

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

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

Teza de doctor habilitat în științe medicale

Consultanți științifici:

Știuca Svetlana, dr.hab.șt.med., profesor universitar,
322.01 Pediatrie și Neonatologie.

Prisacari Viorel, dr.hab.șt.med., profesor universitar,
m.c. AȘM, 331.01 Epidemiologie.

Spînu Constantin, doc. hab.șt. med., profesor universitar,
313.02 Microbiologie, 331.01 Epidemiologie.

Autorul:

Donos Ala, doctor în științe medicale,
conferențiar universitar

CHIȘINĂU, 2016

© DONOS ALA, 2016

CUPRINS

ADNOTARE	7
LISTA ABREVIERILOR.....	10
INTRODUCERE.....	12
1. PNEUMONIA COMUNITARĂ ȘI CARACTERISTICILE EI ÎN RECURENȚELE RESPIRATORII LA COPII	22
1.1 Pneumonia comunitară – una din problemele dificile în afecțiunile respiratorii.....	22
1.2. Epidemiologia infecției respiratorii	24
1.2.1. Epidemiologia infecțiilor virale.....	26
1.2.2. Unele aspecte epidemiologice ale morbidității cauzate de pneumonie	29
1.2.3. Factorii de risc ai calității sănătății copiilor.....	30
1.2.4. Copilul cu dezvoltare intrauterină întârziată – factor de risc în patologia respiratorie.....	33
1.2.5. Factorii de risc în evoluția pneumoniei comunitare la copii.....	35
1.3. Pneumonia comunitară în contextul etiologiei.....	36
1.3.1. Rolul infecțiilor virale respiratorii acute în dezvoltarea pneumoniei comunitare.....	36
1.3.2. Infecțiile bacteriene ale căilor respiratorii.....	42
1.3.3. Infecția virală și particularitățile răspunsului imun	43
1.4. Impactul infecției respiratorii recurente în diminuarea stării sănătății la copii cu pneumonie comunitară.....	47
1.4.1. Copilul cu risc pediatric în evoluția pneumoniei comunitare și a infecției respiratorii recurente	47
1.4.2 Caracteristica clinică a grupului de risc cu recurențe respiratorii.....	49
1.5. Caracteristica particularităților patogenico-metabolice în pneumonie la copii	51
1.5.1.Mecanismele patogenetice ale imunității în pneumonia comunitară și recurențe respiratorii.....	54
1.6 Concluzii la capitolul I.....	60
2. MATERIALE ȘI METODE DE CERCETARE.....	61
2.1. Metoda de selectare a materialului de studiu.....	61
2.2. Metode de cercetare.....	66
2.2.1. Examenul molecular biologic	66
2.2.2. Reacția de polimerizare în lanț (PCR)	67

2.2.3. Electroforeza în gel de agaroză	70
2.2.4. Secvențierea	70
2.2.5. Analiza fluorescentă de inhibare a neuraminidazei caracteristica fenotipică	70
2.2.6. Tehnicile virusologice	71
2.2.7. Metodele microbiologice de determinare a antibioticorezistenței la germeni patogeni <i>S. pneumoniae</i> , <i>H. influenzae</i> , <i>S. pyogenes</i> , <i>M. catarrhalis</i>	73
2.2.8. Examinările imunologice.....	75
2.2.9. Metode serologice.....	76
2.2.10. Metoda de citometrie în flux în determinarea subseturilor limfocitare. Examinarea imunologică cu imunofenotipare.....	77
2.2.11. Determinarea concentrației serice a IgA, IgM, IgG, IgE, CIC, IL.....	79
2.2.12. Metodele de cercetare a metabolismului aminoacizilor serici	79
2.2.13. Caracteristicile curativ-complexe ale preparatului autohton Pacovirina	83
2.2.14. Metode de procesare statistică.....	84
2.3 Metoda de analiză a rezultatelor obținute.....	85
2.4. Concluziile capitolului 2.....	90
3. EPIDEMIOLOGIA PNEUMONIEI COMUNITARE	91
3.1. Epidemiologia pneumoniei comunitare la copii.....	91
3.2. Mortalitatea prin pneumoniile comunitare la copii din Republica Moldova	91
3.3. Factorii de risc în pneumonia comunitară la copii.....	106
3.4. Concluzii la capitolul 3	112
4. EVALUAREA IMPACTULUI FACTORILOR PATOGENICI AI INFECȚIILOR ȘI DEREGLĂRILOR METABOLICE ÎN PNEUMONIA COMUNITARĂ	114
4.1. Agenții cauzali bacterieni și antibioticorezistența în pneumonia comunitară	114
4.2. . Evaluarea epidemiologică ale virusurilor gripei, infecției respiratorii acute virale și infecției respiratorii acute severe în sezonul 2011-2014.....	122
4.3 Examinarea epidemiologică santinelă pe perioada sezoanelor 2011-2014.....	124
4.4. Caracteristica antigenică a virusurilor la copiii cu gripă, infecție respiratorie acută și infecție respiratorie acută severă pe perioada 2011-2014	137
4.5. PARTICULARITĂȚILE SPECTRULUI SERIC DE AMINOACIZI LIBERI LA COPIII CU PNEUMONIE COMUNITARĂ ȘI RECURENȚE RESPIRATORII	149
4.6. Concluzii la capitolul 4	160
5. CARACTERISTICA CLINICO – IMUNOLOGICĂ ÎN PNEUMONIA	

COMUNITARĂ ȘI RECURENȚELE RESPIRATORII LA COPII.	161
5.1. Particularitățile clinico-imunologice ale pneumoniilor comunitare la copii.....	161
5.2. Evaluarea efectului de tratament cu preparatul Pacovirina în programele de recuperare la copii cu pneumonie comunitară	190
5.3. Concluzii la capitolul 5.....	195
CONCLUZII GENERALE ȘI RECOMENDĂRI.....	197
BIBLIOGRAFIE.....	201
ANEXE	220
Anexa 1. Algoritmul diagnosticului clinic al pneumoniei comunitare	220
Anexa 2. Algoritmul managementului în pneumonia comunitară la copii.....	221
Anexa 3. Algoritmul măsurilor curativ-diagnostice la copiii cu afecțiuni respiratorii recurente.....	222
Anexa 4. Act de implimentare.....	224
Anexa 5. Brevet de invenție ”Metodă de vaccinare contra gripei”, MD 782 Z 2015.01.31	225
Anexa 6. Brevet de invenție ”Metodă de tratament al hepatitei virale B cronice cu sindrom colestatic la copii” MD 967 Y 2015.11.30.....	226
Anexa 7. Brevet de invenție ”Metodă de tratament al meningitei enterovirale la copii”.....	227
Anexa 8. Scrisoare de confirmare a acreditării Laboratorului Virusologic al Centrului Național de Sănătate Publică de către Organizația Mondială a Sănătății.....	228
Anexa 9. Certificat de acreditare științifică a Centrului Național de Sănătate Publică.....	229
Anexa 10. Diplomă de excelență și medalia de aur cu mențiune specială, PRO INVENT, Cluj-Napoca, România, 2015.....	230
Anexa 11. Diplomă, medalia de bronz, pentru Metodă de tratament al infecției cu virusul HERPES SIMPLEX de tip 1 și 2, Chișinău, Republica Moldova, 2015.....	231
Anexa 12. Diplomă, premiul de excelență al institutului național de inventică, Iași, PRO INVENT, Cluj-Napoca, România, 2015.....	232
Anexa 13. Silver medal at 40-th International Invention Show for Method of Influenza Vaccination, Carlovac, Croația, 2015.....	233
Anexa 14. Diplomă, gold medal, Inventica 2015, Iași, România, 2015.....	234
Anexa 15. Diplomă, gold medal, Inventica 2015, with special mention of the jury, Iași, România, 2015.....	235
Anexa 16. Diplomă, gold medal, The Hamangia Thinken, with special mention of the jury, INVENTICA 2015, Iași, România, 2015.....	236

Anexa 17. Diplomă, gold medal, Inventica 2015, with special mention of the jury, Method of treatment of enteroviral meningitis in children, Iași, România, 2015.....	237
Anexa 18. Diplomă, premiul de excelență al institutului național de inventică, Iași, PRO INVENT, Cluj-Napoca, România, 2015.....	238
Anexa 19. Diplomă, cupa marelui premiu al institutului național de inventică, Iași, PRO INVENT, Cluj-Napoca, România, 2014.....	239
Anexa 20. Diplomă, cupa marelui premiu al institutului național de inventică, Iași, PRO INVENT, Cluj-Napoca, România, 2014.....	240
Anexa 21. Diplomă, gold medal, Inventica 2014, Metodă de tratament al mononucleozei infecțioase la copii, Iași, România, 2014.....	241
Anexa 22. Salonul internațional de inventică Pro – Invent, Diplomă de excelență și medalia de aur cu mențiune specială, Cluj-Napoca, România, 2015.....	242
Anexa 23. Salonul internațional de inventică Pro – Invent, Diplomă de excelență și medalia de aur cu mențiune specială, Metoda de tratament a infecției cu Herpes simplex virus, Cluj-Napoca, România, 2015.....	243
Anexa 24. Salonul internațional de inventică Pro – Invent, Diplomă de excelență și medalia de aur cu mențiune specială, Cluj-Napoca, România, 2014.....	244
Anexa 25. Diplomă, concursul Topul Inovatorilor, pentru Metodă de vaccinare contra gripei, Chișinău, Republica Moldova, 2014.....	245
DECLARAȚIA PRIVIND ASUMAREA RĂSPUNDERII.....	247
CV-ul AUTORULUI.....	248

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, antibioticorezistență, 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 asociere 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 pneumonia 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, implimentarea 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. Antibioticorezistența, 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, клинико-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, клинико-иммунологических факторов при внебольничной пневмонии у детей. Идентифицировать патогенетические иммуно-метаболические, вирусологические факторы в развитии внебольничной пневмонии. Определение роли про- и воспалительных цитокинов, ассоциация 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 звеньев 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 клинико-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 оптимизацию 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

EBV – Epstein Barr virus

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

HSV – herpes simplex virus

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

INTRODUCERE

Actualitatea temei și nivelul de studiere a acesteia. 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 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 la această vârstă. În țările dezvoltate incidența pneumoniei comunitare la copiii până la 5 ani constituie 35-45 cazuri la 1000 copii, la cei cu vârsta 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]. Potrivit datelor ONU, în perioada anilor 1990-2013, indicele mortalității copiilor cu vârstă de până la 5 ani a scăzut cu 49%. În unele țări, indicele mortalității a scăzut considerabil, însă obiectivele globale de micșorare a lui cu 2/3 până în 2015 nu au fost realizate.

În anul 2013 au murit 2,8 mln. de nou-născuți în prima lună de viață, ceea ce constituie 44% din numărul deceselor copiilor cu vârsta până în 5 ani. Aproximativ 2/3 din aceste cazuri au avut loc în doar 10 țări ale lumii. Deși numărul deceselor nou-născuților a diminuat, indicele mortalității scade mai lent decât indicele general al mortalității copiilor cu vârsta de până la 5 ani.

OMS, UNICEF, ONU și alți parteneri au inițiat, în premieră un plan global de prevenire a mortalității nou-născuților și mort-născuților până în anul 2035. Planul de acțiuni „Protejarea fiecărui nou-născut” adresează o chemare tuturor statelor de a lua măsuri în asigurarea eficienței asistenței medico-sanitare, în special în timpul nașterii și în perioada perinatală, a copiilor mici, pentru îmbunătățirea calității supravegherii copiilor la toate etapele.

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 de sănătatea femeii.

Pneumonia este o cauză semnificativă a mortalității în copilărie în întreaga lume, în special în țările în curs de dezvoltare. Ea determină aproximativ 4 milioane de decese în rândul copiilor. Mai mult de 98% din decesele copiilor cauzate de pneumonie au loc în 68 de țări unde procesul de reducere a mortalității sub 5 ani este cel mai critic, deoarece pneumonia predomină în sistemele de sănătate din țările sărace, cu sistem socio-economic precar, factori de mediu nefavorabili, subalimentația, stil de viață și adaptare nesatisfăcătoare.

Conform statisticilor oficiale ale Ministerului Sănătății în Republica Moldova, incidența a afecțiunilor aparatului respirator la copii ca și în structura incidenței generale a patologiilor, ocupă primul loc (41,6%). Pe perioada 2005-2009 în țară, incidența afecțiunilor aparatului respirator este mai mare în populația urbană datorită migrației în populație, aglomerării, poluării habituale și ale mediului ambiant, diminuarea numărului de populație în zonele rurale, descreșterea natalității rurale, răspândirii infecției și, ca urmare, se menține incidența prin afecțiunile respiratorii la nivel urban mai înalt decât la cel rural. O altă cauză care, considerăm că determină morbiditatea înaltă prin afecțiunile aparatului respirator sunt factorii de risc postnatali. Bolile aparatului respirator la copii în ultimii ani au o incidență de 4,5 ori mai mare decât la adulți. Prevalența prin bolile aparatului respirator în structura morbidității globale ocupă locul II (15,9%), la adulți este pe locul III (10,1%), iar în printre copii se situează pe locul I (34,9%). Îmbolnăvirile cu pneumonie comunitară la copii cu avansarea în vârstă descresc. La vârsta de 2-4 ani frecvența pneumoniilor constituie 2-7%, pe când la copii adolescenți (15-18 ani) nu depășește 0,8-1,3% [1]. Pe plan global în fiecare an se înregistrează 155 mln. de cazuri de pneumonie. La copii cu vârsta 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 decedează 2 mln de copii care constituie 20% din mortalitatea la copii la această vârstă. În țările înalt dezvoltate incidența pneumoniei comunitare la copiii până la 5 ani constituie 35-45 cazuri la 1000 copii, la cei cu vârsta 5-10 ani e 15-20 cazuri la 1000 copii. Jumătate din copii sub 5 ani cu pneumonie comunitară sunt spitalizați și 2/3 dintre ei sunt de sex masculin [1].

Este alarmantă situația globală de îmbătrânire a populației, prin schimbările demografice ce țin de creșterea ponderii persoanelor cu vârstă mai mare decât cea aptă de muncă. În Republica Moldova au loc procese similare: în 1990 cei cu vârstă mai mare decât cea aptă de muncă erau 17,5%, pe când 20,0% în anul 2008. Conform datelor statistice, de asemenea descrește ponderea populației cu vârstă sub 18 ani de la 27,6% în anul 1990 până la 25,7 în 2008. În aceste condiții reducerea mortalității infantile, protejarea vieții și sănătății copiilor este o condiție necesară a dezvoltării demografice în țara noastră și un factor important al securității naționale. În aceste circumstanțe, cu atât mai mult, morbiditatea și mortalitatea infantilă se prezintă ca o noțiune demografică foarte importantă, ce poate fi calificată ca o categorie socială. Alți indicatori în evoluție reprezintă rezerva creșterii și menținerii unei națiuni, fiind rata natalității în descrește (17,7‰ în 1990, de 10,9‰ în 2008, deci cu 6,7‰ mai puțin față de anul de referință). Sporul natural s-a diminuat de la 8,0 în 1990 la (-0,9)/1000 în a. 2008. Sporul natural a devenit negativ din a.1999, fiind cel mai jos indice în anii 2003 și 2005, la moment stabilizându-se la nivel zero (indicatorii managementului în sănătate). Totodată în paralel crește global speranța de viață. În condițiile înrăutățirii sănătății reproductive a femeilor și sănătății copiilor devine foarte actuală supraviețuirea fiecărui copil sau diminuarea deceselor perinatale și infantile. Conform relațiilor OMS, decesele infantile de comun cu longevitatea medie a vieții sunt indicatori integrați ai calității vieții în orice țară.

Pe perioada 2005-2009 în țară incidența afecțiunilor aparatului respirator este mai mare în populația urbană datorită răspindirii infecției și, ca urmare, se menține incidența prin afecțiunile respiratorii la nivel urban mai înaltă decât la cel rural. Bolile aparatului respirator la copii în ultimii ani au o incidență de 4,5 ori mai mare decât la adulți. Prevalența prin bolile aparatului respirator în structura morbidității globale ocupă locul II (15,9%), la adulți este pe locul III (10,1%), iar în printre copii e situată pe locul I (34,9%).

Mortalitatea copiilor în vârstă de până la 5 ani în Republica Moldova are o tendință în descreștere. Scăderea mortalității printre copii se poate datora realizării unor intervenții eficiente în sănătatea publică în vederea îmbunătățirii factorilor de mediu ce acționează asupra copiilor, campaniilor de informare pentru scăderea riscurilor de decese. Mortalitatea infantilă constituie până

la 80,0% din numărul total de decese din țară. Mortalitatea copiilor în mediu rural este de 1,4% mai mare decât în mediul urban, ce se explică prin nivelul scăzut de educație și cunoștințe a părinților din mediul rural despre sănătatea copilului, accesul redus la serviciul medical de calitate. În structura mortalității copiilor până la 1 an, patologia respiratorie ocupă locul II, iar la copii până la 5 ani este pe locul III. La copiii decedați la domiciliu bolile aparatului respirator alcătuiesc 28,4 % în Republica Moldova, dar la vârsta de la 1-5 ani 12%, predomină ponderea copiilor decedați în mediul rural [4].

Pneumoniile comunitare rămân o problemă majoră de sănătate publică, fiind a 5-a cauză de deces la nivel global, unde costurile directe cu îngrijirea se ridică la 8,4 – 10 miliarde de dolari anual. Astfel, pneumonia reprezintă cea mai frecventă cauză de deces dintre bolile respiratorii, depășind chiar și bronhopneumopatia cronică obstructivă, precum și dintre bolile infecțioase [5].

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 pronosticarea situației epidemiologice și realizarea măsurilor de prevenție în dependență de situația creată.

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. Studiarea 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 trigger 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.

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 patogenic a 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 patogenice 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 pneumoniilor comunitare și în asocieri 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 asocieri 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 principal 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 – metabolico - 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 viral 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 antibiotico-rezistența 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 stnadardelor 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.

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 al 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 în recurențele respiratorii.

3. Monitorizarea și evaluarea factorului etiologic bacterian (*S. pneumoniae*, *H. influenzae*, *Streptococcus pyogenes*) 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 acuti 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 al disfuncțiilor metabolice, 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, comorbidități, dereglărilor fiziopatologice ale sistemului respirator și de etiologie – lanț patogenetic 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 (CMV, HSV 1 și 2, EBV).

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 CD3, CD4, CD8, CD20) pentru a interveni cu programe de recuperare în a obține ameliorarea semnificativă a diagnosticului și îmbunătățirea pronosticului de cronicizare a proceselor inflamatorii latente prezente.

Implementarea rezultatelor științifice. Rezultatele obținute din studiul științific servesc la aplicarea metodelor de supraveghere santinelă a agenților etiologici bacterieni și virali: Ordinul MS

nr1190. 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 implimentarea 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: Consfățuită 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 Ieșene „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 categorii 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, Kruația 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, 19 anexe. Teza este fundamentată pe 247 referințe bibliografice.

Sumarul compartimentelor tezei

În Introducere sunt argumentate actualitatea, importanța și semnificația studiului de cercetare în pneumonia comunitară care reflectă situația actuală în domeniu, de asemenea sunt stipulate scopul și obiectivele studiului. Aspectul științific al studiului efectuat sunt confirmate prin expunerea inovației științifice, descrierea rezultatelor obținute, importanța lui pentru diminuarea morbidității și mortalității infantile și îmbunătățirea sănătății publice.

Capitolul 1 argumentează o sinteză a bazei teoretice privind pneumonia comunitară, inclusiv datelor epidemiologice, factorilor de risc, rezultatelor imuno-metabolice, particularitățile clinico-evolutive, de asemenea caracteristicilor antigenice, fenotipice și genotipice ale virusurilor gripale, infecției respiratorii acute. Evaluarea particularităților etiologice ale infecției respiratorii acute, rolul patogen predictiv, inclusiv particularitățile antigenice, fenotipice și genotipice ale virusurilor

respiratorii circulante în regiune. În concluzii sunt avizate acele premize care au stat la baza inițierii acestui studiu de cercetare în rândul copiilor cu pneumonie comunitară .

Capitolul 2 ilustrează designul studiului, descrierea studiului longitudinal, reflectarea detaliată a metodologiei. În studiu au fost incluși 2333 pacienți: 810 cazuri cu pneumonie comunitară, examinând aminoacizii liberi, statutul clinico – imunologic (limfocitele citotoxice prin imunofenotipare, concentrațiile interleukinelor - IL1, IL1b, IL2, IL4, IL6, FNT, interferonului-alfa și interferonului-beta), antibiotico-rezistența (S. pneumoniae, H.influenzae, St.pyogenes și M.catarrhalis) și programe de recuperare cu utilizarea preparatului autohton Pacovirina. Rezultatele examinărilor virusologice la pacienții examinați la gripă (ILI), afecțiuni respiratorii virale acute (IRVA), infecții respiratorii severe, pneumonii (SARI) în baza sistemului de supraveghere santinelă pe perioada anilor 2011-2014: total – 3377 probe, 1614 probe la copii dintre care 602 tulpini pozitive și 91 cazuri de pneumonie virală cu caracteristica genotipică și fenotipică a tulpinilor de virusuri gripale izolate cu prezența ARN la nivelul genei HA și tulpini evaluate genetic pentru gena NA.

Capitulul 3 include datele evaluării și caracteristicile stării demografice, a sănătății femeii și copilului, care ne prezintă tabloul general al problemelor de sănătate cu care se confruntă societatea în care crește copilul, el fiind parte al acestui sistem. Un loc aparte îl are studierea prevalenței și incidenței patologiei respiratorii la copii și nivelul afectării prin pneumonii a copilului de diferite vârste. Studierea cauzelor și structurii mortalității infantile la copii după vârstă pun în evidență problemele ce așteaptă soluții. Toate la un loc formează palitra factorilor de risc în pneumonie și recurențelor respiratorii la copii.

Capitolul 4 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 virusurilor 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, ECDE 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 și Răspuns la Gripă (GISRS) din cadrul Rețelei Globale de Supraveghere la Gripă al OMS (WHO GISN). Datele obținute sunt utilizate în cadrul rețelei WHO GISN, deci contribuind 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 la remediile antivirale aflate în uz; pentru evaluarea remediilor antivirale noi orientate spre ajustarea profilaxiei în pneumonia comunitară și tratamentul stărilor virale acute.

Dinamica schimbărilor nivelului aminoacizilor liberi în serul sangvin la copiii cu pneumonie comunitară, evaluarea comparativă a schimbărilor metabolismului proteic la copii cu pneumonii și recurențe respiratorii pun în evidență compartimentele vulnerabile în metabolizarea aminoacizilor liberi din serul sangvin; explică prezența și evoluția patologiei anumitor sisteme; în special datele obținute explică geneza dezechilibrului imun prezent în recurențele respiratorii la copii; datele obținute argumentează necesitatea utilizării programelor de recuperare în recurențele respiratorii; necesitatea argumentată a utilizării imunomodulatorilor și abordarea unei noi conduite clinice a acestor categorii de copii.

Capitolul 5 caracteristica clinico-imunologică a copiilor în pneumonia comunitară și în asociere cu recurențele respiratorii este un studiu comparativ evident în argumentarea diferenței dintre copii cu pneumonie comunitară și cei în asociere cu recurențe respiratorii atât clinic, cât și imunologic; argumentând evoluția și severitatea – pneumoniei comunitare și recurențelor respiratorii la copii; sunt de remarcat factorii de risc antenatali și postnatali, care favorizează formarea acestui grup de pacienți ; 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.

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

1.1 Pneumonia comunitară – una din problemele dificile în afecțiunile respiratorii

Pneumonia comunitară reprezintă o problemă de sănătate publică atât prin frecvența înaltă, cât și prin evoluția severă a bolii. Pneumonia ucide mai mulți copii cu vârsta sub 5 ani decât orice altă boală [3]. Pneumonia este cauza de deces a mai mult de 2 mln. de copii anual ceea ce constituie aproximativ 20% din totalul deceselor la copii [6]. Pneumonia este o cauză semnificativă a mortalității infantile din lume. În țările în curs de dezvoltare se înregistrează 4-5 mln de decese în rândul copiilor prin pneumonie [7]. Conform statisticilor, pneumonia este principala cauză a mortalității infantile în lume și anual decesele printre copii depășesc cele declanșate de infecția HIV/SIDA, tuberculoza și malaria împreună [2, 3].

Global se înregistrează mai mult de 155 mln. cazuri de pneumonii la copii, dintre care 1,5 mln. manifestă complicații de diferită severitate. Pneumonia are un impact consistent asupra economiei unui stat, deoarece managementul și tratamentul ei este foarte costisitor. Conform studiilor efectuate în Marea Britanie de către Oficiul Național de Statistică (2007), anual se cheltuie 13-20 mln. de lire sterline (£) pentru copii cu pneumonie comunitară spitalizați [8].

În Republica Moldova prevalența prin pneumonie constituie 140-150 la 1000 copii în ultimii 7 ani se observă o dedublare a morbidității prin pneumonie. În anul 2011 s-au înregistrat 6171 cazuri de pneumonie comunitară, comparativ cu 3003 cazuri în anul 2004, incidența printre copii fiind mai înaltă decât printre maturi de 4,5 ori [4].

Pneumonia comunitară este cu cea mai crescută incidență la copilul de vârstă mică. Cu înaintarea vârstei copilului descrește numărul infecțiilor respiratorii, crește numărul de comorbidități evoluția maladiei este determinată de particularitățile de vârstă ale răspunsului imun și prezența infecției persistente viral-bacteriene. Infecția citomegalovirală (CMV) este una din cele mai răspândite infecții persistente, care adesea nu se manifestă clinic. La momentul actual se observă o creștere globală a morbidității prin citomegalovirus, ceea ce poate fi datorită, atât performanțelor și metodelor de diagnostic, cât și incidenței sporite în rândul populației mature care și este sursa de infectare pentru copii. Infecția oportunistă ocupă un loc semnificativ în structura mortalității perinatale, este cauza decesului sau a agravării maladiilor de bază la 37,5% de nou-născuți decedați [9].

Infecția cu citomegalovirus are caracter polimorf cu includerea în procesul infecțios a mai multor sisteme și organe. Afectarea sistemului nervos central ocupă cota cea mai mare 96%, dintre care la $\frac{1}{4}$ din cazuri se determină anomalii de dezvoltare a SNC. În celelalte cazuri manifestările clinice au un caracter nespecific evoluând sub masca hipoxiei perinatale [10]. Afectarea sistemului cardiovascular se atestă la 80% din copii afectați de infecția oportunistă; în 50% se determină afectarea tractului digestiv, caracterizându-se prin dismicrobism intestinal și afectarea ficatului. La 40%, nou-născuți se observă icterul neonatal prelungit, la sugari și copii de vârstă fragedă se constată hepatomegalie. La examenul ultrasonografic se determină schimbări difuze în parenchimul ficatului și deformarea vezicii biliare, la 19% se confirmă afectarea sistemului renourinar, în special, anomalii de dezvoltare (14%) ale infecțiilor căilor urinare, nefropatii etc. Patologia sistemului respirator cuprinde 49%, clinic se manifestă prin sindromul de distres respirator și pneumonie cu evoluție trenantă și severă. [11, 12]. Conform estimărilor Organizației Mondiale de Sănătate, mortalitatea cauzată de infecția herpetică se situează pe locul II (15,8%) în grupul de infecții virale, după gripă (35,8%). Mortalitatea prin CMV la copii este evaluată la 30%, iar în 80-100% supraviețuitori vor dezvolta sechele: surditate progresivă, retard mental, microcefalie [9]. În 10-15% de copii pe parcursul I an de viață manifestă risc major de invalidizarea prin: handicap prin retard psihomotor, surditate, leziuni oculare, leziuni hepatice.

Infecția citomegalovirală are proprietate de a persista în organism sub formă latentă cu tropism către țesuturile limfatice și epiteliul glandelor salivare. Atunci când apare o scădere a rezistenței organismului (imunosupresie tranzitorie sau dobândită, comorbidități – anemie, malnutriție, rahitism) infecția latentă poate să se reactiveze devenind clinic manifestă (pneumonie, hepatită, encefalită, etc.) uneori având consecințe severe până la deces.

În ultimii zece ani incidența CMV a crescut semnificativ în rândul copiilor. Această maladie este foarte agresivă prin afectarea poliorganică, consecințe severe (scăderea calității vieții copilului, invalidizare și deces), ceea ce determină necesarul studierii mai ample a acestei afecțiuni la copilul cu pneumonie comunitară [10].

Infecțiile persistenre viral-bacteriene în asociere cu agenții cauzali în mono infecții și/sau mixte în faza acută a pneumoniei comunitare la copii influențiază evoluția, manifestarea pneumoniei. Circumstanțele date sugerează studierea profundă a metabolismului, imunității pentru fundamentarea științifică a măsurilor curativ-profilactice în pneumonia comunitară și în asocierea cu recurențele respiratorii și altor factori de risc. Acesta poate fi o nouă direcție în fundamentarea patogenică în abordarea copilului cu pneumonie comunitară și recurențele respiratorii în special la copilul cu risc pediatric.

Pneumonia comunitară este un proces inflamator infecțios al parenchimului pulmonar cu afectarea structurilor alveolare și/sau a interstițiului, în condiții de habitat zilnic (extraspitalicesc). Pneumonia este comunitară, dacă copilul nu a fost spitalizat pe parcursul ultimelor 14 zile înainte de apariția semnelor de boală [7]. Incidența pneumoniei comunitare la copii cu vârsta de până la 5 ani este de 35-40/1000, pe când la copiii mai mari de 5 ani – 15-20/1000. ½ din copii cu vârsta până la 5 ani sunt spitalizați. – [13]. Deoarece pneumonia ucide mai mulți copii în vârsta de până la 5 ani decât orice altă maladie, aceasta este în atenția carcerătorilor.

1.2. Epidemiologia infecției respiratorii

Pneumonia este o cauză semnificativă a mortalității în copilărie din întreaga lume, în special, în țările în curs de dezvoltare. Ea determină aproximativ 4 milioane de decese în rândul copiilor. Pneumonia este cauza primară în letalitatea copiilor în lume anual decedează peste 2 mln. copii cu vârsta de până la 5 ani. Mai mult de 98% din decesele copiilor cauzate de pneumonie au loc în 68 de țări unde procesul de reducere a mortalității sub cinci ani este cel mai critic, deoarece pneumonia predomină în sistemele de sănătate din țările sărace, cu sistem socio-economic precar, factori de mediu defavorizanți, subalimentația și stilurile de viață și adaptare nesatisfăcătoare [3].

În Republica Moldova, incidența afecțiunilor aparatului respirator la copii ca și în structura incidenței generale a patologiilor, ocupă primul loc (41,6%). Prevalența prin pneumonie constituie 140-150 la 1000 copii în țara noastră [7].

Un studiu prospectiv din Norvegia, bazat pe 278 copii cu vârsta de până la 16 ani, spitalizați cu pneumonie (febră, semne clinice și radiografia toracelui, care atestă infiltrații pe perioada de supraveghere 2003-2005), a relevat că incidența pneumoniei comunitare la acești copii a fost de

14,7 cazuri la 10 000 copii, iar incidența pneumoniei în contingentul de vârstă 0-5 ani – de 32,8 și, respectiv, la cei cu vârstă de 0-12 ani – de 42,1 la 10 000 copii [14].

Într-un studiu efectuat în Germania [15], în perioada anilor 1996–2000, pe un eșantion de 514 copii cu pneumonie severă (evaluare clinică, radiografie toracică în 96,1% din cazuri) și cu comorbidități (în 22,8% cazuri) prezența pneumoniei în incidența generală a maladiilor a fost de 30 cazuri la 10 000 copii cu vârstă de 0-16 ani, la copiii cu vârstă de 0-5 ani – de 65,8, iar la copiii de până la 1 an, incidența pneumoniei comunitare cu comorbidități a constituit 111,3 cazuri [15]. Incidența pneumoniei comunitare în diferite zone geografice este diferită. Ea diferă și în funcție de categoriile de vârstă. Cert este un lucru: incidența pneumoniei comunitare rămâne la cote înalte la copiii de până la 3-5 ani în toate studiile cunoscute. În țările care au introdus vaccinarea cu vaccinul antipneumococic (VAP) rata pneumoniei comunitare este în descreștere semnificativă. De exemplu, în SUA [16], Marea Britanie, rata admisă a pneumoniei a scăzut după vaccinare cu 19% (2006-2008), constituind 10,79 cazuri la 10 000 de locuitori. După introducerea vaccinului conjugat antipneumococic (PCV 7) în programul național de imunizare a copiilor [17], incidența pneumoniei comunitare e de 14,5 cazuri la 10 000 de copii cu vârstă de până la 16 ani [18]. Copiii de până la 5 ani și cei născuți la termenul de gestație de 24 și 28 săptămâni au o incidență mai mare de PC severă. Incidența pneumoniei comunitare este mai înaltă la băieți (la toate vârstele) [18].

Gradul de îmbolnăvire a populației într-o comunitate este influențat de acțiunile cumulate ale mai multor factori obiectivi și subiectivi – dezvoltarea social-economică, care conduce la un anumit standard de viață pentru individ, materialul genetic moștenit, factorii de mediu, modul de viață (de multe ori nesănătos), alimentația greșită, acordarea insuficientă a serviciilor medicale, dar și oferta lor săracă – care duc la creșterea indicilor morbidității și, drept urmare, a indicilor mortalității.

În Republica Moldova, incidența afecțiunilor aparatului respirator la copii, ca și structura incidenței generale, apare pe primul loc (41,6%, până în anul 1999), după care se plasează diferit, în funcție de an, dar nu cedează primele locuri în structura de bază ale decesului infantil, cedând doar afecțiunilor perinatale și malformațiilor. În plan global, incidența pneumoniei comunitare, bazată pe modificările radiografiei toracice (definite ca neuniforme, lobare sau parahilare), modificările pulmonare neuniforme, a fost mai înaltă la copiii cu vârstă <5 ani (18,7 la 10 000), comparativ cu modificările lobare (5,6 la 10 000) și parahilare (7,2 la 10 000). La cei cu vârstă de 5-15 ani, ratele modificărilor neuniforme, lobare și parahilare au fost de 2,7, 0,9 și 0,5 la 10 000 de copii. Pneumoniei lobare îi revin doar 17,6% din totalul cazurilor de pneumonie. Toate datele oferite de

OMS, UNICEF, ONU și de alte instituții internaționale de profil corelează, în principiu, cu obiectivele Republicii Moldova [4].

La momentul actual se observă o creștere globală a morbidității prin infecțiile virale acute și persistente, ceea ce poate fi datorată atât performanțelor metodelor de diagnostic, cât și incidenței sporite în rândul populației. Rata populației seropozitive la infecțiile virale persistente în diferite țări este în concordanță cu vârsta, statutul social și mulți alți factori ce constituie de la 20-95%. Astfel, în Israel seroprevalența infecției cu CMV constituie 80,5% – 85% , în Iran – 90% - 100% [19], în Turcia – 94,9% [9, 19, 20]. Studiile epidemiologice, efectuate în SUA, au determinat, că CMV diferă în funcție de rasă/etnie, constituind la persoanele albe – 51,2%; la persoanele de culoare – 75,8%; și la americani-mexicani – 81,7% [16, 19, 20]. Elaborarea metodelor de screening a determinat prin metoda imunofluorescentă a anticorpilor către imunoglobulinile CMV la 33% din copii în vârstă până la 2 ani în țările cu nivel socio-economic înalt dezvoltat. Dar în țările în curs de dezvoltare s-au depistat anticorpi CMV la 69% copii. Infecția oportunistă ocupă un loc semnificativ în structura mortalității perinatale, este cauza decesului sau agravarea maladiei de bază la 37,5% de nou-născuți decedați [21]. Infecția citomegalovirală suprimă răspunsul imun al copilului și permite generalizarea infecției cu afectarea mai multor sisteme și organe. Afectarea sistemului respirator, în special, afectarea alveolară este strâns corelată de reacția imunopatologică, ce și determină manifestările ei. Deoarece, la copil sistemul imun este imatur și reacția de răspuns este diminuată, replicarea virusului în alveole are loc în termen foarte scurt, cu diseminarea infecției și afectarea severă a alveolelor [22]. Apariția pneumoniilor comunitare la copii este determinată de factorii de risc și favorizanți.

Este alarmant procesul de îmbătrânire a populației, **datorat schimbărilor demografice** ce țin de **creșterea ponderii persoanelor în vârstă față de cea a persoanelor apte de muncă**. În Republica Moldova au loc procese similare: în 1990, numărul persoanelor cu vârstă mai mare decât cea aptă de muncă constituia 17,5%, iar în anul 2008 – 20,0%. Conform datelor statistice, **ponderea populației cu vârsta sub 18 ani descrește** de la 27,6% în anul 1990 până la 25,7 în 2008. În aceste condiții, **reducerea mortalității infantile**, protejarea vieții și sănătății copiilor sunt condiții necesare dezvoltării demografice în țara noastră și un factor important al securității naționale. În aceste circumstanțe, cu atât mai mult, mortalitatea infantilă se prezintă ca o noțiune demografică foarte importantă, care argumentează necesitatea determinării nivelului **calității vieții** și **calității serviciului de sănătate** în menținerea sănătății copiilor, ce poate fi calificată ca o **categorie socială**. Alți indicatori în evoluție reprezintă **rezerva creșterii și menținerii unei națiuni**, rata natalității fiind în descreștere (17,7% – în 1990, 10,9% – în 2008, deci, cu 6,7% mai puțin față de anul de refe-

rință). Sporul natural a scăzut de la 8,0 în 1990 la 0,9/1000 în 2008. Sporul natural a început să scadă în 1999, atingând cel mai mic indice în anii 2003 și 2005. În prezent s-a stabilizat la nivelul zero (indicatorii managementului în sănătate), totodată, crește și speranța de viață [2, 3, 4].

Conform relatărilor OMS [3,6], *decesele infantile* în comun *cu longevitatea medie* a vieții sunt indicatori integrați ai calității vieții în orice țară. În condițiile înrăutățirii *sănătății reproductive* a femeilor și *sănătății copiilor* devine foarte actuală supraviețuirea fiecărui copil sau diminuarea mortalității perinatale și infantile.

1.2.1. Epidemiologia infecțiilor virale

Afecțiunile virale acute sunt una din principalele cauze ale dezvoltării și evoluției pneumoniei la copii. Infecțiile respiratorii virale acute (gripa și infecțiile respiratorii acute non-gripale) sunt cele mai răspândite maladii infecțioase pe Glob, generând importante pierderi economice și o rată de mortalitate de circa 1,5 milioane de decese în fiecare an. Dovadă, cât de periculoasă este gripa sunt prejudiciile anuale aduse omenirii prin: rata înaltă de îmbolnăviri, număr mare de spitalizări, exces de mortalitate în grupe specifice de vârstă și de risc, cât și pierderi economice substanțiale, resimțite atât în mod individual, cât și la nivel statal, global.

Virusurile gripale, infecțiile respiratorii acute reprezintă o problemă permanentă de sănătate publică pentru toate țările, iar eforturile de a preveni îmbolnăvirile și răspândirea acestora sunt constante, dar și considerabile. Variația antigenică și circulația virusurilor gripale între specii sunt cauza izbucnirilor epidemice care au loc anual, îmbolnăvirile fiind favorizate de răspunsul imun neadecvat, chiar în acele segmente de populație care au fost anterior expuse infecției gripale [27-31].

De obicei, gripă apare în perioada rece a anului: în Emisfera de Nord în lunile noiembrie – martie, în Emisfera de Sud – lunile mai – august. În regiunile tropicale gripa nu se manifestă sezonier, ci se înregistrează pe tot parcursul anului, fiind dependentă, totuși, de schimbările climei [28-31].

În Republica Moldova, gripa și IRVA se înregistrează în fiecare an, numărul cazurilor de îmbolnăviri variind de la an la an și reprezintă 2/3 din numărul total de maladii infecțioase înregistrate pe parcursul anului, fapt ce impune fortificarea sistemului de supraveghere epidemiologică a gripei, IRVA, SARI prin crearea strategiilor de prevenire și control permanent, inclusiv, prin sistemele speciale de monitorizare. [28, 32, 33].

Monitorizarea circulației virusurilor gripale umane face parte din sistemul complex de supraveghere a gripei. Anual, OMS monitorizează circulația și profilul antigenic al virusurilor

gripale în vederea descifrării la timp a variantelor cu potențial epidemic și pandemic, precum și a sensibilității lor la produsele medicamentoase cu acțiune antivirală, în special, a celor de ultimă generație (oseltamivir, zanamivir) și profilul imunității antigripale a populației cu scopul preparării vaccinului antigripal potrivit sezonului curent [28, 32, 33].

Cele mai multe dintre pneumonii sunt cauzate de un număr redus de patogeni respiratori, printre care se includ *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*, *Staphylococcus aureus*, *Moraxella catarrhalis*, bacterii gram-negative aerobe, virusurile gripale, adenovirusurile, virusul sincițial respirator ș.a. Frecvența acestor patogeni diferă în funcție de vârstă, de factorii de risc și de severitatea pneumoniei. Etiologia este diferită, de asemenea, de la o regiune la alta și de la o țară la alta, de aici e și necesitatea unor studii pe dimensiuni locale cu cercetarea antibioticorezistenței [34].

Infecțiile virale se produc de regulă iarna și pregătesc patul pneumoniilor bacteriene cu *S. pneumoniae*, *S. aureus* și *H. influenzae* ca rezultat al distrugerii barierei muco-ciliare. Complicațiile bacteriene apar, în special, la copii cu vârste mici, la cei cu infecții virale persistente și viral bacteriene, cu afecțiuni cronice, comorbidități. La persoanele spitalizate cu SARI au fost detectate atât virusuri, cât și bacterii, ceea ce sugerează că virusurile și bacteriile sunt cauzele majore de dezvoltare a infecțiilor respiratorii severe [35, 36].

Conform unor studii în 90,4% cazuri de SARI au fost izolate bacterii, dintre care în 55,3% cazuri au fost implicate în proces mai mult de o specie bacteriană. În 75,2% din cazuri de SARI au fost izolate tulpini de *S. pneumoniae*. Coinfecțiile virus/virus se înregistrează în 32,3% cazuri, iar coinfecțiile virus/bacterie în 83,9% cazuri [37-39].

Impactul economic. Costul gripei

În ultimii ani se observă o creștere a cheltuielilor legate de sănătate. Această creștere poate fi explicată prin îmbătrânirea populației, creșterea incidenței anumitor boli, apariția de noi tehnologii, cerință mai mare a pacienților față de calitatea serviciilor medicale.

Gripa și afecțiunile respiratorii generează anual importante pierderi economice. Costul asociat gripei la copii se referă, în special, la costul îngrijirilor medicale și pierderea capacității de muncă a îngrijitorului pe perioada îmbolnăvirii și îngrijirii copilului bolnav. Cea mai mare parte a costurilor de îngrijire medicală le constituie costurile de spitalizare ca rezultat al pneumoniilor, complicațiilor severe și celor postgripale: pneumonii și al pneumoniilor sau a altor infecții bacteriene secundare sau exacerbarea bolilor și infecțiilor cronice, comorbidităților. Pentru tratarea gripei și a complicațiilor ei, comorbidităților în fiecare an, în lume se cheltuie aproximativ 14,6 mlrd \$.

Fiecare persoană, la rândul său, din cauza infecției gripale poate cheltui de la 30 până la 100 \$, doar pentru acoperirea tratamentului infecției gripale și, nu a complicațiilor postgripale, care ridică costul gripei la sute de dolari. Pe când costul vaccinului gripal sezonier ajunge la 10-12 \$, astfel, prevenirea gripei costă mult mai puțin decât tratarea ei [27,40, 41, 42].

Gripa are repercusiuni importante și la nivel social: costurile pe care aceasta le implică se referă la absenteismul de la locul de muncă a îngrijitorului copilului bolnav. Apariția imprevizibilă la anumite perioade de timp a unor pandemii devastatoare cu pierderi dezastruoase medicale și economice, iar anual al epidemiilor care provoacă morbiditate sezonieră înaltă prin infecții respiratorii de tip gripal, impune crearea strategiilor de prevenire și control permanent atât la nivel național, cât și regional, internațional prin sisteme speciale de supraveghere și monitorizare a gripei.

Programul global de supraveghere epidemiologică a gripei reprezintă un model operațional de colaborare științifică internațională pentru Centrele Naționale și Laboratoarele internaționale de Referință cu elaborarea unei metodologii speciale de organizare: tulpinile virusurilor gripale izolate sunt disponibile și pentru alte laboratoare, producători de vaccinuri, de curând ce se identifică particularități noi a virusurilor gripale atât la nivel antigenic, cât și la nivel genetic. Anual, OMS monitorizează circulația, profilul antigenic al virusurilor gripale, precum și profilul imunității antigripale al populației în general și a copiilor în special, în vederea descoperii la timp a variantelor cu potențial pandemic și epidemic și cu scopul preparării vaccinului antigripal potrivit sezonului curent. Republica Moldova este parte a acestui program global, regional (FluNet, EuroTessy).

1.2.2. Unele aspecte epidemiologice ale morbidității cauzate de pneumonii la copii

Din raportul Organizației Mondiale a Sănătății cu privire la indicele mortalității infantile, prezentat în anul 2014, rezultă că au decedat 6,5 milioane de copii cu vârsta de până la 5 ani. Această cifră semnifică: în fiecare zi mor 17 000 de copii. OMS, UNICEF, ONU și alți parteneri au inițiat, în premieră, un plan global de prevenire a mortalității până în anul 2035. „*Societatea obștească este capabilă să pună capăt mortalității materne, nou-născuților și copiilor pe întreaga perioadă a unei generații*” [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 – 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 1/3 acest indice a scăzut 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 cel mai înalt 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 indici înalți. Cel mai probabil, copiii născuți în Angola, unde este cel mai înalt nivel de mortalitate din lume a copiilor cu vârstă de 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 – țară cu cel mai mic nivel al mortalității. Această problemă are rezolvare și în țările cu o bază materială relativ bună, un nivel de școlarizare și condiții de trai adecvate. Riscul mortalității copiilor crește în zonele rurale (în familii sărace sau necărturare) [3]. Creșterea indicelui mortalității copiilor cu vârstă de până la 5 ani este influențată și de complicațiile nașterilor premature (17%), pneumoniilor (15%), de complicațiile în timpul nașterii (11%), diaree (9%) și malarie (7%). În 50% din cazurile de deces la copiii de până la 5 ani, cauza de bază este subalimentarea [3, 43, 44, 45, 46, 47].

Pneumonia este o cauză semnificativă a mortalității infantile în întreaga lume, în special, în țările în curs de dezvoltare – aproximativ 4 milioane de decese. Mai mult de 98% din decesele copiilor cauzate de pneumonie au loc în 68 de țări, unde procesul de reducere a mortalității sub 5 ani este cel mai critic, deoarece pneumonia predomină în sistemele de sănătate din țările sărace, cu sistem socio-economic precar, factori de mediu nefavorabili, subalimentație, stil de viață și adaptare nesatisfăcătoare [3].

În perioada anilor 2005-2009, incidența afecțiunilor aparatului respirator a fost mai înaltă la populația urbană, datorită migrației, aglomerării, poluării habituale și a mediului ambiant. Diminuarea numărului populației în zonele rurale, descreșterea natalității, răspândirea infecției au drept urmare menținerea incidenței prin afecțiuni respiratorii la un nivel mai înalt în mediul urban. O altă cauză care determină morbiditatea înaltă prin afecțiunile aparatului respirator sunt nocivitățile. În ultimii ani, bolile aparatului respirator la copii au o incidență de 4,5 ori mai înaltă decât la adulți. În structura morbidității globale, bolile aparatului respirator ocupă locul II (15,9%), la adulți – locul III (10,1%), iar la copii – locul I (34,9%) [4, 48-54].

Incidența pneumoniei comunitare scade odată cu creșterea copilului: la vârsta de 2-4 ani constituie 2-7%, iar la adolescenți (15-18 ani) nu depășește 0,8-1,3%. Printre cei suferinzi, copiilor din primul an de viață le revin 1-3% (BTS, 2011). Pe parcursul anului, îmbolnăvirile au un caracter sezonier: minime în lunile de vară și o creștere semnificativă în lunile octombrie-decembrie, cu un nivel maxim în lunile ianuarie-aprilie [22]

Problema necesită investiții globale în sănătate, în special, îmbunătățirea calității asistenței medicale la copii, în domeniul profilaxiei bolilor contagioase și somatice – prin ajustarea

alimentației, îngrijirii, condițiilor de trai, vaccinării conform vârstei și sezoniere. Cauzele esențiale ale mortalității neonatale, legate de nașterile premature (35%) și problemele ce țin de naștere (24%), necesită măsuri medico-sanitare globale, strâns legate de sănătatea femeii.

1.2.3. Factorii de risc ai calității sănătății copiilor

Factori de risc definiți: stări de malnutriție, greutatea mică la naștere (≤ 2500 g), alimentarea naturală mai puțin de 6 luni, întârzierea imunizării, aglomerările. *Factori de risc posibili* - boli concomitente (malnutriție, anemie, diaree acută, boli cardiovasculare, astm bronșic etc.). *Factori predispozanți:* Infecția cu virusul citomegaloviral este una din cele mai răspândite infecții intrauterine fiind cauza multiplelor malformații congenitale, nașteri premature este una din cauzele mortalității infantile. Acestea și au servit drept cauză pentru a se studia de mai mulți cercetători factorii de risc în declanșarea maladiei. Ei, la rândul lor pot fi grupați în factori ante-intra- și postnatali [23]. *Factorii antenatali:* Sarcina patologică se determină în 100%, pe când la 50% din femei se constată eminență de avort, 33% din ele au gestoze și tot aceeași cotă ocupă anemia, diferite forme ale alergiei. O rată mai mică ocupă patologia placentei, infecții acute suportate pe parcursul sarcinii [23, 24]. *Factorii intranatali:* asfixia nou-născutului (73%), circulară de cordon ombilical (12,3%), malnutriția și retardul de dezvoltare intrauterină (16,8%). *Factorii postnatali:* afectarea SNC (98%), infecții respiratorii recurente - 63%, dermatită atopică - 44%, anemie - 40%, hepatosplenomegalie - 42%, dismicrobism intestinal - 37% [21, 25, 26]

Adesea factorii de risc ai copilului în dificultate de sănătate nu se pot determina concret. Cel mai frecvent factorii de risc sunt grupați după cum urmează:

1. *Factori socio-economici:* vârsta mamei peste 35 de ani; vârsta mamei sub 18 ani; statut socio-economic scăzut; multiparitate; sarcini nelegitime; statura mică a mamei sub 1,5 m; efort fizic îndelungat; perioade de stres; concediu de maternitate nefolosit.
2. *Factori materni:* boli acute materne; acutizarea bolilor cronice; infecții materne acute și cronice.
3. *Factori obstetricali:* placenta praevia; malformații uterine; disgravidii de ultim trimestru; ruptură prematură de membrane; incompetență cervico-istmică.
4. *Factori fetal:* gemelaritate; maladii cromosomiale; detresă fetală; infecții intrauterine (TORCH – toxoplasma, rubeola, citomegalovirus, Herpes Simplex).

Tabelul 1.1. Coeficientul de risc în dezvoltarea infecției viral persistente în perioada neonatală (Petrache Vârtej, 2002).

	Semnele clinice	Coeficientul
--	-----------------	--------------

		da	nu
	Factorii anamnezei compromise în sarcină		
	Vârsta mamei mai mare de 28 ani	5,67	-4,92
	Avorturi în anamneză	1,05	-1
	Sarcină și naștere patologică		
	Ruperea prematură a pungii amniotice	2,01	-1,89
	Perioada alchidiană îndelungată	0,97	2,98
	Insuficiența fetoplacentară	-0,81	0,86
	Hiperandrogenia	-2,49	2,73
	Gestoza	-4,45	5,06
	Infecții genitourinare		
	Anexite	-2,36	2,94
	Colpita	-3,75	4,31
	Maladii infecțioase în perioada sarcinii		
	Focare de infecții bacteriene	2,51	-2,2
	Manifestările clinice a infecției herpetice	2,4	-2,24
	Infecție CMV latentă	-2,19	2,34
	Starea copilului la naștere		
	Aplicarea manevrelor de reanimare a nou-născutului	-2,66	2,9
	Prematuritate	-5,38	6,46
	Manifestările clinice a afectării organelor și sistemelor		
	Sindromul hemoragic	1,27	-1,16
	Icter	1,92	-1,83
	Anemia	-1,54	1,62
	Convulsii neonatale	-2,5	2,83
	Nefropatie	-2,36	2,94
	Sindromul vegetovisceral	-3,33	3,65
	Malformații congenitale cardiace / anomalie minoră de cord	-2,87	3,39
	Sindromul distres respirator	-6,04	7,21
	Datele paraclinice		
	Edem pulmonar interstițial	-5,19	6,16
	Semne de hipertensiune intracraniană	-4,05	4,53
	Dischinezia cailor biliare	-4,52	5,12
	Hepatomegalie	-4,59	5,28
	Semne de imaturitate a SNC	-5,5	6,64

Tabelul 1.4. Impactul materno-fetal al factorilor de risc de origine virală și bacteriană (Petrache Vîrtej, 2002)

	Mamă	Fătul
Sarcină	Bacteriurie	Fătul nu este infectat, dar infecția maternă poate interfera cu sarcina la termen
	↳ Pielonefrită	
	Pneumonie	
	Gripă	
	Hepatită	
	Avort septic	Septicemie, moarte Boală congenitală Boală congenitală Boală congenitală Boală congenitală
	Chorioamnionitis	
	Toxoplasmoza	
	Inf. Citomegalovirală	
	Rubeola	
	Sifilis	
	Colonizare cu listeria	
	↳ Septicemie	
	Herpes virus hominis	
	Gr. B. streptococ colonizare	
	Micoza vaginală	
	Gonoree	
	Infecție diseminată	
	Colonizare cu mycoplasma	
Travaliu	Chlamidia	Conjunctivită cu incluziuni
	Gonoree	Ophtalmia neonatorum
	Micoză vaginală	Altele
	Streptococ grup B	Septicemie, meningită
	Herpes virus hominis	Infecția neonatală
	Colonizarea cu listeria	Infecție neonatală
Lăuzie	Morbiditate puerperală asociată cu mycoplasma	
	Septicemie puerperală	

Studiind evoluția sarcinii și a nașterii, starea generală a copilului în perioada nou-născutului și sugarului, examenul clinico-instrumental a fost elaborat de P. Vârtej [tab. 1.1], un algaritm în prognosticarea probabilă de apariției a infecției CMV la copii [19, 20, 23]. Pentru a prognoza apariția maladiei este necesar de sumat coeficienții tuturor factorilor. Pragul diagnostic pentru a putea presupune probabilitatea dezvoltării infecției este egal cu (-13)cu probabilitatea de 95%, pragul că maladia nu va evolua este egal cu (+13) cu probabilitatea de 90% [23].

1.2.4. Copilul cu dezvoltare intrauterină întârziată – factor de risc în patologia respiratorie

Retardul în dezvoltarea intrauterină prezintă o problemă majoră prin morbiditatea și mortalitatea crescută asociată.

Organizația Mondială a Sănătății în planul global de micșorare a morbidității și mortalității infantile (2013-2035) prin pneumonia comunitară indică la motive esențiale privind prematuritatea și malnutriția. Retardul în dezvoltarea intrauterină este o malnutriție congenitală.

Ca și definiție în literatura de specialitate se consideră retard în dezvoltarea intrauterină dacă greutatea la naștere a nou-născutului e sub percentila 10 a standardelor de creștere intrauterină. După Gruenwald, se consideră mic pentru vârsta gestațională nou-născutul a cărui greutate la naștere e mai mică cu două devieri standard decât greutatea medie a termenului de referință pentru o vârstă de gestație dată. Deci, aceste definiții reflectă corelația dintre greutatea la naștere și vârsta de gestație.

Retardul de creștere intrauterină însoțește sarcina în 3-10% și 20% din nou-născuți morți au retard de creștere după datele literaturii de specialitate. Mortalitatea perinatală la această categorie de copii e de 4-6 ori mai mare.

Factorii de risc ce favorizează formarea acestui lot de copii țin de:

1. Compartimentul matern,
2. Compartimentul placentar,
3. Compartimentul fetal.

Eșecul de creștere intrauterină, menționat mai sus, probabil, este rezultatul implicării în procesul patologic al celor trei compartimente cu diferit grad de contribuție și implicare.

Factorii ce influențează creșterea fetală. 1. Cauze materne: Hipertensiune preexistentă sarcinii, hipertensiune indusă de sarcină, preeclampsie/eclampsie, boli cronice cardio-vasculare dobândite și malformative congenitale, anemii, hemoglobinopatii, boli cronice pulmonare, diabet zaharat cu vasculopatie severă, insuficiențe respiratorii, cardiovasculare, malnutriția, drogurile, medicamentele, vârsta maternă, multiparitate, cauze placentare. Toate aceste patologii scad fluxul utero-placentar diminuând oxigenarea și nutriția fătului. *2. Cauze fetale în retardul de dezvoltare intrauterină:* Factorii genetici, anomaliile cromosomiale, malformații congenitale, infecții intrauterine sau congenitale: cel mai important e sindromul TORCH (toxoplasma, rubeola, infecția cu citomegalovirus, herpes simplex). Rubeola cauzează tulburări de organogeneză prin scăderea numărului de celule; infecția cu citomegalovirus cauzează citoliză cu necroze extinse și e responsabilă de cca 50% din cazurile de retard în dezvoltarea intrauterină. Alte infecții intrauterine congenitale pot fi varicela, sifilisul.

Morbiditatea cu distrofie intrauterină e de cca 20 de ori mai mare, spun statisticile (OMS), decât a nou-născutului cu greutate normală pentru vârsta gestațională la termen. Cei mai importanți factori ce contribuie la morbiditatea și mortalitatea crescută a nou-născuților cu retard în dezvoltarea intrauterină se desemnează: hipoxia fetală cronică care poate genera decesul fetal; perturbările metabolice asociate asfixiei; anomaliile cromosomiale sau alte perturbări genetice sunt prezente până în 15% de cazuri în retardul de dezvoltare intrauterină; infecțiile congenitale se fac „vinovate” în până 10% din cazuri de întârziere a dezvoltării fetale.

Complicațiile legate de întârzierea în creșterea intrauterină și problemele clinice

Cazurile de *moarte intrauterină* a fătului cu întârziere de creștere este precedată de cele mai multe ori de insuficiența placentară fiind și principalul motiv de întârziere de dezvoltare. *Hipoxia cronică* este o altă cauză semnificativă de deces oricare ar fi circumstanțele ei de apariție. Infecțiile intrauterine și adesea malformațiile incompatibile cu viața au un impact deosebit ce influențează

decese. *Asfixia perinatală* poate complica evoluția postnatală. Copiii cu retard de dezvoltare intrauterină prezintă, de regulă, un scor de apreciere a viabilității scăzut la toate vârstele de gestație care necesită asistență medicală de urgență. Consecințele și sechelele perinatale ale asfixiei include encefalopatia hipoxic-ischemică, sindromul de aspirare de meconiu, insuficiența cardiacă, renală, sindromul de persistență a circulației fetale. *Sindromul de detresă respiratorie* ce apare în urma deficienței surfactantului (boala membranelor hialine) nu se întâlnește mai frecvent decât în alte situații neonatale. Aici, detresa respiratorie e motivată de stresul cronic intrauterin la care sunt supuși și care stimulează producția de hormoni corticosteroizi. Ultimii accelerează maturarea pulmonară diminuând riscul membranelor hialine. Incidența detresei respiratorii crește prin alte patologii decât deficitul de surfactant – tulburări metabolice, aspirația de meconiu, hipertensiune pulmonară, encefalopatie hipoxic-ischemică etc. *Hipotermia* în retardul de dezvoltare are 2 mecanisme: 1) tulburări de termogeneză, 2) pierderi excesive de căldură. *Tulburările de termogeneză* sunt prezente deși cantitatea de grăsime brună e normală. Eșecul de producere a căldurii apare din cauza stresului intrauterin care micșorează rezervele de catecolamine. În același timp, hipoxia și hipoglicemia sunt prezente constant la nou-născutul cu retard în dezvoltare. *Pierderile excesive de căldură* au loc pe motiv de suprafață corporală crescută în raport cu greutatea. Totodată, țesutul adipos subcutanat dezvoltat insuficient, astfel stratul de protecție funcțional este insuficient. Nou-născuții cu retard în dezvoltare sunt mai maturi decât prematurii, dar oricum centrul de termoreglare are carențe de funcționalitate. Din problemele clinice posibile ale copilului cu retard în dezvoltare pot fi: complicațiile metabolice (hipoglicemia, hiperglicemia), perturbările metabolismului lipidic, proteic și al aminoacizilor și policitemia – sindromul de hipervâscozitate sangvină. *Adaptarea imunologică și riscul infecțios* dețin un loc aparte ca perspectivă calității vieții celui născut cu retard în dezvoltare. Funcțiile sistemului imunitar la cei născuți cu retard în dezvoltare sunt reduse față de cei eutrofi care persistă în copilărie odată cu debutul distrofiei neonatale. Este demonstrată existența deficienței numărului și funcțiilor limfocitelor. Contingentul dat de copii tind la un nivel mai scăzut de imunoglobuline și un răspuns imunologic atenuat în copilărie. În plus, ei au o mineralizare osoasă mai redusă, hipocalcemie postasfixică, trombocitopenie, neutropenie, diminuarea sistemului de coagulare. Datorită hipotoniei musculare, hernia inghinală este mai frecventă la cei cu retard în dezvoltare, precum și incidența morții subite [95-97].

1.2.5. Factorii de risc în evoluția pneumoniei comunitare la copii

Cea mai vulnerabilă vârstă a morbidității și mortalității infantile este primul an de viață, nivelul cărora depinde de: influența factorilor medico-biologici, organizarea și gestionarea sistemului de asistență medicală, nivelul de informare a populației în cunoașterea celor mai elementare semne de pericol pentru viața copilului și mobilizarea comunității în asigurarea serviciilor accesibile și calitative la nivel local. Factorii biologici: vârsta copilului, sexul masculin, prematuritatea, prezența infecțiilor intrauterine, infecțiile virale persistente, latente, starea sistemului imunitar, prezența comorbidităților (anemie, patologie ORL, SNC, sistemului urinar, parazitoze); Factori sociali: familii incomplete, stare familială economică precară, condiții anormale de trai (umiditate, mucegai), aglomerări în familii, focare bacteriene cronice în familie, dislocarea apartamentului, zona rurală, încălzirea cu sobe, fumatul în familie, deprinderi nocive în familie, prezența animalelor domestice în locuințe. Factorii medico-sanitari: accesibilitatea la asistență medicală de calitate, managementul corect al pneumoniei comunitare, vaccinarea conform vârstei după calendar.

I Factorii de risc în mortalitatea prin pneumonie comunitară: vârsta de până la 5 ani și sexul masculin; fundalul premorbid nefavorabil; prematuritatea; statusul familial socio-economic vulnerabil; adresarea tardivă după asistență medicală; internarea cu întârziere în staționar.

II. Factorii de risc și favorizanți în dezvoltarea pneumoniilor comunitare la copii: **A.** Factorii ce influențează mecanismele de protejare a pulmonilor. **B.** Anomaliile mecanismelor locale de apărare: **C.** Stările patologice care scad capacitatea de adaptare a ventilației pulmonare în: **sistemul respirator:** prematuritatea; bronhodisplaziile; hipoplazia pulmonară; deformările toracelui; anomaliile neuromusculare; sindroamele obstructive ale zonei ORL; **sistemul cardiovascular:** cardiopatiile congenitale cu șunt dreapta-stânga; insuficiența cardiacă.

III. Factorii de risc definiți: malnutriția; greutatea mică la naștere (≤ 2500 g); durata scurtă de alimentare naturală; reținerea imunizării; aerul poluat din încăperi. Particularitățile de manifestare, severitatea, tratamentul și profilaxia pneumoniei comunitare la copii sunt într-o relație strânsă cu etiologia acesteia.

1.3 Pneumonia comunitară în contextul etiologiei

1.3.1. Rolul infecțiilor virale respiratorii acute în dezvoltarea pneumoniei comunitare

Etiologia pneumoniilor comunitare este determinată de microflora colonizantă în căile respiratorii superioare. Tipul microorganismului ce provoacă maladia este condiționat de calea de infectare, vârsta copilului, maladiile concomitente, stările de dezechilibru al sistemului imunitar și sindromul de aspirație. Copiii care sunt plasați în colectivități, în special cele de tip rezidențial, pot

avea un spectru specific de microbacterii ale sistemului respirator, cu o înaltă rezistență la preparatele antibacteriene.

În țările dezvoltate și în curs de dezvoltare, pneumonia comunitară are o etiologie pestriță. Toate studiile prospective, în care pneumonia a fost dobândită în comunitate și rezultatele clinice sunt confirmate de explorări radiologice, corespund nivelurilor de dovezi 1b și II. În patogenia pneumoniei comunitare, rolul-cheie i se atribuie infecției virale (fig. 1.1, 1.2, 1.3)

- infecția virală – 29-62%;
- infecția pneumococică – 11-37%;
- infecția cu *Mycoplasma* – 1-3%;
- infecția cu *Chlamidia* – 0-9%;
- infecții de altă etiologie – 42-85% [7, 55]

Monoinfecția predomină în structura etiologică a pneumoniei comunitare, alcătuind 53,8% din ponderea totală. E important de remarcat faptul că infecțiile respiratorii incipiente sunt virale (atât monovirale, virale mixte, cât și viral-bacteriene) (Fig. 1.1).

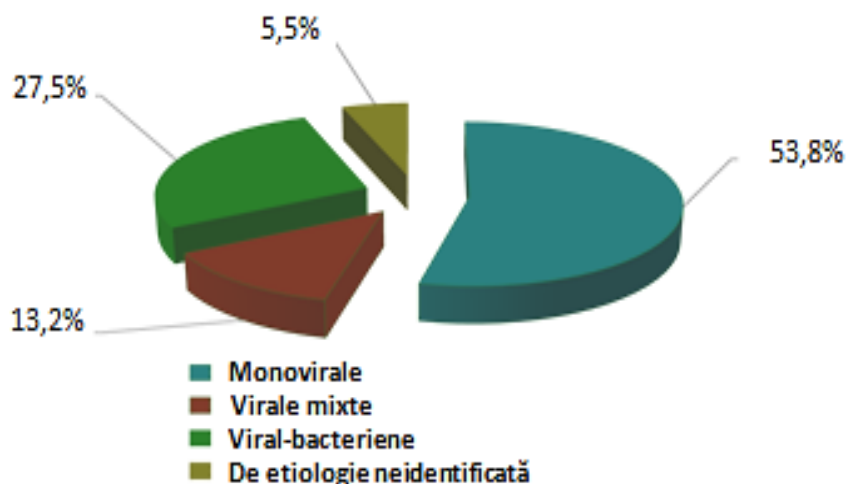


Fig. 1.1. Etiologia infecțiilor respiratorii acute în funcție de numărul și varietatea agenților virali (%). (Zaharova I.N., 2012, Grossman R.F., 2011)

În peste 60% din cazurile de infecții respiratorii acute predomină agenții gripali, urmați de virusul respirator-sincițial (10,2%), metapneumovirus și parvovirus (8,2%), adenovirus (6,1%), virusul paragripal (4,1%), rinovirus (2%). Tabloul clinic incipient depinde de agentul viral ce îl declanșează.

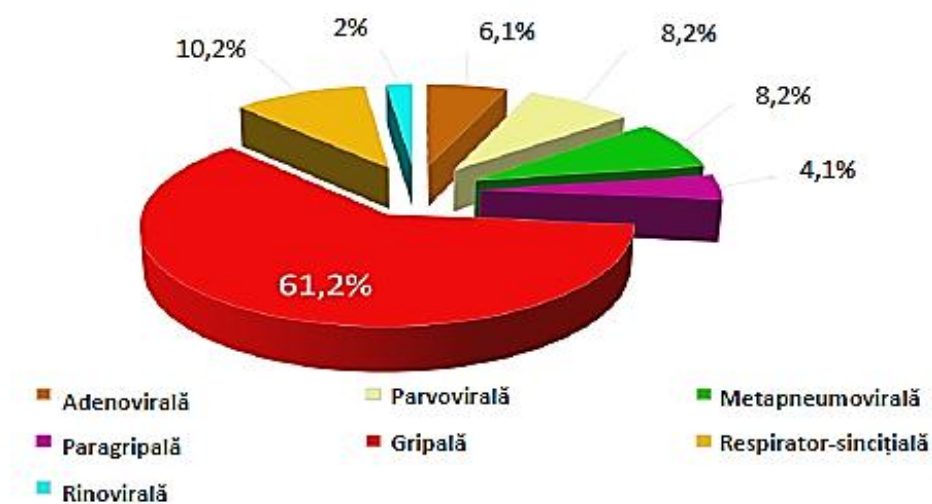


Fig.1.2. Etiologia infecțiilor respiratorii acute în funcție de varietatea agenților virali (%).
[56, 57, 58]

Structura etiologică a infecțiilor respiratorii acute:

1. Mixovirusurile:
 - virusurile gripale A, B, C;
 - virusurile paragripale;
 - virusurile respirator-sincițiale.
2. Adenovirusurile (serotipurile 1-4).
3. Coronavirusurile (MERS-CoV, Coreea, 2015).
4. Picoronavirusurile: Cocksackie, ECHO, rinovirusurile.
5. Reovirusurile.

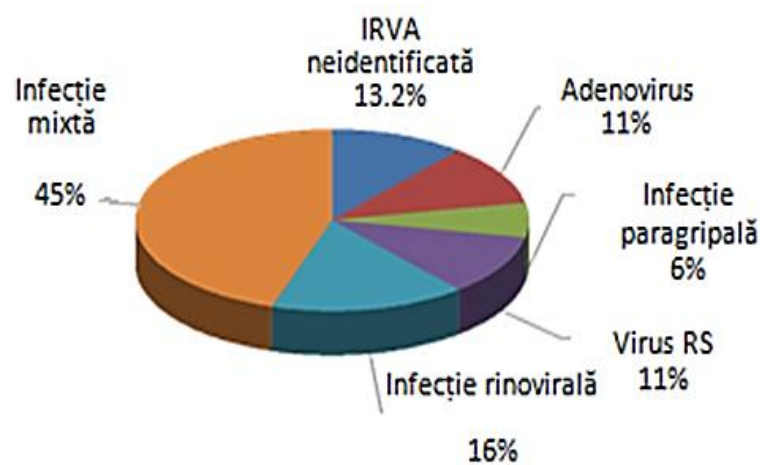


Fig.1.3. Structura etiologică a infecției respiratorii acute (%). [56, 57]

1. Virusurile herpetice: citomegalovirusul, virusul *Herpes simplex* tipurile 1 și 2, virusul Epstein-Barr etc.
2. Infecțiile mixte.
3. Infecțiile de etiologie virală neidentificată.

În anul 2001 în Olanda a fost descoperit virusul de structură ARN metapneumovirusul uman, care e prezent în afecțiunile respiratorii acute în 2,2 - 33,3% din cazuri (la purtători – 1,2%).[56, 57, 58]

În anul 2005, în Austria a fost identificat parvovirusul uman (Parvoviridae), care provoacă afecțiuni respiratorii acute în 1,5-19% din cazuri și purtători sănătoși – 1%. [56, 57, 58]

Rezultatele unui studiu epidemiologic de cohortă pe un eșantion de 2681 de copii, efectuat în anii 2005-2006 și 2006-2007, demonstrează că, odată cu cunoașterea acestor virusuri, crește ponderea lor de izolare în speciimentele pacienților (Fig. 1.1, 1.2, 1.3). E important faptul că în structura afecțiunilor respiratorii acute predomină agenții gripali și paragripali (1/3), urmați de virusul RS (23,6%), adenovirus (13,4%), metapneumovirus (16,5%), parvovirus (8,7%). E cert că în 45% din cazuri, etiologia reprezintă infecții mixte (viral-virală, viral-bacteriană); monoinfecțiile virale sunt cunoscute în structura etiologică în 65% din cazuri. În afecțiunile acute ale căilor respiratorii superioare și inferioare factorul etiologic prioritar sunt virusurile care provoacă procesul inflamator (62% din cazuri). Metapneumovirusul – factor etiologic important în evoluția afecțiunilor respiratorii acute la copiii spitalizați (de la 0,2% până la 15,3%), îndeosebi la copiii cu vârsta de 3-7 ani (6,2%) și mult mai rar la copiii cu vârsta de peste 7 ani (1,2%).

Morbiditatea IRVA la copii, ca și în 2010, a prevalat la copiii cu vârsta de 0-2 ani, nivelul ei fiind de 2,1 ori mai înalt în mediul urban (în 2010 – de 2,5 ori mai înalt). În structura etiologică a IRVA predomină virusul respirator sincițial (RSV), precedat de virusurile paragripale de tipurile 1, 2, 3 (în 2010 au predominat adenovirusurile, virusul respirator sincițial și virusurile paragripale de tipurile 3 și 2). Datele au fost obținute prin respectarea cerințelor Ordinului 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”. Sistemul de supraveghere santinelă este conectat la Sistemul European de Supraveghere a Gripei (EuroFlu 9 OMS), în adresa căruia, săptămânal, sunt transmise date privitor la gripă, afecțiunile compatibile cu gripa, infecțiile acute ale căilor respiratorii superioare (IACRS) și infecțiile respiratorii severe (SARI) conform standardelor internaționale (răspândirea geografică, impactul asupra serviciilor medicale, intensitatea și tendința

procesului epidemic). Această informație sistematizată permite supravegherea și controlul asupra infecției respiratorii acute, care este predecesorul pneumoniei la copii.

După o perioadă de boală de 3-4 zile, etiologia virală se asociază cu agenții patogeni bacterieni, în funcție de vârstă, pneumococul având un rol prioritar, urmat de *H. influenzae* etc.

În unele studii prospective, relatează prezența unui agent patogen a fost depistată în 65-86% din cazuri [59-62], fiind semnificativ numărul cazurilor de pneumonie comunitară cu prezența infecției mixte. Studiile mai ample prezintă combinații de factori etiologici – virală-bacteriană mixtă (23-33%) [61-63], bacteriană-bacteriană (7-30%), virală-virală (10-14%) [61-63] – argumentate de medicina bazată pe dovezi. Cele relatate demonstrează că prezența virusurilor în etiologia PC e de 33-47% din cazuri – argument obiectiv pentru includerea obligatorie a preparatelor antivirale în algoritmul de tratament al pneumoniei comunitare în fazele incipiente. Prezența bacteriilor este de 30-63% din cazuri, după asocierea bacteriilor e binevenită administrarea antibioticelor – preparate de elecție în tratamentul pneumoniilor comunitare

Pneumonia comunitară e anticipată sau se asociază în primul rând cu virusurile infecției acute – virusul respirator sincițial (RSV). Virusul paragripal și cel gripal sunt detectate la copii în proporții similare, atât la cei din comunitate, cât și la cei din spitale [33]. Prin PCR, virusul gripal e detectat în 7-22% din cazuri [60, 61, 64]. Conform datelor unor studii efectuate în Marea Britanie, 16% din copiii cu pneumonie prezintă virusul gripal A [65].

În dezvoltarea pneumoniei comunitare sunt prezente virusurile: adenovirusul, rinovirusul, Varicella zoster, citomegalovirusul, Herpes simplex și enterovirusul. În ultimii ani, au fost identificate tot mai multe virusuri noi în asocieri cu pneumonia comunitară: metapneumovirusul uman – în 8-11% din cazuri [64, 66, 67] și parvovirusul uman – în 4,5% în Thailanda, 14,2% în Spania [64] și 15,2% în Coreea [66]. Coronavirusul este identificat în 1,5% [66] și 6,5% din cazuri [64, 68]. În general, virusurile sunt prezente în 30-67% din cazurile de pneumonie comunitară în copilărie, adesea fiind identificate la cei cu vârsta de până la 1 an (77%), iar la cei cu vârsta de peste 2 ani – în 59% din cazuri [60, 64]. Mai mulți agenți patogeni sunt responsabili de apariția pneumoniei comunitare.

Prezența factorului etiologic variază în funcție de vârstă. Etiologia virală predomină la copiii cu vârsta sub 2 ani (până la 80%), fapt argumentat de medicina bazată pe dovezi, spre deosebire de copiii cu vârsta de 10-16 ani, cu o incidență foarte joasă a pneumoniei virale. Din totalul infecțiilor, virusul respirator sincițial e determinat cel mai frecvent în probele de laborator la copiii cu pneumonie și cu vârsta de până la 2 ani (40%). Adesea, *H. influenzae* este însoțit de adeno-, rino- și

parvovirus, metapneumovirus, virusurile gripal și paragripal. Agenții atipici sunt depistați în 3-23% din cazuri [61, 56, 57, 58].

Tabelul 1.2. Etiologia infecțiilor respiratorii virale acute (OMS, 2010; Valiulis Arunaisis, 2012, Захарова И. Н., 2010)

Agentul patogen	Marja de evidență (%)
Virusurile gripale de tip A	16,4
Virusul gripal de tip B	15,6
Virusurile paragripale tip 1, 2, 3	4,3
Adenovirusurile	16,4
Virusul respirator sincițial (RSV)	6,4
Virusul Herpes simplex	2,1
Mycoplasma pneumoniae	2,1
Prezența a 2 și mai multe virusuri	33,0
Virusuri neidentificate	3,7

Unul din factorii predictivi ai etiologiei pneumoniei comunitare este vârsta copilului (tab.1.3), în raport cu care, statistic, mai frecvent se întâlnesc anumiți agenți patogeni. Până la o lună – streptococul grupei B, bacterii gramnegative, bacterii enterice, citomegalovirusul, Chlamidia trachomatis, Stafilococcus aureus. 1-24 luni – virusurile respiratorii în infecțiile acute, Streptococcus pneumoniae, Staphylococcus aureus, bacterii enterice gram-negative, H. influenzae, Mycoplasma pneumoniae. 2-5 ani – virusurile respiratorii în infecțiile acute, Streptococcus pneumoniae, H. influenzae, Mycoplasma pneumoniae, Chlamidophila pneumoniae, Streptococcus pyogenes, Staphylococcus aureus. 6-18 ani – Mycoplasma pneumoniae, Streptococcus pneumoniae, Chlamidophila pneumoniae, virusurile respiratorii în infecțiile acute, H. influenzae [69-72].

Circumstanțele care condiționează tipul microorganismului în etiologia pneumoniei comunitare la copii: calea de infectare; vârsta copilului; maladiile concomitente; stările imunodeficitare și/sau sindromul de aspirație. Etiologia pneumoniilor comunitare corelează cu vârsta copilului [43-47].

Tabelul 1.3. Etiologia bacteriană a pneumoniei comunitare la copii (Principi N, 2001 ; Esposito S, 2002,2005,2007)

Agentul bacterian	Vârsta			
	<1 lună	1-3 luni	3 luni-5 ani	5-18 ani
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	+	+++	++++	+++
<i>Haemophilus influenzae</i>	+	+	+	+/-
<i>Streptococcus pyogenes</i>	-	+	+	+
<i>Staphylococcus aureus</i>	++	++	+	+
<i>Streptococcus agalactiae</i>	+++	+	-	-
<i>Mycoplasma pneumoniae</i>	-	+	++	++++
<i>Chlamidophila pneumoniae</i>	-	+	+	++
<i>Chlamidia trachomatis</i>	+	++	-	-
<i>Bordetella pertussis</i>	+/-	+	+	+

1.3.2. Infecțiile bacteriene ale căilor respiratorii

În funcție de agenții patogeni, pneumoniile comunitare la copiii de până la 6 luni pot fi clasificate în două grupe, care se deosebesc după manifestările clinice și etiologie: 1) **pneumonii tipice** – de focar, confluențe, dezvoltate pe fundalul febrei și radiologic bine determinate; 2) pneumonii atipice – cu predominarea schimbărilor difuze în pulmoni, care decurg cu subfebrilitate/temperatură normală a corpului [45].

Adesea, pneumoniile tipice se dezvoltă la copii în urma aspirării alimentelor (reflux gastroesofagian sau disfagie), defectelor imune. Cei mai frecvenți agenți patogeni sunt *E. coli* și flora intestinală gram-negativă, stafilococi și rareori *M. catarrhalis*. Mai rar, la această vârstă pneumoniile sunt cauzate de infecția cu pneumococi și *H. influenzae*. Acești agenți patogeni se determină, *de regulă*, la copiii care au avut contact cu infecțiile virale acute [102-106].

În pneumoniile comunitare la copiii cu vârsta de la 6 luni până la 5 ani, cel mai frecvent agent patogen (70-88%) este *S. pneumoniae*. *H. influenzae* de tip B se determină mai rar (10%). De obicei, el se asociază cu pneumococul în pneumoniile complicate cu distrucții pulmonare și pleurezii. Pneumoniile atipice determinate de *M. pneumoniae* se întâlnesc în 15% din cazuri, pe când *C. pneumoniae* – în 3-7%. Dintre virusuri, la această vârstă cel mai mult se manifestă virusul

respirator-sincițial, virusurile gripal și paragripal, rino- sau adenovirusul, adesea asociat cu agenții bacterieni[69-72].

Agenții patogeni în pneumoniile comunitare la copiii cu vârsta mai mare de 5 ani: pneumoniile tipice (pneumococul) – 35-40%, *C. pneumoniae* – 23-44%, pneumoniile atipice determinate de *M. pneumoniae* –15-30%. *H. influenzae* tipul B practic nu se manifestă. În cazuri rare se determină *S. pioceanic*[43-47].

Etiologia pneumoniilor comunitare la copiii, cu vârsta mai mare de 6 luni și în special cu vârsta mai mare de 1 an, în 60-90% din cazuri este determinată de *S. pneumoniae*.

