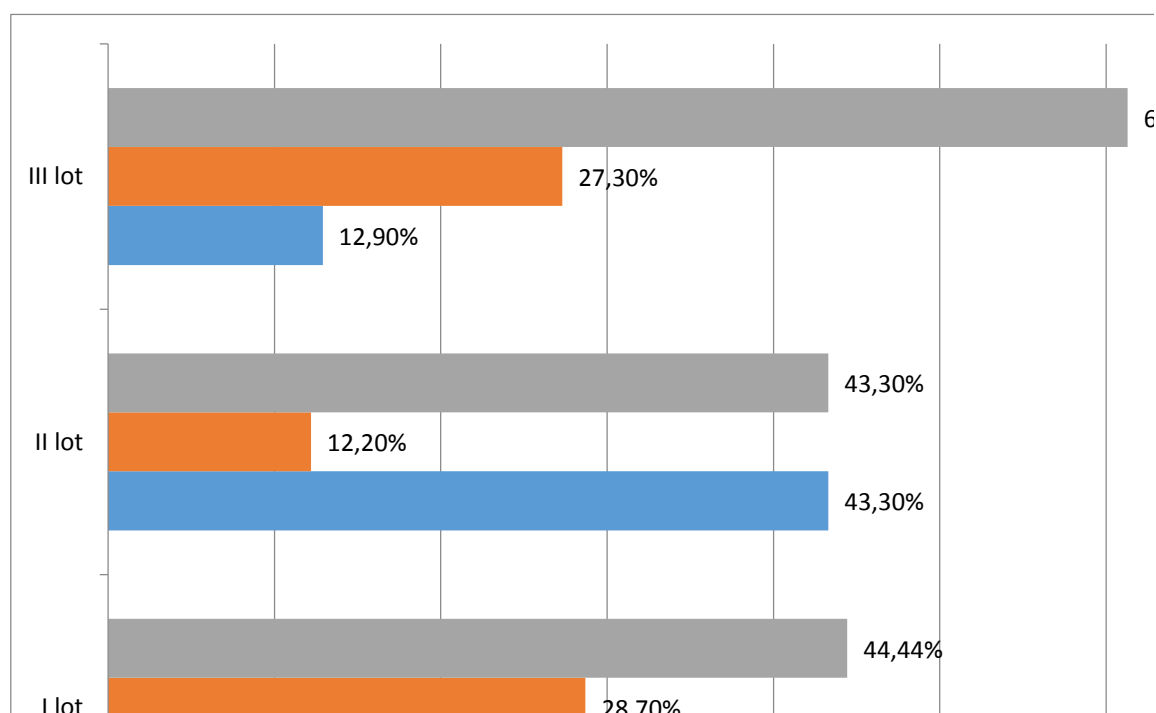


Fig. 5.4. Nivelul seric al IgM la copii cu pneumonie comunitară din studiu (%).

Notă: $p < 0,01$

Imunoglobulina IgM serică sunt anticorpii majori produși în timpul răspunsului imun primar, reprezintă tipul de anticorpi produși inițial în cursul răspunsului imun și prima clasă de imunoglobuline sintetizate la copil. Imunoglobulina IgM nu traversează placenta. Creșteri policlonale ale IgM se întâlnesc în diverse condiții infecțioase sau inflamatorii. Diminuarea nivelului IgM se înregistrează în hipogamaglobulinemia congenitală sau dobândită, caracterizată clinic prin infecții recurente.

La copiii din studiu (figura 5.4) se determină predominarea creșterii valorilor imunoglobulinei M în toate loturile de cercetare ceea ce ne indică prezența procesului infecțios acut și masiv. În lotul III de studiu imunoglobulina IgM are valori crescute la $61,29 \pm 4,8\%$, ($p < 0,05$) și valori scăzute în $12,9 \pm 1,4\%$, ($p < 0,01$) remarcă o hipoglobulinemie IgM la cote mici. În lotul II raportul dintre nivelul valorilor crescute al imunoglobulinei IgM și celor joase sunt de o potrivă la $43,3 \pm 2,7\%$ din copiii. Valorile joase din lotul I ale IgM sunt echivalente cu aceleași valori din lotul II de studiu. Rezultă că procesul infecțios acut este reprezentat prin creșterea valorilor IgM la cele mai înalte valori în lotul I

cu $44,44 \pm 1,4\%$ ($p < 0,001$), pe când în lotul II cu infecția citomegalovirotică latentă predomină o agamaglobulinemie cu deficit concomitent a IgA, G și M. Astfel, se observă că infecția virală latentă are un impact cert negativ asupra imunității, suprimând imunitatea umorală ceea ce creează un dezechilibru imun și acești copii sunt mai susceptibili la infecții ce și se dovedește prin prezența la ei a unui număr mai mare de comorbidități și durata tratamentului este de durată.

Prezența Ig E crescute de rînd cu diminuarea complexilor imunocirculanți, concordează cu anamneza și clinica alergologică pozitivă la cote înalte în grupele de studii.

Evaluarea efectului de tratament cu preparatul Pacovirina în programele de recuperare la copiii cu pneumonie comunitară. Inovația pe care o prezentăm în continuare constă în obținerea unei metode de tratament a pneumoniei comunitare cu mononucleoză infecțioasă cu sindrom de hepatită la copii, prin administrarea suplimentară la tratamentul de bază a preparatului autohton Pacovirină, cu reducerea semnificativă a frecvenței manifestărilor sindromului toxic general, poliadenopatiei, dereglărilor digestive și hepatomegaliei, cu normalizarea indicilor paraclinici (ALT, AST și γ GT) și micșorarea duratei de spitalizare a pacienților

În ambele grupe din cadrul studiului ponderea cea mai mare au avut-o băieții: I grup – 47 (55,9%), al II-lea grup – 57 (62,6%). Fetele au înregistrat, respectiv: I grup – 37 (44,1%), al II-lea grup – 34 (37,4%). Circa 2/3 din pacienții I grup de studiu (experimental) au fost copii cu vârsta de până la 7 ani – 66 (78,6%), inclusiv cu vârsta de până la 3 ani – 34 (40,5%) și cu vârsta între 3-7 ani – 32 (38,1%), iar cu vârsta între 7-14 ani și 14-18 ani – 14 (16,7%) și, respectiv, 4 (4,7%). Grupul II (martor) a fost alcătuit, de asemenea, mai mult din copii cu vârsta de până la 7 ani – 71 (78,0%), iar cu vârsta între 7-14 ani – 18 (19,8%) și între 14-18 ani – 2 (2,2%) – (Figura 5.5).

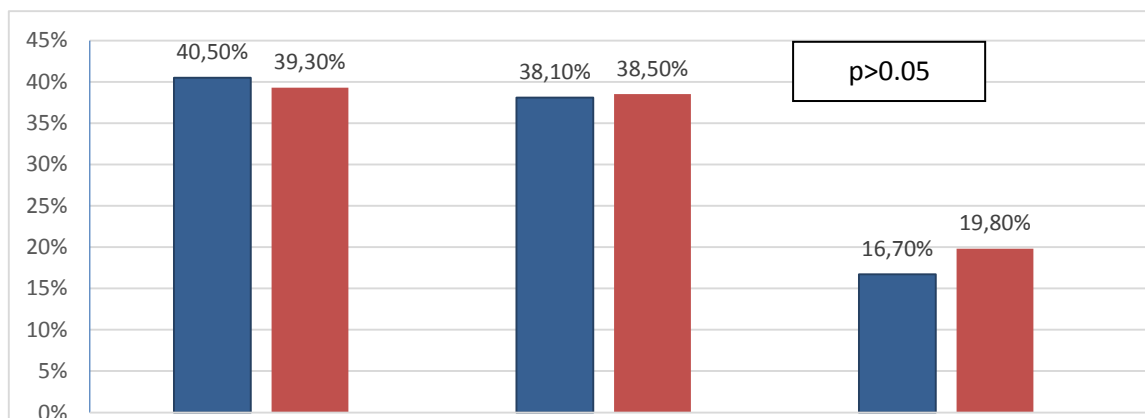


Fig. 5.5. Repartizarea bolnavilor de pneumonie comunitară cu infecție virală persistentă în funcție de vârstă (%). Notă: $p > 0,05$

Debutul pneumoniei comunitare cu infecție virală persistentă (mononucleoza infecțioasă cu Epstein-Barr virus cu simptom de hepatită) care a fost acută la majoritatea pacienților: în I grup – la 80 (95,2%) copii, în al II-lea grup – la 87 (95,6%). După criteriile de severitate a pneumoniei comunitare cu infecție virală persistentă (semnele de intoxicație generală, nivelul febrei, intensitatea

poliadenopatiei, hepatosplenomegaliei etc.), la secția de internare, starea generală gravă a fost apreciată la 20 (23,8%) și de gravitate medie la 64 (76,2%) copii din primul lot. La copiii din lotul II cu pneumonie comunitară și infecție virală persistentă, starea generală gravă s-a stabilit mai rar (14-15,4%), iar gravitatea medie, respectiv, mai frecvent (77-84,6%). Au fost consultați la domiciliu de către medicul de familie sau alți specialiști 35 (41,7%) și 40 (43,9%) de copii din I și al II-lea lot. Majoritatea (I lot – 32 (38,0%), al II-lea lot – 33 (36,3%)) dintre pacienți au inițiat tratamentul prespitalicesc cu antibiotice, care nu a condus la ameliorarea stării generale. Cel mai frecvent antibiotic administrat în lotul I a fost din gr. cefalosporinelor (la 19 pacienți). De menționat faptul, că la 8 copii li s-a prescris augmentină sau amoxicilină. La începutul tratamentului toți pacienții, atât din grupul experimental, cât și din cel martor, prezentau simptom-complexul specific (febră, respirație nazală dificilă, respirație dificilă, angină cu sau fără depuneri purulente, poliadenopatie, hepatomegalie, splenomegalie și semne hematologice specifice), caracteristice primo-infecției virale persistente (cu virusul Epstein-Barr mononucleoză infecțioasă) cu sindrom de hepatită mononucleozică. S-a înregistrat febră la 78 (92,8%) de bolnavi din grupul I, în primele trei zile de la apariția bolii manifestându-se la 29 (34,5%) de pacienți. Valorile maxime ale febrei (38°C - 39°C) au fost înregistrate la 34 (40,4%) de bolnavi, iar peste 39°C – la 44 (52,4%). Durata medie a febrei a fost de 7 zile, inclusiv între 4-7 zile – la 35 de bolnavi și între 8-14 zile – la 34, iar la 9 dintre pacienți febra a persistat peste 14 zile. La peste 2/3 (62-73,8%) din pacienții lotului I și la 66 (72,5%) din lotul II s-a constatat respirația nazală dificilă cu senzație de nas înfundat, respirație dificilă, voce nazonată. Pastozitatea feței cu edem palpebral, în unele cazuri cu edem periganglionar, a fost constatată în 28 (33,3%) de cazuri, odinofagie – în 67 (79,8%), dureri abdominale în 11 (13,1%) cazuri. La momentul internării în staționar, s-a depistat amigdalită purulentă la majoritatea pacienților atât din lotul I (72-85,7%), cât și din lotul II (80- 87,9%). Poliadenopatia cu mărirea ganglionilor limfatici cervicali anteriori și posteriori, submandibulari, axilari, inghinali, cubitali a fost prezentă la toți (100%) pacienții. Hepatomegalia a fost determinată la 82 (97,6%) de pacienți din lotul I și la 89 (97,8%) din lotul II. La majoritatea copiilor din lotul I, mărirea ficatului depășea rebordul costal drept cu 4 cm, inclusiv cu 2-3 cm – la 39 (46,4%) și cu 3-4 cm – la 19 (22,6%) pacienți. Hepatomegalie pronunțată, depistarea ficatului cu 4-5 cm sub rebordul costal s-a înregistrat la 14 (16,7%) pacienți, iar peste 5 cm – la 10 (11,9%). Splenomegalia a fost constatată la 63 (75,0%) de bolnavi din I lot, cu 1 cm sub rebordul costal stâng – la 16 (19,0%), cu 1-2 cm – la 14 (16,7%) și cu 2-3 cm – la 15 (17,8%) bolnavi. Splenomegalia evidentă a fost observată la 18 pacienți (cu 3-4 cm sub rebord la 11 (13,1%), cu 4-5 cm – la 4 (4,8%) și cu peste 5 cm – la 3 (3,6%). Semnele clinice caracteristice au fost prezente în egală măsură și în cazul copiilor din lotul II (Tabelul 5.1).

Tabelul 5.1 Semnele clinice prezente la pacienții cu pneumonie comunitară și infecție virală persistentă

Semne clinice	Grupul experimental		Grupul martor		p
	Abs.	%	Abs	%	
Febră	78	92,8	85	93	*
Odinofagie	67	79,8	64	70	*
Dureri abdominale	11	13,1	16	17	*
Respirația dificilă	62	73,8	66	72	*
Faringoamigdalită	72	85,7	80	87	*
Limfadenopatie generalizată	84	100,0	91	10	*
Hepatomegalie	82	97,6	89	97	*
Splenomegalie	63	75,0	70	76	*

*Notă: $p > 0.05$

La momentul spitalizării, hemoleucogramele se caracterizau prin prezența anemiei, cu o frecvență mai mare la copii din grupul experimental (34- 40,5%) decât la copii din grupul martor (28-30,8%). Leucocitoza a fost prezentă, în ambele grupe de studiu, cu aceeași frecvență (în grupul I – la 58,3%, în grupul II – la 56,0%). La prima investigație, limfocitoza și monocitoza depistate aveau aceeași frecvență ca și leucocitoza: la copii grupului I – în 58,3% din cazuri, la copii grupului II – în 50,5%. Limfocite atipice s-au constatat la 61,9% copii din lotul I de studiu și la 59,2% din lotul II. Nivelul limfocitelor atipice, în majoritatea cazurilor, la copiii grupului I a fost de 30-50% (41,6%), iar la copiii grupului II – (26,6%). Viteza de sedimentare a hematiilor, accelerată în ambele grupe, s-a înregistrat la același nivel (grupul I – la 76,2%, grupul II – la 73,6% din copii). Hipertransaminazemie, ca semn de citoliză hepatică cu nivelul crescut de ALT, a fost înregistrată la 100% din copiii ambelor grupe și de AST – la 83,3% din I grup și la 83,5% din grupul II. Valorile ALT între 49-100 UI/oră au fost determinate la 56 (66,7%) de bolnavi din grupul experimental, între 101-150 UI/ oră – la 14 (16,7%), între 151-250 UI/oră – la 9 (10,7%), peste 250 UI/oră – la 5 (5,9%) din pacienți. Nivelul bilirubinei a fost în limitele normei în toate cazurile. Toți copiii incluși în studiu (atât din grupul experimental, cât și din grupul martor) au beneficiat de tratament patogenetic și sindromal, administrându-li-se, după necesitate, antibiotice și tratament de detoxificare. În faza acută a bolii au fost indicate: repaus la pat, dietă bogată, dar echilibrată pentru menajarea ficatului. Zilnic, pe perioada spitalizării, și la o lună de catamneză, toți pacienții au fost monitorizați, cu aprecierea tuturor parametrilor clinici caracteristici sindromului mononucleozic și a posibilelor reacții adverse la administrarea preparatului. Evoluția bolii a fost benignă la toți pacienții. La momentul externării din staționar, hepatomegalia s-a păstrat în grupul experimental – la 50 (59,5%) de copii, iar în grupul martor – la 55 (60,4%). Către momentul externării, splenomegalia s-a observat la 32 (38,0%) de copii din I grup și la 33 (36,3%) din grupul II. Evaluarea comparativă a semnelor clinice de bază la copiii cu pneumonie comunitară cu mononucleoză infecțioasă cu Epstein-Barr virus cu sindrom de hepatită, care au primit tratament cu Pacovirină, precum și la pacienții care au primit tratament patogenetic, este prezentată în tabelul 5.2.

Tabelul 5.2 Evoluția comparativă a principalelor simptome și sindroame clinice la bolnavii cu pneumonie comunitară și infecție viral persistentă (lotul experimental – tratați cu Pacovirină și lotul martor – tratament de bază) până la tratament și la o lună după tratament

Nr.	Parametrii clinici/ numărul de pacienți	Lotul I (experimental) (n=84)				P	Lotul II (martor) (n=91)				P
		Până la tratament		După tratament (1 lună catamneză)			Până la tratament		Până la tratament		
		Abs.	M±ES	Abs.	M±ES		Abs.	M±ES	Abs.	M±ES	
1	Debut acut (cu febră, respirație dificilă etc.)	80	5,2±2,4	0	0	<0,001	87	5,6±2,2	0	0	<0,001
2	Amigdalită purulentă	72	5,7±4,1	0	0	<0,001	80	7,9±3,6	0	0	<0,001
3	Poliadenopatie generalizată	84	100	67	9,8±4,9	<0,001	91	100	83	1,2±3,1	<0,001
4	Hepatomegalie	82	7,6±1,7	8	0,5±10,3	<0,001	89	7,8±2,2	29	1,9±8,6	<0,001
5	Splenomegalie	63	5,0±5,4	4	0,8±10,7	<0,001	70	6,9±5,0	14	5,4±9,6	<0,001

La o lună din momentul externării din staționar, la bolnavii din lotul experimental, comparativ cu cei din lotul martor, s-a redus semnificativ hepatomegalia și splenomegalia. Dinamica sindromului toxic general manifestat prin febră și semne toxice generale (inapetență, somnolență, slăbiciuni generale), pe parcursul perioadei de supraveghere, nu s-a deosebit esențial la pacienții din grupul I și II. Datele obținute în grupul martor sunt mai modeste, totuși s-a depistat o diferență statistică semnificativă conform criteriilor clinice monitorizate în catamneză. Hepatomegalia (la o lună după externare) era prezentă la 8 (9,5%) pacienți din I grup, comparativ cu grupul II – la 29 (31,9%). Prezența splenomegaliei a fost determinată la 4 (4,8%) copii din grupul I și la 14 (15,4%) din grupul II. O dinamică pozitivă mai rapidă s-a observat în descreșterea nivelului ALT și AST în ser (tabelul 5.3). Valorile ALT la finele tratamentului au fost în limitele normei la 56 (66,7%) de pacienți din grupul experimental, comparativ cu 43 (47,2%) din grupul martor. Nivelul AST normal la momentul externării a fost constatat la 68 (80,9%) de copii din grupul I și la 56 (61,5%) din grupul II. Nu a fost înregistrată hiperbilirubinemie la niciun grup de copii din studiu.