La vârsta școlară, o importanță majoră în etiologia pneumoniilor au microorganismele atipice, care constituie în medie 8-30% din cazurile de îmbolnăvire: *Chlamydophila pneumoniae* și *Mycoplasma pneumoniae*. Rareori (3-5%), ca agenți patogeni pot fi: *Haemophilus influenzae*, *S. aureus* și *Klebsiella pneumoniae*. Adesea (8-40%), în pneumonia comunitară se constată asocierea viral-bacteriană [73, 74]

Infecțiile virale, în special gripa epidemică, sunt considerate factori declanșatori în dezvoltarea atât ale pneumoniei virale cât și celei bacteriene.

1.3.3. Infecția virală și particularitățile răspunsului imun

Interacțiunea imunității cu infecțiile determină evoluția multor afecțiuni. Impactul acestei confruntări se manifestă ca un proces dinamic al sistemelor vii-infecția virală și imunitatea umană. În cazul virusurilor intracelulare, detectarea lor, blocarea prin apoptoză, depistarea acestei infecții, eliminarea agentului patogen e posibilă prin intermediul T-celulelor killeri ale sistemului imun. Se detectează mici fragmente de proteină virală ce s-a inoculat în suprafața celulei infectate. Sarcina celulelor T-killeri este detectarea celulelor infectate și lichidarea lor prin apoptoză, fără lezarea celulelor învecinate, ne afectate. Când pe suprafața celulei infectate T-killerii nu găsesc semne de prezență a infecției, această armă de apărare a sistemului imun e inofensivă. În ajutor vin NK-celulele ce funcționează după același principiu al celulelor T-killeri. Un astfel de sistem imun este de eficiență înaltă în infecția virală.

La virusurile posesoare de ADN expresia genică are loc după principiul general al biologiei moleculare. În procesul de transcripție contribuie fermoni celulari și virali. După localizare virusurile posesoare de ADN se divizează în virusuri nucleici (virusurile herpetice, adenovirusurile, papilomovirusurile) și citoplasmatici (virusul varicelei). La unele virusuri nucleici (virusurile herpetice, etc.) e posibilă integrarea genomică. La virusurile ADN citoplasmatiche transcrierea e

înfăptuită de polimerazele ARN-virale. În cazul retrovirusurilor cu conținut de ARN la început are loc transcripție genomică în ADN, integrarea în cromosoma celulară, după care are loc transcrierea genei [75-77].

Efectul citopatic în infecția virală e diferită, depinde atât de virus cât și de celulă și se realizează cu distrugerea celulară (efect citolitic), convețuirea dintre virus și celulă în lipsa distrugerii celei din urmă (infecție latentă și persistentă) se realizează cu transformarea celulei.

Implicarea organismului în procesul infecțios este în funcție de anumite circumstanțe: numărul celulelor moarte, toxicitatea virală și produsele în urma distrugerii celulare, pe de altă parte, reacția organismului de la activitățile reflexe până la cele imune. Severitatea procesului e legată direct de numărul celulelor lezate. Severitatea procesului și însănătoșirea depind de amploarea și localizarea lui.

Virusurile nu formează toxicitate specifică, însă virionii și componentele virale se acumulează în țesuturile afectate și eliminându-se în sânge au acțiune toxică. La fel, efect toxic o au produsele de descompunere celulară. Deci, acțiunea infecției virale este nespecifică, de rând cu acțiunea florei patogene omoară celule și declanșiază autoliza. Eliminarea toxinelor în sânge crează o reacție de răspuns-febra, inflamație, răspunsul imun. Febra este un efect a răspunsului reflector la eliminarea în sânge a toxinelor și reacției de răspuns a sistemului nervos central.

Ca răspuns general al organismului este febra, inflamația e de ordin local și general cu multe componente. În inflamație are loc infiltrarea țesutului afectat cu macrofagi, utilizarea produselor distrucției, repararea și regenerarea. În paralel evoluează răspunsul imun celular și umoral. În faze incipiente ale infecției acționează killerii nespecifici și anticorpii clasei IgM. După care se implică factorii umorali și celulari de bază. Dar, în primele ore de afectare, se include sistemul de interferoni prezentând familia proteinelor secretorii, care sunt secretate de celulele organismului ca răspuns la acțiunea virusurilor ori altor sisteme. Aceasta este faza acută reproductivă virală a infecției. Interacțiunea virus-celulă poate decurge fără moartea celulei din urmă, atunci vorbim despre o evoluție latentă, deci, asimptomatică ori persistentă, infecția cronică virală.

Expresia virală, formarea de proteine virale specifice și a virionilor contribuie la sinteza de anticorpi. În această fază infecția latentă trece în fază persistentă și apar primele semne de boală.

Reproducerea virală intracelulară este însoțită de evoluția proceselor citopatice, specifice diferitor virusuri și pentru diferite tipuri de procese infecțioase. Aceste procese în cazul infecțiilor virale sunt diferite, ce sunt determinate atât de virus, cât și de celulele țesuturilor. Specificitatea acțiunii este determinată de celulă și mai puțin de virus și în general se termină cu distrugerea celulară, „convețuirea” virusului și celulei fără distrugerea ultimei este urmată de transformarea

celulei. Inhibarea sintezei acizilor nucleici și proteinelor, epuizarea resurselor energetice celulare asigură procese ireversibile. Afectarea virală a celulei, distrugerea și liza lor conduc infecția virală de la nivelul celular la nivel general. [91, 92]

În interacțiunea organismului cu infecția virală sinteza interferonului este cea mai rapidă reacție la infectare, formează o barieră de apărare în calea virusurilor cu mult înainte de implicarea reacțiilor de apărare specifice imune, stimulează rezistența tisulară- astfel celulele sunt incompatibile pentru dezvoltarea virusurilor [91, 92].

Producerea și secreția citokinelor se atribuie etapei precoce de răspuns la infectare, însoțește interacțiunea dintre microorganism cu macroorganismul. Această reacție nespecifică, precoce e importantă prin următoarele: ea evoluează foarte rapid, nu e necesar de a acumula clone celulare responsabile de antigeni concreți; răspunsul citokinic precoce influențiază demararea răspunsului specific imun [88-90]

Interferonul activează macrofagii, după care sintetizează interferon gama, IL1, IL2, IL4, IL6, FNT; ca urmare macrofagii își recapătă capacitatea de liză a celulei viral-infectate. Interferonul gama este inductorul specific de activare a macrofagilor, capabil să inducă expresia a mai mult de o sută de gene a genomului macrofagului. [79, 80]

Producătorii acestei molecule sunt T-limfocitele activate (Th tip1) și killerii naturali (NK-celule) Interferonul gama induce și stimulează producerea citokinelor proinflamatorii (FNT, IL1, IL6), expresia pe membrana macrofagilor a antigenilor de histocompatibilitate II ; fortifică activitatea antimicrobiană și antiinflamatorie prin intensificarea producerii celulare a radicalilor de peroxizi, iar stimularea fagocitozei imune și intermedierea formării anticorpiilor sub influența interferonului gama e dependent de intensificarea expresiei Fc-receptorilor pentru IgG. Acțiunea de intensificare a interferonului gama asupra macrofagilor intermediază inducerea secreției FNT-alfa. Producerea maximă IL4 începe peste 24-48 ore din momentul activării celulei. Acest interleukin se consideră citokin ce limitează reacțiile imunoinflamatorii și diminuează răspunsul organismului la infecții, inhibând astfel interferonul gama. Interferonul gama *in vitro* fortifică activitatea fagocitară a neutrofilelor ce favorizează intensificarea expresiei Fc-receptorilor și proteinelor de suprafață familiei integrinelor pe neutrofile. Acest lucru permite neutrofilelor să-și realizeze funcția fagocitară și citotoxică. În calitate de celule efectoare de bază a procesului inflamator, interleukinele asigură eliminarea infecției din organism [79, 80].

Pentru funcționarea sistemului citokinic e necesară creșterea nivelului citokinei ca răspuns la agresiune și o bună expresie a unui suficient număr de receptori de membrana celulei. Modelarea receptorului după conexiunea sa cu citokina constă în înglobarea complexului citokin-receptor în

interiorul celulei. Receptorul revine pe membrană din nou sintetizându-se treptat în timp de 24-36 ore (timp necesar revenirii în activitate fiziologică a receptorilor interferonului alfa). Pe această perioadă celulele rămân sensibile față de altă doză de citokin-fapt ce explică administrarea eficientă a preparatelor interferonului și inductorilor lui de trei ori pe săptămână [84-87].

Apogeul producerii citokinelor după stimularea macrofagilor se observă peste 1-2, 6, 18-48 de ore, dar apogeul producerii interferonului gama începe peste 29 ore de la prima ieșire a citokinei din celulă. Pentru că interferonul gama inhibă mielopoeza, deci normalizarea numărului neutrofilelor după eliminarea agenților patogeni este legată cu sistemul de reglare a neuropoezei.

După 6 ore de stimulare a interferonului alfa de către NK-celule (activitatea cărora e reglată de IL1, IL2, IL4) se produce interferonul gama, în rezultatul căruia are loc lizarea celulelor infectate. Studiarea proceselor ce au loc la interacțiunea celulei cu citokina este determinată de acțiunea interferonului asupra genomului celular [81-83].

Prima reacție a celulei la citokină este inducerea rapidă a genelor de răspuns precoce („immediate early” gene) în contextual cărora se regăsește și gena interferonului gama. Stimularea expresiei acestor gene e importantă pentru a scoate celula din faza-Go în faza-Gi și progresarea în continuare a ciclului celular. Inducerea lor are loc după activarea receptorilor de creștere pe membrane celulare și activarea sistemului proteinkinazei. Genele de răspuns precoce sunt reglatori chee în proliferarea celulară, diferențierea, codificarea proteică, reglarea replicării AND. [79, 80]

Deci, prin activarea celulelor are loc stimularea răspunsului precoce al genelor, ce se asociază cu modificările fazei ciclului celular. Rolul protectiv de bază în răspunsul imun față de paraziții intracelulari (ciuperci, protozoare, virusuri, micobacteria tuberculozei) o au mecanismele celulare. Capacitatea agenților patogeni de a supraviețui, de înmulțire în interiorul celulelor îi protejază de acțiunea anticorpilor și sistemului complementului. Rezistența macrofagilor față de factorii antimicrobieni le permite durabil să convețuiască în interiorul celulelor. Pentru eliminarea acestor agenți sunt necesare răspunsuri celulare specifice. Specificitatea constă în detectarea antigenică a sistemului CD8 T-limfocitelor, care proliferază, activează și formează clone efectoare ale limfocitelor citotoxice.

Moment hotărâtor în răspunsul imun specific este răspunsul CD4 T-limfocitele helper care detectează antigenul. La această etapă se conturează forma răspunsului imun-cu predominarea imunității umorale sau reacției celulare. Direcționarea diferențierii CD4 limfocitelor, de care depinde forma specifică a răspunsului imun, e controlat de citokine ce se obțin în urma reacției inflamatorii.

La prezența IL12 și interferonului gama limfocitele CD4 se diferențiază în celulele Th1 inflamatorii, care încep sinteza și producerea IL2, interferon gama, FNT și determină caracterul celular al răspunsului imun specific. Prezența și producerea IL12 e asigurată de macrofagi, interferonul gama, killerii naturali, activitate în faze incipiente de răspuns asupra bacteriilor și virusurilor intracelulare. Spre deosebire de cele spuse, în prezența IL4 CD4 limfocitele se diferențiază în Th2 helperi care la rândul lor inițiază producerea și sinteza IL4, IL5, IL6 și declanșiază răspunsul imun umoral, deci, sinteza anticorpilor specifici-a imunoglobulinelor. Limfocitele inflamatorii Th1 sunt necesare pentru lupta cu agenții patogeni intracelulari, dar Th2-helperii pentru apărarea selectivă față de agenții extracelulari.

Dereglările în sistemul citokinic conduce la dereglarea interacțiunii cooperante a celulelor imunocompetente și dereglarea homeostazei immune [93-94].

Datele ultimilor ani argumentează faptul că IL12 e componenta citokinelor proinflamatorii este mecanismul de bază în intensificarea răspunsului imun celular intermediar și inițierea apărării eficiente antivirale.

1.4. Impactul infecției respiratorii recurente în diminuarea stării sănătății la copii cu pneumonie comunitară

1.4.1. Copilul cu risc pediatric în evoluția pneumoniei comunitare și a infecției respiratorii recurente

Dintre copiii nou-născuți cu risc crescut de pneumonie comunitară sunt cei prematuri. Tot ei au nevoie de îngrijiri speciale pe diferite durate de timp. Categoriile de nou-născuți cu risc ar fi: nou-născuți prematuri, cu retard în dezvoltarea intrauterină, din mame cu infecții intrauterine – toxoplasmă, rubeolă, citomegalovirus, Herpes Simplex, infecții cronice (urinare, ginecologice etc.), cu alcoolism, dependente de droguri, patologii circulatorii (hipertensiune, malformații și vicii cardiovasculare, hipotensiune etc.); diabet; patologie tiroidiană; patologie hematologică (în special, cu anemii carentiale ș.a.), malnutrite [23, 95].

Copilul prematur este copilul născut la vârsta de gestație de la 22-37 săptămâni, cu greutatea de la 500 gr. – 2500 gr. (criterii OMS). La nivel global, incidența prematurității variază de la o țară la alta și reprezintă între 9 și 15% [3, 23, 95, 132].

Rata mortalității în rândul prematurilor e cu atât mai mare, cu cât vârsta de gestație e mai mică și este invers proporțională greutății la naștere [95, 96, 97]. Aceiași autori remarcă faptul, că nou-născuții cu masa la naștere sub 1000 gr. constituie 50-54% din decesele neonatale, cu o marjă crescută de pneumopatii și pneumonii, o jumătate din handicapurile ulterioare și/sau calitate precară

a vieții. Rata mortalității e corelată și cu greutatea la naștere. Supraviețuirea copiilor cu greutatea mică și foarte mică la naștere s-a îmbunătățit odată cu abilitățile de îngrijire mai bune. În schimb, a crescut incidența handicapului neurologic. Factorii de risc ai copilului expus.

Problemele de sănătate ale copiilor prematuri reprezintă una din sursele substanțiale de probleme de sănătate, decese neonatale și perinatale care se împart în: precoce și tardive. Din complicațiile precoce, cele mai frecvente sunt:

Complicațiile respiratorii. Copilul prematur este expus cel mai frecvent sindromului de detresă respiratorie și al membranelor hialinice. Incidența lor este invers proporțională cu vârsta gestațională. Aceste complicații apar la 90% din nou-născuții cu greutatea de până la 750 gr., la 80% din nou-născuți cu masa mai mică de 1000 gr. și vârsta gestațională până la 28 săptămâni, 60% la nou-născuți cu greutatea 1000-1250 gr. și vârsta gestațională până la 30 săptămâni, 40% la nou-născuții cu masa până la 1250 gr. și vârsta de gestație mai mică de 32 săptămâni de gestație [95-97].

Pe locul doi sunt **complicațiile cardio-vasculare** (hipo- sau hipertensiune, bradicardie, malformații congenitale). Ca urmare a acestor probleme apare hipertensiunea pulmonară și dereglările circulatorii pulmonare ce predispun prematurul la îmbolnăviri respiratorii frecvente. Complicațiile neurologice sunt periculoase prin severitatea lor în sine. Severitatea și incidența hemoragiei intracraniene sunt invers proporționale cu vârsta gestațională care se înregistrează la 25% de nou-născuți cu greutatea de până la 750 gr., la 11% de nou-născuți cu masa de până la 1250 gr. și la 3% - cu masa de 1250-1300 gr. printre complicațiile neurologice se prezintă: encefalopatia hipoxico-ischemică, convulsiile etc.

Complicațiile imunologice sunt prezente pe motivele deficienței maturității umorale și celulare ce conduc la susceptibilitate crescută față de infecții. Comparativ cu infecțiile la prematurul cu greutatea până la 1500 gr. riscul de infecții este de 8 ori mai mare decât la prematurul cu greutatea de 2000 gr. [97].

Complicațiile hematologice. Din cauza depozitelor insuficiente de fier avem manifestarea precoce a anemiei prematurului, prin care crește receptivitatea față de infecții la această categorie de copii. Tot la complicațiile de acest gen, la vârsta dată, se eșalonează: hiperbilirubinemia precoce și prelungite de diferite mecanisme; hemoragii subcutanate, de organe; coagulare intravasculară diseminată; deficiența vitaminei K.

Tulburările de termoreglare cu tendință spre hipotermie sunt specifice prematurului din cauza imaturității centrului de termoreglare, etc. prezența cărora e invers proporțională cu vârsta gestațională. Această condiție favorizează îmbolnăvirile respiratorii frecvente.

Printre complicațiile precoce se referă cele **metabolice și endocrine** (hipoglicemie, hipocalcemie, acidoză metabolică, hipernatriemie, hiperpotasemie etc.) și cele **renale** care se caracterizează prin filtrație glomerulară redusă, capacitate de concentrație scăzută având ca urmare acidoza renală tubulară, hipernatriemie, hiperpotasemie, glicozurie, edeme.

Printre complicațiile **tardive** se regăsesc cele oculare (strabismul prematurului, miopie, retinopatie); auditive (surditate, hipoacuzie); neurologice motorii de tipul diplegiilor spastice (10-15%), tetraplegia spastică, disfuncții cerebrale minore (tulburări de învățare, vorbire, memorare, atenție, comportament); tulburări intelectuale $Q_i < 70$, psihice, handicapuri majore motorii și retard mental.

Din complicațiile **pulmonare** sunt prezente: bronhodisplazia pulmonară, boli cronice pulmonare.

Probabil cele mai frecvente complicații tardive rămân cele carențiale – greutate deficitară, anemie, rahitism. Pronosticul sănătății prematurului este dependent de vârsta gestațională și greutatea la naștere.

1.4.2 Caracteristica clinică a copiilor din grupul de risc cu recurențe respiratorii

Copiii supuși recurențelor respiratorii mai sunt numiți – frecvent bolnavi. În ultimii ani literatura de specialitate [76, 80, 81, 119, 121, 122, 132] se referă la acest grup cei care suferă pusee de infecții respiratorii acute de la 6 la 12 cazuri/an, apărute pe fondul schimbărilor tranzitorii sau dereglărilor în sistemul de apărare insuficient controlate ale copilului. Cota recurențelor respiratorii la copiii frecvent bolnavi constituie 2/3 din cazurile de infecții respiratorii acute care sunt cele mai frecvente cauze ce contribuie la formarea patologiei cronice.

Conform datelor [99-101], rata copiilor frecvent bolnavi în populația de copii în dependență de vârstă poate varia de la 1/5 până la 2/3. [132] consideră că rata copiilor frecvent bolnavi constituie de la 1/7 până la 1/2 din populația de copii.

După datele unor autori [102-105] este rațional ca acești copii să fie supravegheați în grupul doi de sănătate (după Grombax) cu dereglări funcționale a diferitor sisteme și organe. Cele mai sigure semne ale dereglărilor din sistemul imun este incidența înaltă a infecțiilor și diminuarea indicilor din statutul imun, dezechilibrul căruia indică la necesitatea de intervenție a imunocorecției.

Este rațională aprecierea indicelui infecțios (II) în cazul atribuirii copilului la acest grup. Indicele II reprezintă suma tuturor cazurilor de infecții respiratorii acute/an raportat la vârsta copilului. La copiii frecvent bolnavi acest indice este în limitele de la 1,1 și 3,5, la cei episodic bolnavi II se regăsește în intervalul 0,2-0,3. Dacă supravegherea copilului este mai puțin de 1 an,

atunci se calculează indicele de rezistență (IR): raportul dintre numărul de îmbolnăviri acute către numărul de luni de supraveghere. Dacă acest indice (IR) constituie 0,33 și mai mult, este vorba de un copil frecvent bolnav [106-109].

Actualmente se disting **5 grupuri de copii frecvent bolnavi [104]**, veridic deosebindu-se după gama diversă a parametrilor utilizați.

Grupul I. În acest grup se regăsesc copiii în morbiditatea cărora predomină manifestările alergice și anamneza alergologică familială pozitivă. La rude se atestă patologia digestivă, otorinolaringologică și respiratorie. Gestozele materne în prima și a doua jumătate de sarcină însoțite de infecții respiratorii acute, la nașterea acestor copii se atestă statut nutrițional excesiv, ce explică predispunerea lor la alergeni. Îmbolnăvirile frecvente sunt motivate de faza treceri la alimentarea artificială și începutul frecventării instituțiilor preșcolare.

Grupul II. Se referă copiii preponderent cu patologie neurologică. Dezechilibrul mecanismelor reglatorii centrale, care creează premise pentru apariția diferitor diateze pe fundalul cărora evoluează infecțiile virale, bacteriene, invazii parazitare. Acești copii sunt bolnavi de la naștere și de regulă nu pot frecventa colectivitățile. Mamele lor adesea suferă de endocrinopatii, patologii ai sistemului imun, ai sistemului nervos central (SNC), acutizări ai patologiilor cronice, afecțiuni respiratorii acute, afecțiuni inflamatorii ai genitaliilor și sindrom depresiv.

Sarcina în aceste cazuri este cu risc de întrerupere și/sau hemoragii, de asemenea se determină un mare număr de factori traumatizanți la naștere (prematuritate și/sau nașteri supramaturate, nașteri fulminante, diminuarea forțelor de naștere, naștere prin Cezariană, prezentare pelviană).

Grupul III. Este reprezentat de copiii cu distonii vegetovasculare primare. Toate mamele ale acestor copii suferă de diferite forme de distonie vegetovasculare. Afecțiunile respiratorii acute sunt însoțite de stări subfebrile durabile, uneori și cu perioade lungi de tuse. Deseori se întâlnește patologia digestivă a copilului.

Grupul IV. Fac parte copiii cu afectarea de la naștere a sistemului limfatic, fapt ce permite o morbiditate diversă cu manifestări clinice vădite, hipertermii alternate cu subfebrilitate. Alergozele la acești copii se manifestă cu sindrom dermato-respirator. Patologia dată este prezentă la tată și rudele lui.

Sarcina la aceste femei evoluează cu eminență de avort spontan, hemoragii în trimestrul II de sarcină. Nașteri fulminante. Copiii se nasc cu semne de afectare limfatică, sunt bolnavi de la naștere, frecvent se îmbolnăvesc de infecții respiratorii acute la condiții de suprainfecții cu suprasolicitare antigenică (focare cronice de infecție la membrii de familie, familii aglomerate, copii din cămine/garsoniere, etc.).

Grupul V. Din acest grup fac parte, în special, copiii cu dereglări metabolice, constituționale. Acești copii suferă de patologii infecțioase, mai frecvent bacteriene, cu implicarea în procesul patologic a sistemului reno-urinar. Infecțiile respiratorii sunt latente, durabile (până la 5 săptămâni), este prezentă hipertermia și subfebrilitatea. Patologia acută reapare frecvent. Îmbolnăvirile la acești copii încep odată cu trecerea la alimentarea artificială și frecventarea colectivităților. În toate familiile părinții suportă boli metabolice și patologie cronică renală. Sarcina acestor femei cu gestoze în prima perioadă și acutizarea pielonefritei cronice. Nașterile sunt patologice.

Copiii fals-frecvent bolnavi cu recurențe respiratorii sunt cei care au 4-5 îmbolnăviri acute/an și indicele infecțios cuprins în intervalul 0,33 – 0,49. La cei cu recurențe „veridice” indicele infecțios este de peste 0,5; la ei se observă: ereditate „încărcată”; afecțiuni acute peste 6-7 cazuri/an, durabile și cu complicații ($II \geq 0,5$); dereglări morfofuncționale concomitente ale diferitor sisteme și organe; cronicizarea rapidă a patologiilor și focare cronice de infecții.

După particularitățile clinice ale acestor copii cu recurențe respiratorii se disting 3 tipuri clinice de copii cu recurențe respiratorii: tipul somati, tip clinic otorinolaringologic, tip clinic mixt [110].

Criterii clinice caracteristice copilului cu recurențe respiratorii: semne catarale, noduli limfatici măriți în dimensiuni, păstoși, diminuarea considerabilă a tonusului muscular și turgurului țesuturilor, schimbări cardiovasculare (suflu sistolic diminuat, tahicardie, aritmie respiratorie), manifestări ai dermatitei atopice, dereglări vegetovasculare (paliditate, cearcăne sub ochi, extremități reci).

Autoflora, achiziționată la etapele timpurii de viață, considerabil influențează statutul morfologic și fiziologic al individului. Formarea microbiocenozei fiecăruia are loc cu mult înainte de naștere cu dezvoltarea toleranței imune, după relațiile imunologilor, deci, diminuarea răspunsului imun al fătului față de microflora maternă.

Toleranța imună conduce inevitabil la diminuarea funcției de barieră și de detoxifiere a organismului și, ca urmare, creșterea relativă a potențialului condiționat patogen al antigenelor. Dismicrobismul intestinal este una din cele mai frecvente patologii la copii cu o incidență de 70-90% la cei de până la 1 an, 60-70% la cei cu vârsta de la 1 la 3 ani. Dismicrobismul intestinal prezent până la 98% la copiii cu manifestări cutanate în alergiile alimentare. Orice afecțiune însoțită de dismicrobism care își are începutul în vârsta fragedă, poate avea manifestare latentă, cronică, recidivantă, cu afectarea selectivă a sistemului respirator, gastro-intestinal, urinar sau altor sisteme, conducând la urmări complicate, grave [119, 121, 122, 132].

La copiii primilor 3 ani de viață, către dismicrobismul intestinal, în special, predispune patologia antenatală, intranatală, encefalopatia perinatală, preponderent patologia inflamator

purulentă, afecțiunile acute inflamator-infecțioase și terapia antibacteriană. În intestin diminuează flora bifido- și lactobacteriană, crește flora coccică. Se prezintă dereglările asociate ale microbiocenozei intestinale. Unul din motivele recurenței respiratorii sunt aglomerările în familii, infecțiile virale acute și focarele cronice de infecție, imaturitatea sistemului de termoreglare, diminuarea reactivității imune, cât și micșorarea stabilității organismului copilului față de factorul climateric instabil.

1.5. Caracteristica particularităților patogenico-metabolice în pneumonie la copii.

Cele mai răspândite maladii acute la copii sunt cele respiratorii fiind și una din principalele motive ale morbidității și mortalității în vârsta copilăriei. După diferiți autori afecțiunile respiratorii sunt complicate cu pneumonii până la 30% la diferite vârste. Esența patogenetică a PC la copii este determinată de procesul inflamator. Agentul patogen pătrunzând în căile respiratorii prin acțiunea toxinelor sale, produselor metabolice, irită interreceptorii ceea ce duce la reacții reflectorii locale, cât și la cele cu caracter general dereglând, astfel, funcțiile respiratorii, funcțiile sistemului nervos și ale altor sisteme și organe.

Inflamația respiratorie apărută diminuează suprafața respiratorie pulmonară, dereglează permeabilitatea membranelor pulmonare, diminuează presiunea parțială, difuzia de gaze care provoacă hipoxia. Deficiența de oxigen este punctul forte în patogeniza pneumoniei. În urma pneumoniei. În urma hipoxiei și devierilor în activitatea fermenților se observă diminuarea substanțelor energetice active (micșorarea nivelului glicogenului, ATP, creatininfosfatului etc.), are loc intensificarea proceselor de oxidoreducere a lipidelor și dereglarea apărării antioxidative.

Insuficiența de oxigen influențează metabolismul prin inhibarea proceselor oxidative, în sânge se acumulează produse metabolice intermediare și are loc deplasarea echilibrului acidobazic spre acidoză, fapt ce contribuie la dereglarea funcțiilor diferitor organe și sisteme, în special, ale ficatului. Dereglarea funcției ficatului, la rândul său, înrăutățește procesele metabolice, cu precădere metabolismul vitaminelor, clinic manifestându-se ca hipovitaminoze. În special, se înrăutățesc funcțiile trofice la copiii de vârstă fragedă, constituind un risc obiectiv de dereglări de nutriție [111, 112, 113, 114]. Deci, la copiii cu pneumonii, consecutiv, are loc diminuarea proceselor metabolice: acidobazic, hidroelectrolitic, proteic, glucidic, lipidic [114]. În pneumonii se observă prezența dereglărilor digestive, endocrine, excretorii, funcția reactivității imune. Motivele diminuării absorbției intestinale a aminoacizilor este lezarea peretelui intestinului subțire (edem al mucoasei, inflamație) sau absorbția neuniformă a unor aminoacizi. Acest fapt dezechilibrează raportul de aminoacizi în sânge și sinteza proteinelor în general, deoarece aminoacizii esențiali trebuie să

ajungă în organism în anumite cantități și corelații. În pneumoniile destructive, deseori se atestă un nivel scăzut al imunoglobulinelor, limfocitelor T ș.a. [111, 114-116].

Copiii sunt considerați frecvent bolnavi atunci, când crește incidența afecțiunilor viral-bacteriene respiratorii generate de schimbările reactivității imune ale organismului pe fundalul influenței nefavorabile a factorilor ante- și postnatali, infecții cronice (otorinolaringologice, nefrologice, herpetice, cu micoplasme, hlamidii și de alte etiologii condiționat patogene) [132]. La copiii frecvent bolnavi persistența infecției virale herpetice este un factor de accentuare a depresiei activității fagocitare a neutrofilelor, celulelor fagocite mononucleare, imunitatea celulară T, a indicilor de interferonogeneză care însoțesc schimbările microbiocinozei nazofaringiene și contribuie la manifestarea precoce a complicațiilor infecțiilor respiratorii virale acute.

După părerea mai multor autori [123, 124] infecția respiratorie acută este un factor declanșator al mecanismelor de acutizare a infecției virale persistente. Deci, esența patogenetică a afecțiunilor respiratorii frecvente și de durată este reprezentată de schimbările reactivității imunologice la acești copii. Însă, la baza diminuării reactivității antiinfecțioase la copii stau particularitățile morfofuncționale de vârstă ale sistemului imun, imaturitatea lui funcțională de vârstă alături de schimbările lui tranzitorii, funcționale nu numai din sistemul imun, dar și homeostazei în general [132].

Este dovedit [127], că sindromul intoxicației endogene este un complex sindromologic clinic universal, dezvoltarea căruia este tipică pentru majoritatea afecțiunilor infecțioase, indiferent de factorul etiologic, el fiind echivalentul clinic în procesul de adaptare urgentă în condițiile invaziei microbiene. Acest proces complicat polifactorial autocatalitic cu timpul obține un caracter universal. Agenți traumatizanți devin substanțele biologice active dezechilibrate, care capătă proprietăți de substanțe toxice endogene [127, 139-140]. Acest sindrom nespecific, are impact de lezare celulară, a țesuturilor și a mecanismelor de acumulare din structurile organosistemice, transferarea, inhibiția, stocarea și eliminarea toxinelor [141]

Acțiunea distrugătoare a factorilor intoxicației endogene asupra organismului se concentrează asupra trei direcții principale: sub formă de frânare a proceselor metabolice în legătură cu reținerea excreției sau înlăturării reziduurilor metabolice ori a metaboliților predecesori; redresarea proceselor de sinteză spre formarea compușilor toxici; manifestări sub formă de lezare a membranelor celulare [138, 139].

La nivel de organ, pe fundalul creșterii progresive a hipoxiei se înrăutățește funcția celulelor tuturor organelor, care deja acționează nu numai ca rol de țintă pentru endotoxine, dar și singure încep să producă toxine secundare [127, 137, 140, 142]. Manifestările organice ale endotoxicității

se caracterizează prin dereglările de activitate a plămânilor, inimii, ficatului, rinichilor, intestinului subțire și gros, dereglări cerebrale pe motive de exces de activitate funcțională ale acestor organe până la evoluția insuficiențelor organice.

La nivel sistemic acțiunea factorilor endointoxicației depinde de starea funcțională sistemică ori a organului „țintă” asupra căreia este îndreptat efectul nociv al compușilor endotoxinelor primare sau secundare, dar, în special, asupra ficatului, rinichilor, intestinului subțire, plămânilor [127, 137, 138, 139, 142].

Deci, analiza bibliografică ne dovedește, că diversitatea simptomelor clinice și manifestarea intoxicației de diversă geneză în final ajungem la evoluția reacției sistemice nespecifice ale organismului – dezvoltarea sindromului de intoxicație endogenă.

Starea funcțională a organismului este determinată de caracterul proceselor metabolice, stabilitatea și echilibrul lor, deoarece lezarea oricărui component metabolic duce la dezvoltarea dereglărilor reacțiilor în lanț [127, 143, 144]. Pentru o activitate adecvată a proceselor vitale ale organismului și a proceselor de biosinteză este necesară o gamă determinată cantitativ și calitativ de aminoacizi. Deficitul unui singur aminoacid sau dezechilibrul lui limitează sinteza proteinelor per ansamblu [127, 145, 146].

Importanța vitală a aminoacizilor în procesul de sinteză a proteinelor și a compușilor chimici de activitate înaltă (mediatori, hormoni, peptide, fermenți etc.) sunt motive de studii ale diferitor cercetători studiindu-le în diferite medii, țesuturi ale organismului atât în cercetări experimentale, cât și clinice [127, 147, 148]. Nivelul aminoacizilor liberi (AAL) și a compușilor săi de la sine sunt factori reglatori în multe din punctele cheie ale metabolismului în general și, obiectiv reflectă starea balanței metabolice [149, 150, 151]. Aminoacizii liberi joacă un rol important în activitatea organismelor vii. Ei sunt materie primă în sinteza proteică și unor compuși biologic activi. Unii au rol funcțional de sine stătător în metabolism: se includ în metabolismul energetic, participă în reacțiile de captare și eliberare a amoniacului, determină stabilitatea membranelor celulare și reglează echilibrul ionic al țesutului nervos [127, 152, 149].

După caracteristicile sale funcționale AAL se împart în grupuri: esențiali, neesențiali, imunoactivi, glicogeni, chetonici [127, 152, 148, 150], separat sunt delimitați AAL cu grup sulfuric (grupul – SH), care sunt reglatori esențiali ai metabolismului intracelular [144, 147, 149, 152, 153].

Din cele relatate metabolismul compușilor azotați, în special, AAL ar putea reflecta nivelul și specificitatea schimbărilor patologice în organismul copilului cu PC atât la cei cu îmbolnăviri episodice, cât și la cei cu îmbolnăviri frecvente (cu recurențe respiratorii).

1.5.1. Mecanismele patogenetice ale imunității în pneumonii și recurențe respiratorii

Punerea în valoare a mecanismelor patogenetice în pneumonia comunitară și recurențele respiratorii la copii în contextul particularităților morfofuncționale de vârstă ale acestui sistem la copii, în infecțiile virale acute – factori decisivi în declanșarea recurențelor respiratorii acute. Ca urmare ale infecțiilor respiratorii frecvente se formează hipersensibilitate, noi stări alergice, acutizarea afecțiunilor cronice și formarea celor noi cu diferite localizări. Manifestarea recurențelor respiratorii necesită diferențiere de imunodeficiență primară la copii. Sistemul de apărare la copilul cu vârsta de până la 5 ani, spre deosebire de adult, este imatur și se manifestă prin imunocompetență tranzitorie: deficitul cantitativ și funcțional al T-celulelor, deficitul sintezei de citokine, deficit tranzitoriu de imunoglobuline A, M și G, deficit granulocitar și a hemotaxisului mononuclear. Însă, la cei frecvent bolnavi se mențin schimbările certe în interacțiunea intercelulară a sistemului imun, crește conținutul citokinelor IL-2, IL-4, precum și IL-6, IL-8 însoțite de micșorarea citotoxicității celulare, disimunoglobulinemiei, creșterea nivelului celulelor cu expresie a receptorilor, cu epuizarea rezervelor de interferonogeneză și menținerea unei inflamații latente, în lipsa semnelor clinice. Incidența crescută a morbidității respiratorii a copiilor în cele mai frecvente cazuri sunt generate de diminuarea capacității de răspuns imun ale organismului pe fundalul factorilor nefavorabili antenatali și postnatali [111, 112, 154].

Ca urmare a infecțiilor respiratorii frecvente se formează hipersensibilitatea, noi stări alergice. Complicațiile celor expuse fiind afecțiunile căilor respiratorii inferioare până la 1/3 din pacienții și/sau acutizează afecțiunile respiratorii cornice, cardiovasculare, renale, digestive, nervoase etc.

Incidența crescută a morbidității respiratorii a copiilor în cele mai frecvente cazuri sunt generate de diminuarea capacității de răspuns imun al organismului pe fundalul factorilor nefavorabili antenatali și postnatali.

La cele din urmă se referă dezechilibrul, deficiența imună secundară, care apare la copilul cu o genetică în normă, sub acțiunea factorilor din perioada de sarcină și naștere: prematuritatea, retardul în dezvoltarea intrauterină, hipoxia intrauterină, anemia și/sau gestozele materne, traumele natale, boala hemolitică și incompatibilitatea de rezus factor sau de grupă sangvină.

La factorii de risc importanți se mai atribuie – perioada de adaptare în frecventarea colectivităților, contactul larg dinafara familiei și din familie, administrarea neargumentată, frecventă a antibioticilor și antipireticilor, defecte în îngrijirea copiilor, cât și condiții nefavorabile socio-economice.

Din alt context, sistemul de apărare morfologic și funcțional după particularitățile sale de vârstă în primul an de viață formează un răspuns antiinfecțios de tip Th2 și numai la finele primului

an, pe parcursul anului doi de viață răspunsul imun antiinfecțios trece la tipul Th2 dominant de răspuns spre tipul de răspuns Th1 tipic antiinfecțios la maturi. Această particularitate a sistemului imun la copii explică sensibilitatea crescută a organismului la vârste mici față de infecții și un răspuns imun imatur, nediferențiat (comparativ cu a maturului) al sistemului de apărare față de infecții la general (figurile. 1.4, 1.5, 1.6).

Receptivitatea copilului față de agenții infecțioși respiratori acute este înaltă și, mai este însoțită de lipsa memoriei imune la experiențele largite de contact cu patogenii, în paralel este neadecvată restabilirea capacităților funcționale ale sistemului imun după infecțiile precedente repetate de afecțiunile precedente repetate de afecțiuni respiratorie acută [80-85, 164, 165, 166, 171, 172, 173]

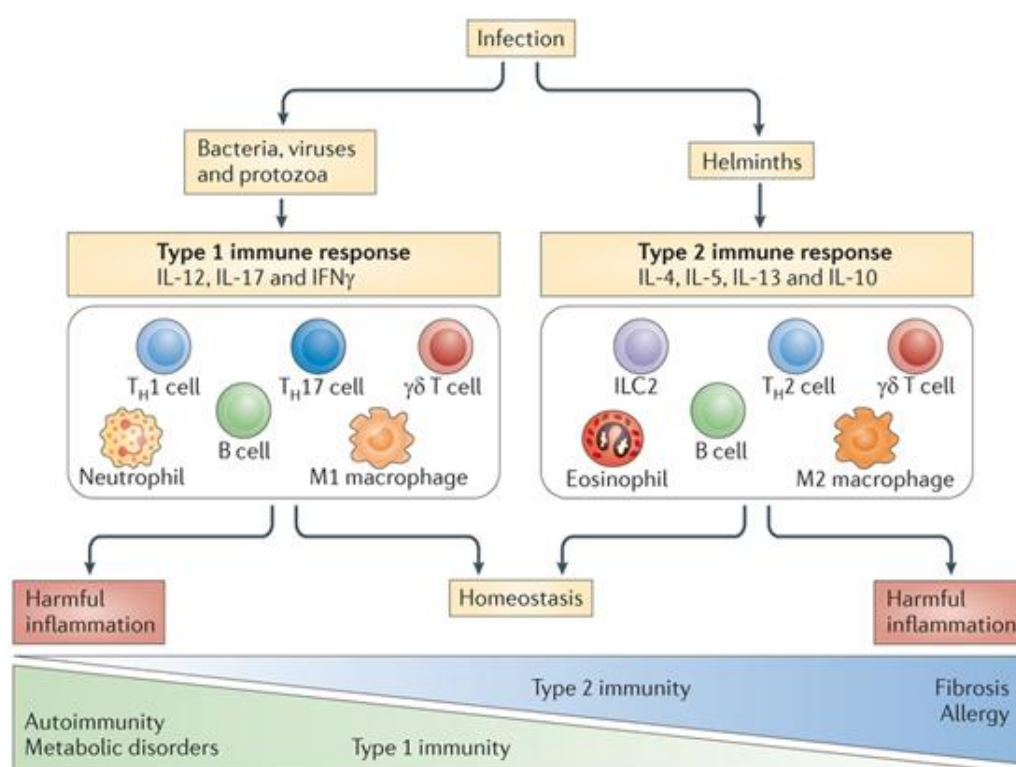


Fig. 1.4. Schema generală a particularităților răspunsului imun la copii (Jonuleit H., 2003)

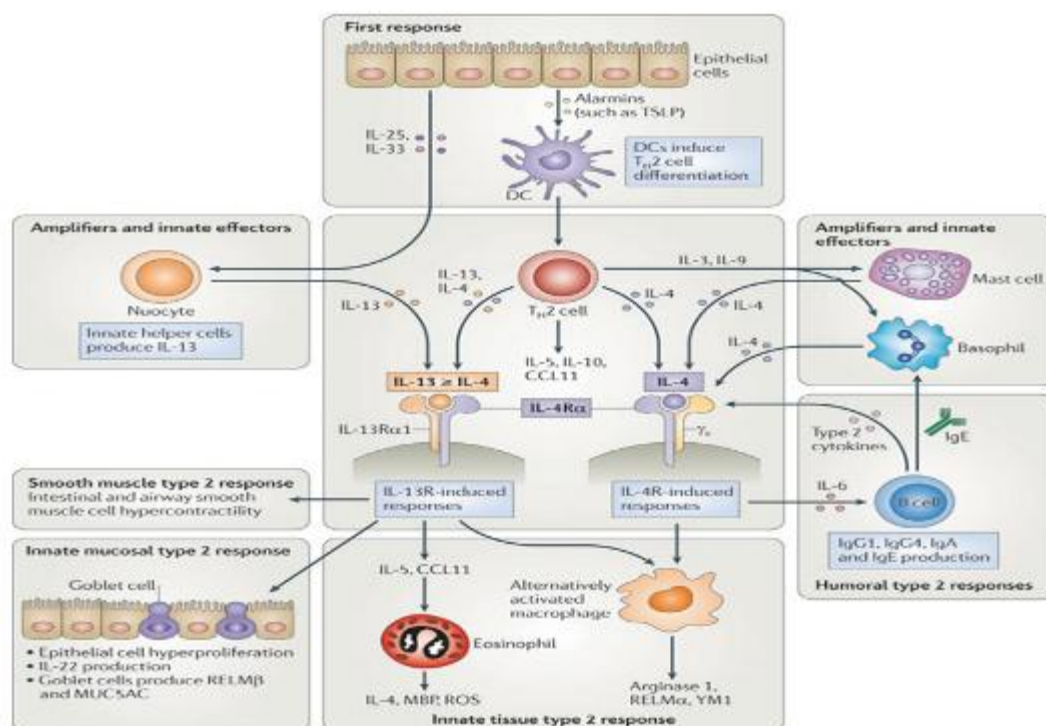


Fig. 1. 5. Particularitățile citotoxice ale răspunsului imun la copii (Jonuleit H., 2003)

Datele din literatură sunt contradictorii referitor schimbărilor din sistemul imun în cadrul recurențelor respiratorii la copii. Adesea dereglările imunologice în acest caz sunt calificate ca imunodeficiențe primare. La stările de imunodeficiență primară referim un complex de simptome apărute în urma unor leziuni sub acțiune a factorilor de mediu externi și/sau interni ce deteriorează funcțiile sistemului imun, care provoacă diferite manifestări ale imunodeficienței: moartea celulelor imunocompetente, blocarea receptorilor lor, dereglarea metabolismului acestor celule, dezechilibrul subpopulațiilor de limfocite, citokine și altor substanțe biologic active, care provoacă manifestarea imunodeficienței secundare de diferit grad, durată, și diverse grade de implicare a diferitor compartimente ale sistemului imun de apărare [79, 111, 161, 113, 115, 116, 118, 120].

În diagnosticul diferențial recurențele respiratorii se diferențiază de imunodeficiențele primare ce prezintă la copii manifestări prin infecții care recidivează frecvent și răspund ineficient la tratament. Pentru copii semnele sugestive clinice în suspectarea unei imunodeficiențe primare sunt prezența a cel puțin 2 și mai multe din cele 10 semne (aprobată de CDC [226]), prezentate de: două sau mai multe otite într-un an; două sau mai multe sinuzite severe într-un an; antibiotocoterapie orală cu durată de peste 2 luni și cu efect minim; două sau mai multe pneumonii într-un an; creștere insuficientă; infecții cutanate profunde sau abcese de organ, recurente; afte bucale sau infecții fungice cutanate persistente; necesitatea tratamentului cu antibiotic intravenos pentru a vindeca

infecțiile; două sau mai multe infecții profunde, inclusiv septicemii; istoric familial pozitiv pentru imunodeficiențele primare.

Din cele relatate mai sus, copilul cu recurențe respiratorii se aseamănă mult cu imunodeficiențele primare, situație ce ne impune nevoia de a efectua un diagnostic în trepte pentru confirmarea sau infirmarea imunodeficienței primare.

Spre deosebire de maturi, la copii o însemnătate covârșitoare o are și imaturitatea de vârstă a sistemului de apărare care se poate manifesta sub diferite forme de imunocompetență tranzitorie (care de fapt stă la baza diminuării de sănătate la copilul sub 5 ani) [113, 116, 120, 121]: deficit a T-limfocitelor cantitativ și funcțional; deficit de sinteză a citokinelor; deficit tranzitoriu al imunoglobulinelor claselor A, M și G; deficitul granulocitelor și a hemotaxisului mononuclear – macrofagal și alte dereglări.

„Insuficiența” fiziologică de vârstă a sistemului imun se aprofundează după suferința infecției respiratorii acute și frecvente, în special, în recurențele respiratorii și/sau prezența altor patogeni viral-bacterieni creează situații ce nu pot fi acoperite funcțional de mecanismele imune de apărare, astfel, formând un cerc vicios [111, 176, 91, 92, 177, 47, 178, 102].

Celulele epiteliale ale sistemului respirator reacționează ușor la infecția virală prin producerea de alfa și gama interferon (IFN), interleukinele 1 și 6, factorul de necroză tumoral (FNT) alfa la nivel scăzut ca răspuns la acțiunea patogenă (figurile. 1.4, 1.5, 1.6).. Acest fapt poate fi folosit ca explicație a tropismului pulmonar gripal și a altor virusuri respiratorii. La diminuarea funcției de apărare a epitelului pulmonar, a mecanismelor de apărare și producere a citokinelor se activează sistemul monocitar – macrofagal și, respectiv, a macrofagilor alveolari.

O contribuție importantă în calea infecției o are inelul limfocitar Waldeyer la trecerea infecției prin lezarea celulelor epiteliale a mucoasei nazofaringelui crește considerabil numărul antigenilor virotico-bacterieni în țesutul limfoid, proliferarea pentru un răspuns imun adecvat, fapt ce contribuie la creșterea în volum a țesutului adenoid și a structurilor morfologice ale amigdalelor.

Studierea în ultimii ani a rolului citokinelor, în special, grupul de intrerferoni în patogenia infecțiilor respiratorii acute este esențial în explicația motivelor severității și complicațiilor acestor afecțiuni, cât și pentru stabilirea motivelor de formare a grupului de copii cu afecțiuni recurente respiratorii. Dezvoltarea procesului inflamator în infecția respiratorie acută se realizează în situația de sinteză deficitară de interferoni și a altor citokine care sunt produse umorale ale celulelor imunocompetente (figurile. 1.4, 1.5, 1.6). Sistemul imun la copii se caracterizează și prin activitate proliferativă intensă a limfocitelor cu prevalarea fracției nediferențiate, micșorarea activității citotoxice și interferon producătoare de celulele imunocompetente.

Este dovedit că la 76,4 – 90,0% din pacienții cercetați cu comorbidități, cu afecțiuni respiratorii recurente, este prezentă anamneza alergologică și/sau focare cronice de infecții ca urmare are loc micșorarea activității tuturor indicilor statutului interferonic.

La copiii frecvent bolnavi cu afecțiuni acute recurente pe perioada clinic favorabilă (perioada înafara stărilor acute) se depistează schimbări certe de interacțiune intercelulară a sistemului imun, crește conținutul citokinelor proinflamatorii (interleukinele 2 și 4), dar și a citokinelor ce sunt parte a proceselor inflamatorii de cronicizare (interleukinele 6 și 8) însoțite de micșorarea citotoxicității celulare, disimunoglobulinemiei, creșterea nivelului celular de expresie a receptorilor care induc apoptoza. Se atestă epuizarea rezervelor de interferonogeneză, în special, a sintezei de interferoni care are o activitate antivirală înaltă, iar în recurențele respiratorii prezența virală este prioritară. Deci, avem argumentarea de menținere a inflamației latente în organism, chiar dacă semnele clinice de infecție respiratorie acută lipsesc. Așadar, este argumentată patogenetic necesitatea de imunomodulare după caz.

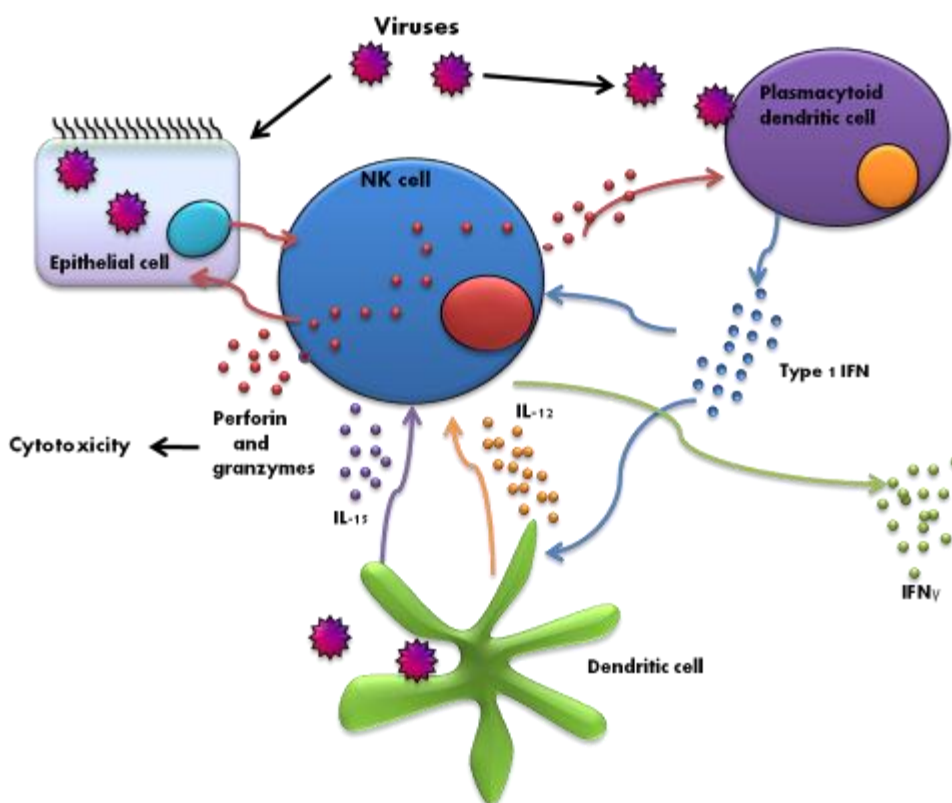


Fig. 1.6. Răspunsul imun schematic în patogenia infecțiilor respiratorii virale acute la copii [171]

La copiii cu afecțiuni respiratorii recurente și de durată, procesele imune de răspuns sunt tensionate cu insuficiente capacități de rezervă. Toate la un loc fac posibilă acțiunea antigenică

masivă și de durată asupra organismului. Cercetarea conținutului celular al imunogramelor pe perioadele intermorbide arată că până la 63% din copiii cu afecțiuni respiratorii recurente acute se apreciază micșorarea subpopulațiilor CD3, CD4, CD8, CD20 a limfocitelor comparativ cu norma de vârstă. Până la 40% din acești copii se detectează afectarea combinată în sistemele T- și B-limfocite ale sistemului imun. Se micșorează producerea de către leucocite a alfa-interferonului (40%), gama-interferonului (la 20%) și asocierea producerii acestor citokine se atestă la 16% din contingentul dat de copii. Astfel de stare a sistemului imun creează o stare de risc major în evoluția complicațiilor locale (a inflamației bacteriene de diferit nivel a căilor respiratorii), cât și la nivel general (formarea patologiei imune în complex) [176, 113, 85, 86, 80, 178].

Analiza literaturii la temă tezei - *pneumoniei comunitare la copii* a permis de a contura scopul și obiectivele :

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. Studiarea 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 trigger 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.

Totodată, acești copii au vârstă fragedă, biocenoza căilor respiratorii se află în proces de formare, afecțiunile respiratorii adesea au etiologie mixtă viral-bacteriană motiv pentru care frecvent se prescriu preparate antibacteriene. O bună parte din ei suferă de afecțiuni cronice nazofaringiene. Dereglările profunde ale căilor respiratorii și nazofaringiene diminuează rezistența organismului

către agenții patogeni, susțin procesele inflamatorii de durată, contribuie la dereglarea integrității barierei epiteliale, crește incidența și agresivitatea antigenică formând o stare de intoxicație cronică.

1.6 CONCLUZII LA CAPITOLUL I:

1. În urma celor expuse e cert faptul - epidemiologia și factorii de risc necesită cercetare mai profundă, detaliată și în dinamică pentru evidențierea cauzelor, stabilirea măsurilor de diminuare a morbidității și mortalității copiilor prin pneumonie comunitară.
2. Pentru elucidarea mecanismelor patogenice și de diagnostic în evoluția recurențelor respiratorii e necesar un studiu clinic și imuno – metabolic din pneumonia comunitară la copii.
3. Prin incidența și răspândirea în lume a infecției virale acute și persistente se impune necesitatea evaluării epidemiologice, supravegherii și controlului asupra acestora la copii.
4. Procesul recuperării în pneumonia comunitară și recurențele respiratorii este divers și urmează a fi cercetat pentru implicarea în îmbunătățirea calității vieții celor cu pneumonii comunitare și recurențe respiratorii, în special la copii de până la 5 ani.

2. MATERIALE ȘI METODE DE CERCETARE

2.1. Metoda de selectare a materialului de studiu. Pentru realizarea scopului și obiectivelor de cercetare trasate în raport cu pneumonia comunitară la copii ne-am proiectat un studiu integral ce a inclus un sondaj epidemiologic longitudinal retrospectiv, materialul de biostatistică fiind abordat prin metoda clinico-epidemiologică, descriptiv-analitică pentru a se analiza dinamica și structura morbidității, mortalității și a factorilor de risc pentru pneumonia comunitară la copiii cu vârsta de 0-18 ani în perioada 1993-2012.

La prima etapă s-a insistat pentru identificarea cauzelor, epidemiologiei pneumoniei comunitare la copiii din arealul Republicii Moldova, iar rezultatele obținute au servit ca temelie pentru organizarea următoarei etape de cercetări clinice, de laborator și instrumentale. Particularitățile pneumoniei comunitare la copii și recurențele respiratorii au fost studiate la 810 copii cu vârsta de până la optsprezece ani, care s-au înrolat într-un studiu prospectiv analitic de caz-control. Astfel, studiul caz-control a inclus un grup mare de copii, care au fost supravegheați în timp și la care s-au determinat cauzele pneumoniei comunitare și a recurențelor respiratorii. Supravegherea pacienților incluși în studiu a fost efectuată în diferite perioade de timp, criteriu specific pentru cercetările observaționale prospective și de importanță în analiza metodelor de diagnostic, tratament și recuperare. Studiul a fost realizat în perioada anilor 2008 – 2014 și a inclus copiii 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. Aprobare 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 fizicale), 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 $>38^{\circ}\text{C}$ cu durată de 3 zile și mai mult; tusea cu spută; simptomele fizicale de pneumonie; leucocitoză $>10 \times 10^9$ și/sau neutrofilie $>10\%$. Semne clinice probabile: febră, tusea, date fizicale locale, fără posibilitatea radiografiei toracelui. Semne ce exclud pneumonia - lipsa schimbărilor radiologice și a datelor fizicale ale pneumoniei

comunitare.

Criteriile de includere în cercetare au fost:

1. pacienți cu semne clinice sigure de pneumonie comunitară
2. pacienți cu pneumonie comunitară și documentarea recurenței respiratorii
3. prezența infiltratelor pulmonare radiologic confirmate
4. vârsta copiilor sub 18 ani

Criteriile de excludere din cercetare au fost:

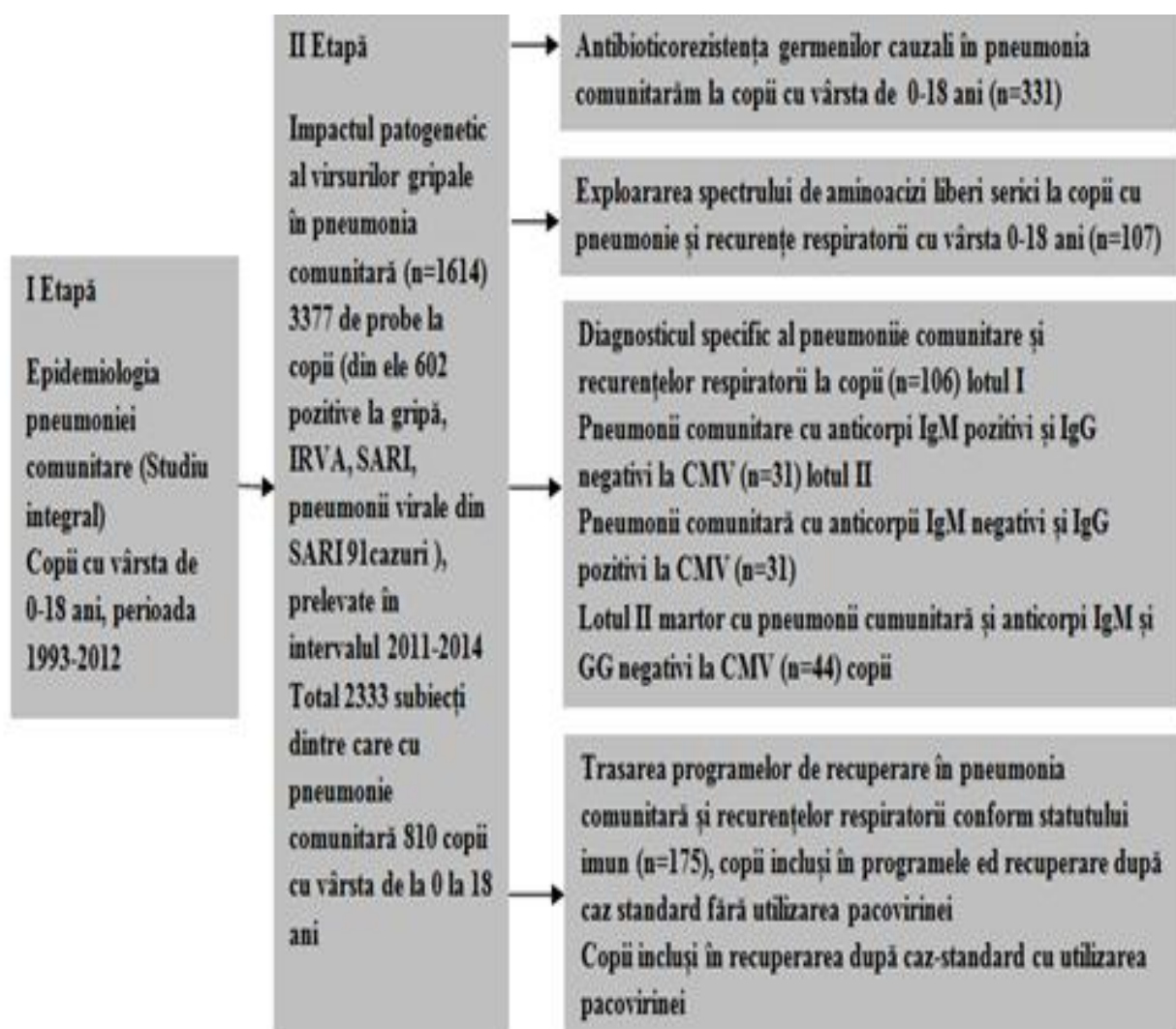
5. semne clinice probabile și insuficiente de pneumonie comunitară
6. absența infiltratelor pulmonare radiologic confirmate
7. evoluția pneumoniei după 72 ore de spitalizare.

La moment pe plan internațional recurența acută respiratorie este considerată de la 6 episoade pe an și mai multe, pentru că la copilul cu vârsta de până la 5 ani incidența până la 6 episoade anual este considerat normă pentru vârstă [119; 156].

Pentru a determina eficacitatea tratamentului lotul I a fost divizat în două subloturi: I-a - pacienți cu pneumonie comunitară și recurențe respiratorii ce au urmat tratament de recuperare cu Pacovirină și sublotul I-b – pacienți cu pneumonie comunitară și recurențe respiratorii medicați tradițional.

Eșantionul cercetării a inclus un număr suficient (2.2.14, p. 84), ceea ce influențează pozitiv credibilitatea rezultatelor obținute. Studiul de caz-control este un studiu în care populația studiată este alcătuită din persoane care sunt clasificate ca expuse sau neexpuse la un anumit factor de risc (grupuri de comparare). Pentru studiul de caz-control inițiat de noi se cere să expunem clar ipoteza de cercetare și să specificăm relația care se preconizează a fi între grupurile desemnate în studiu. Astfel, au fost delimitate două loturi de studiu: lotul de bază și lotul martor (control), în funcție de prezența sau absența recurențelor respiratorii la copiii cu pneumonie comunitară. Ambele grupuri din studiile caz-control au fost urmărite conform aceluiași protocol de investigare. Raportul numeric între loturile desemnate este de 1:1. Algoritmul studiului general este prezentat în figura 2.1.

Datele epidemiologice cuprind date privind starea demografică în dinamică; starea sănătății femeii și copiilor; dinamica și structura morbidității și mortalității copiilor de vârsta 0-18 ani; dinamica patologiei respiratorii și, în special, morbiditatea prin pneumonii conform datelor statistice oficiale ale MS RM.



Epidemiologia pneumoniei comunitare (Studiu integral) – I Etapă

Date demografice Copii cu vârsta de 0-18 ani , perioada 1993-2012

Starea de sănătate a mamei și copilului

Dinamica și structura morbidității și mortalității prin afecțiuni respiratorii și pneumonii

II Etapă - Impactul patogen al virusurilor gripale în pneumonia comunitară (n=1614)

- Detectarea ARN viral prin PCR în 3377 de probe la copii (din ele 602 pozitive la timp real (rRT- PCR, gen, vârstă, gripă, IRVA, SARI, pneumonii virale din distribuție geografică) SARI 91 cazuri), prelevate în intervalul 2011-2014
- Caracteristica antigenică a tulpinilor de virusuri izolate
- Caracteristica genotipică și fenotipică a tulpinilor de virusuri izolate
- Sensibilitatea la preparatele antivirale (Oseltamivir, Zanamivir)



Antibioticorezistența germenilor cauzali în pneumonia comunitară la copii (n=331)

Determinarea celor mai frecvenți agenți patogeni Copii de vârstă 0-18 ani



Explorarea spectrului de aminoacizi liberi în serul sangvin

Pneumonie comunitară La 107 copii de vârstă 0-18 ani

Pneumonie comunitară și recurențe respiratorii

Grupul de control - fără pneumonii



Diagnosticul specific al pneumoniei comunitare și recurențelor respiratorii la copii (n=106)

Aplicarea testelor virusologice de primă linie (anticorpi anti IgM și anti IgG) la HSV 1/2, CMV și EBV.

Lotul I - pneumonie comunitară cu anticorpi IgM pozitivi și IgG negative la CMV – 31 copii

În cazurile apreciate ca fiind pozitive la a II-a se proceda determinarea în serul sanguin a AND, ARN antiviral specific herpetic

Lotul II - pneumonie comunitară cu anticorpi IgM negativi și IgG pozitivi la CMV – 31 copii

Lotul III – martor cu pneumonie comunitară și anticorpi IgM și IgG negative la CMV – 44 copii



Trasarea programelor de recuperare în pneumonia comunitară și recurențele respiratorii conform statutului imun (n=175)

Concentrația de interleukine în ser (IL1, IL1b, IL2, IL4, IL6, FNT, interferon alfa și beta), de limfocite citotoxice - prin imunofenotipare, 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

Copii incluși în programe de recuperare după caz-standard fără utilizarea Pacovirinei

Copii incluși în programe de recuperare după caz-standard cu utilizarea Pacovirinei

Total 2333 subiecți dintre care cu pneumonie comunitară 810 copii cu vârsta 0-18 ani.

Fig. 2.2. Schema studiului de cercetare și diversitatea examinărilor de laborator.

Rezultatele examinărilor virusologice s-au efectuat la copiii cu pneumonie comunitară examinați la gripă (ILI), afecțiuni respiratorii virale acute (IRVA), infecții respiratorii severe, (SARI) în baza sistemului de supraveghere santinelă pe perioada anilor 2011-2014.

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.

2.2. Metode de cercetare

În acest studiu au fost utilizate tehnici de cercetare în conformitate cu metodologia acceptată tradițional. Pentru realizarea scopului și obiectivelor din studiu au fost aplicate seturi de tehnici epidemiometrice (descriptive, analitice), investigații virusologice, bacteriologice, imunologice, tehnici de biologie moleculară, imunologice, metode performante de procesare statistică.

2.2.1. Examenul molecular biologic

Detectarea virusurilor în materialul biologic colectat de la copiii bolnavi cu gripă, IRVA și SARI s-a realizat prin reacția de polimerizare în lanț în timp real (rRT-PCR), utilizând

echipamentul CFX 96 Real Time System (Bio-Rad) cu truse de amplificare elaborate și distribuite de CDC (Atlanta, SUA), recomandate de OMS pentru laboratoarele de referință din lume [195].

La 18 martie 2013 BRE a OMS a recunoscut Laboratorul de Epidemiologie a Infecțiilor Respiratorii Virale din cadrul Centrului Național de Sănătate Publică ca Centru Național de Gripă drept Membru al Sistemului Global de Supraveghere și Răspuns la Gripă.

Izolarea virusurilor gripale s-a efectuat pe culturi celulare MDCK și MDCK-SIAT1, conform metodologiei recomandate de OMS pentru laboratoarele de referință din sistemul de supraveghere și răspuns la gripă.[196]

Pentru depistarea antigenelor virusurilor gripale, infecției respiratorii acute prin imunofluorescență directă s-au utilizat anticorpi monoclonali contra antigenelor virale cu FITC. Anticorpii monoclonali utilizați reprezintă truse de diagnostic de laborator pentru agenții virali respiratorii, fabricate la Institutul de gripă, Sanct-Petersburg [197]. Efectuarea reacției cu imunofluorescență pe lamele de sticlă cu aplicarea a câte o picătură probă (celule epiteliale sedimentate prin centrifugare la 1500 rot./min pe o durată de 10 min.). Urma apoi uscarea la temperatura camerei, apoi fixarea în acetona în prealabil (temperatura 2-8°C) timp de 10 min. Pe frotiul uscat și fixat se aplică câte 50 μl imunoglobuline fluorescente reconstituite, lamelele se pun la incubat în cameră umedă timp de 30 minute (la temperatura +16 - +20°C). Citirea și interpretarea rezultatelor se realizează în conformitate cu recomandările OMS și instrucțiunile individuale din truse, la microscopul luminiscent binocular Leica 2500 DM, Germania, cu obiectivul de imersie HIPLAN 20x/0,40 SL, oculare HCPLAN s 10x/22M, filtre albastru – mov, cu utilizarea uleiului de imersie nefluorescent [182, 188].

Tulpinile de virusuri gripale izolate a fost apreciată susceptibilitatea la remediile antivirale Oseltamivir și Zanamivir care s-a determinat prin testul de inhibare al neuraminidazei, conform metodologiei recomandate de OMS [199].

Secvențierea genelor HA și NA s-a realizat cu ajutorul dispozitivului ABI-3730XL (Applied Biosystems, SUA) cu utilizarea trusei „Big Dye Terminator Cycle Sequencing Kit V.1.1”, conform instrucțiunilor de utilizare.

2.2.2. Reacția de polimerizare în lanț (PCR) reprezintă o tehnică utilizată pentru amplificarea regiunilor specifice de ADN de la un nivel foarte mic de ADN-matrice. Reacția PCR cu revers transcriere (RT-PCR) este o extensie a acestei tehnici care permite obținerea din ARN a ADN, prin reacția de revers-transcriere a moleculelor de ARN se obțin fragmente de ADN complementar (cADN), care ulterior poate fi supus amplificării. Mai mult ca atât, există un șir de metode ce

folosesc coloranți fluorescenți pentru detecția sau cuantificarea în timp real a procesului de amplificare a ADN în PCR. Astfel, în studiul de față a fost folosită metoda RT-PCR în timp real (rRT-PCR), care prin utilizarea fluoroforului SYBR Green, a permis detecția în timp real a ARN virusurilor gripale în materialul biologic cercetat. Pentru realizarea acestei metode, materialul clinic a fost procesat primar în conformitate cu recomandările OMS, instrucțiunile în vigoare, cu regulile naționale de biosecuritate, în hote de biosecuritate de clasa 2+ (BSL 2+), urmând etapa de extracție a ARN viral din materialul biologic în condiții și cu consumabile libere de nucleaze (ARN-aze, ADN-aze). Concomitent s-a pregătit Mixul de reacție. Volumul total al reacției per probă a fost de 20 μ l, la care s-au adăugat 5 μ l extract ARN de la proba de cercetat – volumul final pentru amplificare 25 μ l. Toate manipulațiile la etapele menționate s-au efectuat pe stative reci [182, 41, 42, 183, 184, 200, 201, 202, 203, 204, 205].

Procesul de amplificare a constat din posibilitatea de revers transcriere a fragmentelor de ARN în cADN și începerea imediată a multiplicării fragmentelor de ADN de pe cADN, în aceleași tuburi, în același echipament. Amplificarea propriu-zisă a fost efectuată la echipamentele: Corbett Research Rotor – Gene 6000, Australia – cu citire laterală prin pereții tuburilor, CFX 96 Real Time System, BioRad, USA – cu citire prin capacul tubului. Interpretarea rezultatelor a fost efectuată prin programele Rotor-Gene 6000 version 1.8 și Bio-Rad CFX Manager, respectiv. Trusele de primeri folosite au fost oferite de către CDC în baza Rețelei Mondiale de Supraveghere a Gripei, OMS, iar pentru extracția ARN viral au fost utilizate truse omologate și înregistrate în Republica Moldova [182, 41, 42, 183, 184, 200, 201, 202, 203, 205].

Pe parcursul acestui studiu au fost utilizate totalmente (100%) 8 paneele de Control Extern de Calitate privind detecția virusurilor gripale A și B prin PCR organizat de către Centre for Health Protection, Department of Health, The Government of Hong Kong Special Administrative Region, cu suportul OMS și 2 paneele de Control extern de calitate CDC Influenza Molecular Diagnostic Performance Evaluation, Atlanta, Georgia, USA.

Pe parcursul acestui studiu au fost rezolvate totalmente (100%) 8 paneele de Control Extern de calitate privind detecția virusurilor gripale A și B, paragripale (parainfluenza, virusul respirator sincițial, adenovirusul, coronavirus, metapneumovirus, bocavirus, rhinovirus) prin PCR organizat de către Centre for Health Protection, Departament of Health, the Governement of Hong Kong Special Administrative Region, cu suportul OMS și 2 paneele de control extern de calitate CDC Influenza Molecular Diagnostic Performance Evaluation, Atlanta, Georgia, SUA.

Izolarea virusurilor gripale din culturi celulare MDCK și MDCK-SIAT1 s-a efectuat conform metodologiei recomandate de OMS [30], identificarea tulpinilor de virusuri gripale izolate s-a

realizat prin **testul de hemaglutinoinhibare (RIHA)** după metoda recomandată și acceptată, cu seruri de referință față de virusurile gripale A(H1N1)pdm, A(H3N2) și B, oferite de Centrul de Colaborare al OMS, The Francis Crick Institute, Worldwide Influenza Centre, Londra, Marea Britanie [198], ulterior fiind realizate analize genetice prin utilizarea tehnicilor de secvențiere a genelor HA și NA ale virusurilor gripale respective [31, 180].

Determinarea sensibilității tulpinilor izolate la remediile antigripale (Oseltamivir, Zanamivir) s-a efectuat prin testul de inhibare a neuraminidazei după metoda recomandată de OMS în colaborare cu Institutul Național de Cercetări în Medicină din Londra, Marea Britanie [32].

Estimarea incidenței SARI asociate cu gripă la 100 000 populație de copii s-a efectuat după metoda descrisă în Manualul privind estimarea poverii gripei, OMS [33, 40, 41, 181].

Referitor la colectarea, păstrarea, transportarea și procesarea probelor cu material biologic s-au respectat recomandările OMS privind diagnosticul de laborator al gripei, infecțiilor respiratorii virale acute care se conțin în manualele, ghidurile și instrucțiunile metodice în vigoare [182, 41, 183, 184, 185, 186].

Metodele virusologice utilizate în studiu pentru precizarea etiologiei virale ale afecțiunilor respiratorii acute au fost în conformitate cu cerințele ghidurilor OMS, CDC, CDC [182, 187, 188, 189, 190, 180]. În acest scop s-au folosit culturile de celule MDCK (Madin – Darby canine kidney) și MDCK SIATI. Linia celulară MDCK SIATI a fost descrisă și folosită pentru prima dată în anul 2003 [192] pentru identificarea virusurilor după afișarea și evaluarea efectului citopatic, titrarea virusurilor în reacția de hemaglutinare (RMA), determinarea apartenenței liniare și a caracteristicilor antigenice ale tulpinilor de virusuri izolate în reacția RHAI conform ghidurilor standatd. [182, 187, 183, 180, 189, 190].

Drept rezultat negativ s-au considerat godeurile unde a avut loc sedimentarea hematiilor. Rezultat pozitiv s-a considerat în godeurile unde nu a avut loc sedimentarea hematiilor cu înregistrarea titrului respectiv. Prin RHAI s-a efectuat determinarea apartenenței liniare și a caracteristicilor antigenice ale tulpinilor de virusuri izolate. Identificarea și caracteristica antigenică a virusurilor a fost posibilă prin utilizarea antigenelor virusurilor de referință și a antiserurilor respective din perioadele de cercetare.

Identificarea și caracteristica antigenică a virusurilor gripale de tip B s-a efectuat cu utilizarea antigenelor virusurilor de referință și a antiserurilor respective. Trusele cu virusuri de referință și antiserurile lor au fost oferite de către CDC în baza Rețelei Mondiale de Supraveghere a Gripei, IRA, OMS [182].

Pentru montarea Reacției de Hemaglitinare Antigenică Indirectă au fost pregătite dozele de

lucru ale antigenelor și ale virusurilor izolate. Pentru aceasta se pregătesc plăci cu godeuri în dependență de numărul de antiseruri de referință în godeurile cărora au fost plasate câte 50μl de PBS, apoi în godeurile coloanei H se adaugă 50μl de antiser pentru placa respectivă, după care se realizează diluția antiserului în direcția de la H spre A. Apoi, în fiecare rând de godeuri se adaugă virusul/antigenul de referință (50 μl), respectiv antigenului utilizat în reacție. Plăcile se incubează la temperatura camerei (22-24°C) timp de 30 minute. După care în toate godeurile se distribuie 50μl de hematii cu timpul de incubare, respectiv, hematiilor utilizate. Testele realizate au permis de a identifica și evalua caracteristicile antigenice ale tulpinilor de virusuri gripale, IRVA izolate în Republica Moldova.

2.2.3. Electroforeza în gel de agaroză

Această tehnică analitică se utilizează pentru separarea fragmentelor de ADN în dependență de mărime. În câmpul electric format dintre firele de cation și anion forțează fragmentele de ADN să migreze prin gel. Moleculele de ADN migrează, de fapt, de la polul cu potențial negativ spre cel cu potențial pozitiv datorită încărcăturii negative nete a șirului de fosfați din lanțul moleculei de ADN. Moleculele de mărimi mai mari migrează foarte încet, astfel ele se prind mult mai ușor în rețea. Produsul amplificat a fost plasat în gel de agaroză de 1% (cu conținut de 0,5μl/ml bromură de etidii și soluție tampon GelPilot DNA loading Dye, Qiagen) cu realizarea procesului de electroforeză la 100 W timp de 40 minute (Power Pac HV, Bio-Rad). Deci, gelul a fost amplificat în transiluminator (Molecular Imager Gel Doc XR, Bio-Rad) și vizualizat în lumina HV cu interpretarea rezultatelor la calculator folosind programul (Quantity One) [182, 41, 42, 183, 184, 200, 201, 202, 203, 205].

2.2.4. Secvențierea. Principiul esențial al acestei metode constă în identificarea tuturor secvențelor genelor hemaglutinină (HA) și neuraminidază (NA) realizată prin purificarea moleculelor de ADN obținute în urma reacției de amplificare a cADN, virusurilor gripale, paragripale etc., calitatea cărora a fost evaluată în baza rezultatelor obținute de la electroforeza în gel de agaroză. Așadar, în studiu au fost luate doar acele probe de ADN care s-au prezentat a fi cele mai specifice și au fost transferate pe placa cu 96 godeuri MicroAmp™ Optic (Applied Biosystems) și tratat cu ajutorul componentelor kitului Big Dye ® Terminator V1.1 Cycle Sequencing Kit (Applied Biosystems) și analizate la secvențiatorul cu capilare AB₁ – 3730XL (Applied Biosystems). Pentru editarea secvențelor obținute și constituirea arborilor filogenetici au fost utilizate programele BioEdit și MEGA 5.2 [40].

2.2.5. Analiza fluorescență de inhibare a neuraminidazei caracteristica fenotipică

Aceasta are ca scop determinarea susceptibilității virusurilor circulante la inhibitorii neuraminidazei - **oseltamivir** și **zanamivir**, care sunt preparate antivirale de ultimă generație. Actualmente sunt licențiate și disponibile două medicamente antivirale cu acțiune directă asupra neuraminidazei virale (oseltamivir și zanamivir).

La sfârșitul anului 2007 începutul anului 2008 peste tot în lume au apărut tulpini rezistente la oseltamivir printre virusurile sezoniere H₁N₁, fapt de importanță majoră în desfășurarea procesului de supraveghere privind susceptibilitatea inhibitorilor de neuraminidază a virusurilor gripale circulante la nivel mondial. Real activitatea neuraminidazei și susceptibilitatea la antivirale se poate măsura prin utilizarea substratului fluorescent MUNANA (acidul 2'-(4-metilumbeliferil)- α -D-N-acetilneuraminic). Efectuarea studiului în prezența inhibitorilor, deci, determinarea diluției optime a virusului utilizat pentru standardizarea activității neuraminidazei la măsurarea valorilor IC₅₀ ale inhibitorilor neuraminidazei, permite determinarea concentrației preparatului antiviral necesar de a inhiba activitatea enzimei cu 50% (TECAN – spectrofotometru, program GraFit 6.0, MUNANA Assay) [193, 194, 182, 183].

2.2.6. Tehnicile virusologice și serologice utilizate pentru diagnosticarea infecției herpetice în studiu de cercetare, care s-au efectuat în trei etape. După delimitarea lotului de pacienți sau de probabili infectați (evidențiați anamnestic) a urmat prima etapă în depistarea agentului cauzal sau a antigenelor acestuia.

Izolarea virusului herpetic HSV₁ și HSV₂, CMV, EBB. Prelevările se fac steril din serul sangvin. Examinarea prin tehnica imunofluorescență (EIF) permite identificarea virusurilor herpetice, inclusiv a tulpinilor antigenice, diagnosticul fiind emis în baza de anticorpi monoclonali și policlonali. Rezultatele se obțin rapid, detaliu util în vederea unui diagnostic precoce. În cazul pacienților cu probe pozitive, la a II-a etapă de cercetare s-a utilizat reacția de amplificare genică (PCR) și tehnica de hibridizare pentru evidențierea și evaluarea ADN-ului virusurilor herpetice. Avantajele acestora fiind o specificitate și sensibilitate sporită (99,9%) față de alte tehnici [tab. 2.1].

Pentru depistarea virusurilor/antigenilor lui – s-a colectat sânge, probe care au fost luate în lucru după metodele recunoscute [206]. Evaluarea răspunsului imun specific este utilă pentru diagnosticul primoinfecției [20] după recomandările autorilor. Copiii sunt cel mai probabil cu primoinfecție herpetică, sau cel puțin cei mai mulți din ei. Utilizarea analizei imunoenzimatică se realizează cu echipament dotat cu anticorpi monoclonali pentru evidențierea anti-HSV Ig M și anti HSV-Ig G face posibil diagnosticul formelor subclinice ale infecției herpetice, care adesea și sunt

prezente la copii, etiologic cauzate de HSV₁, HSV₂, CMV, EBB, cât și evaluarea seroconversiei, caracteristice pentru infecția herpetică recidivantă.

Această analiză (imunoenzimatică ori imudat) utilizează două glicoproteine de suprafață a virusului HSV₁, (gG₁) și HSV₂ (gG₂), permite identificarea formelor subclinice ale infecției herpetice tip₁ și tip₂, cât și evaluarea seroconversiei în infecția herpetică recidivantă [20].

Depistarea și evaluarea anticorpilor anti-herpes IgM_{1, 2} și IgG_{1, 2} necesită colectarea probelor de sânge (ser). Circa 90% din populația adultă posedă anticorpi IgG către HSV tip₁ și 73% către HSV tip₂.