Tabelul 5.3

Caracteristica indicilor biochimici la pacienții cu pneumonie comunitară și infecție virală persistentă cu sindrom de hepatită (lotul experimental – tratați cu Pacovirină și lotul martor – tratament de bază) până la și după tratament

Parametrul biochimic/termenul testării/numărul de pacienți		Grupa I (pacienți care au beneficiat de tratament cu Pacovirină)				Grupa II (pacienți care au beneficiat de tratament de bază)			
		norma		>norma		norma		>norma	
		Abs.	%	Abs.	%	Abs.	%	Abs.	%
ALT boln. (indicele) 0-49 mmol/l	Până la	0	0	84	100	0	0	91	100
	După tratament	56	66,7	28	33,3	43	47,2	48	52,8
	P	P<0,001		P<0,001		P<0,001		P<0,001	
AST boln. (indicele) 0-46 mmol/l	Până la	14	16,7	70	83,3	15	16,5	76	83,5
	După	68	80,9	16	19,1	56	61,5	35	38,5
	P	P<0,001		P<0,001		P<0,001		P<0,001	
Creșterea nivelului γ GTP (indicele) 35-100	Până la	78	92,8	6	7,2	89	97,8	2	2,2
	După	84	100	0	0	91	100	0	0
	P	P>0,05		P>0,05		P>0,05		P>0,05	

La momentul inițierii și finisării tratamentului cu Pacovirină, toți pacienții au fost supuși evaluării clinice și investigațiilor serologice cu determinarea markerilor specifici anti-EBV. Seroconversia markerilor infecției cu EBV în catamneză a fost depistată mai frecvent (56-66,7%) la copiii care au beneficiat de tratament cu Pacovirină, comparativ cu cei care au primit tratament de bază (39-42,8%).

Schimbările imunologice confirmă și explică dificultatea problemei, schimbările în statutul citokinelor proinflamatorii și inflamatorii confirmă necesitatea implicării programelor de recuperare; datele studiului efectului curativ al preparatului autohton Pacovirina subliniază raționamentul includerii acestuia în programele de recuperare a copiilor cu pneumonii și în asociere cu recurențele respiratorii; o altă problemă stringentă în tratamentul empiric al pneumoniilor este antibioticorezistența celor mai frecvenți agenți patogeni bacterieni care schimbă conduita clinică a pneumoniei comunitare la copii.

Concluziile generale și recomandările însumează concluziile teoretice și recomandările practice, care rezultă din constatările și argumentele fundamentate din punct de vedere științific menționate în cercetare.

În teză se soluționează problema științifică de studiere a particularităților mecanismelor patogenice imuno-metabolico-virale și de conduită medicală în pneumonia comunitară și recurențele respiratorii la copii.

CONCLUZII GENERALE:

1. Studiul integral retrospectiv epidemiologic longitudinal, analiza comparativă a incidenței prin pneumonii la copiii în Republica Moldova pe perioada anilor 1993 – 2012 atestă: o creștere a acestora la nivel general de la 121,0 până la 197,7 cazuri (la 10 mii); creșterea invalidității de la 9,1 până la 20,4, creșterea nașterilor premature de 7,5 ori, creșterea ratei afecțiunilor cronice prin exponentul de creștere al incidenței prin retard fizic și malnutriție de 1,57 ori formează o sursă sigură de risc morbid pediatric și prin pneumonii comunitare.
2. Situația medico-demografică generală precară: sporul natural zero sau negativ; creșterea ratei mortalității în populația economic activă (de la 445,3 la 456,2 la 100 mii); creșterea certă a îmbătrânirii populației (de la 13,1 la 15,3 la 10 mii) este un factor de risc de ordin general. Numărul de copii cu vârsta de până la 5 ani pe perioada analizată descrește (de la 8% la 5,44%), aceasta dovedește importanța profilaxiei și managementul în pneumonia comunitară.
3. Conform rezultatelor cercetărilor virusologice, care au un impact patogenic asupra particularităților clinice în pneumoniile comunitare la copii, a fost dovedit că din numărul total de examinați virusologic, 27,9%±1,34 reprezintă SARI cu prezența pneumoniei virale în 36%±1,70 la copiii de până la 5 ani, dintre care cu etiologia gripală - 15,4%±1,98, infecția respiratorie acută - 12,0%±1,79. Structura etiologică a pneumoniei comunitare virale este dominată de infecțiile respiratorii acute (19,2%±2,70), urmate de gripă (18,8%±2,68), monoinfecție (35,7%±3,28) și mixt infecție (2,3%±1,04).
4. Rezultatele evaluării particularităților antigenice ale tulpinilor de virusuri gripale izolate și identificate în Republica Moldova la copii în perioada nominalizată a pus în evidență similaritatea antigenică a acestor tulpini cu tulpinile vaccinale. Analiza particularităților genotipice a atestat apartenența tulpinilor de virus gripal A(H1N1)pdm la grupul genetic 6C, tulpinilor de virus gripal A(H3N2) – grupul genetic 3C.3 și a tulpinilor de virus gripal de tip B – grupurile genetice 2 și 3 – grupuri genetice frecvent întâlnite la nivel global.
5. Studiul conținutului aminoacizilor și derivaților lor în serul sangvin al copiilor cu PC și PC și infecție virală persistentă relevă modificări semnificative statistic, care atestă diminuarea majorității aminoacizilor codogeni și a celor indispensabili și semidispensabili, creșterea conținutului de amoniac și diminuarea celui de uree și dezechilibrul compușilor biologic activi – derivați ai aminoacizilor (homocisteinei, taurinei, ac. gama-aminoabutaric, alfa-aminoadipic și alfa-aminobutaric). Fenomenele identificate demonstrează dereglarea semnificativă a metabolismului azotat, ce poate avea repercusiuni asupra întregului organism prin afectarea sintezei proteinelor, enzimelor și reglatorilor sistemici și locali.
6. Agentul etiologic predominant izolat din biosubstratele prelevate de la copiii cu pneumonii bacteriene comunitare a fost *St. pneumoniae* și *H. influenza* - la peste 50%. Rezultatele testării sensibilității antibacteriene a tulpinilor de *St.pneumoniae* indică o rezistență la cefalosporinele din

generația a IV-a (cefepim – 59,3%) și cefalosporinele din generația a III-a (ceftazidim – 45,3%), în schimb, majoritatea tulpinilor s-au dovedit a fi sensibile la imipenem (97,0%), rifampicină (85,0%), ofloxacină (84,7%), gentamicină (76,9%). *H. influenzae* demonstrează rezistență la aztreonam (92,1%), cotrimoxazol (62,8%), preparatul combinat amoxicilină-clavulanat (58,5%), eritromicină (57,4%). Sensibilitatea a fost dovedită la gentamicină (98,3%), ciprofloxacina (92,8%), ofloxacină (90,9%), tetraciclină (90,8%) și cloramfenicol (87,1%).

7. Factorii de risc ce determină evoluția severă a pneumoniei comunitare la copii este infecția virală persistentă acută (61,3%), anamneza familială CMV pozitivă (43,07%), factorii de risc prepartum (eminență de avort, anemie, gestoza, manifestări alergice, infecții genitourinare) se impun a fi clasăți ca markeri clinici de diagnostic în suspectarea severității pneumoniei comunitare. Pneumonia comunitară în asociere cu infecția virală persistentă (după anamneză și/sau date de laborator) determină severitatea maladiei ($35,48 \pm 1,4\%$, ($p < 0,05$)), durata bolii (mai mult de 1 lună) și prezența complicațiilor ($83,8 \pm 2,35\%$ ($p < 0,005$)) la acești copii.
8. Cele mai frecvente comorbidități în pneumonia comunitară asociată cu infecția virală persistentă sunt maladiile alergice (faza acută – 25,8% ($p < 0,01$), faza latentă – 18,18% ($p < 0,01$)), timomegalia (faza acută – 9,67% ($p < 0,05$), faza latentă – 13,6% ($p < 0,05$)), maladii ale sistemului nervos (faza acută – 12,9% ($p < 0,05$), faza latentă – 25% ($p < 0,05$)), hepatita toxică (faza acută – 64,51% ($p < 0,01$), faza latentă – 84,09% ($p < 0,01$)) și dereglările de nutriție (faza acută – 9,67% ($p < 0,05$), faza latentă – 15,9% ($p < 0,05$), lotul control – 3,22% ($p < 0,05$)).
9. Varietatea complicațiilor pulmonare din studiu: bronșita obstructivă (lotul I – 61,29% ($p < 0,01$), lotul II – 63,63% ($p < 0,01$), lotul III – 45,4% ($p < 0,01$)), sindrom toxico-infecțios (lotul I – 39,70% ($p < 0,01$), lotul II – 34,40% ($p < 0,01$), lotul III – 19,35% ($p < 0,01$)), pleurizie (lotul II – 8,73% ($p < 0,01$), lotul III – 9,74% ($p < 0,01$)), dar atelectazia prezentă doar în lotul II.
10. În toate loturile din studiu este prezentă hipogamaglobulinemia IgA semnificativă: lotul I – $83,33 \pm 2,7\%$, ($p < 0,05$), lotul II – $93,33 \pm 3,6\%$, ($p < 0,01$), ceea ce se explică prin impactul supresiv al infecției virale persistente asupra sistemului imun, în lotul control nivelul imunoglobulinei IgA este crescut în 1/5 cazuri.
11. Caracteristica clinico-imunologică a pneumoniei comunitare și în asociere cu recurențele respiratorii conturează afectarea sistemului T-celulelor și subpopulațiilor, diminuarea raportului dintre CD4/CD8, supresia citochinelor (IL2, IL4, IL6, IL8), micșorarea nivelului interferonic, accentuând FNT, astfel dezechilibrează sistemul imun de apărare în maturizare și dezvoltare, care necesită recuperare imunologică.