În așa caz, anticorpilor IgM antiherpes pot servi drept marcheri ai procesului acut, fie în primoinfecție, fie în reactivările procesului cronic herpetic depistați în sânge peste 7-14 zile după infectarea (primoinfecție și aproape concomitent cu reactivarea [20].

Dintre examinările complementare s-au utilizat cele de estimare a sistemului imun, în special cel tisular (CD₄ și CD₈ subpopulațiile pozitive ale T-limfocitelor), interleukinele (IL1, IL1 β , IL2, IL4, IL6) statutul interferonic (capacitatea leucocitelor de a induce α - și β - interferon), factorul de necroză tumorală. Diagnosticul clinic ale infecției herpetice este unul complex și include: evaluarea clinico-paraclinică (virusologică, complementară, imunologică), consultația specialiștilor în funcție de necesitate - otorinolaringolog, neurolog, nefrolog, gastroenterolog, oftalmolog etc. [tab. 2.2].

Tabelul 2.1. Sensibilitatea și operativitatea diferitor tehnici de diagnostic de laborator al infecției herpetice (Исаков B.A., 1999)

	Metoda de diagnostic	Sensibilitatea (%)	Specificitatea (%)	Timpul necesar pentru efectuare
A	Virusologică	80-100	100	2-7 zile
B	Depistarea anticorpilor prin: 1. Metoda imunofluorescentă 2. Analiza imunoenzimatică	70-75	90	1-2 ore
C	Identificarea genomului viral în PCR	95	100	1-2 zile
D	Microscopia electronică	10-80		1-2 ore
E	Teste serologice	95-99	99-100	4-6 ore

Notă. Pentru diagnosticul etiologic al maladii se recomandă A, B, C, în monitorizarea dinamicii – A, B, C, D, E.

Tabelul 2.2. Algoritmul diagnosticului de laborator al infecției cu *Herpes simplex 1, 2* (C. Spînu, 2006)

Marcherii serologici/Evaluare	HSV tip ₁	HSV tip ₂	Anti HSV ₁ IgM	Anti HSV ₁ IgM	Anti HSV ₁ IgM	Anti HSV ₁ IgM
IH cu HSV 1, latentă cu reactivare	+	-	+	+	-	-
IH cu HSV 2, latentă cu reactivare	-	+	-	-	+	+
IH cu HSV 1, primoinfecție	+	-	-/+	-	-	-
IH cu HSV 2, primoinfecție	-	+	-	-	+/-	-
IH cu HSV 1, latentă	-	-	-	+	-	-
IH cu HSV 2, latentă	-	-	-	-	-	+
IH cu HSV 2, reactivare IH cu HSV 1 latentă	-	+	-	+	+	+
IH cu HSV 1, reactivare IH cu HSV 2 latentă	+	-	+	+	-	+

2.2.7. Metodele microbiologice de determinare a antibioticorezistenței la germenii patogeni *S. pneumoniae*, *H. influenzae*, *S. pyogenes*, *M. catarrhalis*

Metodele microbiologice utilizate pentru determinarea sensibilității frecvent depistate în patologia respiratorie la copil.

Acest obiectiv de cercetare a fost abordat în colaborare internațională, inter-universitară și interinstituțională dintre Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu” și Institutul de Microbiologie al Academiei de Științe din Rusia, Smolensk, Catedra de Microbiologie, estimarea antibioticorezistenței fiind parte adițională a studiului Pegas a antibioticorezistenței din programul de colaborare a Comunității Statelor Independente (CSI) și Centrul Național de Sănătate Publică.

Interesul față de antibioticorezistență este unul global și noi fiind parte a acestui sistem implementăm standardele internaționale: Recomandările Organizației Mondiale a Sănătății IOMSO 1, 2, 3, Standardul EUCAST (European Committee on Antibiotic Susceptibility Testing [208], Standardul CLSI (Clinical Laboratory Standards Institute), indicațiile metodice (Методические

указания по определению чувствительности микроорганизмов к антибактериальным препаратам) МУК 4,12 189004 [209], Programul interstatal cu privire la monitorizarea antibioticorezistenței microorganismelor și a rezistenței la dezinfectanți pentru anii 2006-2010 din 04 iunie 2005 apoi și alte recomandări metodice [210], care reglementează metoda difuzimetrică de determinare a sensibilității microorganismelor la preparatele antimicrobiene (PAM).

Antibioticograma – testarea sensibilității *in vitro* a microorganismelor față de antibiotice (TSA) [210].

La efectuarea și interpretarea antibioticogramelor s-au respectat standarde internaționale. În prezent standardul acceptat în cele mai multe țări (inclusiv în Republica Moldova) este cel american, elaborat de CLSI (Clinical Laboratory Standards Institute), și cu care lucrează și partenerii de colaborare în studiu. La sfârșitul anului 2009 a fost propus standardul european EUCAST - European Committee on Antibiotic Susceptibility Testing, care are în vedere caracteristicile tulpinilor circulante ale infecțiilor mai importante în Europa. La moment Republica Moldova este la capitolul unui proces de adaptare la acest standard. Pentru supravegherea și monitorizarea sensibilității microorganismelor în infecțiile respiratorii la copii după standardele sus-numite, în colaborare cu Centrul Național de Sănătate Publică, laboratorul Controlului Bolilor Virale a emis Ordinul MS al Republicii Moldova 1109, din 10.11.2013.

Metoda microscopică. Utilizând colorația Gram, am reușit evidențierea caracterelor morfotinctoriale și, anume prezența cocilor lanceolați, Gram+, așezați în perechi, imobili, nesporogeni, capsulați.

Prin metoda microbiologică au fost studiate caracterele culturale pe medii geloză-sânge, geloză-ciocolată, geloză-ser, bulion-ser, pH optimal 7,8. Examinând caracterele de cultură pe geloză-sânge peste 18-24 ore de incubare la 35-37°C în atmosferă cu 5-10% CO₂ s-au observat colonii S mici transparente sau mucoide (0,5-1,5mm), cu o zonă de hemoliză alfa (verzuie), centrul coloniilor fiind deprimat din cauza autolizei pneumococilor [208, 210].

Metoda difuzimetrică calitativă KIRBY-BANER

Antibiotipia am efectuat-o prin metoda difuzimetrică Kirby Bauer pe mediul Mueller Hinton utilizând suspensii bacteriene cu o turbiditate de 0,5 MacFarlad, discuri impregnante cu cantități standard de antibiotice aparținând principalelor clase utilizate în scop terapeutic sau de interes epidemiologie și tulpina de referință *Streptococcus pneumoniae* ATCC 49619.

Interpretarea rezultatelor s-a efectuat calitativ conform standardului EUCAST în vigoare. Această metodă este utilizată în determinarea sensibilității microorganismelor la antibiotice pe medii solide, în plăci Petri, pe care s-a însămânțat în pânză cultura bacteriană, apoi pe suprafața

mediului s-au aplicat discuri cu antibiotice, astfel, ca în jurul acestora să se realizeze un gradient de concentrație prin difuziunea locală a antibioticului (în imediata vecinătate a discului realizându-se o concentrație mai mare de antibiotic, care descrește pe măsura îndepărtării de aceasta). Determinarea sensibilității microorganismelor la antibiotice prin metoda difuzimetrică poate fi influențată de: compoziția și pH mediului de cultură, densitatea inoculului, stabilitatea și difuziunea antibioticelor, precum și de durata și temperatura de incubare [208].

Pentru determinarea sensibilității tulpinilor de *S. pneumoniae*, *H. influenzae*, *S. pyogenes*, *M. catarrhalis*, au fost utilizate următoarele preparate antibacteriene: ticarcilină, ristomicină, amoxicilină, penicilină, meticilină, cefuroxim, cefalexina, cefotaxim, cefepim, cefalotină, cefiximin, cefaclor, acid clavulanic, clindamicină, imipenem, vancomicină.

Etapele testării tulpinilor la antibiotice prin metoda difuzimetrică [210] conform standardului:

- A. Prepararea plăcilor nutritive Mueller – Hinton.
- B. Prepararea suspensiei microbiene și inocularea.
- C. Aplicarea discurilor și termostatarea.
- D. Interpretarea rezultatelor.

Controlul integral al calității determinării microorganismelor la preparate microbiene constă în compararea parametrilor zonelor de inhibiție a microorganismelor izolate cu parametrii tulpinilor de control (TACC – American TYPE Culture Collection). Parametrii acceptați zonelor de inhibiție a creșterii pentru controlul calității discurilor cu antibiotice recomandate de NCCLS (Național Committee for Clinical Laboratory Standards).

2.2.8. Examinarea imunologică

Diagnosticarea infecției virale persistente herpetice a utilizat testarea de primă linie - titrarea anticorpilor anti-Ig M și anti-Ig G la HSV1, HSV2, CMV, EBB. În cazurile pozitive, la cea de a II-a etapă, în ser s-a determinat ADN, ARN viral specific.

Cercetările științifice referitoare la studierea etiologiei afecțiunilor respiratorii acute la copii au fost efectuate în intervalul 2011-2014 în laboratorul Epidemiologia Infecțiilor Respiratorii Virale, Centrul de Control al Bolilor virale din cadrul Centrului Național de Sănătate Publică în colaborare cu Centrele de Sănătate Publică (CSP) teritoriale, cu bazele clinice ale Departamentului Pediatrie, USMF „Nicolae Testemițanu“, Institutul Național de Cercetare - Dezvoltare în Microbiologie și Imunologie „Cantacuzino”, București, România, precum și cu Institutul Național de Cercetări în Medicină, Londra, Marea Britanie.

Morbiditatea prin gripă, IRVA și SARI a fost evaluată în baza datelor oficiale de înregistrare și

colectate. Indicii morbidității la 100 000 și 1000 de locuitori au fost calculați săptămânal, lunar, anual, pe vârste, la populația urbană și rurală, folosind metodele descrise în literatura de specialitate [179].

Pentru studiul de cercetare a etiologiei virale drept obiect de studiu a servit materialul biologic (exsudate nazofaringiene) din probele colectate la copiii cu diagnostic prezumtiv de gripă, infecție respiratorie virală acută (IRVA) și infecție respiratorie acută severă (SARI, inclusiv pneumonie, bronhopneumonie etc.), care au fost recepționate și codificate în laboratorul Epidemiologia Infecțiilor Respiratorii Virale, la Centrul de Control al Bolilor virale al Centrului Național de Sănătate Publică.

Materialul biologic a fost colectat în serviciile clinice ale Instituțiilor Medico-Sanitare Publice conform unui acord informat în scris (Ordinul Ministerului Sănătății nr.303 din 06.05.2010), în conformitate cu normele eticii medicale. Totodată autorul, în circumstanțele obligațiilor de serviciu ca medic, s-a obligat să respecte confidențialitatea informației despre pacient. Pentru investigațiile de laborator au fost utilizate tehnici de biologie moleculară de ultimă generație, care au servit drept reper principal în confirmarea diagnosticului clinic și au constituit substratul obiectiv de inițiere a tratamentului antiviral.

Detectarea virusurilor gripale în materialul biologic (exsudat nazofaringian) prelevat de la copiii cu SARI din grupurile de vârstă 0-4 ani și 5-18 ani s-a realizat prin tehnici de biologie moleculară [29]. Au fost evaluate caracteristicile fenotipice și genotipice ale virusurilor implicate în infecțiile respiratorii acute.

2.2.9. Metode serologice

Reacția imunoenzimatică ELISA (Enzyme Linked Immunosorbent Assay) este cel mai frecvent utilizată în imunologie, ea fiind o metodă în faza solidă prin care se poate identifica biosubstratul necunoscut, cantitativ și calitativ, în ambele cazuri fiind necesari anticorpi înalt specifici, sensibili pentru antigenii particulari. Principiul clasic al metodei imunoenzimatice constă în detectarea anticorpilor sau antigenelor din serul cercetat prin formarea complexelor imune antigen-anticorp în prezența unui lingand (conjugat) care este marcat cu o enzimă de peroxidază de fosfatază alcalină. Adăugând substratul cromogen, enzima legată scindează substratul, schimbându-i în rezultat culoarea. Complexul format se identifică calorimetric, iar interpretarea rezultatelor se efectuează prin aprecierea densității optice determinate spectrofotometric [207]. Detectarea anticorpilor din clasa IgM și IgG la infecția herpetică (HSV₁ și HSV₂, CMV, virusul Ebstein-Bar), la gripă de tip A și B, paragripa, infecția virală acută au fost utilizate test-sisteme de performanță, cu

sensibilitatea peste 90% și specificitatea de 90% ale Companiei Germane Nova Tec imunodiagnostică GmbH și VIRO-IMUN Labor@Diagnostica GmbH, Germania, la echipamentul compus din incubator pentru 4 plăci Thermo Shaker PST-60HL-4, BioSan; Spălător semiautomat PW-40, BioRad, SUA; Cititor DYNEX MRX, Magelan Biosciences, Franța. Evaluarea și interpretarea rezultatelor s-a efectuat în conformitate cu instrucțiunile de lucru din truse.

2.2.10. Metoda de citometrie în flux în determinarea subseturilor limfocitare. Examinarea imunologică cu imunofenotipare.

Imunofenotiparea limfocitară a fost efectuată în Laboratorul „Imunotehnomed”, serviciu autohton certificat internațional și local. Metoda este folosită pentru identificarea celulelor de diferite subtipuri pe baza tipurilor de antigen sau a markerilor (receptorilor) de pe suprafața celulelor. Receptorii de membrană au rol în transmiterea de semne intercelulare și în recunoașterea intercelulară.

Indicele imunoreglator. Raportul dintre CD_4/CD_8 este considerat ca indice imunoreglator, care sporește în cazul dezvoltării componentei autoimune și descrește în deficitul imun sever. Raportul CD_4/CD_8 scăzut este acceptat pe larg ca fundamental pentru depresie în imunocompetența timus dependente. Principala aplicare în determinarea raportului CD_4/CD_8 este urmărirea infecției imunosupresorie.

Principiul metodei și aplicare. Imunofenotiparea oferă indicarea tipului de celule și statutul lor funcțional de prezența unui set de markeri de celule. Numărul relativ și absolut de celule cu un fenotip particular este rezultatul imunofenotipării. Fenotipul fiind o serie de markeri funcțional CD – caracteristic importante etapelor specifice de diferențiere, proliferarea și activarea de celule. În cadrul profilului imun de bază sunt determinate atât procentual, cât și în valoare absolută principalele subseturi de limfocite implicate în răspunsul imun, prin identificarea markerilor de suprafață specifici (moleculele CD): B limfocite CD_{19}^+ ; T limfocite CD_3^+ ; T limfocite helperi CD_4^+ ; T limfocite citotoxice CD_8^+ ; Killeri Naturali CD_{16}^+ ; T limfocite mature CD_5^+ ; T limfocite active în monocite CDHLA DR. Determinarea subseturilor limfocitare este utilă atât pentru clasificarea și diagnosticul imunodeficiențelor primare, cât și pentru evaluarea și monitorizarea pacienților supravegheați. Probele se recoltează de către personalul instituției, după acordul în scris al pacientului. Se prelevează sânge venos 2 ml cu K3 EDTA în vacutainer. Proba de sânge trebuie să ajungă în laborator optimal în 8 ore maxim 24 ore la laborator, pe perioada de păstrare se află la temperatura camerei. Este contraindicată refrigerarea probei. Se resping speciimentele care au depășit intervalul de stabilitate, refrigerate sau congelate. Imunofenotiparea limfocitară este un

argument sigur în situațiile de argumentare a dereglărilor depistate care elucidează: parametrii imunologici examinați sunt în echilibru pentru funcționarea normală a sistemului imunitar, sau prezența dereglărilor acestuia; prezența semnelor de imunodeficiență; existența componentei autoimune a bolii sau a procesului activ autoimun; dacă datele imunologice sunt influențate de medicamentele primite deja de pacient; existența necesității de a iniția sau a continua terapia imunomodulatoare.

Tabelul 2.3. Buletinul de analize în imunofenotiparea limfocitară (Ghid de laborator Imunotehnomed)

Subpopulații de limfocite	Vârsta 1-6 ani (norma)	Vârsta 7-17 ani (norma)	Vârsta 18-60 ani (norma)
	Intervalul de referință		
Limfocite %	38-53	36-43	18-38
Limfocite $\times 10^9$	2,9-5,1	2,0-2,7	0,8-3,6
Subpopulații de limfocite			
CD19 B limf. %	19-28	12-20	3-15
CD19 B limf. $\times 10^9$	0,6-1,2	0,3-0,5	0,1-0,5
CD3 T limf. %	62-69	66-76	65-79
CD3 T limf. $\times 10^9$	1,8-3,0	1,4-2,0	0,8-2,2
CD4 T helperi %	30-40	33-41	34-43
CD4 T helperi $\times 10^9$	1,0-1,8	0,7-1,1	0,6-1,6
CD8 T citotox/supr %	25-32	27-35	19-27
CD8 T citotox/supr $\times 10^9$	0,8-1,5	0,6-0,9	0,3-0,8
CD5 T limf. mature %	58-65	62-72	63-72
CD5 T limf. mature $\times 10^9$	1,6-2,9	1,2-1,9	0,6-2,0
CD16 Killeri naturali %	8-15	9-16	6-18
CD16 Killeri naturali. $\times 10^9$	0,2-0,6	0,2-0,3	0,1-0,5
CD HLA DR B limf monocite, T activate %	27-38	19-39	7-21
CD HLA DR B limf monocite, T activate $\times 10^9$	1,0-1,5	0,5-0,9	0,1-0,6
Indicele imunoreglatoare			
CD ₄ /CD ₈	1,0-1,6	1,0-1,6	1,5-2,1

CD ₄ /CD ₈ /CD ₃	0,9-1,2	0,87-1,1	0,86-1,1
---	---------	----------	----------

2.2.11. Determinarea concentrației serice a IgA, IgM, IgG, IgE, CIC, IL

Diagnosticul imunologic cu determinarea populațiilor și subpopulațiilor de limfocite T și B, imunoglobulinele Ig A, Ig G, Ig M, Ig E total, IgE specifice, la necesitate se determină CIC, complementul C₃, C₄, citokinele proinflamatorii și cele inflamatorii. Nivelul seric al IgA, IgM, IgG a fost apreciat prin metoda imunoenzimatică. În studiul nostru a fost utilizată metoda *ELISA* tip „sandwich”. Cantitatea imunoglobulinelor se măsoară în mg/ml. Determinarea nivelului CIC. Metoda aprecierii nivelului CIC constă din precipitarea selectivă din ser a complexelor antigen-anticorp cu polietilenglicol, cu aprecierea ulterioară a densității S-precipitatului prin metoda fotometrică. Nivelul complexelor imunocirculante se exprimă în UDO (unități de densitate optică).

Aprecierea nivelului seric al IL1, IL1b, IL2, IL4, IL6 s-a efectuat în perioada 2013 - 2014 la baza laboratorului „Imunotehnomed” și a inclus 84 de copii, cu vârsta de 0-18 ani, suferind pneumonie și recurențe respiratorii. Studiul a preconizat evaluarea primară și repetată peste o lună a pacienților incluși în cercetare. S-a utilizat metoda *ELISA* tip „sandwich” (Интерлейкин-1,1b,2,4,6-ИФА „Вектор-Бест”, Россия, Международные сертификаты ISO 9001 и ISO 13485, www.vector-best.ru). Valoarea interleukinelor se exprimă în mg/ml.

2.2.12. Metodele de cercetare a metabolismului aminoacizilor liberi serici

Examinările aminoacizilor liberi serici la copii cu pneumonie comunitară și recurențe respiratorii au fost realizate în Laboratorul de Fiziologie și Sanocreatologie al Academiei de Științe din Republica Moldova. În calitate de material pentru studiu s-a utilizat medii biologice (sânge). Pentru relevarea tabloului real al metabolismului proteic individual este necesară măsurarea conținutului de aminoacizi și de metaboliți ai acestora. Aceste criterii pot fi soluționate numai prin metoda cromatografiei ion-metabolice de apreciere a aminoacizilor liberi și a metaboliților acestora [212].

Pentru obținerea tabloului concret al metabolismului proteic individual este necesară măsurarea conținutului de aminoacizi și metaboliților lor. Metoda de determinare trebuie să fie maximal sensibilă și selectivă, rapidă de a obține o expresivitate și productivitate înaltă. În calitate de material pentru studiu s-a utilizat medii biologice (sânge). Aceste criterii pot fi soluționate numai prin metoda cromatografiei lichidelor-cromatografiei ion-metabolice în aprecierea aminoacizilor liberi și a metaboliților săi (după Cozarenco T.D. et al.).

Cercetarea conținutului aminmoacizilor liberi în serul sanguin a fost realizată la analizatorul de aminoacizi T339 M prin metoda ion-metabolică cromatografică pe ioniți. Examinarea s-a efectuat din serul sanguin cu determinarea pînă la 40 aminoacizi liberi și derivații lor.

Pentru soluționarea scopului propus în studierea metabolismului proteic la copiii cu pneumonie comunitară și recurențe respiratorii, au fost formate 3 grupe de copii cu vîrsta de la 1 la 10 ani: grupa de control – 31 de copii sănătoși, grupul 2 – copiii cu pneumonie comunitară și recurență respiratorie– 35 copii și grupul 3 – copii cu pneumonie comunitară și recurență respiratorie în asociere cu infecția virală persistentă herpetică în convalescență – 35 copii.

Pregătirea serului sangvin pentru cercetare [212] Momentul principal în înțelegerea specificului schimbului de aminoacizi este faptul, că în serul sangvin conținutul de aminoacizi crește foarte puțin chiar și în cazul ingerării unei cantități mari de proteine. Cantitatea de aminoacizi circulanți în sânge nu atinge cote mari, deoarece ajunși în sânge ei sunt rapid captați de celulele țesuturilor, unde se utilizează pentru formarea proteinelor și altor compuși azotați. Deci, în sânge permanent circulă o anumită cantitate de AAL. Conținutul de aminoacizi serici și plasmatici este practic identic. Există un ritm circadian al concentrației de aminoacizi în sânge: minimă se produce pe la orele 4 dimineața, iar maxima (cu 15-35% mai mult) - în orele de după amiază [127].

Pentru cercetare se utilizează sânge venos colectat dimineața, a jejun. Sângele colectat cu seringă se trece în eprubeta pentru centrifugare și se centrifughează la 6000 rot./min timp de 15 min. Supernatantul se transferă în altă eprubetă pentru centrifugare și efectuăm deproteinizarea la adăugarea unui volum echivalent de soluție 6N de acid sulfosalicilic. Amestecul se agită și se lasă pe 1 oră la frigider pentru sedimentarea proteinelor și se centrifughează la 6000 rot/min timp de 15 min. Supernatantul se păstrează închis la frigider. Înainte de studiu din supernatant se evaporează acidul în vid în evaporizatorul rotitor la temperatura de 40°C, spălându-l cu apă distilată pînă la pH 2,2 pînă la uscare. Sedimentul uscat se dizolvă din nou cu soluție tampon standard pH 2,2 și se introduce în coloana cromatografică. Se prezintă modelele comatografiei ion-metabolice din grupele de studiu (Fig. 2.3; Fig. 2.4; Fig. 2.5)

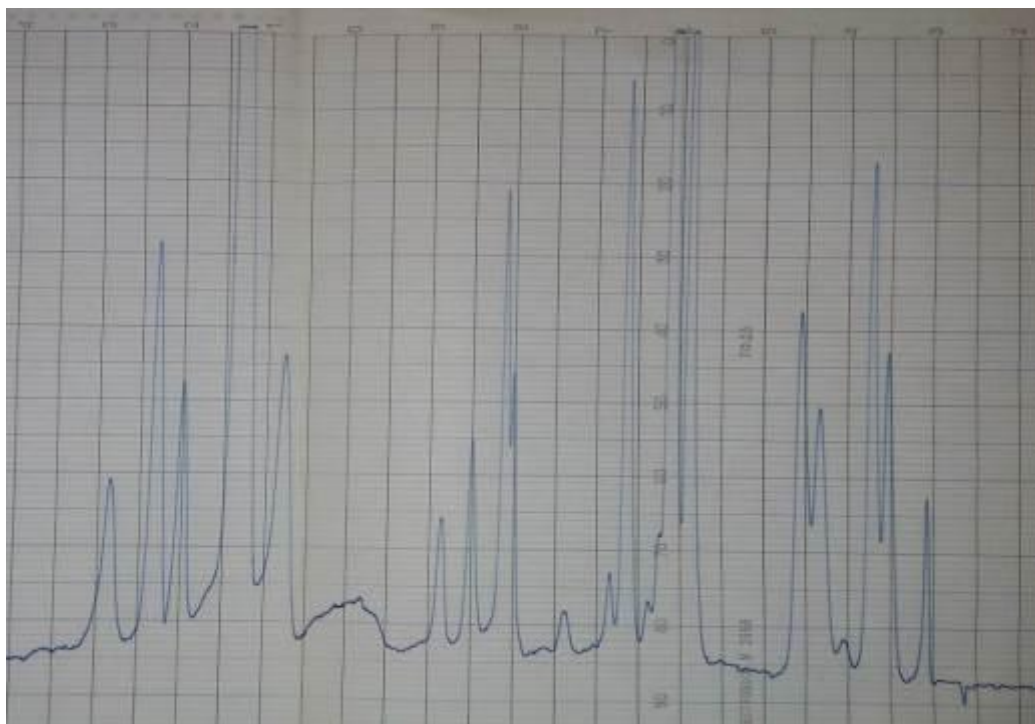


Fig. 2.3 Cromatografia ion-metabolică la copiii grupului de control în examinarea metabolismului proteic.

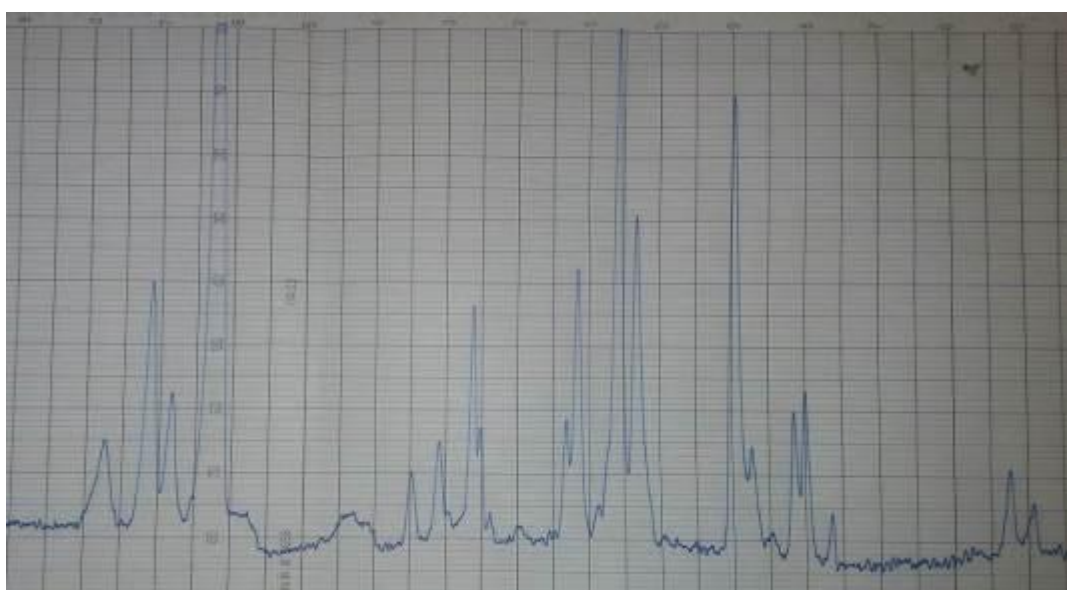


Fig. 2.4 Cromatografia ion-metabolică la copiii grupului cu pneumonie comunitară în examinarea metabolismului proteic.

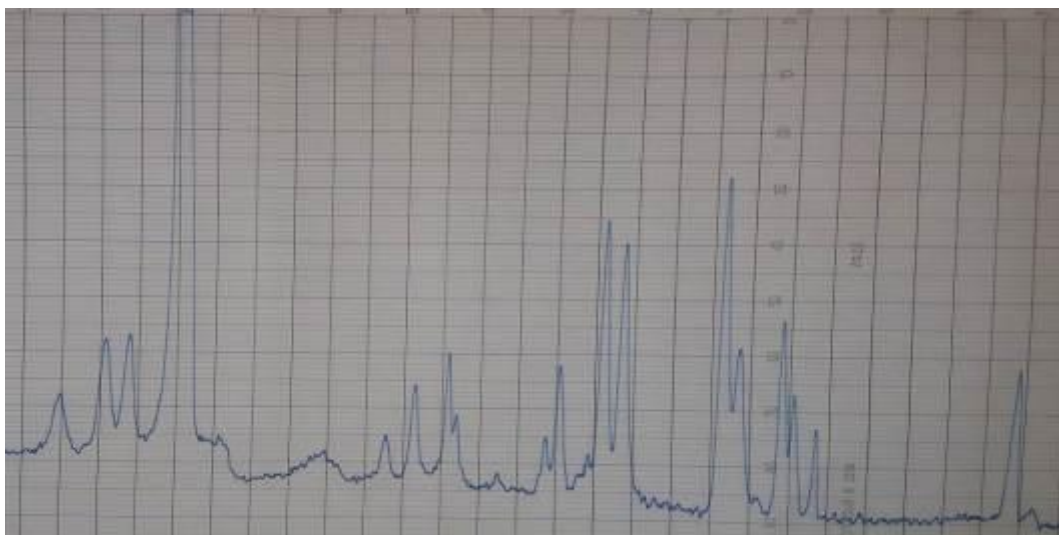


Fig. 2.5 Cromatografia ion-metabolică la copiii grupului cu pneumonie comunitară, recurență respiratorie și infecția viral persistentă herpetică în examinarea metabolismului proteic.

În urma acțiunii nefavorabile a factorilor endogeni și exogeni, crește numărul pacienților cu patologii, geneza cărora constituie dereglări ale metabolismului aminoacizilor ce au un loc important. Cu scop de diagnostic auxiliar servesc așa numiții indici auxiliari: Fisher, P și C.

Criteriu al stării funcționale al ficatului servește **indexul Fisher**, care se calculează prin raportul sumar al concentrației aminoacizilor cu catenă ramificată (valină, leucină, izoleucină), către concentrația sumară a aminoacizilor aromatizați (tirozina, fenilalanina, triptofanul). După datele din literatură (Dumbrava V.T., 2003, Lîsîi L., 2007), normativele indexului Fisher se regăsesc în diapazonul de la 3,0 pînă la 4,0, dar după datele [127], în condițiile Republicii Moldova, conform studiilor efectuate, acest coeficient la donatorii cu absența semnelor clinice ale patologiilor hepatice, nivelul acestui index constituie o valoare mai mică ($2,85 \pm 0,35$), care se consideră norma regională. În studiul nostru, normativele pentru indexul Fisher a fost considerat de la $2,85 \pm 0,35$ pînă la 4,0. Am utilizat acest indice în grupele de cercetare pentru că la copiii cu pneumonie comunitară și recurență respiratorie în asociere cu infecția virală herpetică, marja copiilor cu hepatită toxică este înaltă și am căutat o explicație patogenică.

Indicele C (Krauf M.) apreciază stările septice în procesele inflamatorii. Indicele C se calculează prin raportul concentrației molare a fenilalaninei către metionină. În procesele inflamatorii, acest indice este crescut ($>4,0$) ca rezultat a creșterii concentrației fenilalaninei, fapt ce permite diagnosticarea inflamațiilor pînă la apariția semnelor clinice. Necesitatea utilizării acestui indice a fost impusă de prezența unui proces inflamator în diferite organe și sisteme la copiii cu pneumonie comunitară din grupele de cercetare.

Indecele P (Krauf M.) se apreciază ca raportul dintre nivelul glutaminei către suma concentrației aminoacizilor cu catenă ramificată (în unități molare). Acest indice permite determinarea gradului de afectare pancreatică în faza acută de inflamație. În afectarea glandei pancreatice, în a 2-a săptămână de boală, indecele P atinge niveluri crescute, de la 6 la 20. Acest indice l-am utilizat în grupele de cercetare a pneumoniei comunitare cu recurențe respiratorii și în asociere cu infecția virală persistentă din considerentul prezenței la cote înalte a dispancreatinismului la acești copii.

2.2.13. Caracteristicile curativ-complexe ale preparatului autohton Pacovirina.

Am considerat de interes științifico-practic să evaluăm efectele antivirale, imunomodulatoare și interferonogene ale produsului autohton „Pacovirina”, care și-a demonstrat cu brio proprietățile nominalizate în diferite infecții cauzate de virusurile cu genom ARN și ADN.

Primele studii realizate în Republica Moldova au urmărit evidențierea activității antivirale, imunomodulatoare, interferonogene a unor glicozide steroide obținute din diferite surse au fost inițiate de către C. Spînu – doctor habilitat în științe medicale, profesor universitar, Laureat al Premiului Național, Om Emerit al Republicii Moldova, P. Chintea – doctor în științe medicale, conferențiar universitar, V. Vorobjit - doctor habilitat în științe medicale, profesor universitar. Au urmat studii suplimentare pentru identificarea proprietăților toxicologice, embrio-toxice, cumulative, teratogene, etc., a performanțelor (moldstim, ecostim, pavstim, capsicozid, etc.) din clasa glicozidelor steroidice. Aceste date au stat la baza elaborării produsului medicamentos autohton Pacovirina – cu multiple acțiuni terapeutice antivirale, imunomodulatoare, interferonogene. Motive pentru care acest produs este administrat în patologii de genă virală (în diferite modele de infecții virale). În aceste circumstanțe s-au trasat obiectivele studiului nostru de cercetare cu privire la copiii cu afecțiuni respiratorii recurente și infecții virale persistente.

Remediul „Pacovirina” este un produs autohton, care include în sine substanța biologic activă tomatozida-5a-furostan-3a,22,26-triol-3-[O-β-galactopiranozil-(1→2)-β-D-glucopiranozil-(1→4)-β-D-galactopiranozid]-26-O-β-D-glucopiranozid)-0,05 g, celuloză microcristalină- 0,147 g, amidon de porumb - 0,100 g, stearat de magneziu - 0,003 g). *Descrierea preparatului:* comprimate de formă cilindrică, de culoare brun-deschisă cu miros slab caracteristic și gust amar. *Denumirea comercială și forma farmaceutică:* Pacovirină, capsule - 50 mg. *Deținător al certificatului de înregistrare:* I.M. Farmaco SA Republica Moldova. *Numărul de înregistrare:* 12776, *Clasificare (codul) ATC-JOSAX.* *Termen de valabilitate:* 36 luni. *Data acordării Certificatului de Înregistrare în Republica Moldova:* R.2008.179.12.776

Proprietăți farmacologice: preparat antiviral, imunomodulator, interferonogen și antioxidant, activ față de virusurile cu genom ARN și ADN. Suprimă reproducerea virusurilor în stadiile inițiale și tardive de dezvoltare intracelulară a infecției. Are acțiuni imunomodulatoare asupra diferitor subclase de T-limfocite (T-helperi, T-supresori, T-killeri) (C. Matcovschi, V. Safta, 2010). Rezultatele obținute pe parcursul studiului demonstrează că produsul obținut în baza unei tehnologii avansate poate fi folosit în profilaxia și tratamentul infecțiilor virale (hepatitele acute și cronice, herpesul primar și recidivant, gripă, paragripă, infecția cu HIV), cât și la corecția statusului imun în situații de imunodeficiență.

În programul de recuperare clinico-imunologică în recurențele respiratorii și pneumonie comunitară, a fost utilizat preparatul Pacovirină (50 mg, dimineața și seara, o lună de zile după externare), cu acțiuni imuno-modulatoare, cu scopul de a redresa dezechilibrul imunologic prezent, în deosebi în recurențele respiratorii.

2.2.14. Metode de procesare statistică

La analiza statistică a rezultatelor studiului au fost utilizate metode acceptate uzual pentru selectarea eșantioanelor reprezentative pentru studii științifice, folosind următoarea formulă [100].

$$N = \frac{t^2 * p * (1-p)}{d^2};$$

Unde:

N – volumul eșantionului;

t – criteriul Student, când veridicitatea este de 95% (t=1,96);

p – probabilitatea rezultatului;

d² – precizia dorită (marja de eroare).

Intervalul de încredere 95%, p = 0,5.

Toate rezultatele obținute în urma investigațiilor au fost introduse în baza de date electronice și prelucrate cu ajutorul programelor computerizate Microsoft Excel, BioEdit și Mega 5.2.

Deoarece ne-am proiectat un studiu de caz-control la determinarea numărului necesar de unități de observație a fost utilizată următoarea formulă:

$$n = \frac{2(Z_{\alpha} + Z_{\beta})^2 P(1-P)}{(P_0 - P_1)^2}$$

P₀ - proporția expușilor din populația generală. Conform datelor statistice oficiale număr de copii cu pneumonia comunitară este de 20.0%.

P₁ - valoarea estimată a proporției expușilor din grupul cazurilor.

$$P = (P_0 + P_1)/2$$

Z_α - valoarea tabelară

Z_β - valoarea tabelară

Unde:

α este pragul de semnificație de 5%, atunci când coeficientul $Z_\alpha = 1.96$

β - puterea statistică a comparației este de 0.05, și deci coeficientul $Z_\beta = 1.28$

$P_1 = P_0 \cdot RP / 1 + P_0 \cdot (RP - 1)$, unde:

RP - probabilitatea rezultatului studiat printre subiecții expuși împărțit la probabilitatea rezultatului studiat printre subiecții care nu au fost expuși este egal cu 2.

$$P_1 = P_0 \cdot RP / 1 + P_0 \cdot (RP - 1) = 0.20 \cdot 2 / 1 + 0.20 \cdot (2 - 1) = 0.33$$

Introducând datele în formula am obținut:

$$n = \frac{2(1.96 + 1.28)^2 \cdot 0.265 \cdot 0.735}{(0.20 - 0.33)^2} = 240$$

Așadar, pentru studiul inițiat s-a delimitat numărul de 240 copii (lotul I) cu pneumonie comunitară.

2.3 Metode de analiză rezultatelor obținute

Rezultatele cercetărilor clinice, de laborator și instrumentale au fost incluse în fișele speciale ce conțin criteriile de apreciere ale sindroamelor clinice și de laborator.

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.

Prelucrarea statistică ne-a permis calcularea ratelor, valorilor medii, indicatorilor de proporție.

RATA

$$\frac{X \cdot 10^n}{Y} \quad (1),$$

unde:

X - eveniment

Y - mediu care a produs acest eveniment

10^n - multiplicator

MEDIA PONDERATĂ

$$\bar{X}_{ap} = \frac{\sum xf}{\sum f(n)} \quad (2),$$

unde :

$\sum xf$ - suma produselor variantelor și frecvențelor

$\sum f(n)$ - numărul de observații

PROPORTIA X

$$\frac{X \times 100}{Y + X} \quad (3),$$

unde:

X - o parte din fenomen

Y + X - fenomen întreg

Veridicitatea indicatorilor a fost determinată prin calcularea erorilor standard.

EROAREA STANDARD PENTRU VALORILE RELATIVE

$$ES = \sqrt{\frac{P_e q_e}{n}} \text{ sau } ES = \sqrt{\frac{P_e q_e}{n-1}} \quad n \leq 120 \quad (4)$$

unde:

ES - eroarea standard;

P_e - probabilitatea evenimentului

q_e - contraprobabilitatea evenimentului, $q = 100 - P$

n - numărul de observații

EROAREA STANDARD PENTRU VALORILE MEDII

$$ES_M = \frac{\sigma_x}{\sqrt{n}} \quad (5),$$

unde:

ES_m - eroarea standard

a - abaterea standard

σ - numărul observațiilor

COMPARAREA STATISTICA

$$t_{\text{calc}} = \frac{D}{\sigma D} = \frac{|M_1| - |M_2|}{\sqrt{ES_1^2 + ES_2^2}} \quad (6)$$

unde:

t = testul de semnificație

σD = diferența dintre valorile medii sau procentuale σD = eroarea diferenței

Stabilim apoi valoarea lui "t tabelar" în felul următor: dacă numărul

frecvențelor celor două eșantioane depășește suma de 120 atunci valoarea lui "t tabelar" o cunoaștem ca fiind 1,96 pentru un $p = 0,05$ (5%); 2,58 pentru un $p = 0,01$ (1%) sau 3,29 pentru un $p = 0,001$ (0,1%).

Dacă numărul însumat de frecvențe al celor două eșantioane ce se compară este mai mic de 120 de

frecvențe, atunci valoarea lui "t tabelar" o citim în tabela testului t în gradul de libertate dat de numărul însumat de frecvențe minus 2.

Gradul de libertate pentru două grupe de observație se determină după formula 5/:

$$\gamma = (n_1 + n_0) - 2 \quad (7),$$

unde:

γ - gradul de libertate

n_1 - numărul pacienților în lotul de studiu

n_0 - numărul pacienților în lotul de referință

Interpretarea se face în felul următor: dacă valoarea lui "t calculat" este mai mare decât valoarea lui "t tabelar" atunci diferența între cele două valori medii sau între cele două probabilități sunt semnificative din punct de vedere statistic.

"t calculat" > "t tabelar" = diferența **semnificativă** statistic. Dacă din contra, valoarea lui "t calculat" este mai mică decât valoarea lui "t tabelar", atunci diferența dintre cele două medii sau dintre cele două probabilități, este nesemnificativă din punct de vedere statistic.

"t calculat" < "t tabelar" = diferența **nesemnificativă**. Pentru exemplificare și verificare, în același timp, vom lua aceleași exemple pe care le-am apreciat, sub aspectul semnificației diferenței și cu ajutorul erorii diferenței.

Pentru determinarea legăturii dintre unele semne clinice și investigate de laborator vor fi utilizat indicatorul de corelație care ne-a permite stabilirea diferitor grade de corelație

Analiza de corelație între variabilele continue s-a efectuat prin determinarea coeficienților de corelație Pearson (când variabilele erau aproximativ normal distribuite), respectiv Spearman (în caz ca variabilele nu sunt normal distribuite sau sunt în dezordine).

$$r_{xy} = \frac{\sum d_x \cdot d_y}{\sqrt{\sum d_x^2 \sum d_y^2}} \quad (8)$$

unde:

r_{xy} = coeficientul de corelație

$\sum d_x d_y$ = suma produselor dintre abaterile de la media aritmetică a valorilor frecvențelor celor două fenomene (x și y) ce se corelează

$\sum d_x^2$ = suma pătratelor devierii de la media aritmetică a valorilor frecvențelor fenomenului x

$\sum d_y^2$ = suma pătratelor abaterilor de la media aritmetică a valorilor frecvențelor fenomenului y

În medicina, întâlnim de obicei valori ale coeficientului de corelație intermediare valorilor -1 și +1.

Pentru interpretarea intensității legăturii de dependență dintre fenomene se utilizează următoarele CRITERII:

- valoarea coeficientului de corelație cuprinsă între ± 1 denotă o corelație foarte puternică între fenomene;
- valoarea coeficientului de corelație cuprinsă între $\pm 0,99$ și $\pm 0,70$ denotă o corelație puternică;
- valoarea coeficientului de corelație cuprinsă între $\pm 0,69$ și $\pm 0,30$ denota o corelație medie între fenomene;
- valoarea coeficientului de corelație cuprinsă între $\pm 0,0$ și $\pm 0,29$ exprima existența unei corelații slabe între fenomene;
- valoarea coeficientului de corelație 0 denota ca legătură dintre fenomene în mod practic o considerăm inexistentă. Cele două fenomene evoluează, deci independent unul de celălalt.

Loturile de studiu	REZULTAT		
	DA	NU	TOTAL
Lotul I	a	b	m_1
Lotul II	c	d	m_0
TOTAL	n_1	n_0	t

Pentru determinarea eficacității tratamentului imunomodulator cu Pacovirină în baza „Tabelului de contingență 2x2” sunt calculați RR (riscul relativ), II (intervalul de încredere), χ^2 (chi-patrat), NTN (numărul de cure de tratament necesare).

Conținutul celulelor

- a = numărul de pacienți din lotul experimental care au rezultat așteptat
- b = numărul de pacienți din lotul experimental, care nu au rezultat așteptat
- c = numărul de pacienți din lotul martor care au rezultat așteptat
- d = numărul de pacienți din lotul martor care nu au rezultat așteptat
- a + b = numărul total de pacienți din lotul experimental (Lotul I)
- c + d = numărul total de pacienți din lotul martor (Lotul II)
- a + c = numărul total al celor care au rezultat așteptat
- b + d = numărul total al celor care nu au rezultat așteptat
- a + b + c + d = suma celor patru celule și mărimea eșantionului pentru studiului

RATA (RISCUL) EVENIMENTULUI ÎN GRUPUL DE CERCETARE

REE - proporția pacienților din grupul experimental la care a survenit pneumonia

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

RATA (RISCUL) EVENIMENTULUI ÎN GRUPUL DE CONTROL

REC - proporția pacienților din grupul de control la care a survenit pneumonia

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

RISCUL RELATIV

RR - riscul de a suporta pneumonie de către un pacient din grupul experimental raportat la riscul de a suporta pneumonie de către un pacient din grupul de control **RR= REE/REC RR= a: (a+b)/c: (c+d)**

PROBABILITATEA PNEUMONIEI ÎN GRUPUL DE CONTROL

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

PROBABILITATEA PNEUMONIEI ÎN GRUPUL EXPERIMENTAL

PEE - raportul dintre numărul de persoane din grupul experimental care suporta pneumonie către numărul de persoane din acest grup care nu suportă pneumonie **PEE=a/b**

PROBABILITATEA RELATIVĂ A PNEUMONIEI

PR - este o măsură a eficacității clinice al tratamentului

$$PRE=PEE/PEC \text{ PRE= } a:b/c:d \text{ DETERMINAREA}$$

APRECIEREA REZULTATELOR

RR	Rezultat
0.0-0.3	Factor de protecție puternic
0.4 - 0.5	Factor de protecție moderat
0.6 - 0.9	Factor de protecție redus
1.0-1.1	Factor indiferent
1.2-1.6	Risc redus
1.7-2.5	Risc moderat
>2,5	Risc foarte mare

Rezultatele obținute sunt prezentate prin diferite tipuri de tabele, grafice, diagrame.

2.4 Concluzii la capitolul 2

1. Pentru realizarea scopului și obiectivelor de cercetare trasate în raport cu pneumonia comunitară la copii ne-am proiectat la prima etapă un studiu integral epidemiologic longitudinal retrospectiv, materialul de biostatistică fiind abordat prin metoda clinico-epidemiologică, descriptiv-analitică pentru a se analiza dinamica și structura morbidității, mortalității și a factorilor de risc pentru pneumonia comunitară la copiii cu vârsta de 0-18 ani în perioada 1993-2012 și pentru identificarea cauzelor, condițiilor de apariție și răspândire a pneumoniei comunitare la copiii din arealul Republicii Moldova, iar rezultatele obținute au servit ca temei pentru organizarea următoarei etape de cercetări clinice, de laborator și paraclinice.
2. În soluționarea scopurilor trasate s-a utilizat un set de metode și procedee metodologice de cercetare adecvate studiului. Cercetările au fost combinate, principiile metodologice ale studiilor observaționale de caz-control și analitic complex, fiind analizate datele clinice, imagistice și laborator au oferit posibilitatea determinării caracteristicilor antigenice, fenotipice și genotipice ale tulpinilor de virusuri respiratorii circulante în Republica Moldova.
3. Subiectele investigate și volumul eșantioanelor sunt reprezentative. Colectarea datelor primare a fost una standardizată, fiind efectuată prospectiv pentru subiecții cu pneumonii comunitare și în asociere cu recurențe respiratorii.
4. Abordările clinico-imunologice, prin metoda cromatografiei ion-metabolice, microbiologice, virusologice, molecular-biologice și biostatistice corespund principiilor și tehnicilor actuale de cercetare. Lucrarea a fost completată cu metode contemporane de investigație – tehnici de biologie moleculară de ultimă generație, cu tehnici de secvențiere cu programe de citire a secvențelor și de construcție în baza lor arborilor filogenetici pentru virusurile gripale izolate și identificate la nivel global și în Republica Moldova cu utilizare la copii în premieră pe țară.
5. În studiu rezultatele obținute au fost procesate utilizând metodele statistice de analiză a datelor.

3. EPIDEMIOLOGIA PNEUMONIEI COMUNITARE

3.1. Epidemiologia pneumoniei comunitare la copii. În prima etapă a studiului de cercetare integral longitudinal evaluare epidemiologică a pneumoniei comunitare și infecțiilor respiratorii acute la copiii din Republica Moldova a fost efectuat pe o perioadă de 20 ani (anii 1993 – 2012).

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. La evaluarea incidenței morbide în raioanele administrative cel mai înalt indice a fost în 23 de raioane (dintre care cei mai înalți indici la 10 mii populație fiind – Rîbnița 10 183,7; Taraclia 6 989,7 ; Glodeni 6 975,8; Căușeni 6 670,8; Camenca 6 201,4; Grigoriopol 7 105,6; Cahul 8 646,0; Cimișlia 7 586,1; Căinari 6 670,8). [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.

(Chișinău 12 592,3; Bălți 17 325,8; Bender 10 710,1; Tiraspol 13 995,4 la 10 mii). Evaluarea nivelului de prevalență morbidă la copii în zona rurală este diferită, cele mai înalte nivele fiind în zona rurală (8 raioane la 10 mii de populație (Rîbnița 12 699,2; Cahul 10 575,8; Cimișlia 9 906,2, Ananii Noi 9 294,5; Grigoriopol 9 288,2; Glodeni 9 098,9; Căinari 8 805,8; Camenca 8 547,5)).

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). De rând cu morbiditatea crescută patologia în sarcină ocupă un loc aparte – gestozele având marja de 6,5% și patologia extrauterină 48% din toate cazurile luate la evidență precoce în anul de referință.

3.2 Morbiditatea prin pneumoniile comunitare la copiii din Republica Moldova.

Pentru analiza morbidității ale bolilor aparatului respirator la copii au fost utilizate datele statisticii oficiale acumulate de Centrul Național de Management în Sănătate pentru ultimii nouă

ani. Studiul integral descriptiv a permis descrierea acestui fenomen în funcție de persoana: copii până la un an, sub cinci ani și copii total (până la 18 ani). Caracteristica după mediu de reședință care se referă la trei nivele: municipal, rural și pe țară. Caracteristica de timp cuprinde nouă ani: de la a. 2004 până la a. 2012.

Incidența pneumoniilor la copiii în vârstă 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). Trebuie de menționat, că acest indicator din a. 2010 are o creștere ce ne relatează despre mărimea nivelului pneumoniilor la copii (dinamica valorii 1% de spor a indicatorului cronologic de incidență prin pneumonii comunitare la copii cu vârsta 0-18 ani deviază de la 1,3 la 2,6 la 10 mii de populație).

În cadrul cercetării actuale a fost efectuată prognoza evoluției pneumoniilor la copiii în Republica Moldova utilizând metoda regresiei liniare. Conform rezultatelor obținute către anul 2023 se așteaptă ca rata pneumoniilor la copii să constituie 478,6 cazuri la 10 mii, această rata este mai mare de 4,2 ori față de a. 2004 [Figura 3.1], dacă nu vor fi întreprinse măsuri de prevenție, eficientizarea diagnosticului și ajustarea managementului pneumoniei comunitare la rigorile standart.

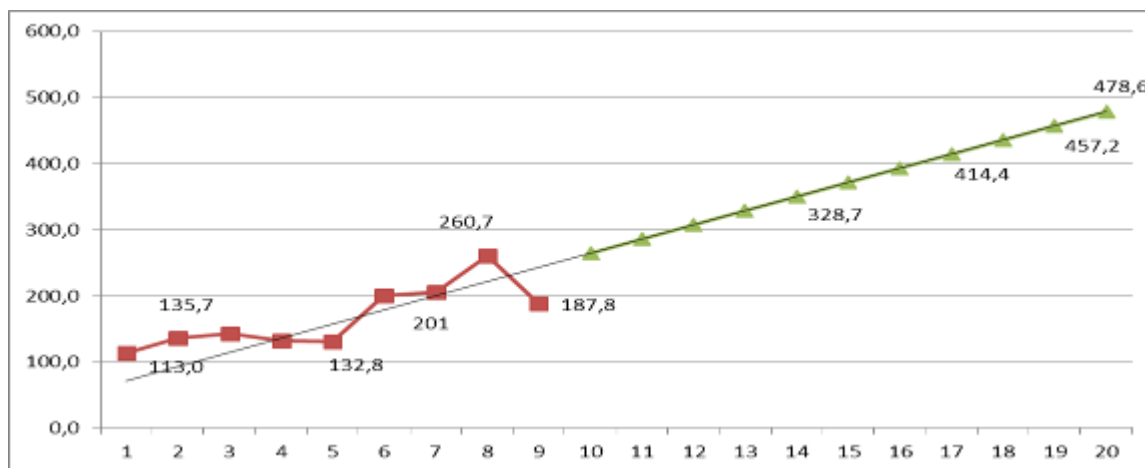


Fig. 3.1. Evoluția incidenței prin pneumoniile la copiii de 0-18 ani în Republica Moldova, calculată prin metoda regresiei liniare (la 10 mii).

La nivel municipal valoarea medie anuală constituie 149,3 la 10 mii. Până în a. 2011 se observă o creștere semnificativă a fenomenului cu 212,6%. La nivel rural valoarea cea mai joasă s-a înregistrat în a. 2004 – 121,0 cazuri la 10 mii, iar cea mai mare – 263,9 la 10 mii în a. 2011. Valoarea medie anuală constituie 172,7 la 10 mii [Figura 3.2].

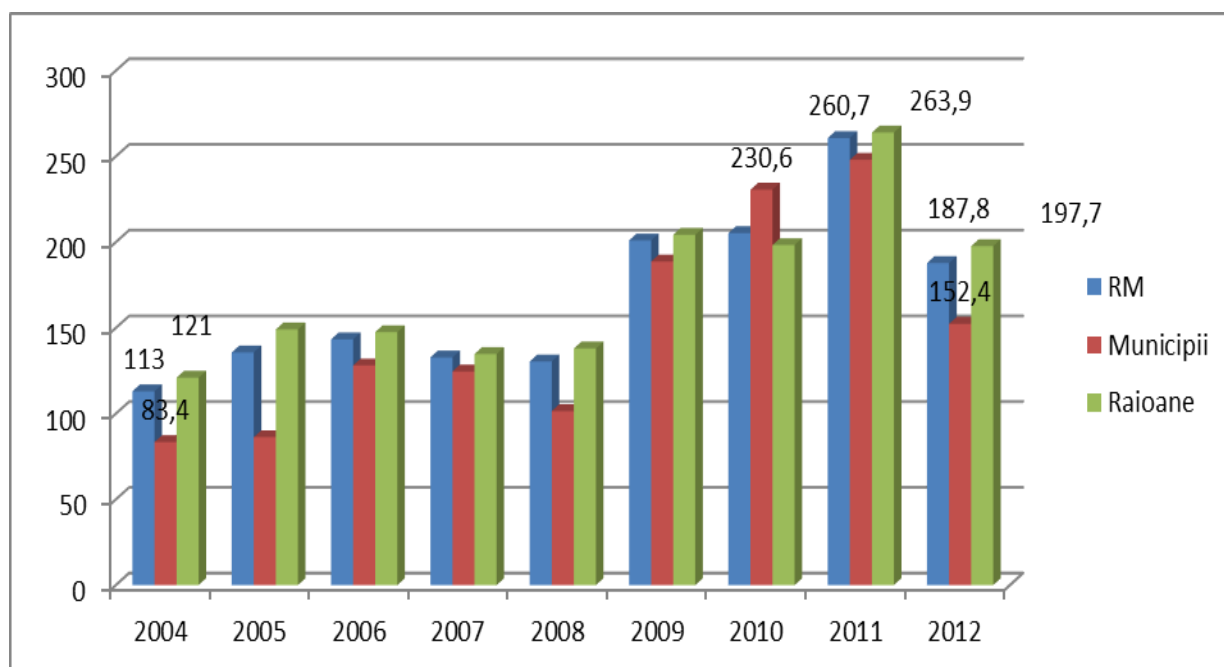


Fig. 3.2. Ratele pneumoniilor la copiii de 0-18 ani în funcție de medii (la 10 mii).

Pentru a studia nivelul incidenței pneumoniilor în regiunea rurală a fost efectuată clasificarea lor după nivelul incidenței: *jos*, *mai jos decât mediu*, *mediu*, *mai înalt de cât mediu* și *înalt*.

Pe parcursul studiului – în anul 2004 – regiunile rurale sunt repartizate preponderent în grupurile cu nivel jos și mai jos decât mediu: nivelul *jos* – 19 (58,0%), *mai jos decât mediu* – 6 (18,0%), *mediu* – 3 (9,0%), *mai înalt de cât mediu* – 3 (9,0%) și *înalt* – 2 (6,0%) raioane. Cel mai jos nivel a fost în raionul Leova (26,7 la 10 mii) și cel mai înalt – în raionul Ialoveni (320,3 la 10 mii) (tabelul 3.1).

În scop de comparație a fost efectuată clasificarea după principiul nivelului pneumoniilor înregistrate și pentru anul 2011 – sfârșitul studiului.

Tabelul 3.1. Clasificarea raioanelor Republicii Moldova după incidența prin pneumonii la copiii de 0-18ani, a. 2004 (la 10 mii)

Nivelul	Valoarea	Raioanele
Jos	26,7 – 85,4	Basarabeasca, Briceni, Cahul, Călărași, Căușeni, Criuleni, Dondușeni, Dubăsari, Fălești, Florești, Leova, Nisporeni, Ocnîța, Râșcani, Soroca, Strășeni, Șoldănești, Ștefan Vodă, Telenești
Mai jos de mediu	85,5 – 144,2	Anenii Noi, Cantemir, Edineț, Rezina, Sângerei, UTA Găgăuzia
Mediu	144,3 – 203,0	Drochia, Orhei, Taraclia
Mai înalt de mediu	203,1 – 261,8	Cimișlia, Glodeni, Hîncești
Înalt	261,9 – 320,6	Ialoveni, Ungheni

Analiza comparativă a clasificării rurale din anii 2004 și 2012 a scos în evidență o creștere a nivelului general al incidenței prin pneumoniile în zonele rurale Republicii Moldova de la 121,0 până la 197,7 cazuri la 10 mii, sau cu 63,4%. Pentru a. 2012 distribuția rurală fiind prioritar la nivelurile joase: majoritatea rurală au un nivel al incidenței *jos* – 13 (39,0%) și *mai jos decât mediu* – 12 (36,0%) raioane, însă raionul Anenii Noi a trecut din acest grup în cel cu nivelul *înalt*. Zonele rurale cu valori extreme la finele studiului sunt Edineț și Ungheni (39,7 și 536,8 la 10 mii, respectiv) (tabelul 3.2).

Pentru grupele de vârstă a copiilor sub cinci ani și sub un an statistica oficială înregistrează pneumoniile împreună cu infecțiile acute ale căilor respiratorii și care constituie 63,4% din bolile aparatului respirator.

Tabelul 3.2. Clasificarea raioanelor Republicii Moldova după incidența prin pneumonii la copiii 0-18 ani, (la 10 mii), a. 2012.

Nivelul	Valoarea	Raioanele
Jos	39,7 – 139,1	Basarabeasca, Briceni, Cimișlia, Criuleni, Drochia, Dubăsari, Edineț, Glodeni, Hîncești, Ialoveni, Nisporeni, Sângerei, Șoldănești
Mai jos de mediu	139,2 – 238,6	Cahul, Cantemir, Căușeni, Dondușeni, Fălești, Florești, Ocnița, Rezina, Râșcani, Soroca, Strășeni, Taraclia
Mediu	238,7 – 338,1	Călărași, Leova, Orhei, Ștefan Vodă, Telenești, Taraclia, UTA Găgăuzia
Mai înalt de mediu	338,2 – 437,6	-
Înalt	437,7 – 537,1	Anenii Noi, Ungheni

La nivelul republican pentru perioada anilor 2004 – 2012, infecții acute respiratorii superioare, pneumonii, gripă la copiii în vârstă sub cinci ani are un caracter oscilator cu valoarea cea mai mică de 300,5 în a. 2004 și cea mai mare de 393,9 cazuri la 1000 copii în a. 2011, media anuală fiind 335,8 la 1000. Sporul absolut este pozitiv pentru a. 2005, 2007, 2009 și 2011. Valoarea cea mai mare a sporului absolut a fost în a. 2009 în comparație cu a. 2008 în valoarea de 110,4 cazuri la 1000. Valoarea absolută a 1% de spor este constantă pentru a. 2005 – 2008 cu valoarea 3,0 și o creștere constantă a acestui fenomen începând cu a. 2009 cu valoarea 4,0, ce ne vorbește de stabilitatea incidenței prin infecții respiratorii acute, pneumonii, gripă în populația copiilor. Către a. 2011 comparativ cu a. 2004 se observă o creștere a fenomenului analizat cu 29,2%. La nivelul municipal cele mai înalte valori au fost înregistrate în a. 2009 și 2011 (561,0 și 567,5 la 1000, respectiv) și cea mai joasă valoare în a. 2006 – 331,8 la 1000, valoarea medie anuală pentru toată perioada de analiză este de 435,1 la 1000.

La nivelul rural valoarea medie anuală pentru a. 2004 – 2012 este de 359,8 cazuri la 1000 cu valoarea cea mai joasă de 263,9 în a. 2004 și cea mai mare – 758,1 la 1000 în a. 2008 [Figura 3.3].

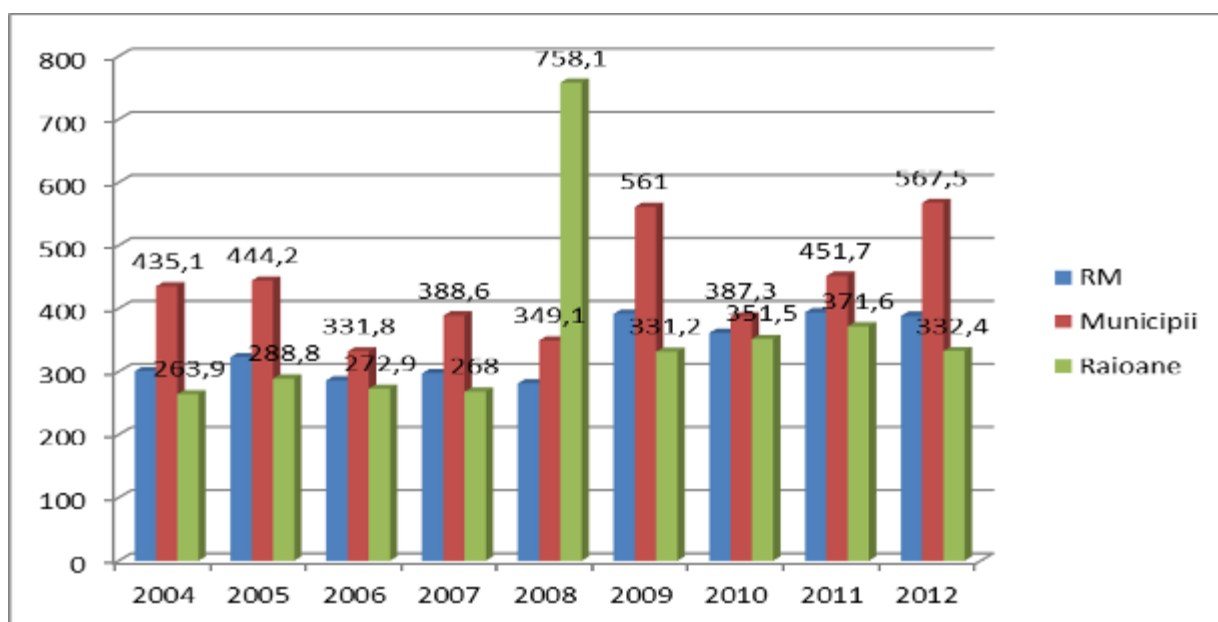


Fig. 3.3. Ratele infecției respiratorii acute superioare, pneumonii, gripă la copiii de 0-5ani în funcție de locul de reședință (la 1000 copii).

Zonele rurale în dependență de nivelul cel mai jos (raionul Cantemir – 72,1 la 1000) și cel mai înalt (raionul Glodeni – 386,5 la 1000) înregistrate în a. 2004 au fost repartizate în cinci grupe: cu nivelul *jos*, *mai jos decât mediu*, *mediu*, *mai înalt decât mediu* și *înalt*.

În urma analizei s-a dovedit, că majoritatea rurală (24 sau 73,0%) s-au plasat la nivelul mediu – 7 (21,0%), mai înalt de mediu – 8 (24,0%) și cel înalt – 9 (27,0%) (tabelul 3.3).

Tabelul 3.3. Clasificarea raioanelor Republicii Moldova după incidența prin infecții acute ale căilor respiratorii superioare, pneumoniile, gripa la copiii de 0-5 ani, a. 2004 (la 1000 copii)

Nivelul	Valoarea	Raioanele
Jos	72,1 – 135,0	Cantemir, Căușeni, Șoldănești
Mai jos de mediu	135,1 – 198,0	Edineț, Fălești, Florești, Leova, Nisporeni, Strășeni
Mediu	198,1 – 261,0	Anenii Noi, Briceni, Dondușeni, Drochia, Rezina, Sângerei, UTA Gagauzia
Mai înalt de mediu	261,1 – 324,0	Basarabeasca, Cahul, Călărași, Cimișlia, Criuleni, Soroca, Ștefan Vodă, Telenești
Înalt	324,1 – 387,0	Dubăsari, Glodeni, Hîncești, Ialoveni, Ocnîța, Orhei, Rîșcani, Taraclia, Ungheni

În a. 2011 situația se schimbă radical în comparație cu a. 2004: majoritatea rurală (28 sau 85,0%) sunt plasate la nivelul mediu – 7 (21,0%), mai jos de mediu – 11 (33,0%) și jos – 10 (30,0%). Nivelul cel mai jos s-a înregistrat în raionul Drochia și cel mai înalt în raionul Ialoveni (128,5 și 659,6 la 1000, respectiv). Dacă în a. 2004 în grupul regiunilor rurale cu nivelul înalt s-au plasat 9 raioane, atunci în a. 2012 – numai 3: Anenii Noi și UTA Găgăuzia (care în a. 2004 au fost în grupul regiunilor rurale cu nivelul mediu), iar raionul Ialoveni nu a schimbat poziția (tabelul 3.4).

Tabelul 3.4. Clasificarea raioanelor Republicii Moldova după incidența prin infecții acute ale căilor respiratorii superioare, pneumoniile, gripa la copiii 0-5 ani (la 1000 copii), 2012.

Nivelul	Valoarea	Raioanele
Jos	128,5 – 234,7	Briceni, Cantemir, Cimișlia, Drochia, Dubăsari, Hîncești, Leova, Nisporeni, Rezina, Soroca
Mai jos de mediu	234,8 – 341,0	Călărași, Căușeni, Criuleni, Edineț, Fălești, Florești, Rîșcani, Șoldănești, Ștefan Vodă, Taraclia, Ungheni
Mediu	341,1 – 447,3	Basarabeasca, Cahul, Dondușeni, Ocnița, Orhei, Sângerei, Strășeni
Mai înalt de mediu	447,4 – 553,6	Glodeni, Telenești
Înalt	553,7 – 659,9	Anenii Noi, Ialoveni, UTA Găgăuzia

Analiza incidenței prin infecții acute ale căilor respiratorii superioare, pneumoniile, gripa la copiii în vârstă de până la un an în Republica Moldova, a permis să obținem unele rezultate importante. În primul rând constatăm, că incidența fenomenului analizat la copii sub un an este mai înaltă decât la copiii sub cinci ani, pentru primul an de viață revin 72,2% de cazuri.

La nivelul republican la copiii sub un an incidența prin infecții acute ale căilor respiratorii superioare, pneumonii și gripă are un caracter nestabil cu valoarea cea mai joasă (367,2 la 1000) în a. 2008 și cea mai mare (518,3 la 1000) în a. 2011 cu media anuală de 465,3 la 1000 copii. Către a. 2012 se apreciază o creștere cu 7,7% comparativ cu a. 2004 a infecțiilor acute ale căilor respiratorii superioare, pneumoniilor, gripei la copiii în vârstă de până la un an în Republica Moldova. Din indicatorii seriei cronologice evidențiem, că asupra fenomenului analizat influențează factorii medicali și factorii sociali, ce nu dau posibilitate stabilirii unei tendințe.

La nivelul municipal s-a obținut o descreștere a fenomenului analizat cu 21,2% în a. 2011 comparativ cu a. 2004. Valoarea medie anuală constituie 441,4 cazuri la 1000, cu valoarea cea mai joasă de 331,5 în a. 2008 și cea mai mare de 552,0 la 1000 în a. 2004.

La nivel rural, invers cu nivelul municipal, s-a obținut o creștere a fenomenului cu 20,8% în a. 2011 comparativ cu a. 2004. În a. 2008 s-a înregistrat nivelul cel mai jos (380,6 la 1000) și în a. 2011 cel mai înalt (555,0 la 1000) cu valoarea medie anuală de 475,5 cazuri la 1000. În a. 2004 din zona rurală a republicii nivelul cel mai jos (126,7 la 1000) s-a înregistrat în Cantemir, iar cel mai înalt (813,6 la 1000) în Ialoveni (Figura 3.4).

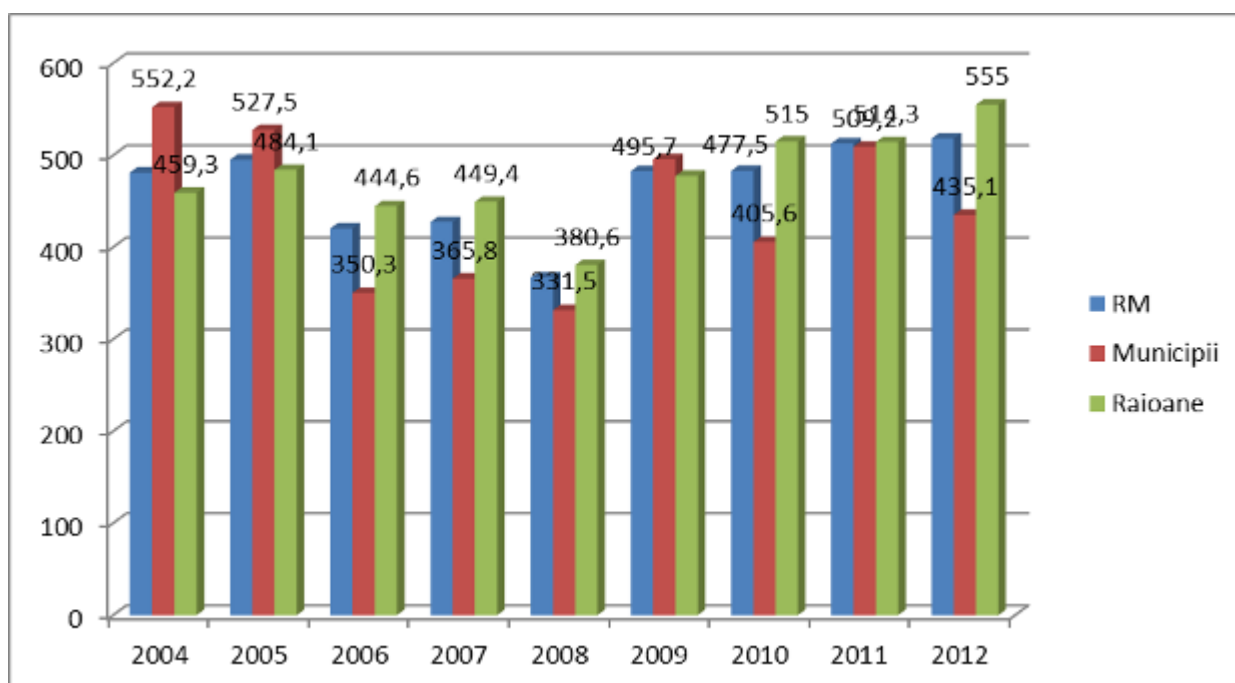


Fig. 3.4. Ratele infecției respiratorii acute superioare, pneumonii, gripă la copiii de până la un an în funcție de medii (la 1000 copii).

Conform grupării rurale în funcție de nivelul înregistrat concluzionăm, că majoritatea rurală (21 sau 64,0%) sunt repartizate în grupe cu nivelul mediu – 8 (24,0%) și mai jos de mediu – 13 (39,0%). Menționăm, că la copiii în vârstă sub cinci ani în grupul regiunilor rurale cu nivelul înalt au fost 9 raioane, iar în vârstă sub un an – numai patru (tabelul 3.5).

Tabelul 3.5. Clasificarea raioanelor Republicii Moldova după incidența prin infecții acute ale căilor respiratorii superioare, pneumoniile, gripa la copiii până la un an, (la 1000), pe perioada inițială de studiu.

Nivelul	Valoarea	Raioanele
Jos	126,7 – 264,1	Cantemir, Fălești
Mai jos de mediu	264,2 – 401,6	Basarabeasca, Briceni, Cahul, Căușeni, Dondușeni, Edineț, Florești, Leova, Nisporeni, Soroca, Strășeni, Șoldănești, UTA Găgăuzia
Mediu	401,7 – 539,1	Anenii Noi, Călărași, Cimișlia, Criuleni, Drochia, Glodeni, Rezina, Ungheni
Mai înalt de mediu	539,2 – 676,6	Ocnița, Orhei, Râșcani, Sângerei, Taraclia, Telenești
Înalt	676,7 – 814,1	Dubăsari, Hâncești, Ialoveni, Ștefan Vodă

Către a. 2012 se observă o îmbunătățire a situației analizate: Majoritatea rurală s-au plasat sub nivelul mediu (21 sau 64,0%), în grupul regiunilor rurale cu nivelul mai înalt de mediu 5 (15,0%) și înalt – 2 (6,0%). În raionul Drochia nivelul este cel mai jos – 173,7 la 1000 și în raionul Telenești – cel mai înalt (1060,9 la 1000) [Tabelul 3.6].

Tabelul 3.6. Clasificarea raioanelor Republicii Moldova după incidența prin infecții acute ale căilor respiratorii superioare, pneumoniile, gripa la copiii de până la un an , (la 1000), pe perioada finală a studiului.

Nivelul	Valoarea	Raioanele
Jos	173,7 – 351,1	Briceni, Căușeni, Cimișlia, Drochia, Dubăsari, Nisporeni, Orhei, Rezina, Soroca, Șoldănești, Taraclia
Mai jos de mediu	351,2 – 528,6	Basarabeasca, Cantemir Criuleni, Edineț, Fălești, Florești, Hâncești, Leova, Ștefan Vodă, UTA Găgăuzia
Mediu	528,7 – 706,1	Cahul, Călărași, Dondușeni, Râșcani, Ungheni
Mai înalt de mediu	706,2 – 883,6	Glodeni, Ialoveni, Ocnița, Sângerei, Strășeni
Înalt	883,7 – 1061,1	Anenii Noi, Telenești

Analiza fenomenului mortalității cauzate de pneumoniile la copii s-a efectuat în funcție de mediul de reședință (total pe Republica Moldova, mediul urban și mediul rural, după regiunile de dezvoltare – RDD „Nord”, RDD „Centru” și RDD „Sud”), în funcție de timpul (perioada de analiză a.1993 – 2012) și în funcție de gen (băieți, fete) și grupe de vârstă (până la un an, 0-5 ani și 0-18 ani) la cei spitalizați.

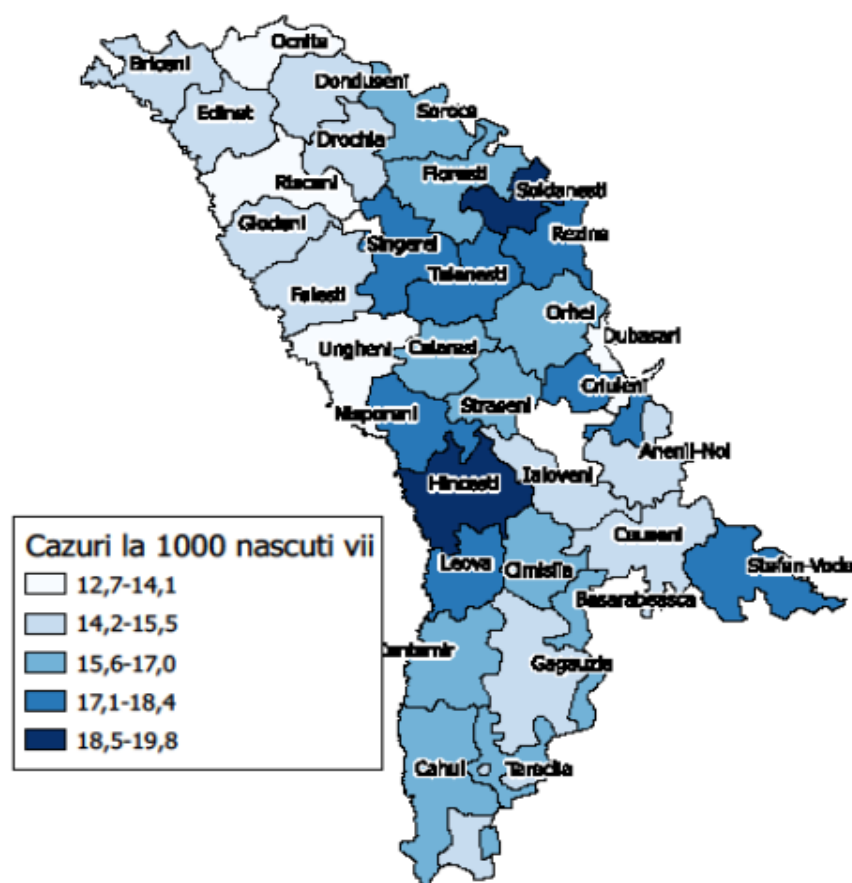


Fig. 3.5 Motalitatea infantilă în Republica Moldova (la 1000 n/v), a. 1993.

Pentru a evidenția unele particularități descrierea fenomenului va fi efectuată după grupele de vârstă a copiilor din statistica oficială. Așa dar, în vârstă copiilor sub un an acest fenomen către a. 2012 înregistrează o scădere cu 83,3% comparativ cu a.1993 (0,9 și 5,4 la 1000 copii). Pe parcursul anilor de analiză valoarea cea mai mare a mortalității la copii s-a înregistrat în a.1994 – 5,5 la 1000 și cea mai joasă în a. 2012 (0,9 la 1000). Luând în considerație că fenomenul are o caracteristică oscilantă s-a aplicat metoda de ajustare a seriei cronologice prin calcularea mediei glisante, care a permis evidențiere stabilă a descreșterii mortalității prin pneumonii la copii sub un an. Valoarea

absolută a 1% de spor pentru toată perioadă este negativă și dovedește această tendință de descreștere.

În cadrul studiului retrospectiv epidemiologic perioada de analiză de 20 de ani a fost divizată în patru perioade cincinale: a.1993-1997 cu media anuală a fenomenului analizat de 4,9, a.1998-2002 – cu media anuală de 3,26, a. 2003-2007 – cu media anuală de 1,96 și a patra perioadă cincinală – a. 2008-2011 – cu media anuală de 1,32 la 1000 copii. În funcție de mediul de reședință tebuie de menționat, că nivelul mortalității din cauza pneumoniilor la copiii sub un an în mediul rural este mai înalt comparativ cu mediul urban: a.1993-1997 – media anuală 6,08 și 2,98, respectiv, a.1998-2002 – cu media anuală de 3,72 și 2,18, respectiv, a. 2003-2007 – media anuală de 2,1 și 1,66, respectiv și pentru perioada cincinală – a. 2008-2012 – media anuală de 1,52 și 1,00 la 1000 copii (figura 3.6).

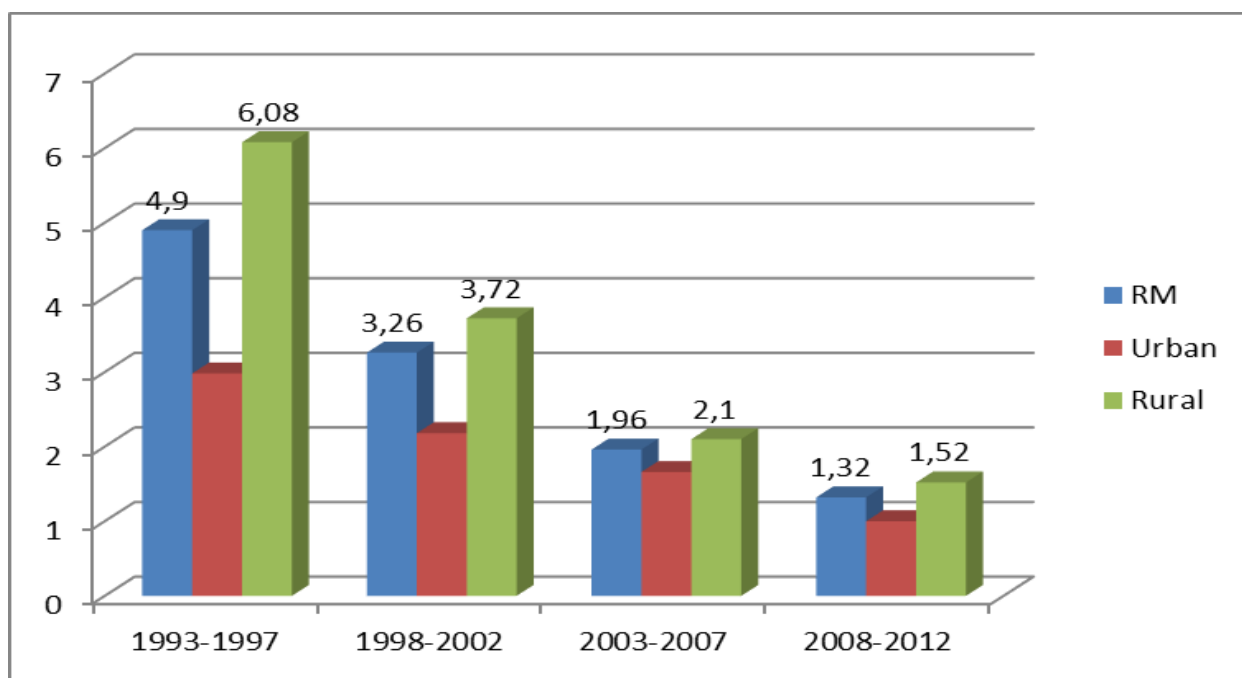


Fig. 3.6. Nivelul mortalității din cauza pneumoniilor la copiii sub un an total în RM și în funcție de mediul de reședință, a.1993-2012 (la 1000 copii).

În a.1993 în structura deceselor din cauza pneumoniilor la copiii sub un an cota pentru mediul rural constituie 79,0% și pentru mediul urban – 21,0%. Către a. 2012 se menține predominarea deceselor în mediul rural (figura 3.7).

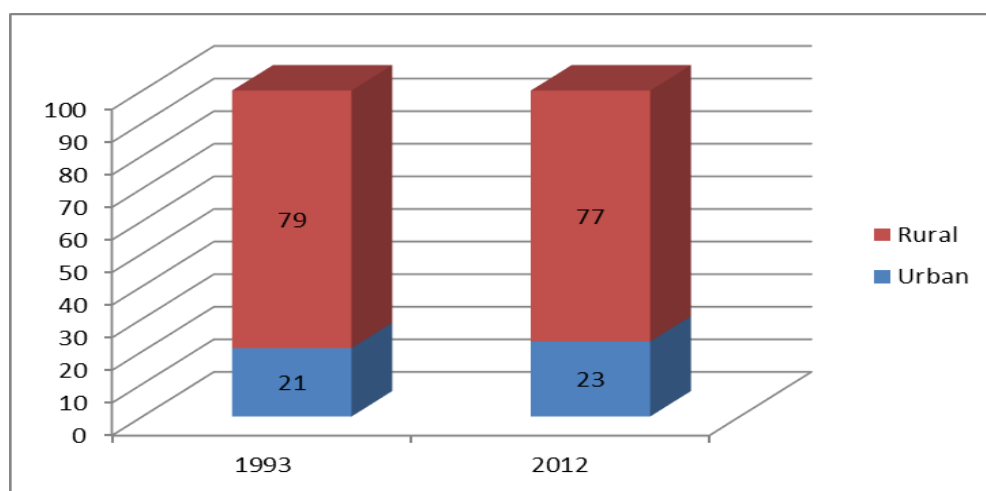


Fig. 3.7. Structura deceselor din cauza pneumoniilor la copiii sub un an în funcție de mediul de reședință (%) comparativ dintre anii 1993 și 2012.

Notă: $p > 0,05$

În funcție de gen nivelul mortalității din cauza pneumoniilor în vârstă sub un an la băieți este mai înaltă decât la fete: a.1993-1997 – media anuală 5,4 și 4,4, respectiv, a.1998-2002 – cu media anuală de 4,1 și 3,1, respectiv, a. 2003-2007 – media anuală de 2,3 și 2,0 în perioada cincinală – a. 2008-2012 – media anuală de 1,5 și 1,1 la 1000 copii.

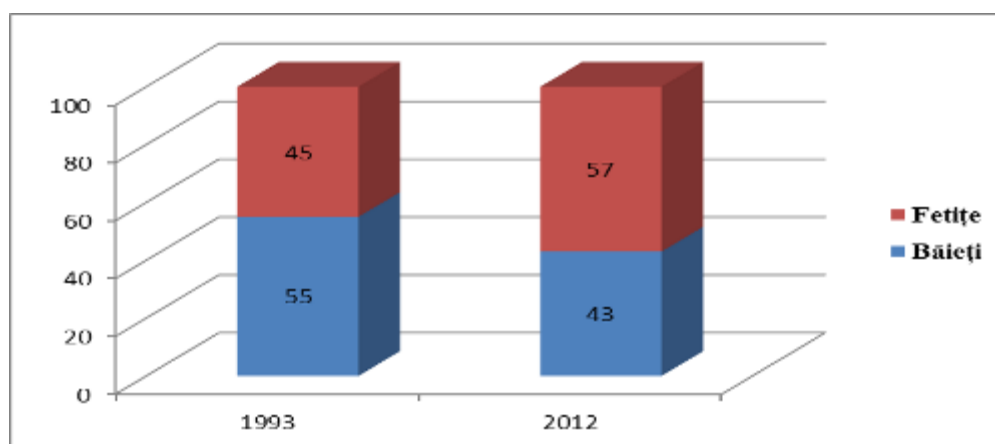


Fig. 3.8. Structura deceselor din cauza pneumoniilor la copiii sub un an în funcție de gen (%) comparativ dintre anii 1993 și 2012.

Notă: $p > 0,05$

Pentru a.1993 în structura deceselor din cauza pneumoniilor la copiii sub un an cota băieților este de 55,0% și a fetițelor – 45,0%, iar în structura a. 2012 cota fetițelor este mai mare decât cota băieților (57,0% și 43,0%, respectiv) (figura 3.8).

Nivelul mortalității din cauza pneumoniilor în vârstă copiilor sub cinci ani (0-4 ani 11 luni 29 zile) către a. 2012 înregistrează o scădere cu 82,3% comparativ cu a.1993 (1,1 și 6,2 la 1000 copii). Pe parcursul anilor de analiză valoarea cea mai mare s-a înregistrat în a.1994 – 6,5 la 1000 și cea mai joasă în a. 2012 (1,1 la 1000).

Ajustarea seriei cronologice prin calcularea mediei glisante a permis evidențierea scăderii fenomenului analizat. Ce poate fi explicat și prin faptul, că 85,3% din decese revin pentru vârsta copiilor sub un an. Valoarea absolută a 1% de spor pentru toată perioada este negativă și dovedește această tendință de descreștere.

Pentru primele perioade cincinale (a.1993-1997) media anuală a fenomenului analizat la copiii în vârstă sub cinci ani este de 5,82, pentru a doua perioadă cincinală (a. 1998-2002) media anuală este de 3,82, pentru a treia perioadă cincinală (a. 2003-2007) media anuală are valoarea de 2,26 și a patra perioadă cincinală (a. 2008-2012) – cu media anuală de 1,54 la 1000 copii.

În funcție de mediul de reședință s-a obținut, că nivelul mortalității din cauza pneumoniilor la copiii sub cinci ani în mediul rural este mai înalt comparativ cu mediul urban: a.1993-1997 – media anuală 7,06 și 3,76 ($p<0,05$), respectiv, a.1998-2002 – cu media anuală de 4,44 și 2,54, respectiv, a. 2003-2007 – media anuală de 2,46 și 1,9($p<0,05$), respectiv și pentru perioada cincinală – a. 2008-2012 – media anuală de 1,8 și 1,1($p<0,05$) la 1000 copii (figura 3.9).

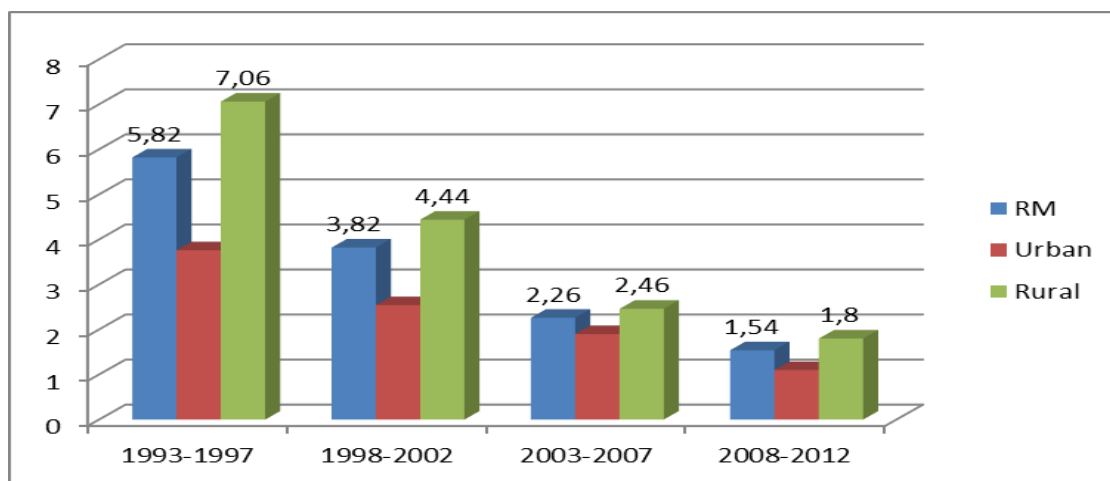


Fig. 3.9. Nivelul mortalității din cauza pneumoniilor la copiii sub cinci ani în RM și mediile de reședință, a.1993-2012 (la 1000 copii).

Notă: $p<0,01$ pentru fiecare perioadă cincinală.

*Semnificația statistică dintre mediul urban și mediul rural

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 3.10).

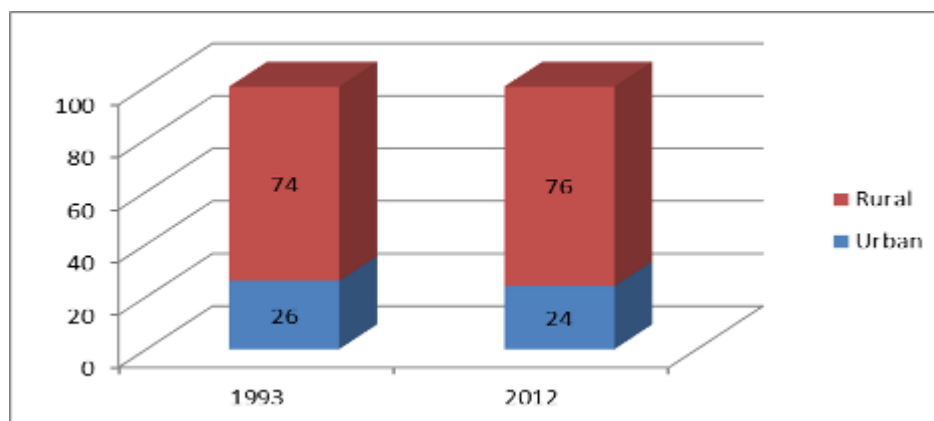


Fig. 3.10. Structura deceselor din cauza pneumoniilor la copiii sub cinci ani în funcție de mediul de reședință (%).

Notă: $p > 0,05$

În funcție de sex nivelul mortalității din cauza pneumoniilor în vârstă sub cinci ani la băieți este mai înaltă decât la fete: a.1993-1997 – media anuală 6,3 și 5,3 ($p > 0,05$), respectiv, a.1998-2002 – cu media anuală de 4,0 și 3,7, respectiv, în perioada cincinală – a. 2008-2012 – media anuală de 1,7 și 1,3 ($p > 0,05$), la 1000 copii, ceea ce nu este statistic semnificativ. Pentru perioada cincinală a. 2003-2007 mediile anuale sunt egale la băieți și fete (a câte 2,3 la 1000).

Pentru a.1993 în structura deceselor din cauza pneumoniilor la copiii sub cinci ani cota băieților este de 55,0% și a fetițelor – 45,0% ($p < 0,05$), iar în structura a. 2012 cota fetițelor este mai mare decât cota băieților (53,0% și 47,0% ($p < 0,05$), respectiv) (figura 3.11), datele obținute fiind statistic veridice.

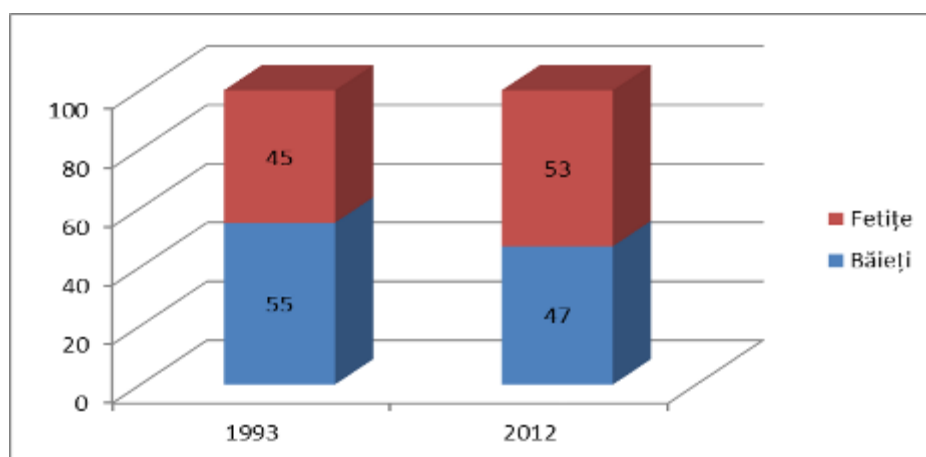


Fig. 3.11. Structura deceselor din cauza pneumoniilor la copiii sub cinci ani în funcție de gen (%)comparativ dintre anii 1993 și 2012.

Notă: $p < 0,05$

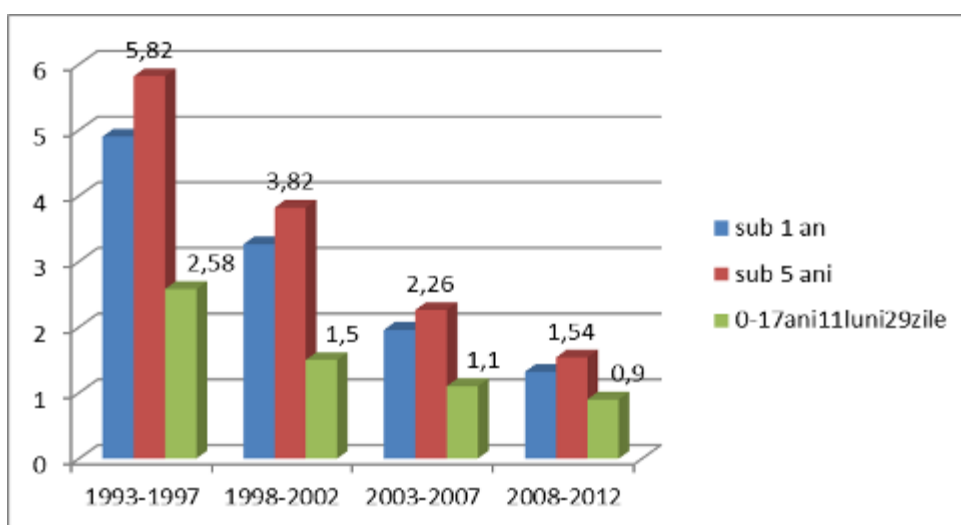


Fig. 3.12. Nivelul mortalității din cauza pneumoniilor la copiii în funcție de grupele de vârstă în RM, a.1993-2012 (la 1000 copii).

Notă: $p < 0,001$ pentru perioada anilor 1993-1997

$p < 0,01$ pentru perioada anilor 1998-2002

$p < 0,05$ pentru perioada anilor 2003-2012

Reieșind din faptul, că de la 80,0 până la 95,0% de decese în vârstă de 0-17 ani zile se produc în vârstă sub cinci ani evoluția acestui fenomen pentru toată perioada de analiză (a.1993-2012) are o tendință de scădere. Pentru a evidenția acest moment foarte important în (figura 3.12) sunt prezentate ratele mortalității din cauza pneumoniilor la copii în trei grupe de vârstă după patru perioade cincinale de analiză.

Din cele expuse concluzionăm, că cea mai vulnerabilă vârstă de mortalitate prin pneumonii comunitare este cea de până la cinci ani. Deși acest indice este în descreștere ponderea celor de până la 5 ani rămâne critică. Deci, această grupă de vârstă necesită cea mai mare atenție necesitând studii fundamentale privitor mecanismelor și condițiilor de declanșare ale acestor procese.

3.3. Factorii de risc în pneumonia comunitară la copii.

Fapt alarmant, dar și o sursă de risc pediatric este prematuritatea care în raport cu numărul total de copii la termen reprezintă 5,8%. Incidența generală a copiilor prematuri este de 3,7 ori mai mare decât a celor născuți la termen. Un loc aparte în structura incidenței la această vârstă o are patologia respiratorie: infecțiile acute respiratorii care sunt de 2 ori mai crescute și pneumoniile de 7,6 ori. Cele mai înalte cote ale incidenței respiratorii se apreciază în orașe (Chișinău 1282,3; Bălți 1061,0; Bender 1241,2; Tiraspol 1942,0 la 1000 copii) indici care depășesc (total pe orașe 1355,5 la 100), indicele pe țară la incidența respiratorie de 1,6 ori mai mare. Incidența stărilor din perioada perinatală este de 4,9 ori mai mare comparativ cu cea a copiilor născuți la termen. În timp, ca sursă sigură de patologie respiratorie este distres sindromul (354,6 față de 4,2 la cei născuți la termen), hipoxia intrauterină și asfixia (354,6 față de 75,4 la copii născuți la termen, la 1000), pneumoniile congenitale (53,9 față de 4,6 la 1000 copii născuți la termen), care sunt de 11,7 ori mai frecvente la copii prematuri. Infecțiile caracteristice perioadei perinatale și septicemia (62,3 față de 5,8 la prematuri la 1000) sunt de 7,2 și respectiv 14,5 ori mai înalte decât la copii la termen. Aceste stări de rând cu reținerea creșterii în dezvoltare, dereglărilor de nutriție, traumelor obstetricale formează un grup de copii cu risc pediatric major, cu incidență și prevalență foarte înalte formând sursa patologiei respiratorii severe cât și a recurențelor respiratorii.

În dinamică, în structura incidenței la copiii născuți la termen este în creștere cota incidenței afecțiunilor respiratorii atingând nivelul de 261,8 la 1000 născuți, inclusiv incidența afecțiunilor respiratorii fiind 0,2 (la 1000). Pneumoniile fiind până la 1,2 (la 1000 copii născuți vii). Incidența copiilor născuți prematuri este de 7,5 ori mai mare decât a celor născuți la termen (1964,5 la prematuri față de 261,8 copii născuți la termen la 1000). În structura morbidității prematurului afecțiunile acute respiratorii sunt de 12 ori mai crescute față de grupul de referință (2,4 la prematuri față de 0,2

la cei născuți la termen la 1000). Pneumoniile au o incidență de 5,4 ori mai crescută (6,5 la 1000 față de 1,2 la cei născuți la termen) la copii prematuri comparativ cu copii născuți la termen.

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 3.13) acest șir fiind precedat de unele 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 (11,80%) (figura 3.15). afecțiuni din perioada perinatală urmată de malformațiile congenitale.

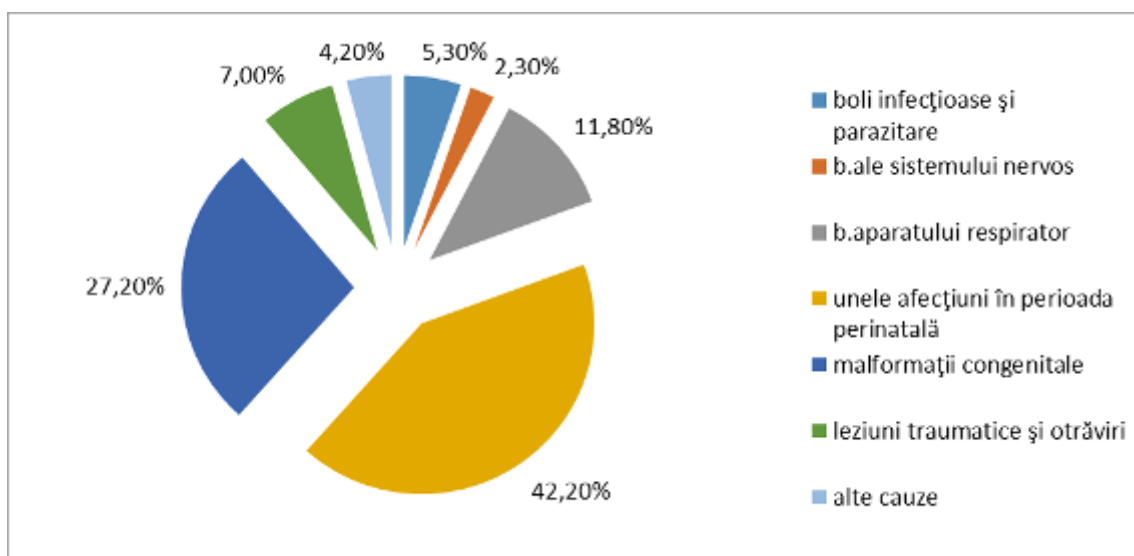


Fig.3.13. Structura mortalității copiilor cu vârsta de până la 1 an după principalele cauze de deces (%).

Analiza structurii și cauzelor de deces la copiii cu vârsta de până la 5 ani (figura 3.14) observăm fenomene similare cu menținerea acestei poziții (locul trei) și în această categorie de vârstă (13.10%).

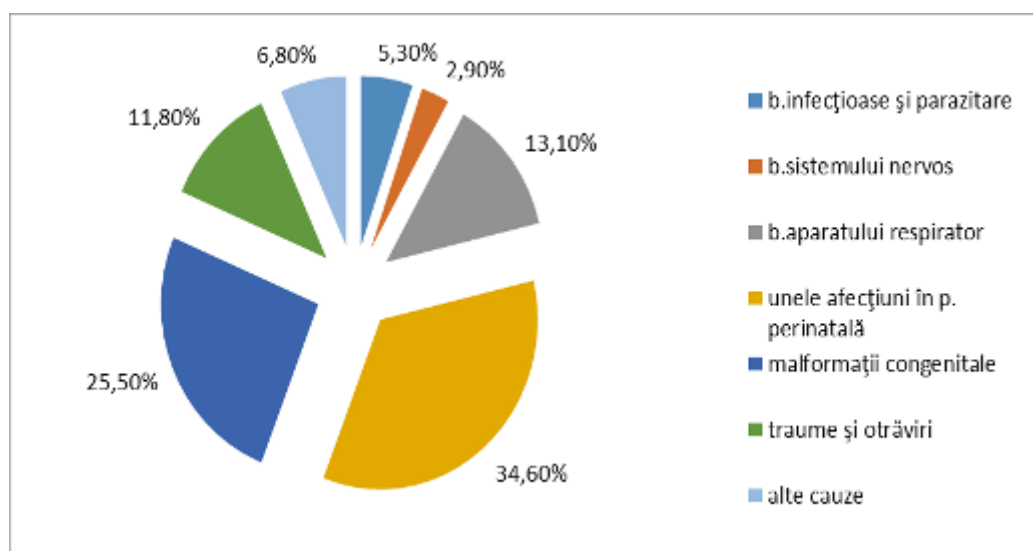


Fig. 3.14. Structura mortalității copiilor cu vârsta de până la 5 ani după principalele cauze de deces (%).

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 3.15).

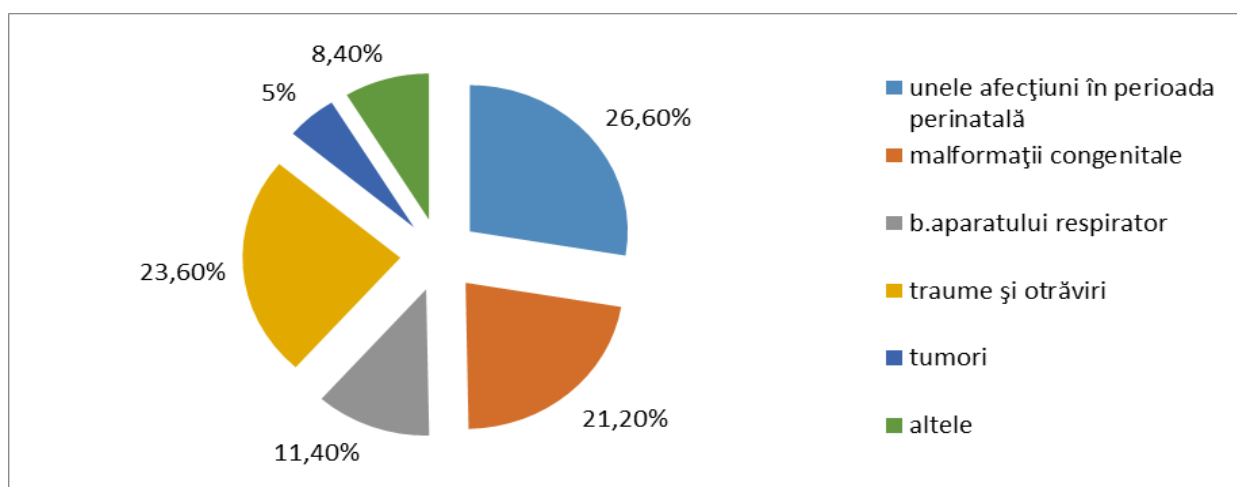


Fig. 3.15. Structura mortalității copiilor cu vârsta de până la 18 ani după principalele cauze de deces (%).

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 luând în considerație incidența, prevalența și mortalitatea prin afecțiuni respiratorii.

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 3.15) de la 14,3 la 1000 în a.1993 și 11,1 la 1000 în a. 2012.

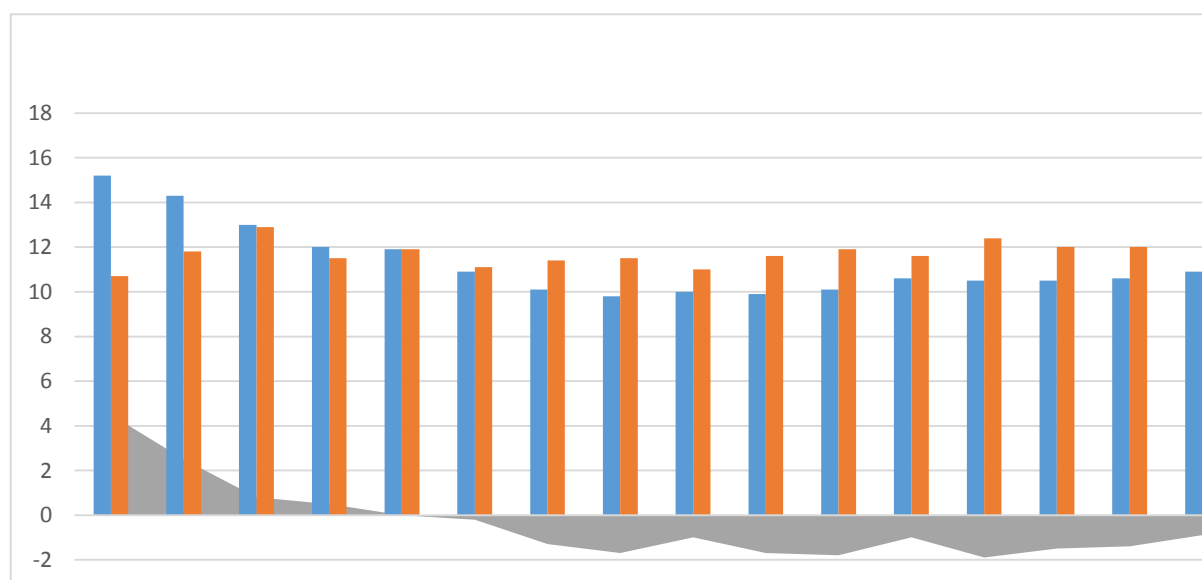


Fig. 3.16 Dinamica natalității, mortalității și sporului natural al populației Republicii Moldova în perioada anilor 1993-2012 la 1000 locuitori.

În urma studiului de analiză, am constatat că 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) (figura 3.16; 3.17).

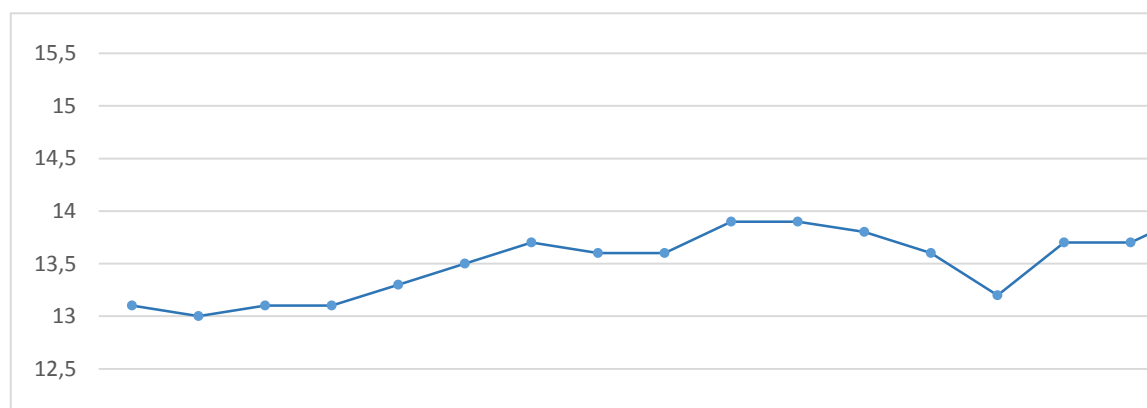


Fig.3.17 Dinamica îmbătrânirii populației în Republica Moldova pe perioada anilor 1993-2012(%), conform datelor studiului.

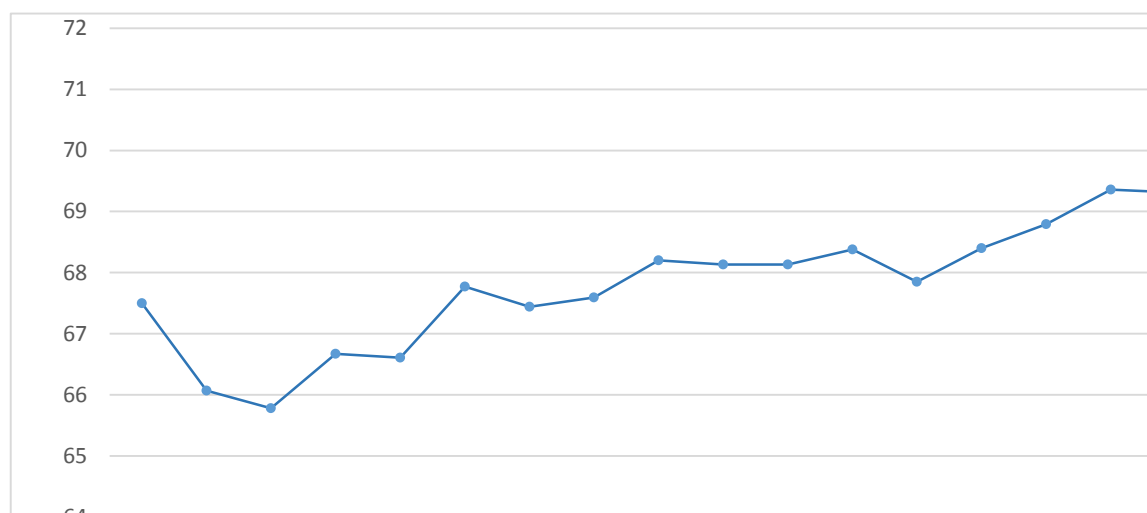


Fig. 3.18. Dinamica duratei medii de speranță de viață la naștere în populație în anii 1993-2012 în Republica Moldova (ani), conform studiului.

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 3.18) 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.

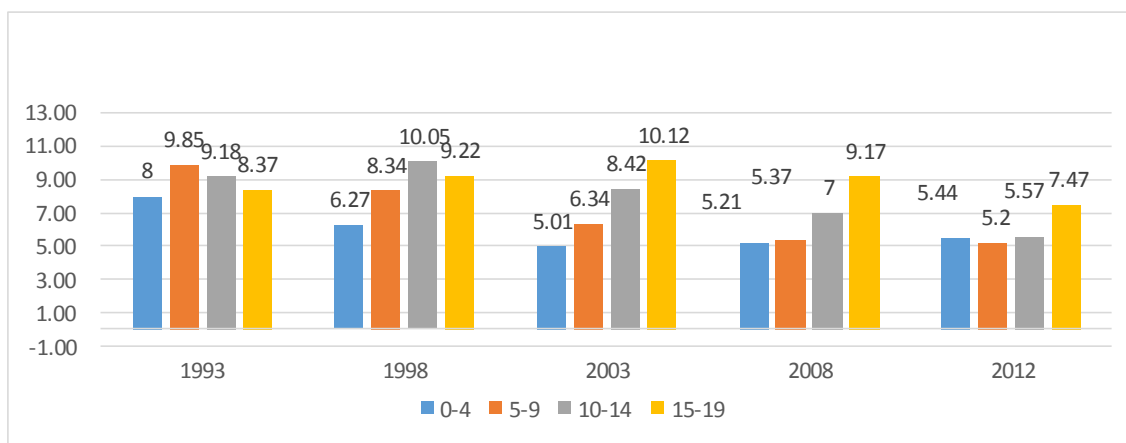


Fig. 3.19. Structura în dinamică a populației de copii în funcție de vârstă (% din populația totală).

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 3.20). Argument de diminuare considerabilă a stării de sănătate în populația de copii este și creșterea invalidității (figura 3.21) de la 9,1 în 1993 până la 20,4 ce constituie o creștere de 2,24 ori pe perioada de analiză.

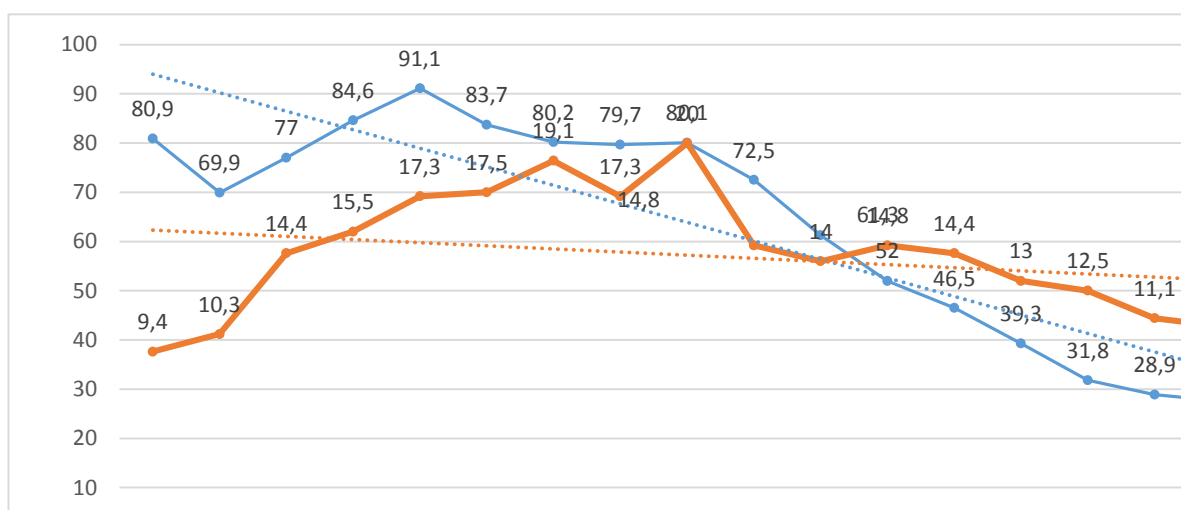


Fig. 3.20 Dinamica incidenței prin malnutriție și retard fizic la copii pe perioada anilor 1993-2012 în Republica Moldova conform datelor studiului.

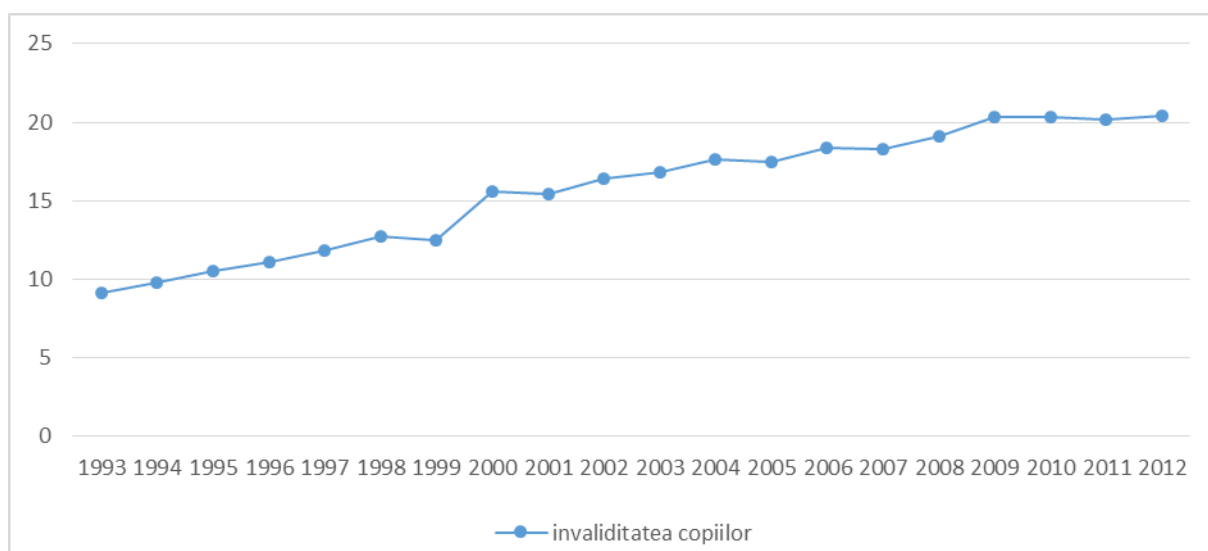


Figura 3.21. Dezabilitatea copiilor în dinamică pe perioada anilor 1993-2012 (la 1000 copii) în Republica Moldova conform datelor studiului.

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 pneumonii 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.

3.4 Concluzii capitolul 3:

1. În studiul integral retrospectiv epidemiologic longitudinal analiza comparativă a incidenței prin pneumonii la copii în Republica Moldova pe perioada anilor 1993 – 2012 atestă o creștere a nivelului general al incidenței prin pneumonii de la 121,0 până la 197,7 cazuri (la 10 mii) sau 63,4%, crescând complexitatea cazului clinic pediatric.

2. Situația medico-demografică generală precară: sporul natural zero sau negativ; alarmant se manifestă tendința creșterii ratei mortalității în populația economic activă (445,3 în 1993 și 456,2 în

2012 la 100 mii), de rând cu creștere certă a îmbătrânirii populației (cu coeficientul 13,1 în a.1993 și 15,3 în a. 2012 la 10 mii), fiind un factor de risc de ordin general.

3. Vârsta copiilor este un factor de risc cheie - categoria de vârstă de până la 5 ani pe perioada analizată descrește (de la 8% în 1993 la 5,44% în 2012), în grupul copiilor cu vârstă 5 -18 ani situația degradantă se menține (de la 27,4% în 1993 la 18,24% în 2012) comparativ cu situația de îmbătrânire a populației sunt riscuri foarte mari, nefavorabile referitor la situația demografică și viitorul acestei națiuni în perspectivă.

4. Starea sănătății copiilor în diminuează: crește invaliditatea (de la 9,1 în 1993 până la 20,4 în 2012) de 2,24 ori, rata copiilor prematuri de 7,5 ori, rata afecțiunilor cronice prin exponentul de creștere al incidenței prin retard fizic și malnutriție în timp de 1,57 ori (9,4 față de 14,8 la 1000) - formează o sursă sigură de risc morbid pediatric în general și în special cel respirator prin pneumonii comunitare și recurențe respiratorii..

5. În categoria de vârstă 0 – 5 ani pe aceeași perioadă, observăm majoritatea regiunilor rurale (24 sau 73,0%) sau plasat la un nivel mediu și mai înalt ca mediu (8 raioane 24,0%) cu incidența prin pneumonii (de la 324,1 – 387,0 (la 1000 copii) care este un argument de vigilență și mare grijă față de viitoarea generație la capitolul sănătate, fiind un risc real de degradare și pierdere a populației de copii, deci a viitorului acestei națiuni.

6. În urma studiului integral epidemiologic longitudinal (pe perioada anilor 1993-2012) a evaluării morbidității, mortalității la copii prin afecțiunile respiratorii acute și pneumonii 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.

4. EVALUAREA IMPACTULUI FACTORILOR PATOGENICI AI INFECȚIILOR ȘI 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 germenilor 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. Deși mecanismele de dobândire a rezistenței bacteriene sunt atât de complexe și presupun variații genetice specifice, expresia lor fenotipică este simplă și identificabilă pe baza testelor *in vitro* de determinare a sensibilității la antibiotice. Metodele calitative sau semicantitative sunt cele mai utilizate teste în practica medicală curentă în ghidarea antibioticoterapiei, fiind relativ ieftine și ușor de realizat. Prin convenție, o bacterie este considerată “rezistentă” la un antibiotic atunci când CMI (concentrația minimă indicată) depășește o anumită concentrație critică predefinită. Aceste concentrații variază în funcție de potența antibioticului, de proprietățile farmacocinetice și farmacodinamice ale acestuia, de locul și tipul infecției, precum și de specia bacteriană și se stabilesc pe baza studiilor epidemiologice efectuate pe un număr mare de tulpini. De-a lungul timpului, valorile CMI au suferit mai multe modificări în funcție de evidențele apărute, în practica medicală utilizându-se valorile furnizate de autoritățile americane CLSI (Clinical and Laboratory Standards Institute, vechiul NCCLS). Forul european EUCAST (European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing) a inițiat în ultimii ani metodologii noi de determinare a CMI care să țină cont de mai mulți parametri: evaluarea eficienței clinice a antibioticoterapiilor, proprietățile farmacodinamice și farmacocinetice ale antibioticelor și distribuția valorilor CMI. Prin decizii transparente și independente de interesele comerciale, multe valori ale CMI au fost revizuite și introduse în practică începând cu 2009, ceea ce a însemnat schimbări pe alocuri semnificative ale nivelurilor cunoscute de rezistență bacteriană. Cunoașterea amplitudinii acestui fenomen într-o anumită populație reprezintă un factor important în decizia medicală a practicianului. În țara noastră sânt puține studii de acest fel, informațiile disponibile fiind adesea furnizate de studii retrospective sau studii desfășurate într-un teritoriu dat, fără a putea fi extrapolate la întreaga țară [246, 247, 163, 244].

Tabelul 4.1. Sensibilitatea la antibiotice a tulpinilor de *S. pneumoniae* și *H. Influenzae* izolate de la copii cu pneumonie comunitară

Nr.	Preparatul antibacterian	<i>S. pneumoniae</i>					<i>H. influenzae</i>				
		Tulpi ni testate	S		R		Tulpi ni testate	S		R	
			n	(%)	n	(%)		n	(%)	n	(%)
1.	Oxacilină	1639	40	24,7	1234	75,3	-	-	-	-	-
2.	Penicilină	1982	73	37,2	1244	62,8	-	-	-	-	-
3.	Ampicilină	664	30	46,2	357	53,8	152	21	13,8	131	86,2
4.	Amoxicilină	1865	12	65,7	639	34,3	65	27	41,5	38	58,5
5.	Cefazolină	1135	76	67,7	367	32,3	-	-	-	-	-
6.	Cefalotină	933	67	72,6	255	27,4	41	30	73,2	11	26,8
7.	Ceftazidim	841	46	54,7	381	45,3	-	-	-	-	-
8.	Cefoperazo	500	33	67,2	164	32,8	-	-	-	-	-
9.	Cefepim	314		40,7	186	59,3	-	-	-	-	-
10.	Cefotaxim	991		69,0	307	31,0	140	10	72,8	38	27,2
11.	Imipenem	166		97,0	5	3,0	77	60	77,9	17	22,1
12.	Aztreonam	-	-	-	-	-	76	6	7,9	70	92,1
13.	Gentamicin	2464	18	76,9	569	23,1	60	59	98,3	1	1,7
14.	Kanamycină	823	43	53,1	386	46,9	-	-	-	-	-
15.	Streptomici	1234		67,7	398	32,3	-	-	-	-	-
16.	Tetraciclina	1702	10	63,3	625	36,7	98	89	90,8	9	9,2
17.	Rifampicină	1722	14	85,0	258	15,0	153	13	84,9	23	15,1
18.	Ciprofloxac	551	37	67,3	180	32,7	111	10	92,8	8	7,2
19.	Norfloxacin	115	81	70,4	34	29,6	38	31	81,6	7	18,4
20.	Ofloxacină	1351	11	84,7	206	15,3	66	60	90,9	6	9,1
21.	Cotrimoxaz	1041	38	37,1	655	62,9	156	58	37,2	98	62,8
22.	Cloramfenic	1704	12	75,9	410	24,1	140	12	87,1	18	12,9
23.	Clindamicin	649	43	66,6	217	33,4	-	-	-	-	-
24.	Azitromicin	-	-	-	-	-	147	10	73,5	39	26,5
25.	Eritromicin	1589		54,6	721	45,4	54	23	42,6	31	57,4
26.	Cefexim	-	-	-	-	-	152	96	63,1	56	36,9
27.	Cefaclor	-	-	-	-	-	114	71	62,3	43	37,7
28.	Ceftriaxonă	-	-	-	-	-	144	10	71,5	41	28,5

Notă: (S - sensibilitate, R - rezistență, n - număr tulpini testate)

Tulpinile au fost izolate de la pacienți cu pneumonii comunitare. Testarea sensibilității la antibiotice a tulpinilor de *S. pneumoniae* izolate (tabelul 4.1) au demonstrat existența unei proporții însemnate de tulpini rezistente la oxacilină, cotrimoxazol, penicilină, cefepim, ampicilină,

kanamicină și ceftazidim. Dintre cefalosporine, cele mai înalte nivele de rezistență s-au înregistrat la cefalosporinele din generația a IV-a (cefepim – 59,3%) și la cefalosporinele din generația a III-a (ceftazidim – 45,3%). O sensibilitate mai pronunțată s-a înregistrat față de cefalosporinele din I-a generație (cefalotină – 72,6% și cefazolină – 67,7%). În schimb, majoritatea tulpinilor s-au dovedit a fi sensibile la imipenem (97,0%), rifampicină (85,0%), ofloxacină (84,7%), gentamicină (76,9%), și într-o proporție ceva mai mică la cloramfenicol (1294 tulpini, respectiv 75,9%), și la cefalotină (72,6%). În ceea ce privește multirezistența bacteriană, numai 22 tulpini (1,38%) au fost rezistente și la amoxicilină și la eritromicină și 88 tulpini (5,5%) la penicilină și eritromicină simultan.

Studiul de față arată că tulpinile de *S. pneumoniae* prezintă rezistență variabilă la betalactame. Astfel, proporția de tulpini sensibile la penicilină este de 37,2%. În schimb, proporția de germeni rezistenți la cefepim este mult mai mare - 59,3% rezistenți. Cele mai mici nivele de rezistență la betalactame au fost înregistrate pentru cefalotină și cefotaxim. În cazul macrolidelor, rezistența a fost mult mai mare comparativ cu țările din Europa [208, 246, 247, 244, 240 - 243], fiind de 45,4% pentru eritromicină. Nivele mari de rezistență ale *S. pneumoniae* au fost înregistrate și în cazul cotrimoxazolului (62,9%), canamicinei (46,9%) și tetraciclinei (43,7%), explicate în bună măsură prin excesul de prescripție în ultimele decade. În schimb majoritatea tulpinilor de *S. pneumoniae* au fost sensibile la cloramfenicol (75,9%), în concordanță cu slaba utilizare a lui în practică în ultimul timp.

Testarea sensibilității la antibiotice a tulpinilor de *H. influenzae* a demonstrat existența unei proporții însemnate rezistente la azitreonem, ampicilină, cotrimoxazol, amoxicilină-clavulanat și eritromicină. Astfel, majoritatea tulpinilor (92,1%) au prezentat rezistență la azitreonam, numai 7,9% tulpini fiind sensibile. Rezistență marcată la cotrimoxazol a fost identificată în 98 cazuri (62,8%) din totalul de 156 de tulpini testate, numai 58 tulpini (37,2%) fiind sensibile. Rate înalte de rezistență s-au identificat și în cazul preparatului combinat amoxicilină-clavulanat (58,5% rezistente) și eritromicinei (57,4%). În schimb, majoritatea tulpinilor s-au dovedit a fi sensibile la gentamicină (98,3%) și ciprofloxacina (92,8%) și într-o proporție ceva mai mică la ofloxacină (90,9%), tetraciclină (90,8%) și cloramfenicol (87,1%). De asemenea, rata rezistenței a fost joasă la rifampicină (15,1%) și norfloxacina (18,4%). La macrolide majoritatea tulpinilor de *H. influenzae* au prezentat rezistență (57,4% la eritromicină, valori comparabile cu cele din țările Europene [208], comportament similar și în cazul sensibilității la ciprofloxacina (92,8%) și ofloxacină (90,9%).

Studiul de față arată (figura 4.1) că tulpinile de *S. pneumoniae* prezintă rezistență variabilă la beta-lactame. Astfel, proporția de tulpini sensibile la penicilină este de 65,2%. În schimb, proporția de germeni rezistenți la cefiprim este mai mică: 27,9% rezistenți. Cele mai mici nivele de rezistență

la betalactame au fost înregistrate pentru cefalotină (2,6%). În schimb, marea majoritate a tulpinilor de *S. pneumoniae* au fost sensibile la acid clavulanic (99,0%) și clindamicină (99,0%).

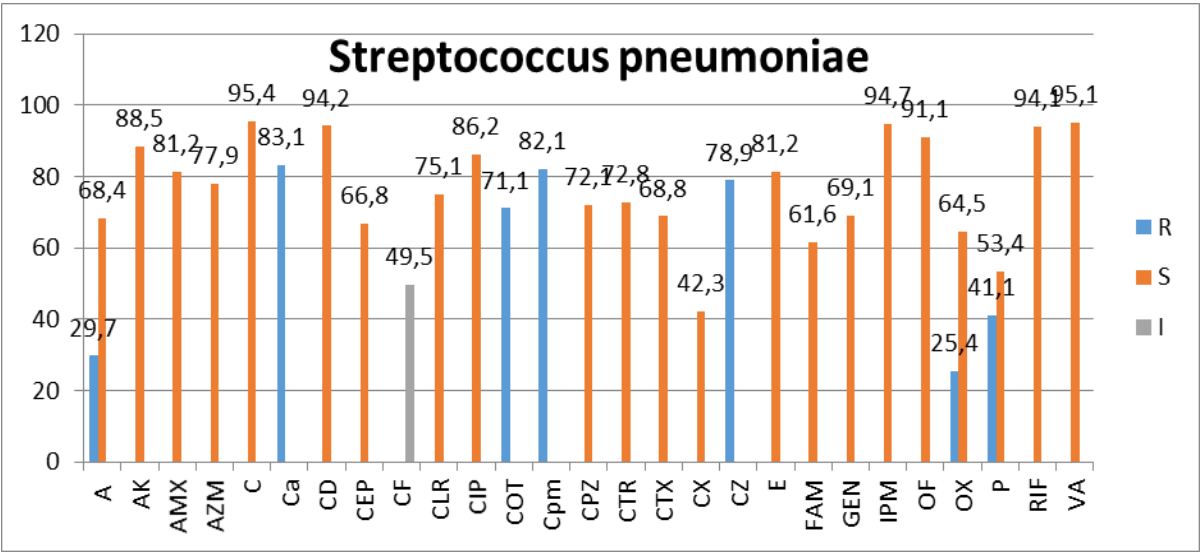


Fig.4.1. Nivelul sensibilității și rezistenței dintre *Streptococcus pneumoniae* și antibiotice (%).

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

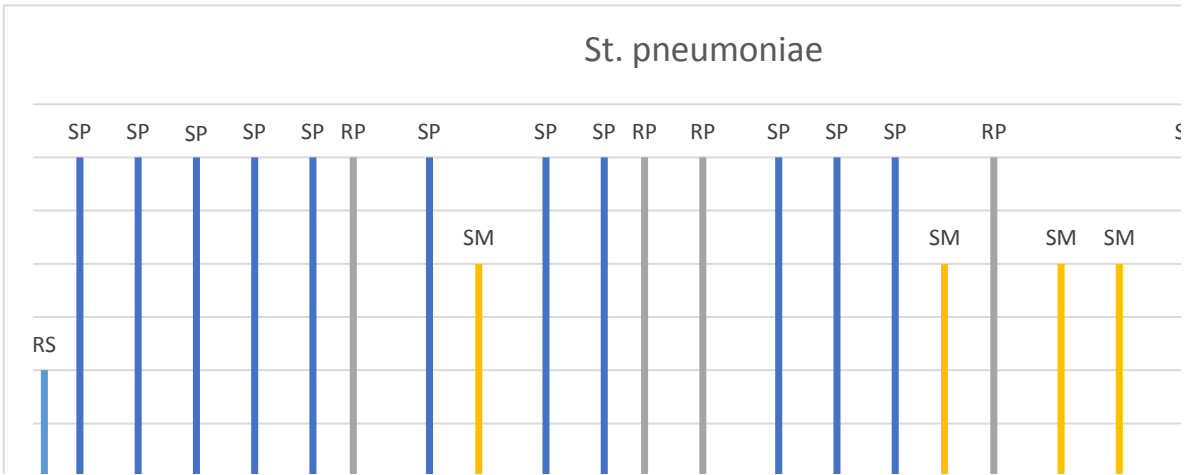


Fig.4.2. Corelația dintre rezistența și sensibilitatea *Streptococcus pneumoniae* și antibiotice.

În acest moment este important să diminuăm impactul social al fenomenului de rezistență multiplă la chimioterapicele antiinfecțioase, prin optimizarea utilizării antibioticelor existente, formularea strategiilor de reducere până la dispariție a tulpinelor bacteriene cu rezistență multiplă la acțiunea antibioticelor. Elaborarea și aplicarea acestora ar conduce, în timp, la modificarea biocenozei bacteriene comunitare, cu reducerea tulpinelor rezistente.

Studiul prezentat furnizează date provenind de la pacienți cu infecții documentate, interpretarea lor fiind conformă cu ultimele recomandări europene asupra testării sensibilității la antibiotice [244]. Tratatamentul în infecțiile respiratorii este necesar să se țină seama de rezistența dovedită a *S. pneumoniae* la betalactame și macrolide (impunând deci utilizarea de doze înalte de betalactame) și de proporția mare de tulpini de *H. influenzae* rezistente la aztreonam, ampicilină și cotrimoxazol.

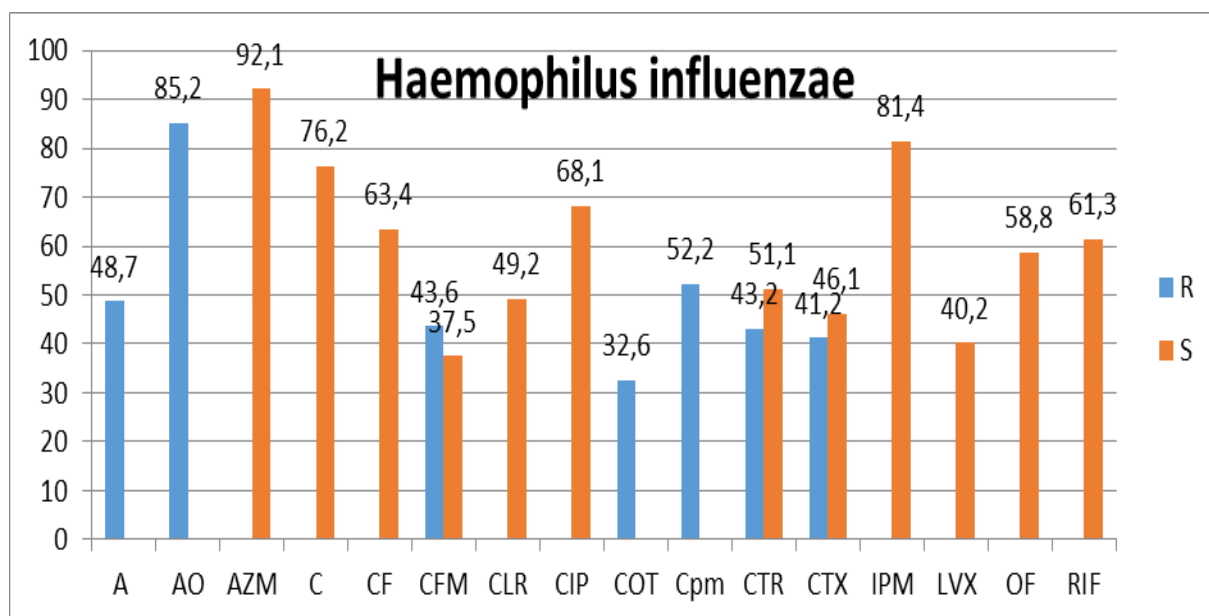


Fig.4.3. Nivelul sensibilității și rezistenței dintre *Haemophilus influenzae* și antibiotice (%).

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

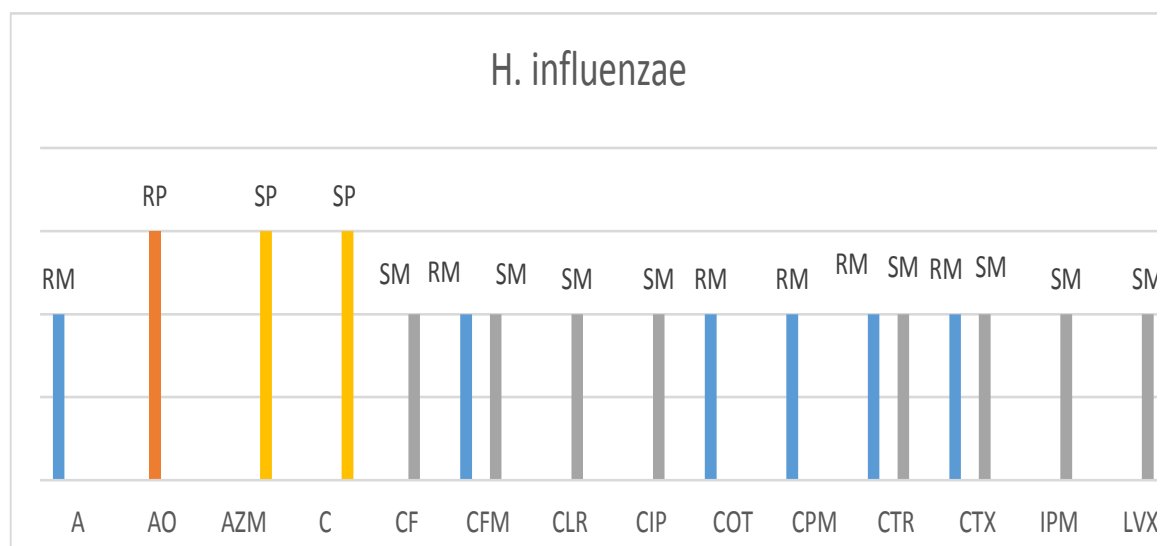


Fig.4.4. Corelația dintre rezistența și sensibilitatea *Haemophilus influenzae* și antibiotice.

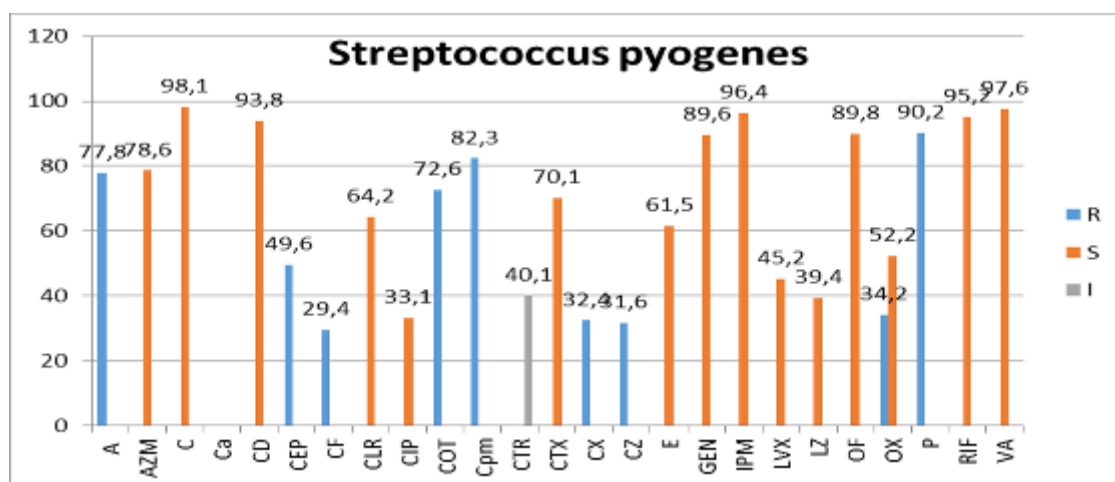


Fig.4.5. Nivelul sensibilității și rezistenței dintre *Streptococcus pyogenes* și antibiotice (%).

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 - ofloxacina, P - benzilpenicilină, CTX - cefatoximă.

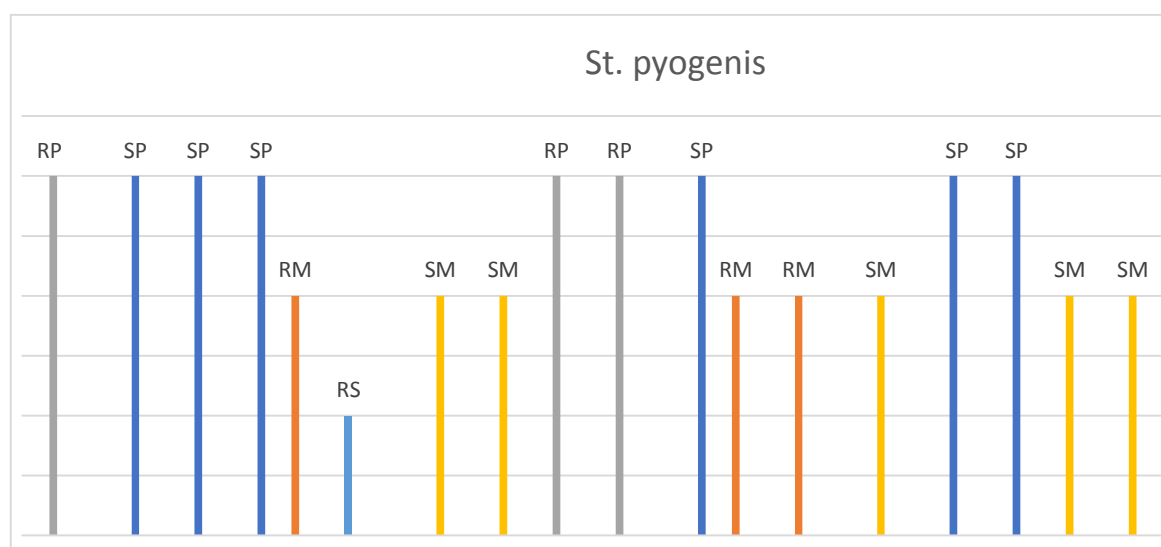


Fig.4.6. Corelația dintre rezistența și sensibilitatea *Streptococcus pyogenes* și antibiotice.

S. pneumoniae prezintă sensibilitate peste 60% la ampicilină, amoxicilină, gentamicină, eritromicină, cefaperozonă, cefatoxim, ofloxacin. Sensibilitatea *S. pneumoniae* comparativ cu sensibilitatea *H. influenzae* și *St. pyogenes* este considerabil mai înaltă la antimicrobienele din grupul penicilinelor, macrolidelor și o sensibilitate sub această limită față de unele antimicrobiene din grupul cefalosporinelor (figura 4.2). *H. influenzae* are sensibilitate comparativ mai joasă decât *S. pneumoniae* la unele antimicrobiene (fig.4.2) din grupul cefalosporinelor și nu posedă sensibilitate față de antimicrobienele din grupul penicilinelor la fel ca și *St. pyogenes* fapt ce ține de utilizarea ne argumentată, ne controlată și incorectă a antimicrobienilor.

Rezistența crescută la grupul la grupul penicilinelor peste 50% o are *H. influenzae*, *St. pyogenes* și rezistență peste 60% față de cefalosporine au toți agenții cauzali precautați în figura 4.3 și figura 4.5.

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%).

Tabelul 4.2. 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 germenii
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 - ciprofloxacină, CP - cefalexină, CPZ - cefaperazonă, CTX - cefatoximă, E - eritromicină, GEN - gentamicină, OF - ofloxacină, P - benzilpenicilină, CTX - cefatoximă.

Pe motive de cazurilor insuficiente de *M. catarrhalis* datele statistice sunt absente.

Sensibilitatea *Streptococcus pneumoniae* corelează cu preparatele antibacteriene a antibioticogramei într-o corelare puternică – A, AK, AMX, AZX, AZM, C, CD, CLR, CIP, CPZ, CTR, CTX, IPM, OF, RIF, VA. În corelare medie pe aceeași poziție o avem la – CEP, CX, FAM, GEN, P. Germenul *Haemophilus influenzae* corelează în sensibilitate cu gama antibioticelor din antibioticogramă având corelare puternică cu – AZM, C, IPM și medie cu – CF, CFM, CLP, CIP, CTR, CTX, OF, RIF. Sensibilitatea *Streptococcus pyogenes* are corelare puternică cu AZM, C, CD,

CTX, GEN, IPM, OF, RIF, VA și medie cu – CLR, CIP, E, LVX, LZ, OX. Sensibilitatea a celor trei germeni cu frecvență crescută în pneumonია comunitară la antibiotici comuni sunt – AXM, CLR, CIP, CTX, IPM, OF, RIF.

Referitor la corelarea rezistenței dintre germenii patogeni și preparatele din antibioticogramă putem spune că *Streptococcus pneumoniae* are corelare puternică la acest capitol cu – Ca, COT, CPM, CZ, medie cu P, slabă cu – A, OX. Rezistența *Haemophilus influenzae* corelează puternic cu AO, mediu cu A, CFM, COT, CPM, CTR, CTX. În cazul *Streptococcus pyogenes* corelarea puternică în rezistența antibacteriană se apreciază cu AZM, C, CD, CTX, GEN, IPM, OF, RIF, VA și o corelare de nivel mediu – CLR, CIP, E, LVX, LZ, OX. Rezistența comună a celor trei germeni cu cea mai mare incidență în pneumonia comunitară este la COT, CPM.

4.2. Evaluarea epidemiologică ale virusurilor gripei, infecției respiratorii acute virale și infecției respiratorii acute severe în sezonul 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 copilor 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), după cum relatează și alți autori [245, 11].

Cazurile cu afecțiuni respiratorii severe (SARI) total predomină în vârsta de până la 5 ani și în timp sunt în creștere (în sezonul 2011-2012 au fost depistate 3190 cazuri, sezonul 2012-2013 3168, dar în sezonul 2013-2014 sunt depistate 3645 de cazuri). În contingentul de vârstă 5-18 ani numărul de cazuri SARI sunt considerabil mai joase (respectiv pe sezoane 56, 16 și 72 cazuri). Structura etiologică a infecției respiratorii acute (fig.4.7) este predominată de gripă (61,90%) urmată de infecția respiratorie severă (27,90%) și 10,20% infecție respiratorie acută. Din cazurile

infecției respiratorii severe pneumoniile virale la copii reprezintă 24,04% , care sunt prezente în grupul de vârstă până la 5 ani.

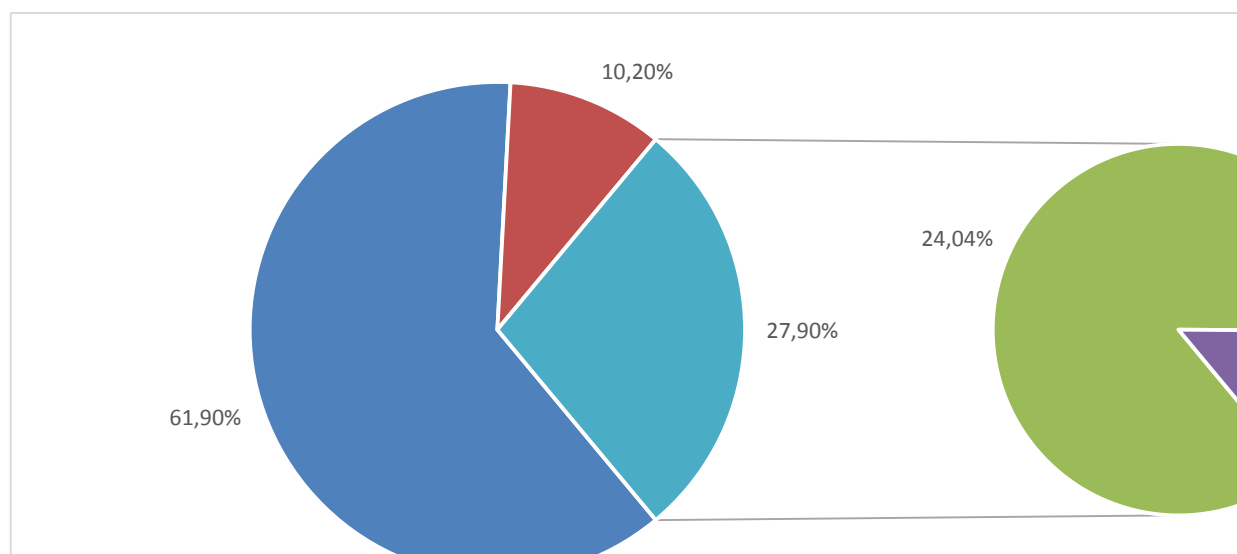


Fig.4.7. Pneumonia comunitară virală și structura morbidității infecțiilor respiratorii acute și severe (%) SARI la copii pe perioada anilor 2011-2012.

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 4.3) .

Tabelul 4.3. 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 $27,9\% \pm 1,34$. Cazurile severe de infecție respiratorie acută au fost de etiologie gripală în $15,4\% \pm 1,98$ și cu infecție respiratorie acută $12,0\% \pm 1,79$. Infecția respiratorie severă a fost declanșată de monovirusuri în $25,90\% \pm 2,49$ pe când mixt infecția virală prezentă în $1,5\% \pm 0,67$ predominând astfel infecția monovirală.

Din toate cazurile SARI prezența pneumoniei virale a fost în $36\% \pm 1,70$ 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 $2,3\% \pm 1,04$.

4.3 Examinarea epidemiologică santinelă pe perioada sezoanelor 2011-2014

În anul 2011 o sporire a morbidității prin gripă s-a înregistrat în luna ianuarie, când au fost înregistrate 394 cazuri de gripă clinică în 24 teritorii administrative ale Republicii Moldova. În luna februarie morbiditatea prin gripă s-a majorat de 7,7 ori față de luna ianuarie, iar din luna martie morbiditatea prin gripă s-a aflat într-o descendență succesivă, reducându-se în luna mai până la 3 cazuri.

În 2012 primele 7 cazuri de gripă clinică s-au înregistrat în luna ianuarie. În luna februarie numărul cazurilor de gripă s-a majorat până la $23/0,56^{0/0000}$, atingând apogeul ($170/4,15^{0/0000}$) în luna martie. Iar din martie incidența prin gripă s-a aflat în descreștere până la un caz în luna mai. În lunile de vară cazuri de gripă clinică nu s-au înregistrat. În luna noiembrie s-a înregistrat un caz și în decembrie 6 cazuri.

În 2013 o sporire a morbidității prin gripă s-a înregistrat în luna ianuarie, când au fost înregistrate $87/2,13^{0/0000}$ cazuri față de $6/0,14^{0/0000}$ în luna decembrie 2012. În luna februarie au fost înregistrate $1341/32,94^{0/0000}$ cazuri, ceea ce constituie o sporire de 15,4 ori față de luna ianuarie, după care morbiditatea s-a aflat într-o descreștere până la $13/0,3^{0/0000}$ cazuri în luna mai.

În anul 2014 gripa a avut o răspândire regională și localizată cu o intensitate scăzută a procesului epidemic și un impact nesemnificativ asupra serviciilor medicale. În figura 4.8 este prezentată evoluția lunară a morbidității prin gripă în perioada anilor 2011-2014. Cea mai înaltă morbiditate prin gripă în anii 2011, 2013 și 2014 s-a înregistrat în luna februarie, iar în 2012 – în luna martie.

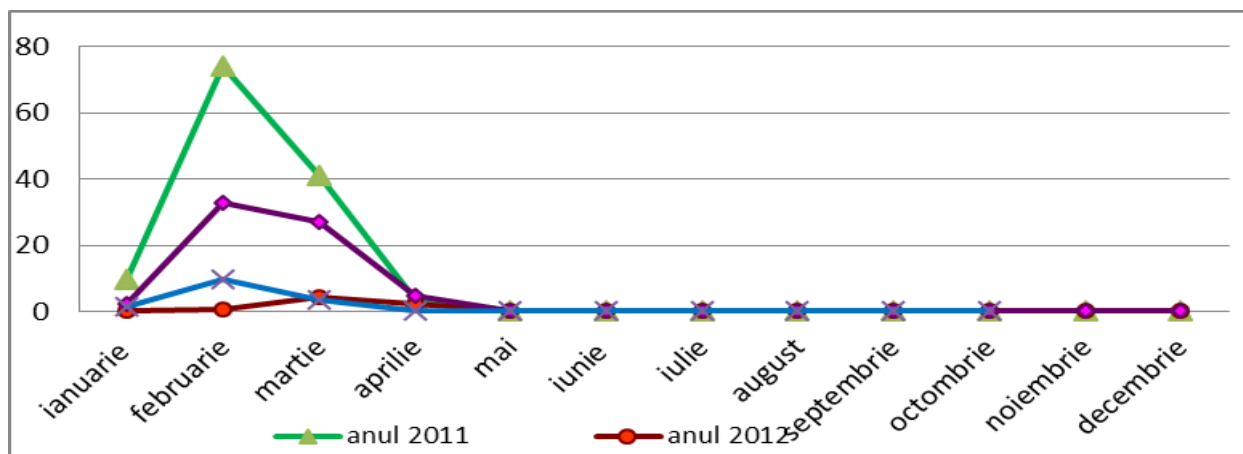


Fig. 4.8. Evoluția generală în populația de copii (0-18 ani) lunară a morbidității prin GRIPĂ în anii 2011-2012 în R. Moldova

Morbiditatea prin IRVA în 2011 din luna ianuarie s-a aflat în creștere, atingând apogeul ($1869,47^{0}_{/0000}$) în luna februarie, după ce s-a atestat o reducere treptată până la $178,33^{0}_{/0000}$ cazuri în luna august. Din luna septembrie până la sfârșitul anului morbiditatea s-a aflat într-o creștere succesivă. Morbiditatea prin IRVA în luna ianuarie 2012 s-a aflat practic la același nivel ca și în luna decembrie 2011, iar în februarie s-a majorat de 1,2 ori față de luna ianuarie, atingând apogeul în luna martie ($40642/993,37^{0}_{/0000}$) atestându-se apoi o reducere succesivă până în luna septembrie. Din luna septembrie morbiditatea s-a aflat în creștere.

În 2013 o sporire a morbidității prin IRVA s-a înregistrat în luna ianuarie, când numărul cazurilor a sporit de 1,12 ori față de luna decembrie 2012. În februarie morbiditatea s-a majorat până la $70259/1725,86^{0}_{/0000}$ cazuri, după care s-a atestat o reducere succesivă până la $296,24^{0}_{/0000}$ cazuri în luna iunie. Din iulie morbiditatea s-a aflat în creștere.

În 2014 nivelul morbidității prin IRVA s-a majorat nesemnificativ în luna ianuarie, atingând apogeul ($65317/1604,46^{0}_{/0000}$) în februarie, atestându-se ulterior o reducere treptată până în luna august, iar din septembrie crescând din nou. În [fig. 4.9] este prezentată evoluția lunară a morbidității prin IRVA în perioada anilor 2011-2014. Cea mai înaltă morbiditate prin IRVA în anii 2011, 2013, 2014 s-a înregistrat în luna februarie, iar în 2012 – în luna martie.

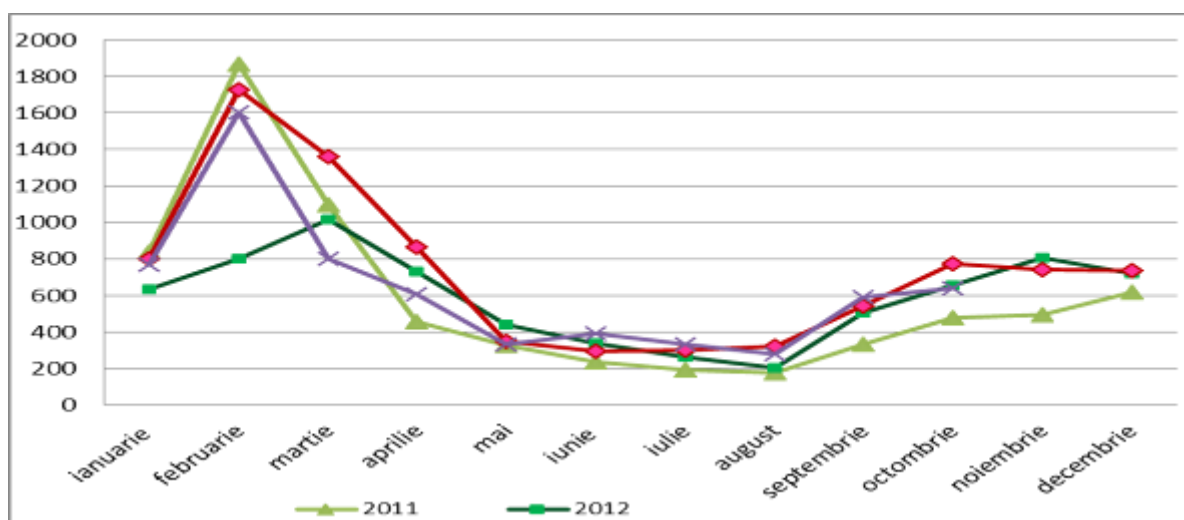


Fig. 4.9. Evoluția generală în populația de copii (0-18 ani) a morbidității prin IRVA în anii 2011-2012 în R. Moldova (la 100 mii).

Incidența prin SARI în 2011 s-a aflat în creștere din luna ianuarie, atingând apogeul ($116,55^0/0000$) în luna februarie, după care morbiditatea s-a aflat în descendență până în luna septembrie, iar din octombrie din nou în creștere.

În 2012 cea mai înaltă morbiditate prin SARI s-a înregistrat în luna ianuarie ($139,86^0/0000$), ulterior morbiditatea s-a aflat în descreștere până în luna august, iar din septembrie din nou în creștere.

Morbiditatea prin SARI în luna ianuarie 2013 s-a majorat de 1,13 ori față de luna decembrie 2012, atingând apogeul în luna februarie ($8409/206,56^0/0000$), reducându-se până la $2420/59,44^0/0000$ cazuri în luna iulie. În următoarele luni morbiditatea s-a aflat în creștere, atingând în luna decembrie cifra de $6649/163,42^0/0000$ cazuri.

În 2014 morbiditatea prin SARI în luna ianuarie a sporit de 1,12 ori față de luna decembrie 2013, atingând apogeul în luna februarie, atestându-se apoi o reducere treptată până în luna septembrie, iar din septembrie din nou în creștere. În [fig. 4.10] este prezentată evoluția lunară a morbidității prin SARI în perioada anilor 2011-2014. Cea mai înaltă morbiditate prin SARI în anii 2011, 2013, 2014 s-a înregistrat în luna februarie, iar în 2012 – în luna ianuarie.

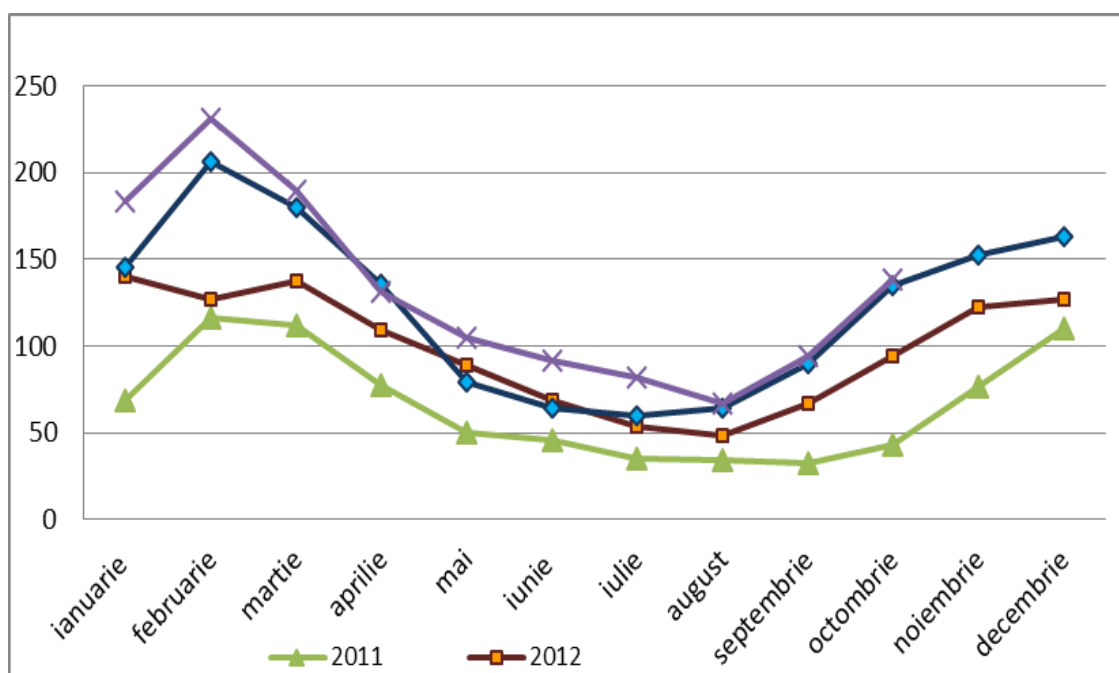


Fig. 4.10. Evoluția generală în populația de copii (0-18 ani) a morbidității prin SARI în anii 2011-2012 în R. Moldova (la 100 mii).