În teză se soluționează problema științifică de studiere a particularităților mecanismelor patogene imuno-metabolico-virale și de conduită medicală în pneumonia comunitară și recurențele respiratorii la copii.

RECOMANDĂRI PRACTICE:

1. În pneumonia comunitară la copilul cu risc pediatric și recurență respiratorie în anamneză, se recomandă a evalua statutul imunologic la etapa primară: T-limfocite, B-limfocite, imunoglobulinele claselor A, M, G, E total, complecșii imuno-circulanți (CIC) și excluderea posibilei infecții virale persistente ca factor de risc în dezechilibrul imunologic.
2. Pentru identificarea și evaluarea mai exactă a dezechilibrului imun, în pneumonia comunitară și recurențele respiratorii se recomandă a efectua examinarea mai profundă a sistemului imun prin Imunofenotipare limfocitară (CD19, CD3, CD4, CD8, CD5, CD16, CD HLA DR, indicele imunoreglatoare(CD4/CD8, CD4/CD8/CD3)), concretizarea infecției virale persistente prin examinarea ADN-ului și a ARN-ului viral (CMV, HSV ½) și examinarea metabolismului proteic.
3. Îmbunătățirea diagnosticului și supravegherii pneumoniei comunitare sunt recomandate conform algoritmului de diagnostic clinic și managementul pneumoniei și recurențelor respiratorii în pneumonia comunitară la copii (anexa 1 și 2).
4. Monitorizarea pneumoniei virale cu SARI și valorificarea sistemului de supraveghere clinico-epidemiologică și virusologică la gripă, IRVA și SARI de tip santinelă (racordat la exigențele OMS, ECDC și CDC) de-l menținut prin aplicarea algoritmului de investigații în evaluarea particularităților antigenice, genotipice și fenotipice ale virusurilor gripale din coctailul vaccinal în profilaxie și tratament.
5. În optimizarea utilizării antibioticelor existente și impactul social al fenomenului de rezistență multiplă a tulpinelor bacteriene se recomandă utilizarea antibioticogramelor germenilor patogeni conform legislației în vigoare [218], datelor locale de sensibilitate/rezistență și tratamentul în trepte a pneumoniei comunitare.
6. În ajustarea dezechilibrului imun (diminuarea compartimentului T-limfocitelor, disimunoglobulinemiilor, creșterea interleuchinelor proinflamatorii și inflamatorii) se recomandă includerea programelor de recuperare clinico-imunologice și prin utilizarea Pacovirinei.

BIBLIOGRAFIE:

1. Michael Harris, Julia Clark, Nicky Coote, Penny Fletcher, Anthony Harnden, Michael McKean, Anne Thomson. Community Acquired Pneumonia in Children Guideline Group On behalf of the British Thoracic Society Standards of Care Committee. British Thoracic Society guidelines for the management of community acquired Pneumonia in children: update 2011; 26 p.
2. Pneumonia and Diarrhea Progress Report 2013, International Vaccine Access Center (IVAC), Johns Hopkins Bloomberg School of Public Health, 12 p.
3. Ending Preventable Child Deaths from Pneumonia and Diarrhea by 2025 The integrated Global Action Plan for Pneumonia and Diarrhea (GAPPD), World Health Organization/The United Nations Children's Fund (UNICEF) 2014, 61 p.
4. ANUARUL STATISTIC AL REPUBLICII MOLDOVA, Ministerul Sănătății, Biroul Național de Statistică al Republicii Moldova, 1993-2014.
5. Amir J., Harel L., Smetana Z. et al. The natural history of primary herpes simplex type 1 gingivostomatitis in children. *Pediatr Dermatology*, 1999, 16(4), 259-263.
6. Agarwal G., Awasthi S., Kabra S., Kaul A., Singhi S., Walter S. D.; ISCAP Study Grup. Three day versus five day treatment with amoxicillin for non-severe pneumonia in young children: a multicentre randomised controlled trial // *BMJ*.2004;3 28 (7447): 1066.
7. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Interim Recommendations for Clinical Use of Influenza Diagnostic Tests During the 2009-2010 Influenza Season, 2009. <http://www.cdc.gov/flu/professionals/diagnosis/labrole.htm> (vizitat 25.05.2010).
8. Cevey-Macherel M., Galetto-Lacour A., Gervaix A., et al. Etiology of community-acquired pneumonia in hospitalised children based on WHO clinical guidelines. *Eur J Pediatr* 2009;168:1429-36.
9. Senstad AC, Suren P, Brauteset L, et al. Community-acquired pneumonia (CAP) in children in Oslo, Norway. *Acta Paediatr* 2009;98:332e6.
10. Weigl JA, Puppe W, Belke O, et al. Population-based incidence of severe pneumonia in children in Kiel, Germany. *Klin Padiatr* 2005;217:21-29.
11. Lim WS, Baudouin SV, George RC, et al. BTS guidelines for the management of community acquired pneumonia in adults: update 2009. *Thorax* 2009;64(Suppl 3): iii55.
12. Esposito Susanna et al. Viral shedding in children infected by pandemic A/H1N1/2009 influenza virus. In: *Virology Journal* 2011, Vol. 8, no. 349.
13. Svetlana Șciuca Esențialul în imunologia copilului. Chișinău, 2009, Tipografia Centrală, 400p.
14. Svetlana Șciuca Bronhopatii recurente și comice la copii. Chișinău, 2002, Tipografia Centrală, 328 p.
15. Ramakrishnan M.A. et al. The Feasibility of Using High Resolution Genome Sequencing of Influenza A Viruses to Detect Mixed Infections and Quasispecies. In: *PLoS ONE*, 2009, 4 (9):
16. Cojocaru R., Spinu C, Eder V., et al. Strengthening of the surveillance system for influenza, ARI and SARI in the Republic of Moldova. In: *Options for the Control of Influenza*, Cape Town, South Africa, 5-10 September 2013, Abstract LBA-P2-017, p. 643.
17. Spinu C, Scoferta P., Eder V. et al. Evaluation of the influenza, acute respiratory infections and severe acute respiratory infections by the surveillance system in the Republic of Moldova. In: *Curierul Medical*, ISSN 1857-0666, October 2013, Vol. 56, No. 5, p. 133-137.
18. Spînu, C. Spinu, V. Pântea, T. Holban, Donos A. ș.a. Actualități în tratamentul și profilaxia infecțiilor virale. Monografie, Chișinău 2012, „Tipogr. Sirius”, SRL, 128 p.

19. Spînu C, Scoferta P., Eder V., Donos A., et al. Gripa, infecțiile respiratorii virale acute și infecțiile respiratorii acute severe în Republica Moldova, sezonul 2013-2014: măsuri de control și răspuns. Sănătate Publică, Economie și Management în Medicină, Materialele Conferinței Centrul de Sănătate Publică din Municipiul Chișinău - 70 de ani la straja sănătății, nr. 6 (57), 2014, p. 57-61.
20. Spînu C, Eder V., Scoferts P., Donos A., et al. Phenotypic and genotypic significance of influenza viruses identified in the Republic of Moldova. Poster. 4th International Influenza Meeting, Muenster, Germany, 21-23 September, 2014, P98, p. 145.
21. Spînu C, Eder V., Scoferta P., Donos A., et al. Clinical and epidemiological importance of genotypic and phenotypic characteristic of influenza viruses identified in the Republic of Moldova. In: Bacteriologia, Virusologia, Parazitologia și Epidemiologia. A VH-a Conferință Națională de Microbiologic și Epidemiologie, 2014. vol. 59, nr. 3-4, p.31.
22. Esposito S, Bosis S, Faelli N, et al. Role of atypical bacteria and azithromycin therapy for children with recurrent respiratory tract infections. *Pediatr Infect Dis J* 2005;24:438e44.
23. Bălgrădean Mihaela, Infecții severe în patologia pediatrică, Editura Universitară Carol Davila, București, 2013, 443 p.
24. Kiseliiov O.I. et al. Rolul limfokinelor în răspunsul imun în infecția respirator-virală. *Revista Microbiologia*, 2002, Nr. 3, p. 84-92
25. Lewis D.E., Harriman G.R., Blutt S.E. Organization of the immune system. Chapter 2 in book: *Clinical immunology: Principles and Practice*. Third edition. Written by Rich R.R. 2008. P.17-38
26. Chicha L., Jarrossay D., Manz M.G. Clonal type I interferon-producing and dendritic cell precursors are contained in both human lymphoid and myeloid progenitor populations. *J Exp Med* 2004; 200: 1519-151524.
27. Wolf D.G., Greenberg D., Shemer-Avni Y. et al. Association of human metapneumovirus with radiologically diagnosed community-acquired alveolar pneumonia in young children. *J Pediatr* 2010;156:115-20.
28. Донос А. А. Эпидемиологическая оценка младенческой смертности при внебольничной пневмонии у детей в возрасте до 5 лет в Республике Молдова. В: Пульмонология детского возраста: проблемы и решения, под редакцией Мизерницкий Ю.Л., Царегородцев А.Д. Выпуск 11, М.: ИД «Медпрактика-М», 2011. — 312 с.
29. Мизерницкий Ю.Л., Миненкова Т.А., Цыпленкова С.Э., Сорокина Е.В., Ружицкая Е.А., Окунева Т.С., Котов В.С. Клинико-иммунологические особенности аллергических бронхолегочных заболеваний у детей с грибковой сенсибилизацией. *Российский вестник перинатологии и педиатрии*, 2012 -N 1 -С.90-96.
30. Donos A. Spînu C. Efectul „asaltului și afecțiunile respiratorii recurente la copii. Chișinău, 2015, 288 p.
31. Donos A. Pneumonia comunitară. Ghid practic. Chișinău. 2015, 108 p.
32. Gause W.C., Wyn T.A., Allen J.E. Type 2 immunity and wound healing: evolutionary refinement of adaptive immunity by helminths. *Nature Reviews Immunology* 13, 607-614 (2013).
33. Rudic V. Bior: studii biomedicale și clinice. Chișinău, 2007, 376 p.
34. Nicola Principi, Susanna Esposito. Management of severe community-acquired pneumonia of children in developing and developed countries. *Thorax* 2011; 66:815e822.
35. Зинченко А.И., Паруль Д.А. Основы молекулярной биологии вирусов и антивирусной терапии. Минск, 2005.
36. Макарова З.С., Голубева Л.С. Оздоровление и реабилитация часто болеющих детей. Москва, 2004.