Pe parcursul anului 2011 în Republica Moldova au fost înregistrate 5678/138,71⁰/₀₀₀₀ cazuri de gripă clinică, în 2012 – 334/8,16⁰/₀₀₀₀, în 2013 – 2690/66,08⁰/₀₀₀₀ și în 2014 – 607/14,91⁰/₀₀₀₀ cazuri de gripă clinică [Figura 4.11].

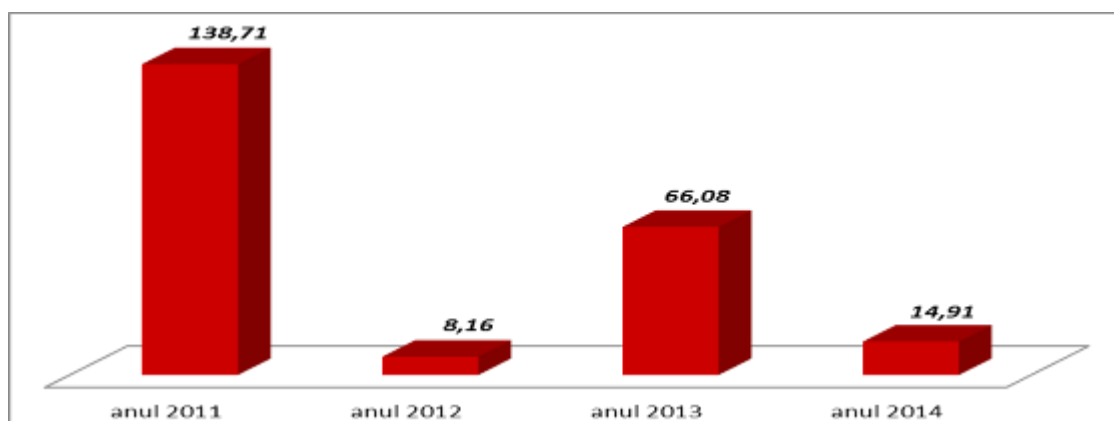


Fig. 4.11. Morbiditatea generală prin GRIPĂ în populația de copii (0-18 ani) în anii 2011-2014 în R. Moldova (⁰/₀₀₀₀).

Notă: $p < 0,001$

În 2011 gripa a avut o răspândire geografică regională cu cea mai înaltă morbiditate în raionul Ungheni ($751,29^0/0000$) și cea mai joasă – în Cantemir ($1,59^0/0000$). În trei raioane: Glodeni, Leova și Nisporeni cazuri de gripă clinică nu s-au înregistrat. Nivelul morbidității prin gripă în 2011 s-a redus de 2,5 ori față de anul 2010. În 2012 gripa a avut o răspândire geografică sporadică și locală, înregistrându-se numai în 11 teritorii administrative: municipiile Chișinău, Tiraspol, Bălți și raioanele Fălești, Hâncești, Râșcani, Camenca, Dubăsari, Grigoriopol, Râbnița și Slobozia cu cea mai înaltă morbiditate în raionul Grigoriopol ($112,21^0/0000$) și cea mai scăzută – în Hâncești ($2,46^0/0000$). Nivelul morbidității prin gripă s-a redus de 17,0 ori față de anul 2011.

În 2013 gripa a avut o răspândire geografică regională și locală cu cea mai înaltă morbiditate în raionul Ungheni ($332,6^0/0000$), iar cea mai joasă – în Cantemir ($1,6^0/0000$). În 11 teritorii administrative ale Republicii Moldova: raioanele Basarabeasca, Briceni, Căușeni, Cimișlia, Criuleni, Drochia, Leova, Ocnița, Râșcani, Șoldănești și Vulcănești cazuri de gripă clinică nu s-au înregistrat. Nivelul morbidității prin gripă în anul 2013 a sporit de 8,0 ori față de anul 2012. În 2014 gripa a avut o răspândire geografică regională și locală cu cea mai înaltă morbiditate în raionul Râbnița ($59,9^0/0000$) și cea mai scăzută în Strășeni ($1,09^0/0000$). În 24 teritorii administrative cazuri de gripă clinică nu s-au înregistrat. Nivelul morbidității prin gripă în 2014 s-a redus de 4,4 ori față de anul 2013. Morbiditatea prin IRVA în Republica Moldova pe parcursul anilor 2011-2014 a variat de la an la an (figura 4.12).

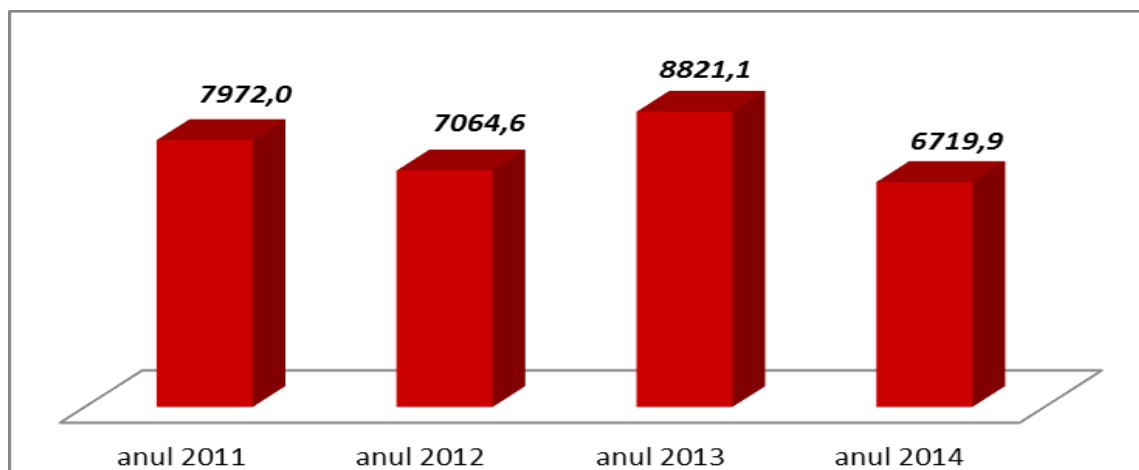


Fig. 4.12. Morbiditatea generală prin IRVA în populația de copii (0-18 ani) în anii 2011-2014 în R. Moldova ($^0/0000$).

În 2011 în republică au fost înregistrate 326320/7972⁰/₀₀₀₀ cazuri de IRVA cu cea mai înaltă morbiditate în municipiul Bender (11970,83⁰/₀₀₀₀), iar cea mai joasă în Drochia (1208,58⁰/₀₀₀₀). Nivelul morbidității prin IRVA în 2011 a sporit de 1,4 ori față de anul 2010. În 2012 au fost înregistrate 289032/7064,6⁰/₀₀₀₀ cazuri de IRVA cu cea mai înaltă morbiditate în municipiul Tiraspol (21886,02⁰/₀₀₀₀), iar cea mai scăzută – în raionul Briceni (604,35⁹/₀₀₀₀). Nivelul morbidității prin IRVA s-a redus de 1,12 ori față de anul 2011. În 2013 nivelul morbidității prin IRVA a constituit 8821,1⁰/₀₀₀₀, ceea ce reprezintă o sporire de 1,2 ori față de anul 2012 cu cea mai înaltă morbiditate în municipiul Tiraspol (24789,44⁰/₀₀₀₀) și cea mai joasă – în raionul Briceni (547,6⁰/₀₀₀₀). În perioada ianuarie-octombrie 2014 în republică au fost înregistrate 273561/6719,9⁰/₀₀₀₀ cazuri de IRVA ceea ce reprezintă o reducere a nivelului de morbiditate cu 8,5% față de aceeași perioadă a anului 2013. Morbiditatea prin SARI pe parcursul anilor 2011-2014 s-a aflat în creștere (figura 4.13).

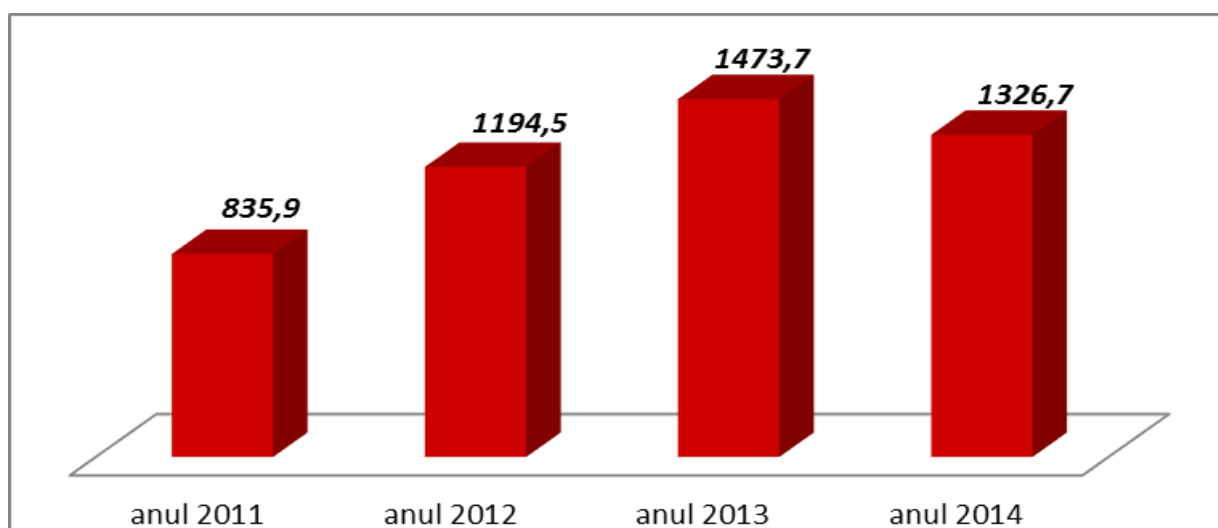


Fig. 4.13. Morbiditatea generală prin SARI în populația de copii (0-18 ani) în anii 2011-2014 în R. Moldova (0/0000).

În 2012 nivelul morbidității prin SARI a sporit de 1,4 ori față de 2011, în 2013 – de 1,2 ori față de anul 2012 și în 2014 – de 1,14 ori față de aceeași perioadă a anului 2013. Cea mai înaltă morbiditate prin SARI s-a înregistrat în raionul Telenești (2011) și municipiul Bălți (2012, 2013, 2014), iar cea mai joasă în raionul Ialoveni (2011-2014). Gripa, IRVA și SARI pe parcursul anilor 2011-2014 au afectat atât copiii, cât și persoanele adulte, însă ponderea morbidității prin aceste infecții a variat (figurile 4.14, 4.15, 4.16).

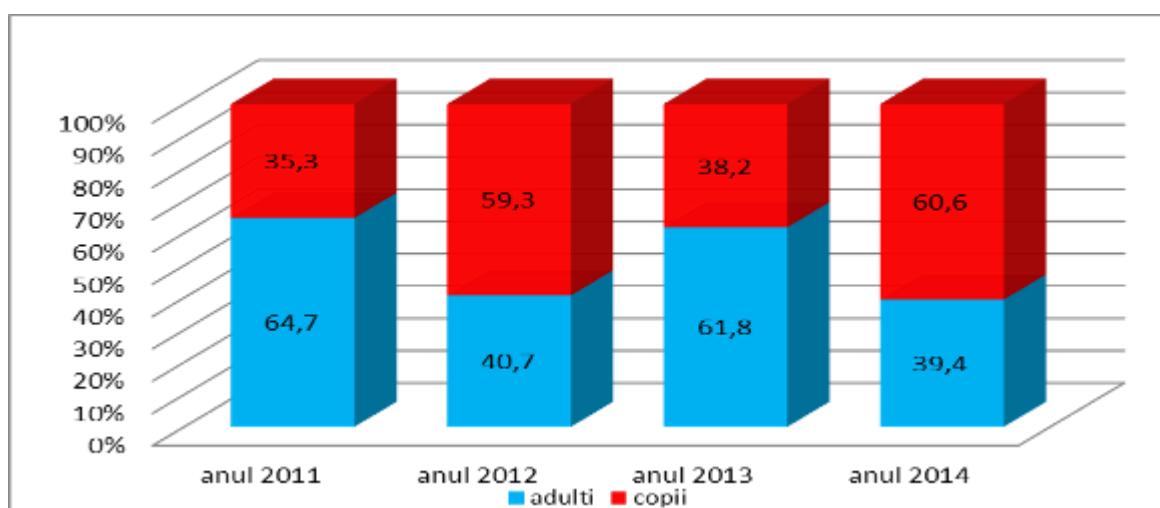


Fig. 4.14. Ponderea morbidității prin GRIPĂ la copii și adulți în anii 2011-2014 R. Moldova (%).

Notă: $p < 0,001$ pentru anii 2011, 2013 și 2014

$p < 0,05$ pentru anul 2012

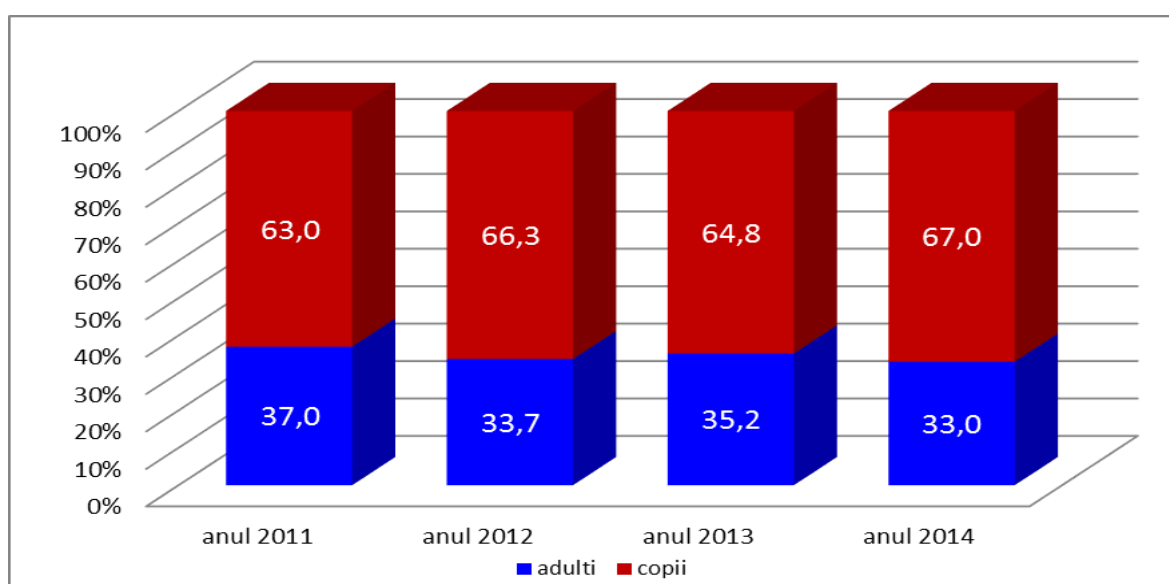


Fig. 4.15. Ponderea morbidității prin IRVA la copii și adulți în perioada anilor 2011-2014 R. Moldova (%).

Notă: $p < 0,001$

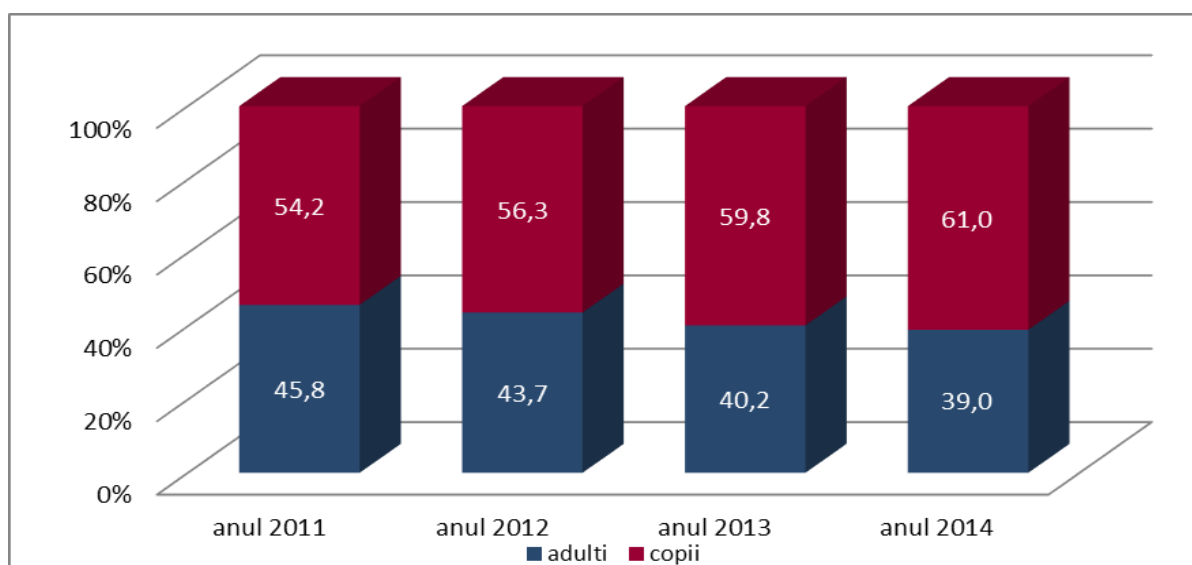


Fig. 4.16. Ponderea morbidității prin SARI la copii și adulți în perioada 2011-2014 R. Moldova (%).

Notă: $p < 0,01$ pentru anii 2011, 2012 și 2013

$p < 0,001$ pentru anul 2014

În 2011 și 2013 gripa a afectat preponderent persoanele adulte, ponderea căroră a constituit, respectiv, 64,7% și 61,8%, iar în anii 2012 și 2014 preponderent copiii, ponderea căroră a constituit, respectiv, 59,3% și 60,6%. IRVA au afectat preponderent copiii, ponderea căroră a constituit mai mult de 63,0%. SARI de asemenea au afectat preponderent copiii, ponderea căroră a constituit mai mult de 54,0%.

Morbiditatea prin gripă, IRVA și SARI la populația urbană a fost mai înaltă decât la cea rurală. În (figura 4.17, 4.18, 4.19) sunt prezentate nivelurile de morbiditate prin gripă, IRVA și SARI la populația urbană și rurală.

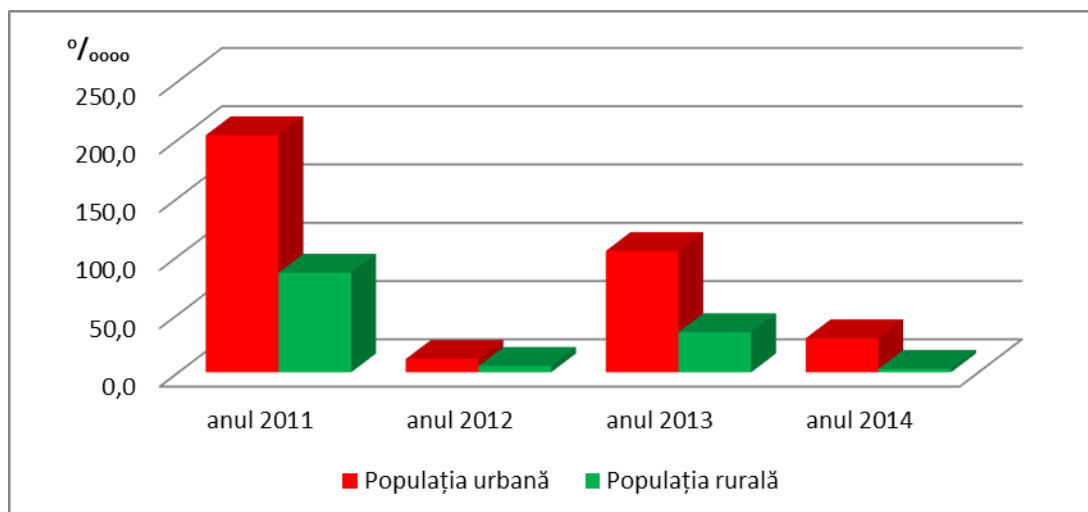


Fig. 4.17. Morbiditatea prin GRIPĂ în populația de copii (0-18 ani) după locul de trai în anii 2011-2014 în Republica Moldova (la 100mii).

Notă: $p < 0,001$ pentru anii 2011, 2012 și 2013

$p < 0,01$ pentru anul 2014

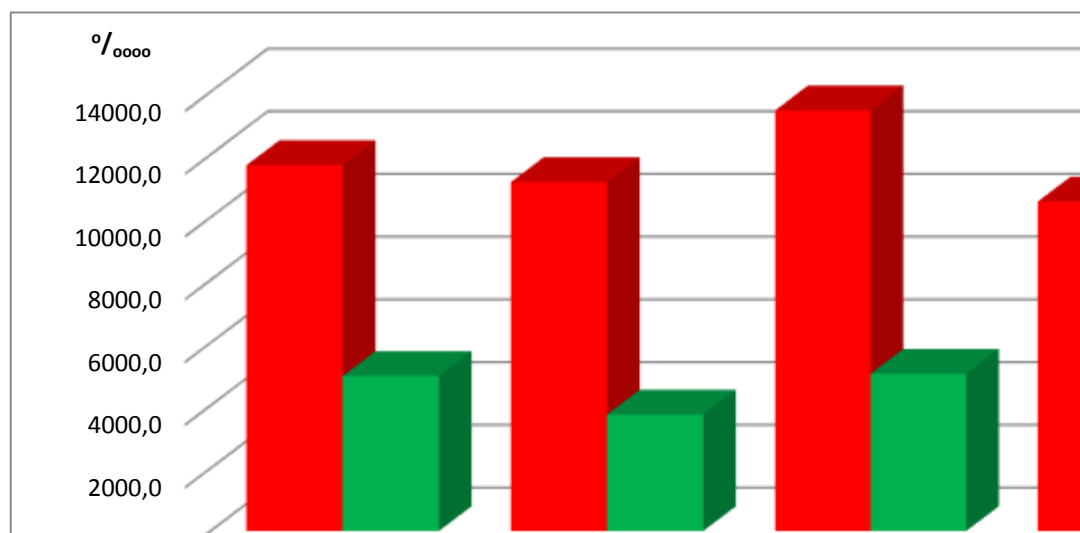


Fig. 4.18. Morbiditatea prin IRVA în populație după locul de trai în anii 2011-2014 R. Moldova (la 100mii).

Notă: $p < 0,001$

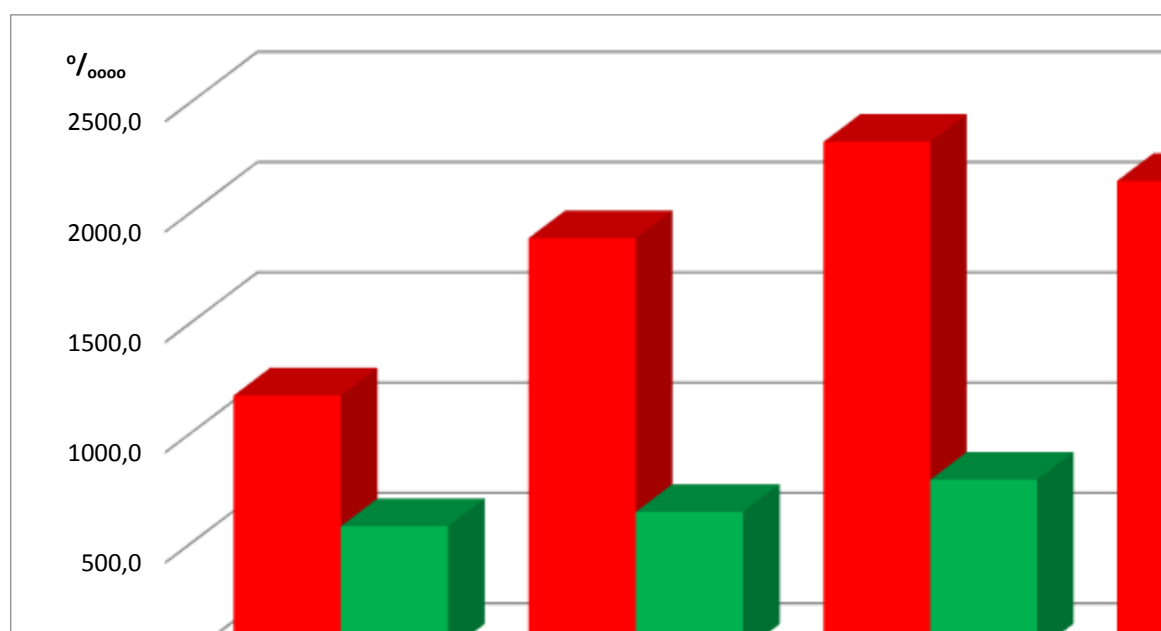


Fig. 4.19. Morbidity prin SARI în populația de copii totală (0-18 ani) după reședință în anii 2011-2014 Republica Moldova (la 100mii).

Notă: $p < 0,001$

În 2011 nivelul morbidității prin gripă la populația urbană a fost de 2,4 ori mai înalt decât la cea rurală, în 2012 – de 2,0 ori, în 2013 – de 3,0 ori și în 2014 – de 9,6 ori. Morbidity prin IRVA la populația urbană a fost mai înaltă decât la cea rurală de 2,4 ori în 2011, de 3,0 ori în 2012, de 2,7 ori în 2013 și de 2,9 ori în 2014. Nivelul morbidității prin SARI la populația urbană a fost mai înalt decât la cea rurală de 2,0 ori în 2011, de 3,0 ori în 2012, 2013 și de 3,2 ori în 2014. Copiii (0-14 ani) au fost afectați cu o pondere de 30,2% în 2011, comparativ cu anul 2014, când ponderea copiilor afectați constituie 57,0%.

Evaluarea epidemiologică ale virusurilor gripale, infecției respiratorii acute virale și infecției respiratorii acute severe la copii în sezonul 2012-2013

Gripa și infecțiile respiratorii virale acute non-gripale sunt cele mai răspândite maladii infecțioase, generând importante pierderi economice (prin rata înaltă de îmbolnăviri, numărul mare de spitalizări, excesul de mortalitate în grupe specifice de vârstă și de risc) mărimea cărora poate fi comparabilă doar cu afecțiunile cardiovasculare. În contextul celor menționate se impune necesitatea unei supravegheri permanente și calitative cu monitorizarea circulației virusurilor gripale, stabilirea diagnosticului clinic în baza definiției de caz standard și investigațiilor de

laborator cu elaborarea măsurilor de profilaxie și combatere a Gripei, IRVA și SARI, întru reducerea impactului socio-medical și economic. [203, 212].

Supravegherea clinico-epidemiologică și virusologică a gripei, IRVA și SARI în Republica Moldova se realizează conform ordinului Ministerului Sănătății nr.824 [227], după criteriile recomandate de Sistemul European de supraveghere EuroFlu: răspândirea geografică, intensitatea și tendința procesului epidemic, virusurile gripale dominante, impactul asupra sistemului de sănătate.

Gripa, IRVA și SARI în Republica Moldova se înregistrează în fiecare an, însă intensitatea procesului epidemic, răspândirea geografică, contingentele preponderent afectate, virusurile gripale aflate în circulație, impactul asupra sistemului de sănătate variază de la an la an.

Pe parcursul anului 2013 în Republica Moldova au fost înregistrate 2701/66,35⁰/₀₀₀₀ cazuri de gripă clinică (în anul 2012 – 333⁰/₀₀₀₀ cazuri), ceea ce constituie o sporire a morbidității de 8,1 ori. Gripa a afectat atât adulții, cât și copiii, însă ponderea morbidității la adulți a constituit 61,95% (în 2012 – 40,5%), iar la copii 38,05% (în 2012 – 59,5%). Preponderent gripa a afectat persoane cu vârsta între 15-64 de ani și copiii cu vârsta între 3 și 6 ani. Gripa în 2013 a avut o răspândire geografică regională cu cea mai înaltă morbiditate în raionul Ungheni (332,6⁰/₀₀₀₀), iar cea mai joasă – în raionul Cantemir (1,6⁰/₀₀₀₀). În 11 teritorii administrative ale Republicii Moldova (raioanele Basarabeasca, Briceni, Căușeni, Cimișlia, Criuleni, Drochia, Leova, Ocnița, Râșcani, Șoldănești și Vulcănești) cazuri de gripă clinică n-au fost înregistrate. Cea mai înaltă morbiditate prin gripă s-a înregistrat în luna februarie (32,93⁰/₀₀₀₀), pe când în anul 2012 – în luna martie (4,23⁰/₀₀₀₀). Evoluția lunară a morbidității prin gripă în anii 2012 și 2013 este prezentată în (figura 4.20).

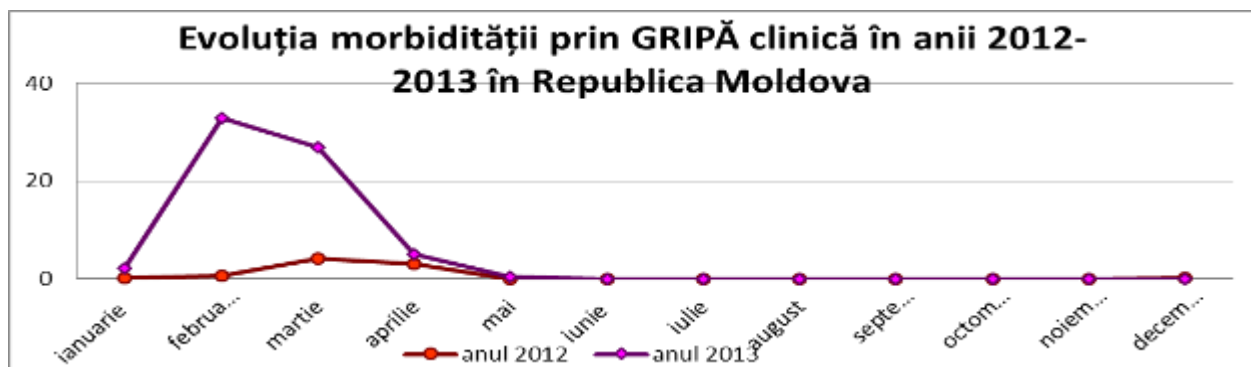


Fig. 4.20. Evoluția lunară a morbidității genarale prin gripă în populația de copii (0-18 ani) în anii 2012 și 2013 R. Moldova (la 100 mii).

Nivelul morbidității prin gripă la populația urbană a fost de 3,0 ori mai înaltă decât la cea rurală. Din cauza gripei pe fondalul maladiilor preexistente au decedat 12 persoane (7 femei și 5 bărbați). La 11 persoane decedate s-a detectat virusul gripal A(H1N1)pdm09 și la o persoană – virusul gripal A(H3N2). Persoanele decedate n-au fost vaccinate contra gripei în 2012 și s-au adresat tardiv după asistență medicală.

Gripa în 2013 a fost etiologic cauzată de virusurile gripale A(H1H1)pdm09, A(H3N2) și B cu predominarea agentului gripal A(H1N1)pdm09 (47,7%). În perioada noiembrie 2013 – ianuarie 2014 în Republica Moldova s-a desfășurat campania de vaccinare contra gripei a contingentelor cu risc sporit de infectare. Au fost utilizate 160 000 doze de vaccin gripal «Vaxigrip», produs de firma Sanofi Pasteur, Franța.

Pe parcursul anului 2013 în Republica Moldova au fost înregistrate 359101/8821,08⁰/₀₀₀₀ cazuri de IRVA (în 2012 – 289528/7203,29⁰/₀₀₀₀) cazuri, ceea ce constituie o sporire a morbidității de 1,2 ori. IRVA s-au înregistrat în toate teritoriile administrative ale republicii cu cea mai înaltă morbiditate în mun. Tiraspol (24789,44⁰/₀₀₀₀), iar cea mai joasă – în raionul Briceni (547,60⁰/₀₀₀₀). IRVA au afectat preponderant copiii, ponderea cărora a constituit 64,8% (în 2012 ponderea morbidității la copii a constituit 66,3%). Cei mai afectați de IRVA au fost copiii cu vârsta 0-2 ani (569,33⁰/₀₀). Morbiditatea prin IRVA la populația urbană a fost de 2,6 ori mai înaltă, decât la cea rurală. Cea mai înaltă morbiditate prin IRVA s-a înregistrat în luna februarie (70259/1725,86⁰/₀₀₀₀), pe când în anul 2012 – în luna martie (40822/1015,62⁰/₀₀₀₀ cazuri). În (figura 4.21) este prezentată evoluția morbidității prin IRVA în anii 2012 și 2013.

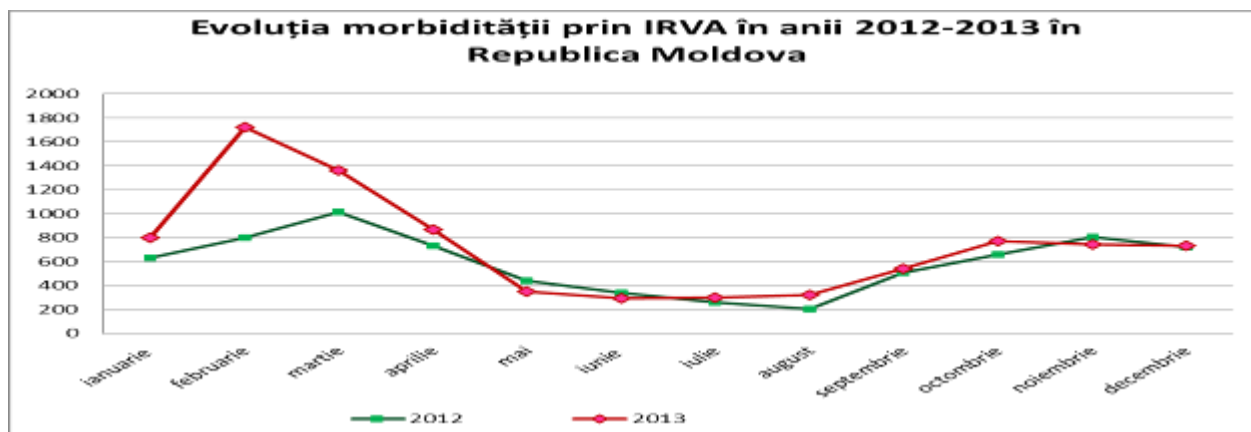


Fig. 4.21. Evoluția morbidității generale prin IRVA în populația de copii (0-18 ani) în anii 2012 și 2013 R. Moldova (la 100mii).

IRVA nongripale au fost preponderent cauzate de rinovirusuri (12,3%), virusul respirator sincițial (8,9%), adenovirus (3,4%), virusurile paragripale tip 3 (2,7%), tip 1 (2,0%), tip 4 (0,7%), coronavirus (1,4%). S-au înregistrat infecții mixte cauzate de virusul paragripal tip 1 + rinovirus, adeno+rinovirus, virusul paragripal tip 3+rinovirus.

În anul 2013 au fost înregistrate 59994/1473,71^{0/0000} cazuri de SARI (în anul 2012 – 48922/1217,15^{0/0000} cazuri) ceea ce denotă o sporire a morbidității de 1,2 ori. SARI s-au înregistrat în toate teritoriile administrative ale republicii cu cea mai înaltă morbiditate în mun. Bălți (4128,13^{0/0000}), iar cea mai joasă – în raionul Ialoveni (7 cazuri). SARI au afectat atât adulții, cât și copiii, ponderea cărora a constituit 40,2 și 59,8%, respectiv. Cea mai înaltă morbiditate prin SARI s-a înregistrat la copiii cu vârsta 0-2 ani (146,43^{0/00}). Morbiditatea la populația urbană a fost de 2,9 ori mai înaltă decât la cea rurală. Cea mai înaltă morbiditate s-a înregistrat în luna februarie (206,56^{0/0000}) (în anul 2012 – în luna martie (140,09^{0/0000})). În (figura 4.22) este prezentată evoluția morbidității prin SARI în anii 2012 și 2013.

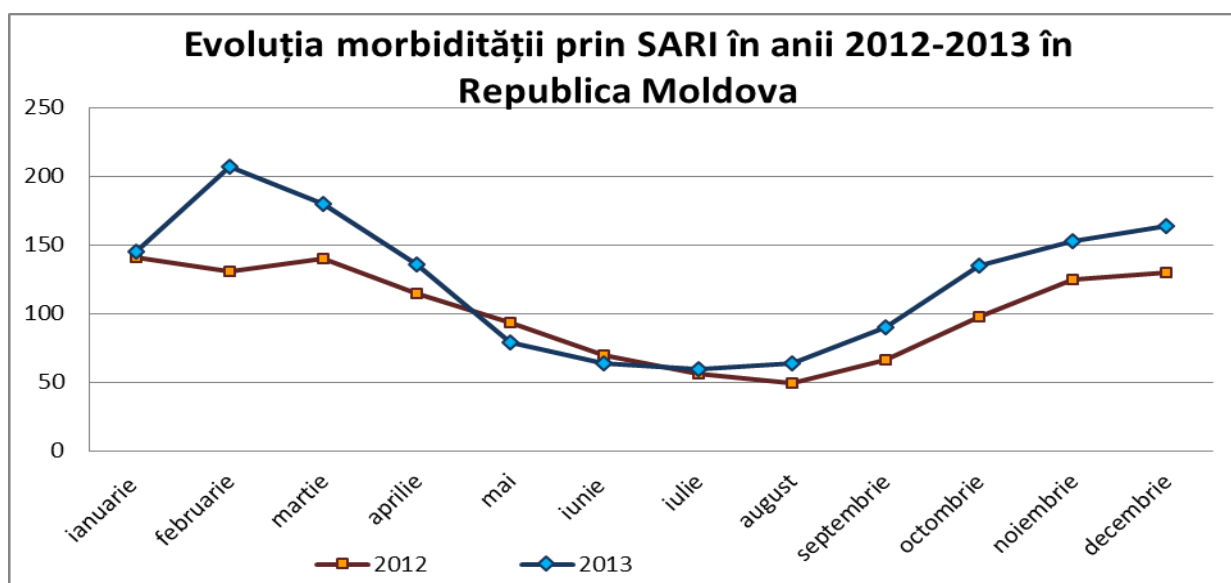


Fig. 4.22. Evoluția morbidității generale prin SARI în populația de copii (0-18 ani) în anii 2012 și 2013 în R. Moldova (la 100mii).

De la pacienții cu diagnosticul clinic prezumtiv SARI virusurile gripale au fost detectate în 35,02%, inclusiv, în 19,7% – virusul gripal A(H1N1)pdm, în 2,8% – virusul gripal A(H3N2), în 11,3% – virusul gripal de tip B și în 1,1% virusurile gripale A(H1N1)pdm + B. De la bolnavii cu SARI virusurile infecțiilor respiratorii virale acute non-gripale au fost detectate în 42,8%, inclusiv,

în 11,1% – virusul sincițial respirator, în 9,5% – rinovirusul, în 6,3% – virusul paragripal tip 3, în 4,7% – virusul paragripal tip 1; adenovirusul, virusul paragripal tip 4, bocavirusul, metapneumovirusul uman – în câte 1,6% din probele examinate.

Evaluarea epidemiologică ale virusurilor gripale, infecții respiratorii virale acute, infecții respiratorii virale acute severe la copii în sezonul 2013-2014

În această lucrare sunt expuse rezultatele analizei epidemiologice și virusologice ale SARI asociate cu gripa în cadrul sistemului santinelă de supraveghere cu evaluarea particularităților antigenice, genotipice și fenotipice ale tulpinilor de virusuri gripale A(H1N1)pdm09, A(H3N2) și B izolate și identificate din probele prelevate de la copii în sezoanele epidemice: 2011-2012, 2012-2013, 2013-2014 în Republica Moldova.

Rezultatele analizei epidemiologice a SARI asociate cu gripa în sezoanele reci 2012-2013, 2013-2014 denotă faptul, că cei mai afectați au fost copiii din grupurile de vârstă 0-5 ani. Astfel, în sezonul epidemic 2012-2013 incidența prin SARI asociată cu gripa la copiii cu vârsta 0 - 5ani a constituit 330,0 la 100 mii de populație, pe când în grupul de vârstă 5-17 ani incidența a fost 0 (zero).

O situație similară s-a observat și în sezonul 2013-2014, unde incidența prin SARI asociată cu gripa la copiii din grupul de vârstă 0-5 ani a constituit 459,0 la 100 mii de populație, iar în grupul de vârstă 5-18 ani, de asemenea a fost 0 (zero). Acest fapt, indică o sporire de 1,4 ori a incidenței prin SARI asociate cu gripa la copiii de 0-5 ani comparativ cu sezonul 2012-2013, ceea ce a permis de a aprecia severitatea evoluției sezonului epidemic 2013-2014 la contingentul dat de copii.

4.4. Caracteristica antigenică a virusurilor la copiii cu gripă, infecție respiratorie acută și infecție respiratorie acută severă pe perioada 2011-2014

În cadrul sistemului santinelă de supraveghere la prezența virusurilor gripale în materialul biologic (exsudat nazofaringian) prelevat de la copiii din grupul de vârstă 0-5 ani cu SARI (pneumonii, bronhopneumonii) au fost investigate 32 specimene în sezonul 2011-2012, 66 specimene – în 2012-2013 și 82 specimene – în 2013-2014. Iar în grupul de vârstă 5-18 ani au fost testate 5, 12 și 13 specimene, respectiv, sezoanelor nominalizate mai sus. Detecția virusurilor gripale prin rRT-PCR a permis de a efectua ulterior analiza antigenică, genotipică și fenotipică a tulpinilor de virusuri gripale A(H1N1)pdm09, A(H3N2) și B izolate pe culturi celulare din probele native.

În perioada sezonului rece 2012-2013 la copiii din grupurile nominalizate au fost identificate virusurile gripale A(H1N1)pdm09 și A(H3N2). Evaluarea rezultatelor privind particularitățile antigenice ale virusurilor gripale circulante în Republica Moldova a fost efectuată cu utilizarea diferitor panee de seruri standard specifice fiecărui tip/subtip de virus gripal, produse de Centrul de Colaborare pentru Gripă al OMS, Institutul Național de Cercetări în Medicină, Londra, Marea Britanie.

Astfel, particularitățile antigenice ale virusurilor gripale A(H1N1)pdm09 izolate din probele prelevate de la copii au fost evaluate prin utilizarea panelului de seruri de referință A/California/7/2009, A/Bayern/69/2009, A/Lviv/N6/2009, A/Christchurch/16/2010, A/Hong Kong/3934/2011, A/Astrakhan/1/2011, A/St. Petersburg/27/2011, A/St. Petersburg/100/2011, A/Hong Kong/5659/2012. În linii generale, toate tulpinile de virus gripal testate au reacționat cu panelul prezentat. Însă, cu serul de referință A/Bayern/69/2009 o reactivitate puțin redusă a prezentat tulpina A/Moldova/258/2013. Acest fapt, s-a datorat, probabil, apartenenței virusurilor testate la grupul genetic 6C, iar tulpina A/Bayern/69/2009 nu face parte din acest grup genetic, cu toate că, este antigenic similară tulpinii vaccinale A/California/7/2009 (tabelul 4 4).

Tabelul 4.4. Rezultatele analizei rRT-PCR a prezenței virusurilor gripale în dependență de diagnosticul clinic prezumtiv la copii în perioada 2011-2014

Diagnostic clinic prezumtiv	Nr. probelor examinate (abs)	Virusurile gripale detectate (probe pozitive, abs)			
		A(H1N1)pdm09	A(H3N2)	B	A(H1N1)pdm09 + B
Gripa	99	22*	3*	38*	0
IRVA	288	31*	5*	45*	0
SARI	217	55*	2*	27*	2*
Total	604	108*	10*	11*	2*

Remarcă: * – nr. probelor pozitive; 0 – rezultate negative.

Din investigate la gripă, virusurile gripale au fost detectate în 230 (38,1%) cazuri, inclusiv în 110 cazuri (18,2%) virusul gripal de tip B, în 108 cazuri (17,8%) virusul gripal A(H1N1)pdm09, în 10 (1,7%) virusul gripal A(H3N2) și în 2 (0,3%) virusurile gripale A(H1N1)pdm + B. Astfel, s-a atestat, că gripa în anul 2015 a fost etiologic cauzată de trei virusuri gripale B (48,0%), A(H1N1)pdm (47,0%) – virusuri gripale circulante codominante și A(H3N2) (4,3%). Totodată, este

de menționat că în sezonul respectiv s-a evidențiat circulația codominantă a virusurilor gripale B și A(H1N1)pdm cu înregistrarea confecțiilor cu aceste virusuri.

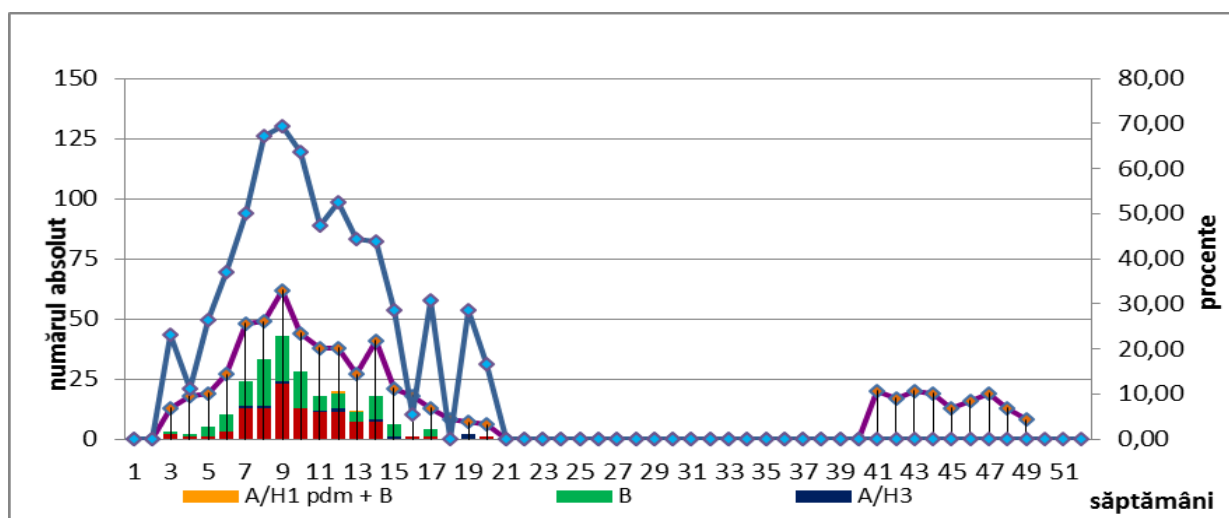


Fig. 4.23 Rezultatele investigațiilor de laborator la prezența diversității virusurilor gripale

Este important de menționat, că din cele 288 de probe colectate de la pacienții cu diagnosticul prezumtiv „IRVA”, în baza investigațiilor (figura 4.23) rRT-PCR în 81 (28,1%) cazuri au fost detectate virusurile gripale. Pe când, din 99 de specimene recoltate de la pacienții cu diagnosticul prezumtiv „Gripă” au fost confirmate 63 (63,6%) de probe cu prezența virusurilor gripale. În același rând de idei, din 217 probe recoltate de la pacienții cu SARI, prezența virusurilor gripale a fost confirmată în 86 (39,6%) cazuri. Acest fapt demonstrează necesitatea de a ține cont de definițiile de caz ale infecțiilor nominalizate, inclusiv, recomandate de OMS și stipulate în Ordinul MS nr. 824 din 31.10.2011 [227, 245], precum și de algoritmul de recoltare, păstrare și transportare a specimenelor spre laborator pentru efectuarea investigațiilor respective.

Tulpinile de virus gripal A(H3N2) au fost caracterizate antigenic cu utilizarea panelului de seruri standard A/Perth/16/2009, A/Victoria/208/2009, A/Alabama/5/2010, A/Stockholm/18/2011, A/Iowa/19/2010, A/Victoria/361/2011, A/Berlin/93/2011, A/Victoria/361/2011, A/Athens/112/2012, A/Texas/50/2012, A/Hawaii/22/2012 – prezentând o reactivitate ușor redusă. Totodată, s-a observat că o reactivitate moderată au avut tulpinile de virusuri testate față de tulpina vaccinală A/Victoria/361/2011 și alte tulpini antigenic similare care fac parte din același grup genetic 3C (tabelul 4.3).

Datorită faptului că în sezonul epidemic 2013-2014 în Republica Moldova s-au aflat în circulație predominant tulpinile de virus gripal A(H3N2), inclusiv și la copii, ele au fost caracterizate antigenic cu panelul de seruri de referință A/Perth/16/2009, A/Stockholm/18/2011, A/Iowa/19/2010, A/Victoria/361/2011, A/Athens/112/2012, A/Texas/50/2012, A/Samara/73/2013, A/Serbia/NS-210/2013, A/Hong Kong/146/2013, NIB-85 (A/Almaty/2958/2013) (tabelul 4.6).

Rezultatele analizei antigenice au atestat faptul că tulpinile izolate și identificate la copiii cu SARI (grupele de vârstă de 0-5 ani și 5-18 ani) în Republica Moldova au prezentat o reactivitate moderată practic cu toate serurile de referință, în afară de tulpina A/Perth/16/2009 – tulpină vaccinală în sezonul 2010-2011, ceea ce demonstrează că tulpinile de virusuri gripale evoluează în timp prin „antigenic drift” – variație antigenică minoră, caracteristică practic tuturor tipurilor de virusuri gripale, manifestându-se prin mutații punctiforme în genomul viral. Totodată, se poate observa similaritatea antigenică cu tulpina vaccinală A/Texas/50/2012, precum și cu alte tulpini din panelul de seruri standard prezentat, tulpina A/Moldova/696/2013, izolată și identificată în luna decembrie 2013, ca fiind cea mai reprezentativă. Acest fapt poate fi explicat prin apartenența tulpinilor de virus gripal A(H3N2) din acest studiu la grupul genetic 3C.3 (tabelul 4.7).

Identificate de la copii au fost evaluate prin utilizarea panelului de seruri de referință A/California/7/2009, A/Bayern/69/2009, A/Lviv/N6/2009, A/Christchurch/16/2010, A/Astrakhan/1/2011, A/St.Petersburg/27/2011, A/St. Petersburg/100/2011, A/HongKong/56-59/2012 și A/South Africa/3626/13. Toate tulpinile testate au reacționat cu panelul dat, prezentând similaritate antigenică cu tulpina vaccinală A/California/7/2009. S-a atestat și o similaritate antigenică cu tulpina A/South Africa/3626/13, fapt datorat apartenenței virusurilor testate la grupul genetic 6B, din care face parte și această tulpină de referință (tabelul 4.8).

Tabelul 4.5. Particularitățile antigenice ale virusurilor gripale A(H1N1)pdm09 identificate la copii, sezonul epidemic 2012-2013

Virusuri	Data colectării probei	Istoricul pasajelor	Titlul de inhibare a Hemaglutinării ¹								
			Seruri de referință (seruri de dihoze)								
			A/C al	A/Bay ern	A/Lvi v	A/Chc h	A/HK	A/Ast rak	A/St. P	A/St. P	A/HK
Grupul genetic			7/09 F30/ 11	69/09 F11/11	N6/0 9 C4/09 /34	16/201 0 F30/10 Group 4	3934/1 1 F21/11 Group 3	1/11 F22/1 1 Grou p 5	27/11 F23/11 Group 6	100/11 F24/11 Group 7	5659/ 11 F30/1 2 Group 6
Virusuri de referință											
A/California/7/2009	2009-04-09	E1/E2	1280	1280	1280	640	1280	640	640	1280	640
A/Bayern/69/2009	2009-07-01	MDCK 5/MDC K1	160	320	160	80	40	80	80	80	40
A/Lviv/N6/2009	2009-10-27	MDCK 4/S1/M DCK3	640	1280	640	320	160	160	160	160	320
A/Christchurch/16/2010	2010-07-12	E2/E2	1280	1280	2560	5120	2560	2560	1280	5120	2560
A/Hong Kong/3934/2011	2011-03-29	MDCK 2/MDC K4	640	160	640	640	1280	640	640	1280	1280
A/Astrakhan/1/2011	2011-02-28	MDCK 1/MDC K5	1280	640	1280	1280	2560	1280	1280	2560	5120
A/St. Petersburg/27/2011	2011-02-14	E1/E3	2560	2560	2560	1280	2560	2560	5120	5120	5120
A/St. Petersburg/100/2011	2011-03-14	E1/E2	1280	640	1280	1280	2560	2560	2560	5120	2560
A/Hong Kong/5659/2012	2012-05-21	MDCK 4/MDC K1	1280	640	2560	1280	2560	1280	1280	5120	2560
Virusuri testate Gr. gen.											
A/Moldova/317/2013 6C	2013-03-04	MDCK 1/MDC K1	640	1280	1280	640	1280	640	640	1280	1280
A/Moldova/258/2013 6C	2013-02-27	MDCK 3	640	320	640	640	1280	1280	1280	2560	1280
A/Moldova/157/2013 6C	2013-02-12	MDCK 3	1280	640	1280	1280	2560	1280	2560	2560	2560
A/Moldova/158/2013	2013-02-12	MDCK 3	1280	640	1280	640	2560	1280	1280	2560	2560
A/Moldova/229/2013 6C	2013-02-18	MDCK 3	1280	640	1280	640	2560	1280	2560	2560	2560
A/Moldova/433/2013 6C	2013-03-29	MDCK 3	1280	640	1280	640	2560	1280	2560	5120	5120
1. <= <40											

Tabelul 4.6. Caracteristica antigenică a virusurilor gripale A(H3N2) identificate la copii, sezonul epidemic 2012-2013

Virusuri	Data colectării probei	Istoricul pasajelor	Titrul de inhibare a Hemaglutinării ¹										
			Seruri de referință (seruri de dihoze)										
			A/ Per th	A/ Vi c	A/A la	A/Sto ck	A/I owa	A/Vi c	A/Be rlin	A/Vi c	A/At hens	A/Tex as	A/Ha wai
Grupul genetic			16/ 09 F1 7/1 1	20 8/0 9 F7/ 10	5/10 F27/ 10 Gro up 5	18/11 F28/1 1 Grou p 3A	19/1 0 F15 /11 Gro up 6	361/1 1 Egg F/35/ 12 Grou p 3C	93/11 T/C F11/ 12 Grou p 3C	361/1 1 T/C F14/ 12 Grou p 3C	112/1 2 F16/ 12 Grou p 3B	50/12 F36/1 2 Group 3C	22/12 F37/1 2 Grou p 3C
Virusuri de referință													
A/Perth/16/2009	2009-07-04	E3/E2	640	40	160	160	80	160	320	320	320	320	80
A/Victoria/208/2009	2009-06-02	E3/E2	640	2560	640	1280	1280	1280	2560	1280	1280	5120	2560
A/Alabama/5/2010	2010-07-13	MK1/C2/SIAT2	<	<	40	80	80	80	160	160	160	160	40
A/Stockholm/18/2011	2011-03-28	SIAT5	40	80	40	320	80	80	320	160	320	320	160
A/Iowa/19/2010	2010-12-30	E3/E2	320	640	320	640	640	640	1280	1280	1280	2560	640
A/Victoria/361/2011	2011-10-24	E3/E2	320	320	160	160	320	1280	640	320	160	1280	640
A/Berlin/93/2011	2011-12-07	NVD3/SIAT5	160	160	160	320	160	320	1280	640	640	1280	320
A/Victoria/361/2011	2011-10-24	MDCK2/SIAT2	40	80	80	160	80	80	640	320	320	640	160
A/Athens/112/2012	2012-02-01	SIAT6	160	160	320	640	320	320	1280	1280	1280	1280	640
A/Texas/50/2012	2012-04-15	E5/E1	320	640	320	640	640	640	1280	1280	1280	2560	1280
A/Hawaii/22/2012	2012-07-09	E4/E1	320	640	320	640	640	640	1280	640	1280	2560	2560
Virusuri testate													
A/Moldova/326/2013	2013-03-07	MDCK2/SIAT1	<	80	40	160	80	80	320	320	160	320	160
A/Moldova/242/2013	2013-02-22	MDCK2/SIAT1	40	80	40	320	80	80	320	320	320	320	160
A/Moldova/235/2013	2013-02-21	MDCK2/SIAT3	<	<	<	160	80	160	640	320	640	640	320
A/Moldova/440/2013	2013-04-02	SIAT2	<	40	40	40	80	320	320	320	640	640	320
1. < = <40													

Tabelul 4.7. Caracteristica antigenică a virusurilor gripale A(H3N2) identificate la copii în sezonul epidemic 2013-2014

Virusuri	Grupul genetic	Data colectării probei	Istoricul pasajelor	Titrul de inhibare a Hemaglutinării ¹									
				Seruri de referință (seruri de dihoze)									
				A/Perth	A/Stock	A/Iowa	A/Vic	A/Athens	A/Texas	A/Samara	A/Serbia	A/HK	NIB-85
				16/09	18/11	19/10	361/11	112/12	50/12	73/13	NS-210/13	146/13	
				F35/11	F28/11	F15/11	T/C F11/13	F16/12	Egg F42/13	F24/13	F39/13	F40/13	F45/13
					3A	6	3C.1	3B	3C.1	3C.3	3C.3	3C.2	3C.3
Virusuri de referință													
A/Perth/16/2009		2009-07-04	E3/E3	640	160	160	160	320	160	160	80	160	160
A/Stockholm/18/2011	3A	2011-03-28	SIAT4	80	640	320	320	640	320	1280	320	320	320
A/Iowa/19/2010	6	2010-12-30	E3/E2	320	1280	1280	1280	2560	1280	1280	640	1280	640
A/Victoria/361/2011	3C.1	2011-10-24	MDC K2/SIAT6	80	320	160	640	640	320	640	320	320	320
A/Athens/112/2012	3B	2012-02-01	SIAT4	80	320	160	640	640	320	640	320	320	320
A/Texas/50/2012	3C.1	2012-04-15	E5/E2	640	1280	1280	1280	1280	1280	1280	1280	1280	1280
A/Samara/73/2013	3C.3	2013-03-12	C1/SIAT2	160	640	320	1280	1280	320	1280	640	1280	640
A/Serbia/NS-210/2013	3C.3	2013-01-18	E5/E1	320	1280	640	1280	1280	1280	1280	1280	1280	1280
A/Hong Kong/146/2013	3C.2	2013-01-11	E5/E1	320	2560	1280	640	1280	640	1280	640	2560	640
NIB-85													
A/Almaty/2958/2013	3C.3	2013-01-27	E5/E1	640	1280	1280	1280	1280	1280	1280	1280	1280	1280
Virusuri testate													
A/Moldova/696/2013	3C.3	2013-12-17	MDC K2/SIAT1	40	160	160	320	640	160	640	320	320	320
A/Moldova/7/2014	3C.3	2014-01-15	SIAT2	<	80	80	160	320	80	320	80	80	80
1. < = <40 vaccin													

Tabelul 4.8. Particularitățile antigenice ale virusurilor gripale A(H1N1)pdm09 identificate la copii, sezonul epidemic 2013 – 2014

Virusuri	Data colectării probei	Istoricul pasajelor	Titrul de inhibare a Hemaglutinării ¹								
			Seruri de referință (seruri de dihoze)								
			A/California/7/09	A/Bayern/69/09	A/Lviv/N6/09	A/Chch/16/10	A/Astrakhan/1/11	A/St. Petersburg/27/11	A/St. Petersburg/100/11	A/Hong Kong/5659/12	A/South Africa/3626/13
Grupul genetic			F29/11	F11/11	F14/13	F15/14 Group 4	F22/13 Group 5	F23/11 Group 6	F24/11 Group 7	F30/12 Group 6A	F3/14 Group 6B
Virusuri de referință											
A/California/7/2009	2009-04-09	EP1/E3	1280	1280	2560	320	320	320	640	320	320
A/Bayern/69/2009	2009-07-01	MDCK5/MDCK1	160	640	320	80	80	80	80	80	80
A/Lviv/N6/2009	2009-10-27	MDCK4/S1/MDCK3	640	1280	2560	320	160	320	160	320	160
A/Christchurch/16/2010	2010-07-12	E1/E3	2560	2560	2560	5120	2560	2560	5120	5120	2560
A/Astrakhan/1/2011	2011-02-28	MDCK1/MDCK5	1280	640	640	640	2560	2560	5120	2560	1280
A/St. Petersburg/27/2011	2011-02-14	E1/E3	1280	1280	640	640	1280	1280	2560	2560	1280
A/St. Petersburg/100/2011	2011-03-14	E1/E3	2560	1280	1280	640	2560	2560	5120	2560	1280
A/Hong Kong/5659/2012	2012-05-21	MDCK4/MDCK2	640	160	320	320	640	640	1280	1280	640
A/South Africa/3626/2013	2013-06-06	E1/E2	1280	640	1280	640	1280	1280	2560	1280	1280
Virusuri testate Gr. gen.											
A/Moldova/050.05/2015 6B	2015-01-28	MDCK1/MDCK1	2560	1280	1280	1280	2560	2560	5120	2560	2560
A/Moldova/024.04/2015	2015-01-19	MDCK1/MDCK1	1280	1280	1280	1280	2560	1280	5120	2560	2560
A/Moldova/085.07/2015	2015-02-06	MDCK3/MDCK2	2560	640	640	1280	2560	2560	5120	2560	2560
A/Moldova/086.07/2015 6B	2015-02-06	MDCK2/MDCK1	1280	640	640	1280	2560	1280	2560	2560	1280
A/Moldova/090.07/2015	2015-02-06	MDCK2/MDCK1	1280	1280	1280	1280	2560	2560	5120	2560	2560
A/Moldova/158.08/2015 6B	2015-02-19	MDCK1/MDCK1	2560	640	1280	1280	2560	2560	5120	5120	2560
A/Moldova/107.07/2015 6B	2015-02-09	MDCK3/MDCK1	1280	640	640	640	2560	1280	5120	2560	1280
A/Moldova/125.07/2015	2015-02-13	MDCK2/MDCK1	2560	1280	1280	1280	2560	2560	5120	5120	2560
1. < = <40											

De rând cu identificarea tulpinilor de virus gripal A(H1N1)pdm09, la copii s-a identificat și virusul gripal de tip B. Particularitățile antigenice ale virusurilor gripale de tip B, izolate și identificate în Republica Moldova în sezonul epidemic 2013-2014 au fost studiate în reacția RHA1 cu utilizarea panelului de seruri de referință B/Florida/4/2006, B/Brisbane/3/2007, B/Wisconsin/1/2010, B/Stockholm/12/2011, B/Estonia/55669/2011, B/Massachusetts/02/2012, B/Phuket/3073/2013, B/Hong Kong/3417/2014, prezentând o reactivitate relativ redusă față de tulpina de referință B/Estonia/55669/2011. În același timp, tulpinile de virus gripal testate au prezentat o reactivitate moderată față de tulpina B/Massachusetts/02/2012 – tulpină care a fost recomandată de OMS pentru a fi introdusă în componența vaccinului antigripal trivalent pentru sezonul respectiv, precum și cu tulpina de referință B/Phuket/3073/2013 – componenta vaccinului trivalent recomandat de OMS pentru Emisfera de Nord în sezonul următor [213, 214, 215]. Rezultatele caracterizării antigenice au demonstrat că tulpinile de virus gripal testate au fost antigenic similare cu tulpinile de referință aparținente liniei B/Yamagata/16/1988 (B/Yamagata) și care fac parte din grupul genetic 3, frecvent întâlnit la virusurile gripale de tip B, linia B/Yamagata circulante în sezonul 2014-2015 în alte țări ale Europei (tabelul 4.9) [213].

Rezultatele analizei genetice au atestat că tulpinile de virus gripal A(H1N1)pdm09 izolate și identificate din probele relevante de la copii în sezonul 2012-2013 au făcut parte din grupul genetic 6C, totodată, fiind antigenic similare cu tulpina vaccinală A/California/7/2009 și, respectiv, cu alte tulpini de referință care fac parte din grupul genetic 6 (tabelul 4.8). Interesant este faptul, că majoritatea tulpinilor de virus gripal A(H1N1)pdm09 circulante în diferite țări ale lumii în perioada nominalizată, s-au poziționat în grupurile genetice 6 și 7 [213, 216]. Însă, tulpinile de virus gripal A(H1N1)pdm09 izolate și identificate din probele prelevate de la copii în sezonul 2013-2014 analizate la nivel genetic în arborii filogenetici (genele HA și NA) confirmă similaritatea antigenică a tulpinilor de virus gripal A(H1N1)pdm09 cu același virus vaccinal de referință A/California/7/2009, dar cu apartenența la grupul genetic 6B, fapt caracteristic și pentru tulpinile acestui virus gripal circulant în alte țări la nivel global în sezonul respectiv [182, 185], (figura 4.24).

Tabelul 4.9. Particularitățile antigenice ale tulpinilor de virus gripal B, linia B/Yamagata izolate și identificate la copii în sezonul 2013 – 2014

				Titlul de inhibare a Hemaglutinării ¹										
				Seruri de referință (seruri de dihoire)										
Virusuri	Grup genetic	Data	Istoricul pasajelor	B/Fl ^{1,3} 4/06 SH479	B/Fl ¹ 4/06 F1/10	B/Bris ¹ 3/07 F38/14	B/Wis ² 1/10 F10/13	B/Stock ⁵ 12/11 F06/15	B/Estonia ² 55669/11 F32/12	B/Mass ² 02/12 Egg F42/14	B/Mass ² 02/12 T/C F15/13	B/Phuket ² 3073/13 Egg F36/14	B/Phuket ² 3073/13 T/C F35/14	B/HK ⁴ 3417/14 Egg Judes F715/14
virusuri de referință				1	1	2	3	3	2	2	2	3	3	3
B/Florida/4/2006	1	2006-12-15	E7/E1	2560	640	640	320	320	80	1280	320	320	40	320
B/Brisbane/3/2007	2	2007-09-03	E2/E3	1280	320	640	80	160	40	640	160	160	20	320
B/Wisconsin/1/2010	3	2010-02-20	E3/E3	640	160	320	320	160	20	320	80	160	40	320
B/Stockholm/12/2011	3	2011-03-28	E4/E1	1280	160	160	80	160	10	160	80	80	40	320
B/Estonia/55669/2011	2	2011-03-14	MDCK2/M DCK3	640	80	160	40	40	160	80	640	80	80	320
B/Massachusetts/02/2012	2	2012-03-13	E3/E3	2560	320	640	160	160	80	640	320	160	20	320
B/Massachusetts/02/2012	2	2012-03-13	MDCK1/C2/ MDCK3	2560	640	640	320	160	320	640	1280	320	160	640
B/Phuket/3073/2013	3	2013-11-21	E4/E3	640	160	160	160	160	20	160	80	160	40	320
B/Phuket/3073/2013	3	2013-11-21	M2/M2	1280	320	320	320	160	320	320	640	640	1280	640
B/Hong Kong/3417/2014	3	2014-06-04	E4/E1	160	80	80	80	40	10	80	80	80	40	320
Virusuri testat														
B/Moldova/156.08/2015		2015-02-17	MDCK1/M DCK1	320	80	80	80	80	40	80	160	160	160	320
B/Moldova/105.07/2015	3	2015-02-11	MDCK2/M DCK1	640	160	160	160	160	80	320	320	320	320	640
B/Moldova/081.07/2015		2015-02-09	MDCK2/M DCK1	640	80	160	160	80	80	160	160	160	320	320
B/Moldova/087.07/2015		2015-02-09	MDCK2/M DCK1	320	80	160	160	80	80	160	160	320	320	320
B/Moldova/128.08/2015		2015-02-06	MDCK1/M DCK1	320	80	80	80	40	40	80	80	80	160	320
B/Moldova/075.06/2015		2015-02-05	MDCK1/M DCK1	320	80	80	80	80	40	80	80	160	160	320
B/Moldova/057.06/2015	3	2015-02-03	MDCK1/M DCK1	640	160	160	160	80	80	160	320	320	160	640
B/Moldova/059.06/2015		2015-02-03	MDCK1/M DCK1	640	160	160	320	160	80	160	320	320	320	640
B/Moldova/060.06/2015		2015-02-03	MDCK2/M DCK1	320	80	160	160	80	40	80	160	160	160	320
1. < = <40; 2. < = <10; 3. Ser hiperimun de oi; 4. Ser RDE pre-absorbit cu TRBC; 5. < = <20														

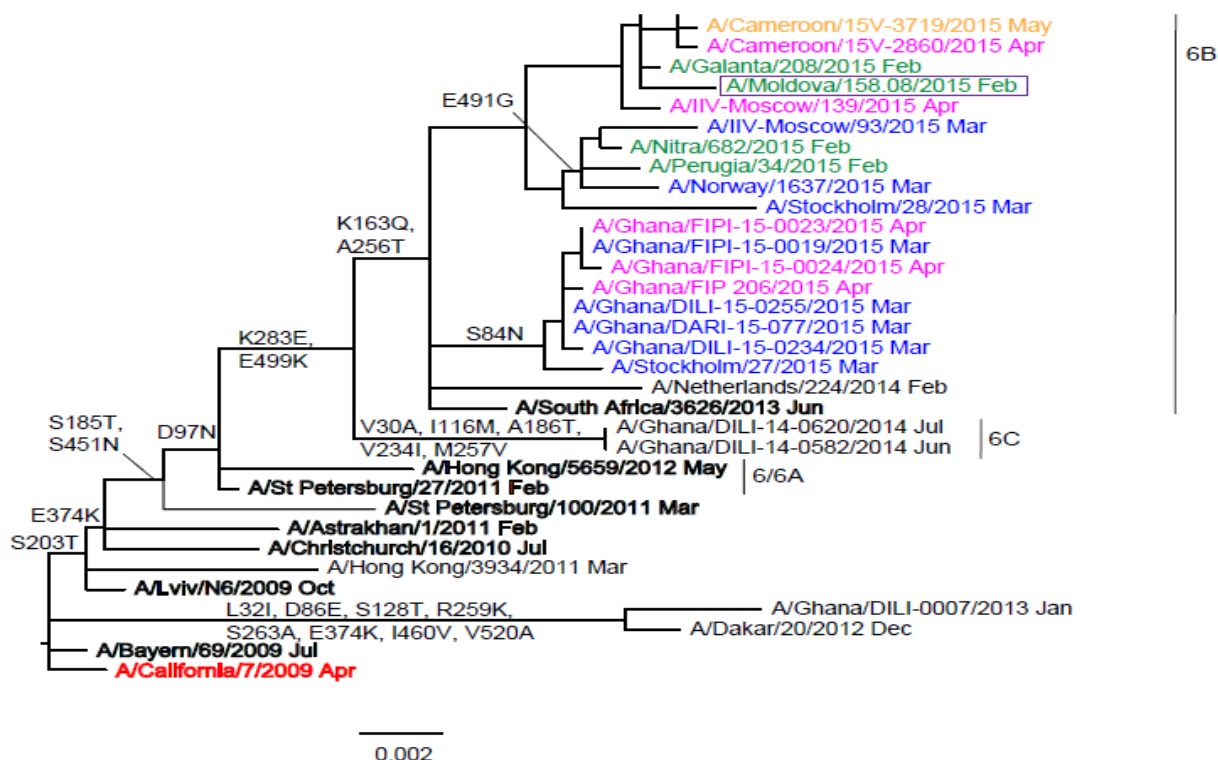


Fig. 4.24. Fragment din comparația filogenetică a tulpinilor de virus gripal A(H1N1)pdm09, gena HA, izolate de la copiii cu SARI în sezonul 2013-2014 în R. Moldova [125].

Analiza de secvențiere a genelor HA și NA ale virusurilor gripale A(H3N2), izolate și identificate la copiii cu SARI în sezonul 2013-2014, a indicat la apartenența ambelor gene la grupul genetic 3C.3 – conține HA ce codifică substituția aminoacidului T128A (rezultă în pierderea situsului de glicozilare) și substituțiile A43S și M18K în gena HA1, iar în gena NA – substituțiile S335G și E381K (figura 4.25) (citează raportul WHO CC Londra) [8].

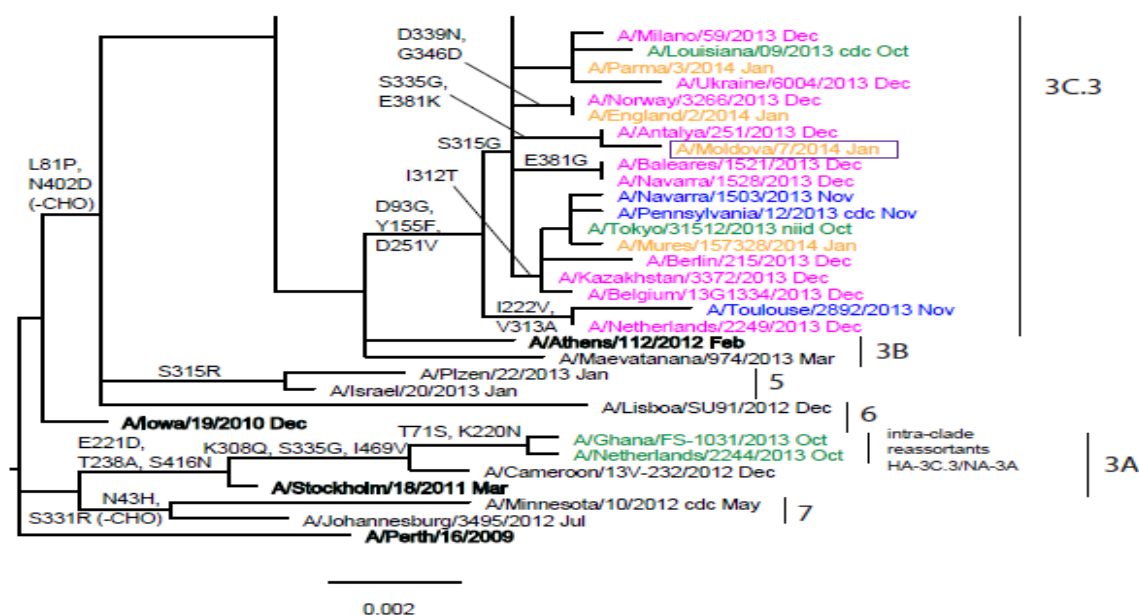


Fig. 4.25. Fragment din comparația filogenetică a tulpinilor de virus gripal A(H3N2), gena NA, izolate de la copiii cu SARI în sezonul 2013 - 2014 în R. Moldova [50].

Rezultatele analizei filogenetice a tulpinilor de virus gripal de tip B izolate de la copiii cu SARI în sezonul 2014 au scos în evidență faptul că tulpinile cercetate au făcut parte din grupul genetic 3, similar cu tulpinile de virus gripal B circulând la nivel de mapamond (figura 4.26).

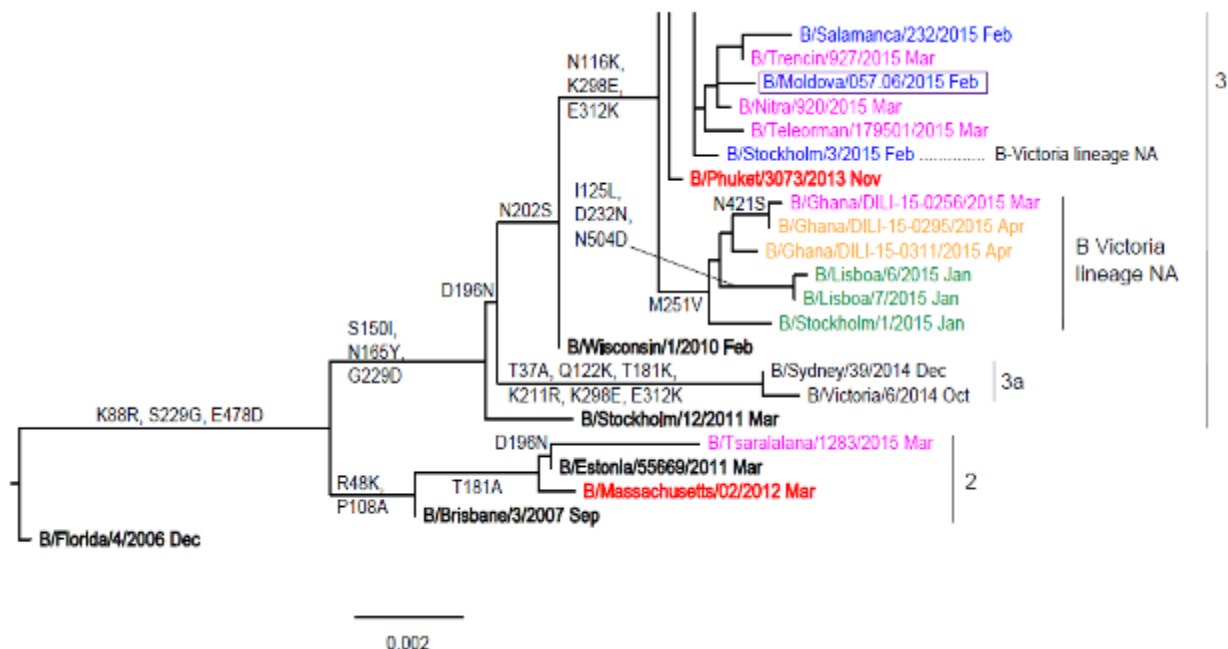


Fig. 4.26. Fragment din comparația filogenetică a tulpinilor de virus gripal de tip B (B/Yamagata), gena HA, izolate de la copiii cu SARI în sezonul 2014[236].

Este necesar de menționat, că tulpinile izolate de virusuri gripale de la copiii cu SARI, în testul de inhibare a neuraminidazei, au fost sensibile la remediile antigripale Oseltamivir și Zanamivir și sunt similare cu tulpinile de virusuri gripale incluse în formula vaccinului antigripal recomandat de OMS pentru sezoanele nominalizate în lucrare [65, 217]. Rezultatele obținute demonstrează că identificarea și evaluarea proprietăților fenotipice, genotipice și antigenice ale virusurilor gripale au o importanță majoră în contextul corectitudinii politicii de utilizare a vaccinului antigripal în imunizarea sezonieră obligatorie a copiilor, optimizării managementului tratamentului și profilaxiei gripei, inclusiv în asociere cu SARI, pronosticării procesului epidemic, precum și reducerii impactului negativ asupra sistemului de sănătate.

Morbiditatea prin gripă, IRVA și SARI monitorizată permanent prin elemente de supraveghere clinico-epidemiologică și virusologică permite de a controla situația epidemiologică în țară în baza sistemului existent, racordat la exigențele OMS, ECDC și CDC cu raportarea săptămânală a datelor în rețeaua europeană EuroFlu .

Monitorizarea circulației virusurilor gripale în cadrul rețelei WHO GISN contribuie la: depistarea cât mai precoce a noilor substituții de aminoacizi care ar putea influența patogenitatea, tropismul și capacitatea de transmisie a virusurilor gripale de la o specie la alta; evidențierea factorilor determinanți ai reasortării virusurilor, în special, în apariția de noi virusuri cu potențial pandemic, inclusiv apariția de tulpini de virusuri gripale rezistente la remediile antivirale aflate în uz pentru formularea remediilor antivirale noi orientate spre ajustarea unui tratament antiviral adecvat.

4.5. Particularitățile spectrului seric de aminoacizi liberi la copiii cu pneumonie comunitară și recurențe respiratorii

În studiul efectuat s-a cercetat nivelul seric al aminoacizilor, derivaților lor și al produselor degradării la copiii cu pneumonie comunitară și cei cu pneumonie comunitară asociată cu infecția virală persistentă comparativ cu copiii lotului martor. Cei 30 compuși studiați au inclus 20 aminoacizi proteinogeni codificați, unul facultativ codificat (homocisteina), 4 neproteinogeni și derivați ai AA, iar restul substanțelor sunt produși intermediari ai metabolismului AA.

Rezultatele analizei statistice a variațiilor conținutului de aminoacizi codificați în serul copiilor din loturile de studii sunt reflectate în tabelul 4.10.

Analiza rezultatelor evaluării aminoacizilor proteinogeni codificați a relevat modificări concludente statistice a majorității compușilor studiați. La valori constante s-au menținut doar

conținutul de asparagină și fenilalanină, care s-au caracterizat doar printr-o tendință de creștere cu 5-10% ($p>0,05$) a Asn și 4-6% ($p>0,05$) a Fen (tab. 4.10).

A fost relevată diminuarea concludentă a conținutului de acid glutamic și glutamină în serul copiilor atât cu PC, cât și cu PC asociată cu infecție virală persistentă (tab. 4.10). Astfel, nivelul de Glu s-a micșorat la copiii cu PC cu 26%, iar la cei cu PC asociată cu infecție virală persistentă cu 27% comparativ cu cel depistat la copiii lotului martor ($p<0,05$ în ambele cazuri). Conținutul de Gln a fost mai mic decât cel de referință cu respectiv 40% ($p<0,05$) și 60% ($p<0,05$).

La fel s-a micșorat și conținutul de aminoacizi bazici – lizină, histidină și arginină, la copiii cu PC cu respectiv 42% ($p<0,05$), 71% ($p<0,05$) și 43% ($p<0,05$). În lotul pacienților cu PC asociată cu infecție virală persistentă s-a atestat aprofundarea modificărilor patologice în cazul concentrației de lizină, care s-a diminuat până la 49% ($p<0,05$) din valorile specifice lotului martor. În același timp, conținutul de histidină și arginină la acești copii era nesemnificativ mai mare comparativ cu lotul cu PC cu respectiv 20% și 5%, dar concludent mai mic decât cel de referință cu 65% ($p<0,05$) și 40% ($p<0,05$) (tab. 4.10).