37. Botella-Carretero J., Prados A., Manzano L. et al. The effects of thyroid hormones on circulating markers of cell-mediated immune response, as studied in patients with differentiated thyroid carcinoma before and during thyroxine withdrawal. *Eur J Endocrinol.* 2005. Vol. 153(5). P. 223
38. Tregoning J., Schwarze J. Respiratory viral infections in infants: causes, clinical symptoms, virology, and immunology // *Clin. Microbiol. Rev.* 2010. Vol. 23(1). P. 74-98.
39. Романова С. В. и др. Нарушения детоксицирующей функции печени и их коррекция при хроническом гепатите В у детей // *Сибирский журнал гастроэнтерологии и гепатологии.* 2001. № 12, 13. 191.,
40. Е. А. Жукова, Е. И. Шабунина, С. В. Романова, М. В. Грошовкина, Л. В. Коркоташвили, Т. А. Видманова, Особенности метаболизма эндотоксинов у детей с хроническими вирусными гепатитами и возможности терапии, 2014
41. В.П. Шано, Е.А. Кучер. Синдром эндогенной интоксикации, Донецкий национальный медицинский университет имени М. Горького, 2011
42. Молчанова Л.В., Мороз В.В. Молекулярные аспекты полиорганной недостаточности: молекулы адгезии // *Реаниматология и анестезиология.* — 1999. — №2. — С. 10-16.
43. Захарова И.Н. Последствия неправильного вскармливания детей /И.Н. Захарова, Е.В. Лыкина// *Вопр. соврем. педиатрии.* 2007. №1. - С. 4046.
44. Ефимова Ю.В. Изменение белкового статуса у детей раннего возраста с различной патологией, возможности коррекции с помощью лечебного питания: автореф. дис. . канд. мед. наук / Ю.В. Ефимова; Са-рат. гос. мед. ун-т. Саратов, 2006. - 26 с.
45. Донос А. А, Гараева С.Н., Леорда А.Н., Профиль свободных аминокислот в сыворотке крови как показатель иммунного статуса часто болеющих детей и детей с острой пневмонией, *Журнал Евразийский Союз Ученых (ЕСУ)* 12 (21), 2015
46. Ярилин А.А, Шарова Н.И., Алексеев Л.П., Бурменская О.В., Литвина М.М., Трофимов Д.Ю., Ярцев М.Н., Донецкова А.Д., Регуляторные т-клетки при аллергии у детей, *Медицинская иммунология*, 2008.-N 2.-С.159-166.
47. Ярцев М.Н., Яковлева К.П., Плахтиенко М.В., Иммунная недостаточность и часто болеющие дети, *Педиатрия*, 2006.-N 1.-С.13-18
48. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Influenza Symptoms and the Role of Laboratory Diagnostics, 2011. <http://www.cdc.gov/flu/professionals/diagnosis/labrole.htm>
49. Заплатников А.Л. Клинико-патогенетическое обоснование иммунотерапии и иммунопрофилактики вирусных и бактериальных инфекций у детей. Автореферат дисс. доктора мед. наук. Москва, 2003.
50. Neuraminidase Inhibitor Susceptibility Network (NISN). An Overview of Antiviral Drug Resistance. Data presented at Options for the Control of Influenza VII. Hong Kong, September 2010.
51. Arellano-Galindo J. et al. Point Mutations and Antiviral Drug Resistance. 2012 www.intechopen.com/pdfs/33172/InTech_Point_mutations_and_antiviral_drug_resistance.
52. Eder V. Caracteristica antigenică și genotipică a virusurilor gripale identificate în perioadele prepandemică, pandemică și postpandemică în Republica Moldova. în: *Curierul Medical*, ISSN 1857-0666, April 2014, Voi. 57, No. 2, p. 50-59
53. WHO Influenza Center. Report prepared for the WHO annual consultation on the composition of the influenza vaccine for the Southern Hemisphere 2014. September 2013. MRC National Institute for Medical Research.

LISTA LUCRĂRILOR PUBLICATE LA TEMA TEZEI

Monografii

1. **Donos Ala.** Pneumonia comunitară și afecțiunile respiratorii recurente la copii. Chișinău : CEP "Medicina", 2015, 288 p. ISBN 978-9975-62-388-9.
2. Spînu Ig., Spînu C, **Donos A.** ș.a. Actualități în tratamentul și profilaxia infecțiilor virale. Chișinău; Tipografia Sirius, 2012. 128 p. ISBN 978-9975-57-023-7.

Articole în reviste științifice internaționale cotate SCOPUS

3. **Donos A.** Recurent acute respiratory disease of children under 5 years with herpes virus infection: clinical immune-logical aspects in community acquired pneumonia. In: ARCHIVES of the Balkan medical Union, Volume 48, number 3-Supplement, September 2013, p. 346-348, Celsius Publishing House ISSN 0041-6940, Index in: EMBASE/ Experta Medica, Chemical Abstracts, **SCOPUS**.
4. **Donos A.** La pneumonie communautaire en association avec Γ infection herpétique -probleme actuel dans l'activité médicale. Dans: ARCHIVES of the Balkan medical Union, Volume 48, number 3-Supplement, September 2013, p. 352-354, Celsius Publishing House ISSN 0041-6940, Index in: EMBASE/ Experta Medica, Chemical Abstracts, **SCOPUS**.

Articole în reviste științifice din Registrul Național al revistelor de profil, cu indicarea categoriei B și C

5. Mătrăgună N., **Donos A.** Aspecte paraclinice ale sistemului cardiovascular la copii cu alterări ale sistemului respirator. în: Buletinul Academiei de Științe a Moldovei. Științe Medicale. Chișinău. 2007, nr.1 (3), p.112-116.
6. **Donos A.** Țurcan T., Gangur L. ș.a. Caracteristica clinico-imunologică a infecției respiratorii acute la copilul sub 5 ani. Materialele Congresului III al Medicilor de Familie din Republica Moldova. în: Curierul Medical. Chișinău, 2012 nr.3 (327), p.154-156. ISSN 1875- 0666.
7. N. Revenco, A. **Donos**, S. Știuca. Pneumonia comunitară în asociere cu infecția herpetică la copil. Materialele Congresului V al Societății Pediatriilor CSI și Congresului VI al Pediatriilor și Neonatologilor din Republica Moldova. In: Buletinul de Perinatologie. Chișinău, 2013, nr. 2 (58-359), p. 38-42. ISSN 1810-5289.
8. Cervinschi [., Bobu A., Dragan T., Știuca S., Selevestru R., **Donos A.** Imunitatea umorală în pneumoniile comunitare asociate cu manifestări bronhoobstructive la copii, în: Anale științifice ale USMF „Nicolae Testemițanu”. Chișinău, 2013, vol.5, p. 258-261. Categoria C.
9. Spînu C. , Scoferța P., Eder V., Cojocaru R., Spînu L, Gostev I. , **Donos A.** Gripa, infecțiile respiratorii virale acute și infecțiile respiratorii acute severe în Republica Moldova, sezonul 2013-2014: măsuri de control și răspuns. Materiale ale conferinței științifico-practice cu participare internațională: „Centrul de Sănătate Publică din municipiul Chișinău - 70 de ani la straja sănătății”. în: Sănătate Publică, Economie și Management în Medicină. Chișinău, 2014, nr. 6(57), p. 57 - 61. ISSN 1729-8687.
10. Spînu C, Isac M., Sajen O., Guriev V., Spînu Ig., Scoferța P., **Donos A.**, Cristalov P. Evaluarea efectului imunomodulator al Pacovirinei la femeile vaccinate contra hepatitei virale B. în: Curierul Medical. Chișinău, 2014, nr.3(57), p. 17-21. ISSN 1821-0666.
11. **Donos A.** Mecanismele Imunologice în recurențele respiratorii acute la copii. în: Sănătate Publică, Economie și Management în Medicină. Chișinău, 2015, nr. 6(63), p. 60-65. ISSN 1729-86.
12. Spînu C, Spînu Ig. , Bîrca L., Cornilov S., Sajen O., **Donos A.** ș.a. Abordări originale în tratamentul mononucleozei infecțioase la copii. în: INTELLECTUS. Chișinău, 2015, nr. 2, p. 90-95. ISSN 1810-7079.