Studiul efectuat a relevat modificări de diferită orientare a conținutului de aminoacizi polari neutri în serul pacienților cu PC și PC asociată cu infecție virală persistentă (tab. 4.10). Astfel, în lotul cu PC nu s-a modificat nivelul de serină și tirozină, s-a diminuat cu 29% ($p<0,05$) cel de treonină și s-a mărit conținutul de cisteină cu 141% ($p<0,05$) și glicină cu 7% ($p>0,05$). La copii cu PC asociată cu infecție virală persistentă concentrația treoninei și serinei era cu respectiv 27% ($p>0,05$) și 33% mai mică comparativ cu valorile identificate în lotul cu PC, deci cu 48% ($p>0,05$) și, respectiv, 33% ($p<0,05$) sub cele martor. Totodată, la copiii acestui lot s-a atestat un conținut de cisteină, glicină și tirozină semnificativ mai mare comparativ atât cu lotul cu PC, cât și cu cel martor. În raport cu valorile de referință cele ale cisteinei au atins 219% ($p<0,05$), de glicină – 126% ($p<0,05$) și de tirozină – 141% ($p<0,05$).

În rezultatul cercetării conținutului de aminoacizi nepolari, hidrofobi, în serul sangvin la copiii cu PC s-a atestat diminuarea valorilor tuturor compușilor studiați, cu excepția fenilalaninei cantitatea căreia s-a mărit neveridic statistic și a prolinei, care nu s-a modificat (tab. 4.10). S-a constatat micșorarea cu 35% ($p<0,05$) a nivelului alaninei, cu 40% ($p<0,05$) a valinei, cu 41% ($p<0,05$) a leucinei, cu 33% ($p<0,05$) a izoleucinei, de 3 ori ($p<0,05$) a metioninei și de 1,5 ori a triptofanului.

Tabelul 4.10. Nivelul aminoacizilor codificați în serul sanguin al copiilor cu pneumonie comunitară și pneumonie comunitară în asociere cu infecție virală persostentă

Nr	Aminoacid	Lot martor	Lot copii cu PC	Lot copii cu PC asociată cu infecție virală persistentă
Aminoacizii polari acizi și amidele lor				
1.	Ac. aspartic (Asp)	4,60±1,17	7,32±1,62*	5,20±1,33
2.	Asparagina (Asn)	9,67±2,12	10,18±2,30	10,58±2,80
3.	Ac. glutamic (Glu)	21,98±5,64	16,24±4,19*	15,98±4,35*
4.	Glutamina (Gln)	45,14±12,54	26,88±7,12*	18,46±5,03*
Aminoacizii polari bazici				
5.	Lizina (Liz)	23,20±3,42	13,49±3,03*	11,33±2,66*
6.	Histidina (His)	17,19±1,75	5,05±1,09*	6,02±1,40*
7.	Arginina (Arg)	9,83±2,48	5,61±1,35*	5,89±1,42*
Aminoacizii polari neutri				
8.	Treonina (Tre)	12,15±3,11	8,65±2,13*	6,31±1,47
9.	Serina (Ser)	11,27±2,41	11,17±2,62	7,49±1,87*
10.	Cisteina (Cis)	1,75±0,38	4,23±1,04*	3,83±1,02*
11.	Glicina (Gli)	17,46±4,80	18,74±4,31	22,06±6,41*
12.	Tirozina (Tir)	6,33±1,37	5,16±1,10*	8,94±2,34*
Aminoacizii nepolari				
13.	Alanina (Ala)	25,31±4,95	16,54±4,20*	16,87±4,06*
14.	Valina (Val)	20,25±4,02	12,33±3,26*	16,92±4,62
15.	Leucina (Leu)	16,99±4,89	10,00±2,65*	8,62±2,15*
16.	Izoleucina (Ile)	7,54±1,39	5,06±1,17*	3,32±0,83*
17.	Metionina (Met)	2,24±0,56	0,71±0,21*	0,89±0,25*
18.	Fenilalanina (Fen)	6,10±1,41	6,40±1,29	6,52±1,75
19.	Triptofan (Trp)	2,91±0,29	1,82±0,17*	2,02±0,19*
20.	Prolina (Pro)	17,04±4,81	15,47±3,78	9,78±2,64*

Notă: PC – pneumonie comunitară;

Veridicitatea diferențelor comparativ cu lotul martor: * – p<0,05; ** – p<0,01; *** – p<0,001.

În cazul asocierii infecției virale persistente la PC s-au identificat schimbări ale conținutului aminoacizilor serici diferite ca amploare comparativ cu cele specifice copiilor cu PC (tab. 4.10).

Astfel, conținutul de leucină, izoleucină și prolină era mai mic, iar cel de alanină, valină, metionină, fenilalanină și triptofan – mai mare decât în lotul cu PC. Totuși, toți aminoacizii menționați erau în cantități semnificativ mai joase comparativ cu valorile specifice copiilor din lotul martor.

În baza analizei modificărilor conținutului de aminoacizi codificați în serul sangvin al copiilor luați în studiu putem conchide că nivelul majorității este diminuat statistic concludent în ambele grupuri de cercetare, ce poate determina dereglări ale proceselor proteosintetice în organism și ale metabolismului azotat cu prevalența fazei catabolice și subsecvent diminuarea nivelului de proteine și creșterea celui a produselor finale ale metabolismului azotat (amoniac și/sau uree).

În același timp, diminuarea conținutului de aminoacizi în serul sangvin al copiilor cu PC și PC pe fundal de infecție virală persistentă poate fi determinată și de alți factori cum ar fi alimentația insuficientă cantitativ datorită scăderii apetitului, alimentația nerațională cu conținut micșorat de proteine sau cu proteine cu valoare biologică joasă, dereglarea absorbției aminoacizilor din intestin etc.

Pentru redresarea conținutului de aminoacizi serici, care constituie partea majoră a fondului metabolic comun al aminoacizilor liberi din organism, este necesar de a elucida care din mecanismele menționate anterior sunt specifice pentru pneumonia comunitară și cea pe fundal de infecție virală persistentă și de a elabora strategii terapeutice generale și țintite pentru fiecare caz individual.

În tabelul 4.11 sunt reflectate modificările aminoacizilor în serul sangvin al copiilor cu PC și PC pe fundal de infecție virală persistentă luând în considerare valoare biologică a aminoacizilor. Din acest punct de vedere se disting 3 clase de aminoacizi: indispensabili – care nu se sintetizează în organismul uman și sunt achiziționați din produsele alimentare, semidispensabili – se sintetizează în cantități ce nu acoperă necesitățile, diferența fiind acoperită prin aport extern, și dispensabili – care se sintetizează în organism în cantități suficiente pentru toate noile metabolice. Aportul extern permanent al aminoacizilor indispensabili și semidispensabili este absolut necesar, deoarece organismul uman nu dispune rezerve de proteine și aminoacizi liberi. Carențele acestor aminoacizi se soldează cu dereglări ale sintezei proteinelor și subsecvent a dereglării ale funcțiilor determinate de proteinele respective sau compușii azotați neproteici sintetizați cu participarea acestor aminoacizi, cum ar fi de ex. hormonii glandei tiroide, unii mediatori nervoși etc.

Rezultatele investigației modificărilor conținutului aminoacizilor în funcție de valoare lor biologică la copii cu PC și PC pe fundal de infecție virală persistentă sunt reflectate în tabelul 4.11.

Tabelul 4.11. Nivelul aminoacizilor indispensabili, semidispensabili și dispensabili în serul sangvin al copiilor cu pneumonie comunitară și pneumonie comunitară în asociere cu infecție virală persistentă

Nr	Aminoacid	Lot martor	Lot copii cu PC	Lot copii cu PC asociată cu infecție virală persistentă
Aminoacizii indispensabili				
1.	Lizina (Liz)	23,20±3,42	13,49±3,03*	11,33±2,66*
2.	Treonina (Tre)	12,15±3,11	8,65±2,13*	6,31±1,47
3.	Valina (Val)	20,25±4,02	12,33±3,26*	16,92±4,62
4.	Leucina (Leu)	16,99±4,89	10,00±2,65*	8,62±2,15*
5.	Izoleucina (Ile)	7,54±1,39	5,06±1,17*	3,32±0,83*
6.	Metionina (Met)	2,24±0,56	0,71±0,21*	0,89±0,25*
7.	Fenilalanina (Fen)	6,10±1,41	6,40±1,29	6,52±1,75
8.	Triptofan (Trp)	2,91±0,29	1,82±0,17*	2,02±0,19*
Aminoacizii semidispensabili				
9.	Histidina (His)	17,19±1,75	5,05±1,09*	6,02±1,40*
10.	Arginina (Arg)	9,83±2,48	5,61±1,35*	5,89±1,42*
Aminoacizii dispensabili				
11.	Ac. aspartic (Asp)	4,60±1,17	7,32±1,62*	5,20±1,33
12.	Asparagina (Asn)	9,67±2,12	10,18±2,30	10,58±2,80
13.	Ac. glutamic (Glu)	21,98±5,64	16,24±4,19*	15,98±4,35*
14.	Glutamina (Gln)	45,14±12,54	26,88±7,12*	18,46±5,03*
15.	Serina (Ser)	11,27±2,41	11,17±2,62	7,49±1,87*
16.	Cisteina (Cis)	1,75±0,38	4,23±1,04*	3,83±1,02*
17.	Glicina (Gli)	17,46±4,80	18,74±4,31	22,06±6,41*
18.	Alanina (Ala)	25,31±4,95	16,54±4,20*	16,87±4,06*
19.	Tirozina (Tir)	6,33±1,37	5,16±1,10*	8,94±2,34*
20.	Prolina (Pro)	17,04±4,81	15,47±3,78	9,78±2,64*

Notă: PC – pneumonie comunitară;

Veridicitatea diferențelor comparativ cu lotul martor: * – $p < 0,05$; ** – $p < 0,01$; *** – $p < 0,001$.

Cercetarea a relevat micșorarea statistic concludentă în serul sangvin al copiilor cu PC a conținutului de aminoacizi indispensabili comparativ cu valorile de referință, cu excepția nivelului

de Fen, care a crescut nesemnificativ statistic (tab. 4.11). S-au atestat scăderea deosebit de mare a nivelului de Liz (de 1,7 ori, $p<0,05$), de valină (de 1,6 ori, $p<0,05$) și de Met (de 3,2 ori, $p<0,05$),

La copii cu PC pe fundal de infecție virală persistentă, de asemenea, s-a constatat diminuarea în serul sangvin a nivelului aminoacizilor indispensabili, modificările fiind distincte ca amploare de cele atestate la copii cu PC. S-au stabilit că conținutul de lizină, treonină, leucină și izoleucină în acest lot a fost mai mic decât la copii martor, cât și comparativ cu cei cu PC. Totodată, concentrația de valină, metionină și triptofan la pacienții acestui lot a fost mai joasă decât în lotul martor, dar mai înaltă decât la copii cu PC. Nivelul de fenilalanină în acest grup de studiu l-a depășit pe cel atestat în celelalte două loturi – martor și PC.

S-a atestat și scăderea conținutului de aminoacizi semiesențiali – histidină și arginină, în serul sangvin al copiilor ambelor loturi de studiu comparativ cu valorile specifice martorului (tab. 4.11). Astfel, conținutul de histidină s-a micșorat la copii cu PC cu 71% ($p<0,05$), iar de arginină cu 43% ($p<0,05$), pe când la copiii cu PC pe fundal de infecție virală persistentă conținutul lor era cu respectiv 65% ($p<0,05$) și 40% ($p<0,05$) mai jos comparativ cu valorile de referință.

Histidina și argina sunt precursorii unor mediatori importanți, sinteza cărora poate fi exacerbată în procesele inflamatorii. Din histidină se produce histamina, iar din arginină – oxidul nitric (NO). Micșorarea nivelului histidinei și argininei în serul copiilor din loturile de studiu ar putea fi o dovadă a consumului lor pentru sinteza mediatorilor respectivi.

Astfel, putem concluziona că PC și PC pe fundal de infecție virală persistentă la copii se caracterizează prin o scădere drastică a conținutului aminoacizilor indispensabili, diminuarea fiind mai pregnantă în cazul PC. Se micșorează și cantitatea de aminoacizi semidispensabili, modificările fiind mai modeste ca amploare.

Fenomenul poate fi determinat de mai mulți factori – alimentația insuficientă și dezechilibrată, dereglări ale absorbției, utilizarea accelerată a acestor aminoacizi indusă de procesul patologic etc. Subsecvent se pot dezvolta dereglări severe ale proceselor dependente de aminoacizii în cauză, cum ar fi sinteza proteinelor și compușilor azotați neproteici biologic activi (hormoni, mediatori etc.).

Diminuarea unor din aminoacizii indispensabili poate releva și utilizarea lor preferențială în sinteza unor mediatori locali ai inflamației (de ex.: triptofan $\rightarrow$ 5-hidroxitriptofan $\rightarrow$ serotonină; histidină $\rightarrow$ histamină; arginină $\rightarrow$ NO). Fenomenele în cauză pot determina evoluția mai gravă a maladiei prin susținerea procesului inflamator și diminuarea capacității de protecție a organismului.

Totodată, micșorarea conținutului de aminoacizi poate fi o dovadă a prevalenței proceselor fazei catabolice a metabolismului proteic, cu amplificarea degradării proteinelor și aminoacizilor.

Pentru evaluarea acestor fenomene s-a apreciat conținutul de amoniac – produs al dezaminării aminoacizilor, și de uree, ce se formează la dezintoxicarea lui în cadrul ciclului ornitinic Krebs-Hanseleit, precum și a intermediarilor ciclului – ornitinei, citrulinei și argininei.

Rezultatele obținute sunt însumate în datele statistice din tabelul 4.12. Investigațiile efectuate au relevat creșterea concludentă statistic a nivelului de amoniac și concomitent micșorarea în serul sangvin al pacienților din ambele loturi a conținutul de uree, ornitină, citrulină și arginină.

Nivelul amoniacului s-a majorat în serul sangvin al copiilor atât cu PC (cu 74%, $p<0,05$), cât și cu PC pe fundal de infecție virală persistentă (cu 89%, $p<0,05$). Nivelul de uree în serul copiilor cu PC a fost cu 31% ($p<0,05$) mai mic comparativ cu valorile identificate la copiii din lotul martor, iar la cei cu PC pe fundal de infecție virală persistentă cu 44% ($p<0,05$).

Tabelul 4.12. Nivelul produșilor finali ai metabolismului aminoacizilor și compușilor implicați în metabolismul lor în serul sangvin al copiilor cu pneumonie comunitară și pneumonie comunitară în asociere cu infecție virală persistentă

Nr.	Compus	Lot martor	Lot PC	PC + inf. virală persistentă
1.	Amoniac	44,50±9,13	77,54±16,42*	84,02±19,85*
2.	Ureea	483,38±79,66	333,34±79,12*	271,81±64,53*
3.	Ornitina	8,57±2,10	7,93±1,85	7,31±1,52
4.	Citrulina	1,96±0,56	1,22±0,33*	0,86±0,23*
5.	Arginina (Arg)	9,83±2,48	5,61±1,35*	5,89±1,42*

Notă: PC – pneumonie comunitară;

Veridicitatea diferențelor comparativ cu lotul martor: * – $p<0,05$; ** – $p<0,01$; *** – $p<0,001$.

Conținutul de ornitină – compusul care inițiază detoxifierea amoniacului în ciclul ureogenetic, nu se schimbă concludent statistic, doar denotă o tendință de diminuare cu 7% ($p>0,05$) la pacienții cu PC și cu 15% ($p>0,05$) la cei cu PC și infecție virală persistentă (tab. 4.12). Totodată, valorile compușilor intermediari ai ciclului Krebs-Hanseleit – citrulinei și argininei, s-a diminuat semnificativ statistic. Astfel, conținutul de citrulină a atins la copiii din lotul cu PC nivelul de 62% ($p<0,05$), iar în cazul PC asociată cu infecția virală persistentă – de 44% ($p<0,05$) din cel de referință specific copiilor lotului martor. Valorile argininei au fost mai jos comparativ cu cele

martor cu 43% ($p<0,05$) la pacienții lotului cu PC și cu 40% ($p<0,05$) la cei cu PC și infecție virală persistentă.

Rezultatele evaluării proceselor de dezintoxicare a produșilor finali ai metabolismului aminoacizilor (amoniac) au relevat dereglări severe ale acestor mecanisme, cu acumularea subsecventă a amoniacului în serul sangvin. Hiperamoniemia poate fi factorul declanșator al afectării neurologice la acești copii datorită acțiunii toxice a amoniacului asupra celulelor sistemului nervos central.

Menținerea la nivel practic normal al ornitinei denotă că dereglările sintezei ureei sunt determinate nu de inaccesibilitatea substratului – amoniacului, sau compusului ce inițiază procesul – ornitinei. Fenomenele atestate ar putea fi determinate de afectarea funcțională a hepatocitelor în condiții de endotoxemie, precum și de dereglarea proceselor reglatorii ale ciclului ureogenetic. Mecanismul cardinal de reglare a vitezei dezintoxicării amoniacului prin sinteza ureei este determinat de acțiunea activatoare a N-acetil-glutamatului asupra ornitincarbamil transferazei. Diminuarea nivelului de acid glutamic atestată în serul sangvin al copiilor din loturile de studiu ar putea fi o dovadă a imposibilității sintezei acestui activator din cauza insuficienței substratului. De asemenea, procesul formării N-acetil-glutamatului poate fi afectat și de depleția argininei – activator al N-acetil-glutamat sintazei, la copiii cu PC și cei cu PC și infecție virală persistentă [228].

Funcții importante în organismul uman dețin tioaminoacizii – metionina, cisteina, și derivații lor. În cercetarea noastră s-a evaluat conținutul de metionină, cisteină, homocisteină, acid cisteinic și taurină în serul sangvin la copiii cu PC și PC pe fundal de infecție virală persistentă în comparație cu copiii din lotul martor (tab.4.13.).

Rezultatele obținute atestă schimbări de diferită orientare a conținutului de tioaminoacizi în serul sangvin al copiilor luați în studiu – nivelul metioninei s-a majorat, iar al cisteinei – s-a micșorat semnificativ statistic (tab. 4.13.).

Studiul a constatat că nivelul de metionină s-a micșorat statistic veridic în serul copiilor din ambele loturi de studiu comparativ cu valorile de referință. La copii lotului cu PC conținutul acestui aminoacid a fost cu 68% ($p<0,05$) mai mică comparativ cu cele identificate la copii din lotul martor, iar în lotul cu PC și infecție virală persistentă – cu 60% ($p<0,05$).

Valorile cisteinei în serul pacienților din loturile de studiu au fost concludent mai mari comparativ cu cele depistate în lotul martor. La copii cu PC conținutul de cisteină a fost de 2,41 ($p<0,05$) ori, iar la cei cu PC și infecție virală persistentă – de 2,19 ($p<0,05$) ori mai mare decât cele de referință.

În aceleși timp, s-a atestat micșorarea conținutului de homocisteină în ambele loturi de cercetare. În lotul cu PC nivelul homocisteinei s-a diminuat cu 13% ($p>0,05$), iar în cel cu PC și infecție virală persistentă – cu 40% ($p<0,05$) comparativ cu cel martor.

Modificările relevate ale conținutului tiocompușilor respectivi posibil demonstrează consumul accelerat al metioninei în procesele de metilare prin intermediul S-adenozilmetioninei și diminuarea utilizării homocisteinei formate pentru regenerarea Met. Fenomenul poate fi determinat de mai mulți factori – scăderea funcționalității enzimelor implicate (metionin sintaza, S-adenozin-homocistein hidrolaza), carența vitaminelor-coenzime necesare pentru aceste reacții (acid folic și vit. B₁₂), etc. [229]. Posibil homocisteina a fost utilizată preponderent în sinteza cisteinei, ce a determinat creșterea concentrației aminoacidului respectiv.

Tabelul 4.13. Nivelul tioaminoacizilor și derivaților lor în serul sangvin al copiilor cu pneumonie comunitară și pneumonie comunitară în asociere cu infecție virală persostentă

Nr	Compus	Lot martor	Lot PC	PC + inf virala persistenta
1.	Metionina (Met)	2,24±0,56	0,71±0,21*	0,89±0,25*
2.	Cisteina (Cis)	1,75±0,38	4,23±1,04*	3,83±1,02*
3.	Homocisteina	0,53±0,12	0,46±0,13	0,32±0,09*
4.	Ac. cisteinsulfonic (ac. cisteic)	0,86±0,22	1,67±0,48*	1,91±0,55*
5.	Taurina	12,12±3,04	12,04±3,01	10,27±2,82

Notă: PC – pneumonie comunitară;

Veridicitatea diferențelor comparativ cu lotul martor: * – $p<0,05$; ** – $p<0,01$; *** – $p<0,001$.

Concomitent s-a înregistrat creșterea conținutului de acid cisteinsulfonic de 1,9 ori ($p<0,05$) la copii cu PC și de 2,2 ori ($p<0,05$) la cei cu PC pe fundal de infecție virală persistentă și menținerea la valori practic normale a celui de taurină la pacienții lotului cu PC și diminuarea neconcludentă statistic la cei cu PC și infecție virală persistentă (tab. 4.13).

Fenomenele respective, pot fi o dovadă a tendinței organismului de a menține la nivel optim conținutul de taurină, necesară pentru mai multe procese esențiale în organism – protecție

antioxidantă, stabilizarea membranelor biologice, osmoreglarea, transmiterea impulsului nervos, dezintoxicarea xenobioticelor, etc. [230]. Taurina este unul din cei 8 agenți conjugați utilizați în faza a II a detoxifierii în ficat la oameni. Luând în considerare întrebuințarea compusului la inactivarea medicamentelor, este certă necesitatea păstrării concentrațiilor optime de taurină pentru a asigura neutralizarea și eliminare a medicamentelor administrate pentru tratamentul pneumoniei.

Cercetarea a inclus și aprecierea modificărilor conținutului derivaților aminoacizilor – acizilor γ -aminobutiric, α -aminoadipic și α -aminobutiric, în serul sangvin al copiilor cu PC și PC în asociere cu infecție virală persistentă. Selectarea acestor compuși s-a bazat pe importanța lor biologică și diagnostică atestată în literatura de specialitate. Datele cercetărilor anterioare relevă valoarea lor diagnostică în disbacterioze, malnutriție, amplificarea catabolismului proteinelor, maladiile hepatice și ale SNC, diabet zaharat, insuficiență poliorganică, stres oxidativ etc. [231,232,233,234,235]

Rezultatele studiului nostru (tab. 4.14) relevă creșterea semnificativă statistic a conținutului de acid γ -aminobutiric cu 44% ($p<0,05$) la copiii cu PC și infecție virală persistentă și o tendință neconcludentă de amplificare la cei cu PC (+12%, $p>0,05$). Luând în considerare diminuarea atestată a nivelului acidului glutamic cu 28% ($p<0,05$) în ambele grupuri de studiu, putem conchide că PC se caracterizează prin dezechilibru între mediatorii excitanți și inhibitori în SNC, ce poate condiționa afectarea funcțiilor nervoase la copiii din studiu.

Tabelul 4.14 Nivelul derivaților aminoacizilor lor în serul sangvin al copiilor cu pneumonie comunitară și pneumonie comunitară în asociere cu infecție virală persistentă

Nr	Compus	Lot martor	Lot PC	PC + inf virală persistentă
	Ac. γ -aminobutiric	0,25 $\pm$ 0,06	0,28 $\pm$ 0,08	0,36 $\pm$ 0,10*
	Ac. α -aminoadipic	0,40 $\pm$ 0,10	0,59 $\pm$ 0,16*	0,33 $\pm$ 0,08*
	Ac. α -aminobutiric	0,99 $\pm$ 0,19	1,54 $\pm$ 0,41*	0,72 $\pm$ 0,20*

Notă: PC – pneumonie comunitară;

Veridicitatea diferențelor comparativ cu lotul martor: * – $p<0,05$; ** – $p<0,01$; *** – $p<0,001$.

Creșterea γ -aminobutiraturului poate fi o dovadă și a disbiozei intestinale, precum și majorarea α -aminoadipatului cu 48% ($p<0,05$) la copii cu PC, dat fiind capacitatea bacteriilor intestinale și a fungilor de a produce acești compuși, care se pot absorbi în circulația sangvină. Poate contribui la modificările conținutului de acid α -aminoadipic carența vitaminică, metabolizarea lui necesitând

prezența coenzimelor derivatelor vitaminelor B₁ și B₆. Ca dovadă de amploare a proceselor inflamatorii, în pneumonia comunitară și în asociere cu recurențele respiratorii, infecția virală persistentă, este determinarea indicilor Fisher, C și P.

La copiii din lotul de studiu cu pneumonie comunitară indexul Fisher este schimbat cu 28,1%, dar neveridic. Hepatita toxică este diagnosticată la cei cu pneumonie comunitară și recurențe respiratorii la 16,12% din pacienți. Datele de literatură confirmă [127] că pneumonia comunitară severă e însoțită de diminuarea funcției de sinteză a proteinelor în ficat. Indicele C în pneumonia comunitară la copiii cu recurențe respiratorii și infecție virală persistentă din studiu este foarte crescut – de 3,6 ori, ce confirmă prezența procesului inflamator masiv.

În grupul de studiu la copiii cu pneumonie comunitară indicele P este modificat la 20,4% din copii dar fără veridicitate. Pneumonia comunitară la ei fiind însoțită cu dispancreatism – la 3,22% din copii și dischinezia căilor biliare diagnosticată la 6,45% din copii.

Acest indice nu depinde de etiologia afecțiunii, asupra lui nu influențează dieta, mărimea lui depinde doar de cantitatea aminoacizilor eliminați de către ficat din ser, fapt echivalent cu afectarea ficatului. Cu adevărat indicele Fisher la copiii cu îmbolnăviri frecvente din studiul nostru este scăzut considerabil (de 1,8 ori), ce pe deplin corelează cu datele din literatură [20, 127, 237], care argumentează afectarea hepatică în infecțiile herpetice. În grupul nostru de copii hepatita toxică e diagnosticată la 64,15% din copiii cu pneumonie comunitară și infecție herpetică în faza acută și la 84,09% la copiii în faza latentă a infecției virale persistente.

Stările septice, sunt însoțite de intoxicația care se apreciază cu ajutorul indicelui C. În cazurile septice acest indice crește (e mai mare de 4,0 ori). Coeficientul C este un indice nespecific care arată prezența în organism a proceselor inflamatorii [127]. Prezența crescută a acestui coeficient la copiii cu îmbolnăviri frecvente în absența clinică a afecțiunilor acute, *confirmă existența inflamației permanente și masive reflectate în tabelul 4.15.*

Tabelul 4.15. Indicatorii clinici din serul sanguin a copiilor grupului de control și cercetare

<i>Aminoacizi</i>	<i>Grupul de control</i>	<i>Pacienților ambulatori cu infecție virală persistentă</i>	<i>Pacienților cu pneumonie comunitară</i>
Index Fisher	2,91±0,19	1,66±0,29 *	2,09±0,51 ♦
Index C	2,82±0,70	7,58±2,01 *	10,07±2,15 * ♦
Index P	1,83±0,57	1,05±0,28 *	1,45±0,47 ♦
tirozina / fenilalanina	1,04±0,12	1,46±0,51 *	0,82±0,13 * ♦
Inhibitori / excitatori	1,01±0,10	1,43±0,29 *	1,24±0,24 ♦
Esențiali / neesențiali	0,76±0,14	0,58±0,06 *	0,53±0,06 *

* - indicele veridității în grupul de control și cele de cercetare ($P \leq 0,05$);

♦ - indicele veridității dintre grupele de cercetare ($P \leq 0,05$).

Coeficientul P caracterizează *starea funcțională a glandei pancreatice* [127], este veridic scăzut comparativ cu grupul de referință de 1,7 ori. Aceasta explică o diminuare a funcției pancreatice, posibil în urma acțiunii toxice a metaboliților din focarele inflamatorii persistente și cronice. Dispancreatinismul la copiii din studiu este prezent în 12,9% și 18,18% respectiv la cei cu infecției virale persistente în acutizare și în faza latentă. Dischinezia căilor biliare este prezentă în grupul de copii cu infecție herpetică în faza acută la 16,12% și la cei cu faza latentă a infecției viral - persistente în 16,12%.

Aminoacizii liberi serici esențiali nu se pot sintetiza în organismul uman și pentru susținerea vitalității obligatoriu este nevoie de un aport exterior. La deficiența acestora sau în cazul lipsei în alimentație chiar și a unui aminoacid esențial este imposibilă sinteza de proteine și a altor compuși biologic importanți. Necesitatea în aminoacizii esențiali crește în perioada de creștere intensivă a organismului, în procesele toxice, la creșterea degradării proteice. Nivelul aminoacizii liberi serici neesențiali la copiii cu îmbolnăviri frecvente a fost scăzut de 1,4 ori, pe când aminoacizii esențiali – de 1,7 ori. S-a calculat coeficientul de raport între aminoacizii liberi serici esențiali față de cei neesențiali. La copiii din grupul cu pneumonie comunitară acest raport constituie $0,75 \pm 0,14$, la cei cu pneumonie comunitară și recurențe respiratorii de $0,58 \pm 0,06$, deci mai scăzut de 1,3 ori. Aceasta dovedește, că aminoacizii esențiali *sunt la valori limită* în condițiile patologiei recurente și cronice asociate cu pneumonie comunitară.

Importanța indexului Fisher, a coeficientului P și raportul dintre aminoacizi liberi serici inhibitori/excitanți la copiii cu pneumonie comunitară și recurențe respiratorii comparativ cu cei cu pneumonie comunitară se înrăutățește ce reprezintă probabil reflecția evoluției dereglărilor funcționale ale ficatului, sistemului gastrointestinal.

4.6 Concluzii capitolul 4: 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.

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

5.1. Particularitățile clinico-imunologice ale pneumoniilor comunitare la copii

În studiul de cercetare a particularităților clinico-imunologice au fost formate trei loturi. Primul lot - copii cu pneumonie comunitară cu anticorpii anti-citomegalovirus IgM pozitivi, lotul doi copii cu pneumonie comunitară cu anticorpii anti-citomegalovirus IgG pozitivi și în lotul-martor copii cu pneumonie comunitară cu anticorpii negativi (anti-citomegalovirus IgM și anticorpii anti-citomegalovirus IgG). S-a efectuat inițial expertiza cartelelor de ambulatoriu (forma 112/u) referitor la morbiditatea generală și respiratorie, cu analiza minuțioasă a tratamentului ambulatoriu al pneumoniilor comunitare suportate anterior, cât și analiza comparativă a tratamentului spitalicesc al pneumoniei comunitare la momentul studiului.

Pneumonia comunitară și în asociere cu infecția virală persistentă a corelat cu unii factori de risc prepartum și postpartum, care sunt relați în figura 5.1 . Sarcina patologică a fost determinată în toate loturile de cercetare. Cota sarcinii patologice în I lot de studiu la copii cu pneumonie comunitară în asociere cu infecția virală persistentă în acutizare s-a determinat la cele mai înalte cote ($58,06 \pm 2,63\%$, $p < 0,05$) și la pacienții din lotul doi cu pneumonie comunitară asociată cu infecție virală persistentă în remisie acest factor s-a remarcat în $40,9 \pm 2,6\%$, ($p < 0,001$), pe când în lotul de control la copii numai cu pneumonie comunitară și în absența infecției virale persistente sarcina patologică a fost la doar $\frac{1}{4}$ din mamele copiilor. După eminența de avort din timpul sarcinii în I și al II-a lot de cercetare acest factor de risc este de o potrivă (I lot- $45,16 \pm 3,4\%$, ($p < 0,05$) și II lot- $40,9 \pm 2,1\%$, ($p < 0,05$)), dar în lotul martor numai 10% din cazuri.

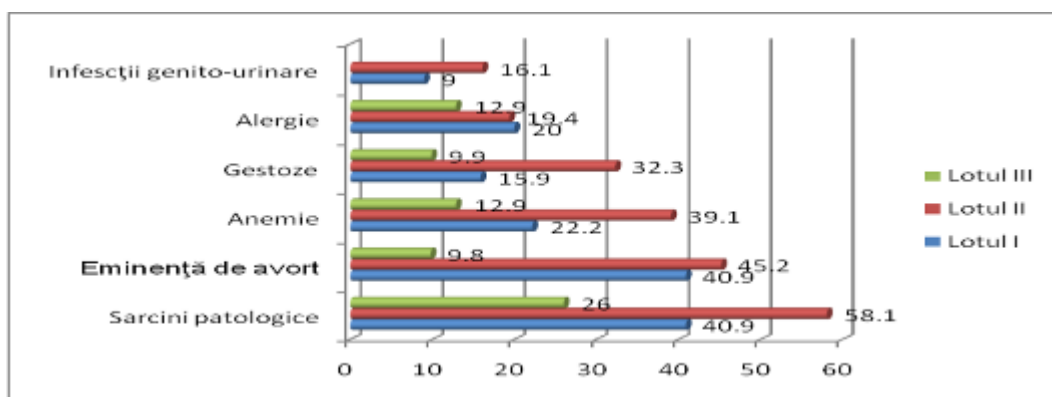


Fig. 5.1. Structura factorilor de risc prenatali în pneumonia comunitară

Notă: $p < 0,05$

Gestoza în sarcină a fost prezentă în toate loturile de cercetare cu dominarea I lot de cercetare $32,25 \pm 2,8\%$, ($p < 0,05$), o incidență de 2 ori mai mică a fost în lotul doi ($15,9 \pm 2,6\%$, $p < 0,005$) și neînsemnată în lotul de control. Anamneza alergologică agravată în sarcină a fost constatată la fel în toate loturile. În lotul doi incidență fiind la cele mai înalte cote de peste $20 \pm 1,2\%$, ($p < 0,05$), în primul lot și cel martor se remarcă o scădere comparativă a cazurilor alergice (I lot- $19,35 \pm 0,8$, III-a lot - $12,9 \pm 1,6\%$, $p < 0,05$). Infecțiile acute genito-urinare sunt depistate doar în loturile de cercetare cu pneumonie comunitară în asociere cu infecția virală persistentă cu incidența crescută similară ($16,12 \pm 1,6\%$, $p < 0,01$).

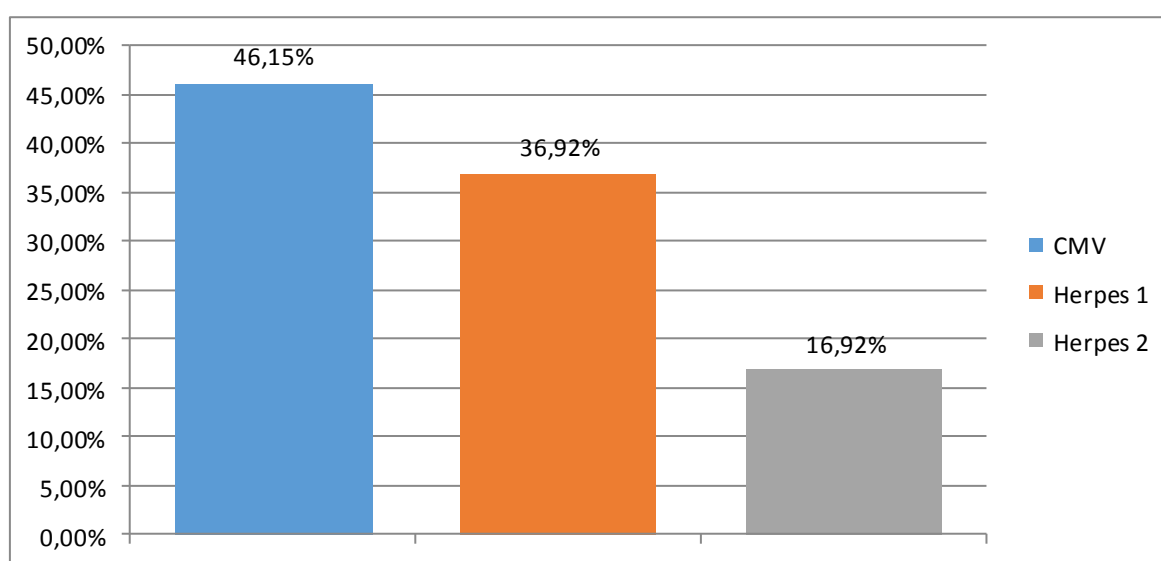


Fig. 5.2. Diversitatea anamnezei virale persistente familiale din studiu (%).

Notă: $p < 0,05$

În figura 5.2 este relevată incidența infecției virale persistente herpetice în anamneză familială, astfel se constată 61,3% din cazuri cu infecție virală persistentă pozitivă: dintre care la cotele cele mai înalte fiind infecția cu citomegalovirus care constituie $46,15 \pm 1,8\%$, ($p < 0,05$), incidența cu herpes simplex de tip 1 s-a înregistrat la $36,92 \pm 1,5\%$, ($p < 0,05$) și herpes simplex de tip 2 la $16,92 \pm 1,4\%$, ($p < 0,05$). Deci, la copii cu pneumonie comunitară în anamneza familială infecția virală persistentă este prezentă în toate grupele de studiu fiind un factor de risc infecțios foarte răspândit cu impact morbid.

Deci, în loturile cu pneumonie comunitară și infecție virală persistentă seropozitivă, sarcină patologică, factorii de risc prepartum fiind determinați prin eminență de avort în ½ cazuri, anemie și gestoza s-a observat la mai mult de 1/3 din cazuri și aproximativ 20% din cazuri au suportat afecțiuni alergice, toți acești factori de risc fiind determinați de o veridicitate înaltă. Anamneza herpetică agravată din grupurile I și II de studiu, deținând cota cea mai înaltă cu infecția citomegalovirală $46,15 \pm 1,8\%$ ($p < 0,05$), ceea ce denotă posibila transmitere a infecției pe verticală.

În baza antecedentelor patologice suportate de copiii din cele trei grupe de studiu (figura 5.3) s-a observat, că sistemul respirator a fost afectat cel mai mult. Pneumonii congenitale s-au depistat la peste 1/3 de pacienți din lotul II; lotul I în $19,35 \pm 2,5\%$, ($p < 0,05$), pe când în cel de control au fost constatate doar 2 cazuri (6,45%).

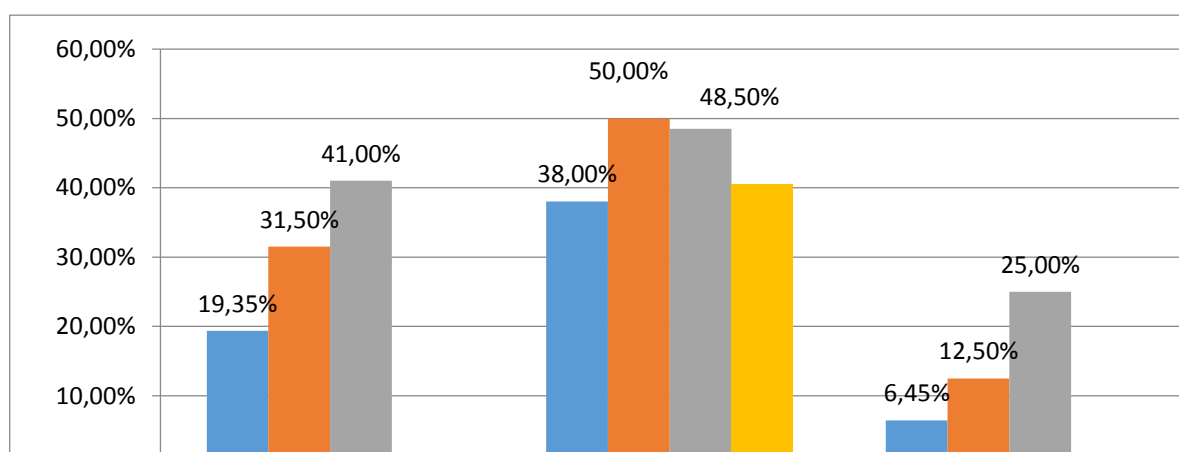


Fig. 5.3. Varietatea morbidității sistemului respirator în anamneza copiilor cu pneumonie comunitară (%).

Notă: $p < 0,05$

Pneumonii dobândite au suportat ½ din copiii lotului II de cercetare, se atestă la 1/3 din lotul I și aproape 10% în lotul de control. Bronșitele obstructive sunt determinate în toate loturile de cercetare, dar predomină în loturile cu anamneza eredocolaterală alergologică agravată și infecție virală persistentă acută sau latentă care are rol de sensibilizare major.

Se afirmă, că infecția virală persistentă este una din cauzele suportării de către copii a infecțiilor respiratorii recurente ceea ce s-a demonstrat și în studiul nostru de cercetare (figura 5.3): copii din loturile I și II dețin cote mari de infecții respiratorii recurente (II lot- $40,9 \pm 4,3\%$, ($p < 0,05$), și I lot- $22,58 \pm 3,8\%$, $p < 0,005$), care sunt absente în lotul copiilor numai cu pneumonie comunitară și absența infecției virale persistente.

Tabelul 5.1. Structura comorbidităților la copiii cu pneumonie comunitară asociată cu infecție virală persistentă cu citomegalovirus (%)

	Lot Maladiile	I lot	II lot	III lot	p
1.	Pneumonia congenitală	19,35%	38,63%	6,45%	<0,05
2.	Pneumonie solitară	12,9%	13,63%	9,67%	<0,05
	2 ori	12,9%	27,27%	3,22%	<0,05
	3 ori și m/m	6,45%	9,09%		<0,05
3.	Bronșite obstructive 1 dată	12,9%	13,63%	16,12%	<0,05
	2 ori	12,9%	15,9%	3,22%	<0,05
	3 ori și mai mult	16,12%	18,18%		<0,05
4.	Infecții respiratorii recurente (≥6 ori)	22,58%	40,9%		<0,05
5.	Manifestări alergice	25,8%	18,18%	32,25%	<0,01
6.	Afecțiuni digestive	22,58%	22,72%		<0,05
	Icter prelungit	16,12%	15,9%		<0,05
	Disbioză intestinală	6,45%	6,81		<0,01
7.	Afectarea sistemului nervos central	12,9%	25%	6,45%	<0,05
8.	Timomegalia	9,67%	13,6%		<0,05

Rata comorbidităților în grupele de comparație este diversă și mai ridicată în cele cu pneumonie comunitară în asociere cu infecția virală persistentă și semnificativ mai redusă în grupul martor la copii numai cu pneumonie comunitară. Afectarea respiratorie se apreciază ca dominantă în toate loturile de cercetare. Au suportat pneumonii comunitare solitar în I lot - $12,9 \pm 0,8\%$, ($p < 0,05$), în lotul II - $13,63 \pm 1,2\%$, ($p < 0,05$) și comparativ cu al III-a lot cu doar 9,67% pneumonii comunitare. Pneumoniile repetate sunt de 2,3 ori ($p < 0,05$) mai frecvente în grupul cu pneumonie comunitară și infecție virală latentă față de grupul cu pneumonie comunitară și faza acută a infecției virale persistente. Dacă comparăm frecvența pneumoniilor repetate dintre lotul cu pneumonie comunitară (lotul martor) cu lotul II de studiu – avem o creștere de 9 ori ($p < 0,05$) și față de lotul I de 3 ori ($p < 0,05$). Deci cu cât „încărcătura”, infecțioasă este mai diversă crește proporțional

frecvența respiratorie repetată - în lotul II avem o creștere de 1,8 ori față de lotul I. Afecțiunile respiratorii repetate sunt absente în martor. În baza datelor stabilite din tabelul 5.1, se poate determina, că copiii ce suportă infecție virală persistentă în formă acută sau latentă prezintă un tablou clinic polimorf cu afectare poliorganică: afectarea sistemului respirator chiar din perioada precoce, a sistemului digestiv manifestată prin icter prelungit ($16,12 \pm 1,5\%$, ($p < 0,05$)), dismicrobism intestinal ($6,81 \pm 1,2\%$, ($p < 0,01$)), afectarea sistemului nervos central de diferit grad ($25 \pm 2,45\%$, $p < 0,05$). Tot în aceste grupe se mai observă într-un procentaj semnificativ prezența manifestărilor alergice ($25,8 \pm 2,3\%$, $p < 0,01$) și timomegalia ($13,6 \pm 1,4\%$, $p < 0,05$) fapt ce confirmă ideea creșterii sensibilizării și tensionării imune la acești copii comparativ cu grupul martor.

În aceeași ordine de idei, rezumă că factorii pre- și postpartum, prezența infecției virale persistente acute sau latente la copii, anamneza eredocolaterală herpetică familială pozitivă, timomegalia permite dezvoltarea unui dezechilibru imun în urma cărui fapt crește morbiditatea respiratorie și prin pneumonii comunitare.

În baza anamnezei complicate obstetricale (eminență de avort, anemii și gestoze, infecții acute, manifestări alergice), anamnezei compromise a sugarului (pneumonii congenitale, afectarea sistemului neurologic, icter prelungit, disbioză intestinală, manifestări alergice), anamnezei vieții agravată a copilului - cu infecții respiratorii recurente, bronșite obstructive, pneumonii frecvente în asociere cu infecția virală persistentă acută sau latentă, considerăm toate aceste criterii ca markeri clinici în determinarea copilului cu risc pediatric care necesită investigații suplimentare și în primul rând determinarea statutului imun.

La examinarea pacienților din studiu s-a determinat că copii cu stare gravă la internare au fost $25,21 \pm 1,6\%$.

Se remarcă în figura 5.4 ponderea crescută a pacienților cu starea gravă îndeosebi în I ($35,48\%$) și în lotul II de cercetare ($27,27\%$) comparativ cu lotul I unde cazurile grave sunt la cote mici ($12,90\%$). Comparativ cu lotul martor în lotul I cazurile grave sunt de 2,7 ori mai crescute și în lotul II de 2,1 ori.

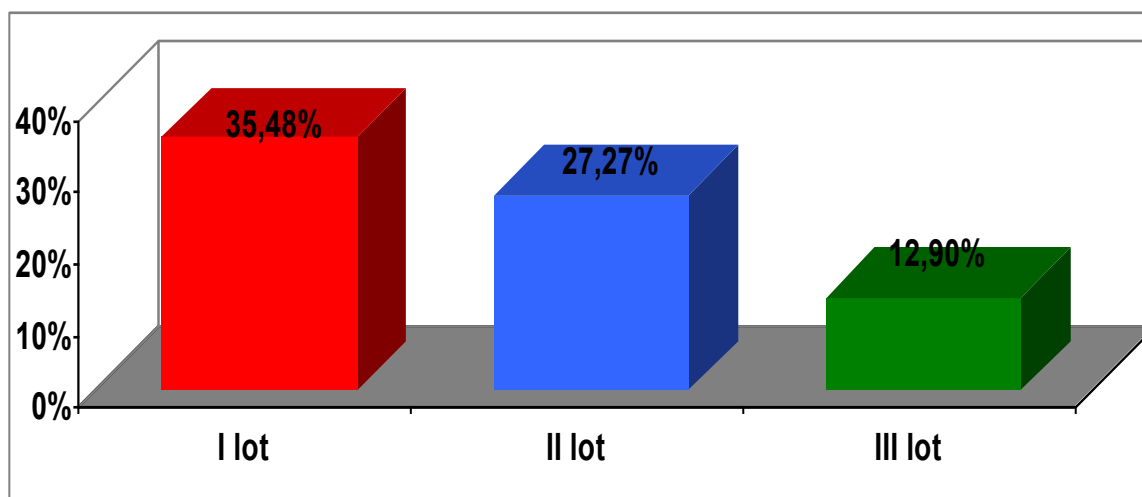


Fig. 5.4. Ponderea copiilor cu stare generală gravă în loturile de studiu (%).

Notă: $p < 0,001$

*Semnificația statistică dintre lotul I și lotul II cu lotul III.

Cauzele principale ale evoluției severe ale pneumoniei comunitare la copii din studiu sunt adresarea tardivă la medic (figura 5.5), prezența maladiilor concomitente (tabelul 5.1) și nu în ultimul rând, asocierea la procesul patologic a infecției viarale persistente acute sau latente, care prin mecanismele sale fiziopatologice suprimă reacția de răspuns imun agravând starea generală a copilului.

Conform istoricului bolii s-a constatat debut trenant al maladiei în 29,03% în I lot de studiu și 27,27% în lotul II, cu o marjă de mai puțin de 10% în grupul martor. Severitatea maladiei este direct proporțională cu adresarea la medic și inițierea unui tratament oportun. În studiul efectuat s-a evaluat durata debutului maladiei până la internare reprezentat în figura 5.5.

Din cele expuse se denotă, că s-au adresat în prima săptămână a maladiei până la 41,93% din copii lotului de control, care au prezentat și un debut al maladiei de scurtă durată, pe când în celelalte grupe doar ¼ din cazuri au avut adresări până la 7 zile de la debut. Durata de debut al bolii până la spitalizare până la 2 săptămâni ocupă aproximativ aceeași cotă la toate loturile, pe când adresarea până la 1 lună se observă în 19,35% în I lot cu o micșorare în celelalte loturi II, III. S-au spitalizat peste 1 lună de la debutul bolii 1/3 copii din I lot și peste ¼ din grupul II, dar în lotul de control până la 12,9%. Deci, peste 1/3 din cazuri din primele două loturi au risc pediatric crescut, spitalizări tardive cu tratamente anticipate prespitalicești și ineficiente.

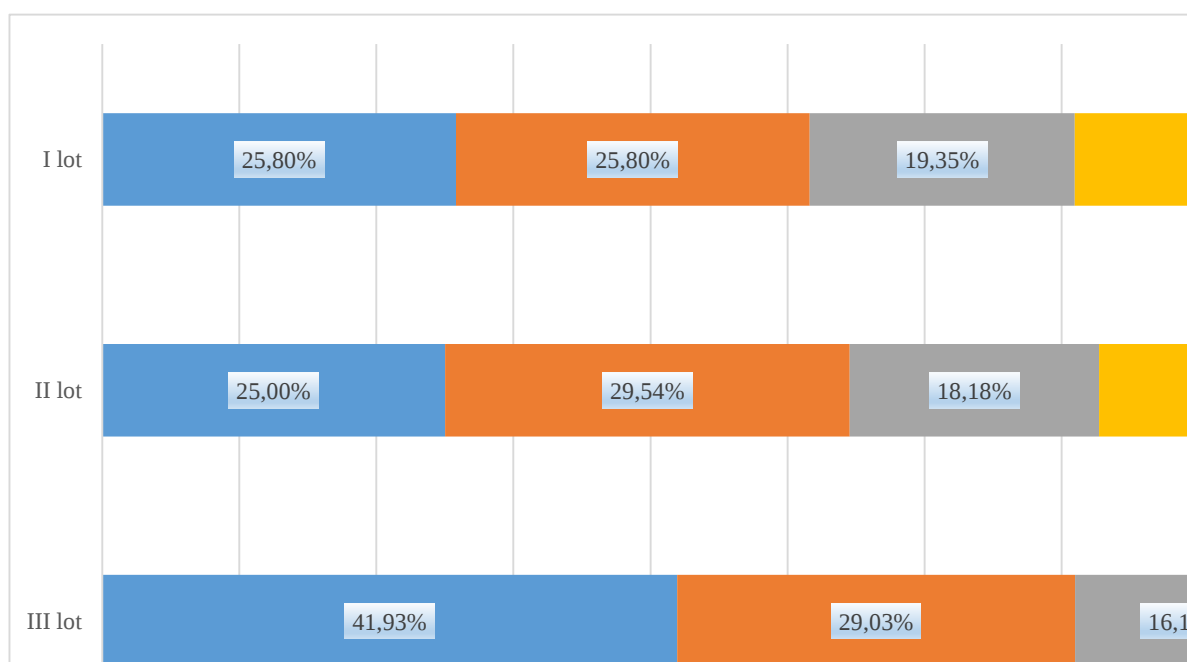


Fig. 5.5. Durata prespitalicească a debutului și tratamentului pneumoniei comunitare la copii din studiu (%).

Dintre pacienții care au fost în studiu au urmat tratament prespitalicesc în majoritatea cazurilor. În cazul primelor două loturi rata tratamentului prespitalicesc este de până la 2/3 din cazuri, dar în grupul III de copii cu pneumonie comunitară în absența infecției virale persistente rata tratamentelor anticipate spitalizării sunt până la o treime posibil aceasta se explică prin rata mai mică a comorbidităților, absența infecției virale persistente la copii și cote mici de anamneză familială pozitivă ale infecțiilor virale persistente .

Tratament antibacterian prespitalicesc a fost administrat la copii din toate loturile de cercetare, dar cu prevalența marcată la copii cu pneumonie comunitară și infecție virală persistentă în acutizare (I lot- 70,96%), cât și la cei cu pneumonie comunitară asociată cu infecția virală persistentă latentă (63,63%) (figura 5.6).

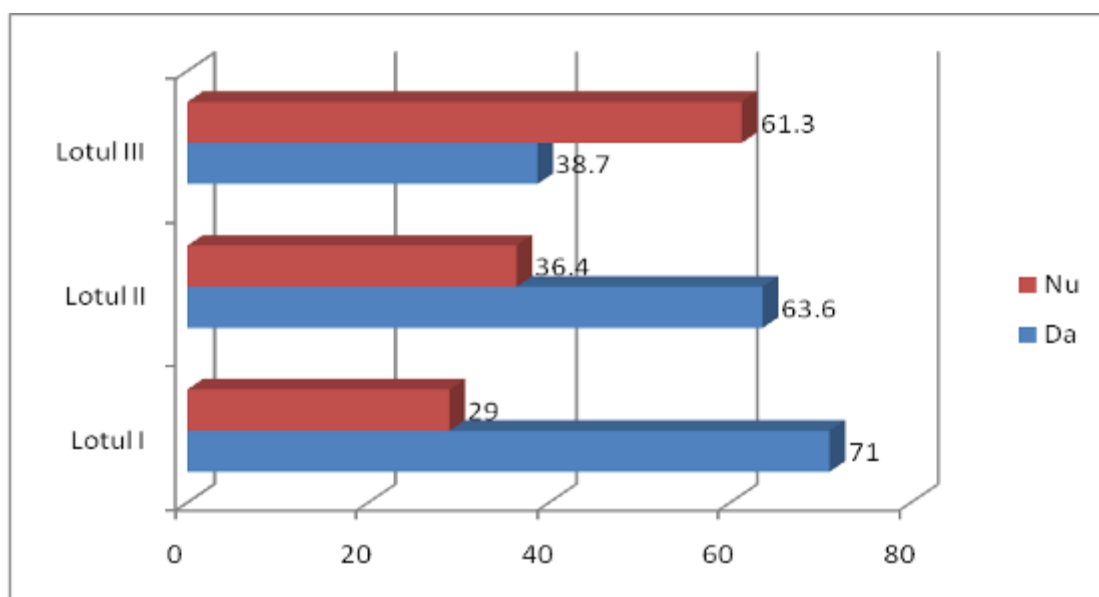


Fig. 5.6. Administrarea tratamentului antibacterian până la spitalizare la copii din loturile de cercetare (%).

Notă: $p < 0,001$

*Semnificația statistică în fiecare lot

** Semnificația statistică dintre loturile I și II cu lotul III

În majoritatea cazurilor (Figura 5.7) de la 22,58% (lotul III) până la 58,06% (lotul I) în baza anamnezei am remarcat tratament prespitalicesc cu un antibiotic și au primit 2 și mai multe preparate antimicrobiene de la 12,9% (loturile I și III) până la 20,45% în lotul II.

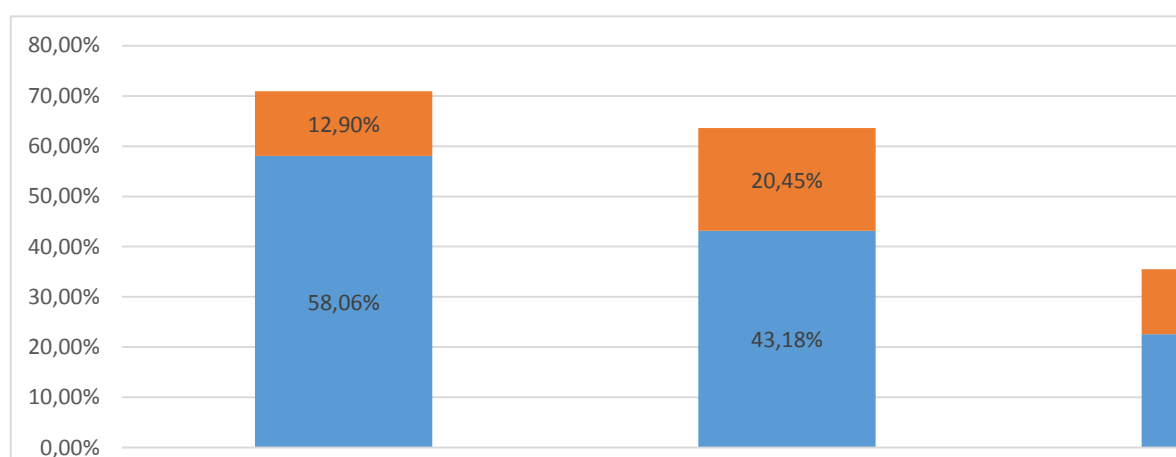


Fig. 5.7. Particularitățile tratamentului antibacterian prespitalicesc în grupele de studiu după anamneză.

La examinarea structurii spectrului antibacterian în tratamentului prespitalicesc în pneumonia comunitară din grupul I și II au fost utilizate preparatele din grupul penicilinelor la 30% și până la 10% în grupul III. Alarmant este că în pneumonia comunitară din lotul de control (figura 5.8) au fost administrate cele mai multe cefalosporine de generația III și I (respectiv în peste 30% și 12% de cazuri). Este important, că la copiii cu pneumonie comunitară și infecția citomegalovirală au fost administrate în procentaj mai mare medicația din grupul penicilinelor (35,48%) dintre care formele medicamentoase *per os* s-au administrat la 72% din copii comparativ cu grupul de control. Se realizează un paradox cu cât riscul pediatric este mai jos cu atât mai frecvent se recurge în tratamentul cu preparate din grupul cefalosporinelor de generația I și III.

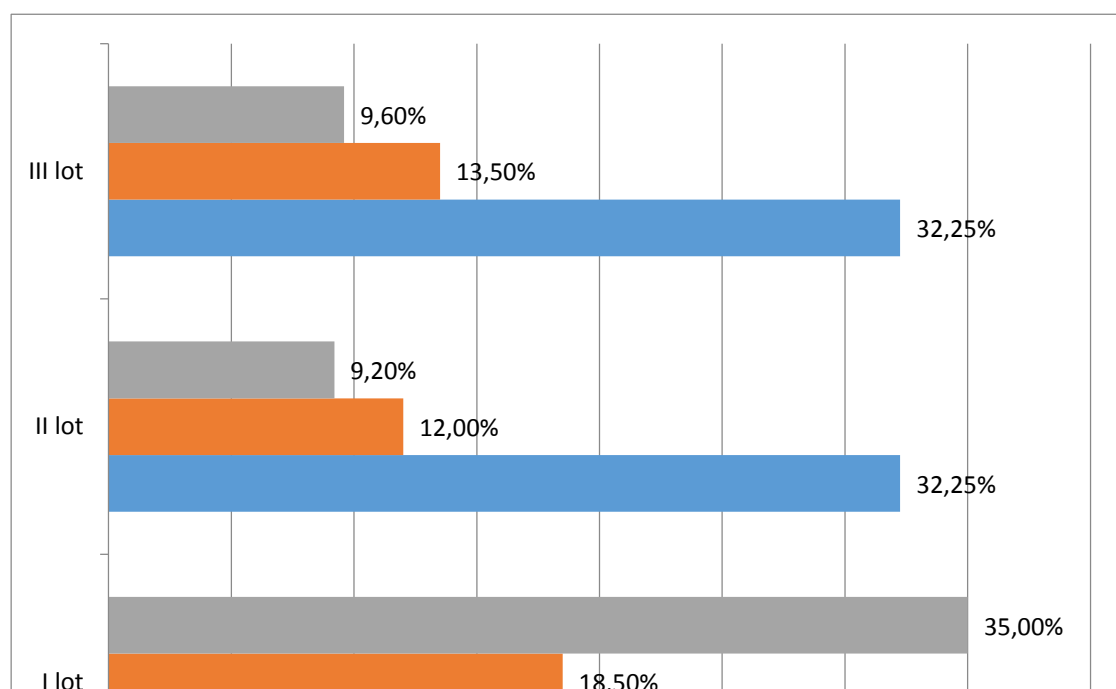


Fig. 5.8. Grupele preparatelor antimicrobiene și rata lor în tratamentul prespitalicesc al pneumoniilor comunitare din studiu (%).

Cefalosporinele de generația III au o frecvență înaltă (25% și respectiv 32% în loturile I și II) în administrarea prespitalicească (figura 5.8), dar spre deosebire de celelalte loturi în lotul I copii au primit aproape 20% , cefalosporine de generația I au marja intramusculară la 66,6% copii, la

ceilalți în formă de suspensie. Pe când cefalosporinele de generația III au fost indicate la $\frac{1}{4}$ din pacienți, în formă atât enterală, (12,5%), cât și parenterală.

În lotul II de cercetare s-a observat că cefalosporinele sunt indicate într-o pondere mai mare față de grupul precedent. Frecvența administrării cefalosporinelor de generația I scade în raport invers proporțional cu cele de generația III, administrate doar sub formă parenterală. Pe când în lotul control cu anamneză alergologică pozitivă, cu vârsta medie pe grup de $15,4 \pm 4,58$ luni se constată, că s-a indicat preponderent preparatele din grupul cefalosporinelor în temei cele de generația III (32,25%) cu administrare intramusculară (figura 5.9).

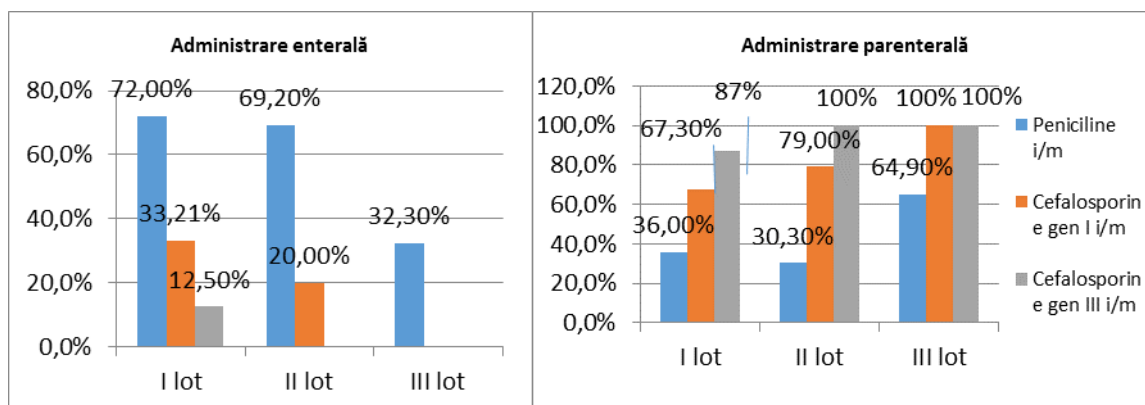


Fig. 5.9. Modul de administrare al tratamentului antibacterian la copii cu pneumonie comunitară (%).

În baza datelor noastre putem deduce că tratament antibacterian maximal a fost indicat copiilor cu pneumonie comunitară asociată cu infecția citomegalovirală (70,96%), s-a inițiat tratamentul empiric, în baza manifestărilor clinice. Deoarece la acești copii gravitatea patologiei nu se manifestă clinic de la debut, mascându-se sub forma de infecții respiratorii acute de evoluție ușoară, cu semne fizicale sărace, la acești copii s-a indicat cel mai frecvent preparatele în forma enterală din grupul penicinelor.

Deoarece infecția are caracter oscilant, s-a observat că tot în aceste grupe de pacienți care suportă pneumonie comunitară asociată cu infecție citomegalovirotică a fost administrat mai mult de 2 preparate antibacteriene.

Copiii ce au fost cu anamneză patologică și IgG CMV, au avut pneumonie comunitară mai severă decât al celor din alte grupe de cercetare la care s-a indicat tratament antibacterian asociat cu 2 și mai multe preparate antibacteriene. Inițiind tratamentul cu preparate din grupul penicinelor la

mare parte din copii, urmând cu cefalosporinele admisnitate parenteral. Pe când copiii din lotul control au prezentat un tablou clinic mai manifest ceea ce a determinat inițierea unui tratament prespitalicesc mai energic.

În conformitate cu acuzele la internare tusea a fost prezentă în 100% cazuri în toate loturile de cercetare, dar caracteristica și specificul ei diferă. La evaluarea tusei după grupele de studiu se observă (figura. 5.10), că predomină tuse umedă în loturile II (52,27%), III (45,16%), pe când cea seacă, uscată (61,29%) și spastică (45,16%) are incidența maximală în I lot de cercetare. Tusea nocturnă predomină față de cea diurnă în toate loturile de cercetare, dar prevalează în I și al II-a lot de cercetare cu o incidență de 58,06% și 47,72%.

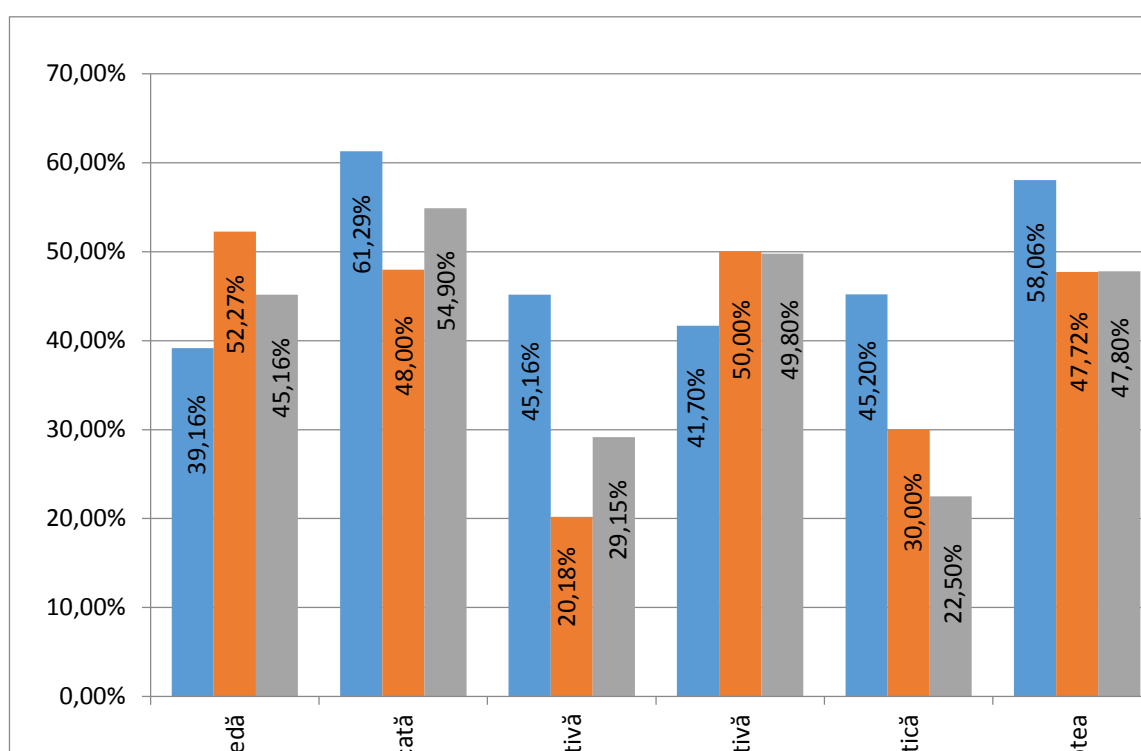


Fig. 5.10. Caracteristica tusei la copiii cu pneumonie comunitară (%).

Acuze la tuse greu productivă au fost determinate în unele loturi de cercetare, dar cota cea mai înaltă – 50% o deține lotul II și I, (drupele de studiu în asociere cu infecția virală persistentă) ceea ce s-ar putea explica prin faptul că citomegalovirusul are tropism sporit către celulele epiteliale glandulare, cu creșterea vâscozității secretului. Tusea în pneumoniile cu CMV sunt preponderent uscate, în accese, greu productive chiar până la vome. Dispneea a fost prezentă în 87,09% cazuri cu predominarea dispneei de tip inspirator care exprimă severitatea procesului și este parte a

manifestării clinice a insuficienței respiratorii. Stridorului în studiu are incidența la 74,4% și completează criteriile de severitate ale pneumoniei comunitare la copii.

În acuzele prezentate s-au observat (figura 5.11) semne de intoxicație generală mai pronunțate în lotul I cu pneumonie comunitară și infecție virală persistentă în acutizare. Afectarea sistemului nervos central a fost depistată în toate loturile, dar la copiii diagnosticați cu CMV seropozitiv, fiind de peste 90% caracterizat prin stare agitată în 70,96%, și în 19,35% ca flasc. Dereglările digestive sunt prezente diferit. Refuzul alimentar și inapetența au fost determinate la peste 80% copii, voma a fost prezentă în 22,58%. Febră au prezentat la toți pacienți cu valorile medii de $38,5 \pm 1,2^\circ\text{C}$.

În lotul II de studiu cu pneumonie comunitară și infecția virală persistentă latentă semnele de intoxicație au fost diverse, de amploare, caracterizate prin afectarea sistemului nervos central la 61,36% manifestată prin agitație la 52,27%. Inapetența și refuzul alimentar a fost determinat la 43,18%, pe când voma s-au constatat la un număr mai mic de copii (11,3%), comparativ cu I lot, peste 40% de copii au suportat febră la valorile medii de $38,0 \pm 1,3^\circ\text{C}$, subfebrilitate au prezentat 4,54%. Dispneea s-a observat la $\frac{1}{2}$ din pacienți, stridorul remarcându-se la $\frac{1}{3}$ din copii.

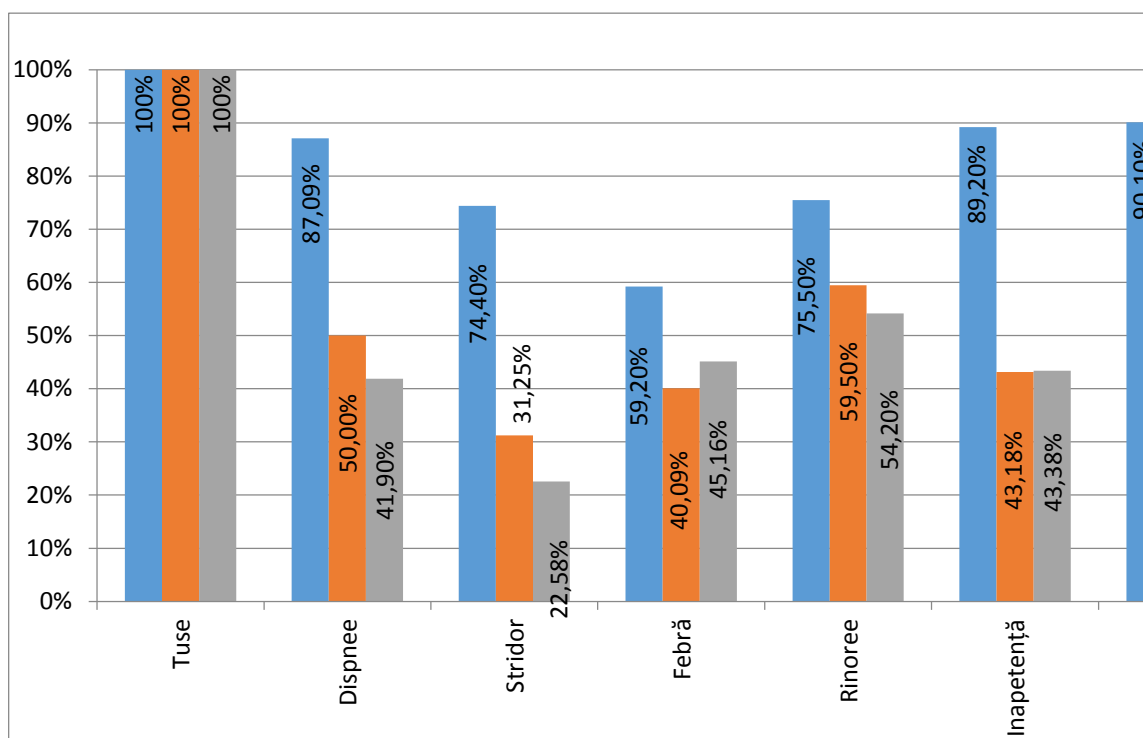


Fig. 5.11. Varietatea acuzelor la internare în pneumonia comunitară (%).

În lotul de control s-a observat afectarea stării generale cu implicarea sistemului nervos la 58,06%. Inapetență au acuzat la 48,38% din copii, pe când voma nu s-au constatat. Febră au suportat 45,16% cu valorile $38,2 \pm 0,5^{\circ}\text{C}$. Dispneea a fost apreciată la 41,9% preponderent de tip expirator, dar stridor s-a constatat la 22,58% copii. Pneumonia comunitară în absența asocierii virale se manifestă la forme clinice moderate cu implicări poliorganice modeste.

Luând în considerare acuzele prezentate la internare se poate de concluzionat că la copiii care suportă pneumonie comunitară asociată cu infecția virală persistentă (citomegalovirală) în faza acută (prezența anticorpilor anti-CMV IgM pozitivi) este mai pronunțat sindromul toxic manifestat prin afectarea SNC, inapetență, febră. În lotul II de cercetare afectarea sistemului nervos de asemenea este la cote mari depistându-se la peste 60% din copii, pe când în lotul cu pneumonie comunitară asociată cu infecție virală persistentă latentă (serologic CMV negativ) starea toxică este prezentă într-o manieră mai legeră.

Conform examenului obiectiv s-a observat la pacienții din toate loturile persistă paliditatea tegumentelor (figura 5.12), dar desenul marmorat a fost depistat doar la copiii din loturile I și II cu aproximativ la aceeași cotă (până în 10%).

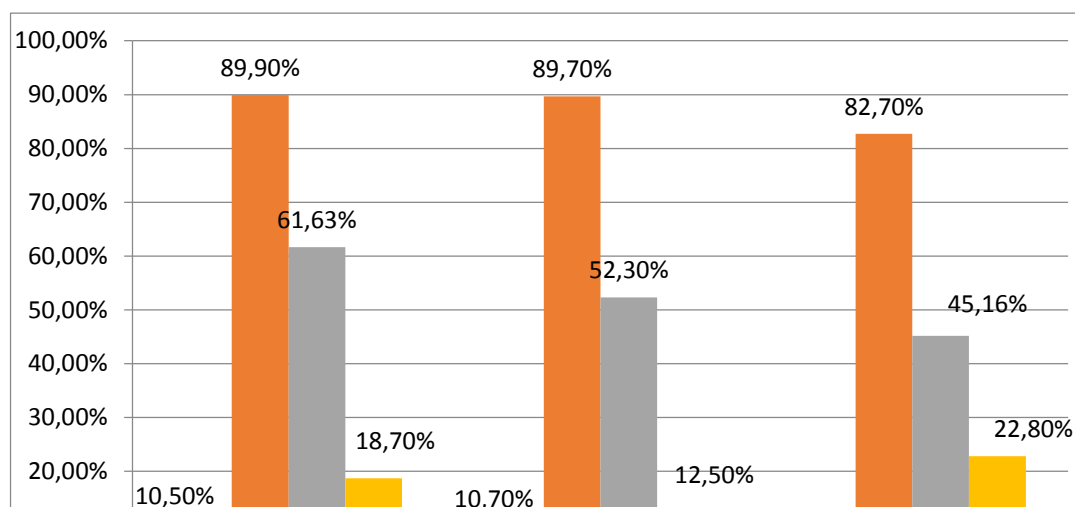


Fig. 5.12. Diversitatea modificărilor tegumentare în pneumonia comunitară (%).

Conform criteriilor de apreciere a standardelor internaționale a gravității pneumoniei comunitare s-a determinat, că pacienții din I lot au evoluția pneumoniei comunitare mult mai severă, cu manifestarea semnelor clinice de insuficiență respiratorie în majoritatea cazurilor la peste 80% (figurile 5.11, 5.12, 5.13). La copiii care suportă pneumonie comunitară asociată cu infecția citomegalovirală sunt mai pronunțate semnele de insuficiență respiratorie, peste 60% de copii prezentau cianoză, tirajul costal a fost constatat la peste 80%, iar cutia toracică enfizematoasă la

12,9%. Copiii ce suportă pneumonia comunitară și au titrul de anti-CMV IgG pozitivi se determină semnele de insuficiență respiratorie într-un raport mai mic. Astfel, cianoza periorală, periorbitală s-a observat la peste ½ copii din acest grup, tirajul costal a fost apreciat pozitiv la 61,36%, iar cutia toracică enfizematoasă la 2,27% din cazuri. Semnele de insuficiență respiratorie au fost depistate și la copiii din lotul de control determinându-se cianoză la 45,16% copii în același raport s-a apreciat și tirajul costal.

Percutor s-a observat predominarea sunetului sub mat unilateral pe dreapta, în special, la copiii din lotul II de cercetare având matja de 34,09%, cu o eventuală scădere I lot – 29,03%, lotul III – 16,12%. Sunetul sub mat și mat s-a constatat paravertebral, sub scapular bilateral și deține cote aproximativ egale în toate loturile de cercetare fiind evaluate la 1/3 din copiii fiecărui grup.

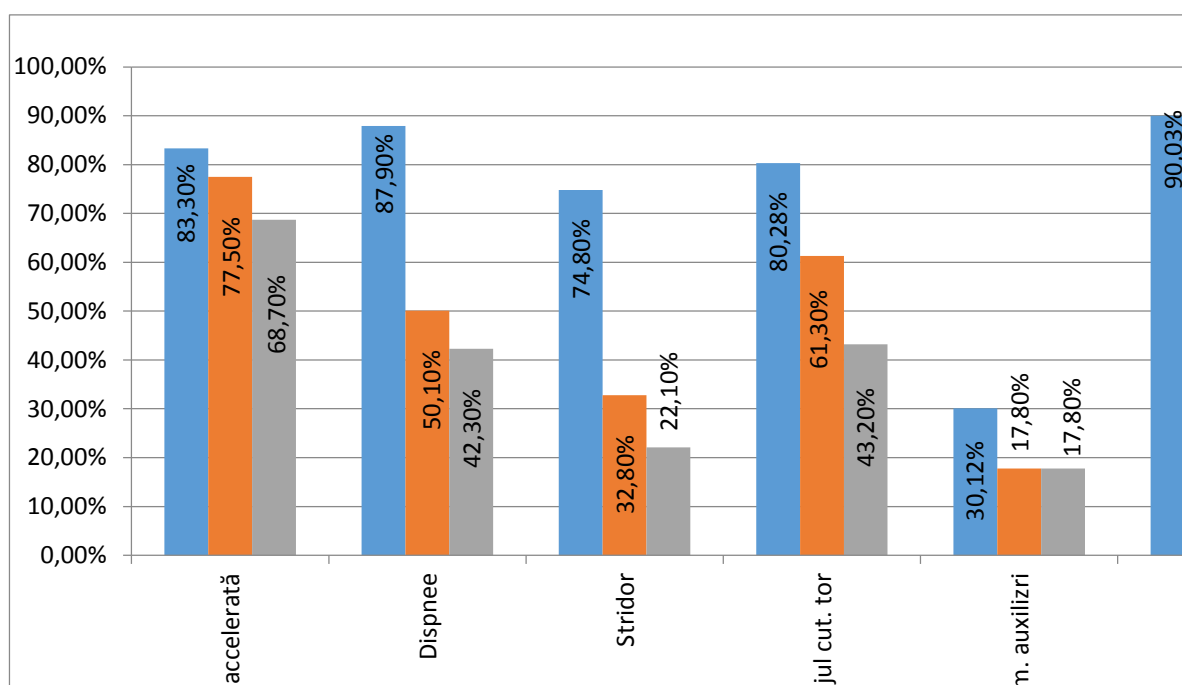


Fig. 5.13. Varietatea semnelor clinice în pneumonia comunitară (%).

Sunetul percutor timpanic are importanță în sindromul bronhoobstructiv care frecvent este prezent la copii cu anamneză alergologică familială pozitivă și/sau sunt manifestări clinice alergice în episodul dat de boală unde factor sensibilizant este infecția virală persistentă acută sau latentă care s-a determinat la cele mai înalte cote în lotul I – 48,3% și 20,45% în lotul II dar în lotul-control în 16,12%.

Pentru determinarea severității, masivității procesului, determinarea comorbidităților și confirmarea lor toți copiii au fost supuși examinărilor paraclinice.

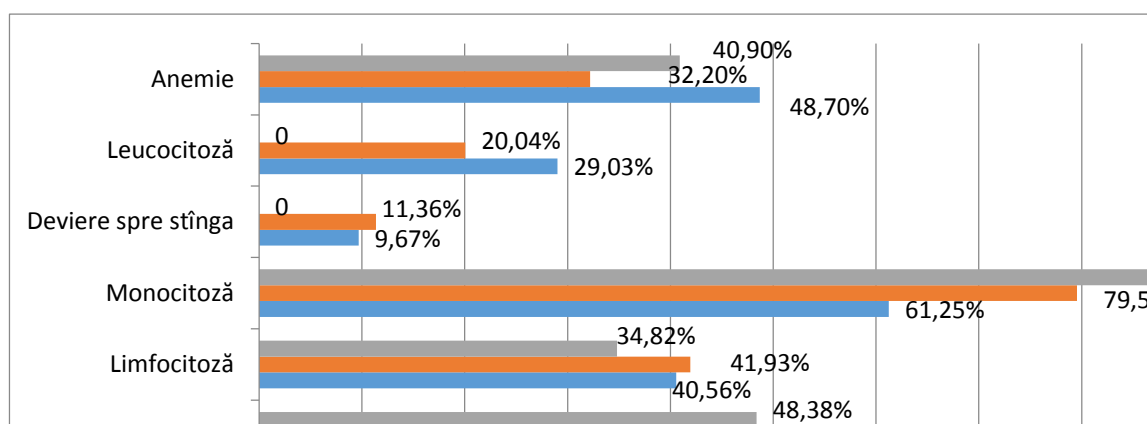


Fig. 5.14. Hemoleucograma la copii cu pneumonie comunitară în loturile de studiu (%).

Notă: pentru limfocitoză, devierea spre stînga a formulei leucocitare și viteza de sedimentare a hematiilor, $p < 0,05$. Pentru leucocitoză, $p < 0,001$, pentru anemie, lotul I are $p < 0,05$, iar lotul II are $p < 0,01$. Pentru monocitoză, lotul I are $p < 0,01$, iar lotul II are $p < 0,05$

Rezultatele datelor hemoleucogramei la copiii supuși cercetării pune în evidență anemia carențială de gradul I și II care s-a constatat la 50% de cazuri. În dependență de grupele de studiu repartizarea este următoarea: I lot anemia carențială reprezintă $45,16 \pm 4,57\%$ ($p < 0,05$) din cazuri, în lotul II – $54,54 \pm 5,23\%$ ($p < 0,01$) și în lotul III – 48,38%, ceea ce corespunde datelor de literatură. Leucocitoza în studiu se observă în 40,56% cu veridicitate înaltă în I lot - $41,93 \pm 2,6\%$ ($p < 0,001$) din cazuri, lotul II - $43,18 \pm 1,8\%$ ($p < 0,001$). Devierea spre stînga a formulei leucocitare se determină la cele mai înalte cote în lotul de control 93,54%, pentru că pneumoniile în acest lot sunt de etiologie bacteriană. În I lot devierea spre stînga a formulei leucocitare este determină în $61,25 \pm 1,4\%$ ($p < 0,05$) și în lotul II - $79,54 \pm 2,01\%$ ($p < 0,05$) aici etiologia fiind viral-bacteriană, ceea ce se confirmă prin mecanismele patofiziologice. Limfocitoza este marcată în afecțiunile virale ceea ce s-a observat și în studiul nostru. Limfocitoza a fost prezentă doar în loturile de cercetare, în cel de control nu a fost reprezentativă. Incidența numărului crescut de limfocite în I lot s-a constatat în 29,03% ($p < 0,05$) și în lotul II la 20,04% ($p < 0,05$). Monocitoza s-a constatat într-un număr nesemnificativ ce deține cota maximă în lotul II de studiu $11,36 \pm 1,17\%$ ($p < 0,05$) și în lotul I - $9,67 \pm 0,97\%$ ($p < 0,01$). Viteza de sedimentare a hematiilor este un indicator al masivității procesului inflamator ceea ce s-a observat accelerarea lui în toate grupele de studiu în 39,62%, ($p < 0,05$).

La examinarea biochimică au fost remarcate transaminazele ridicate în toate loturile de studiu, ceea ce a servit drept indiciu de a cerceta mai detaliat posibila implicare hepatică în procesul patologic. Conform datelor de literatură însăși pneumonia poate avea complicație extrapulmonară ca hepatita toxică [19, 20], astfel, în grupul de cercetare creșterea transaminazelor în $49,99 \pm 2,4\%$ ($p < 0,001$) nea obligat la solicitarea consultației specialistului care a stabilit diagnosticul secundar de hepatită toxică în grupele de studiu. În loturile I și II afectarea ficatului are o incidență vădit mai mare decât în lotul de control: lotul I incidența de hepatită toxică în $74,0 \pm 2,6\%$ ($p < 0,05$) și lotul II în $64,86 \pm 1,89\%$ ($p < 0,01$) de cazuri. Valorile transaminazelor confirmă cele relatate (AST $0,83 \pm 0,42$, $p < 0,001$ din I lot sunt net superioare celor ALT $0,75 \pm 0,51$, $p < 0,001$; în lotul II valorile AST $0,9 \pm 0,5$ ($p < 0,01$) și ALT $0,71 \pm 0,48$ ($p < 0,05$), ceea ce ne indică că procesul de citoliză în aceste grupuri este mai exprimat, posibil prin prezența infecției virale persistente acute sau latente. Toți copiii cu hepatomegalie și transaminazele crescute au fost consultați de către gastrolog și infecționist. La copiii din I lot hepatita indusă de infecția citomegalovirală constituie 64,51% și în lotul II în 47,72%.

Infecția citomegalovirală are impact negativ asupra imunității atât umorale, cât și celulare. La copiii din studiu s-a evaluat starea imună umorală determinându-se nivelul seric al imunoglobulinelor și IgE care reprezintă 10-15% din totalul imunoglobulinelor. Evaluarea statutului imun a pus în evidență nivelul scăzut al imunoglobulinei IgA. Unele deficite semnificative de IgA sunt însoțite de un deficit concomitent de IgG și/sau IgM. Scăderea IgA asociată cu nivelul scăzut sau crescut a altor imunoglobuline cauzează disgamaglobulinemie de tip I și II, la sugar și în prima copilărie. Copii cu devieri imunologice au fost supuși diagnosticului diferențial cu posibilele imunodeficiențe primare, care se pot manifesta la vârstele studiate de noi.

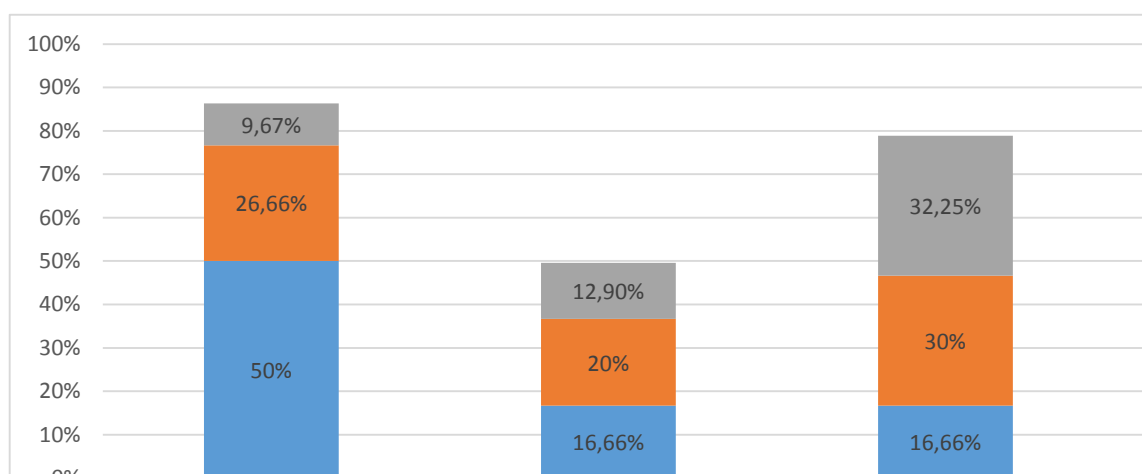


Fig. 5.15. Hipoimmunoglobulinemia Ig A la copiii cu pneumonie comunitară în funcție de vârstă(%).

Notă: $p < 0,01$

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 5.15) 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 etologii infecțioase în general.

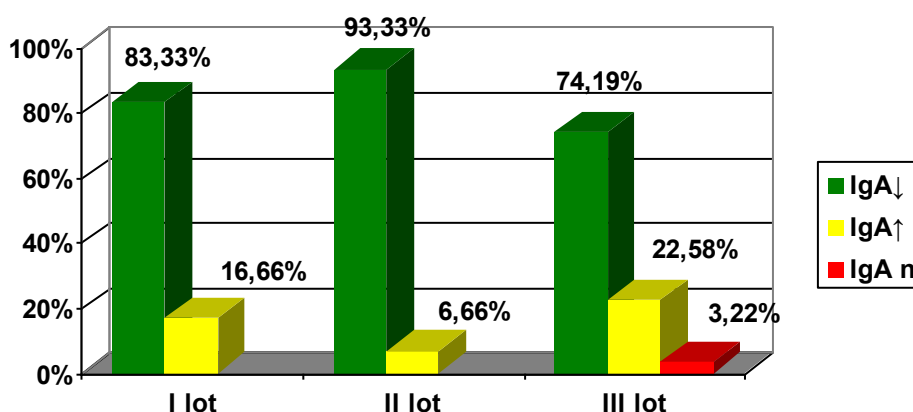


Fig. 5.16. Varietatea nivelului seric al IgA la copii cu pneumonie comunitară din studiu (%).

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 5.16) 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 dânsle la cote mici sunt prezente doar în grupul de control.

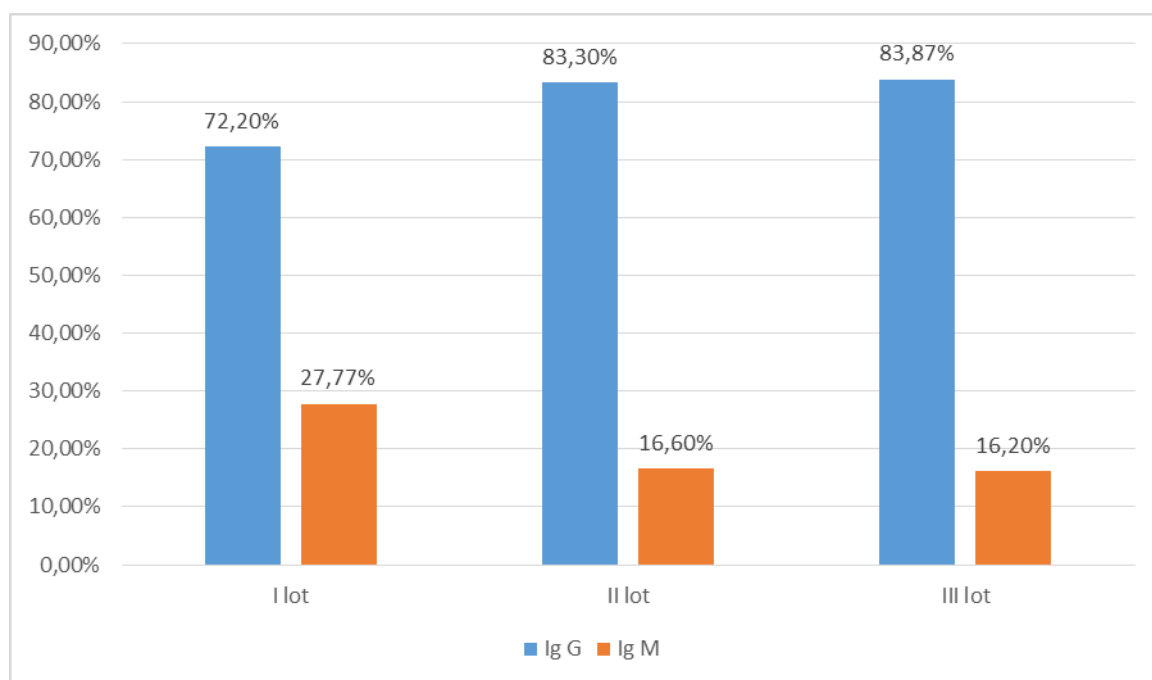


Fig. 5.17. Varietatea nivelului seric al IgG la copii cu pneumonie comunitară din studiu (%).

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 plasmatică. 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 5.17) 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.

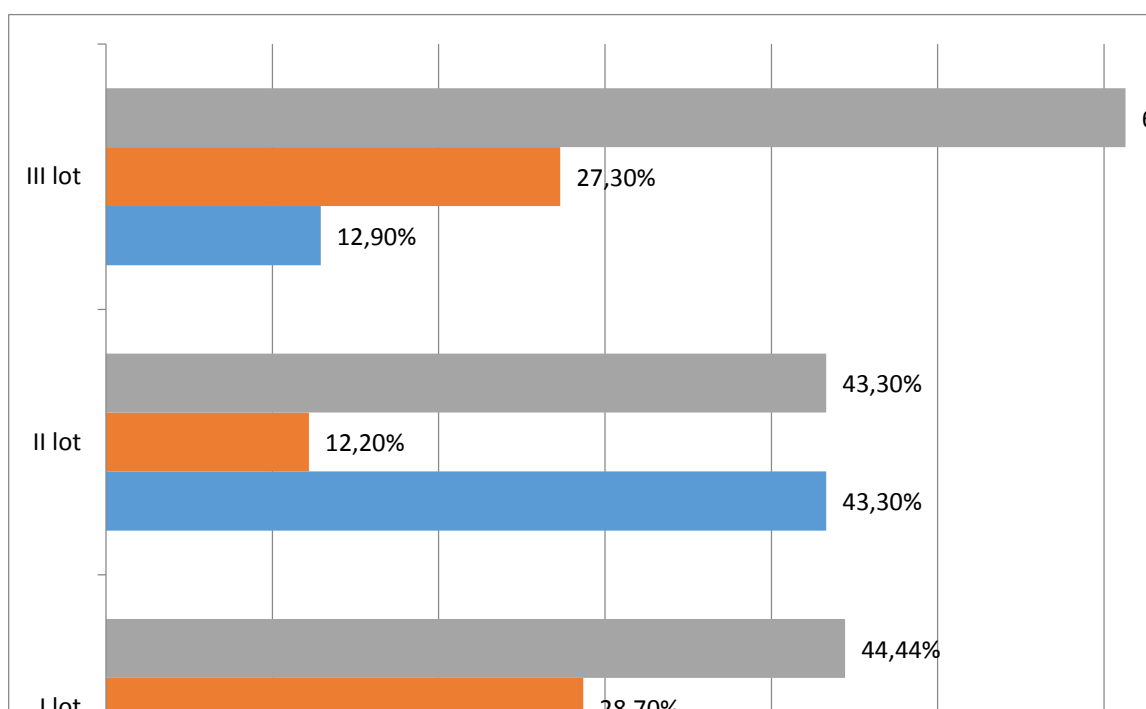


Fig. 5.18. Nivelul seric al IgM la copii cu pneumonie comunitară din studiu (%).

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 5.18) 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.

Imunoglobulinele IgE sunt imunoglobuline fixate prin fragmentul Fc pe suprafața mastocitelor. Cuplarea lor cu antigenul produce degranularea mastocitului cu declanșarea reacției alergice (tip I, imediat, anafilactic). În serul persoanelor normale concentrația IgE reprezintă mai puțin de 0,001% din totalul imunoglobulinelor. IgE dețin un rol important în medierea reacțiilor alergice care se produc în urma expunerii la alergeni a indivizilor susceptibili (atopici). Majoritatea moleculelor de IgE din ser sunt fixate pe suprafața mastocitelor și a granulocitelor bazofile. Interacțiunea alergenilor cu IgE specifice de pe suprafața acestor celule determină eliberarea de histamină și a altor substanțe vasoactive, inițiind astfel reacția alergică.

Nivelul crescut a IgE se constată în (figura 5.19) la cel mai înalt nivel în lotul-control $85,71 \pm 3,2\%$, ($p < 0,05$), pe când în lotul II cu $81,81 \pm 3,8\%$, ($p < 0,05$), în lotul I cu $75 \pm 2,5\%$, ($p < 0,005$). Dar complexe imune circulante se determină în raport invers proporțional în I lot maximal cu $63,63 \pm 1,45\%$, ($p < 0,05$), II lot cu $61,20 \pm 1,6\%$, ($p < 0,01$), III lot cu $56,66 \pm 1,3\%$, ($p < 0,01$). Acest fenomen se explică prin faptul, că în grupul de control au fost determinate peste 1/3 de copii cu erupții alergice, peste 1/2 din ei au anamneză eredocolaterală alergologică agravată, ceea ce și explică nivelul crescut de IgE seric. Complexele imune sunt agregate de proteine formate prin legarea anticorpilor de antigene. Ele se formează continuu ca rezultat al răspunsului imun. Sistemul complement este un sistem enzimatic multifuncțional și are un rol esențial în apărarea organismului. Complementul joacă un rol auxiliar în cadrul răspunsului imun umoral îndeplinind două funcții: ajută la finalizarea acțiunii anticorpilor asupra antigenului, are capacitatea de a recunoaște structurile imunologice non-self. Aceste două funcții se exercită fie separat, fie integrate în răspunsul imun umoral. Din cauza că în grupul I și II avem copii cu un deficit imun care ne adevăresc și valorile crescute ale CIC.

Pentru a confirma diagnosticul prezumtiv de pneumonie comunitară toți pacienții au fost expuși radiografiei cutiei toracice (tabelul 5.2). La pacienți s-a determinat desenul pulmonar îmbogățit cu opacități micronodulare (localizarea procesului fiind diversă) preponderent în regiunile bazale și inferioare ale plămânului.

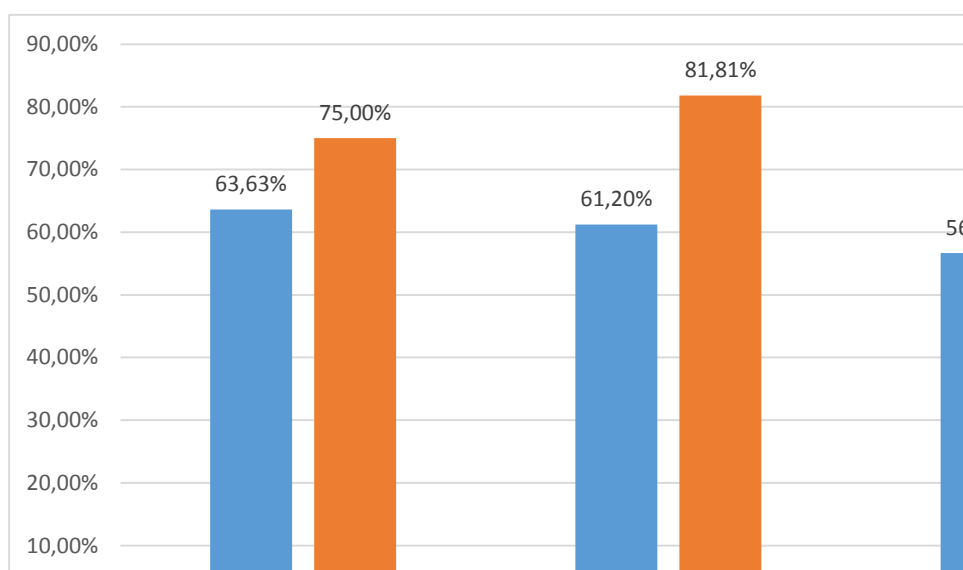


Fig. 5.19. Nivelul seric IgE total și complexelor imune circulante (CIC) la copii cu pneumonie comunitară (%).

Notă: $p < 0,05$

Tabelul 5.2. Confirmarea radiologică a afectării respiratorii în loturile de studiu (%)

Loturile Confirmarea radiologică	I lot	II lot	III lot
Pneumonie bilaterală	32,25%	46,08%	38,7%
Pneumonie pe dreapta	70,95%	47,71%	54,82%
Pneumonie pe stânga	3,22%	9,09%	6,44%
Sindrom obstructiv	48,38%	50%	45,16%
Atelectazie segmentară pe dreapta	-	6,81%	-
Reacția pleurei interlobare	-	2,27%	3,22%
Pleurezie exudativă pe dreapta	-	4,54%	3,22%
Pleurezie fibrinoasă	-	-	3,22%

Din tabel 5.2 e cert că localizarea infiltratului pulmonar predomină în lobul drept (în primul lot incidența pneumoniei comunitare este de $74,95 \pm 2,11\%$, în lotul II $47,71 \pm 2,34\%$ și lotul III $54,82 \pm 2,23\%$) datorită particularităților morfologice și de vârstă. Pneumonia comunitară bilaterală este pe locul II după incidență, urmată de pneumonia cu localizare pe stânga. Din cele trei loturi cele mai complicate pneumonii comunitare sunt în lotul II – atelectazii, pleurezii. Sindromul de obstrucție are o răspândire similară uniformă în toate grupele de cercetare. Afectarea de focar și segmentară este preponderent în grupul II de studiu $11,36\%$, față de lotul I $6,45\%$ și lotul-control în care pneumonia de focar pe dreapta s-a înregistrat doar la $3,22\%$ copii. Bronhopneumoniile bilaterale sunt la cote aproximativ la fel $1/3$ copii în toate loturile de studiu. Pneumonii pe stânga au fost constatate într-un număr mai mic și, la copii cu vârsta mai mare de 1 an, astfel procentajul maxim este determinat în lotul II de cercetare – $9,09\%$, pe când în celelalte două loturi are aceeași incidență de $3,22\%$. Sindromul bronhoobstructiv marcat prin hipertransparența pulmonară a fost constatat la jumătate din copiii lotului II de cercetare, în $48,3\%$ în lotul I. În datele de literatură [14, 224] se afirmă că copiii ce suportă pneumonii asociate cu infecția citomegalovirală prezintă semnele bronșitei obstructive, radiologic manifestându-se prin focare de hipertransparență, chiar și emfizem de focar. În lotul III s-a observat bronșită obstructivă în 45% , dar tot odată se cunoaște că copiii ce au o anamneză alergologică agravată prezintă risc în dezvoltarea bronșitei obstructive în 50% , în studiul efectuat pacienții din lotul III la examinarea obiectivă au prezentat erupții alergice în $25,8\%$.

Au fost observate la radiografie complicațiile pneumoniei cum ar fi atelectazia segmentară, sub segmentară depistându-se doar la copiii din lotul II de studiu, afectarea pleurală se atestă în lotul II și cel de control. În baza datelor radiologice putem deduce că pneumonia comunitară la copilul de până la 5 ani preponderent este localizată pe dreapta. Copiii ce suportă pneumonie comunitară asociată cu infecția citomegalovirală IgG seropozitivă prezintă într-o cotă mai mare localizarea segmentară sau de focar a procesului inflamator. Tot în această grupă maximal se determină sindroame respiratorii asociate cu bronșita obstructivă și complicațiile pneumoniei ca atelectazia și afectarea pleurei.

Deoarece unii copii din studiu la examinarea clinică au prezentat sindroame clinice extrapulmonare: modificări din partea sistemului gastrointestinal, cum ar fi hepatomegalie determinată la $34,9\%$ (incidența majoră a fost determinată la copii I lot de cercetare - $38,7\%$, lotul II - $36,36\%$, lotul III- $29,03\%$), semnele pancreatitei $12,26\%$, (maximal constat în grupul II de cercetare - $18,18\%$) a fost indicată ecografia abdominală pentru a confirma diagnosticul secundar.

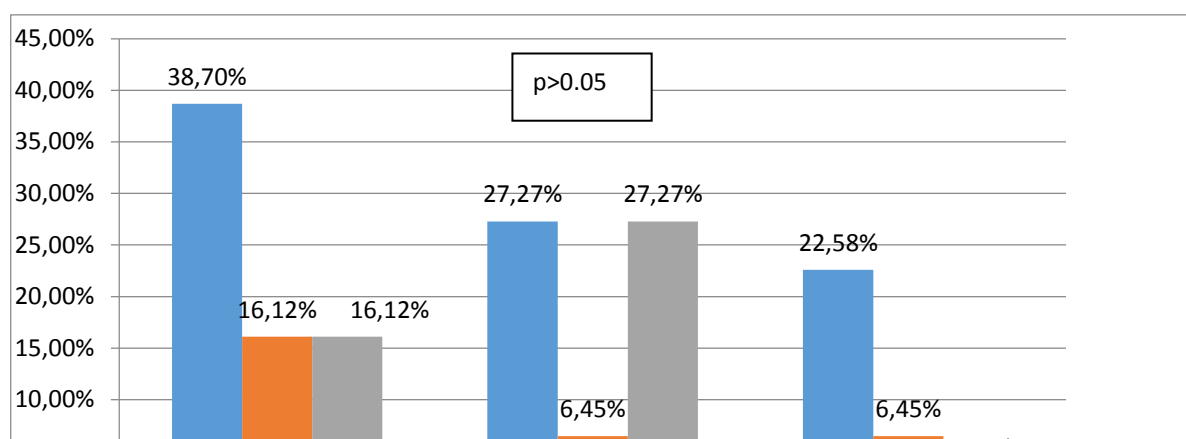


Fig. 5.20. Modificările la examenul ecografic la copii cu pneumonie comunitară (%).

Notă: $p > 0,05$, statistic ne semnificativ

Conform rezultatelor obținute (figura 5.20) se confirmă hepatomegalia depistată în $38,7 \pm 2,45$ ($p < 0,05$) cazuri din I lot, cu o scădere treptată în celelalte loturi (II lot- $27,27 \pm 1,19\%$ ($p < 0,01$); lotul III – $22,58 \pm 2,09\%$ ($p < 0,05$)). Inflexiunea vezicii biliare a fost confirmată maximal în grupul I de studiu 16,12%, în celelalte fiind la aceleași cote de 6,45%. Semne ecografice de pancreatită au fost depistate în toate loturile, dar maximal a fost constatat în lotul II de cercetare fiind $27,27 \pm 1,67\%$ ($p < 0,05$), în lotul II- $16,12 \pm 1,36\%$ ($p < 0,05$) unde persistă infecția virală persistentă latentă cu citomegalovirus.

În baza acuzelor, anamnezei, istoricul bolii, examenului clinic și paraclinic a fost stabilit diagnosticul clinic.

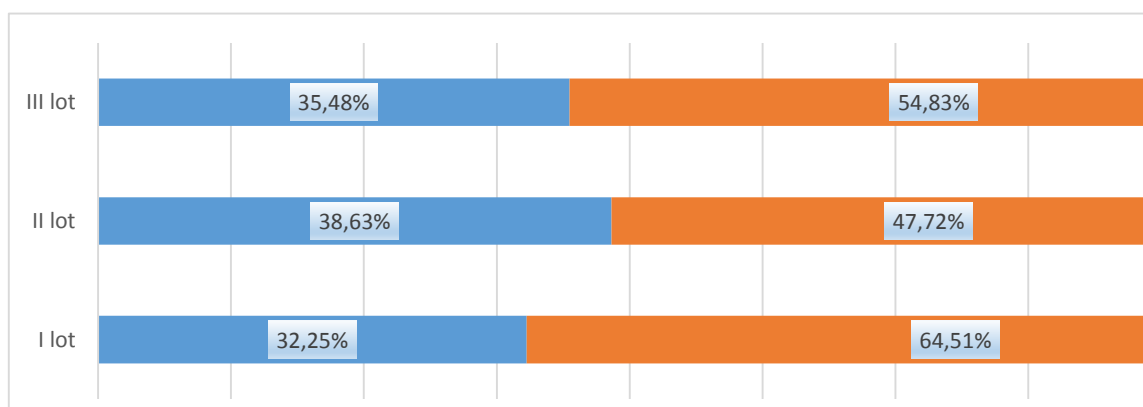


Fig. 5.21. Formele clinico - radiologice ale pneumonie comunitare la copiii din studiu (%).

Notă: $p < 0,05$

Conform diagnosticului stabilit [Figura 5.21] în aproximativ 1/3 din copii fiecărui lot de cercetare a suportat pneumonie bilaterală, pe când bronhopneumonia pe dreapta are o frecvență de $55,68 \pm 5,46\%$ ($p < 0,05$), bronhopneumonia pe stânga are o incidență mai mică de $6,25 \pm 1,23\%$ ($p < 0,05$), dar afectarea polisegmentară este determinată la copii cu vârsta mai mare de 1 an în lotul II și III.

A fost remarcat că cea mai frecventă manifestare a severității pneumoniei comunitare este reprezentată în loturile de studiu la cote maxime, în I lot a fost constatată insuficiența respiratorie ce constată severitatea procesului $83,8 \pm 2,35\%$ ($p < 0,005$) dintre care IR de gr. II a fost la $19,35\%$ copii. În lotul II de studiu IR a fost observată la nivelul cel mai înalt $95 \pm 1,06\%$ ($p < 0,05$), dintre care de gradul II a fost determinată în $22,72\%$, iar la copiii din lotul de cercetare insuficiența respiratorie a fost diagnosticată la $67,74\%$ și ea fiind doar de gradul I.

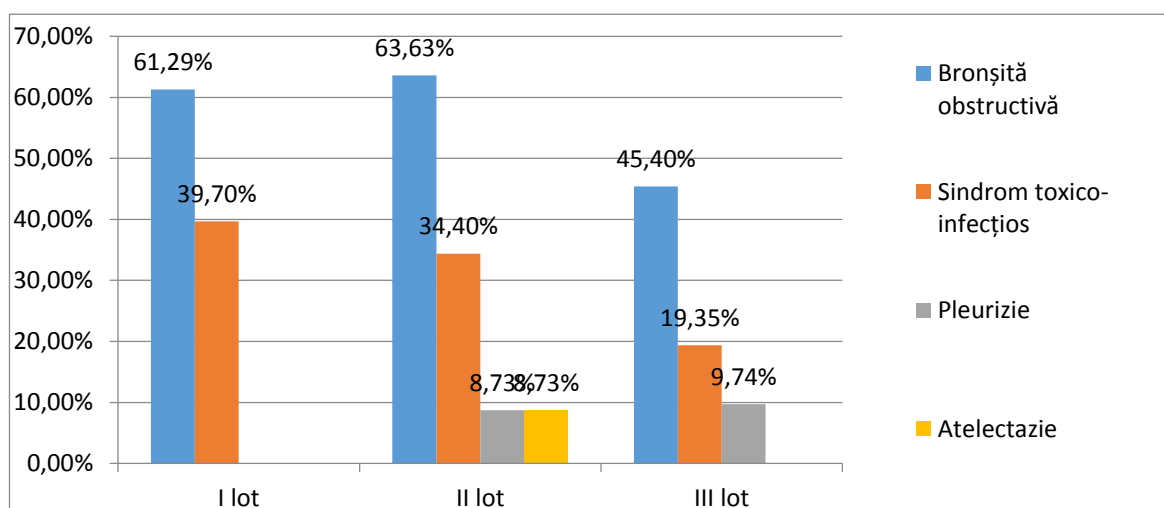


Fig. 5.22. Complicațiile pulmonare și extrapulmonare la copiii cu pneumonia comunitară și recurențe respiratorii (%).

Notă: $p < 0,01$

Insuficiența respiratorie a fost determinată de masivitatea procesului inflamator, cât și de asocierea bronșitei obstructive favorizând la creșterea severității maladiei.

Toți copiii incluși în studiu au prezentat complicații pulmonare, varietatea lor este prezentată în [Figura 5.22]. Astfel, în loturile asociate cu infecția virală intensitatea sindromului obstructiv este evident mai mare I lot - $61,29 \pm 1,65\%$ ($p < 0,01$), II lot - $63,63 \pm 1,48\%$ ($p < 0,01$). Sindromul toxic a fost stabilit la peste 1/3 din copiii celor II loturi de studiu în cote aproximativ egale pe când în lotul

de control sindromul toxic a fost diagnosticat la 19,35%. Complicații ca atelectazia și pleurezia a fost constatată la copiii mai mari de 1 an în grupul II de studiu și la copiii din lotul- control cu etiologie bacteriană. În baza examenului clinic și examinărilor suplimentare s-au determinat maladiile concomitente pe care le suportau copiii din studiu (tabelul 5.3).

Tabelul 5.3. Maladii asociate la copiii cu pneumonie comunitară și recurențe respiratorii(%)

Loturile Maladiile concomitente	I lot	II lot	III lot
Infecția CMV congenitală	32,2%	18,18%	-
Infecția CMV dobândită	67,74%	81,82%	-
Hepatita toxică	64,51%	84,09%	16,12%
Dispancreatism	12,9%	18,18%	3,22%
Dischinezia căilor biliare	16,12%	6,81%	6,45%
Malnutriție	9,67%	15,9%	3,22%
Reflux gastroesofagian	3,22%	4,54%	-
EPHI	19,35%	27,27%	6,45%
Epilepsie	-	6,81%	-
Dermatită alergică	38,7%	25%	58,06%
Anemie gr.I-II	45,16%	54,54%	48,38%
MCC	6,45%	15,9%	6,45%
Timomegalie	3,22%	4,54%	-

Una din cele mai frecvente maladii asociate la copiii cu pneumonie comunitară asociate cu CMV este hepatita toxică care a fost stabilită la $54,9 \pm 2,14\%$, intensitatea maximă stabilită la copiii din lotul II de studiu 84,09%, I lot - 64,51% și doar în 16,12% în lotul de control.

În infecția CMV se atestă incidența dereglărilor de nutriție la copii, la noi în studiu malnutriția a fost constatată la 15,9% din copiii CMV seropozitivi IgG și, în 9, 67% la copiii I lot de studiu dar în lotul de control malnutriția este prezentă în 3,22%.

Afectarea sistemului nervos central se observă în $19,96 \pm 1,49\%$, caracterizându-se prin encefalopatii hipoxicoischemice de diferit grad, maladiile reziduale remarcându-se maximal în lotul II de cercetare. Dermatita alergică are o intensitate elevată în studiu, determinându-se maximal peste 50% în lotul-control, pe când în celelalte loturi se observă la $1/3$ copii din I grup și $1/4$ de copii din grupul II. Anemia de gradul I și II a fost constatată în aproximativ 50% din copiii incluși în studiu. La copiii ce suportă pneumonie comunitară complicată, asociată cu infecția oportunistă citomegalovirală au fost stabilite o varietate de maladii concomitente cu incidență înaltă. Se observă afectarea mai multor sisteme concomitent, în special, afectarea tractului digestiv (hepatită toxică, dispancreatism, dischinezia căilor biliare, reflux gastroesofagian, malnutriție de diferit grad), afectarea sistemului nervos central (disfuncții cerebrale minime, encefalopatii hipoxicoischemice, encefalopatie reziduală), maladii alergice, anemia, timomegalia care este un indice al disbalanței imune. Copiii cu pneumonie comunitară asociată cu infecție citomegalovirală prezintă un polimorfism clinic și afectare poliorganică.

Tratamentul pneumoniei comunitare se realizează în trepte, în dependență de forma clinică și evoluția procesului patologic. Tratamentului inițial în forme clinice ușoare se administrează forme orală în absența efectului clinic, se trecere la administrări parenterale la nivel primar și în cazul spitalizării formelor grave – administrări intravenoase ale medicației în prevenirea eșecului clinic terapeutic per os sau intramuscular. Această modalitate de abordare individuală în raport cu severitatea și gravitatea cazului clinic fac posibilă reușita rezolvării cazurilor clinice. Tratamentul etiologic constă în administrarea medicației antibacteriene care a fost urmată de toți copiii din studiu (figura 5.23). S-a observat că cel mai frecvent s-au indicat preparatele din grupul cefalosporinelor, partea cea mai mare revenindu-i generației III, în special, la copiii din I lot de cercetare $70,96 \pm 3,64\%$, pe când în lotul II atinge cota de $63,6 \pm 2,78\%$, lotul III - $61,29\%$. Intensitatea administrării acestui grup de medicamente fiind proporțional severității procesului infecțios.

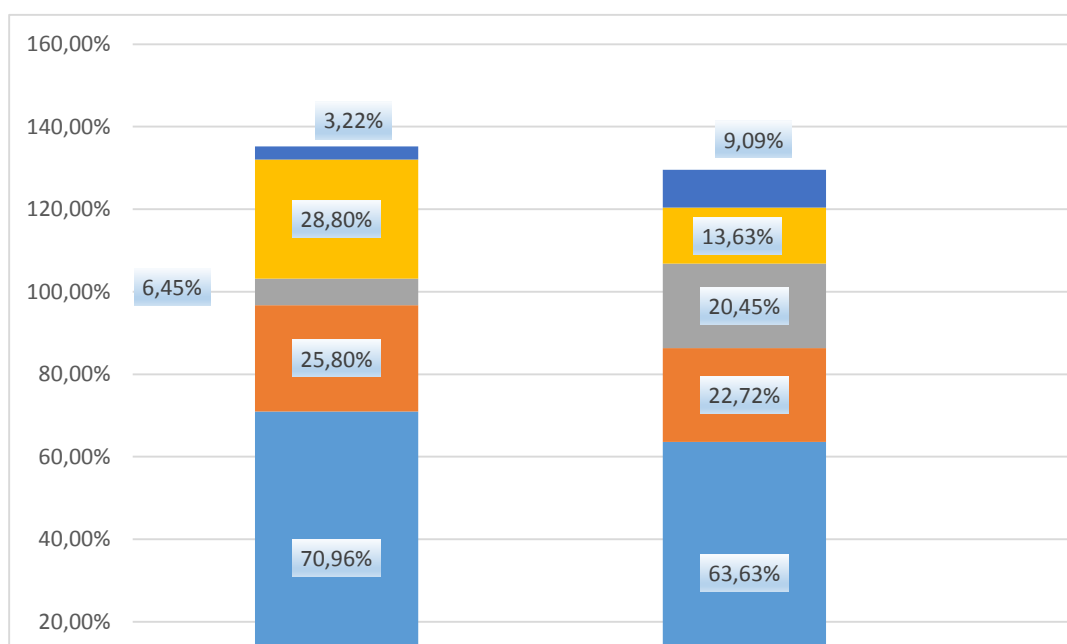


Fig. 5.23. Tratamentul antibacterian administrat copiilor cu pneumonie comunitară (%).

Notă: $p < 0,05$

Cefalosporinele de generația II și I au fost indicate cel mai frecvent copiilor din lotul-control și lotul II, copiilor cu semnele clinice mai puțin severe. Aminoglicozidele au fost prescrise în cazul medicației de linia a II-a, atunci când nu se atestă efect terapeutic pozitiv la administrarea în timp oportun a medicației cu cefalosporine. Grupul preparatelor peniciline au fost indicate în 16,12% copiilor din lotul copiilor cu pneumonie comunitară în absența infecției virale persistente, în celelalte grupe sunt determinate cazuri unice de administrare a grupei penicilinelor.

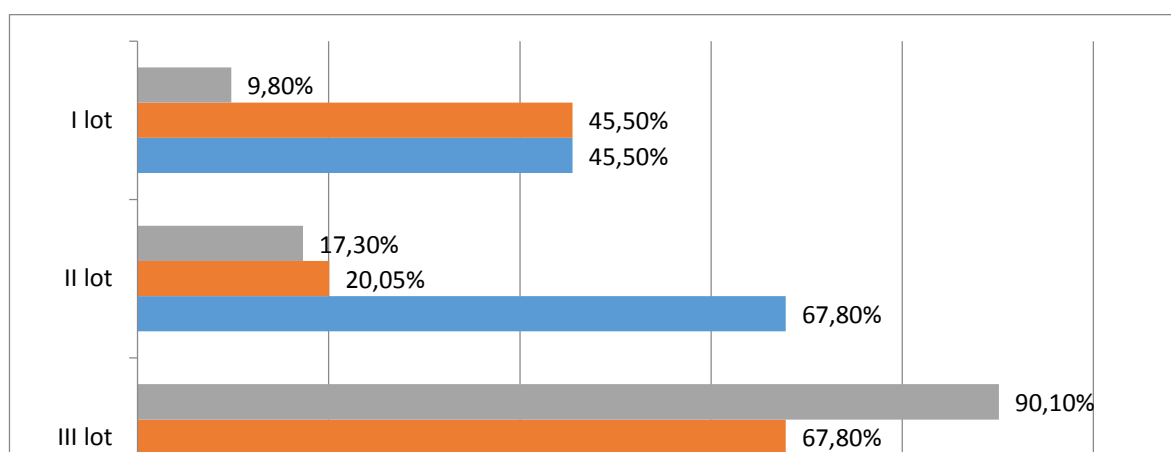


Fig. 5.24. Intensitatea tratamentului antibacterian în staționar în pneumonia comunitară (%).

Intensitatea tratamentului antibacterian (figura 5.24) în staționar a fost diferit și în strânsă corelație cu severitatea procesului patologic. Astfel, copiii din I lot care au prezentat semne clinice mai severe cu semne de intoxicație pronunțată, dispnee pronunțată, tuse seacă preponderent chinuitoare până la vome au primit 45% doar o singură cură de tratament pe când ceilalți copii au primit două și mai multe preparate antibacteriene pe parcursul spitalizării. În lotul II de cercetare un singur preparat antibacterian a fost administrat în 65%, pe când în lotul de control un singur preparat antibacterian a fost indicat la peste 70% din copii.

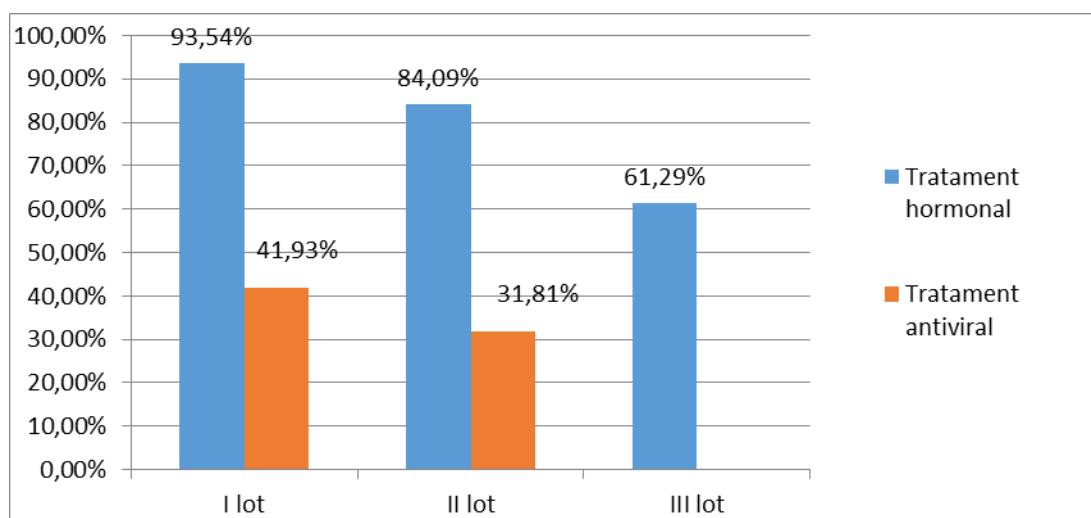


Fig. 5.25. Tratamentului antiviral și hormonal la copiii cu pneumonie comunitară(%).

Notă: $p < 0,05$

Tratament antiviral (figura 5.25) a fost indicat doar copiilor cu infecția citomegalovirală acută confirmată serologic, examinarea serologică cu determinarea anti-CMV IgM, G-pozitivă și prin semnele clinice, cu consultul infecționistului. În lotul I a fost administrat Viferon intra rectal conform schemelor de tratament (10 zile în perioada acută câte 150.000 UA de 2 ori pe zi, întrerupere 5 zile cu repetarea curei de 5 zile de 3 ori), la $41,93 \pm 3,54\%$, ($p < 0,05$). În lotul II de cercetare a fost indicat Viferon la copiii cu semnele clinice mai manifeste, cu prezența comorbidităților severe, în special, la copiii care au fost diagnosticați cu hepatită indusă CMV, constituind $31,81 \pm 2,36\%$, ($p < 0,05$), schema de tratament aceeași în ambele grupe de studiu.

Cu scopul combaterii sindromului bronhoobstructiv, copiii din studiu au primit tratament hormonal, la pacienții care maladia evoluează mai mult de 3 săptămâni cu scop de a preveni formarea pneumofibrozei și ca antiinflamator ținând cont de severitatea clinică. Tratament hormonal a fost indicat în toate loturile, dar rată maximală a fost determinată în lotul I de studiu

cuprinzând $93,54 \pm 2,16\%$, ($p < 0,005$), în lotul II a fost indicat la $84,09 \pm 3,43\%$, ($p < 0,05$), pe când în lotul control la $61,29\%$ la cei cu manifestări alergice. Privind efectul tratamentului hormonal asupra infecției CMV care suprimă replicarea virală intracelulară, fiind considerat una din metodele de elecție după tratamentul antiviral în eradicarea maladii.

Durata medie de tratament (figura 5.26) în staționar a fost de $11,5 \pm 2,4$ zile. În I lotul de studiu durata tratamentului a fost de $12,38 \pm 2,6$ zile, deoarece a fost pneumonia comunitară manifestată în temei și prin insuficiență respiratorie însoțită de bronșită obstructivă, cu sindromul toxicoinfecțios exprimat, asociată cu infecția citomegalovirală în faza acută, cu cele mai multe comorbidități prin ce și se justifică cea mai mare durată de tratament a pneumoniei comunitare din studiu.

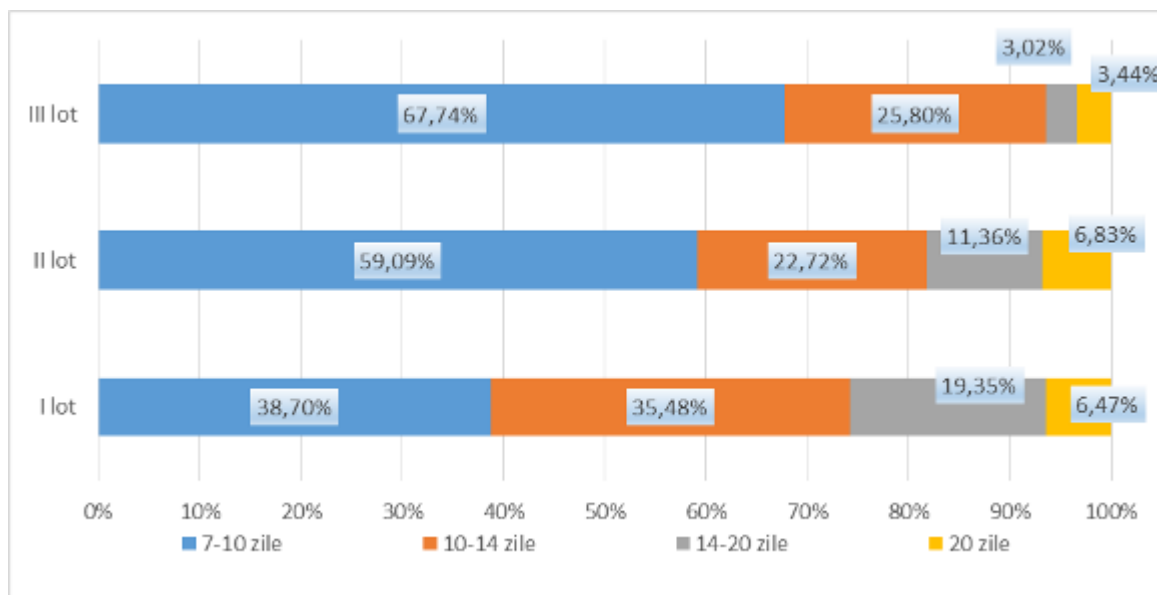


Fig. 5.26. Durata de tratament a cazului de pneumonie comunitară în loturile de studiu (zile/%).

Notă: pentru lotul I și lotul III, $p < 0,001$, iar pentru lotul II, $p < 0,05$

Lotul II are o durată medie de $11,4 \pm 1,56$ zile/pat având pneumonie comunitară manifestată cu insuficiență respiratorie, complicată cu bronșită obstructivă, sindromul toxic mai puțin exprimat ca în lotul I, prezența atelectaziilor la unii copii din studiu, prezența comorbidităților multiple dar încărcarea virală citomegalovirală fiind mai mică, deoarece la acești copii se determină infecție virală persistentă, ceea ce determină un răspuns mai precoce la tratament.

Lotul III de cercetare are o durată medie de tratament de $10,9 \pm 2,3$ zile/pat, având pneumonii comunitare complicate, dar cu comorbidități mult mai puține, etiologie bacteriană, fiind eficace tratamentul antibacterian având cea mai scurtă durată de tratament din studiu.

5.2. Evaluarea efectului de tratament cu preparatul Pacovirina în programele de recuperare la copii 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 5.27).

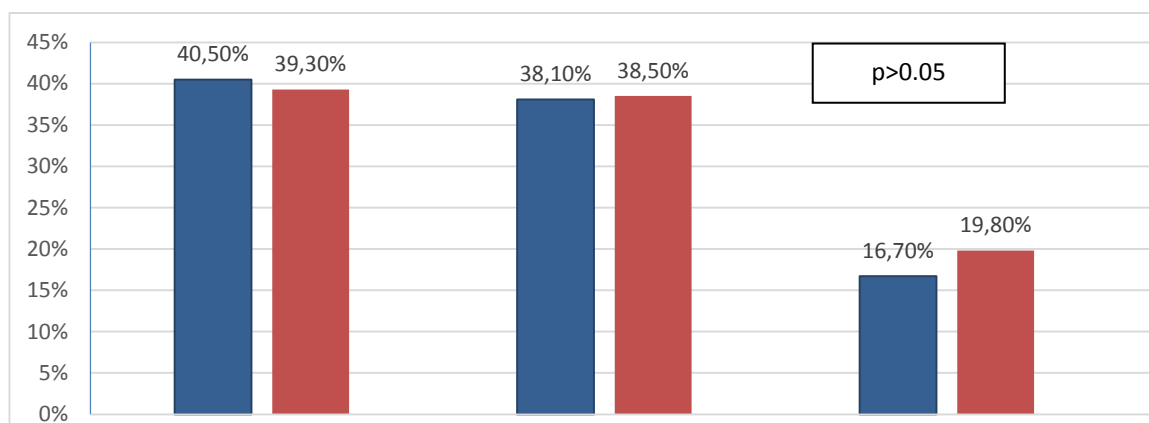


Fig. 5.27. Repartizarea bolnavilor de pneumonie comunitară cu infecție virală persistentă în funcție de vârstă (%).

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 simptomo-complexul specific (febră, respirație nazală dificilă, respirație dificilă, angină cu sau fără depuneri purulente, poliadenopatie, hepatomegalie, splenomegalie și semne hematologice specifice), caracteristice primo-infecției viral 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 5.3).

Tabelul 5.4 Semnele clinice prezente la pacienții cu pneumonie comunitară și infecție viral persistentă

Semne clinice	Grupul experimental		Grupul martor		p
	Abs.	%	Abs	%	
Febră	78	92,8	85	93,4	*
Odinofagie	67	79,8	64	70,3	*
Dureri abdominale	11	13,1	16	17,6	*
Respirația dificilă	62	73,8	66	72,5	*
Faringoamigdalită	72	85,7	80	87,9	*
Limfadenopatie generalizată	84	100,0	91	100,0	*
Hepatomegalie	82	97,6	89	97,8	*
Splenomegalie	63	75,0	70	76,9	*

*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 5.4.

Tabelul 5.5 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			Până la tratament		Până la tratament		
		Ab	M±E	Abs.	M±E		Ab	M±E	Ab	M±E	
1	Debut acut (cu febră,	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	Poliadenopati e generalizată	84	100	67	9,8± 4,9	<0,001	91	100	83	1,2± 3,1	<0,001
4	Hepatomegali e	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	Splenomegali e	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 5.5). 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 5.6

Caracteristica indicilor biochimici la pacienții cu pneumonie comunitară și infecție viral 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	Până la	0	0	84	100	0	0	91	100
	După	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
	tratatament 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)	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%).

5.3 Concluzii la capitolul 5:

1. Factorii de risc ce determină evoluția severă a pneumoniei comunitare la copii cu infecție virală persistentă acută este anamneza herpetică familială pozitivă (total 61,3%, din care la CMV în 43,07%), prin incidența clinică, cât și a factorilor de risc prepartum (eminență de avort, anemie, gestoză, manifestări alergice, infecții genitourinare) se impun a fi clasați ca markeri clinici de diagnostic în suspectarea pneumoniei comunitare asociate cu infecția citomegalovirotică.
2. 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, 2 săptămâni de spitalizare) și prezența complicațiilor ($83,8 \pm 2,35\%$ ($p < 0,005$)) la acești copii.
3. Toți copiii incluși în studiu au prezentat complicații pulmonare, varietatea lor este diversă: incidența sindromului obstructiv este evident mai mare I lot ($61,29 \pm 1,65\%$ ($p < 0,01$), II lot - $63,63 \pm 1,48\%$ ($p < 0,01$)). Sindromul toxic a fost stabilit la peste 1/3 din copiii celor II loturi de studiu în cote aproximativ egale, pe când în lotul de control sindromul toxic a fost diagnosticat la 19,35%. Complicații ca atelectazie și pleurezie s-a constatat la copiii mai mari de 1 an în grupul II de studiu și la copiii din lotul- control cu etiologie bacteriană.
4. Una din cele mai frecvente comorbidități în pneumonia comunitară asociată cu infecția virală persistentă este hepatita toxică care a fost stabilită la $54,9 \pm 2,14\%$, intensitatea maximă stabilită la copiii din lotul II de studiu 84,09%, I lot - 64,51% și doar în 16,12% în lotul de control.
5. Incidența dereglărilor de nutriție în studiu a fost constatată la 15,9% din copiii în lotul II și, în 9, 67% în lotul I, în lotul de control malnutriția este prezentă nesemnificativ (3,22%).
6. În toate loturile din studiu este prezentă hipogamaglobulinemia IgA 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. Nivelul imunoglobulinei IgA crescute 22,58% în lotul de control.

7. Rezultatele studiului clinic la copiii cu pneumonie comunitară și infecție virală persistentă herpetice prin administrarea preparatului Pacovirină a avut o acțiune pozitivă asupra manifestării principalelor semne clinic-imunologice, ale sindromului toxic general, poliadenopatiei, dereglărilor digestive, care au dispărut după tratament la un număr semnificativ de bolnavi.
8. La finele curei de tratament cu Pacovirină, la majoritatea pacienților din grupul experimental s-a observat micșorarea dimensiunilor ficatului și splinei, apreciate palpator și dinamica pozitivă a indicilor paraclinici (nivelul ALT, AST, $P < 0,001$ și γ GTP, $P > 0,05$) a fost mai evidentă.

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 [4,30,31].
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 [4,45].
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, $27,9\% \pm 1,34$ reprezintă SARI cu prezența pneumoniei virale în $36\% \pm 1,70$ la copiii de până la 5 ani, dintre care cu postgripale - $15,4\% \pm 1,98$, infecția respiratorie acută - $12,0\% \pm 1,79$. Structura etiologică a pneumoniei comunitare virale este dominată de infecțiile respiratorii non gripale acute ($19,2\% \pm 2,70$), urmate de gripă ($18,8\% \pm 2,68$), monoinfecție ($35,7\% \pm 3,28$) și mixt infecție ($2,3\% \pm 1,04$) [7,48].
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 [28,48].
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 [1,2,3,30,53].

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%), ciprofloxacină (92,8%), ofloxacină (90,9%), tetraciclină (90,8%) și cloramfenicol (87,1%) [7,28,48].
7. Factorii de risc ce determină evoluția severă a pneumoniei comunitare la copii este infecția virală persistentă acută (61,3%), anamneza familială infecția cu CMV pozitivă la 43,07%, factorii de risc prepartum (eminență de avort, anemie, gestoza, manifestări alergice, infecții genitourinare) se impun a fi clasati ca markeri clinici de diagnostic în suspectarea severității pneumoniei comunitare. Pneumonia comunitară în asociere cu infecția virală persistentă 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 [7].
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 martor – 3,22% ($p < 0,05$)) [1,3,45].
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 [2,29,53].
10. În toate loturile din studiu a fost indentificată 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 [1,3,31,45].

11. Caracteristica clinico-imunologică a pneumoniei comunitare identificate separat 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 de interferon, sporirea valorii FNT, care dezechilibrează sistemul imun de apărare în maturizare și dezvoltare, care necesită recuperare imunologică [1,2,3,28,31].

În teză se soluționează unele aspecte deja nominalizate în concluzii ale problemei științifice privind studierea a particularităților mecanismelor patogenice imuno-metabolico-virale și de conduită medicală în pneumonia comunitară și recurențele respiratorii la copii.

Recomandări:

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, complexe imuno-circulanți (CIC) și excluderea posibilei infecții virale persistente cu CMV, HSV și EBV 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 imunoreglator (CD4/CD8, CD4/CD8/CD3)), concretizarea infecției virale persistente prin investigații paraclinice inclusiv examinarea a ADN-ului viral (CMV, HSV ½ și EBV) și a metabolismului proteic.
3. Îmbunătățirea diagnosticului clinic și de optimizare a supravegherii pneumoniei comunitare prin valorificarea algoritmului de diagnostic clinic, managementului pneumoniei și recurențelor respiratorii în pneumonia comunitară la copii (anexa 1 și 2).
4. Valorificarea sistemului de supraveghere clinico-epidemiologică și virusologică la gripă, IRVA și SARI de tip santinelă (racordat la exigențele OMS, ECDC și CDC) prin utilizarea rezultatelor obținute în corijarea managementului pneumonie comunitare la copii.
5. Întru optimizarea utilizării raționale a antibioticelor inclusiv de ultimă generație și reducerea impactului social negativ al fenomenului de rezistență multiplă a tulpinelor bacteriene se recomandă utilizarea antibioticogramelor germenilor patogeni la inițierea tratamentului, prin sensibilitate, rezistența cu realizarea în trepte a terapiei 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 ș.a. 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. Johns Hopkins Bloomberg School of Public Health, Pneumonia and Diarrhea Progress Report 2013, International Vaccine Access Center (IVAC), 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, Chișinău, 1993-2014.
5. Aurangzeb B., Hameed A. Comparative efficacy of amoxicillin, cefuroxime and clarithromycin in the treatment of community – acquired pneumonia in children. J Coll Physicians Surg Pak 2003;13:704–7.
6. Global action Plan for Prevention and control of Pneumonia (GaPP), World Health Organization/The United Nations Children's Fund (UNICEF) 2009, 24 p.
7. Andrew Bush. Recurrent Respiratory Infections. Pediatric Clinics, 2009, Vol. 56, Issue 1, 67-100.
8. Feverish Illness in Children–Assessment and Initial Management in Children Younger than 5 years. CG47. London: National Institute for Health and Clinical Excellence, 2007 .
9. Amir J. et al. The natural history of primary herpes simplex type 1 gingivostomatitis in children. Pediatr Dermatology, 1999, 16(4), 259-263.
10. Agarwal G et al.; ISCAP Study Grup. Three day versus five day treatment with amoxacillin for non-severe pneumonia in young children: a multicentrerandomised controlled trial // BMJ.2004;3 28 (7447): 1066.
11. 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).
12. Cevey-Macherel M., et al. Etiology of community-acquired pneumonia in hospitalised children based on WHO clinical guidelines. Eur J Pediatr 2009;168:1429–36.
13. Thomas Hjuler et al. Genetic Susceptibility to Severe Infection in Families with Invasive Pneumococcal Disease, Am. J. Epidemiol. (2008) 167 (7): 814-819.

14. Senstad AC. et al. Community-acquired pneumonia (CAP) in children in Oslo, Norway. *Acta Paediatr* 2009;98:332e6.
15. Weigl JA, et al. Population-based incidence of severe pneumonia in children in Kiel, Germany. *Klin Padiatr* 2005;217:211e19.
16. Grijalva CG et al. Increasing incidence of empyema complicating childhood community-acquired pneumonia in the United States. *Clin Infect Dis* 2010;50:805e13.
17. Koshy E et al. Impact of the seven-valent pneumococcal conjugate vaccination (PCV7) programme on childhood hospital admissions for bacterial pneumonia and empyema in England: national time-trends study, 1997e2008. *Thorax* 2010;65:770e4.
18. Lim WS et al. BTS guidelines for the management of community acquired pneumonia in adults: update 2009. *Thorax* 2009;64(Suppl 3): iii1e55.
19. Aramă V., A. Streianu Cercel. Infecții cu Herpesvirusuri. Infomedica, București, 2002, 470 p.
20. C. Spînu ș.a. Infecția cu Herpes simplex - particularități clinico- epidemiologice, de evoluție, diagnostic, tratament, profilaxie. Ghid practic, Chișinău, 2006, Tipografia Centrală. -132 p.
21. Wolf DG et al. Association of human metapneumovirus with radiologically diagnosed community-acquired alveolar pneumonia in young children. *J Pediatr* 2010;156:115e20.
22. Crawford S. E., Daum R. S. Bacterial pneumonia, lung abscess and empyema/ Pediatric respiratory medicine/ed. Taussig L.M., Landau L.I. Mosby, Inc., 2008:501-553.
23. Petrache Vârtej, Obstetrică fiziologică și patologică, Editura ALL, București 2002, 544 p.
24. Centers for Disease Control and Prevention. 2008-2009 Influenza Season Summary. www.cdc.gov/flu/weekly/weeklyarchives2008-2009/08-09summary.htm (vizitat 08.08.2013).
25. Juven T. et al. Etiology of community-acquired pneumonia in 254 hospitalized children. *Pediatr Infect Dis J* 2000;19:293e8.
26. Clark JE. et al. Children with pneumonia: how do they present and how are they managed? *Arch Dis Child* 2007;92:394e8.
27. Ciufecu E.S. Virusologie medicală. București: Național, 2003. 942 p.
28. Scoferța P. ș.a. Evoluția morbidității prin gripă și infecții respiratorii virale acute pe parcursul ultimilor 14 ani. În: Medicina preventivă – strategia oportună a sistemului de sănătate. Volum de articole ale Conferinței științifico-practice consacrate jubileului de 60 ani a serviciului Sanitaro-epidemiologic de Stat și 10 ani de activitate a CNȘPMP, Chișinău, 2005, p. 187- 188.
29. Spînu C. ș.a. Gripa pandemică A(H1N1) în Republica Moldova. În: Buletinul Academiei de Științe a Moldovei, Științe Medicale, 2010, Vol. 5 (28), pp. 109-119.

30. Киселев О.И. и др. Грипп А/Н1N1 как типичная эмерджентная инфекция (вирусологические, клинико-эпидемиологические особенности, вопросы терапии и профилактики). Пособие для врачей. Санкт-Петербург-Харьков-Ужгород 2009. http://www.base.polysan-ru.com/arxiv/ah1n1_emerjentnaya_inf.pdf (vizitat 20.04.2012).
31. Kamps B., Hoffmann Ch. And Preiser W. Influenza Report 2006. Flying Publisher. 225 p. http://www.ops.org.bo/multimedia/cd/2010/sri-2010-5/files/bib/Influenza_Report_2006_Sebastian_2006.pdf (vizitat 07.06.2011).
32. Spînu C. ș. a. Infecția cu virusuri gripale umane. Aspecte epidemiologice, clinice, de laborator, tratament și profilaxie. Ghid practic nr.1. MS RM, Chișinău, 2009, 99 p.
33. Yu Xiaoyan et al. Etiology and clinical characterization of respiratory virus infections in adult patients attending an Emergency Department in Beijing. PLoS ONE 7(2), 2012: e32174. Doi: 10.1371/journal.pone.0032174. <http://www.plosone.org/article/info:Doi/10.1371/journal.pone.0032174> (vizitat 20.04.2012)
34. Ng E.K. et al. Influenza A H5N1 Detection. In: Emerg Infect Dis, 2005, Vol. 11, No. 8, p. 1303-1305. Doi:10.3201/eid1108.041317. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3320469> (vizitat 20.07.2009).
35. Жирнов О.П., Маныкин А.А. рН-зависимые перестройки в структуре вируса гриппа А. В: Вопросы вирусологии, 2014, № 3, стр.41-46.
36. Osterholm M.T. Preparing for the next pandemic. In: N Eng J Med 2005, V 352, pp. 1839-1842. DOI:10.1056/NEJMp058068. <http://www.nejm.org/Doi/full/10.1056/NEJMp058068> (vizitat 08.08.2009).
37. Esposito Susanna et al. Viral shedding in children infected by pandemic A/H1N1/2009 influenza virus. In: Virology Journal 2011, Vol. 8, no. 349. Doi: 10.1186 /1743-422X-8-349. <http://www.virologyj.com/content/8/1/349> (vizitat 24.09.2012).
38. Pere G. et al. Surveillance for influenza (H1N1) 2009 in Catalonia: results and implications. In: Rev Esp Salud Publica, 2011, 85 (1), p. 37-45. Doi: 10.1590/S1135-57272011000100005. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21750841> (vizitat 20.04.2012).
39. Гендон Ю.З. Свиной грипп Н1N1/Калифорния – страсти и факты. В: Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунологии 2010, №4, стр. 105-114
40. 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): e7105. Doi: 10.1371/journal.pone.0007105.

<http://www.plosone.org/article/info%3Adoi%2F10.1371%2Fjournal.pone.0007105> (vizitat 09.12.2013).

41. Dwyer D.E. et al. Laboratory diagnosis of human seasonal and pandemic influenza virus infection. Supplement. In: The Medical Journal of Australia, 2006, Vol. 185, No. 10, p. S48-S53. www.mja.com.au/journal/2006/185/10 (vizitat 18.01.2011).
42. CHP molecular diagnostic protocols for the detection of human swine influenza virus type A (subtype H1) revision 2 (16 December 2009). The Virology Division, Public Health Laboratory Services Branch, Centre for Health Protection (CHP), Department of Health, Hong Kong SAR, China.
http://www.chp.gov.hk/files/pdf/CHP_Protocols_for_the_Detection_of_Human_Swine_influenza.pdf (vizitat 12.03.2010).
43. Геппе Н.А., Волков И.К. Актуальные вопросы детской пульмонологии в России. Вестник Российской Академии медицинских наук, 2008-N 10-C.32-34.
44. Геппе Н.А., Розина Н.Н., Волков И.К., Мизерницкий Ю.Л. Внебольничной пневмонии у детей. 68 p., 2010
45. Геппе Н.А., Розина Н.Н., Волков И.К., Мизерницкий Ю.Л. Современная классификация клинических форм бронхолегочных заболеваний у детей. // Педиатрия. 2010; 89 (4): 6-15.
46. Геппе Н.А. et al. Внебольничной пневмонии у детей. 2012, 68 с.
47. Геппе Н.А. et al. Внебольничной пневмонии у детей. 2015, 72 с.
48. Cojocaru R. 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.
49. Spinu C. 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.
50. Report prepared for the WHO annual consultation on the composition of influenza vaccine for the Northern Hemisphere 2014/15, WHO INFLUENZA CENTRE LONDON, 83 p., 53
51. Spînu, C. Spînu, V. Pânteă, T. Holban, Donos A. ș.a. Actualități în tratamentul și profilaxia infecțiilor virale. Monografia, Chișinău 2012, „Tipogr. Sirius”, SRL, 128 p.
52. Spînu C., Scoferța 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.

53. Spinu 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.
54. Spinu C., Eder V., Scoferts 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 VII-a Conferință Națională de Microbiologie și Epidemiologie, 2014. vol. 59, nr. 3-4, p.31.
55. Valiulis Arunaisis, Actualități în pneumonia comunitară la copii, The 2-nd Global Congress for Consensus in Pediatrics & Child Health, 2012,
56. Захарова И. Н., Коровина Н. А., Дмитриева Ю. А. Роль метаболитов витамина D при рахите у детей. Педиатрия. 2010; 89 (3): 68–73.
57. Коровина Н. А., Захарова И. Н., Дмитриева Ю. А. Современные представления о физиологической роли витамина D у здоровых и больных детей. Педиатрия. 2008; 87 (4): 124–129.
58. Mandell LA, Marrie TJ, Grossman RF. Canadian guidelines for the initial management of community-acquired pneumonia: an evidence-based update by the Canadian infectious diseases society and the Canadian thoracic society; the Canadian community-acquired pneumonia working group. Clin Infect Dis. 2000;31:383–421. doi: 10.1086/313959.
59. FluView, CDC. 2009-2010 Influenza Season Summary. www.cdc.gov/flu/weekly/weeklyarchives2009-2010/09-10Summary.htm (vizitat 11.11.2013).
60. Implications of Antiviral Resistance of Influenza Viruses <http://cid.oxfordjournals.org/content/48/4/397.full.pdf+html> (vizitat 02.08.2012).
61. WHO Influenza Center. Report prepared for the WHO annual consultation on the composition of the influenza vaccine for the Northern Hemisphere. February 2010. MRC National Institute for Medical Research.
62. 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> (vizitat 25.03.2012).
63. Макарова З.С., Голубева Л.С. Оздоровление и реабилитация часто болеющих детей. Москва, 2004.

64. Lekcharoensuk P. et al. First whole genome characterization of swine influenza virus subtype H3N2 in Thailand. In: *Veterinary Microbiology*, 2010, 145(3-4), p. 230-244. Doi:10.1016/j.vetmic.2010.04.008.
www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0378113510001896 (vizitat 24.04.2013).
65. Guang-Wu Chen and Shin-Ru Shin. Genomic Signatures of Influenza A Pandemic (H1N1)2009 Virus. In: *EID*, 2009, Vol. 15, No. 12, p. 1897-1903. Doi: 10.3201/eid1512.090845 www.cdc.gov/eid (vizitat 23.05.2012).
66. Spînu C. et al. The significance of the influenza, ARI and SARI surveillance system in Republic of Moldova. Poster. 3rd International Influeza Meeting, Muenster, Germany. September 2nd-4th, 2012, P88.
67. WHO. Weekly epidemiological record. No. 10, 2012, 87, 81-96
<http://www.who.int/wer/2012/wer8710.pdf?ua=1> (vizitat 13.11.2014).
68. Kamps B., Hoffmann Ch. And Preiser W. Influenza Report 2006. Flying Publisher. 225 p.
http://www.ops.org.bo/multimedia/cd/2010/sri-2010-5/files/bib/Influenza_Report_2006_Sebastian_2006.pdf (vizitat 07.06.2011).
69. Principi N. et al. Role of Mycoplasma pneumoniae and Chlamydia pneumoniae in children with community-acquired lower respiratory tract infections. *Clin Infect Dis* 2001;32:1281e9.
70. Esposito S, et al. Role of atypical bacteria and azithromycin therapy for children with recurrent respiratory tract infections. *Pediatr Infect Dis J* 2005;24:438e44.
71. Esposito S, et al. Characteristics of Streptococcus pneumoniae and atypical bacterial infections in children 2-5 years of age with community-acquired pneumonia. *Clin Infect Dis* 2002;35:1345e52.
72. Esposito S, et al. Impact on respiratory tract infections of heptavalent pneumococcal conjugate vaccine administered at 3, 5 and 11 months of age. *Respir Res* 2007;8:12.
73. Bălgrădean Mihaela, Infecții severe în patologia pediatrică, Editura Universitară Carol Davila, București, 2013, 443 p.
74. Rusu Galina, Boli infecțioase la copii, Chișinău 2012,
75. Ершов Ф.И. Антивирусные препараты. Справочник. Издание второе, Москва, 2005.
76. Ершов Ф.И., Киселев О.И. Интерфероны и их индукторы (от молекул до лекарств). Москва, 2005.
77. Ершов Ф.И., Романцов Н.Г. Антивирусные препараты в педиатрии. Москва, 2005.
78. Cîrimpei L., Stratulat P., Ghinda S., Imunodeficiențele primare la copii, Chișinău 2013, 86 p.

79. Chica L., Jarrossay D., Manz M. G., Clonal type I interferon-producing and dendritic cell precursors are contained in both human lymphoid and myeloid progenitor population. *J Exp Med* 2004; 200: 1519-151524
80. Moraru E., Rugină A., Murgu A. Boli imune la copil: bazele teoretice și practice. Iași, România, Ars Longa, 2015.
81. Eršov F.I. et al. Reacții citotoxice precoce în infecțiile virale. Citokinele și inflamația, 2004 Nr. 1, p. 1-7
82. Jeleznicev G.F. Mecanismele răspunsului imun în infecția respiratorie virală acută. *Voprosy virusologii*, 2007, Nr. 4, p. 153-157
83. Jonuleit H., Schmitt E. The regulatory T cell family: distinct subsets and their interrelations. *J Immunol* 2003; 171: 6323–6326327.
84. Kiseliiov O.I. et al. Rolul limfokinelor în răspunsul imun în infecția respirator-virală. *Revista Microbiologia*, 2002, Nr. 3, p. 84-92
85. 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
86. Manjarrez-Zavala M. E., Pathogenesis of Viral Respiratory Infection in book: *Respiratory Disease and Infection - A New Insight*. 2013. Doi: 10.5772/54287
87. Newberry R.D., Lorenz R.G. Organizing a mucosal defense. *Immunol Rev* 2005; 206: 6–21.
88. Boyton R.J., Openshaw P.J. Pulmonary defences to acute respiratory infection. *Br Med Bull* 2002; 61: 1–112.
89. 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.
90. Cirimpei L., Stratulat P., Ghinda S. Imunodeficiențele primare la copii. Chișinău, 2013, 86 p.
91. Rich R.R. The human immune response. Chapter 1 in book: *Clinical immunology: Principles and Practice*. Third edition. Written by Rich R.R. 2008. P. 3-16
92. Summary of the first post-pandemic influenza season in the WHO European region: 2010-2011. WHO, 2011.
93. WHO. Weekly epidemiological record. No. 10, 2012, 87, 81-96 <http://www.who.int/wer/2012/wer8710.pdf?ua=1> (vizitat 13.11.2014).
94. Wolf D.G., et al. Association of human metapneumovirus with radiologically diagnosed community-acquired alveolar pneumonia in young children. *J Pediatr* 2010;156:115–20.

95. P. Stratulat, M. Stamatina, Algoritmi neonatali, Chişinău 2010
96. STRATULAT, P., CURTEANU, A. Capitolul "Особенности клинической, гормональной и иммунной адаптации у новорожденных, родившихся от матерей с привычным невынашиванием беременности различной этиологии. Monografia ştiinţifică colectivă «Актуальные проблемы педиатрии, неонатологии и перинатальной медицины». NP „Asociaţia Sibiriană de Consultanţi”. 2012, p. 68-84.
97. Sistemul de monitoring al sănătăţii perinatale cu utilizarea matriţei babies în republica moldova. rezultatele comparative ale anilor 2001-2013, Buletinul Academiei de Ştiinţe a Moldovei. Ştiinţe Medicale Numărul 1(42) / 2014 / ISSN 1857-0011
98. Макарова З.С., Голубева Л.С. Оздоровление и реабилитация часто болеющих детей. Москва, 2004.
99. Григорьева В.А, Мельникова И.М., Мизерницкий Ю.Л. Современные представления о роли нейроиммунных звеньев в патогенезе заболеваний органов дыхания. Российский вестник перинатологии и педиатрии, 2011-№ 4.-С.36-40.
100. Гланц С. Медико-биологическая статистика. Москва, Практика, 1999 г, 460с.
101. Донос А. А. и др. 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.
102. Мизерницкий Ю.Л. Пульмонология детского возраста: достижения, задачи и перспективы. Российский вестник перинатологии и педиатрии, 2014.-№ 2.-С.4-12.
103. Мизерницкий Ю.Л. Место макролидов в современной терапии внебольничной пневмонии у детей. Consilium medicum, 2011.-№ 4.-С.18-21.
104. Мизерницкий Ю.Л., Мельникова И.М. Частые острые респираторные заболевания у детей: современные представления. Российский вестник перинатологии и педиатрии, 2009 -№ 3.-С.7-13.
105. Мизерницкий Ю.Л., Клинико-иммунологические особенности аллергических бронхолегочных заболеваний у детей с грибковой сенсibilizацией. Российский вестник перинатологии и педиатрии, 2012 -№ 1 -С.90-96.
106. Мизерницкий Ю.Л., Сорокина Е.В. Современные подходы к диагностике и комплексной терапии инфекций нижних дыхательных путей у детей. Фарматека, 2014 -№ 3.-С.30-37.

- 107.Неретина А.Ф., Мизерницкий Ю.Л., Олейник Е.А. Медицинская, психолого-педагогическая и социальная реабилитация детей с заболеваниями органов дыхания. Детская и подростковая реабилитация, 2011 -N 2.-С.4-10.
- 108.Хан М.А., Мизерницкий Ю.Л., Лян Н.А. Принципы и современные технологии медицинской реабилитации в детской пульмонологии. Детская и подростковая реабилитация, 2012-N 2.-С.53-62.
- 109.Шовкун В.А., Усейнова Н.Н., Мизерницкий Ю.Л. Роль нейроэндокринных процессов в формировании адаптационных реакций у детей раннего возраста, часто и длительно болеющих респираторными заболеваниями. Российский вестник перинатологии и педиатрии, 2009-N 3.-С.29-33.
- 110.М.Г. Романцов, Циклоферон в клинической пульмонологии: сборник статей. Под редакцией В.В. Ботвиньевой. СПб, 2005.
- 111.Donos A. Spînu C. „Efectul asaltului și afecțiunile respiratorii recurente la copii. Chișinău, 2015, 288 p.
- 112.Donos A. Pneumonia comunitară. Chișinău, 2015, 108 p.
- 113.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). Doi:10.1038/nri3476
- 114.Haitov R.M., Pineghin B.V. Imunomodulatorii. În: Farmacologia clinică de Cuches V.G., 2004, 620 p.
- 115.Hoffmann J, et al. (2012) Viral and Atypical Bacterial Etiology of Acute Respiratory Infections in Children under 5 Years Old Living in a Rural Tropical Area of Madagascar. PLoS ONE 7(8): e43666. doi:10.1371/journal.pone.0043666
- 116.Jeleznicev G.F. Imunitatea și infecția respiratorie virală la copii. Pediatria, 2005, Nr. 5, p. 85-93
- 117.Rudic V. Bior: studii biomedicale și clinice. Chișinău, 2007, 376 p.
- 118.Nicola Principi, Susanna Esposito. Management of severe community-acquired pneumonia of children in developing and developed countries. Thorax 2011; 66:815e822. doi:10.1136/thx.2010.142604
- 119.Альбицкий Б.Ю., Баранов А.А., Камаев И.А. Часто болеющие дети. Н. Новгород, 2003
- 120.Зинченко А.И., Паруль Д.А. Основы молекулярной биологии вирусов и антивирусной терапии. Минск, 2005.

- 121.Зрячкин Н.И., Поляков К.А. Часто болеющие дети (причины частой заболеваемости и оздоровление). Саратов, 2005.
- 122.Макарова З.С., Голубева Л.С. Оздоровление и реабилитация часто болеющих детей. Москва, 2004.
- 123.Мизерницкий Ю.Л. Пульмонология детского возраста: достижения, задачи и перспективы. Российский вестник перинатологии и педиатрии, 2014.-N 2.-С.4-12.
- 124.Баранова И.П. Актуальные вопросы инфекционной патологии у детей // Материалы конгресса педиатров-инфекционистов. М., 2003. С. 141-143.
- 125.WORLDWIDE INFLUENZA CENTRE THE FRANCIS CRICK INSTITUTE MILL HILL LABORATORY LONDON, Report prepared for the WHO annual consultation on the composition of influenza vaccine for the Southern Hemisphere 2016, 21st – 23rd September 2015, https://crick.ac.uk/media/273950/crick_sep2015_vcm_report_to_post.pdf, 116 p.,
126. Булгакова В.А., Балаболкин И.И. Острые респираторные инфекции у часто болеющих детей // Медицинский совет. 2007. № 3. С. 25-30.
- 127.Гараева С.Н., Редкозубова Г.В., Постолати Г.В. Аминокислоты в живом организме. Кишинев. 2009.- 550 с.
- 128.Дедов И.И., и др. Профилактика и лечение йододефицитных заболеваний в группах повышенного риска//Пособие для врачей. М., 2004.- 55 с.
- 129.Кускова Т. К., Белова Е. Г. Семейство герпесвирусов на современном этапе. МГМСУ, Москва, Лечащий Врач, 2004. № 5. С. 28-34.
- 130.Сильвестров В. П. Пневмония: исторические аспекты и современность //Терапевтический архив, 2003. № 9. С. 63-69.
- 131.Татаренко Ю.А. Оптимизация терапии внебольничных пневмоний у детей раннего возраста. Медицина и образование в Сибири, 2012. № 3. С.67-72.
- 132.Учайкин В. Ф., Таточенко В. К., Гаращенко Т. И. Часто болеющие дети — современный взгляд на ведение и иммунопрофилактику. Материалы интерактивного междисциплинарного симпозиума на 4-м Конгрессе педиатров-инфекционистов // Детские инфекции. 2005. т. 5. С. 65-67.
- 133.Botella-Carretero J., 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
- 134.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.

135. Учайкин В. Ф., Нисевич Н. И. Вирусные гепатиты у детей. М.: Новая волна, 2003.
136. 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.,
137. Е. А. Жукова, Особенности метаболизма эндотоксинов у детей с хроническими вирусными гепатитами и возможности терапии, 2014
138. Скулачев, В.П. Альтернативные функции клеточного дыхания / В.П. Скулачев//Соросовский Образовательный Журнал. 1998. -№8. -С. 2-7.
139. В.П. Скулачев // Соросовский Образовательный Журнал. 2001. -Том 7. - №6. -С. 4-10.
140. В.П. Шано, Е.А. Кучер, Синдром эндогенной интоксикации, Донецкий национальный медицинский университет имени М. Горького, 2011
141. Миронов П.И., Альес В.Ф. Молекулярные аспекты системного воспалительного ответа при сепсисе // Новости науки и интенсив. терапии. Анестезиология / ВИНТИ. — 2000. — №4. — С. 10–16.
142. Молчанова Л.В., Мороз В.В. Молекулярные аспекты полиорганной недостаточности: молекулы адгезии // Реаниматология и анестезиология. — 1999. — №2. — С. 10–16.
143. Глобальная стратегия ВОЗ в области рациона питания, физической активности и охраны здоровья. Утверждена Всемирной ассамблеей здравоохранения, резолюция 57.17 от 22 мая 2004 года / Врач. 2004.- №7. С. 21-22.
144. Грибакин С.Г. Роль липидов в питании детей: некоторые актуальные аспекты /С.Г. Грибакин, Н.М. Шилина// Вопр. детск. диетологии. -2005.-№3.-С. 40-46.
145. Дементьева Г.М. Задержка внутриутробного развития у новорожденных / Г.М. Дементьева// Соврем, технол. в педиатр, и детской хирургии. 2008. - С. 172-178.
146. Дерябин В.Е. Ростовые процессы у детей от рождения до 7-лет: внут-ригрупповые и межгрупповые аспекты. Док. в ВИНТИ № 234. В-05.-М., 2005.-С. 25-26.
147. Дерябин, В.Е. Стабильность структуры межиндивидуальных распределений размеров тела у детей в период роста. Док. в ВИНТИ № 1686 В. - М., - 2002. - С.11.
148. Доклад о состоянии здравоохранения в мире «Уменьшение риска, содействие здоровому образу жизни» / ВОЗ. Женева. 2002.
149. Захарова И.Н. Последствия неправильного вскармливания детей /И.Н. Захарова, Е.В. Лыкина// Вопр. соврем, педиатрии. 2007. №1. - С. 4046.