Articole în culegeri științifice internaționale:

13. **Донос А.** Эпидемиологическая оценка младенческой смертности при внебольничной пневмонии у детей в возрасте до 5 лет в Республике Молдова. В: Пульмонология детского возраста: проблемы и решения, под ред. Ю. Л. Мизерницкого и А.Д. Царигородцева. Москва: изд. „Медпрактика -М" , 2011, с.159-161. ISBN 978-973-163-127-1.
14. **Donos A.** Impactul imun al comorbidităților și afecțiunilor concomitente în pneumonia comunitară la copilul mic. în: Materialele conferinței naționale de pediatrie: „Urgențe în pediatrie. Boli cronice în pediatrie". București , România, 2014, p. 92-93. ISBN 978-973-162-126-5.
15. **Донос А.** Особенности содержания свободных аминокислот в сыворотке крови часто болеющих детей и детей с пневмонией. В: Пульмонология детского возраста: проблемы и решения. Москва: Изд. "Медпрактика-М.", 2015, с. 164-178. ISBN 978-5-98803-351-6.

Materiale la forurile științifice internaționale (peste hotare)

16. **Donos A., Revenco N., Știuca S. ș.a.** Pneumonia Comunitară în asociere cu infecția herpetică - problemă actuală în activitatea medicală. Materialele conferinței naționale de pediatrie: „Urgențe în pediatrie. Boli cronice în pediatrie". București, România , 2013, p. 102-104. ISBN 978-973-162-115-9.
17. **Donos A., Ghidirim V., Ciornî E.** Aspecte clinice și de tratament la sugarii cu pneumoni. în: Materialele Conferinței Științifice Anuale a USMF "Nicolae Testemițanu". Chișinău, 1995. p. 221-223.

Teze la forurile științifice internaționale (peste hotare)

18. **Donos A.** Clinica land Immunological Characteristics of Récurrent Respiratory Infections in Children with the Herpes Virus as a Risk Factor. In: Materialele Congresului Academiei Europene de Pediatrie. Lyon, Franța, 2013, p.1.
19. **Donos A.** Risk Factors in Manifestation of Community - acquired Pneumonia Associated with Cytomegaloviral Infection in Children. In: Materialele Congresului Academiei Europene de Pediatrie. Lyon, Franța, 2013. p. 2.
20. **Spînu C, Eder V, Scoferța P., Cojocaru R., Guriev V., Donos A.** Phenotypic and Genotypic Significance of Influenza Viruses Identified in the Republic of Moldova. In: Third isirv-Antiviral Group Conférence. "Influenza and Other Respiratory Virus Infections: Advances in Clinica) Management". Tokyo, Japan , 2014, p. 57.
21. **Spînu C, Eder V, Scoferța P., Cojocaru R., Donos A., Gostev I.** Influenza, ARI and SARI epidemiological surveillance System in the Republic of Moldova in 2013-2014 season, control and response measures. Poster. In: Materialele Consfătuirii regionale anuale OMS și ECDC, Copenhaga, 2014, p. 34.
22. **Spînu C, Eder V., Scoferța P., Spînu Ig., Cojocaru R., Donos A. ș.a.** Clinica land epidemiological importance of genotypic and phenotypic chatactestic of influenza viruses identified in the Republic of Moldova. Materialele celei dea VII-a Conferință națională de microbiologie și epidemiologie: "Provocări actuale în diagnosticul și epidemiologia bolilor transmisibile și netransmisibile cu impact asupra sănătății publice". în: Bacteriologia, Virusologia, Parazitologia, Epidemiologia. Volum de rezumate. București, România, 2014, voi. 59 (3-4), p. 31. ISSN: 1220-3696.
23. **Donos A., Spînu C, Spînu Ig., ș.a.** Statutul și impactul imun al comorbidităților și afecțiunilor concomitente în pneumonia comunitară la copii. Materialele celei dea VII-a Conferință națională de microbiologie și epidemiologie: "Provocări actuale în diagnosticul și epidemiologia bolilor transmisibile și netransmisibile cu impact asupra sănătății publice". în: Bacteriologia, Virusologia, Parazitologia, Epidemiologia. Volum de rezumate. București, România, 2014, voi. 59, p.65.

ISSNT220-3696.

24. Spînu C, Isac M., Scoferța P., Guriev V., Spînu Ig., Sajen O., **Donos A.** ș.a. Immunomodulatory effect of Pacovirin in Women Vaccinated Against Hepatitis B.
Materialele celei dea VII-a Conferință națională de microbiologic și epidemiologie: "Provocări actuale în diagnosticul și epidemiologia bolilor transmisibile și netransmisibile cu impact asupra sănătății publice". In: Bacteriologia, Virusologia, Parazitologia. Epidemiologia .Volum de rezumate. București, România, 2014, voi. 59, p.71. ISSN: 1220-3696.
23. Spînu C, Eder V., Scoferța P., Cojocaru R., Spînu Ig., **Donos A.** Phenotyp and genotyp sinificance of influenza viruses identified in the Republic of Moldova. In: 4th International INFLUENZA Meeting September 21-23, Muenster, Germany, 2014, poster 98, p. 145.
24. Spînu C, Eder V., Cojocaru R., Scoferța P., Spînu Ig., **Donos A.**, Gostev I. Influenza, ARI and SARI Epidemiological Surveillance System in the Republic of Moldova in 2013-2014 season Control and Response Measures. Poster.OMS Joint Annual European Influenza Surveillance Meeting, Viena, Austria, 2014, p. 45.
25. **Donos A.**, Țurcan T. Indicii clinico-imunologici la copii cu infecții respiratorii recurente. în: Materialele Congresului IV al Pediatriilor Țărilor CSI „Copilul și societatea: probleme de sănătate, creștere și alimentație”. Lvov, Ucraina, 2012, p. 365.
26. **Donos A.**, Țurcan T., Gangur L. Particularitățile imunomodulatoare la copii până la 5 ani cu afecțiuni respiratorii recurente. în: Materialele Congresului IV al Pediatriilor Țărilor CSI „Copilul și societatea: probleme de sănătate, creștere și alimentație”. Lvov, Ucraina 2012, p. 103.
27. Țurcan T., Revenco N., **Donos A.** Posibile relații dintre infecțiile respiratorii acute și infecțiile herpetice, conexiune cu imunitatea. în: Materialele Congresului național de pediatrie cu participare internațională, București, România, 2011, poster, p.72.
28. **Donos A.** Caracteristica dereglărilor imunologice în afecțiunile respiratorii la copilul sub 5 ani în asociere cu infecția viral persistentă. In: The 2th Global Congress for -Consensus in Pediatrics&Child Health, Mosca, Russia, 2012, E-poster, p. 133
29. **Donos A.** Community-Acquard Pneumonia at Frequently Children the Age of 5 Years with Presence of Fond and Visual Diseases. In: The 2th Global Congress for -Consensus in Pediatrics&Child Health, Mosca, Russia, 2012, E-poster 60, p. 192.

Teze la forurile internaționale în republică

30. Țurcan T., **Donos A.** Immunological indicators in children with arf co-associated with herpes infection. Materialele Congresului V a Congresului Societății Pediatriilor CSI și Congresul VI a Pediatriilor și Neunatologilor din Republica Moldova. în: Buletin de Perinatologie. Chișinău, 2013, nr.2(58)-3(59), p. 223. ISSN 1810-5289.
31. **Donos A.** ș.a. Внебольничная пневмония на фоне персистирующей вирусной инфекции у детей. Materialele Congresului V a Congresului Societății Pediatriilor CSI și Congresul VI a Pediatriilor și Neunatologilor din Republica Moldova. în: Buletin de Perinatologie. Chișinău, 2013, nr.2(58)-3(59), p. 249. ISSN 1810-5289.
32. **Donos A.** ș.a. The opportunitz of persistent viral infection in clinical and immunological manifestation of comunity-acquired pneumonia. In: 5th Internațional medical Congress for Students and Zoung Doctors MedEspera, p.50. ISBN 978-9975-56-160-0.
33. **Donos A.**,Cojocaru N.,Afanasiev D. Clinical and evolutive recualiaritis at the astma and frequent ill children. In: 4 th International Medical Congress of Students and Young Doctors, MedEspera. Chișinaău, 2012, p.1 33. ISBN 978-9975-56-160-0.

Teze la forurile științifice naționale cu participare internațională

36. **Donos A.** The clinica land immunological teatures of obstructive brochitis în children under five years of age. Matrialele congresului II al medicilor de familie cu participare internațională. în: Curierul Medical. Chișinău. 2011, nr. 3 (327), p. 398. ISSN 1875-0666.

Teze la foruril științifice naționale

37. **Donos A.** The clinicaland immunological features of obstructive bronchitis in children under five years of age. Materialele congresului III al medicilor de familie din Republica Moldova. în: Curierul Medical. Chișinău, 2012, nr. 3(327), p. 154-156. ISSN 1875-0666. Categoria **B**.

Studii științifice, ediții documentare

38. Геппе Н.А., Волков И.К., Козлова Л.В., Малахов А.Б., Манеров Ф.К., Мизерницкий Ю.Л., **Донос А. А.** и др. Внебольничная пневмония у детей. Клинические рекомендации. Научное издание. Федерация педиатров стран СНГ. Распространённость, диагностика, лечение и профилактика. Научно-практическая программа. Федерация педиатров стран СНГ, Москва, Россия, 2012, 63 стр., ISBN 978-5-9988-0086-3.

39. Ghepe N.A., Rozinova N.N., Volcov I.K., Mizernițhii I.N., **Donos A.** ș.a. Pneumonia comunitară la copii și adolescenți. Principii contemporane de diagnostic și tratament. Moscova, Rusia, 2010, 41 p.

40. Геппе Н.А., Волков И.К., Козлова Л.В., Малахов А.Б., Манеров Ф.К., Мизерницкий Ю.Л., **Донос А.А.** и др. Внебольничная пневмония у детей. Распространённость, диагностика, лечение и профилактика. Научно-практическая программа. Федерация педиатров стран СНГ. Москва, Россия, 2011, 64 с. ISBN 978-5-392-02533-6.

41. Burduniuc O., Cojocar R., Gheorghita S., **Donos A.**, Roșcin I. Antibioticorezistența - cum poate fi prevenită? Print-Caro, Chișinău, 2013, 10 p. ISBN 978-9975-56-099-3.

42. Геппе Н.А., Розина Н.Н., Волков И.К., Козлова Л.В., Малахов А.Б., Манеров Ф.К., Мизерницкий Ю.Л., **Донос А.А.** и др. Внебольничная пневмония у детей. Клинические рекомендации. Москва, Оригинал - макет, 2015, 64 с. ISBN 978-5-990-66034-2.

Brevete de invenții, patente, certificate de înregistrare, materiale la saloanele de invenții

43. Spînu C, Scoferța P., Spînu Ig., Eder V., **Donos A.** Brevet de invenții MD nr.782.2014-06-30 Metodă de vaccinare contra gripei.

44. Spînu C, Spînu Ig., Guriev V., Bîrcă L., Scoferța P., **Donos A.**, ș.a. Brevet de invenții MD nr. 8275 din 2015.11.26. Metoda de tratament a infecției cu Herpes Simplex Virus (HSV 1/2).

45. Spînu C, Bîrca L., Spînu Ig., Sajen O., **Donos A.**, ș.a. Metoda de tratament al mononucleozei infecțioase la copii.

46. Spînu C, Scoferța P., Spînu Ig., Eder V., Gostev I., **Donos A.** Metodă de vaccinare contra gripei. Catalogul Oficial al XVII-a expoziție internațională de cercetare, inovare și transfer tehnologic INVENTICA-2014, Iași, România, 2014, p.545-546. Editura PERFORMANTCA. ISSN: 1844-7880.

47. Spînu C, Bîrca L., Spînu Ig., Sajen O., **Donos A.**, ș.a. Metoda de tratament al mononucleozei infecțioase la copii.

48. Spînu C, Bîrca L., Spînu Ig., Sjen O., **Donos A.** ș.a. Metodă de tratament al mononucleozei infecțioase la copii. Catalogul Oficial al XVII-a expoziție internațională de cercetare, inovare și

transfer tehnologic INVENTICA-2014. Editura PERFORMANTCA. Iași, România, 2014, p.544-545. ISSN: 1844-7880.

49. Spînu C, Bîrca L., Spînu Ig., Cornilov S., Juravleov T., Sajin O., **Donos A.**, Apostol M. Method of treatment of enteroviral meningitis in children. Depozit nr. S 2014 0091 din 18.062014. Salonul internațional al cercetării, inovării și invenției PRO INVENT, ediția a XIII-a, Cluj-Napoca, România. 2015. Editura U.T.Press. p.27-28. ISBN 978-606-737-048-5.
50. Spînu C, Spînu Ig., Guriev V., Bîrca L., Scoferța P., **Donos A.** ș.a. Method of Herpes Simplex Virus (HSV 1/2) treatment. Depozit nr. S 2015 din 27.01.2015, Salonul Internațional al Cercetării, Inovării și Invenției PRO INVENT Ediția a XIII-a, Cluj-Napoca, România, 2015. Editura U.T. Press. p. 28-29. ISBN 978-606-737-048-5.
51. Spînu C, Scoferța P., Spînu Ig., Eder V., Gostev Ig., **Donos A.** Metod of vaccination against influenza. Brevet de invenție nr. 782 Y , 2013. Salonul internațional al cercetării, inovării și invenției PRO INVENT. Ediția a XIII-a, Cluj-Napoca, România, 2015. Editura U.T. Press. p. 30-31. ISBN 978-606-737-048-5.
52. Spînu C, Scoferța P., Spînu Ig., Eder V., **Donos A.** Method of Influenza Vaccination. Katalog Official Show INIVA 40 th International Invention Show, 11 th Invention and Prototyp Show and Student Business Plan Competition , KARLOVAC, CROAȚIA, 05-07 November 2015, World Invention Intellectual Property Associations WIIPA, Croatian Inventors Association. Poster 40, p. 134-135.
53. Spînu C, Bîrcă L., Spînu Ig., Cornilov S., Juravliov T., Sajen O., **Donos A.**, Apostol M. Metoda de tratament al meningitei enterovirale la copii. Brevet de scurtă durată MD 918. expoziția internațională specializată INFOINVENT 2015, CATALOGUL OFICIAL expoziția internațională specializată AGEPI, 2015. p. 107.
54. Spînu C, Spînu Ig., Guriev V., Bîrcă L., Scoferța P., **Donos A.**, ș.a. M. Metoda de tratament al meningitei cu virusul *HERPES SIMPLEX* (HSV1/2). Cerere MD S 2015 0006. expoziția internațională specializată INFOINVENT 2015, CATALOGUL OFICIAL expoziția internațională specializată AGEPI, 2015. p.106-107.
55. Spînu C, Raba T., Spînu Ig., Guriev V., Sajin O., Isac M., **Donos A.** Metoda de tratament al hepatitei virale B cronice cu sindrom colestatic la copii. AGPI: Buletinul oficial de proprietate Intelectuală, 11, 2015. p.36-37.

LUCRĂRI ȘTIINȚIFICO-METODICE ȘI DIDACTICE

Ghiduri metodice/metodologice

58. **Donos A.** Pneumonia comunitară la copii. Ghid, Chișinău, 2015, 108 p. ISBN 978-9975-58-054-0.
59. Spînu C, Spînu Ig., Eder V., **Donos A.**, ș.a. Ghidul practic de supraveghere și diagnostic a *ILVARI/SARI* și *MERS - CoV*. Ediție moldo-română, Chișinău, 2015, p.28.
60. Burduniuc O., Cojocar R., Gheorghita S., **Donos A.**, Roșcin I. Antibioticorezistența -cum poate fi prevenită? Print-Caro, Chișinău, 2013, 10 p. ISBN 978-9975-56-099-3.
61. Ghepe N.A., Rozinova N.N., Volcov I.K., Mizernițchii I.L., **Donos A.** ș.a. Pneumonia comunitară la copii și adolescenți. Principii contemporane de diagnostic și tratament. Moscova, Rusia, 2010, 41 p.

ADNOTARE

Donos Ala „Pneumonia comunitară la copii: particularități epidemiologice, etiopatogenetice, clinico-imunologice și programe de recuperare”, teza de doctor habilitat în științe medicale, Chișinău, 2016. **Structura tezei:** introducere, 5 capitole, concluzii generale și recomandări, bibliografie (225 titluri), 27 anexe, 239 pagini de text, 85 figuri, 31 tabele. Rezultatele sunt publicate în 61 de lucrări științifice. **Cuvinte cheie:** pneumonie comunitară la copii, epidemiologie, aminoacizi liberi, virusurile, grup genetic, sensibilitate la antivirale, limfocite citotoxice, antibiotice rezistență, recuperare cu Pacovirină. **Domeniul de studiu:** pediatrie, pneumologie, imunologie, epidemiologie, virusologie. **Scopul lucrării:** Cercetarea complexă epidemiologică, etiologică și imunologică a pneumoniei comunitare la copii în elucidarea unor mecanisme patogenice și optimizarea programelor de conduită medicală. **Obiectivele studiului:** Determinarea și evaluarea factorilor de risc, epidemiologici, etiopatogenici, clinico-imunologici în pneumonia comunitară la copii. Identificarea factorilor patogenici imuno-metabolici, virali în evoluția pneumoniei și recurențelor respiratorii. Determinarea rolului citokinelor proinflamatorii și inflamatorii, asocierii infecției viral-bacteriene în dezechilibrul imun și programe de recuperare cu preparatul autohton Pacovirina. **Noutatea și originalitatea științifică:** Studiul realizat a constatat dovezi noi despre impactul patogenic imuno-metabolic și viral în pneumonia comunitară și în asocierile cu recurențele respiratorii la copii. Abordarea comparativă și complexă a pneumoniei comunitare la copii- factorii de risc, etiologici, rezistenței antibacteriene. În premieră obținerea rezultatelor originale a particularităților genotipice și fenotipice ale virusurilor gripale, circulante la copii în țară și utilizarea preparatului autohton Pacovirina în recuperarea pneumoniei la copii. **Problema științifică importantă** soluționată constă în argumentarea patogenetică a factorilor etiologici și de risc în dezechilibrul imuno-metabolic în pneumonia comunitară la copii și recuperarea cu preparatul autohton Pacovirina. **Semnificația teoretică a lucrării:** Acest studiu a evidențiat compartimentele vulnerabile în patogenia pneumoniei comunitare, recurențelor respiratorii la copii. **Valoarea aplicativă a lucrării.** Rezultatele obținute au contribuit la îmbunătățirea managementului, implementarea sistemului de supraveghere santinelă a agenților cauzali, tratamentului pneumoniei comunitare și la copiii cu risc; ajustarea programelor de recuperare. **Implementarea rezultatelor obținute:** lucrarea științifică oferă criterii practice de identificare a copilului cu risc de pneumonie. La fel, sunt recomandate criterii pentru selectarea cazurilor cu potențial crescut de evoluție nefavorabilă a bolii. Antibiotice rezistența, supravegherea santinelă pentru realizarea în timp real a măsurilor adecvate de supraveghere, control și răspuns în realizarea integrării în rețelele de supraveghere regionale (EuroFlu/TESSy) și globale (FluNet) ale OMS.