- 150.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.
- 151.Кобилова Б.Х. Медико-социальные аспекты здоровья детей первого года жизни, родившихся с замедленным ростом: дис. . канд. мед. наук / Б.Х. Кобилова. Таджикистан., 2002. - 189 с.
- 152.Щеплягина А.С. Закономерности формирования роста и развития здорового ребенка / А.С. Щеплягина // Рос. пед. журн. 2003. - №6. -С. 4-9.
- 153.Ширяева Т. Ю. Синдром пренатальной задержки роста и внутриутробное программирование его отдаленных гормонально-метаболических последствий / Т.Ю. Ширяева, М.Ф. Логачев// Лекции по педиатрии. 2002. - 467 с.
- 154.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
- 155.Barlett J.G. and Hayden F.G. Influenza A(H5N1): Will it be the next pandemic influenza? Are we ready? In: Annals of Internal Medicine 2005, Vol. 143, no. 6, pp. 460-462 <http://birdflubook.com/resources/Bartlett460.pdf> (vizitat 12.07.2009).
- 156.Альбицкий В.Ю., Баранов А.А., Камаев И. А., Часто болеющие дети. Н. Новгород, 2003,
- 157.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.
- 158.Ярцев М.Н., Яковлева К.П., Плахтиенко М.В., Иммунодефицитные состояния и иммунокомпрометированный пациент, Российский медицинский журнал, 2008.-N 2.- С.44-50
- 159.Ярцев М.Н., Яковлева К.П., Плахтиенко М.В., Клинико-лабораторная оценка иммунитета у детей и подходы к иммуномодулирующей терапии, Consilium medicum/ Педиатрия, 2006.-N 1.-С.9-13
- 160.Ярцев М.Н., Яковлева К.П., Плахтиенко М.В., Иммунная недостаточность и часто болеющие дети, Consilium medicum/ Педиатрия, 2006.-N 1.-С.13-18
- 161.Dubalari V., Spînu C. Efectul „asaltului citokinic” în pandemia gripei. În: Materialele Conferinței științifico-practice cu participare internațională „CMP Chișinău – trecut, prezent și viitor“, Chișinău, 23 octombrie 2009, p. 194-195.

162. 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> (vizitat 25.03.2012).
163. Beasley L., Pichon B., Martin S. et al. Genetic Determinants of Antibiotic Resistance in Pneumococci Causing Invasive Pneumococcal Disease in Children in Relation to the Introduction of Prevenar in the UK [Poster]. HPA Warwick conference; Warwick: HPA, 2008.
164. Chicu V., Curocichin Ch., Nemerenco Ala, Comunicarea în promovarea sănătății, în situații de risc și de criză. Ghid pentru medici de familie, Chișinău, 2009
165. Clark J.E., Hammal D., Hampton F., et al. Epidemiology of community-acquired pneumonia in children seen in hospital. *Epidemiol Infect* 2007; 135:262–9.
166. Di Ciommo V., et al. Clinical and economic outcomes of pneumonia in children: a longitudinal observational study in an Italian paediatric hospital. *J Eval Clin Pract* 2002;8:341–8.
167. Don M., Canciani M., Korppi M. Community-acquired pneumonia in children: what's old? What's new? // *Acta Paediatr.* 2010. Jun 22.
168. Dubalari V. ș.a. Monitorizarea virusologică cu caracteristica antigenică și filogenetică a tulpinilor gripale izolate în perioada postpandemică. În: *Sănătate Publică, Economie și Management în Medicină, Materialele Conferinței a VII-a a medicilor-infecționiști din Republica Moldova*, nr.5(44), 2012, p. 95-98.
169. Dubalari V. ș.a. Monitorizarea virusologică cu caracteristica antigenică și filogenetică a tulpinilor gripale izolate în perioada postpandemică. În: *Sănătate Publică, Economie și Management în Medicină, Materialele Conferinței a VII-a a medicilor-infecționiști din Republica Moldova*, nr.5(44), 2012, p. 95-98.
170. ECDC Interim Guidance. Public health use of influenza antivirals during influenza pandemics. www.ecdc.europa.eu (vizitat 13.11.13).
171. 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). Doi:10.1038/nri3476
172. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Rapid Diagnostic Testing for Influenza: Information for Health Care Professionals, 2009.
173. Community Network of Reference Laboratories (CNRL) for Human Influenza in Europe. Technical Document. Influenza virus characterisation. Summary Europe, July 2011.

http://www.ecdc.europa.eu/en/publications/Publications/1108_SUR_Influenza_virus_characterisation_July.pdf (vizitat 15.09.2012).

174. Czernichow P., Chaperon J., Le Coutour X, Epidemiologie, Ed. Masson, Paris, 2001
175. Самсыгина Г. А., Коваль Г. С., Часто болеющие дети: проблемы диагностики, патогенеза и терапии, 2005, Nr. 1
176. Fleisher T.A. Back to basics: primary immune deficiencies: windows into the immune system. *Pediatr Rev* 2006; 27: 363.
177. Volodin D.A. Disbacterioza și procesul imunopatologic. *Revista Microbiologia*, 2005, Nr. 2
178. Заплатников А.Л. Клинико-патогенетическое обоснование иммунотерапии и иммунопрофилактики вирусных и бактериальных инфекций у детей. Автореферат дисс. доктора мед. наук. Москва, 2003.
179. Spînu C. ș. a. Gripa aviară. Aspecte epidemiologice, clinice, de laborator, tratament și profilaxie. Ghid practic nr.2. MS RM, Chișinău, 2009, 91 p.
180. Zhirnov O.P. et al. Structural and evolutionary characteristics of HA, NA, NS and M genes of clinical influenza A/H3N2 viruses passaged in human and canine cells. In: *J Clin Virol*, 2009, no.45 (4), p. 322-333. Doi: 10.1016/j.jcv.2009.05.030.
181. Lindsay L.L. et al. Avian Influenza: Mixed Infections and Missing Viruses. In: *Viruses*, 2013, 5, p. 1964-1977. Doi: 10.3390/v5081964. www.mdpi.com/1999-4915/5/8/1964 (vizitat 09.12.2013).
182. WHO Global Influenza Surveillance Network. Manual for the laboratory diagnosis and virological surveillance of influenza. World Health Organization, 2011, 139 p.
183. World Health Organization and Centers for Disease Control and Prevention, Influenza Laboratory Course Manual. Atlanta, Georgia, USA, May 5-9, 2003, 300 p.
184. van Zyl G. Laboratory Findings. In: Influenza Report by Kamps B.S., Hoffmann C., Preiser W., 2006, p. 150-158. <http://www.influenzareport.com/ir/lab.htm> (vizitat 12.03.2010).
185. Beaman M., Leung M. Pandemic influenza testing at the coalface: time for reassessment? In: *Med J Aust*, 2010, 192 (2), p. 102-104. www.mja.com.au/journal/2010/192/2 (vizitat 29.11.2013).
186. Kaore N.M. et al. Laboratory Diagnosis of Novel H1N1 Virus. In: *JK Science*, Oct-December 2009, Vol. 11, No. 4, p. 172-174.
<http://www.jkscience.org/current/6+Swine+Flu+Emerging+Threats.pdf> (vizitat 12.03.2010).

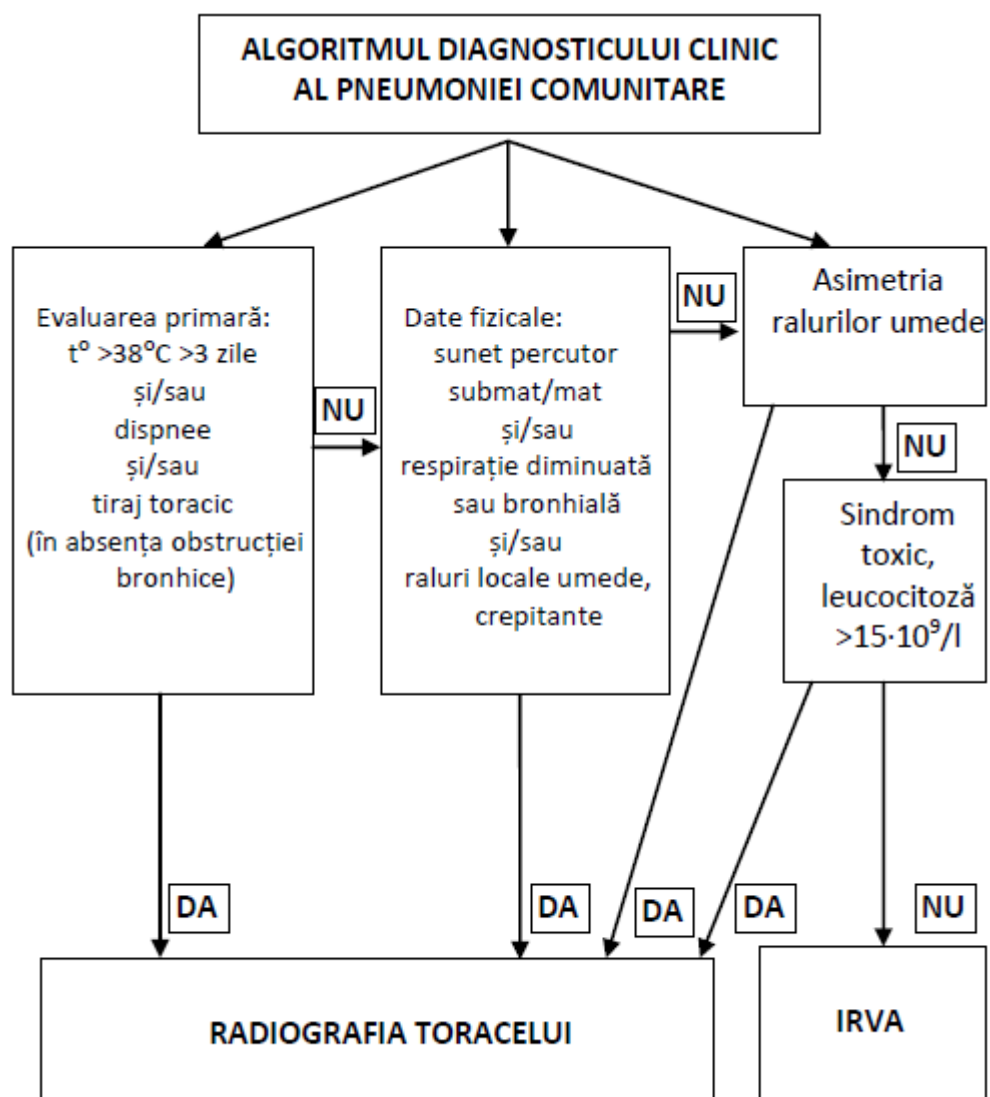
- 187.Steininger Ch. et al. Effectiveness of Revers Transcription-PCR, Virus Isolation, and Enzyme-Linked Immunosorbent Assay for Diagnosis of Influenza A Virus Infection in Different Age Groups. In: Journal of Clinical Microbiology, 2002, 40 (6), p. 2051-2056. Doi: 10.1128/JCM.40.6.2051-2056.2002.
<http://jcm.asm.org/content/40/6/2051.full.pdf+html> (vizitat 09.12.2013).
- 188.Matrosovich M. et al. Overexpression of the α -2,6-Sialyltransferase in MDCK Cells Increases Influenza Virus Sensitivity to Neuraminidase Inhibitors. In: Journal of Virology, 2003, 77 (15), p. 8418-8425. Doi: 10.1128/JVI.77.15.8418-8425.2003.
<http://jvi.asm.org/content/77/15/8418.full.pdf> (vizitat 10.10.2013).
- 189.Govorkova E.A. et al. African Green Monkey Kidney (vero) cells provide an alternative host system for influenza A and B viruses. In: Journal of Virology, 1996, 70 (8), p. 5519-5524.
<http://jvi.asm.org/content/70/8/5519.full.pdf> (vizitat 06.02.2014).
- 190.Жирнов О.П. и др. Патогенетическое действие пандемического вируса гриппа H1N1 при размножении в культурах клеток человека. В: Вопросы вирусологии, 2013, №4, стр.20-28.
- 191.Cady S.D. et al. Structure of the amantadine binding site of influenza M2 proton channels in lipid bilayers. In: Nature, 2010, vol. 463, p. 689-693. Doi:10.1038/nature08722.
www.public.iastate.edu/ (vizitat 20.11.13).
- 192.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.
- 193.Severe Influenza Burden, Pathogenesys and Management
www.isirv.org/site/images/stories/avgdocuments/Publications/nisn_options_report_dec2010.pdf (vizitat 13.11.13).
- 194.Arellano-Galindo J. et al. Point Mutations and Antiviral Drug Resistance. 2012
www.intechopen.com/pdfs/33172/InTech_Point_mutations_and_antiviral_drug_resistance.pdf (vizitat 12.11.2013).
- 195.Ferguson N.M., Galvani A.P., Bush R.M. Ecological and immunological determinants of influenza evolution. In: Nature, 2003, 422, p. 428-433. <http://amedeo.com/lit.php?id=12660783> (vizitat 16.07.2012).
- 196.Neumann G., Takeshi N., and Yoshihiro K. Emergence and pandemic potential of swine-origin H1N1 influenza virus. In: Nature, 2009; 459 (7249), p. 931-939. Doi: 10.1038/nature08157.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2873852/> (vizitat 27.07.2012).

- 197.Hurt A.C. et al. Oseltamivir resistance and the H274Y neuraminidase mutation in season, pandemic and highly pathogenic influenza viruses. In: *Drugs*, 2009, 69 (18), p. 2523-2531. Doi: 10.2165/11531450-0000000000-000000. www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19943705 (vizitat 13.11.13).
- 198.Nguyen-Van-Tam J.S., Hampson A.W. The epidemiology and clinical impact of pandemic influenza. In: *Vaccine*, 2003, 21, p. 1762-1768. Doi: 10.1016/S0264-410X(03)00069-0. http://www.researchgate.net/publication/10813306_The_epidemiology_and_clinical_impact_of_pandemic_influenza (vizitat 12.07.2009).
- 199.Kilbourne E. Influenza pandemics of the 20th century. In: *Emerg. Infect. Dis.*, 2006, 12, p. 9-14. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3291411/> (vizitat 22.09.2012).
- 200.Li D. et al. In Vivo and In Vitro Alterations in Influenza A/H3N2 Virus M2 and Haemagglutinin Genes: Effect of Passage in MDCK-SIAT1 Cells and Conventional MDCK Cells. In: *J. Clin. Microbiol.*, 2009, 47 (2), p.466-468. Doi: 10.1128/JCM.00892-08. <http://jcm.asm.org/content/47/2/466.full.pdf+html> (vizitat 13.11.2013).
- 201.Dubalari V. ș.a. Monitorizarea virusologică cu caracteristica antigenică și filogenetică a tulpinilor gripale izolate în perioada postpandemică. În: *Sănătate Publică, Economie și Management în Medicină, Materialele Conferinței a VII-a a medicilor-infecționiști din Republica Moldova*, nr.5(44), 2012, p. 95-98.
- 202.Spînu C. ș.a. Măsurile de control și răspuns la gripă realizate prin actualul sistem de supraveghere. În: *Bacteriologia, Virusologia, Parazitologia, Epidemiologia, Conferința Națională de Epidemiologie*, Iași, 10-12 noiembrie 2011, Vol. 56, C09.
- 203.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, Vol. 57, No. 2, p. 50-59
- 204.Spînu C. ș.a. Gripa pandemică A(H1N1) în Republica Moldova. În: *Buletinul AȘM, Științe medicale*, Nr. 5 (28), 2010, p. 109-119.
- 205.Масалова О.В. и др. Выявление консервативных и вариабельных эпитопов гемагглютини́на штаммов пандемического вируса гриппа A(H1N1)pdm09 с помощью моноклональных антител. В: *Вопросы вирусологии*, 2014, №3, стр. 34-40.
- 206.C. Spînu, P. Scoferță, V. Vutcariov și al. „Instrucțiuni metodice la recoltarea, prelucrarea, păstrarea și transportul materialului pentru examenul virusologic, Chișinău, 1997.
- 207.Исаков В.А., Борисова В.В., Исаков Д.В., Герпес: патогенез и лабораторная диагностика. Руководство для врачей Санкт Петербург, 1999, 192с,

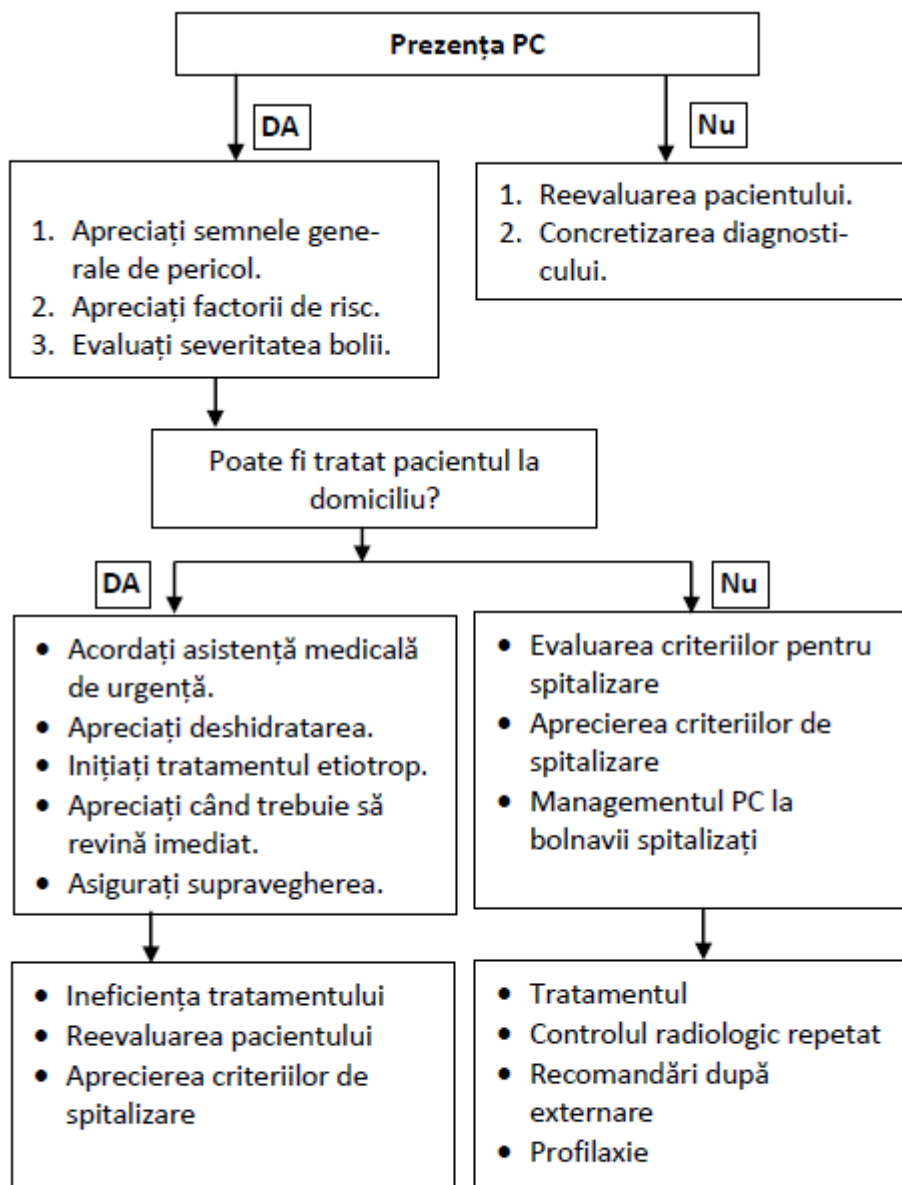
- 208.EUCAST Network Laboratories, November 2014, <http://www.EUCAST.org>
- 209.Измерение массовой концентрации химических соединений и элементов в биологических средах, Сборник методических указаний, Москва 2013, 19 с,
- 210.V. Evtodienco, etc. „Determinarea sensibilității agenților bacterieni la preparatele antimicrobiene prin metoda difuzimetrică” indicații metodice, Chișinău, 2012.
- 211.Peter Francisc, Metode cromatografice de separare și analiză, Universitatea din Timișoara, 2005.
- 212.Bahnarel I., Supravegherea de Stat a Sănătății Publice în Republica Moldova (raport național). Chișinău, 2012
- 213.Spinu C., 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.
- 214.WHO. Weekly epidemiological record. No. 10, 2012, 87, 81-96
<http://www.who.int/wer/2012/wer8710.pdf?ua=1> (vizitat 13.11.2014).
- 215.Joint WHO Regional Office for Europe/ECDC meeting on Influenza Surveillance. Report. 29-31 May, 2013, Istanbul, Turkey.
http://www.euro.who.int/__data/assets/pdf_file/0007/155509/e96072.pdf (vizitat 09.12.2013).
- 216.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. <http://www.nimr.mrc.ac.uk/documents/about/NIMR-report-Sep2013final.pdf> (vizitat 13.11.2014).
- 217.Taubenberger J.K. The origin and Virulence of the 1918 "Spanish" Influenza Virus. In: Proc Am Philos Soc, 2006, 150 (1), p. 86-112.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2720273/> (vizitat 20.07.2012).
- 218.Ordinului MS nr. 1190 „Cu privire la supravegherea epidemiologică sentinelă a pneumoniilor comunitare la copiii cu vârsta până la 5 ani” din 23.10.2013.
- 219.Киселева Е.П. Врожденный иммунитет – основа симбиотических взаимоотношений //Биохимия. – 2014. – Т.79, №12. – С.1564-1579
- 220.Новожилова Г.П., Аксенова В.М., Мозговая Л.А. Состояние перекисного окисления липидов и антиоксидантной системы в плазме, эритроцитах и слюне детей с патологией органов полости рта, отягощенной дисбиозом кишечника // [http: www.stomatburg.ru/articles/klin](http://www.stomatburg.ru/articles/klin)

- 221.Суховей Ю.Г. Функциональное состояние иммунной системы при воспалительных заболеваниях часто и длительно болеющих лиц: Автореф. дис. . докт. мед. наук. Новосибирск, 1998. 45 с.
- 222.Колесниченко Л.С., Кулинский В.И., Горина А.С., Аминокислоты и их метаболиты в крови и моче при минимальной церебральной дисфункции у детей, Вопросы медицинской химии, 1999, том: 45(1), 58-64.
- 223.Берёзов, Т.Т. Биологическая химия / Т.Т Берёзов, Б.Ф. Коровкин. -М: Медицина, 1998.- 704с.
- 224.Korppi M, et al. Aetiology of community-acquired pneumonia in children treated in hospital. Eur J Pediatr 1993;152:24e30
- 225.Clark JE, et al. Epidemiology of community-acquired pneumonia in children seen in hospital. Epidemiol Infect 2007;135:262e9.
- 226.Jeffrey Modell Fondation 2009 (National Institute of Allergy and Infections Diseases (NIAID), National Institute of Child Health and Human Development (NICHD), 2009).
- 227.Ordinul Ministerului Sănătății nr.824 din 31.10.2011 cu privire la perfectarea sistemului de supraveghere la gripă și infecțiilor acute a căilor respiratorii în RM.
228. Shi D., Allewell N. M., Tuchman M. The N-Acetylglutamate Synthase Family: Structures, Function and Mechanisms. Int J Mol Sci. 2015;16(6):13004-13022.
- 229.Merali S., Clarkson A. B. Jr. S-Adenosylmethionine and Pneumocystis. FEMS Microbiology Letters 2004;237:179-186.
- 230.Roysommuti S., Taurine cytoprotection: from cell to system. Thai Journal of Physiological Sciences, 2003;16(2):17-27.
231. Chiarla C., Giovannini I., Siegel J.H. Characterization of alpha-amino-n-butyric acid correlations in sepsis. Transl Res 2011;158:328–333;
- 232.Effros R.M. Alpha aminobutyric acid, an alternative measure of hepatic injury in sepsis? Transl Res 2011;158:326–327;
233. Wang T.J., et al. 2-Aminoadipic acid is a biomarker for diabetes risk. J Clin Invest. 2013;123(10):4309–4317;
234. Nishimura R.N., et al. Induction of cell death by L-alpha-amino adipic acid exposure in cultured rat astrocytes: relationship to protein synthesis. Neurotoxicology. 2000;21(3):313-20;
- 235.Guerriero R.M., Giza C.C., Rotenberg A. Glutamate and GABA imbalance following traumatic brain injury. Curr Neurol Neurosci Rep. 2015 May;15(5):27;

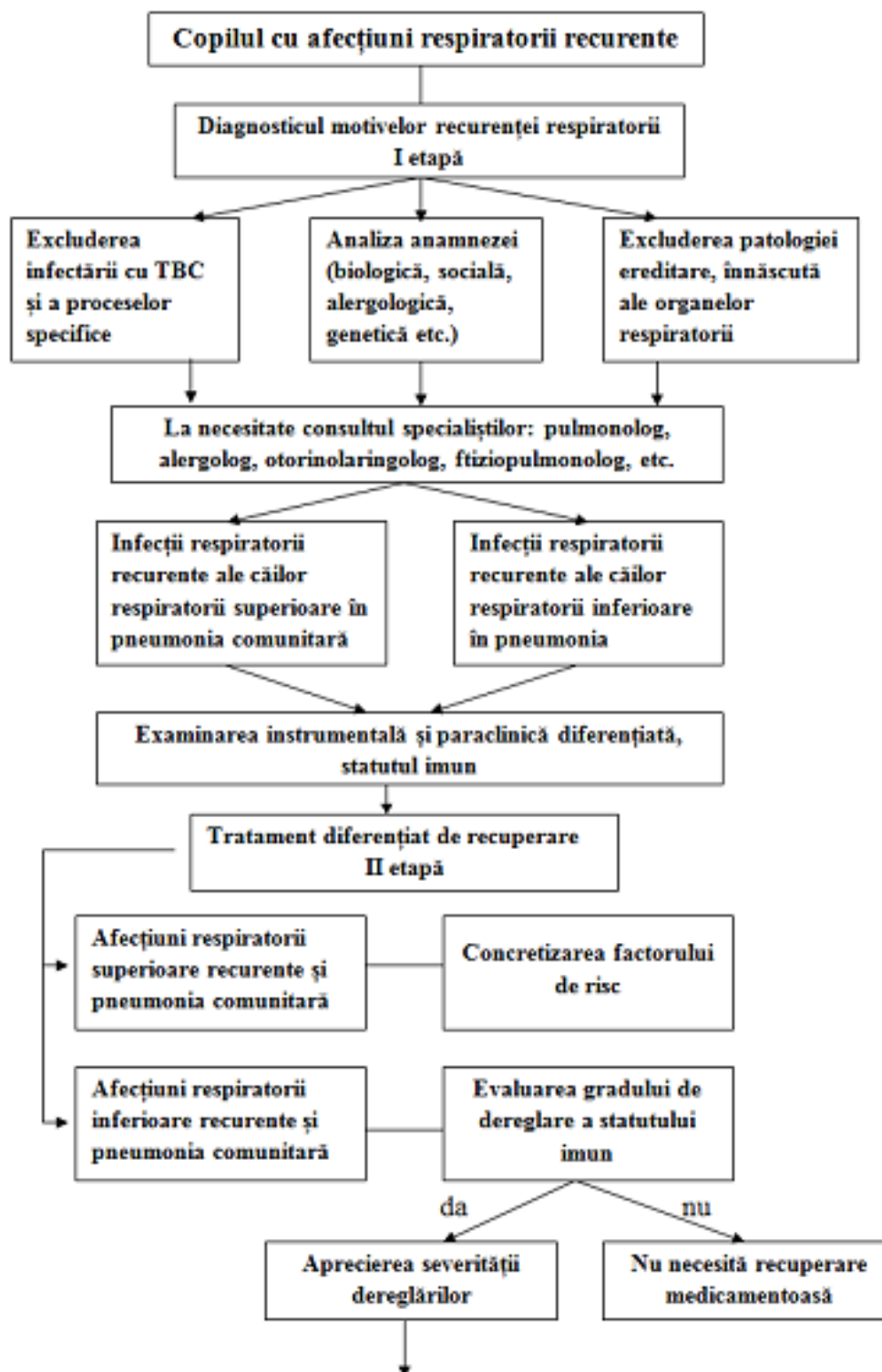
236. Report prepared for the WHO annual consultation on the composition of influenza vaccine for the Southern Hemisphere 2016, 116p., 113;
237. Mihalache D., Azoicăi D. Herpesvirusuri, Editura Cantes, Iași, 2000, ISBN 973-99449-3-0;
238. Azoicăi D. Programul național de vaccinare în contextul strategiei actuale de imunizare. În: Moraru E. "Actualități în patologia pediatrică: alergologie-imunologie, hepatologie și nutriție, vaccinology". Editura "Gr. T. Popa", Iași, 2010, 303-314;
239. Florescu L., Matei M., Bălănică G., Azoicăi D. Studiu transversal de evaluare a evoluției și a unor factori de risc la copilul născut prematur. Rev. Med. Chir. Soc. Med. Nat. Iași 2009, 113, 4, 1211-1215;
240. Stoicescu I. P., și a. Preliminary assessment of Streptococcus pneumoniae pneumonia, economical and clinical burden in Romania, Pneumonologia. 2007, 56, 3, 118-23;
241. Florescu L., și a. Methicillin-resistant Staphylococcus aureus carriage in infants with protein-energy malnutrition. Rev. Med. Chir. Soc. Med. Nat. Iași 2013, 117 (3):735-40;
242. Vremeră T., și a. Utilizarea Real Time PCR pentru testarea izolatelor clinice de Staphylococcus aureus din spitalul Clinic de Boli Infecțioase Iași, Rev. Med. Chir. Soc. Med. Nat. Iași 2011, 115 (3): 927-34;
243. Vremeră T., și a. Optimization of Triplex Real Time PCR for detecting Staphylococcus aureus mecA, pvl and nuc genes, Roum Arch Microbiol Immunol 2011, 7, 2:69-73;
244. Iancu L. Antimicrobial susceptibility testing – interpretative criteria, Ed. PIM, 2006, ISBN: 973-716-343;
245. Azoicăi D. și a. Program de formare în introducerea și analiza datelor epidemiologice (EpiData/EpiInfo) pentru optimizarea sistemului de supraveghere a bolilor infecțioase în Romania. Volumul Conferinței Științifice "Optimizarea supravegherii epidemiologice", Chișinău, 2006, 23-30;
246. ANTIMICROBIAL RESISTANCE Global Report on Surveillance, WHO Library Cataloguing-in-Publication Data, 2014;
247. ECDC SURVEILLANCE REPORT, Annual epidemiological report, Antimicrobial resistance and healthcare-associated infections, 2011, 2012, 2013, 2014.



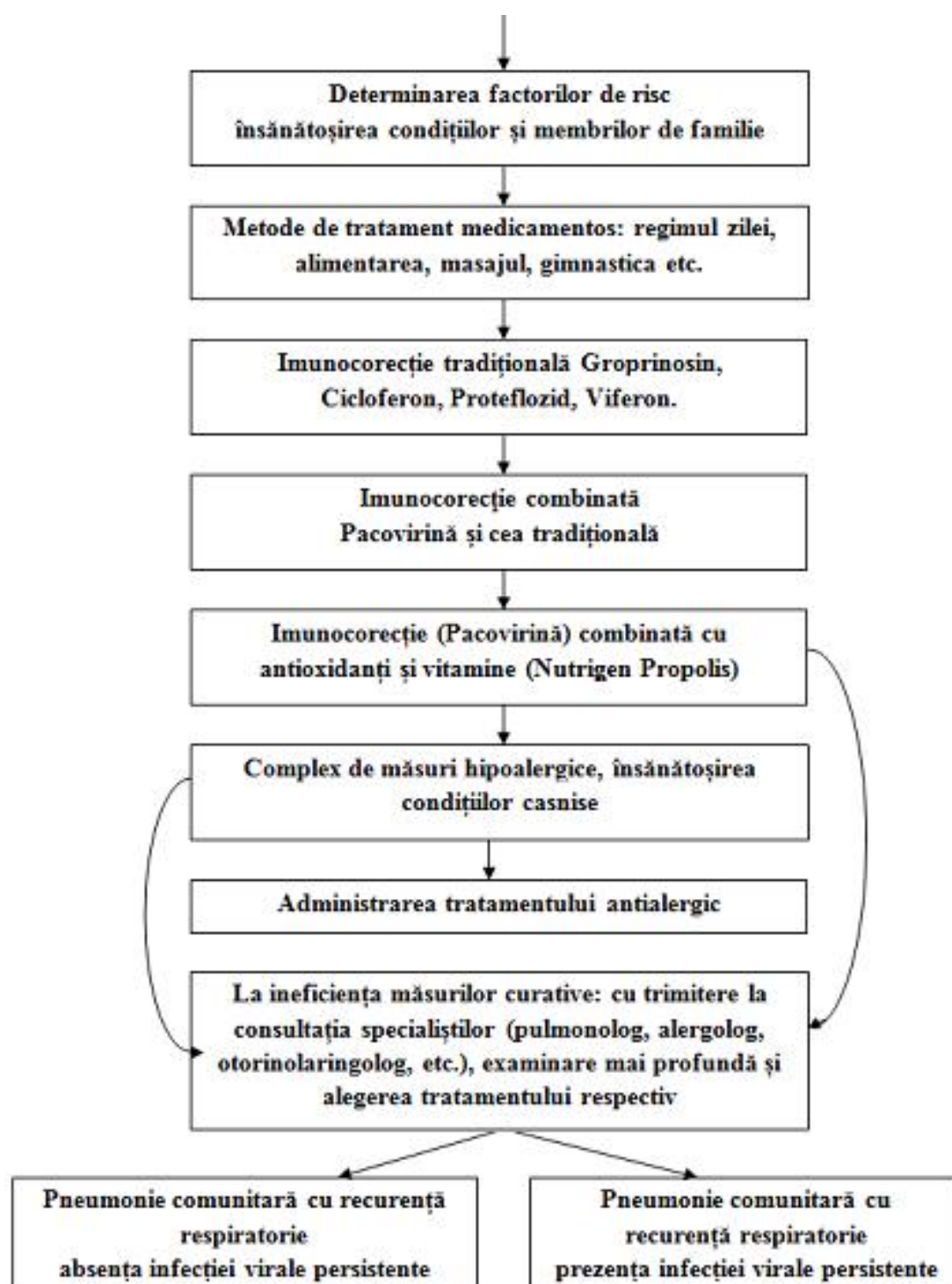
**ALGORITMUL MANAGEMENTULUI
ÎN PNEUMONIA COMUNITARĂ LA COPII**



ALGORITMUL MĂSURILOR CURATIV-DIAGNOSTICE LA COPIII CU AFECȚIUNI RESPIRATORII RECURENTE



continuare



Act de implimentare

Prin prezenta confirmăm implimentarea rezultatelor, obținute de Dna **Ala Donos**, competitoră a Departamentului Pediatrie USMF „Nicolae Testemițanu” de comun cu alți autori pe parcursul realizării temei de doctor habilitat în științe medicale: « Pneumonia comunitară la copii : particularități epidemiologice, etiopatogenetice, clinico-imunologice și programme de recuperare după cum urmează:

1. Ordinul MS nr.1190. din 2013 “ Cu privire la sistemul de supraveghere epidemiologică santinel a pneumoniilor comunitare cu monitorizarea circulației și anibioticorezistenței agenților cauzali la copiii de vârstă până la 5 ani”.
2. 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”.
3. Dispoziția MS RM nr.720d din 10.12.2015 “ Cu privire la supravegherea epidemiologică seninelă a pneumoniilor secundare bacteriene în cazurile de infecții respiratorii acute severe (SARI).
4. Ordinul MS nr. 824 din 31.10.2011 ”Cu privire la pectarea sistemului de supraveghere la gripă și infecțiile acute ale căilor respiratorii în Republica Moldova “
5. Ordinul MS nr.366 din 30.10.2009 ”Cu privire la măsurile de vigilență și răspuns la pandemia cu noul virus gripal A(H1N1)” .
6. 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”.
7. Ordinul MS nr.1088 din 30.10.2012 ” Privind vaccinarea contra gripei sezoniere către sezonul gripal 2012-2013” .
8. Ordinul MS nr.1248 din 10.11.2014 ”Privind vaccinarea contra gripei sezoniere către sezonul gripal 2014.2015.
9. Ordinul MS nr.1249 din 06.11.2013 ”Privind vaccinarea contra gripei sezoniere către sezonul gripei 2013-2014 ” .
10. Dispoziția MS nr.19-d din 25.01.2011 ”Cu privire la situația epidemiologică prin gripă în Republica Moldova”.
11. 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.”
12. 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”.

Director general, dr. hab. șt. med., profesor universitar

Centrul Național de Sănătate Publică

Ion Băhnărel



MD 782 Z 2015.01.31

REPUBLICA MOLDOVA



(19) Agenția de Stat
pentru Proprietatea Intelectuală

(11) **782** (13) **Z**
(51) Int.Cl: *A61K 31/56* (2006.01)
A61K 35/76 (2006.01)
C07J 71/00 (2006.01)

(12) BREVET DE INVENȚIE
DE SCURTĂ DURATĂ

(21) Nr. depozit: s 2014 0008 (22) Data depozit: 2013.07.16 (67)* Nr. și data transformării cererii: a 2013 0047; 2014.01.21	(45) Data publicării hotărârii de acordare a brevetului: 2014.06.30, BOPI nr. 6/2014
(71) Solicitant: CENTRUL NAȚIONAL DE SĂNĂTATE PUBLICĂ AL MINISTERULUI SĂNĂTĂȚII AL REPUBLICII MOLDOVA, MD (72) Inventatori: SPĂNU Constantin, MD; SCOFERȚA Petru, MD; SPANU Igor, MD; EDER Veronica, MD; DONOS Ala, MD (73) Titular: CENTRUL NAȚIONAL DE SĂNĂTATE PUBLICĂ AL MINISTERULUI SĂNĂTĂȚII AL REPUBLICII MOLDOVA, MD	

(54) Metodă de vaccinare contra gripei

(57) Rezumat:

Invenția se referă la medicină, în special la boli infecțioase, și poate fi utilizată pentru profilaxia gripei.

Conform invenției, metoda revendicată constă în aceea că se administrează vaccinul gripal și concomitent se administrează un remediu ce include la o capsulă: (tomatozida-5α furostan-3α, 22,26triol-3[O-β-

galactopiranozil(1→2)β-D-glucopiranozil(1→4)-β-D-galactopiranozid]-26-O-β-D glucopiranozid) – 0,05 g; celuloză microcristalină – 0,147 g; amidon de porumb – 0,100 g; stearat de magneziu – 0,003 g, cate o capsulă, cu 30 min înainte de masă, timp de 30 zile.

Revendicări: 1

MD 782 Z 2015.01.31



WORLD HEALTH ORGANIZATION
ORGANISATION MONDIALE DE LA SANTE
WELTGESUNDHEITSORGANISATION
ВСЕМИРНАЯ ОРГАНИЗАЦИЯ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ

REGIONAL OFFICE FOR EUROPE
BUREAU REGIONAL DE L'EUROPE
REGIONALBÜRO FÜR EUROPA
ЕВРОПЕЙСКОЕ РЕГИОНАЛЬНОЕ БЮРО

Head office:
5, Schejvigvej, DK-2100 Copenhagen Ø, Denmark
Telephone: +45 39 17 17 17; Fax: +45 39 17 18 18;
E-mail: postmaster@euro.who.int
Web site: <http://www.euro.who.int>

Our reference:
Notre référence:
Unser Zeichen:
См. наш номер:

PDM/kha

Your reference:
Votre référence:
Ihr Zeichen:
На Ваш номер:

Date: 18 March 2013

Dr Andrei Usatii
Minister of Health
Ministry of Health
2, Alexandri Str.
MD-2009 Chisinau
Republic of Moldova

Handwritten notes:
f. Berzan
r. Berzan
e. Berzan
f. Berzan
25.03.13

Dear Sir,

**WHO National Influenza Centre (NIC)
Virology Laboratory at the National Centre of Public Health**

I have the honour to inform you that, following the request of the Ministry for Health, the Virology Laboratory at the National Centre of Public Health in the Republic of Moldova headed by Professor Constantin Spinu in Chisinau, the Republic of Moldova has been recognized as a WHO National Influenza Centre (NIC) and a member of the WHO Global Influenza Surveillance and Response System.

Please find the enclosed Terms of Reference for the National Influenza Centres. Official recognition by WHO is for one year and will be annually reviewed based on criteria for maintaining WHO recognition and annual review of NIC compliance with the Terms of Reference.

I hope that it will be possible for the WHO to call upon the Virology Laboratory at National Centre of Public Health, Chisinau, for expertise on influenza whenever necessary and participation in the activities of the WHO Global Influenza Surveillance and Response System.

Yours very truly,

Handwritten signature: Zsuzsanna Jakab
Zsuzsanna Jakab
Regional Director

Enclosures:

- Terms of Reference for National Influenza Centres
- How to become a WHO-recognized National Influenza Centre; Description of the process for influenza laboratories in the WHO European Region

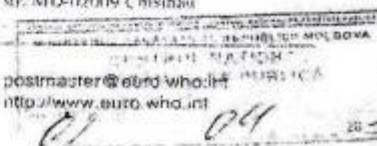
Copy for information to:

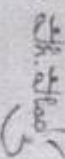
- Dr Eugenia Berzan, Head, Foreign Relations, Ministry of Health, 2, Alexandri Str., MD-2009 Chisinau, Republic of Moldova
- Dr Jarmo Habicht, WHO Representative, WHO Country Office, Republic of Moldova, 29, Sfântul Tarii Street, MD-2012 Chisinau, Republic of Moldova
- Ms Nicola Harrington, Resident Coordinator of the UN and Resident Representative of UNDP in the Republic of Moldova
- United Nations Development Programme, 31 August 1989 str. - Building 131, MD-277012 Chisinau, Republic of Moldova
- Prof Constantin Spinu, Deputy Director, National Centre for Public Health, Cozmauca 3 str, MD-02009 Chisinau, Republic of Moldova

5, Schejvigvej
DK-2100 Copenhagen Ø
Denmark

Telephone: +45 39 17 17 17
Fax: +45 39 17 18 18

E-mail: postmaster@euro.who.int
Web site: <http://www.euro.who.int>



CERTIFICAT DE ACREDITARE ȘTIINȚIFICĂ	Seria P Nr. 041	Centrul Național de Sănătate Publică	Ședul nr. 26, Aleea, 67A, Chișinău, MD 2026, municipal de înregistrare la Camera Jurisprudenței de Stat - 207006 din 11.06.2010	este acreditat(-ă) în calitate de organizație din sfera științei și învățării cu toate drepturile aferente pentru a realiza activități de cercetare, inovare și transfer tehnologic la profilul (profilurile) de cercetare:	Igienă și epidemiologie (aprecierea performanței – bine)
Certificatul acordat Centrului Național de Sănătate Publică	Organizație competitivă pe plan internațional (categoria B)	În baza Hotărârii Comitetului de acreditare a organizațiilor din sfera științei și învățării a Comitetului Național pentru Acreditare și Asesare nr. MC-2011-2 din 15 decembrie 2010, publicată în Monitorul Oficial al Republicii Moldova nr. 1-4 (3797-3800) din 7 ianuarie 2011, art. 39	Eliberat la 02 iunie 2011, nr. 70 Valabil până la 15 decembrie 2015	Președinte al CNAS  Valeriu CANTIR, academician	Secretar științific al CNAS  Gheorghe GLABCHIL, profesor universitar

Sistemul de management al calității, bazat pe cerințele standardelor internaționale

În scopul asigurării bunăstării sănătății publice și sănătății populației, printre cele mai importante obiective ale Serviciului de Supraveghere de Stat a Sănătății Publice (SSSSP) din Republica Moldova se numără și asigurarea calității serviciilor de sănătate publică, prestate persoanelor juridice și fizice.

În acest context, Centrul Național de Sănătate Publică (CNSP), fiind parte componentă a acestui Serviciu pentru atingerea obiectivului menționat a implementat și gestionează funcționarea Sistemului de management al calității, bazat pe cerințele standardelor internaționale: ISO 17025 „Cerințe generale către competența laboratoarelor de încercări și etalonări” și ISO 15189 „Laboratoare medicale. Cerințe pentru calitate și competență”.

Având în componența sa Centrul de Încercări de Laborator, în conformitate cu ISO 17025/ISO 15189, CNSP este acreditat în sistemele naționale de acreditare în sănătate și în domeniul conformității produselor; ale Organizației Mondiale a Sănătății (OMS) în domeniul diagnosticului de laborator al unor maladii transmisibile.

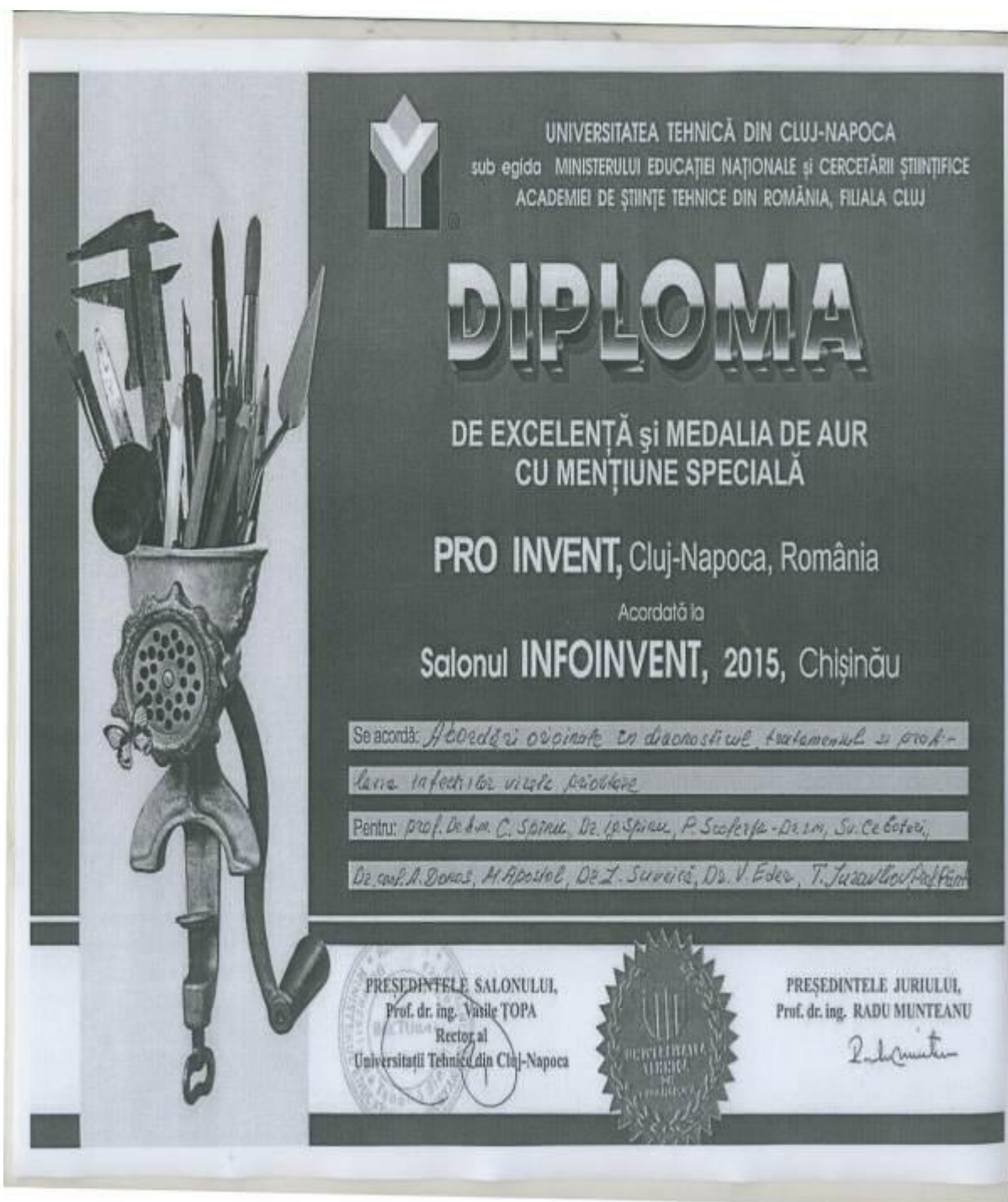
Recunoaștere la nivel național. Acreditările CNSP:

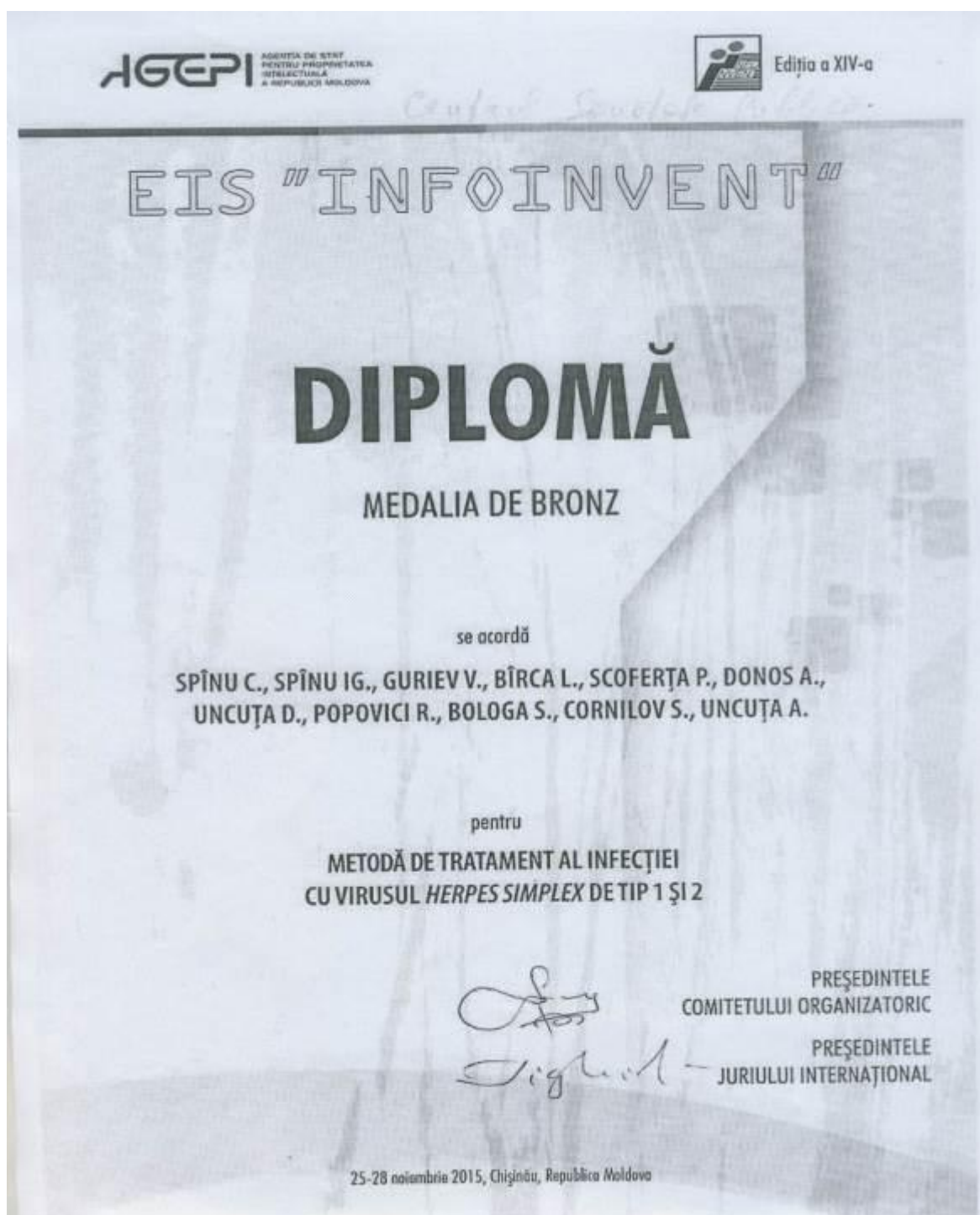
- 1. Acreditare În Consiliul Național de Evaluare și Acreditare în Sănătate (Certificat Nr. 2293 din 24.10.2014. Valabil 5 ani (24.10.2019).
- 2. Acreditare în Centrul Național de Acreditare din Republica Moldova (MOLDAC) (Certificat Nr. LÎ-044 , Valabil 4 ani, 16.02.2018).
- 3. Acreditare Științifică, Certificat seria P nr. 041 din 02.06.2011, valabil până la 15.12.2015.

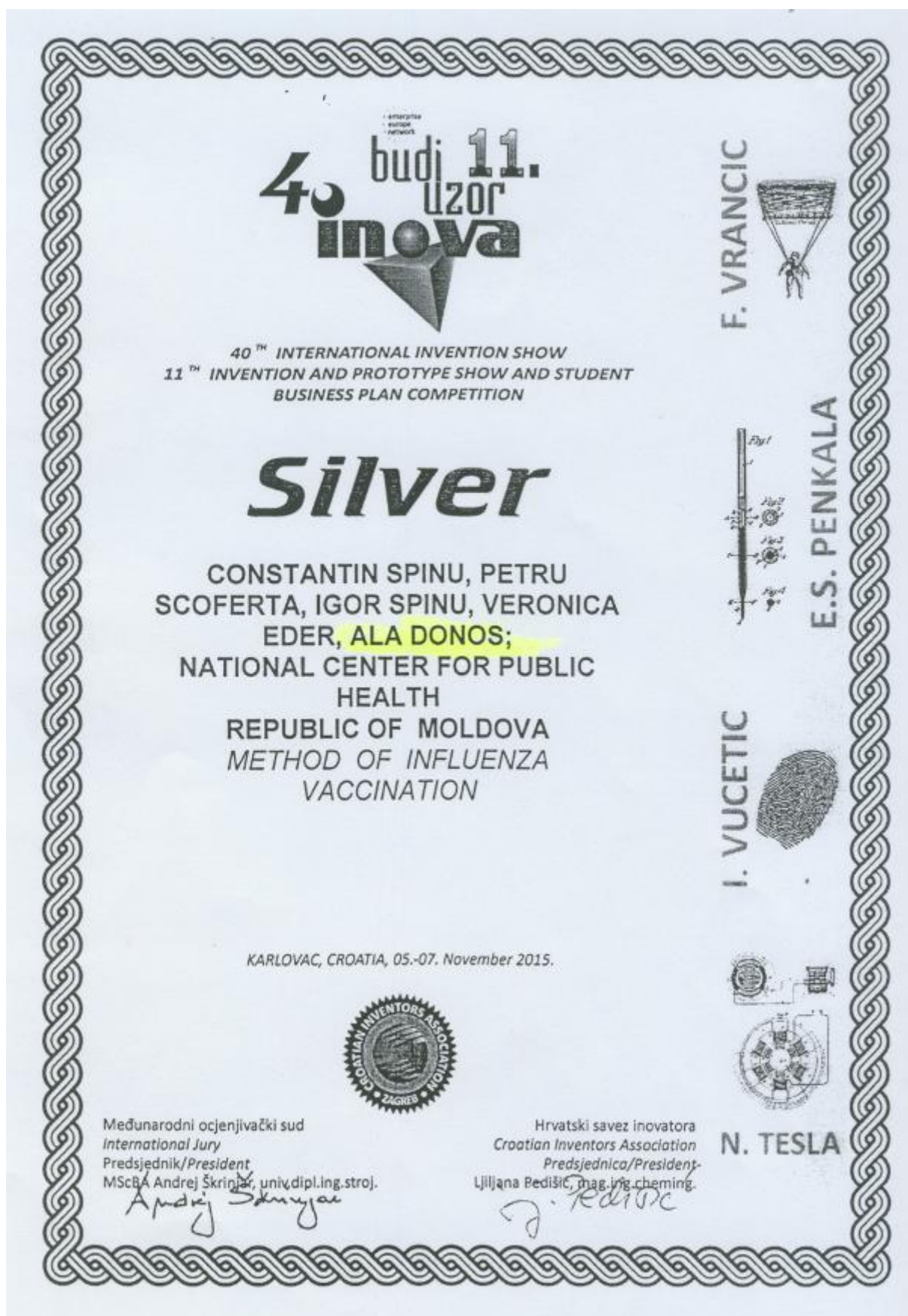
Recunoaștere internațională ca laboratoare regionale. Acreditările de către OMS:

- 1. Acreditarea OMS pentru diagnosticul poliomielitei (a. 2015) European Regional Polio Laboratory Network .
- 2. Acreditarea OMS pentru diagnosticul rubeolei și rujeolei (a. 2014) European regional Measles/Rubella Laboratory Network .
- 3. Acreditare OMS pentru diagnosticul gripei WHO Global Influenza Surveillance and Response System (GISRS) (a. 2013)- National Influenza Centre (NIC) RM

Activitatea specialiștilor CNSP, în domeniul asigurării funcționării și gestionării corecte a Sistemului de management al calității, bazat pe cerințele standardelor internaționale, se află la controlul permanent al administrației.









NATIONAL INSTITUTE OF INVENTICS,
JASSY, ROMANIA

Diploma GOLD MEDAL

INVENTICA 2015
with special mention of the jury

Offered Mr / Ms

C.SPÎNU, IG. SPÎNU, V.GURIEV, L. BIRCA, P.SCOFERȚA,
A. DONOS, D. UNCUȚA, R.POPOVICI,
S.BOLOGA, S. CORNILOV, A. UNCUȚA, V. BONDARENCO

METHOD OF HERPES SIMPLEX VIRUS (HSV ½) TREATMEN

in recognition of high scientific contribution
and loyalty to

THE XIX-TH INTERNATIONAL EXHIBITION
OF RESEARCH, INNOVATION AND
TECHNOLOGICAL TRANSFER

"INVENTICA 2015"

Iasi, Romania, June 24 -26 , 2015



PRESIDENT
INVENTICA 2015
Prof. Boris PLAHTEANU PhD

GENERAL MANAGER
NATIONAL INSTITUTE OF INVENTICS
Prof. Neculai SEGHEDEIN PhD



NATIONAL INSTITUTE OF INVENTICS,
JASSY, ROMANIA

Diploma GOLD MEDAL

INVENTICA 2015
with special mention of the jury

Offered Mr / Ms

**IG. SPINU, C. SPINU,
V. GURIEV, A. DONOS, O. SAJEN**

**NEWS IN THE TREATMENT AND
PROPHYLAXIS OF VIRAL INFECTIONS**

in recognition of high scientific contribution
and loyalty to

**THE XIX-TH INTERNATIONAL EXHIBITION
OF RESEARCH, INNOVATION AND
TECHNOLOGICAL TRANSFER**

"INVENTICA 2015"

Iasi, Romania, June 24 -26 , 2015



PRESIDENT
INVENTICA 2015
Prof. Boris PLAHTEANU PhD

GENERAL MANAGER
NATIONAL INSTITUTE OF INVENTICS
Prof. Neculai SEGHEDEIN PhD



INSTITUTUL NAȚIONAL
DE INVENTICĂ,
IAȘI, ROMANIA

Diploma

CUPA

MARELE PREMIU

AL INSTITUTULUI NAȚIONAL

DE INVENTICĂ, IAȘI

Se ofera
Prof. univ., Dr. hab. med., Constantin SPINU
cu echipa

Igor SPINU, Vladimir GURIEV, Petru SCOFERTA, Maria ISAC, Octavian SAJEN
Veronica EDER, Olga BURDUNIUC, Radu COJOCARU, Stela GHEORGHITA,
Ludmila BIRCA, Ala DONOS, Tatiana JURAVLIOV, Stela CORNILOV.

pentru invențiile prezentate în cadrul celei de
A XII-A EDIȚIE A SALONULUI INTERNAȚIONAL
AL CERCETĂRII, INOVĂRII ȘI INVENTICII

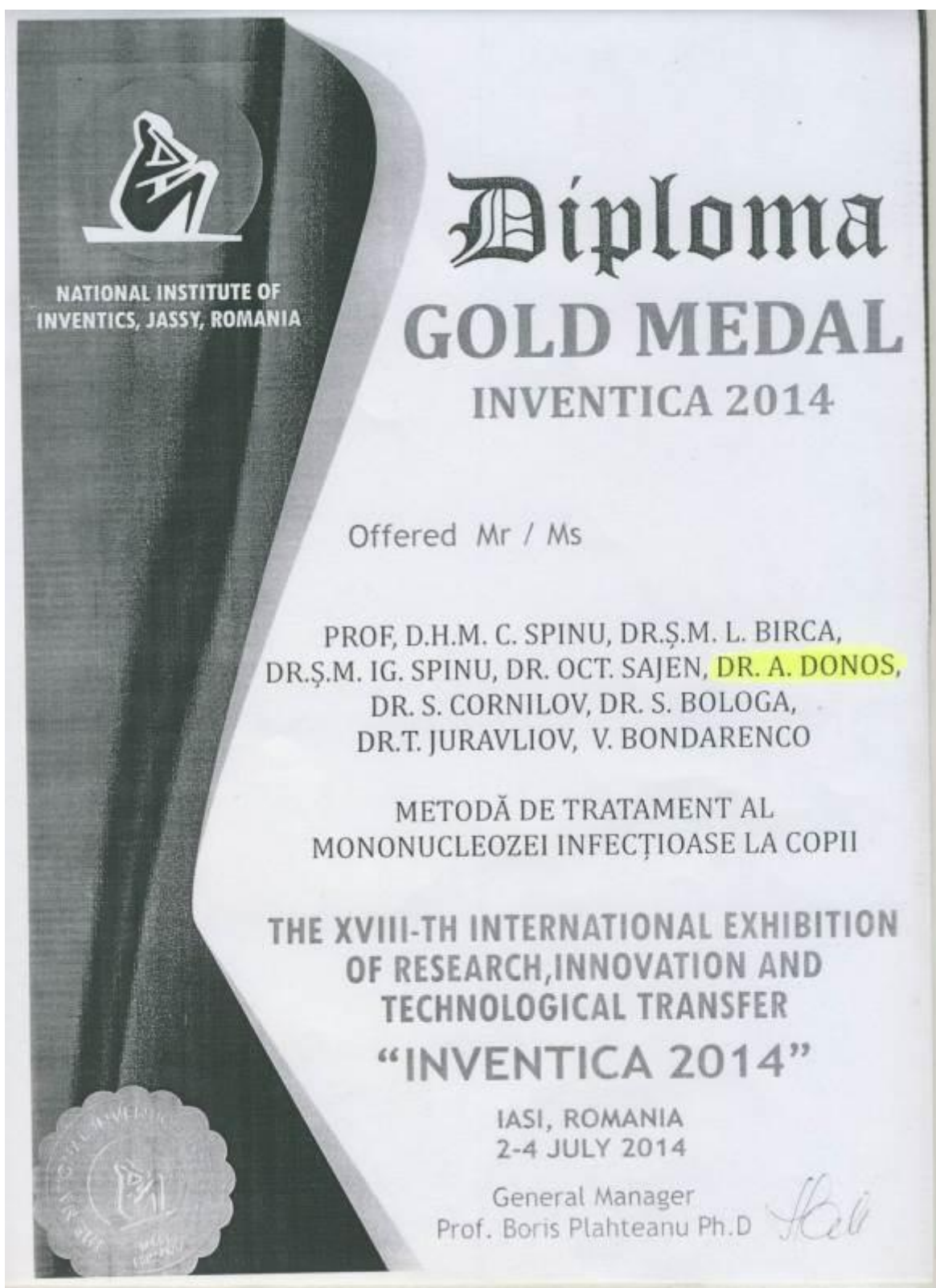
“PRO INVENT 2014”

Cluj - Napoca, ROMANIA

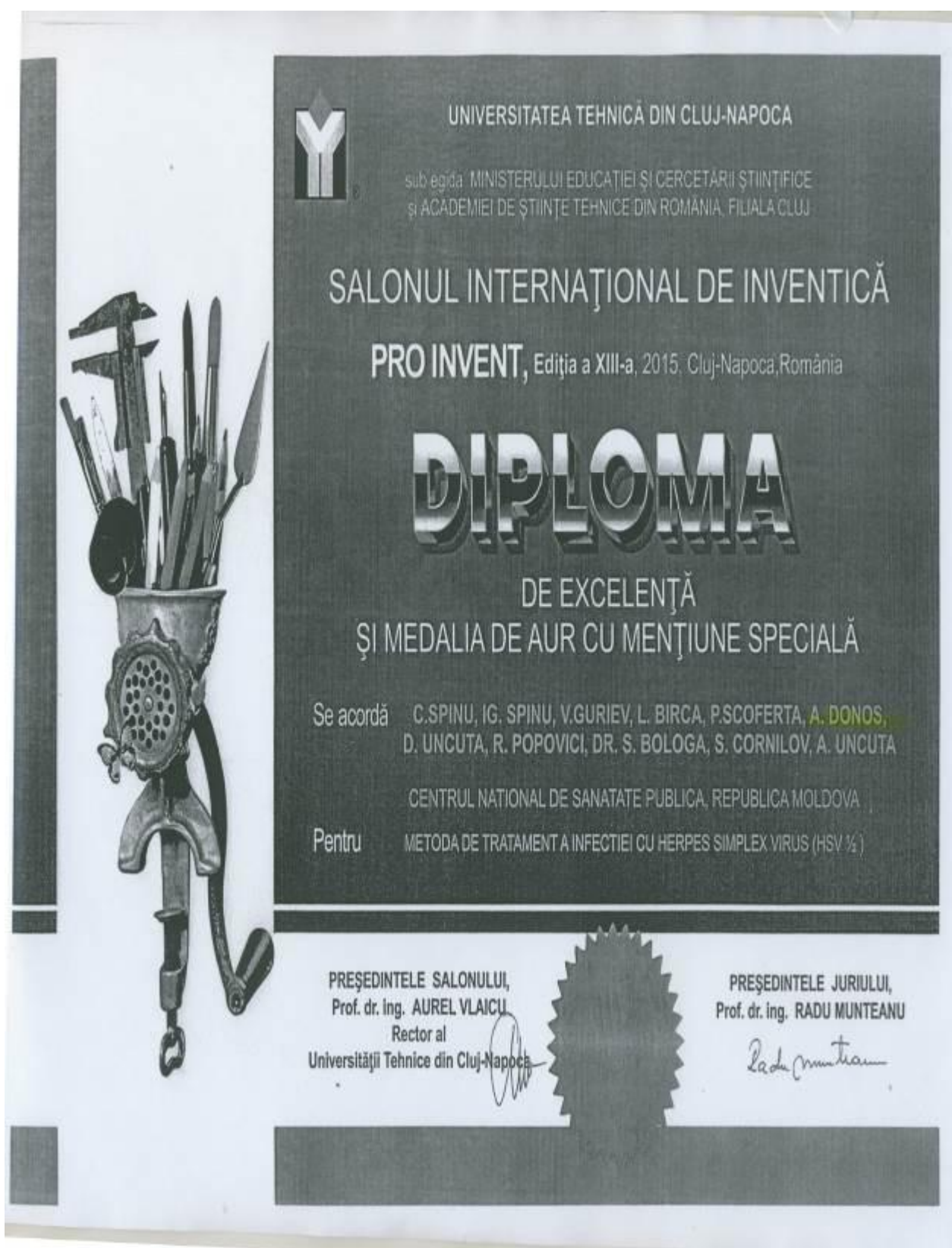
19-21 MARTIE 2014

General Manager
Prof. Boris Plahteanu Ph.D













DECLARAȚIA PRIVIND ASUMAREA RĂSPUNDERII

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

DONOS AIA

Data

CURRICULUM VITAE

INFORMAȚII PERSONALE

DATA ȘI LOCUL NAȘTERII

DONOS ALA

18 mai 1956

Raionul Edineț, s. Fetești,

Republica Moldova

Republica Moldova

CETĂȚENIA:

LOCUL DE MUNCĂ, FUNCȚIA

Conferențiar universitar, Departamentul Pediatrie,
USMF „Nicolae Testemițanu”.



EXPERIENȚA PROFESIONALĂ

Medic – pediatru de circumscripție în or-l Rîșcani, Republica Moldova.

1982 Vice-director medical al medicului șef raional Rîșcani al serviciului mamă și copil

1986 Doctorat, Institutul de Cercetări Științifice în domeniul Pediatriei și Chirurgiei Pediatriche, Moscova, Rusia.

1990 Susținerea cu succes a tezei de doctor în științe medicale „Starea de sănătate și imunologică a copiilor din zonele poluate cu nitriți și nitrați” Institutul de Cercetări Științifice în domeniul Pediatriei și Chirurgiei Pediatriche, Moscova, Federația Rusă.

1990-1998 Asistent universitar, USMF „Nicolae Testemițanu”.

1990-1995 Consiliul de Experti al Ministerului Sănătății Republicii Moldova, secretar științific; specialist principal în asistența medicală primară al Ministerului Sănătății al Republicii Moldova.

2001-2004 Șef-catedra la catedra „Pediatrie – Semiologie și Puiericultură” USMF „Nicolae Testemițanu”.

2003 Program național de imunizare – pregătirea materialelor și implementarea programului în Republica Moldova.

2004 Curs de formare Pro Didactica „Medicina bazată pe dovezi”, Chișinău.

2004 Stagiul medical-didactic la Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie „Gh. T. Popa”, Iași, România.

2004 Curs de perfecționare la Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie „Gh. T. Popa” „Electrocardiografia în practica pediatrică”, Iași, România.

2004 Curs de instruire ca Facilitator Național în Programul Național al Ministerului Sănătății „Conduita integrată a maladiilor la copii”, cu suportul UNICEF Moldova.

2005 Curs Internațional de instruire „Comunicarea interpersonală și reconcilierea în practica medicală”, Chișinău, Moldova, SUA - UNICEF.

2005 Expert în Comisia de Acreditare în Sănătate (CNAM). Seminar – Internațional în pedagogie medicală „Pedagogia medicală cu predarea în grupele francofone” Craiova, România.

2005 Stagiul profesional - didactic în Centrul Universitar „Roberte Debres” or. Angers, Franța.

2007 Curs de perfecționare „Dezvoltarea neuropsihică a copilului de vârstă mică”, Grecia, Nei Pori (12-22 august).

2007 Consfătuirea de Revistă/ Planificarea implementării Programului Național „Conduita Integrată a Maladiilor la Copii” (CIMC) MS, UNICEF, OMS, USMF „Nicolae Testemițanu” raport.

2007 Expert în grupul de lucru la pregătirea materialelor Proiectului Național „Crearea la nivel național a unei rețele profesionale de prevenire a abandonului și instituționalizării copiilor de vârste 0-7 ani, cu suportul UNICEF.

2008 Facilitator Național în promovarea Programului Național „Crearea la nivel național a unei rețele profesionale de prevenire a abandonului și instituționalizării copiilor de vârste 0-7 ani, cu suportul MS, Ministerul Protecției Sociale, Familiei și Copilului, UNICEF.

2011 „Education international consensus on respiratory medicine in pediatrics”.

Abano-Terme, Italia, 27-31 mai.

2013 „Educational congress and mastercourse”. Lyon, France, 19-22 september.

2014 abilitate cu drept de conducător (consultant) de doctorat (Consiliul Național pentru Acreditare și Atestare, Hotărârea nr.AT 1/8-1 din 13 februarie 2014).

2015 îndrumător de doctorat

EDUCAȚIE ȘI FORMARE

1973 absolvirea școlii medii din s. Glinoiaia, r-l Edineț cu mențiune

1986-1989 Doctorat, Institutul de Cercetări Științifice în domeniul Pediatriei și Chirurgiei Pediatriche, Moscova, Rusia.

1991 Cercetarea în doctorat cu genericul „Starea de sănătate și imună a copiilor din zone cu poluare a mediului cu nitriți și nitrați”; Diploma de doctor în științe medicale (KD nr. 034226, eliberată, Moscova).

2004 Curs de formare Pro Didactica „Medicina bazată pe dovezi”, Chișinău.

2004 Stagiul medical-didactic la Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie „Gh. T. Popa”, Iași, România.

2004 Curs de perfecționare la Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie „Gh. T. Popa” „Electrocardiografia în practica pediatriei”, Iași, România.

2005 Seminar – Internațional în pedagogie medicală „Pedagogia medicală cu predarea în grupele francofone” Craiova, România.

2005 Stagiul profesional-didactic în Centrul Universitar „Roberte Debres” or. Angers, Franța.

2011 „Education international consensus on respiratory medicine in pediatrics.” Abano-Terme, Italia, 27-31 mai.

2013 „Educational congress and mastercourse”. Lyon, France, 19-22 september.

REALIZĂRI ÎN CERCETARE

Cercetarea în doctorat cu genericul „Starea de sănătate și imună a copiilor din zone cu poluare a mediului cu nitriți și nitrați”; Diploma de doctor în științe medicale (KD nr. 034226, eliberată, Moscova).

2013 Brevet de invenție Nr. 782 Y, 2013 „Metodă de vaccinare contra gripei”

2014 Brevet de invenție Nr. S 0091/2014 „Metodă de tratament a meningitei enterovirale la copii”.

2014 Brevet de invenție Nr. S 0090/2014 „Metodă de tratament a hepatitei virale B cronice cu sindrom de colestază la copii”.

2015 Brevet de invenție Nr. S 0006/2015 „Metodă de tratament a infecției cu herpes simplex virus (HSV ½)”.

2015 Operă științifică Nr. 1502/2015 „Actualități în tratamentul și profilaxia infecțiilor virale”.

La tema tezei de doctor habilitat: „Pneumonia comunitară la copii: particularități epidemiologice, etiopatogenetice, clinico-imunologice și programe de recuperare” – 61 lucrări științifice.

COMPETENȚE PERSONALE

COMPETENȚE ORGANIZAȚIONALE /SUPLIMENTAR LA FUNCȚIILE DEȚINUTE:

Manageriale:

- Vice-director medical în serviciul de ocrotire a sănătății mamei și copilului al medicului șef al raionului Râșcani.
- Consiliul de Experți al Ministerului Sănătății Republicii Moldova, secretar științific; specialist principal în asistența medicală primară al Ministerului Sănătății al Republicii Moldova.
- Șef catedră – și interimar la catedra „Pediatrie – Semiologie și Puiericultură” USMF „Nicolae Testemițanu”.
- Expert în Comisia de Acreditare în Sănătate (CNAM).

- Expert în grupul de lucru la pregătirea materialelor Proiectului Național „Crearea la nivel național a unei rețele profesioniste de prevenire a abandonului și instituționalizării copiilor de vârste 0-7 ani, cu suportul UNICEF“.
- Facilitator Național în promovarea Programului Național „Crearea la nivel național a unei rețele profesioniste de prevenire a abandonului și instituționalizării copiilor de vârste 0-7 ani”, cu suportul MS, Ministerul Protecției Sociale, Familiei și Copilului, UNICEF“.
- Facilitator Național în promovarea Programului Național „Conduita Integrată a Maladiilor la Copii”, Ministerul Sănătății, UNICEF.

PARTICIPAREA LA PROIECTE, GRANTURI DE CERCETARE SAU TRANSFER TEHNOLOGIC

- Cercetarea multicentrică a rezistenței antimicrobiene a germenilor clinici: *S. pneumoniae*, *H. influenzae*, *Streptococcus pyogenes* și *M. catarrhalis* în Republica Moldova.
- Proiectul Biroului Regional European OMS „Implementarea sistemului de supraveghere epidemiologică santinelă în infecția rotovirală”.
- Estimarea impactului implementării imunizării cu vaccinul rotoviral de către misiunea Organizației Mondiale a Sănătății

PARTICIPĂRI LA FORURI ȘTIINȚIFICE NAȚIONALE ȘI INTERNAȚIONALE:

- Congresul al V-lea al Pediatriilor și Neonatologilor din Republica Moldova cu participare Internațională, 28–30 octombrie, 2009, Chișinău.
- Conferința științifico-practică „Actualități în patologia respiratorie la copii și adolescenți”, 27 – 28 aprilie, 2011, or. Voronej, Rusia.
- Expoziția Internațională Specializată MoldExpo, Ediția a XVII-ea, 13–16 septembrie 2011, Chișinău.
- Conferința științifico-practică Națională cu participare Internațională „Actualități în pneumologia pediatrică”, 2011, Chișinău.
- Congresul Internațional Anual al Institutului de Cercetări
- „Acad. I. Hăulică” „Corelații morfofiziologice în patologia umană”, ediția II, 4 – 6 noiembrie, 2011, Iași, România.
- Congresul Național de Pediatrie cu participare Internațională, 28 septembrie – 1 octombrie, 2011, București, România.
- „Education international consensus on respiratory medicine in pediatrics“. Abano-Terme, Italia, 27-31 may 2011.
- Conferința științifico-practică Națională cu participare Internațională „Maladiile bronhoobstructive la copii“, consacrată profesorului universitar dr. hab. med., Victor Ghețu, 27 aprilie, 2012, Chișinău.
- Congresul 11 al Pediatriilor din Rusia „Tehnologii inovatoare în Pediatrie și Chirurgie Pediatrică“, 23-25 octombrie, 2012, Moscova, Rusia.
- International Conference and a Course for Physicians Thoracic Radiology. 25-27 april, Sanct-Petersburg, 2012.
- The 2nd Global Congress for „Consensus in pediatrics & Child Health“, 17-20 may 2012, Moscow, Russia.
- Materialele Congresului IV al Pediatriilor CSI „Copilul și Societatea: Probleme de sănătate, creștere și alimentare“. 26 aprilie 2012. Lvov, Ucraina.
- 4th International Medical Congress of Students and Young Doctors, MedEspera, 17-19 may, Chișinău, 2012.
- The European Academy of Paedrics paediatric section of UEMS (european union of medical specialists) 2013 educational congress and mastercours, 19-22 september, 2013 Lyon, France.

- A II-a Conferință Medicală Internațională: „Sistemul de terapie cu lumina Bioptron, implementarea în practica medicală”, 28 martie, 2013, Chișinău.
- Congresul V al Federației Pediatriilor Țărilor CSI, Congresul VI al Pediatriilor și Neonatologilor din Republica Moldova, 22-24 mai 2013, Chișinău.
- The XIXth Session of the Balcan Medical days and the second Congress of Emergency Medicine of the Republic of Moldova, Actualities and Controversies in Emergency Medicine, 2013.
- Conferința Națională de Pediatrie „URGENTE ÎN PEDIATRIE. BOLI CRONICE LA COPIL”. 3-6 aprilie 2013, 2014, 2015, București, România.
- Conferința Zilele Pediatrie Iașene, 22-24 mai 2015, Iași, România.
- Salonul Internațional al Cercetării, Inovării și Transferului Tehnologic PRO INVENT, ediția a XII-a, 2014 (Cluj-Napoca, România).
- Salonul Internațional al Cercetării, Inovării și Transferului tehnologic INVENTICA - 2014 (Iași, România).
- Salonul Internațional al Cercetării, Inovării și Transferului Tehnologic PRO INVENT, ediția a XIII-a, 2015 (Cluj-Napoca, România).
- Salonul Internațional al Cercetării, Inovării și Transferului Tehnologic INVENTICA - 2015 (Iași, România).

PARTICIPĂRI ÎN ACTIVITĂȚI DE EXPERTIZĂ, CONSULTANȚĂ, ACTIVITĂȚI EDITORIALE:

- Consiliul de Experți al Ministerului Sănătății Republicii Moldova, secretar științific; specialist principal în asistența medicală primară al Ministerului Sănătății al Republicii Moldova.
- Membrul Asociației Pediatriilor și Neonatologilor din RM.
- Membrul Asociației Pediatriilor din România.
- Membrul Asociației Pulmonologilor din Federația Rusă.
- Membru al Academiei Europene de Pediatrie 2015.

ALTE ABILITĂȚI PROFESIONALE:

- Expert în grupul de lucru la pregătirea materialelor Proiectului Național „Crearea la nivel național a unei rețele profesionale de prevenire a abandonului și instituționalizării copiilor de vârste 0-7 ani, cu suportul UNICEF”.
- Facilitator Național în promovarea Programului Național „Crearea la nivel național a unei rețele profesionale de prevenire a abandonului și instituționalizării copiilor de vârste 0-7 ani, cu suportul MS, Ministerul Protecției Sociale, Familiei și Copilului, UNICEF”.
- Facilitator Național în implementarea și promovarea proiectului „Conduita Integrată a Maladiilor la Copii”, OMS, UNICEF Moldova.
- „Estimarea impactului implementării imunizării cu vaccinul rotoviral de către misiunea Organizației Mondiale a Sănătății” – coordonator local de implementare.

PREMII ȘI MENȚIUNI:

1. Medalii de Aur la Salonul Internațional al Cercetării, Inovării și Transferului Tehnologic PRO INVENT, ediția a XII-a, 2014, (Cluj-Napoca, România).
2. Medalii de Aur la Salonul Internațional al Cercetării, Inovării și Transferului Tehnologic INVENTICA – 2014, (Iași, România).
3. Medalii de Aur la Salonul Internațional al Cercetării, Inovării și Transferului Tehnologic PRO INVENT, ediția a XII-a, 2015, (Cluj-Napoca, România).
4. Medalii de Aur la Salonul Internațional al Cercetării, Inovării și Transferului Tehnologic INVENTICA – 2015, (Iași, România).

DATELE DE CONTACT:



Stradela Avicena 4/1, mun. Chișinău, cod poștal: 2025,
Republica Moldova



(+373)22-22-04-32, (+373)692-66-225



ala.donos@usmf.md, aladonos@rambler.ru