АННОТАЦИЯ

Донос Алла: „Внебольничная пневмония у детей: эпидемиологические, этиопатогенетические, клиничко-иммунологические особенности и программы реабилитации”, диссертация доктора хабилитата медицинских наук, Кишинев, 2016.

Структура диссертации: введение, 5 глав, общие выводы и рекомендации, библиография (225 наименований), 27 приложений, 239 страниц, 85 рисунков, 31 таблица. Результаты опубликованы в 61 научных работ.

Ключевые слова: внебольничная пневмония, эпидемиология, этиология, иммунология, свободные аминокислоты, генетические группы вирусов, реабилитация, Паковирин, дети.

Область исследования: педиатрия, пульмонология, иммунология, эпидемиология, вирусология.

Цель исследования: Комплексное эпидемиологическое, этиологическое и иммунологическое исследование внебольничной пневмонии у детей, решение некоторых патогенетических звеньев и оптимизация программ реабилитации.

Задачи исследования: Определение и оценка этиологических, этиологических, клиничко-иммунологических факторов при внебольничной пневмонии у детей. Идентифицировать патогенетические иммуно-метаболические, вирусологические факторы в развитии внебольничной пневмонии. Определение роли про- и воспалительны цитокинов, асоциация вирусно-бактериальной инфекции в развитие иммунологического дисбаланса и программы реабилитации с помощью препарата Паковирин.

Научная новизна исследования: Комплексное эпидемиологическое, этиологическое и иммунологическое исследование с решением некоторых патогенетических звениев и оптимизаций программ реабилитации внебольничной пневмонии у детей. Впервые были получены оригинальные результаты по антигенам, генотипическим и фенотипическим особенностям вирусов гриппа циркулирующих в Республике Молдова.

Решение значимой научной проблемы заключается в аргументации некоторых патогенетических механизмов – вирусно-бактериальных, иммуно-метаболических факторов в развитии иммунных нарушений при внебольничной пневмонии у детей.

Теоретическая значимость. Данное исследование показало неизученные аспекты в патогенезе внебольничной пневмонии, респираторных рецидивов у детей. Полученные данные способствуют улучшению и оптимизации системы постоянного клиничко-эпидемиологического наблюдения случаев острых вирусов гриппа, ОРВЗ, пневмоний.

Прикладная и теоретическая значимость работы. Полученные результаты улучшат менеджмент, лечение внебольничной пневмонии и респираторных рецидивов у детей группы риска; корректировку программы восстановления; выработку и реализацию превентивных и контрольных мер в отношении острых вирусных заболеваний.

Применение научных результатов. Результаты исследования использованы в оптимизации и стандартизации диагностики, лечения и реабилитации при внебольничной пневмонии у детей; внесли вклад в оптимизация национальной системы надзора за антибиотикорезистентностью при пневмонии, гриппе, ОРВИ и ТОРИ с целью реализации в режиме реального времени надлежащих мер контроля, проверки и ответа при осуществлении интеграции в региональные (EuroFlu/TESSy) и мировые (FluNet) системы наблюдения ВОЗ.

ANNOTATION

Donos Ala: „Childhood community-acquired pneumonia: epidemiological, ethiopathogenetic clinical-immunological peculiarities and recuperation programs” thesis of the associate professor in medical science, Chisinau, 2016. Structure of the thesis: introduction , 5 chapters, general conclusions and recommendations, bibliography (225 titles), 27 appendixes, 239 pages, 85 figures, 31 tables. The results have been published in 61 scientific papers. **Key-words:** childhood community-acquired pneumonia, viruses of herpes, influenza, IRVA, HA, NA, genetic group, vulnerability to anti-viral drugs, free amino acids, interleukins, cytotoxic lymphocyte, resistance to antibiotics, recuperation with Pacovirin. **Field of research:** pediatrics, epidemiology, medical virology, microbiology, immunology, recuperation. **Thesis purpose:** research of risk factors of community-acquired pneumonia, formation of recurrent respiratory of children with community-acquired pneumonia; studying and evaluation of antigenic, phenotypic and genotypic characteristics, flu strain, isolated and found out of IRVA at children within the period 2011-2015 in the Republic of Moldova; evaluation of changes of proteometabolism, immune status, pro-inflammatory and inflammatory cytokines in finding out of pathogenetic mechanisms; use of local produced drug Pacovirin within recuperation programs. **Scientific novelty of the research:** for the first time there were obtained original results related to antigenic, phenotypic and genotypic characteristics of influenza viruses, acute respiratory diseases at children within the period 2011-2014. Comparative and complex approach towards pneumonia, risk factors of recurrent respiratory, virologic, bacterial, immuno-pathogenetic, antibiotics resistance. First use of the local produced drug Pacovirina within the programs of clinico-immunological recuperation after childhood recurrent respiratory. **Scientific problem:** Pathogenetic argumentation of risk factors, immuno-metabolic disorders, acute and resistant viral infections in childhood pneumonia and recurrent respiratory; scientific evidence of influenza viruses, IRVA at children within integration of the latest techniques, application of strategies on the regional and global levels in the framework of supervising, control of the response potential within interepidemic period in accordance with requirements of WHO, ECDC and CDC. **Theoretical significance.** The research has shown unstudied aspects in pathogenesis of community-acquired pneumonia, childhood recurrent respiratory. The obtained results will contribute to improvement and optimization of the permanent clinical-epidemiological supervision of acute influenza virus cases, IRVA, SARI. **Applicative value of the work.** The obtained results can lead to improvement of management, treatment of community-acquired pneumonia and recurrent respiratory at children in the risk group; adjustment of the recuperation program; elaborating and realization of preventive and controlling measures related to acute virus diseases. **Application of the scientific results.** The results provide the basis for PC optimization and standardization of the associated risk factors; permanent control of the resistance to antibiotics in cases of community-acquired and secondary pneumonia; they also contribute into improving of clinical-epidemiological and virologic control system for influenza, IRVA and SARI to realize in real time the control measures, check and response while integrating into regional (EuroFlu/TESSy) and global (FluNet) supervising systems of WHO.

LISTA ABREVIERILOR

AAL – Aminoacizi liberi

ADN – Acid dezoxiribonucleic

Ag – Antigen

ARI – (Acute Respiratory Infections) Infecții Respiratorii Acute

ARN – Acid ribonucleic

CDC – (Centers for Disease Control and Prevention, Atlanta, SUA) Centrul de Control și Prevenire a Maladiilor, Atlanta, SUA

CMA – Componentele metabolismului azotic

CMV - Virusul citomegalic

CNSP – Centrul Național de Sănătate Publică

ECDC – (European Centre for Disease Prevention and Control) Centrul European de Control și Prevenire a Maladiilor

EISN – Sistemul European de Supraveghere a Gripei

FITC – Izotiocianat de fluoresceină

FNT – Factori de necroză tumorală (TNF – α - tumor necrosis factor)

GIHSN – (Global Influenza Hospital Surveillance Network) Rețeaua Globală de Supraveghere Spitalicească a Gripei

GISN – (Global Influenza Surveillance Network) Sistemul Global de Supraveghere a Gripei

GISRS – (Global Influenza Surveillance and Response System) Sistemul Global de Supraveghere și Răspuns a Gripei

HA – Hemaglutinină

HAU – Unități de hemaglutinare

IACRS – Infecții acute ale căilor respiratorii superioare

IFN – Interferon

IL1, IL1b, IL2, IL4, IL6 - Interleukine

ILI – Infecții acute gripale (Influenza-like illness)

IMSP – Instituție Medico-Sanitară Publică

IRVA – Infecții respiratorii virale acute

NA – Neuraminidază

NAI – Inhibitor al neuraminidazei

NEP – Nuclear export protein

NO – Oxid de azot

NP – Nucleoproteină

ORF – Open reading frame

PC – Pneumonia comunitară

PB1, PB2 – Proteaze bazice

PBS – Soluție-tampon fosfat salin

PCR – Reacție de polimerizare în lanț (Polymerase Chain Reaction)

RHA – Reacție de hemaglutinare

RIHA – Reacție de inhibare a hemaglutinării

rRT-PCR – (Real Time Revers Transcription Polimerase Chain Reaction) reacția de polimerizare în lanț în timp real

SARI – (Severe acute respiratory infections) Infecții respiratorii acute severe

SUA – Statele Unite ale Americii

OMS (WHO) – Organizația Mondială a Sănătății (World Health Organization)

UE-Uniunea Europeană

DONOS ALA

**PNEUMONIA COMUNITARĂ LA COPII:
PARTICULARITĂȚI EPIDEMIOLOGICE, ETIOPATOGENETICE,
CLINICO-IMUNOLOGICE ȘI PROGRAME DE RECUPERARE**

322.01 – PEDIATRIE și NEONATOLOGIE

Autoreferatul tezei de doctor habilitat în științe medicale

Aprobat spre tipar:	Formatul hârtiei 60x84 1/16
Hârtie ofset. Tipar ofset.	Tirajul ex. 100
Coli de tipar: 4	Comanda nr. 80

SRL „PRINT-CARO”

mun. Chișinău, sec. Rîșcani, str. Astronom Nicolae Donici, 14, tel. 0-22-85-33-86